

L'acidose tubulaire distale primitive de l'enfant : Etude de 15 observations

Thouraya Kamoun, Lamia Sfaihi, Fatma Kamoun, Imen Chabchoub, Hajer Aloulou, Mongia Hachicha

Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax, Hôpital Hédi Chaker, Service de Pédiatrie, Sfax, Tunisie

T. Kamoun, L. Sfaihi, F. Kamoun, I. Chabchoub, H. Aloulou, M. Hachicha

T. Kamoun, L. Sfaihi, F. Kamoun, I. Chabchoub, H. Aloulou, M. Hachicha

L'acidose tubulaire distale primitive de l'enfant : Etude de 15 observations

Primary distal renal tubular acidosis in children in the South of Tunisia: Study of 15 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°04) : 258-262

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°04) : 258-262

R É S U M É

Prérequis : L'acidose tubulaire distale (ATD) primitive est une tubulopathie héréditaire liée à une altération des échanges d'ions hydrogène au niveau des cellules intercalaires alpha du tubule collecteur. C'est une pathologie rare.

But : Etudier les particularités cliniques, paracliniques et évolutives de l'ATD primitive de l'enfant dans notre région.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de tous les cas d'acidose tubulaire distale primitive colligés dans le service de pédiatrie de Sfax durant une période de 23 ans (1988 -2010).

Résultats : Nous avons colligé 15 cas d'ATD répartis en 8 filles et 7 garçons (sex ratio=0,87) âgés entre 45 jours et 2 ans (âge médian : 4mois et demi). Les signes cliniques révélateurs étaient variables. Les signes digestifs étaient les plus fréquents (8 cas), syndrome polyuro-polydipsique (1cas), retard de croissance (4 cas), infection urinaire (2 cas). L'examen clinique a révélé un retard statur pondéral (9 cas), une déshydratation (6cas), des signes de rachitisme (3 cas) et une polyurie chez 10 patients. Le bilan biologique a objectivé une acidose métabolique contrastant avec un pH urinaire alcalin dans 11 cas, une hypokaliémie dans 10 et une hypercalciurie dans tous les cas. L'ammoniurie mesurée chez neuf enfants était basse inférieure à 40 mmol/l. L'échographie avait montré une néphrocalcinose chez 14 patients. Une surdité de perception a été notée dans trois cas. Une mutation du gène ATP6V1B1 a été trouvée dans deux cas. Le traitement était basé sur le bicarbonate de sodium à la dose moyenne de 7 meq/Kg/j. L'évolution était fatale dans trois cas. Trois malades ont été perdus de vie. Pour les autres neuf malades, l'évolution était favorable dans sept cas.

Conclusion : L'ATD est une pathologie rare dans notre pays mais probablement sous diagnostiquée. La gravité clinique de cette maladie et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale justifient un diagnostic prénatal afin d'instituer une prise en charge précoce néonatale ou de proposer une interruption thérapeutique de la grossesse si l'ATD est associée à une pathologie sévère.

S U M M A R Y

Background: primary distal renal tubular acidosis in children (RTA) is characterized by metabolic acidosis due to defect in urinary excretion of hydrogen (H⁺) in the distal tubular.

Aim: To report the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary of distal RTA in our patients.

Patients and methods: We conducted a retrospective study of all cases of distal RTA collected in the department of pediatrics of Hedi Chaker University hospital in the south of Tunisia, during a period of 23 years (1988-2010). We studied the epidemiological, clinical, biological, evolutionary and therapeutic data.

Results: During the study period 15 cases of distal RTA were collected. The average age was 6 months (1 month -2 years). Most common presenting symptoms were vomiting (8cases), failure to thrive (4cases), lack of appetite, polyuria-polydipsia syndrome (1case) and urinary infection (2cases). The clinical examination showed staturponderal delay (9 cases), dehydration (6 cases), signs of rickets (3 cases) and polyuria (10 cases). Biological data showed high urine pH in the presence of metabolic acidosis in 11 cases, hypokalaemia in 10 cases and hypercalciuria in all cases. Urine acidification test with ammonium chloride was performed in 4 cases, the urinary pH was always higher than 5.5 in all cases. Ammoniuria performed in 9 cases was less than 40mmol/l. Radiological investigation objectified a nephrocalcinosis in fourteen patients and signs of rickets in three cases. Deafness was found in three patients. Genetic study performed in two cases showed mutation of ATP6V1B1 gene. The medical treatment involved an alkali load. Long-term outcome was favorable in 7 cases.

