

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme
MASTER

Thème

**Epidémiologie rétrospective des maladies
rénales génétiques en pédiatrie de Bejaia**

Présenté par :

FELFEL Leticia & OUMSALEM Alicia

Soutenu le : 30 juin 2024 à 16 :30 Salle 28

Devant le jury composé de :

Mme BERBOUCHA Epse RAHMANI M.	MAA	Présidente
Mme CHERAFT Epse BAHLOUL N	MCB	Promotrice
Mme KENDI Epse KARA S	MCB	Co-promotrice
Mme AHMANE Epse MEGHERBI H.	Pre	Co-promotrice
Mme KARTOUT Epse BENMESSAOUD Y	MCB	Examinatrice

Année universitaire : 2023 / 2024

Dédicaces

Je dédie cet humble travail aux personnes qui m'ont épaulé au long de mon parcours académique, ce chemin qui n'était guère facile à traverser seul, mais qui l'est devenu grâce à la présence de ces êtres qui me sont chers.

À ma précieuse mère, ma tante aimante à ma douce grand-mère et à mon cher père, durant cette période des moins évidentes pour moi Vos encouragements étaient l'une des raisons pour lesquels je n'ai jamais rebroussé chemin. Ce travail n'aurait nullement vu le jour si ce n'était pour votre soutien inconditionnel, je tiens donc à vous dédier mes louanges que chacun d'entre vous mérite.

*À mes ami.e.s qui ne sont pas nombreux/ses mais tout de même précieux, vous qui n'aviez cessé de me soutenir par votre humour et
Amour amical malgré mes absences, votre sincère amitié me redonnait le sourire et me procurait l'énergie nécessaire pour aller de L'avant, vous n'avez qu'égayé avec votre caractère attrayant les moments durs que je traversais vous qui aviez eu les mots justes, ces mots qui me sont allés droit au cœur, je demeurerai toujours reconnaissante de partager cette camaraderie fusionnelle et profondément réciproque avec vous que vous soyez des ami.e.s de longue date ou des rencontres hasardeuses qui me sont devenues si précieuses.*

Je ne peux que mentionner mon cher chat qui m'apportait de la joie et de la bonne humeur, lui qui veillait à mes côtés affalés sur la pile de fiches de révision, à toi mon Compagnon à quatre pattes qui a contribué à ta manière à mon soutien moral grâce à ton espièglerie et ton énergie débordante qui ont su me distraire.

Enfin, à ma collègue, toi qui as partagé à mes côtés ces mois de travail rigoureux, je te remercie pour ta coopération, ton travail noble, tes idées pertinentes, ton optimisme, ton esprit d'entraide, et ton tempérament jovial qui a su illuminer des journées grisonnantes, merci pour cette belle aventure.

Alicia

Dédicaces

À ceux qui ont été une source constante de soutien tout au long de mon parcours universitaire, je dédie de tout cœur cet humble travail. Le chemin que j'ai parcouru, qui n'était pas dénué de défis, est devenu beaucoup plus gérable et significatif grâce à la présence de ces personnes chères.

J'exprime ma sincère gratitude à ma mère bien-aimée, qui a quitté ce monde trop tôt, que son âme trouve la paix éternelle. Je suis éternellement redevable à mon cher père, dont la confiance inébranlable en mes capacités et son soutien indéfectible ont rendu mon voyage plus fluide. Mon frère unique a toujours été mon pilier de force et mes sœurs ont été mes compagnes constantes, offrant leur soutien indéfectible dans les moments de faiblesse. Enfin, j'exprime mon amour et mon attente pour les nouveaux membres de ma famille, Nassim, Ilyane, Souheil et le petit qui n'est pas encore venu au monde.

Je voudrais exprimer ma sincère gratitude à mes chères amies, Lilia, chainez Anias qui ont toujours été à mes côtés comme des sœurs, formant un lien indissoluble. Je suis également reconnaissante envers toutes les personnes avec qui j'ai partagé des moments précieux de ma vie Dylia et imene Redouane Walid Amir, ainsi qu'à mes camarades de classe, qui m'ont confié le rôle de délégué, rendant ainsi mes responsabilités plus gérables.

A tous les professeurs qui m'ont soutenu dès le début de mon parcours académique et à toute l'équipe du département, notamment notre serviable secrétaire Djamilia.

Mme Rahmani notre responsable professionnelle vous êtes comme une sœur aînée pour nous, nous partageons tous nos soucis et moments de bonheur avec vous, merci madame.

Enfin, je tiens à te remercier, ma collègue toi qui as partagé à mes côtés non seulement ces mois de travail rigoureux mais aussi mes deux années de Master, pour ta coopération, ton travail noble, tes idées pertinentes, ton optimisme, ton esprit d'entraide et ton tempérament joyeux qui a su illuminer des journées grisonnantes. Merci pour cette merveilleuse aventure.



Leticia

Remerciements

*Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers le Dieu
Tout-Puissant qui*

*nous a guidé dans cette vie et nous a accordé l'inspiration, la
connaissance et le savoir.*

*Nous sommes sincèrement reconnaissantes envers notre
encadrante Dr. BAHLOUL*

*CHERAFT Nassima et notre co-encadrante Dr. KARA-KENDI Salima
pour leurs expertises, leurs conseils éclairés et leurs soutien
bienveillant tout au long de ce parcours.*

*Nos remerciements vont également à l'équipe du CHU Khalil
Amrane, en particulier au Professeur Ahmane on est honoré
d'avoir pu travailler à leurs côtés.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance envers les
membres du jury qui ont consacré leur temps à évaluer notre
travail.*

*Un grand merci à tous les enseignants que nous avons eu le
plaisir de côtoyer pendant notre formation à l'université de
Bejaia.*

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Anatomie du rein (A), Position et organisation de l'appareil excréteur dans l'organisme. (B) Coupe longitudinale, anatomie et vascularisation rénale (C) lobe rénal -	2
2	Schéma d'un néphron	3
3	Phénomènes de sécrétion et réabsorption d'ions	4
4	Prévalence des pathologies rénales génétiques (MRG)	5
5	Diagnostic clinique et biologique des pathologies rénales (MRG)	6
6	Filtration et fuite des protéines dans les glomérules	7
7	Représentation schématique du diaphragme à fente glomérulaire	8
8	Désordres monogénétiques des néphrolithiases résultant d'un dysfonctionnement tubulaire rénal	10
9	Barrières de filtration glomérulaire normale et Alport	11
10	Développement rénal normal et processus affectés par les lésions prédisposant au WT	13
11	Perturbation de la différenciation des cellules précurseurs du rein et formation d'une tumeur de Wilms	14
12	Cellules endothéliales dans le cas normal (à gauche) et dans le cas de la présence d'une mutation DGKE (à droite)	15

13	Mutations au niveau de PC1 et PC2 responsables de l'apparition de PDK)	16
14	Traitements médicamenteux et chirurgicaux des pathologies rénales génétiques	17
15	Répartition des enfants selon l'âge du diagnostic	22
16	Répartition des pathologies enregistrées au niveau de la pédiatrie	23
17	Répartitions des patients selon la présence des œdèmes	27
18	Répartition des patients selon leurs indice de masse corporelle	28
19	Répartition des résultats selon les facteurs d'inflammation	29
20	Répartition des enfants atteints de la tumeur de Wilms selon le type d'imagerie	31

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Gènes impliqués dans le dysfonctionnement rénal	9
2	Répartition des pathologies selon le sexe	25
3	Résultats d'analyses biochimiques des patients	26
4	Principaux résultats biochimiques des patients atteints des lithiases rénales	32

Liste des abréviations

- AADAG** : Arachidonic acid-containing diacylglycerol
- ADPKD** : Autosomal dominant polycystic kidney disease
- ARPKD** : Autosomal recessive polycystic kidney disease
- ATDR** : Acidose tubulaire rénale distale
- COX2** : Cyclooxygénase 2
- CTNNB1** : Cadherin-associated protein beta
- CRP** : protéine C réactif
- DAG** : Diacylglycérol
- DGKE** : Diacylglycerol Kinase Epsilon
- EPO** : Erythropoïétine
- FG** : Filtration glomérulaire
- FNS** : formule numérique sanguine
- FSGS** : Focal segmental glomerulosclerosis
- GRH** : growth hormon
- HT** : Hématocrite
- HP** : hyperoxalurie primaire
- IGF2** : Insulin growth factor
- IMC** : Indice de la masse corporelle
- IRT** : Insuffisance rénale terminale
- IRM** : imagerie à résonance magnétique
- MAT** : Microangiopathie thrombotique
- MET** : Mesenchymal–epithelial transition
- MRG** : Maladies rénal génétique
- PAF1** : Polymerase-Associated Factor 1
- PC-1** : polycystine-1

PC-2 : polycystine-2

PGE 2 : prostaglandine E2

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate

PKD : polykystose rénale autosomique dominante

PTT : purpura thrombocytopénique thrombotique

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

SHUa : Syndrome hemolytique et urémique atypique

SN : Syndrome Néphrotique

SNC : syndrome néphrotique congénital

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

TMA : Thrombopathies microangiopathiques

TRP : Transient receptor potential

VEGFR2 : Vascular endothelial growth factor 2

VS : vitesse de sédimentation

WT : Tumeur de Wilms

WT1 : Wilms tumor 1

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	

Introduction	1
--------------------	---

CHAPITRE I : Recherche bibliographique

I.1 Généralité sur le rein.....	2
I.1.1. Morphologie du rein	2
I.1.2. Néphron.....	3
I.1.3. Physiologie du rein.....	3
I.2 Génétique des reins.....	4
I.2.1 Physiopathologie rénale	4
I.2.2 Maladies rénales génétiques	4

CHAPITRE II : Matériel et méthodes

II.1. Matériel	18
II.1.1. Lieu et période de l'étude.....	18
II.1.2. Population étudiée	19
II.1.3. Méthodes	19
II.1.4. Réalisation et déroulement de l'enquête	19
II.2. Analyse et traitement statistique des données.....	20
II.3. Limites de l'étude.....	20

CHAPITRE III Résultats et discussion

III.1 Caractéristiques de la population étudiée.....	21
III.1.1 Répartition des enfants selon l'âge du diagnostic	21
III.1.2 Répartition des enfants selon le type de maladie.....	22
III.1.3 Répartition des pathologies selon le sexe	23
III.2 Données cliniques et biologiques des pathologies	24
III.2.1 Syndrome néphrotique.....	24
III.2.2. Néphroblastome.....	28
III.2.3 Lithiases rénales	31

Conclusion et perspectives	34
----------------------------------	----

Références bibliographiques	36
-----------------------------------	----

Annexe

Résumé



Introduction

Introduction :

Les reins jouent un rôle crucial dans la filtration du sang, ainsi que dans le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. En outre, ils ont aussi une fonction endocrine importante dans la production de l'érythropoïétine (EPO) et de la vitamine D active, ainsi que de la rénine, dont le rôle clé dans la régulation de la pression artérielle. L'atteinte morphologique et/ou fonctionnelle rénale peut être d'origine génétique et ou épigénétique et peut se traduire par l'installation de plusieurs pathologies rénales (Gounden *et al.*, 2023).

Chez les enfants, les maladies rénales sont multifactorielles tels que les conditions environnementales, les prédispositions génétiques, les mutations affectant des gènes impliqués dans le fonctionnement des reins, les infections, les anomalies congénitales ou les troubles auto-immunes (Sawaf *et al.*, 2023).

Par un manque des analyses génétiques, les pathologies rénales génétiques peuvent s'avérer complexes à diagnostiquer notamment en cas de la microangiopathie thrombotique, les lithiases rénales ou encore le syndrome d'Alport, etc. Ces pathologies peuvent engendrer des complications sévères. Ainsi, la compréhension du processus moléculaire est requise pour émettre un meilleur diagnostic afin d'améliorer la prise en charge des patients précocement (Alharbi *et al.*, 2023).

En Algérie, les données qui concernent l'incidence des maladies génétiques pédiatriques sont limitées. Cependant, certaines études font état d'une prévalence pouvant atteindre 13,9% dans certaines régions. À cet effet, la nécessité d'entreprendre des investigations plus approfondies dans la recherche génétique, le diagnostic de ces maladies, et le développement des approches thérapeutiques plus spécifiques, offre des chances de guérison et améliore la qualité de vie des enfants atteints (Esezobor *et al.*, 2021).

C'est dans cette optique que cette étude s'inscrit, dont le but principal est de recueillir des informations sur le profil épidémiologique des enfants atteints de ces maladies rénales génétiques, au niveau du service de pédiatrie du CHU de Bejaia, et d'explorer, en utilisant l'outil statistique, le profil génétique de ces pathologies pour mettre le point sur leurs origines ainsi que leurs provenances.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

I. Recherche bibliographique

I.1 Généralité sur le rein

I.1.1. Morphologie du rein

Le rein adulte est spécialement formé d'un nombre conséquent de cellules épithéliales, stromales ainsi qu'endothéliales spécialisées. Ces cellules partagent une lignée commune qui se spécifie au début du développement, mais qui va par la suite diverger. Chez l'être humain, cette lignée provient du mésoderme intermédiaire, qui donne naissance aux trois reins distincts qui sont spatiotemporellement appelés pro-, méso- et métanéphros. Les structures rénales précoces comprennent le pro- et le mésonéphros, dont la complexité varie. Le rein adulte (métanéphrique), se développe à l'extrémité postérieure du mésoderme intermédiaire, nécessitant des signaux de structuration médio-latérale et antéro-postérieure pour déterminer sa formation. Plusieurs études se sont intéressées aux gènes qui étaient impliqués directement dans la formation du , et les principaux facteurs de transcription impliqués dans cette induction rénale, sont le *Eya1*, les paralogues A et D de *Hox11*, *Pax2*, *Sall1*, *Six1* et *WT1*, ainsi que la signalisation de la tyrosine kinase du récepteur, en particulier en aval du du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale (GDNF). Le rein est un organe, en forme de haricot, thoraco-abdominal situé, de part et d'autre de la colonne vertébrale sous les dernières côtes (figure 1A). La position des reins est différente, le rein droit est situé derrière le foie alors que le rein gauche est localisé derrière le pancréas et le pôle inférieur de la rate. Chaque rein est entouré d'une enveloppe externe de protection (capsule fibreuse). La coupe transversale du rein distingue trois régions : le cortex rénal, la région médiane, la médullaire, le bassinet et les calices (figure 1B) (Rabiller et *al.*, 2019).

Les reins se chargent de la filtration du sang, avec les artères rénales qui sont capables d'acheminer 25% de débit cardiaque total. Les artères inter-lobulaires se divisent en artères interlobaires, qui vont se ramifier en angles à la jonction cortico-médullaire pour devenir une artère arquée (Figure 1C) (Rabiller et *al.*, 2019).

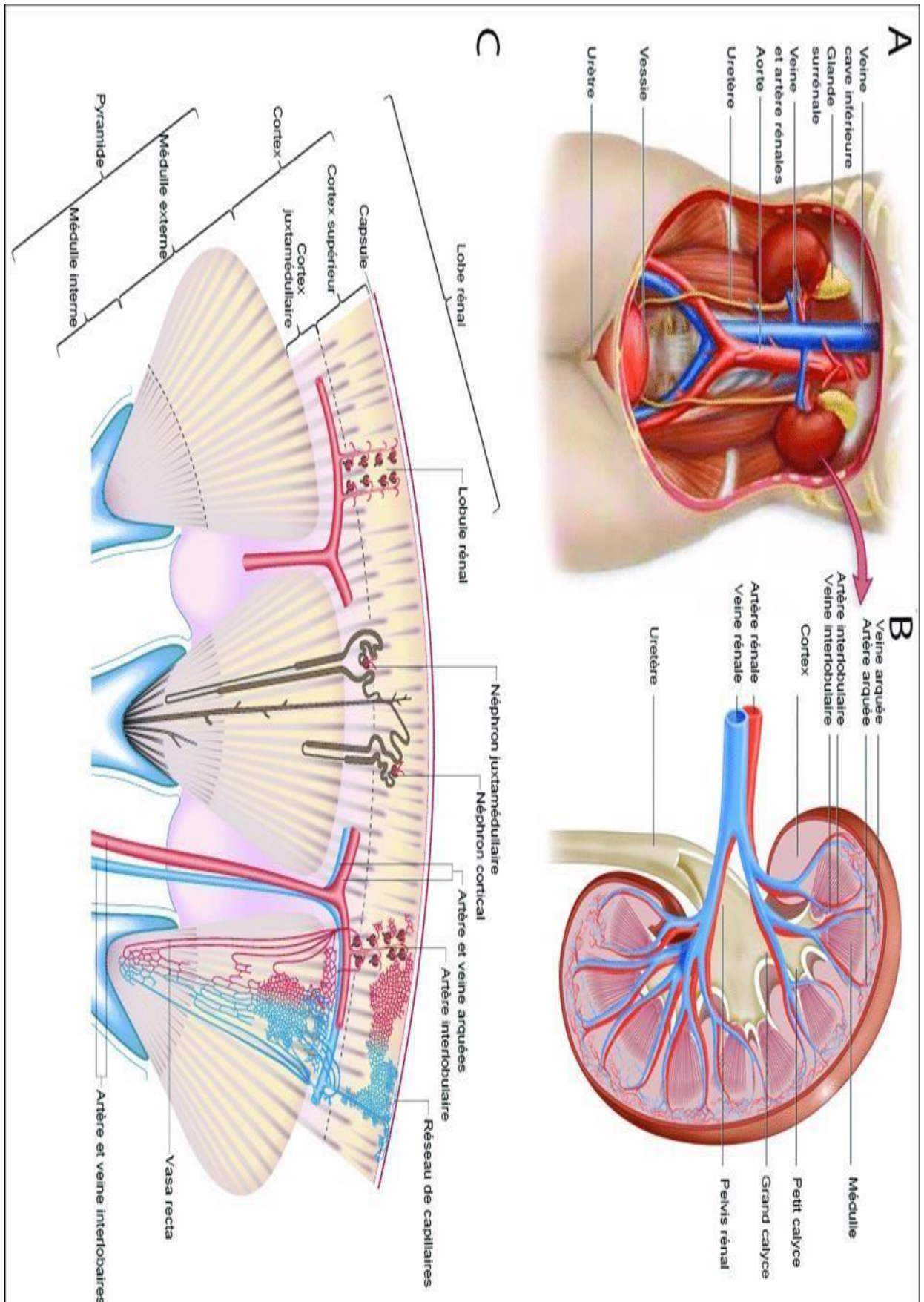


Figure 1 : Anatomie du rein (A), Position et organisation de l'appareil excréteur dans l'organisme. (B) Coupe longitudinale, anatomie et vascularisation rénale (C) lobe rénal (Standring, 2015)

I.1.1. Néphron

Le néphron, de taille microscopique, est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il est appelé capsule de globules rouges rénaux ou capsule de Bowman. Il est situé au niveau du cortex rénal et contient un petit tube (tubule) qui se charge de l'évacuation du liquide (l'urine) de l'espace situé dans la capsule de Bowman. Les tubules sont composés de trois parties : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal (figure 2) (Martin, 2004).

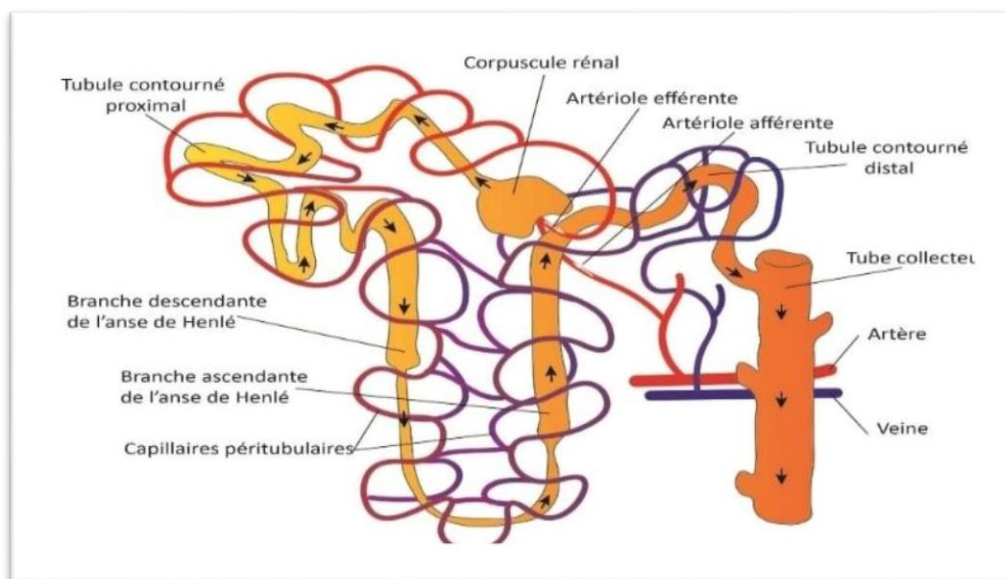


Figure 2 : Schéma d'un néphron (Fernandes, 2016)

I.1.2. Physiologie du rein

Les reins ont un rôle cardinal dans le maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme, ils participent aussi à la filtration du sang ainsi qu'à l'élimination des déchets. De plus, le rein est responsable de la fonction endocrine telle que la production de l'érythropoïétine (EPO), de la vitamine D 1-25(OH)₂, ainsi que de la rénine, qui intervient dans la régulation de la pression artérielle mais aussi dans les fonctions exocrines (figure3) (Fernandes, 2016 ; Lorenzo & Candelier, 2019).

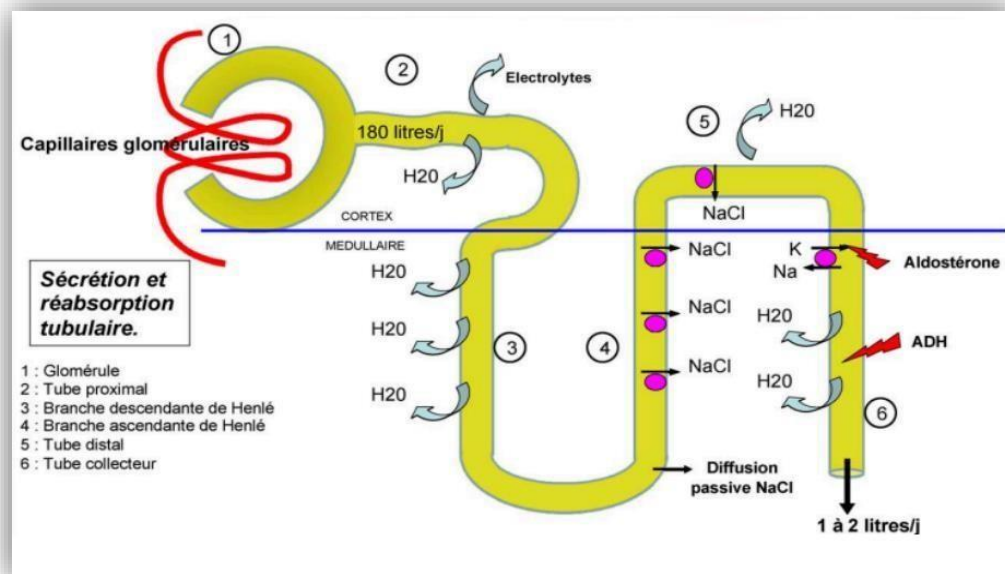


Figure 3 : Phénomènes de sécrétion et réabsorption d'ions (Fernandes, 2016)

I.2 Génétique des reins

I.2.1 Physiopathologie rénale

Il existe différentes catégories de maladies rénales, connues sous le nom de néphropathies, à savoir, les maladies glomérulaires, les néphropathies tubulo-interstitielles, les troubles rénovasculaires et les maladies héréditaires (Cashion & Driscoll, 2004). Ces affections rénales d'origine génétique peuvent être fréquentes ou rares. En effet, depuis plusieurs années, la génétique clinique a été axée sur les troubles monogéniques transmis au sein des familles en tant que traits autosomiques récessifs, autosomiques dominants ou liés à l'X, (Cashion & Driscoll, 2004). Les maladies rénales monogéniques sont ainsi caractérisées par la présence de mutations génétiques associées au syndrome d'Alport, à la maladie de la membrane basale mince, à la maladie polykystique rénale autosomique dominante et aux troubles des transporteurs tubulaires (Joly *et al.*, 2015).

I.2.3 Maladies rénales génétiques (MRG) chez l'enfant

La maladie rénale d'origine génétique (MRG) représente une cause très fréquente de maladie rénale chez les enfants, qui entraîne souvent des insuffisances rénales terminale (IRT) ou des décès prématurés (Groopman *et al.*, 2020). Les différentes pathologies peuvent se manifester par des altérations durables de la structure et/ou de la fonction rénale. Le nombre de gènes qui sont associés aux maladies rénales augmente de manière exponentielle (Foreman, 2015).

Ces maladies rénales héréditaires sont classées selon divers critères tels que, leur prévalence, le mode de transmission génétique, les gènes impliqués, leurs caractéristiques cliniques et leurs propriétés histologiques (Groopman et *al.*, 2020).

a) La prévalence des maladies rénales génétiques (MRG) chez l'enfant

Les maladies rénales génétiques (MRG) sont des pathologies courantes en pédiatrie, leur émergence dépend de plusieurs facteurs (Moftakhar et *al.*, 2022).

La prévalence des lithiases rénales varie à l'échelle mondiale, avec des chiffres estimés entre 7 et 13% en Amérique du Nord (Moftakhar et *al.*, 2022), entre 5 et 19,1% pour les régions de l'Asie du Sud-Est, de la Corée du Sud et du Japon (Stamatelou goldfarb, 2023).

Par ailleurs, des études ont rapporté une forte prévalence du syndrome néphrotique en pédiatrie dans les pays en développement notamment en Afrique (Nigeria et Afrique du sud) (Cunningham et *al.*, 2020 ; Wine et *al.*, 2021).

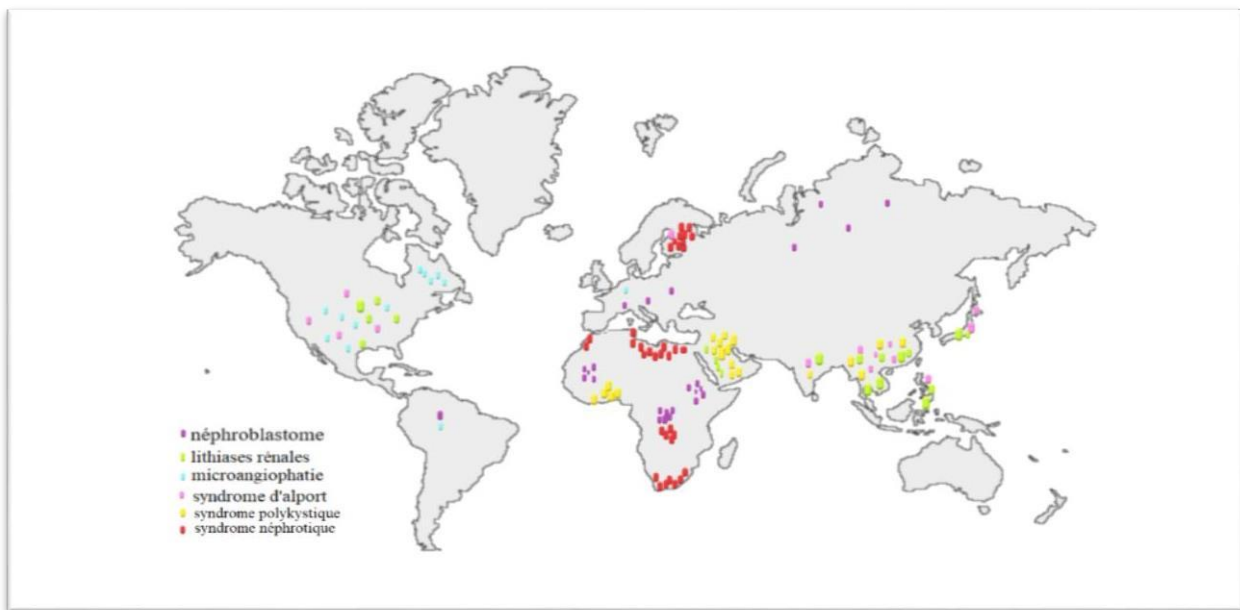


Figure 4 : Prévalence des pathologies rénales génétiques (MRG) (originale)

Quant à la microangiopathie thrombotique elle est en forte dominance au niveau du Canada (Québec) (Merlen et *al.*, 2022). Tandis que le syndrome d'Alport, il est largement signalé en Asie de l'Est. En effet, une étude histopathologique en Chine centrale a révélé que le syndrome d'Alport représente près de la moitié (49,6 %) des maladies héréditaires et congénitales (Resontoc et *al.*, 2022).

Bien que les données disponibles soient limitées, la littérature précédente suggère que l'incidence de la polykystose rénale peut être plus élevée dans la région du Moyen-Orient (Salman et *al.*, 2024). En Algérie aucune étude d'épidémiologique n'a été enregistrée pour ces maladies en pédiatrie.

b) Diagnostic des maladies rénales génétiques (MRG) chez l'enfant

Le diagnostic des maladies rénales génétiques (MRG) chez l'enfant repose sur plusieurs paramètres cliniques et biologiques (Figure 5).

Pathologie	Diagnostic clinique	Diagnostic Biologique
Syndrome néphrotique	Radiographie Biopsie rénale	Dosage d'Albumine, protéinurie, Urée, acide urique et créatinine
Lithiases urinaires	Echographie Radiographie Tomodensitométrie	Dosage de l'urée, acide urique, créatinine, oxalate, chlorémie, calciurie, phosphate
Syndrome d'Alport	Biopsie rénale avec immunomarquage	Dosage d'Albumine, protéinurie, urée, acide urique, créatinine
Néphroblastome	Radiographie Echographie Scanner IRM	Dosage de facteur d'inflammation VS et CRP Et dosage des marqueurs tumoraux Créatinine et les électrolytes
Syndrome polykystique	Echographie, IRM Tomodensitométrie	Formule numérique sanguine, dosage de biomarqueur, dosage biochimique régulier
Microangiopathie thrombotique	Biopsie rénale	Formule numérique sanguine Acide urique Rapport protéinurie \créatinine et électrolyte

Figure 5 : Diagnostic clinique et biologique des pathologies rénales (MRG) (Noël & Rieu, 2015 ; Tillou et *al.*, 2016 ; Howles & Thakker, 2020 ; Thompson & Kavanagh, 2022 ; De Castro et *al.*, 2023 ; Leslie *et al.*, 2023).

c) Mode de transmission génétique des pathologies rénales :

- ❖ Autosomique dominant : La maladie polykystique rénale autosomique dominante est une affection très fréquente (1 nouveau-né sur 400 à 1 000). Ces affections sont transmises de génération en génération de manière dominante. Un seul parent porteur du gène mutant peut transmettre la maladie à ses descendants (Grantham, 2008).
- ❖ Autosomique Récessif : la maladie rénale polykystique autosomique récessive) est transmise lorsque les deux parents sont porteurs du gène muté. Les enfants héritent de deux copies de ce gène muté, entraînant la manifestation de la maladie (Grantham, 2008).
- ❖ Lié au chromosome X : Certaines maladies rénales, comme le syndrome d'Alport, sont liées au chromosome X et affectent généralement les hommes de manière plus sévère que les femmes. Ce syndrome est transmis selon un schéma lié au chromosome X dans 80% des cas (Abrahamson, 2016).

d) Gènes impliqués dans les pathologies rénales génétiques

Chaque maladie rénale est associée à des mutations spécifiques dans certains gènes.

➤ Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique (SN) est un trouble chronique des glomérules fréquents chez les enfants (Ha, 2017). Cette pathologie est définie par une hypo-albuminémie et une protéinurie. Le maintien des caractéristiques de filtration de la zone glomérulaire est crucial, pour assurer l'intégrité du diaphragme de fente et le domaine basal d'ancrage du podocyte sur la membrane (Figure 6) (De Castro et al., 2023).