Conclusion: The distal renal tubular acidosis is a rare pathology in our country but probably under diagnosed. The clinical gravity of this disease and the risk of evolution towards the terminal renal insufficiency justify an antenatal diagnosis to establish a neonatal management or propose a therapeutic interruption of the pregnancy if the distal RTA is associated with a severe pathology.

M o t s - c l é s

Acidose tubulaire distale, néphrocalcinose, surdité, enfant

Key - w o r d s

Primary distal renal tubular acidosis, nephrocalcinosis, deafness, child

L'acidose tubulaire distale primitive (type I) décrite en 1946 par Albright et al. [1], est liée à une altération des échanges d'ions hydrogène (H⁺) au niveau des cellules intercalaires alpha du tubule collecteur, qui se traduit par une incapacité à abaisser le PH des urines sous le stimulus d'une acidose. Le diagnostic doit être précoce afin d'instituer rapidement un traitement visant à améliorer le développement staturo-pondéral et arrêter l'évolution de la néphrocalcinose pour préserver le pronostic rénal. L'objectif de cette étude est d'analyser les différents aspects cliniques, paracliniques et évolutifs de l'ATD primitive de l'enfant.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive incluant tous les cas d'acidose tubulaire distale primitive colligés au service de Pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax sur une période de 23 ans (1988 -2010). Le diagnostic d'ATD a été retenu chez les patients ayant une symptomatologie clinique évocatrice (stagnation ou mauvaise prise pondérale, vomissements chroniques, retard de croissance, syndrome polyuro-polydipsique, rachitisme vitamino-résistant) associée à la présence d'une acidose métabolique spontanée ou après charge acide par le chlorure d'ammonium per os à la dose de 0.1 g/kg contrastant avec un pH urinaire alcalin > 5.5 et une ammoniurie basse inférieure à 40 mmol/24h. Nous avons recueilli les données sur une fiche préétablie, puis nous avons analysé les résultats par un logiciel de type SPSS 15. Les statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les données.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 15 cas d'ATD. Il s'agit de 8 filles et 7 garçons (sex ratio=0,87). L'âge médian était de 4mois et demi avec des extrêmes de 45 jours et 2 ans. Une consanguinité parentale a été notée dans 11cas (Tableau 1). Les signes cliniques révélateurs étaient variables. Les signes digestifs étaient les plus fréquents : vomissements chroniques (4cas), diarrhée chronique (2cas) et gastro-entérite (2 cas). L'infection urinaire a révélé l'ATD chez deux patients. Les autres signes révélateurs étaient : constipation et ballonnement abdominal (1 cas), polypnée (1 cas), refus de téter (1 cas) et syndrome polyuro-polydipsique (1 cas). Le retard de croissance était le motif de consultation chez quatre de nos malades et retrouvé à l'examen clinique chez cinq autres. L'examen physique a révélé en outre une déshydratation (6 cas) et des signes cliniques de rachitisme (fontanelle antérieure large, bourrelet épiphysaire et chapelet costal) dans 3 cas. Une polyurie a été notée chez 10 patients (Tableau 1).

Sur le plan biologique, 11 enfants avaient une acidose métabolique de base avec un pH moyen de 7,19 et une bicarbonatémie moyenne de 11mmol/l. Les 4 autres patients qui n'étaient pas spontanément en acidose ont bénéficié d'une épreuve d'acidification des urines. L'ionogramme sanguin a révélé une hypokaliémie dans 10 cas qui était sévère (inférieure