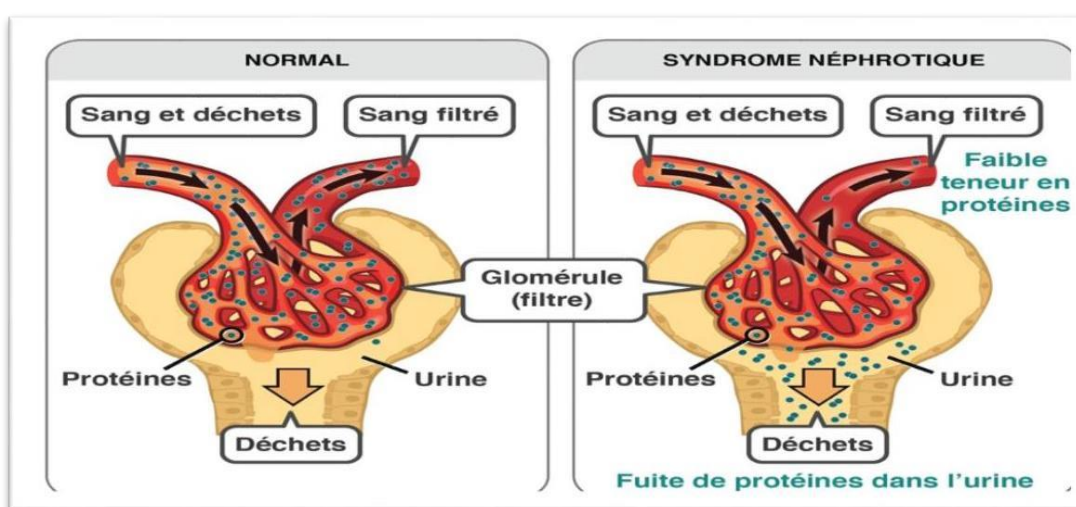


Figure 6 : Filtration et fuite des protéines dans les glomérules

(<https://www.aboutkidshealth.ca/fr/syndrome-nephrotique>, Consulté le 20 mai 2024 à 02h 34min)

Les intégrines et le cytosquelette podocytaire permettent d'accéder à la base glomérulaire. Le changement des liens dynamiques entre ces trois structures peut provoquer une défaillance de la barrière de filtration glomérulaire, induisant ainsi à une protéinurie néphrotique. La maladie du podocyte a deux manifestations, à savoir une altération des signaux intracellulaires ou une anomalie de structure (Sahali et *al.*, 2012). Dans les deux situations, cela induit à une diminution de l'intégrité fonctionnelle du podocyte, caractérisée par un phénomène réversible accompagnée d'une sensibilité face au traitement, ou bien à un phénomène irréversible avec résistance au traitement (Figure 7) (De Castro et *al.*, 2023).

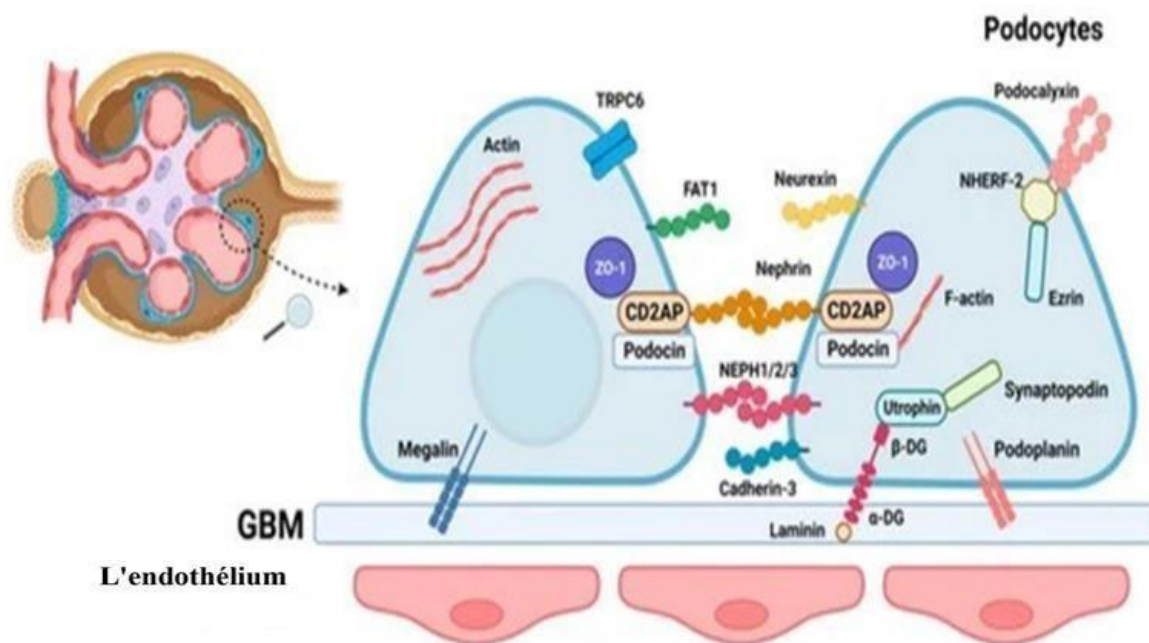


Figure 7 : Représentation schématique du diaphragme à fente glomérulaire (De Castro et *al.*, 2023.)

Par ailleurs, plusieurs gènes impliqués dans le développement d'un syndrome néphrotique corticorésistant ont été identifiés dans des études génétiques sur des cas familiaux ou congénitaux de syndromes néphrotiques. Les principales protéines qui composent le diaphragme de fente (F) sont codées par ces gènes NPHS1 NPHS2 FSGS1 (Tableau I) (De Castro et *al.*, 2023).

Tableau I : Gènes impliqués dans le dysfonctionnement rénal (De Castro et *al.*, 2023)

Nom du gène	Syndrome associé	Chromosomique localisation	Type de transmission	Caractéristiques cliniques	Relation structure/fonction
Néphrine (NPHS1)	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	19q13	Autosomique récessif	Protéinurie massive débutant avant la naissance (hydramnios)	Protéine d'adhésion transmembranaire localisée dans le diaphragme de fente
Podocine (NPHS2)	Syndrome néphrotique corticorésistant	1q25–q31	Autosomique récessif	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte avec progression vers l'insuffisance rénale	Protéine structurale impliquée dans la voie de signalisation de la néphrine
Alpha-actinine 4 (FSGS1)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	19q13	Autosomique dominant	Âge d'apparition et sévérité variable progression vers l'insuffisance rénale	Protéine du cytosquelette

➤ Lithiases rénales

La néphrolithiase est une affection fréquente dont l'origine est complexe et qui peut être causée par un trouble monogénique ou par un trait polygénique. Les recherches sur la néphrolithiase monogénique ont rapporté une meilleure compréhension des transporteurs, des canaux et des récepteurs qui régulent la composition du liquide tubulaire rénal. Les informations qu'elles ont fournies se sont avérées extrêmement précieuses sur les différents facteurs de risque qui peuvent favoriser la formation de calculs dans chaque partie du néphron. Des mutations génétiques dans les gènes codant pour certaines protéines impliquées dans ces processus peuvent entraîner divers troubles rénaux (Gorvin et coll, 2013).

En effet, l'acidose tubulaire rénale distale (ATDR) est une condition qui se caractérise par une sécrétion déficiente d'ions hydrogène dans les segments distaux du tubule rénal. Cela entraîne une augmentation du pH urinaire, qui favorise la précipitation des cristaux de phosphate de calcium. L'ATDR est souvent associée à l'hypercalciurie, l'hyperphosphaturie et l'hypocitraturie, qui augmentent le risque de formation de calculs rénaux (figure 8 a) (Howles & Thakker, 2020).

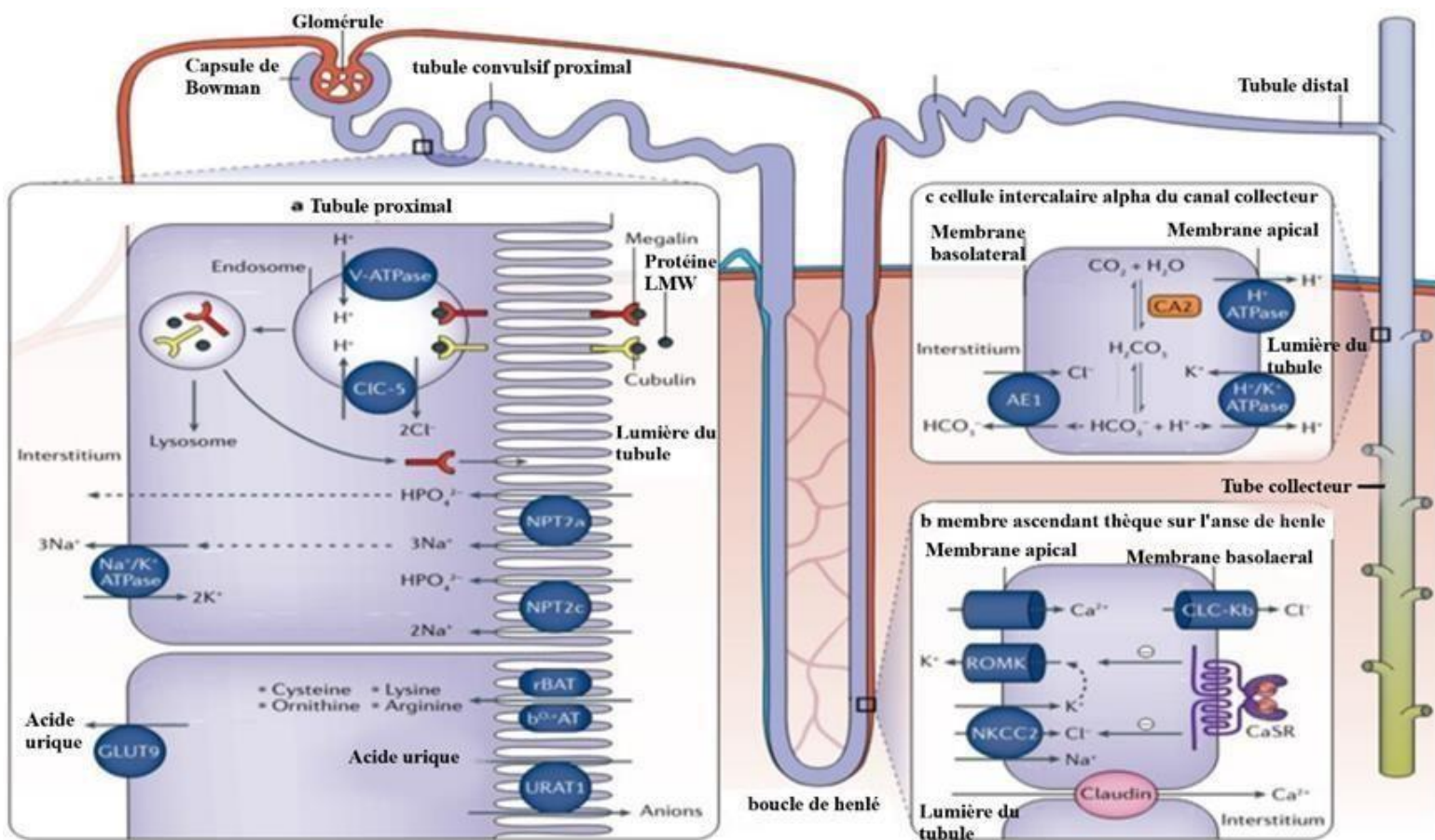


Figure 8 : Désordres monogénétiques des néphrolithiases résultant d'un dysfonctionnement tubulaire rénal (Howles & Thakker, 2020).

Par ailleurs, les mutations dans les gènes SLC4A1, ATP6V1B1, ATP6V0A4, CA2, FOXI1 et WDR72 ont été identifiées dans certaines formes d'ATDR. Par exemple, le gène SLC4A1 code pour la protéine AE1, qui est un échangeur de chlorure-bicarbonate exprimé dans les cellules α -intercalées. Les mutations dans ce gène peuvent également causer des anomalies dans les échanges de chlorure et de bicarbonate sur les membranes érythrocytaires, conduisant parfois à une polyglobulie (figure 8 b) (Fuster & Moe, 2018 ; Howles & Thakker, 2020).

Aussi, les gènes ATP6V1B1 et ATP6V0A4 codent pour les sous-unités B1 et A4 de la pompe H⁺-ATPase dans les cellules α -intercalées. Des mutations dans ces gènes, courantes chez les patients atteints de ATDR, peuvent entraîner non seulement une ATDR, mais également une perte auditive neurosensorielle. D'autres gènes, tels que CA2, FOXI1 et WDR72, ont également été associés à la ATDR, bien que leur rôle précis n'ait pas été entièrement élucidé jusqu'à présent (figure 8b) (Fuster et Moe, 2018 ; Howles et Thakker, 2020).

Des études sur le polymorphisme génétique dans les gènes ATP6VB1 et ATP6V0A4 ont suggéré une association avec des variations du pH urinaire chez certains patients atteints d'ATDR. De plus, des variantes spécifiques de ces gènes, comme le variant Lys161 de la sous-unité B1 de la pompe à protons, peuvent augmenter le risque de formation de calculs rénaux de phosphate de calcium (Fuster & Moe, 2018 ; Howles & Thakker, 2020).

➤ Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport (SA) est une affection rare du collagène de type IV de la membrane basale, affectant environ 5 000 à 10 000 personnes. Les patients souffrant de syndrome aigu développent progressivement une maladie rénale, une perte auditive plus ou moins importante et des anomalies oculaires. Les mutations dans le gène COL4A5 associé au chromosome X et dans les gènes COL4A3 et COL4A4 autosomiques sont responsables de SA. Ces trois gènes sont responsables de la conception des chaînes de collagène IV qui se combinent pour former l'hétérotrimère $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ (COL4A3,4,5) présent dans les membranes glomérulaires rénales, cochléaires et différentes membranes basales de l'œil (Figure 9) (Kruegel et al., 2012).

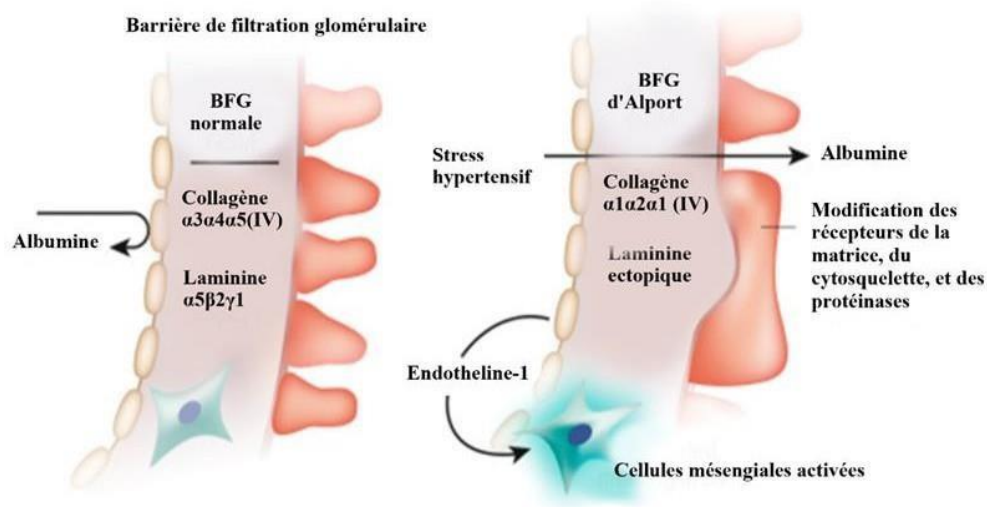


Figure 9 : Barrières de filtration glomérulaire normale et Alport (Abrahamson, 2016)

La génétique du SA est complexe et controversée, en effet, il existe des formes de la maladie liées au chromosome X, autosomiques récessives, autosomiques dominantes, ou diogéniques (Abrahamson, 2016).

La sévérité de la maladie dépend de la nature et de la localisation des mutations primaires de COL4, du degré d'ionisation du chromosome X muté chez les femmes et de l'influence des allèles modificateurs. De plus, les mutations de COL4A3 ou de COL4A4 hétérozygotes peuvent se traduire par une glomérulosclérose segmentaire focale (FSGS) avec une protéinurie élevée, ce qui rend encore plus difficile la différenciation entre la SA classique et les maladies rénales apparentées à des mutations de COL4. Par ailleurs, seul le phénotype de dysfonctionnement rénal de la SA est potentiellement mortel (Abrahamson, 2016).

➤ **Néphroblastome**

Les tumeurs rénales sont fréquentes chez les enfants, et la tumeur de Wilms (WT ; néphroblastome) est la forme la plus courante de tumeur rénale pédiatrique. La plupart des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 10 ans, avec les deux tiers étant identifiés avant l'âge de 5 ans (Al-Hussain et al., 2014). Cette maladie est diagnostiquée par la réalisation d'imagerie abdominale, d'analyses biologiques (analyses d'urine, numération globulaire complète, test de la fonction du foie, marqueurs tumoraux) afin de confirmer la présence de la tumeur. Il est important d'effectuer des tests génétiques pour les enfants présentant des caractéristiques cliniques qui suspectent une prédisposition génétique, ces tests peuvent comprendre différentes techniques (des études de méthylation de l'ADN, des tests moléculaires spécifiques à un gène ou bien plusieurs) en fonction des cas spécifiques du patient (Al-Hussain et al., 2014).

La majorité des tumeurs rénales chez les adultes sont de type carcinomes, alors que chez les enfants elles sont d'origine embryonnaire et ont tendance à se développer rapidement (Bhutani et al., 2021). Ce cancer est caractérisé par une grande diversité génétique, deux gènes en particulier lui sont associés, à savoir Wilms tumor 1 (WT1) situé sur le chromosome 11p13 ainsi que WT2 (chromosome 11p15). Le premier gène caractéristique de cette tumeur est WT1 a été identifié comme l'un des déclencheurs majeurs. Il joue un rôle crucial dans le développement du système génito-urinaire (Bhutani et al., 2021).

Ce gène est un suppresseur de tumeur, il est exprimé dans les reins, les gonades et la rate. Il code pour quatre facteurs transcriptionnels à doigts de zinc qui régulent la croissance cellulaire, la différenciation ainsi que l'apoptose (Bhutani et *al.*, 2021).

Une expression normale du gène WT1 est indispensable pour la maturation des cellules blastiques, tandis qu'une expression réduite va être associée au cancer WT, prédominant dans le stroma. Il a aussi été démontré que la présence de la protéine WT1 est indispensable pour la transition mésenchymateuse- épithéliale (MET), ainsi que le développement normal des reins embryonnaires (figure 10)(Bhutani et *al.*, 2021).

Quant au gène WT2, il possède des fonctions étroitement liées au facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGF2), qui régit la croissance embryonnaire (Bhutani et *al.*, 2021).

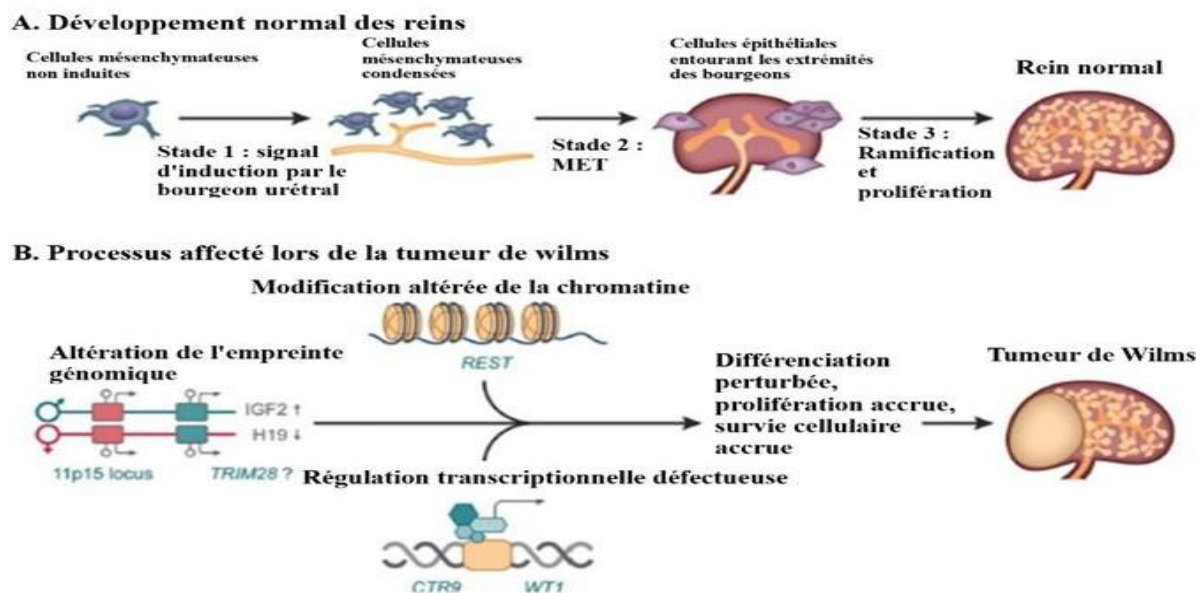


Figure 10 : Développement rénal normal et processus affectés par les lésions prédisposant au WT (Bhutani et *al.*, 2021)

Récemment, plusieurs études ont identifié de nouveaux gènes de prédisposition au WT, les CTR9(calréticuline 9), REST et TRIM28, Le gène CTR9 code pour un composant du complexe de facteurs associés à la polymérase (PAF1), qui lui s'associe à l'ARN polymérase II, qui représente un complexe protéique majeur impliqué dans la transcription de l'ADN en ARN messager. Ce dernier est impliqué dans la régulation de l'expression des gènes, la réparation de l'ADN et le cycle cellulaire. Les voies de signalisation sont aussi impliquées dans cette pathologie telles que la voie WNT (Gadd et *al.*, 2012). Aussi, l'implication des mutations dans les gènes responsables de la biogenèse des miARN ont été mises en cause (figure 11) (Gadd et *al.*, 2012 ; Al-Hussain et *al.*, 2014 ; Carraro et *al.*, 2016 ; Bhutani et *al.*, 2021).

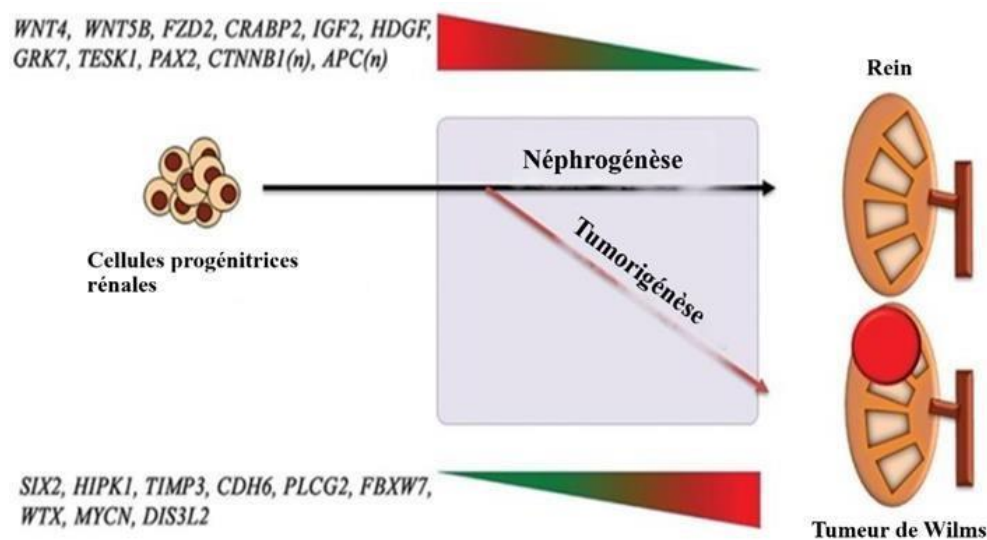


Figure 11 : Perturbation de la différenciation des cellules précurseurs du rein et formation d'une tumeur de Wilms (Carraro et al, 2016).

➤ Microangiopathie thrombotique

La microangiopathie thrombotique (MAT) est un ensemble de caractéristiques pathologiques qui résultent d'une lésion des cellules endothéliales microvasculaires. La physiopathologie des thrombopathies microangiopathies (TMA) est très complexe, elle englobe plusieurs pathologies comme le syndrome hémolytique et urémique (SHU), le SHU atypique (SHUa) et le purpura thrombocytopénie thrombotique (PTT) (Gardy et al., 2013).

Cette maladie est caractérisée par l'apparition de plusieurs mutations récessives, spécifiquement dans le gène codant pour le diacylglycérol Epsilon Kinase (DGKE) (Quaggin, 2013). Son dysfonctionnement dans les cellules endothéliales entraîne la mort cellulaire, et cela en perturbant les réponses angiogéniques, comme elle induit, à un phénotype prothrombotique (Vieira-Martins et al., 2016). Les recherches récentes indiquent que l'endothélium est le principal tissu touché par la perte de DGKE et mettent en évidence de multiples événements de signalisation autocrine complexes en aval de VEGFR2 (Vascular Endothelial Growth Factor 2) qui sont à l'origine d'une activation endothéliale, un état thrombogène et des anomalies de la barrière de filtration glomérulaire, en raison d'une carence en phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP₂) (Liu et al., 2020)

En absence de DGKE, les AADAG (arachidonic acid-containing diacylglycerol) s'accumulent, conduisant à l'activation de la PKC, ce qui peut entraîner une altération de la fonction podocytaire, une augmentation des facteurs prothrombotiques. De plus, un dysfonctionnement de l'Akt dans les cellules endothéliales entraîne une diminution de l'expression du gène de la prostaglandine-endoperoxyde synthase 2, qui est responsable de la production de l'enzyme cyclooxygénase 2 (Cox2) et de la synthèse de son principal produit, la prostaglandine E2 (PGE 2) (Figure 12) (Quaggin, 2013 ; Vieira-Martins et *al*, 2016 ; Liu et *al*, 2021).

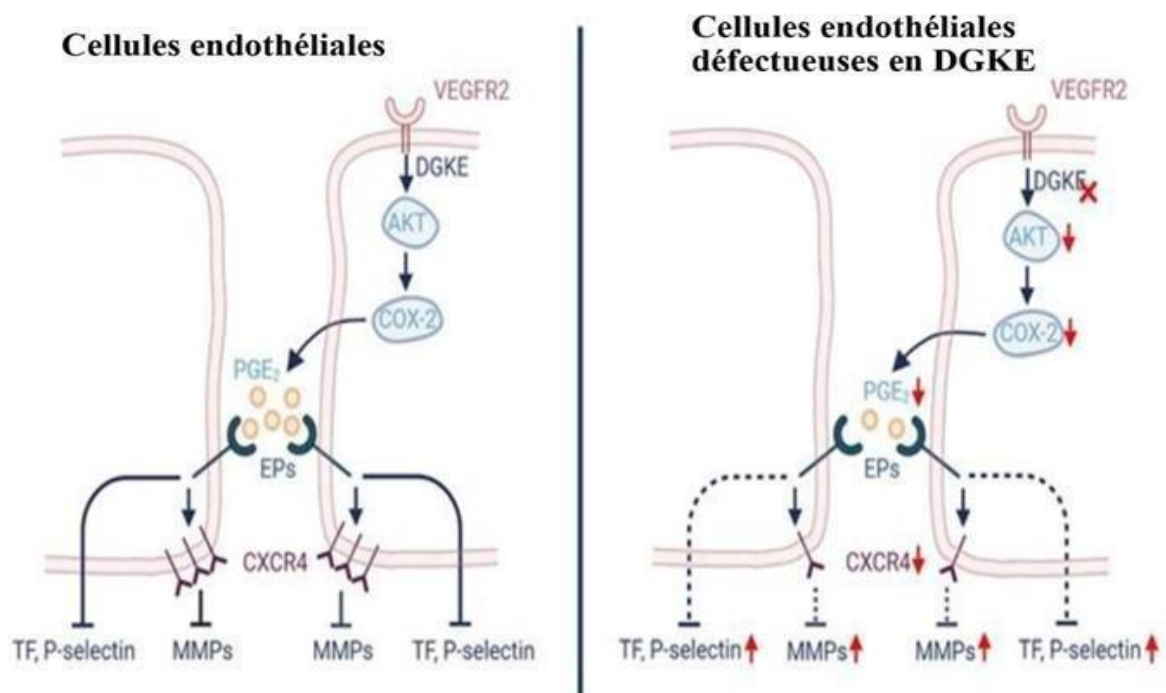


Figure 12 : Cellules endothéliales dans le cas normal (à gauche) et dans le cas de la présence d'une mutation DGKE (à droite) (Liu et *al.*, 2021).

➤ Maladie polykystique rénale

Les maladies polykystiques rénales (PKD) autosomiques dominantes (AD) et autosomiques récessives (AR) sont des affections rénales héréditaires multi-systémiques, elles sont caractérisées par la formation et la croissance incontrôlée de kystes remplis de liquide dans le rein, dont la propagation conduit finalement à la perte de la fonction rénale (Vasileva et *al.*, 2021).

Ces kystes rénaux proviennent des néphrons et du système de tubules collecteurs rénaux. Leur dilatation implique une sécrétion de liquide et une hyperprolifération de cellules épithéliales des tubes rénaux (Kashyap et *al.*, 2020).

Ces maladies sont principalement causées par des mutations de PKD1 ou PKD2, qui codent respectivement pour la polycystine-1 (PC-1) et PC-2. L'initiation du kyste semble être médiée par la perte ou la réduction de la fonction PC-1 ou PC-2 (Burgmaier et *al.*, 2021). Ce processus complexe est caractérisé par des anomalies dans la prolifération des cellules tubulaires, la sécrétion de liquide, la formation de matrice extracellulaire et la polarité cellulaire de protéines spécifiques (Figure 13) (Pei, 2003).

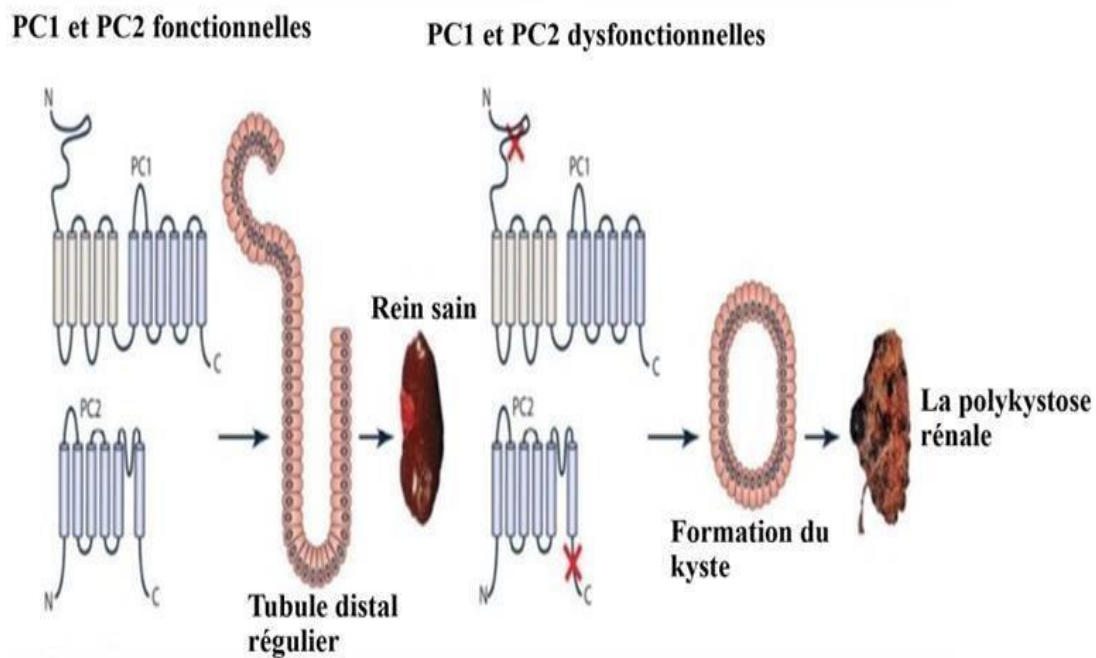


Figure 13 : Mutations au niveau de PC1 et PC2 responsables de l'apparition de PDK) (Yang & Ehrlich, 2016).

La croissance progressive des kystes dans le rein, aboutit à un rein polykystique dysfonctionnel, causée par ces mutations (Yang & Ehrlich, 2016). La PC1 joue un rôle majeur dans les interactions entre cellules, mais aussi entre les cellules et la matrice extracellulaire. La PC2 quant à elle, nommée potentiel de récepteur transitoire (TRP) P2, représente un canal cationique non sélectif et perméable au calcium (Koulen et *al.*, 2002). La plupart des mutations de PKD1 entraînent l'expression de la protéine PC1 anormalement petite et non fonctionnelle, qui interrompt les voies de signalisations intracellulaires entraînant une croissance et une prolifération cellulaire atypique. De la même manière, les mutations de PKD2 entraînent une perte de la fonction PC2 et une diminution de son expression (figure 13) (Yang & Ehrlich, 2016).

b) Traitements des pathologies rénales génétiques

Face aux pathologies rénales génétiques, le personnel médical doit définir des protocoles médicamenteux adaptés. Si les médicaments s'avèrent inefficaces ou ne parviennent pas à soulager le patient, un traitement chirurgical est alors prescrit et réalisé (Figure14).

Pathologies	Traitements médicamenteux	Traitements chirurgicaux
Syndrome néphrotique	Corticothérapie	Transplantation rénale
Lithiases urinaires	Analgésique, Anti inflammatoire non stéroïdien, Les opioïdes	Urétroscopie URS Lithotritie extra corporel
Syndrome d'Alport	Inhibiteur enzymatique	Transplantation rénale
Néphroblastome	Chimiothérapie Vincristine	Ablation tumorale
Syndrome polykystique	Inhibiteur enzymatique	Kystectomies
Microangiopathie thrombotique	Anticoagulant, Corticostéroïde Immunosuppresseur	Ablation de la rate Transplantation rénale

Figure 14 : Traitements médicamenteux et chirurgicaux des pathologies rénales génétiques (Noël & Rieu, 2015 ; Tillou et al, 2016 ; Howles & Thakker, 2020 ; Thompson & Kavanagh, 2022 ; De Castroet *al.*, 2023 ; Leslie et *al.*, 2023).