à 3 mmol/l) dans six cas. Tous les patients avaient une hyperchlorémie supérieure à 110 mmol/l et un trou anionique plasmatique normal. La calcémie était basse chez un patient présentant un rachitisme sévère. La phosphatémie était élevée dans un cas et basse chez les trois patients ayant un rachitisme. Les explorations urinaires ont montré un pH urinaire constamment supérieur à 6, un trou anionique positif variant de 16 à 54 mmol/l chez tous les enfants, une hypercalciurie allant de 5 à 17mg/Kg/24H dans tous les cas. L'ammoniurie mesurée chez neuf enfants était basse inférieure à 40 mmol/24H. Sur le plan radiologique, l'appareil urinaire sans préparation a montré la présence de calcifications dans un cas, l'échographie a montré une néphrocalcinose chez 14 patients et elle était normale chez l'enfant le plus jeune de cette série. La radiographie du poignet a montré des signes de rachitisme dans trois cas. L'exploration auditive a révélé une surdité de perception bilatérale chez 3 patients.

L'étude génétique réalisée chez deux patients a permis de retrouver une mutation du gène ATP6V1B1 dans les deux cas (observation 14 et 15).

Tous les patients ont reçu du bicarbonate de sodium à la dose moyenne de 7meq/Kg/j

(3 à 10 meq/Kg/j). Six patients ont reçu une supplémentation potassique à raison de 3 meq/Kg/j. D'autres traitements ont été prescrits : hyperhydratation chez l'enfant ayant une hypercalcémie, vitamine D et calcium chez deux enfants présentant un rachitisme. Les trois patients porteurs d'une surdité ont bénéficié d'un appareillage auditif.

L'évolution était favorable chez sept patients avec disparition des signes cliniques, normalisation du bilan biologique et rattrapage du retard de croissance. Un patient a gardé un retard staturo-pondéral et un autre des signes de rachitisme. Chez ces patients la compliance thérapeutique était mauvaise. Trois malades ont été perdus de vue. Trois patients sont décédés à un âge variant entre 5mois et 4 ans et demi, par hypokaliémie et acidose réfractaire dans un cas, état de choc septique dans un autre cas et pneumopathie sur terrain d'insuffisance respiratoire par déformation thoracique secondaire à un rachitisme dans un autre cas.

DISCUSSION

Nous avons colligé uniquement 15 cas d'ATD durant une période de 23 ans ce qui témoigne d'une part de la rareté de cette affection mais également de sa méconnaissance. En effet les signes cliniques d'appel (troubles digestifs, retard de croissance, déshydratation) ne sont pas spécifiques. La gravité clinique de cette maladie et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale justifient un diagnostic prénatal afin d'instituer une prise en charge précoce néonatale ou de proposer une interruption thérapeutique de la grossesse si l'ATD est associée à une pathologie sévère. On doit donc développer l'étude génétique de l'ATD dans notre pays car c'est le seul moyen permettant d'une part le diagnostic exact du type de l'ATD et d'autre part de proposer un diagnostic anténatal. La revue de la littérature montre également la rareté des séries