Chapitre II
Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes

Cette section sera consacrée à l'exposition détaillée des éléments clés de notre étude, cela comprend la population étudiée, le lieu de déroulement de l'étude, la durée, l'intérêt et les objectifs de l'étude. Nous allons également décrire notre formulaire qui est un recueil de questions ciblant les principaux axes de l'étude. De plus, nous décrirons les différentes étapes de la recherche, en détaillant les méthodes employées pour le traitement et l'analyse des données collectées. Enfin, nous conclurons par la présentation des limites et obstacles rencontrés lors de notre démarche.

➤ Objectifs de l'étude

Ce travail a eu pour objectif principal la réalisation d'une enquête sur dossier pour établir le profil épidémiologique des maladies rénales génétiques au niveau de la pédiatrie du CHU de Bejaia. Le but principal a été de recueillir, pour chaque patient, des informations concernant les données cliniques caractérisant ces maladies, ceci a été accompagné de quelques objectifs secondaires qui vont aider davantage à mettre le point sur ces maladies, tels que :

- ❖ Analyse de la répartition des maladies rénales génétiques enregistrées au niveau du CHU.
- ❖ Analyse de la répartition de la population selon l'âge et le sexe.
- ❖ Analyse des données biologiques et cliniques concernant chaque pathologie génétique...etc.

II.1 Matériel**II.1 Lieu et période de l'étude**

Ce travail a été effectué au niveau du service de pédiatrie du CHU de Targa Ouzemmour dans la wilaya de Bejaïa. Le traitement des dossiers a été effectué sur une période de 2 mois, débutant du 26 février au 31 mai 2024.

II.1.1 Population étudiée

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés à une population d'enfants qui présentent des maladies rénales infantiles, dont la tranche d'âge se situe entre 1 jour et 16 ans. Ces enfants sont des patients qui ont été admis au service de pédiatrie du CHU Targa Ouzemmour de Bejaia.

Nous avons procédé par la collecte des informations concernant chaque enfant, comme l'âge, le sexe, le poids, la présence ou l'absence d'antécédents familiaux ainsi que des données biologiques concernant chaque enfant, comme l'FNS, l'ionogramme sanguin, la créatinine l'urée et l'acide urique. Par ailleurs, nous nous sommes également intéressées à l'étude de la possibilité de présence de facteurs génétiques, ainsi la présence d'autre pathologies. Par ailleurs, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été fixés durant la réalisation de notre étude à savoir :

a) Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- ❖ Des enfants âgés de 1 jour à 16 ans.
- ❖ Des enfants atteints de maladies rénales dont l'origine est génétique.
- ❖ Patients admis au CHU de Bejaïa.
- ❖ Des patients ayant un dossier médical enregistré au niveau du CHU de Bejaia.

b) **Critères d'exclusion** : ont été exclus de l'étude :

- ❖ Des enfants souffrant de maladies autre que les maladies rénales.
- ❖ Des enfants souffrant de maladies rénales mais pas d'origine génétique.
- ❖ Des dossiers médicaux incomplets.
- ❖ Des enfants qui sont âgés de plus de 16 ans.

II.2. Méthodes

II.2.1 Réalisation et déroulement de l'enquête

Nous avons établi un formulaire (voir annexe I) qui est sous forme de questionnaire regroupant une totalité de 20 paramètres de nature qualitative et quantitative auxquels nous nous sommes intéressés pour effectuer cette étude. Ce formulaire est scindé en deux grandes parties:

la première partie regroupe les informations identitaires des patients, le type de la maladie ainsi que quelques informations concernant les symptômes, la deuxième partie concerne les informations biologiques et biochimiques des bilans des patients. Les données collectées ont été recueillies à travers une enquête menée sur 75 dossiers d'enfants, qui ont été hospitalisés et traités au sein du service de pédiatrie du CHU Targa Ouzemmour de Bejaia. Les informations rapportées proviennent des dossiers médicaux des patients, d'une période s'étalant de 2019 jusqu'à fin mai 2024. Le traitement des dossiers médicaux s'est déroulé en toute confidentialité dans le respect de l'anonymat de chaque individu.

II.2.2 Analyse et traitement statistique des données

Les données recueillies ont ensuite été reportées au logiciel SPSS version 26 (Statistical Package for the Social Sciences) pour effectuer notre analyse unie et bivariée. Ce logiciel offre plusieurs outils nécessaires à la gestion, à l'analyse et à la visualisation de données biologiques pour structurer et résumer les données statistiques, notamment celles issues de l'enquête réalisée. Afin que l'on puisse répondre aux objectifs principaux de l'étude et d'effectuer des analyses quantitatives et qualitatives univariées et bivariées.

Les corrélations entre les variables ont été vérifiées grâce au test de corrélation de Pearson (pour deux variables quantitatives).

Quant au seuil de signification p (p -value), il a été établi à 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques. Les corrélations et les disparités entre les moyennes sont jugées significatives lorsque le résultat obtenu indique une valeur $p < 0,05$. Les conclusions sont présentées à travers des tableaux statistiques (fréquence, moyenne, écart-type, valeur minimale, valeur maximale...etc), ainsi que des graphiques de distribution de différents types (histogrammes et diagramme circulaire).

II.2.3 Limites de l'étude

Cette étude présente diverses contraintes. En premier lieu, nous exposons des données recueillies de manière rétrospective, englobant une cohorte relativement restreinte et un nombre limité d'effectif. Nous avons eu à faire à des contraintes liées au temps restreint de la durée de l'étude, ce qui a freiné considérablement notre capacité à répondre à tous les objectifs de l'enquête, on peut citer également quelques obstacles :

- L'absence totale des données génétiques dans les dossiers médicaux des patients, cela a fortement déteint sur la possibilité de réalisation d'un profil génétique concernant les maladies ciblées.
- Un effectif très bas du nombre de patients atteints par certaines maladies considérées comme rares au niveau du service de pédiatrie du CHU, ce qui a considérablement réduit notre champ de recherche.
- Plusieurs analyses cruciales liées au diagnostic des pathologies n'ont pas été retrouvés dans les dossiers médicaux, ce qui a compliqué l'analyse.

Chapitre III
Résultats et discussion

I. Résultats et discussion

I.1 Caractéristiques de la population étudiée

III.1.1 Répartition des enfants selon l'âge du diagnostic

Les résultats obtenus montrent que l'âge moyen de la population étudiée est de $4,56 \pm 1$ ans, avec des extrêmes allant de 1 jour à 14 ans.

Nous constatons une différence significative entre les tranches d'âge ($p=0.000$). La plus fréquente est la classe [3-6[ans (44% des enfants). Les enfants âgés entre 9 et 14 ans sont les moins fréquents dans la population des patients (2.67%) (Figure 15).

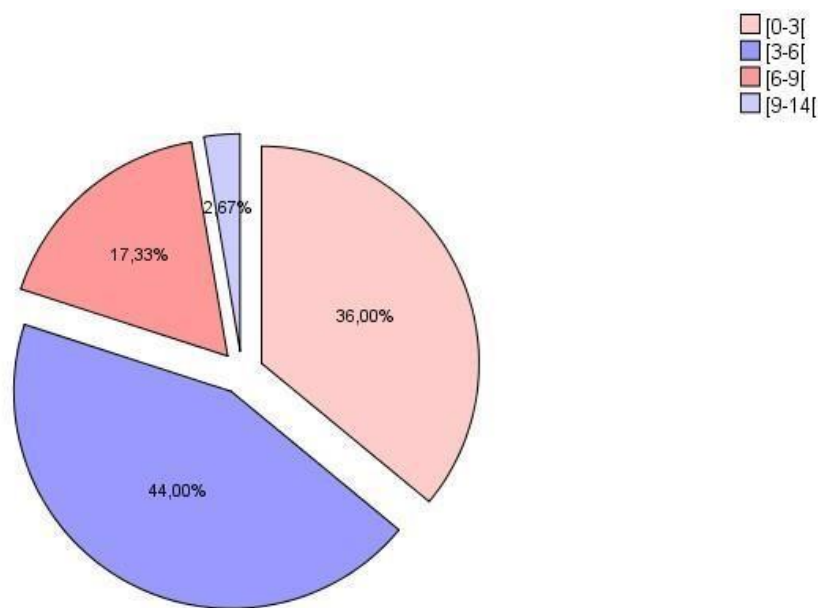


Figure 15 : Répartition des enfants selon l'âge du diagnostic (n=75)

Nos résultats concordent avec ceux d'une étude réalisée en pédiatrie au CHU de Bamako (Mali) autour du syndrome néphrotique, où les chercheurs ont noté que la tranche d'âge la plus touchée était celle de [3,5-7,5[ans (Doumbia et al., 2022). Une autre étude a rapporté que cette pathologie se manifeste le plus souvent chez les enfants âgés entre 2 et 7 ans, si la cause est idiopathique, quant au syndrome néphrotique congénital (SNC), il se présente au cours des 3 premiers mois de la vie, et il est dû le plus souvent à une cause génétique (Wang & Greenbaum, 2019).

Au Costa Rica, une étude rétrospective et descriptive réalisée sur 106 enfants atteints de lithiases rénales, a révélé que l'âge moyen des enfants est de $6,6 \pm 3,8$ années (Chacón- Retana & Rojas, 2021).

Cependant en ce qui concerne le néphroblastome, une enquête épidémiologique a prouvé que la grande majorité des tumeurs de Wilms soit 90%, seraient détectées avant l'âge de six ans, avec un âge médian de diagnostic de 3,5 ans (Leslie et *al.*, 2023).

III.1.2 Répartition des enfants selon le type de maladie

D'après la figure 16, on note que le syndrome néphrotique (SN) est la maladie la plus fréquente en pédiatrie, avec un taux élevé d'atteinte de 56,00% ($p=0,004$). Ce dernier est suivi par le néphroblastome (37,33% des cas), et enfin 6,67% des enfants souffrent de lithiases rénales (LR).

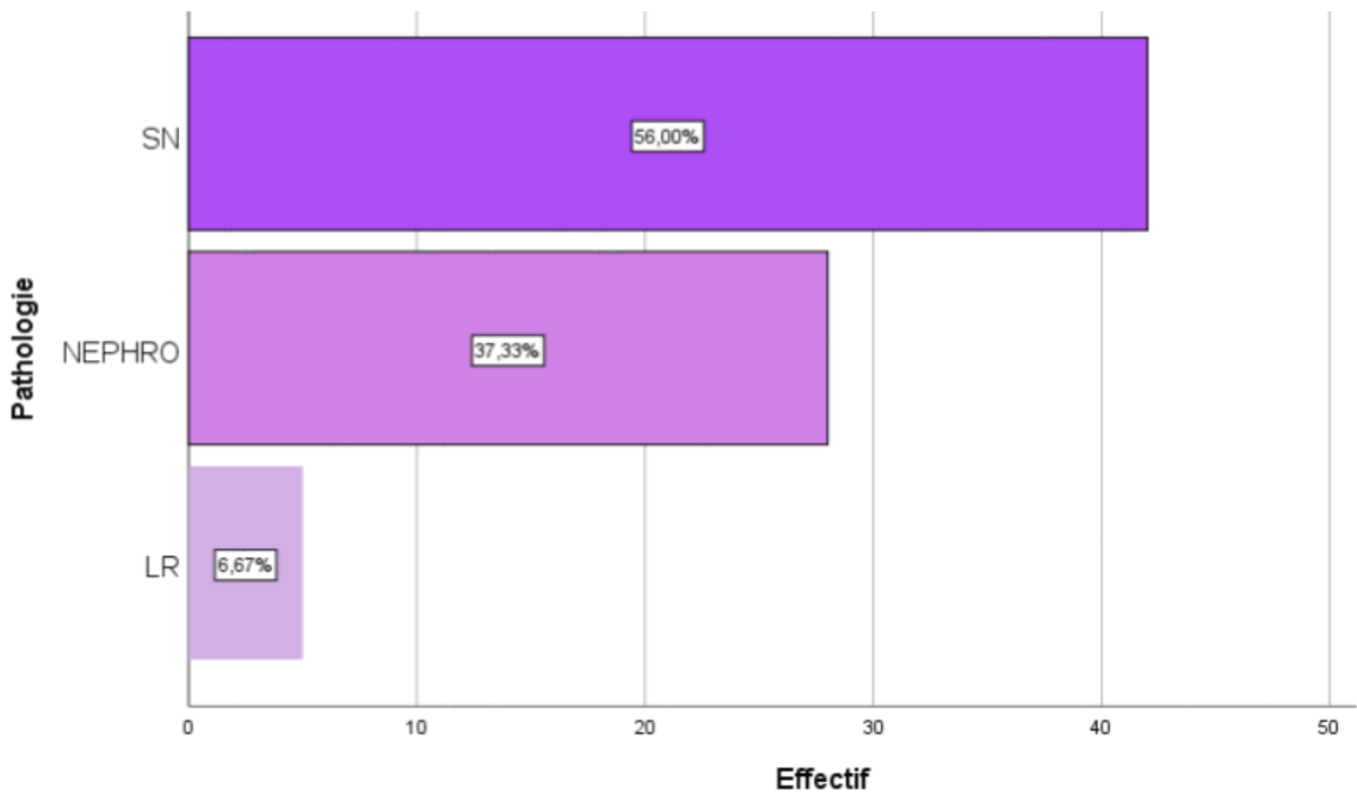


Figure 16 : Répartition des pathologies enregistrée au niveau de la pédiatrie ($n=75$). SN : syndrome néphrotique, NEPHRO : néphroblastome, LR : lithiases rénales

Le syndrome néphrotique est la pathologie rénale génétique dominante au sein de la pédiatrie, cela peut être expliqué par le fait que parmi ces enfants souffrant de cette maladie, on a pu constater la présence de cas de consanguinité chez leurs parents. Ce facteur a été rapporté comme l'un des paramètres précurseurs de l'apparition de troubles génétiques, notamment l'apparition de ce syndrome (Al-Hamed et *al.*, 2013). La pratique de mariages consanguins a été mis comme hypothèse liée à l'apparition de cette pathologie. Grâce à une étude moléculaire autour du syndrome néphrotique réalisée dans une cohorte de familles saoudiennes, ils ont démontré que sur les 49 familles étudiées, les mutations liées au SN (NPHS1 et NPHS2), étaient présentes chez des individus issus de mariages consanguins, le plus souvent des mariages entre cousins germains (Al-Hamed et *al.*, 2013).

Concernant le néphroblastome, il est considéré comme étant le cancer rénal le plus courant en pédiatrie, ce qui est constatable selon nos statistiques. On peut expliquer cela par le fait que la tumeur de Wilms soit un cancer qui touche généralement les enfants vers un âge précoce de leur développement. Cette période est considérée comme cruciale pour le développement rénal, de ce fait les cellules embryonnaires peuvent se transformer en cellules cancéreuses (Folio, 2023).

Par ailleurs, On a noté que la lithiase rénale était la pathologie pédiatrique la moins courante dans la population étudiée, cela est d'abord dû au fait que le nombre de patients atteints par cette pathologie soit très bas. Une étude a estimé que les calculs rénaux chez les enfants étaient rares, avec une prévalence estimée à environ 1%. Cependant, une augmentation de la prévalence mondiale de la lithiase rénale pédiatrique est observée, ceci peut potentiellement être due à des modifications dans les habitudes alimentaires, le climat, les comorbidités et les conditions de vie (Alfandary et *al.*, 2018 ; Shin et *al.*, 2018 ; Demirtas et *al.*, 2024)

II.1.3 Répartition des pathologies selon le sexe

Les résultats de notre étude ont révélé une corrélation significative entre le type de la maladie et le sexe des patients ($p=0,00$). En effet, le tableau II montre que sur la population étudiée, 52 enfants atteints de pathologies rénales génétiques sont de sexe masculin (soit 69,34%), et 23 enfants étaient de sexe féminin soit 30,66% avec un ratio de M/F=1/ 3 (0. 33).

Les résultats démontrent la présence d'une prédominance masculine de 4 pour les lithiases rénales face à 1 cas d'atteinte pour le sexe féminin, suivie de 2 garçons souffrants du syndrome néphrotique en contraste avec 15 filles, et enfin 21 garçons sont touchés par le néphroblastome et seulement 7 cas étaient des filles. Ces données nous indiquent qu'il y'a une disparité notable concernant la répartition des maladies rénales chez les deux sexes

Tableau II : Répartition des pathologies selon le sexe (n=75).

Pathologie	Sexe féminin	Sexe masculin
Lithiase rénales	1	4
Néphroblastome (Wilms tumor)	7	21
Syndrome néphrotique	15	27
Pourcentage (%) Total	30,66	69,34

Cela peut être attribué à divers facteurs, notamment les différences anatomiques. En effet, l'urètre masculin est plus étroit que l'urètre féminin, ce qui engendre un passage facile des calculs urinaires de plus grande taille. La puissance du jet urinaire est aussi un facteur, car chez les filles il permet l'élimination des calculs rénaux plus facilement que chez les garçons (Romero et *al.*, 2010 ; Ouédraogo et *al.*, 2015).

Cependant, aucun argument scientifique n'est rapporté sur la prédominance du sexe masculin atteint du syndrome néphrotique et le néphroblastome (Al-Shamahy, 2022 ; Tapia & Bashir, 2023).

I.2 Données cliniques et biologiques des pathologies

III.2.1 Syndrome néphrotique

a) Bilan biologique

D'après le tableau III, les dosages de l'albumine, la créatinine et la protéinurie ont révélé que 33 patients présentent l'hypoalbuminémie < 30g /l (avec une moyenne de 16,9 ±3,5), associé à un rapport de créatinine/protéinurie supérieur à 0.2 g/mmol (avec une moyenne de 1,03 ±0,32). Alors que chez les 9 patients restants, une protéinurie des 24h est > 50mg/kg/l (avec une moyenne de 126 ±28) associé à une hypoalbuminémie <30 g/l (avec une moyenne de 16,9 ±3,5).

L'analyse statistique effectuée, n'a montrée aucune corrélation significative entre la protéinurie et l'albuminémie ($p=0,66$), et entre l'albumine et le rapport créatinine / protéinurie ($p=0,07$). Cela peut être expliqué par l'effectif réduit du nombre de patients. Il est aussi nécessaire de noter que certains patients ont uniquement effectué des dosages de protéinurie, d'albuminémie ou bien, un dosage de la créatinine et la protéinurie.

Tableau III : Résultats des analyses biochimiques des patients (n =42). ND : non déterminé

Protéinurie 24 Mg/kg/j	Albuminémieg/L	Créatinine/protéinurie g/mmoL	Nombre de patients	P value
>50	<30	ND	9	0,66
ND	<30	>0,2	33	0,07

Il est rapporté dans diverses études que le syndrome néphrotique est caractérisé par une hypoalbuminémie (30g/L) accompagnée d'une hyper-protéinurie (50mg/kg\L) (Castro et *al.*, 2023 ; O'Brien, 2023).

Ces résultats biologiques ont été reliés aux études génétiques, qui ont révélé que des mutations homozygotes NPHS1 et hétérozygotes NPHS2 simples perturbent la filtration de la barrière glomérulaire conduisant à l'hyperprotéinurie et l'hypoalbuminémie (Caridi et *al.*, 2005 ; Ding et Saleem, 2012).

Une étude *in vivo*, a appuyé ce mécanisme pathologique, chez des souris dépourvues du gène de la podocine, qui ont présenté des lésions podocytaires accompagnées d'une protéinurie. Ces altérations de l'assemblage des protéines de fente-diaphragme chez les enfants atteints du syndrome néphrotique, entraînent donc l'apparition de la protéinurie, accompagnée d'une hypoalbuminémie, comme cela a été enregistré dans nos résultats (Akchurin et Reidy, 2014 ; Castro et *al.*, 2023 ; O'Brien, 2023).

b) Bilan clinique **Les oedèmes**

L'analyse statistique des résultats obtenus a révélé une différence significative entre les fréquences des patients ayant des oedèmes et ceux qui n'ont pas ($p= 0.005$). Effectivement, d'après la figure 17, on constate que la majorité des enfants de notre population étudiée (88,10%) présentent des oedèmes, par contre les 11,90 % restant ne présentent pas de signes oedémateux.

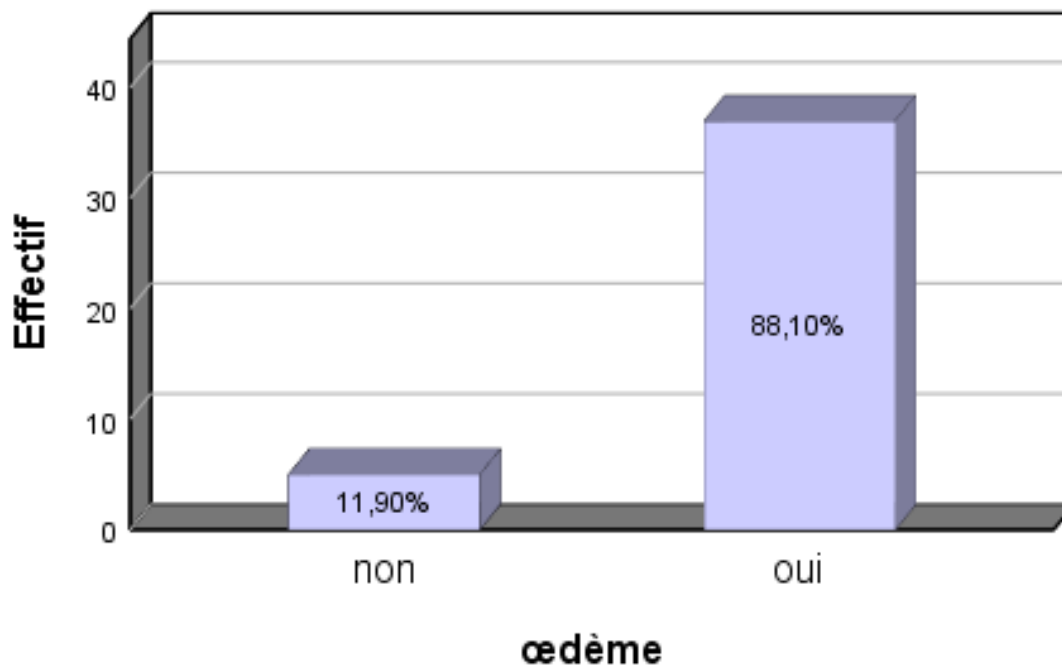


Figure 17 : Répartitions des patients selon la présence des oedèmes (n=42)

L'oedème est une caractéristique primordiale dans le diagnostic du syndrome néphrotique, il se caractérise par une accumulation excessive de liquide dans les tissus (Kallash & Mahan, 2020). Dans notre étude, les enfants qui présentent des oedèmes, ont fréquemment des gonflements au niveau des membres inférieurs (les jambes).

De multiples mécanismes ont été proposés pour expliquer la formation des oedèmes dans le SN pédiatrique. En effet, l'hypothèse du « sous-remplissage », stipule qu'une importante protéinurie et une hypoalbuminémie peuvent engendrer une baisse de la pression oncotique dans le plasma, ainsi qu'une fuite excessive de liquide de l'espace vasculaire vers l'espace interstitiel. Ce déplacement de liquide conduit à son tour à une diminution du volume sanguin déclenchant de ce fait plusieurs mécanismes neurohormonaux à savoir, le système rénine- angiotensine-aldostérone (RAAS) et une augmentation de la vasopressine, responsable d'une rétention de sel et d'eau (Ray et al., 2015 ; Gupta et al., 2019 ; Kallash & Mahan, 2020 ; Frățilă et al., 2024).

D'autre part, la théorie du « sur-remplissage », note que l'oedème dans le syndrome néphrotique est dû à une rétention de sodium dans les reins, ce qui augmente la pression hydrostatique capillaire et crée un état de "débordement intravasculaire". (Gupta et *al.*, 2019). Des études menées sur des rats suggèrent que cette rétention est principalement causée par une augmentation de la réabsorption au niveau des tubules collecteurs d'une manière non dépendante de l'aldostérone et de la vasopressine (Milbocus, 2014).

Par ailleurs, Milbocus, (2014) a rapporté que ces deux théories ne sont donc pas nécessairement incompatibles. On peut observer un sous-remplissage dû à une hypoalbuminémie ou un sur-remplissage dû à une rétention primaire de sodium chez divers enfants atteints du syndrome néphrotique (Milbocus, 2014).

□ L'indice de la masse corporelle

La figure 18 illustre une répartition des patients selon l'IMC. L'analyse statistique de ce paramètre démontre une différence significative dans la répartition des différentes modalités de l'IMC chez les patients ($p= 0,000$). La majorité des enfants atteints de syndrome néphrotique ont un poids classé dans la normale (87.80%). On retrouve une minorité avec une insuffisance pondérale (2.44%)

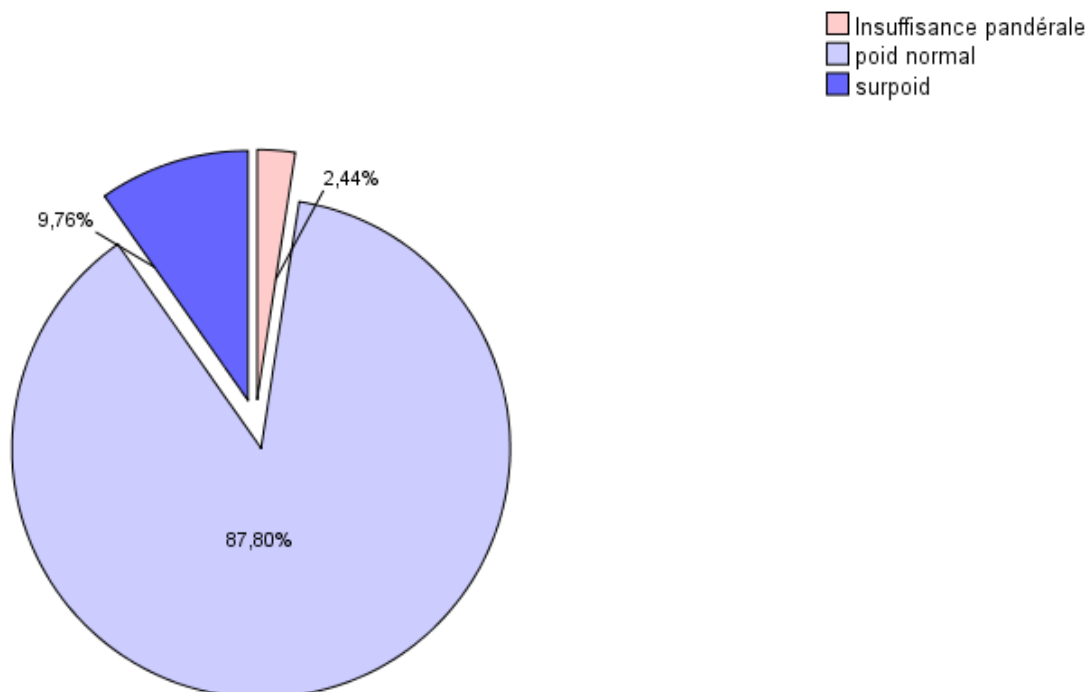


Figure 18 : Répartition des patients selon leurs indices de masse corporelle.

Selon la littérature il n'y a pas une relation directe entre le syndrome néphrotique et la croissance. Le syndrome néphrotique est une pathologie podocytaire, alors que la croissance est régulée par une hormone nommée la GRH. L'IMC du patient joue un rôle crucial dans l'application d'un protocole thérapeutique personnalisé, où le médecin doit trouver un équilibre entre l'IMC du patient et la dose des stéroïdes prescrite quotidiennement afin d'avoir plus d'effets thérapeutiques et moins d'effets secondaires (Maniar et *al.*, 2024).

III.2.2. Néphroblastome

a) Bilan biologique

D'après le graphe de la répartition des patients en fonction du facteur d'inflammation (figure19), on remarque que la majeure partie des patients (soit 78,57%) ont effectué un dosage de VS (vitesse de sédimentation), par contre 21,43% d'entre eux présentent le marqueur d'inflammation CRP (protéine C réactive) ($p=0,003$).

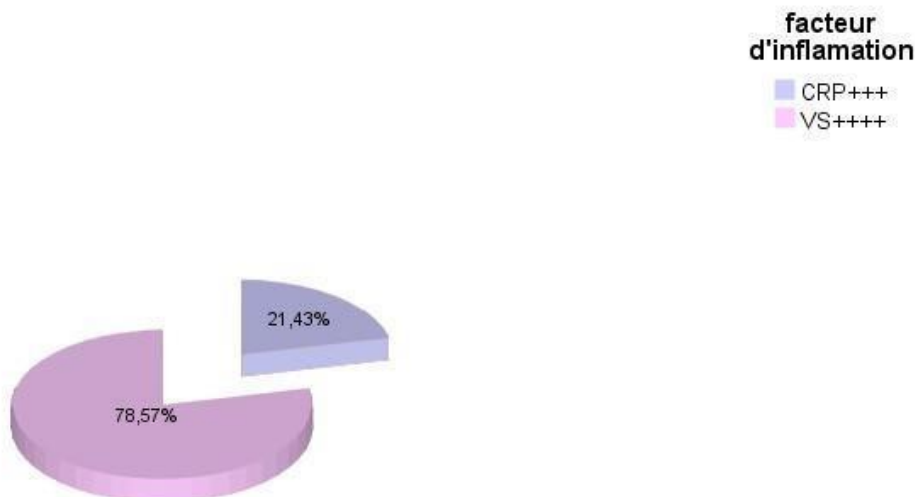


Figure 19 : Répartitions des patients selon le facteur d'inflammation (n= 28)

Par manque d'informations disponibles sur l'analyse du microenvironnement inflammatoire du néphroblastome dans les dossiers médicaux des patients au niveau du CHU, nous avons pu obtenir des données uniquement sur les analyses de deux facteurs, qui indiquent la présence d'une inflammation dans l'organisme lors d'une pathologie, dans notre cas le néphroblastome, ces deux indicateurs sont la VS (vitesse de sédimentation) et la CRP (protéine C réactive).

Le test de la vitesse de sédimentation (VS) est fréquemment utilisé en laboratoire afin d'évaluer le degré d'inflammation, notamment en cas d'infections, de maladies auto-immunes et de cancers. Les individus atteints de cancers et qui présentent souvent une VS élevée, ont un pronostic négatif de leur espérance de vie (Tas & Erturk, 2017).

Une étude rétrospective d'oncologie effectuée en Pologne, sur la recherche des simples marqueurs de laboratoire de l'inflammation systémique, chez des enfants atteints d'une tumeur de Wilms (WT), a démontré qu'un taux de CRP (protéine C réactive) élevée est un indicateur de présence d'une inflammation causée par le néphroblastome (Kunc et *al.*, 2021).

L'inflammation joue un rôle crucial dans la formation des tumeurs, néanmoins aucun indicateur génétique fiable du néphroblastome n'a été noté durant l'étude des dossiers des patients. A cet effet, des indicateurs biochimiques de base peuvent contribuer à une détection plus efficace de la tumeur de Wilms.

Le processus de l'inflammation est déclenché par le recrutement d'une variété de molécules bioactives et de cellules immunitaires qui influencent les cellules cancéreuses, par la libération des cytokines, des chimiokines, des facteurs de croissance, et des prostaglandines (Maturu, 2016 ; Palmisani et *al.*, 2021).

Concernant la tumeur de Wilms, il existe peu d'études disponibles pour établir un lien direct avec le processus moléculaire de l'inflammation et la tumeur. Par ailleurs, des études comparatives avec d'autres tumeurs, ont rapporté que les tumeurs WT humaines chez les enfants étaient infiltrées par des macrophages, et aussi par des lymphocytes T dans certains cas. En plus de l'expression ubiquitaire de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une co-expression du facteur inductible à l'hypoxie (HIF-1 α) et de l'un de ses gènes cibles (qui est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)) a démontré l'existence d'un rôle potentiel de la cascade hypoxique dans l'angiogenèse et la progression et la croissance de WT. Cependant, aucune de toutes ces études n'a pu fournir une vision entière et plus claire du microenvironnement tumoral dans la tumeur WT pédiatrique (Maturu, 2016).

b) Bilan clinique

Les résultats des examens d'imagerie effectués chez les patients atteints du néphroblastome (tumeur de Wilms) ont montré que la majorité des examens d'imagerie (67,86%) sont des IRM (imagerie par résonance magnétique), et seulement 32,14% sont des examens effectués par scanner (p=0,001) (Figure13).

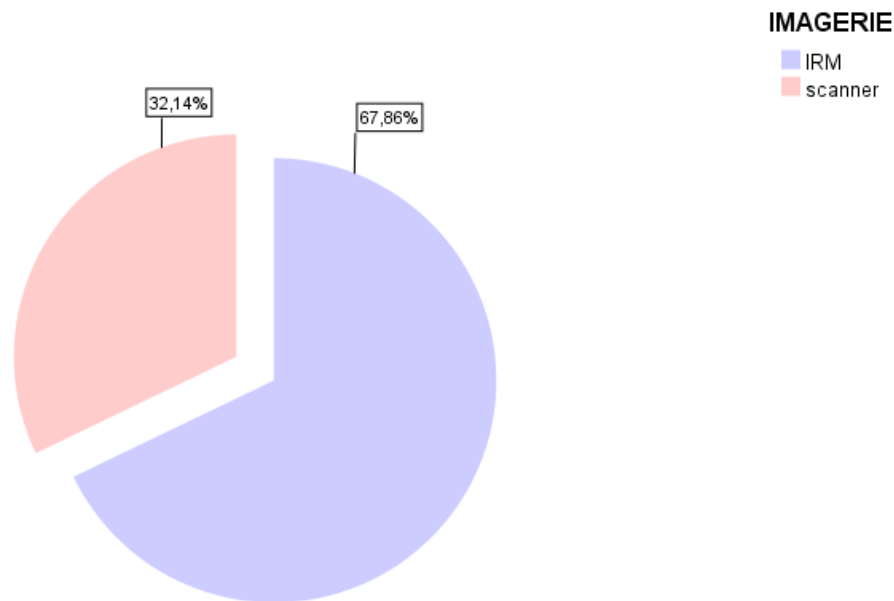


Figure 13 : Répartition des enfants atteints de la tumeur de Wilms selon le type d'imagerie (n=28). (IRM : imagerie par résonance magnétique)

L'imagerie médicale joue un rôle essentiel dans la détection, la classification, et la surveillance de la tumeur de Wilms. En effet, des études ont prouvé que le scanner et l'IRM présentent des performances de diagnostic similaires pour la stadification du néphroblastome, avec une précision pointue en faveur de l'application de l'IRM (Servaes et *al.*, 2019).

Dans certains cas, ces examens ne sont pas suffisants, le médecin demande alors aux patients de réaliser une biopsie pour confirmer le diagnostic et établir le type histologique de la tumeur. Un pathologiste prélève un échantillon du tissu de la tumeur et l'examine au microscope. L'analyse en laboratoire de cet échantillon confirme la présence de la tumeur de Wilms et aide à déterminer son sous-type afin de mettre en application un protocole thérapeutique adéquat (Schnuelle, 2023).

III.2.3 Lithiases rénales

D'après le questionnaire qu'on a effectué avec certains patients, ainsi que les informations communiquées par le personnel médical, les lithiases rénales sont de plus en plus fréquentes chez les enfants. Ces derniers ont été diagnostiqués porteurs de cette pathologie, suite à une admission, soit pour une infection urinaire, ou bien pour un examen échographique pour une autre pathologie. La révélation de la présence de calculs rénaux par l'échographie oriente le patient vers les analyses biologiques pour confirmer la présence de ces lithiases.

Le tableau ci-dessous représente les analyses urinaires effectuées par les patients lithiasiques. Ces valeurs sont des rapports entre deux paramètres biochimiques, dont l'oxalate et la créatinine, ainsi que le calcium et la créatinine. On observe que les valeurs du rapport oxalate/créatinine sont en hausse, comparé aux valeurs normées ($>0,06$ mol/mol) avec une moyenne de $0,22 \pm 0,13$. Cela est notamment le cas pour le calcium/créatinine ($> 0,7$ mol/mol) avec une moyenne de $2,36 \pm 1,03$. Il est à noter qu'aucune corrélation significative entre les deux paramètres, ($p=0,234$) n'a été enregistré.

Tableau IV : Principaux résultats biochimiques des patients atteints des lithiases rénales

Oxalate /créatinine (mol\mol)	Calcium/créatinine (mol\mol)
0,32	3,1
0,11	1,8
0,41	3,5
0,19	2,5
0,09	0,9

Les recherches effectuées autour des lithiases rénales, ont rapporté que les valeurs obtenues des rapports oxalate/créatinine et calcium/créatinine, sont des valeurs indicatrices de la présence d'une hyperoxalurie accompagnée d'une hypercalciurie. Ces résultats peuvent aussi nous orienter afin de connaître la composition du calcul rénal (Serra, 2019).

Il est admis que l'hypercalciurie est la cause métabolique la plus fréquente des calculs rénaux durant l'enfance. Elle est cependant plus fréquente chez les enfants nés prématurés. Son origine, est multifactorielle, avec une susceptibilité génétique dans 50% des cas. Elle peut notamment être idiopathique, ou être due à un trouble tubulaire rénal, ou à un excès de vitamine D dans l'organisme (Serra, 2019)

Des études antérieures ont observé chez des familles avec une hypercalcémie infantile et une néphrocalcinose, la présence des mutations bialléliques de perte de fonction de CYP24A1. Ils ont également identifié des mutations bialléliques de gène SLC34A1 qui code pour une protéine du transport du phosphate comme une cause d'hypercalciurie chez les enfants, liée à la néphrocalcinose et à la néphrolithiase (Howles &Thakker, 2020).

Quant à l'hyperoxalurie, environ 10 à 20% des enfants atteints de calculs rénaux en présentent. Elles peuvent être le résultat d'une absorption accrue d'oxalate dans le tractus gastro- intestinal, qui est inversement corrélée avec l'apport en calcium, (Hoff, 2004 ; Neuhaus, 2013). De plus une étude récente révèle que le microbiome intestinal est un facteur de protection important contre l'accumulation de l'oxalate dans l'organisme (Zaidan et *al.*, 2024).

L'hyperoxalurie primaire (HP) est un dysfonctionnement héréditaire qui se présente sous trois types différents de HP. La PH1 est l'altération du métabolisme du glyoxylate en glycine, ce qui conduit à la production excessive d'oxalate. Dans la PH2, l'absence de la glyoxylate réductase/hydroxy pyruvate réductase entraîne une augmentation de l'excrétion d'oxalate. Dans le PH3, un dysfonctionnement de la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase, entraîne une accumulation de 4-hydroxy-2-oxoglutarate. Ces trois types de PH peuvent induire la formation de calculs rénaux et peuvent nécessiter une transplantation hépatique et rénale combinée pour corriger l'anomalie métabolique (Zaidan et *al.*, 2024). Par ailleurs dans certains cas, les patients atteints de néphrolithiase et d'hyperoxalurie, présentent des mutations du transporteur d'anions sulfate 1 (SLC26A1) (Howles & Thakker, 2020)

Conclusion et Perspectives

Conclusion et perspectives

Le rein est un organe de filtration qui assure l'équilibre hydrique de l'organisme dont l'unité fonctionnelle est le néphron. Plusieurs pathologies sont originaires d'un dysfonctionnement de la physiologie du rein à savoir les maladies glomérulaires, les néphropathies tubulo- interstitielles, les troubles Réno vasculaires et les maladies héréditaires (Cashion & Driscoll, 2004).

L'analyse épidémiologique que nous avons menée au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bejaia, nous a permis d'acquérir de nouvelles connaissances concernant les maladies rénales d'origine génétique chez les enfants.

Les informations recueillies à partir des dossiers médicaux ont pu démontrer que parmi les maladies rénales d'origine génétique, seulement trois pathologies ont été enregistrées, à savoir le syndrome néphrotique, le néphroblastome, et les lithiases rénales.

Les paramètres biochimiques qui ont été utilisés pour diagnostiquer ces pathologies ont été servis d'indicateurs primaires, pour établir un lien avec les causes génétiques de ces pathologies.

Les résultats de notre étude révèlent que le syndrome néphrotique est la pathologie la plus fréquente en pédiatrie avec une prédominance, et la tranche d'âge la plus touchée par ces affections est celle de 3 – 6 ans.

Notre étude reste donc préélémentaire, il serait intéressant de suggérer des perspectives et des futures études qui peuvent être envisagées afin de garantir une meilleure approche face à ces maladies, telles que :

- Progresser dans les techniques de diagnostic en ayant recours à des outils tels que le séquençage de nouvelle génération (NGS) ;
- Développer les capacités en génétique médicale pour assurer la compréhension des processus moléculaire sous-jacent qui seraient à l'origine ces affections rénales.
- Déployer des programmes spécialisés dans le dépistage et la prévention des maladies rénales génétiques en pédiatrie, pour faciliter l'identification précoce de ces affections.
- Améliorer les thérapies de traitement et établir des thérapies géniques personnalisées en tenant compte de la pharmacogénétique et pharmacogénomique pour chaque individu.
- Générer une base de données centralisée autour des pathologies rénales génétiques de la pédiatrie de Bejaia, pour faciliter aux biologistes et aux médecins d'analyser les données concernant les patients de façon exhaustive et moins restreinte.

Références Bibliographiques

Référence Bibliographique

A

1. Abrahamson, D. R. (2016). Steps on the Alport path to proteinuria. *Kidney International*, 90(2), 242–244.
Absorption des nanoparticules. (2019, November 7). illustration-medicale.com.
2. Ajiri, R., Burgmaier, K., Akinci, N., Broekaert, I., Büscher, A., Dursun, I., Duzova, A., Eid, L. A., Fila, M., Gessner, M., Gokce, I., Massella, L., Mastrangelo, A., Miklaszewska, M., Prikhodina, L., Ranchin, B., Rangelov, N., Rus, R., Sever, L., . . . Liebau, M. C. (2022). Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney International Reports*, 7(7), 1643–1652.
3. Akchurin, O., & Reidy, K. J. (2014). Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: Impact on podocyte pathobiology. *Pediatric Nephrology*, 30(2), 221–233.
4. Al-Hamed, M. H., Al-Sabban, E., Al-Mojalli, H., Al-Harbi, N., Faqeih, E., Shaya, H. A., Alhasan, K., Al-Hissi, S., Rajab, M., Edwards, N., Al-Abbad, A., Al-Hassoun, I., Sayer, J. A., & Meyer, B. (2013). A molecular genetic analysis of childhood nephrotic syndrome in a cohort of Saudi Arabian families. *Journal of Human Genetics*, 58(7), 480–489.
5. Alharbi, S. A., Alshenqiti, A. M., Asiri, A. H., Alqarni, M. A., & Alqahtani, S. A. (2023). The role of genetic testing in Pediatric renal Diseases: diagnostic, prognostic, and social implications. *Curēus*.
6. Al-Hussain, T., Ali, A., & Akhtar, M. (2014). Wilms tumor. *Advances in Anatomic Pathology*, 21(3), 166–173.
7. Al-Shamahy, H. A. (2022). Nephroblastoma (Wilms' Tumor): Sex and Age Distribution and Correlation Rate with Ages, Sex, and Kidney Side in Sana'a City, Yemen. *Clinical Oncology Case Reports*, 1(1), 01–05.
8. Arnold, D. M., Patriquin, C. J., & Nazy, I. (2016a). Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 189(4), E153–E159.
9. Azukaitis, K., Simkova, E., Majid, M. A., Galiano, M., Benz, K., Amann, K., Bockmeyer, C., Gajjar, R., Meyers, K. E., Cheong, H. I., Lange-Sperandio, B., Jungraithmayr, T., Frémeaux-Bacchi, V., Bergmann, C., Berezki, C., Miklaszewska, M., Csuka, D., Prohászka, Z., Gipson, P., Schaefer, F. (2017). The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ . *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(10), 3066–3075

B

10. Bhutani, N., Kajal, P., & Sharma, U. (2021). Many faces of Wilms Tumor: Recent advances and future directions. *Annals of Medicine and Surgery*, 64.
11. Burgmaier, K., Brinker, L., Erger, F., Beck, B. B., Benz, M. R., Bergmann, C., Boyer, O., Collard, L., Dafinger, C., Fila, M., Kowalewska, C., Lange-Sperandio, B., Massella, L., Mastrangelo, A., Mekahli, D., Miklaszewska, M., Ortiz-Bruechle, N., Patzer, L., Prikhodina, L., . . . Nalcacioglu, H. (2021). Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney International*, 100(3), 650–659.
12. Boyer, O., & Dorval, G. (2023a). Le syndrome néphrotique de l'enfant : quoi de neuf en 2023. *Perfectionnement En Pédiatrie*, 6(2), 98–106

C

13. Caridi, G., Perfumo, F., & Ghiggeri, G. M. (2005). NPHS2 (Podocin) mutations in Nephrotic syndrome. Clinical spectrum and fine mechanisms. *Pediatric Research*, 57(5 Part 2), 54R-61R.
14. Carraro, D. M., Ramalho, R. F., & Maschietto, M. (2016). Gene expression in Wilms tumor: disturbance of the WNT signaling pathway and MicroRNA biogenesis. In *Codon Publications eBooks* (pp. 149–162).
15. Chang, J., Husain, S. A., Santoriello, D., Stokes, M. B., Miles, C. D., Foster, K. W., Li, Y., Dale, L., Crew, R. J., Cohen, D. J., Kiryluk, K., Gharavi, A. G., & Mohan, S. (2019). Donor's APOL1 risk genotype and “Second hits” associated with de novo collapsing glomerulopathy in deceased donor kidney transplant recipients: a report of 5 cases. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(1), 134–139.
16. Côté, O. (2009). Analyse fonctionnelle de la polycystine-1 et de son domaine intracellulaire dans le développement.
17. Cunningham, M. E., Klug, T. D., Nuchtern, J. G., Chintagumpala, M. M., Venkatramani, R., Lubega, J., & Naik- Mathuria,
18. B. J. (2020). Global disparities in Wilms tumor. *the Journal of Surgical Research/Journal of Surgical Research*, 247, 34–51.
19. Chacón-Retana, G., & Rojas, S. F. (2021). Litiasis renal en niños. *Acta Medica Costarricense (San José. Impreso)/Acta Médica Costarricense*, 63(1), 29–35.
20. Cochat, P., Bacchetta, J., Sabot, J., Bertholet-Thomas, A., & Demède, D. (2012). Lithiase urinaire de l'enfant. *Journal De Pédiatrie Et De Puériculture*, 25(5), 255–268.

D

21. De Castro, P. a. S. V., Ide, T., Torres, F. C., & Silva, A. C. S. E. (2023). The view of pediatric nephrotic syndrome as a podocytopathy. *Kidney and Dialysis*, 3(4), 346–373.
22. Ding, W. Y., & Saleem, M. A. (2012). Current concepts of the podocyte in nephrotic syndrome. *Kidney Research and Clinical Practice*, 31(2), 87–93.
23. Doumbia, A. K., Simaga, T., Dembélé, A., Baldé, M. S., Diall, H. G., Togo, P., Doumbia, A., Maiga, B., Sacko, K., Diakité, F. L., Koné, O., Coulibaly, O., Ahamadou, I., Cissé, M. E., Dembelé, G., Traoré, F., Konaré, H., Touré, A., Konaté, D., . . . Togo, B. (2022). Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome: a Single-Center Hospital study. *Open Journal of Pediatrics*, 12(05), 832–840.

E

24. Esezobor, C. I., Alakaloko, A. E., Admani, B., Ellidir, R., Nourse, P., & McCulloch, M. I. (2021). Paediatric Nephrology in Africa. *Current Pediatrics Reports*, 9(4), 134–141.

F

25. Frățilă, V., Lupușoru, G., Sorohan, B. M., Obrișcă, B., Mocanu, V., Lupușoru, M., & Ismail, G. (2024). Nephrotic syndrome: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*, 12(3), 569.
26. Folio, M. (2023, January 20). Le néphroblastome ou tumeur de Wilms. SFCE - Société Française Cancers Enfant.
27. Fuster, D., & Moe, O. W. (2018). Incomplete distal renal tubular acidosis and kidney stones. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 25(4), 366–374.

G

28. Gadd, S., Huff, V., Huang, C., Ruteshouser, E. C., Dome, J. S., Grundy, P. E., Breslow, N., Jennings, L., Green, D. M., Beckwith, J. B., & Perlman, E. J. (2012). Clinically relevant subsets identified by gene expression patterns support a revised ontogenic model of Wilms tumor: a children's oncology group study. *Neoplasia*, 14(8), 742–IN21.
29. Gardy, O., Gay, J., Pateron, D., & Coppo, P. (2013). Les microangiopathies thrombotiques aux urgences. *Annales Françaises De Médecine D'urgence/Annales Françaises De Médecine D'urgence*, 3(6), 353–362.
30. Genetics and kidney dysfunction. (2004, February 1). PubMed.
31. Giordano, G., Campanini, N., Donofrio, V., Bertolini, P., Falletti, J., Grassani, C., & Pettinato, G. (2008). Analysis of Cox-2 expression in Wilms' tumor. *Pathology, Research and Practice*, 204(12), 875–882.
32. Gorvin, C. M., Wilmer, M. J., Piret, S. E., Harding, B., Van Den Heuvel, L., Wrong, O., Jat, P., Lippiat, J. D., Levchenko, E., & Thakker, R. V. (2013a). Receptor-mediated endocytosis and endosomal acidification is impaired in proximal tubule epithelial cells of Dent disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(17), 7014–7019.
33. Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2023, July 17). Renal function tests. StatPearls - NCBI Bookshelf.
34. Grantham, J. J. (2008). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine* / the New England Journal of Medicine, 359(14), 1477–1485.
35. Gray, H., & Collins, P. (2005a). *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Churchill Livingstone.
36. Groopman, E. E., Povysil, G., Goldstein, D. B., & Gharavi, A. G. (2020). Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(11), 641–656
37. Gupta, S., Pepper, R. J., Ashman, N., & Walsh, S. B. (2019). Nephrotic syndrome: oedema formation and its treatment with diuretics. *Frontiers in Physiology*, 9

H

38. Heidet, L., & Gubler, M. (2016). Syndrome d'Alport : néphropathie héréditaire associée à des mutations dans les gènes codant les chaînes de collagène de type IV. *Néphrologie & Thérapeutique*, 12(7), 544–551.
39. Hoff, W. G. V. (2004). Aetiological factors in paediatric urolithiasis. *Nephron. Clinical Practice*, 98(2), c45–c48.
- Howles, S. A., & Thakker, R. V. (2020). Genetics of kidney stone disease. *Nature Reviews. Urology*, 17(7), 407–421.
- Illade, L., Hernandez-Marques, C., Cormenzana, M., Lassaletta, A., Catalán, M. A., Ruano, D., Fioravanti, V., & López, L. M. (2018). Wilms' tumour: A review of 15 years recent experience. *Anales De Pediatría*, 88(3), 140–149.
40. Illustration Médicale & Scientifique - Sophie Jacopin- Banque d'images. (2021, April 15). illustration-medicale.com. <https://illustration-medicale.com/J>, B. (2019, August 26). Lithiases rénales chez l'enfant : que rechercher ? – Réalités Pédiatriques.

J

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

41. Joly, D., Bérout, C., & Grünfeld, J. (2015). Rare inherited disorders with renal involvement—approach to the patient. *Kidney International*, 87(5), 901–908.
42. Jungers, P., Man, N. K., Joly, D., & Legendre, C. (2011). L'insuffisance rénale chronique

K

43. Kallash, M., & Mahan, J. D. (2020). Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 36(7), 1719–1730.
44. Kashyap, S., Hein, K. Z., Chini, C. C., Lika, J., Warner, G. M., Bale, L. K., Torres, V. E., Harris, P. C., Oxvig, C., Conover, C. A., & Chini, E. N. (2020). Metalloproteinase PAPP-A regulation of IGF-1 contributes to polycystic kidney disease pathogenesis. *JCI Insight*, 5(4).
45. Khellaf, G., Tiar, A., Saidani, M., Abdelhak, S., & Benabadji, M. (2012). Deux maladies rénales héréditaires chez une même famille algérienne : à propos d'un cas rare. *Néphrologie & Thérapeutique*, 8(5), 346.
46. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. (n.d.). PubMed.
47. Koulen, P., Cai, Y., Geng, L., Maeda, Y., Nishimura, S., Witzgall, R., Ehrlich, B. E., & Somlo, S. (2002). Polycystin-2 is an intracellular calcium release channel. *Nature Cell Biology*, 4(3), 191–197.
48. Kruegel, J., Rubel, D., & Gross, O. (2012). Alport syndrome—insights from basic and clinical research. *Nature Reviews.Nephrology*, 9(3), 170–178.
49. Kunc, M., Gabrych, A., Dulak, D., Karolina, H., Styczewska, M., Szmyd, D., Nilsson, K., Iwinski, M., Sobocińska- Mirska, A., Sawicka-Zukowska, M., Krawczyk, M. A., & Bien, E. (2021). Systemic inflammatory markers and serum lactate dehydrogenase predict survival in patients with Wilms tumour. *Archives of Medical Science/Archives of Medical Science (Online)*.

L

50. Liu, D., Ding, Q., Dai, D. F., Padhy, B., Nayak, M. K., Li, C., Purvis, M., Jin, H., Shu, C., Chauhan, A. K., Huang, C. L., & Attanasio, M. (2021). Loss of diacylglycerol kinase ϵ causes thrombotic microangiopathy by impairing endothelial VEGFA signaling. *JCI Insight*, 6(9).
51. Leslie, S. W., Sajjad, H., & Murphy, P. B. (2023a, May 30). Wilms tumor. *StatPearls - NCBI Bookshelf*.
52. Lorenzo, H., & Candelier, J. (2019). Syndrome néphrotique idiopathique et facteurs circulants. *Mé Decine/Sciences/MS. Mé Decine Sciences*, 35(8–9), 659–666.

M

53. Martin, V., & Vicari, F. (2004). Atlas d'anatomie humaine. *Acta Endoscopica*, 34(4), 630.
54. Masson, E. (n.d.). Deux maladies rénales héréditaires chez une même famille algérienne : à propos d'un cas rare. *EM- Consulte*
55. Maturu, P. (2016). The inflammatory microenvironment in wilms tumors. In *Codon Publications eBooks* (pp. 189–207). Merlen, C., Pépin, E., Barry, O., Cormier, A., Dubois, C., Lapeyraque, A., Troyanov, S., Rivard, G., & Bonnefoy, A. (2022). Incidence of thrombotic microangiopathies in Quebec: insight from a laboratory centralizing ADAMTS-13 testing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1).
56. Milbocus, S. (2014). Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant : Physiopathologie et prise en charge associée.
57. Moftakhar, L., Jafari, F., Johari, M. G., Rezaeianzadeh, R., Hosseini, S. V., & Rezaianzadeh, A. (2022). Prevalence and risk factors of kidney stone disease in population aged 40–70 years old in Kharameh cohort study: a cross-sectional population-based study in southern Iran. *BMC Urology*, 22(1).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

N

58. Noël, N., & Rieu, P. (2015). Pathophysiologie, épidémiologie, présentation clinique, diagnostic et options thérapeutiques dans la polykystose rénale autosomique dominante. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(4), 213–225

O

59. O'Brien, F. (2023, June 8). Revue générale des syndromes néphrotiques. Édition Professionnelle Du Manuel MSD. Ouédraogo, I., Napon, A. M., Bandré, E., Ouédraogo, F. S., Tapsoba, W. T., & Wandaogo, A. (2015). [Urinary calculi in children in Burkina Faso: about 67 cases]. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*, 20, 352.

P

60. Palmisani, F., Kovar, H., Kager, L., Amann, G., Metzelder, M., & Bergmann, M. (2021). Systematic review of the immunological landscape of Wilms tumors. *Molecular Therapy Oncolytics*, 22, 454–467.

Q

61. Quaggin, S. E. (2013). DGKE and atypical HUS. *Nature Genetics*, 45(5), 475–476.

R

62. Rabiller, J., & Faure, S. (2019). De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(584), 20–25

63. Ray, E. C., Rondon-Berrios, H., Boyd, C. R., & Kleyman, T. R. (2015). Sodium retention and volume expansion in Nephrotic syndrome: Implications for hypertension. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 22(3), 179–184.

64. Resontoc, L. R., Kandai, N., Hooman, N., Vasudevan, A., Ding, J., & Kang, H. (2022). Pediatric tubular and inherited disorders in asia: results of preliminary survey of the asian pediatric nephrology association (aspna) tubular and inherited working group. *Asian Journal of Pediatric Nephrology*, 5(1), 14.

S

65. Sahnoun, L., Ksia, A., Mansour, W., Hadhri, R., Mosbahi, S., Hammedi, F., Maazoun, K., Krichene, I., Mekki, M., Belguith, M., & Nouri, A. (2014). Trois observations de néphrome mésoblastique avant l'âge de 6 mois. *Journal Africain D'urologie (French Additional)/African Journal of Urology/African Journal of Urology*, 20(3), 161–164.

66. Salman, M. A., Elgebaly, A., & Soliman, N. A. (2024). Epidemiology and outcomes of pediatric autosomal recessive polycystic kidney disease in the Middle East and North Africa. *PediatricNephrology*.

67. Sawaf, H., Gudura, T. T., Dorobisz, S., Sandy, D., Wang, X., & Bobart, S. A. (2023). Genetic susceptibility to chronic kidney disease: links, risks and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, Volume 16, 1–15.

68. Serra, A. (2019). Renal lithiasis from a nephrologist's perspective. *Revista Portuguesa De Nefrologia E HipertensãO*, 33(1).

69. Stamatelou, K., & Goldfarb, D. S. (2023a). Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare*, 11(3), 424.

70. Schnuelle, P. (2023a). Renal Biopsy for diagnosis in kidney Disease: Indication, technique, and safety. *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6424.

71. Schnuelle, P. (2023b). Renal Biopsy for diagnosis in kidney Disease: Indication, technique, and safety. *Journal of Clinical Medicine*, 12(19), 6424.

72. Standring, S. (2015). *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*.

73. Servaes, S. E., Hoffer, F. A., Smith, E. A., & Khanna, G. (2019). Imaging of Wilms tumor: an update. *Pediatric Radiology*, 49(11), 1441–1452

74. Shin, S., Srivastava, A., Alli, N. A., & Bandyopadhyay, B. C. (2018). Confounding risk factors and preventative measures driving nephrolithiasis global makeup. *World Journal of Nephrology*, 7(7), 129–142.

T

75. Tapia, C., & Bashir, K. (2023, May 29). Nephrotic syndrome. StatPearls - NCBI Bookshelf.

76. Tas, F., & Erturk, K. (2017). Elevated erythrocyte sedimentation rate is associated with metastatic disease and worse survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Molecular and Clinical Oncology*.

77. Thompson, G. L., & Kavanagh, D. (2022). Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *International Journal of Laboratory Hematology*, 44(S1), 101–113.

78. Tillou, X., Timsit, M., Sallusto, F., Culty, T., Verhoest, G., Doerfler, A., Thuret, R., & Kleinclauss,

F. (2016). Prise en charge de la polykystose rénale autosomique dominante avant transplantation rénale. *Progrès En Urologie*, 26(15), 993–1000.

79. Traxer, O., Lechevallier, E., & Saussine, C. (2008). Lithiase urinaire de l'enfant. *Progrès En Urologie*, 18(12), 1005–1014.

V

80. Vasileva, V. Y., Sultanova, R. F., Sudarikova, A. V., & Ilatovskaya, D. V. (2021). Insights into the molecular mechanisms of polycystic kidney diseases. *Frontiers in Physiology*, 12.

W

81. Wang, C., & Greenbaum, L. A. (2019). Nephrotic syndrome. *Pediatric Clinics of North America/the Pediatric Clinics of North America*, 66(1), 73–85.

82. Wine, R., Vasilevska-Ristovska, J., Banh, T., Knott, J., Noone, D., Gbadegesin, R., Ilori, T. O., Okafor, H. U., Furi, F., Ulasi, I., Solarin, A. U., Esezobor, C., Batte, A., Raji, Y., Olanrewaju, T. O., Muoneke, U., Adetunji, A. E., Boima, V., Amira, O., . . . Parekh, R. S. (2021). Trends in the epidemiology of childhood nephrotic syndrome in Africa: A systematic review. *Global Epidemiology*, 3, 100061.

Y

83. Yang, Y., & Ehrlich, B. E. (2016a). Structural studies of the C-terminal tail of polycystin-2 (PC2) reveal insights into the mechanisms used for the functional regulation of PC2. *Journal of Physiology*, 594(15), 4141–4149.

Z

84. Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., Zaidan, N., & Zaidan, N. (2024). Multiomics assessment of the gut microbiome in rare hyperoxaluric conditions. *Kidney International Report*.

Annexes

Formulaire pour le Diagnostic clinique et épidémiologie des maladies rénales
d'ordre génétique chez les enfants au niveau de service de la pédiatrie du CHU
Targa OuzemourBejaia

1. Wilaya d'origine :

.....

2. Sexe :

Masculin

Féminin

3. Age :

.....

4. Poids :

.....

5. Taille :

.....

6. Type de la maladie

Syndrome néphrotique

Syndrome d'Alport

Néphroblastome

Maladie des polykystoses

L'hypertension artérielle

Microangiopathie thrombotique

Les lithiases

7. Un membre de la famille qui porte la même pathologie

Oui

Non

Si oui précisez :

Père

Mère

Sœur

Frère

Grand-père (côté paternel)

Grand-mère (côté paternel)

Grand-père (côté maternel)

Grand-mère (côté maternel)

Autre (précisez)

8. Un membre de famille qui a une atteinte rénale :

Oui

Non

Si oui précisez

.....

9. Les symptômes de la maladie rénale :

- Nausée

Oui

Non

- Douleur

Oui

Non

Si oui précisez l'endroit (.....)

- Détresse respiratoire

Oui

Non

- Fièvre inexplicable

Oui

Non

- Déshydratation

Oui

Non

- Œdème

Oui

Non

Si oui précisez l'endroit (.....)

10. L'aspect des urines

Normal

Trouble

Foncée

Hématurie

Laiteux

Mousseuses

Non

mentionné

11. Analyses radiographiques :

Echographie Tomodensitométrie (TDM)

Imagerie par résonance magnétique

(IRM) Urographie intraveineuse

Urocystographie rétrograde

Autre (précisez)

Le bilan	Hypo	Normal	Hyper
12. Bilan biochimique			
Acide urique			
Urée sanguine			
Urée urinaire			
Créatinine			
Triglycéride			
13. Bilan microbiologique			
ECBU			
Présence de protéines			
14. Ionogramme Sanguin			
Sodium			
Potassium			
Calcium			
Oxalate			
15. Ionogramme urinaire			
Sodium			
Potassium			
Calcium			
Oxalate			
16. Bilan immunologique			
C3			
C4			
17. Bilan hématologique			
FNS			
Fibrinogène			
D-Dimère			
TP			
TCK			
VS			
18. Bilan sérologique			
CRP			
ASLO			
ASAT			
19. Bilan génétique			
Séquençage			
PCR			

Résumé

Le rein est un organe de filtration qui assure l'équilibre hydrique de l'organisme. Chaque pathologie peut être d'origine génétique ou épigénétique, la maladie rénale d'origine génétique représente une cause très fréquente de maladie rénale chez les enfants, qui entraîne souvent des insuffisances rénales terminales ou des décès prématurés, Nous avons mené une étude épidémiologique sur les maladies génétique chez les enfants admis au service de pédiatrie du CHU Targa Ouzemmour de Bejaia , où nous avons analysé les dossiers médicaux des patients sur une période de 5 ans [2019-2024]. Les résultats obtenus nous ont permis de classées ces maladies selon divers critères tels que, leur prévalence, leurs caractéristiques biologique et cliniques. Mais aussi, de conclure que le syndrome néphrotique est la pathologie la plus fréquente (56%) en pédiatrie avec une prédominance masculine présentent dans toutes les pathologies rénales (69,34), et que la tranche d'âge la plus touché par ces affections est celle des 3 -6 ans.

Mots clés : rein, génétique, mutations, néphropathies

Abstract

The kidney is a filtration organ that ensures the body's water balance. Each pathology can be from a genetic origin or caused by epigenetic, and genetic kidney disease is a very frequent cause of disease in children, we conducted an epidemiological study around genetic diseases in children that were admitted to the pediatrics department of CHU Targa Ouzemmour in Bejaia, and we analyzed patients' medical records over a 5-year period [2019-2024]. The results that we obtained enabled us to classify these diseases according to various criteria such as, their prevalence, their biological characteristics and their clinical aspects. We concluded that, the nephrotic syndrome is the most frequent pathology (56%) in pediatrics, with a male predominance in all renal pathologies (69.34%), and that the age group that was the most affected by these conditions is the 3-6 years range.

Key words : Kidney , genetic, mutations, nephropaties

ملخص

الكلية هي العضو الذي يضمن توازن السوائل في الجسم، يمكن ان تكون ذو أصل جيني او مكتسبة ان امراض الكلى الجينية شائعة لدى الأطفال. الدراسة الوبائية التي اجريناها حول الامراض الوراثية والجينية لدى الأطفال في المستشفى الجامعي تارقة اوزمور بيجاية، حيث قمنا بتحليل سجلات المرضى من 2019 الى 2024 وقد مكنتنا النتائج من تصنيف هذه الامراض وفق خصائص معين كالمعايير البيولوجية والسريرية، نستنتج ان المتلازمة الكلوية هي المرض الأكثر شيوعا بنسبة 56 % في طب الأطفال مع غلبة الذكور وان الفئة العمرية الأكثر تأثرا بأمراض الكلى هي بين 3 الى 6 سنوات (69,34 %)

الكلمات المفتاحية: الكلية , علم الوراثة , الطفرة , امراض الكلى