Tableau 1: tableau récapitulatif des observations

Obs.	Age	ATCD	Clinique	Kaliémie mmol/l /GDS	pH U	Calciurie (mg/kg/24h)	E.A.U.	TAU (mmol/j)	NH4+u (mmol/24h)	PEA	Echo rénale	ttt	recul/ Evolution
1	46 jours	-Parents CG -Frère décédé à l'âge de 5 mois par DSH	GE Hypotrophie Polyurie	K ⁺ : 4,3/ pH=7.04 HCO ₃ ⁻ =4,5	7	14		16	34		Néphrocalcinose	SB42%	10ans Favorable
2	2 mois	parents CG	Constipation Ballonnement abdominal DSH/Polyurie	K ⁺ =2,6/ pH=7.15 HCO ₃ ⁻ =9,3	7	5.11					Néphrocalcinose	SB42% Kcl	1an et ½ Hypotrophie
3	7 mois	Parents CG	Diarrhée chr. Hypotrophie Fièvre	K ⁺ =2,7 pH=7 HCO ₃ ⁻ =6,7	6	7					Néphrocalcinose	SB42% Kcl	DCD à l'âge de 9 mois (hypoK ⁺)
4	6 mois	Parents CG	Vomissements chr. Hypotrophie DSH/Polyurie	K ⁺ =2,7 pH=7.11 HCO ₃ ⁻ =4,3	6,5	12		51	29	Surdité De perception bilatérale	Néphrocalcinose	SB42% Kcl	5 ans Favorable
5	6 mois	-	Gastroentérite DSH Polyurie	K ⁺ =5,1 pH=7.39 HCO ₃ ⁻ =20	6	7.1	+	54	32		Néphrocalcinose	SB42%	5 ans Favorable
6	5 mois	Frère suivi pour ATD (Obs 7)	Diarrhée chr. Infection urinaire à E.Coli Hypotrophie polyurie	K ⁺ =5 pH=7.38 HCO ₃ ⁻ =16,9	7	16	+				Néphrocalcinose	SB42%	9 ans Favorable
7	9 mois	sœur suivie pour ATD (Obs 6)	Infection urinaire à E.Coli Hypotrophie polyurie	K ⁺ =3 pH=7.41 HCO ₃ ⁻ =21,5	6,5	6,08	+	42	38		Néphrocalcinose	SB42%	3 ans Favorable
8	2 mois et 1/2	-	Fièvre Hypotrophie Polyurie	K ⁺ =3,4 pH=7.08 HCO ₃ ⁻ =11,3	6	12		48	32		Néphrocalcinose	SB42%	Perdu de vue

ATCD : Antécédents Chr. : Chronique CG : Cousins germains DCD : Décédé DSH : déshydratation
E.A.U. : Epreuve d'acidification des urines Echo : Echographie Gastroentérite : GE Obs. : Observation pHU : pH urinaire
PEA : potentiels évoqués auditifs RC : Retard de croissance SB : sérum bicarbonaté ttt : traitement TAU : trou anionique urinaire

pédiatriques et le nombre limité des cas étudiés [2-5]. L'âge de début de cette affection varie en fonction des formes cliniques et génétiques, il est plus précoce dans les formes sévères et dans les formes de transmission autosomique récessive. L'ATD se manifeste fréquemment par des symptômes non spécifiques. Les signes digestifs tels que la diarrhée et/ou les

vomissements chroniques secondaires à l'acidose métabolique représentent fréquemment des signes cliniques révélateurs de la maladie surtout chez le nourrisson comme c'était le cas de notre étude. Une stagnation pondérale ou une hypotrophie est habituelle au cours des premiers mois de vie. En l'absence de traitement un retard de croissance peut apparaître et peut

s'accroître au cours des années, il reste parfois assez longtemps le seul signe clinique de la maladie [6]. La polyurie est quasi constante dans l'ATD mais son diagnostic est difficile chez le nourrisson chez qui elle se manifeste par une déshydratation inexpliquée par des troubles digestifs, agitation ou même fièvre inexpliquée par une infection. Quant à l'infection urinaire qui a révélé la maladie chez deux enfants de notre série, elle est secondaire à la stase et surtout les urines alcalines qui représentent un bon milieu de culture pour les germes [7]. La maladie peut être révélée par d'autres signes : polyurie en rapport avec l'acidose, constipation et ballonnement abdominal secondaire à l'hypokaliémie ou même des accidents de paralysie musculaire. Quand à l'atteinte osseuse, elle est fréquemment représentée par une ostéopénie diffuse alors que le rachitisme franc représente un signe inhabituel contrairement à l'acidose tubulaire proximale [2, 8].

Sur le plan biologique, l'acidose métabolique hyperchlorémique, contrastant avec un pH urinaire alcalin et associée à une ammoniurie basse inférieure à 40 mmol/24H constitue le signe biologique majeur de l'ATD. Elle était notée chez 11 enfants dans notre série. L'hypokaliémie retrouvée chez 10 enfants de notre étude est fréquente mais non constante. Elle est secondaire à l'acidose métabolique qui entraîne une augmentation de la sécrétion des ions K⁺ au niveau du tube contourné distal et un hyperaldostéronisme par défaut de réabsorption proximale du sodium [9, 10]. L'hypercalciurie était constante dans notre série et dans d'autres séries de la littérature [5, 11]. Elle est secondaire à l'acidose métabolique qui augmente la résorption osseuse et diminue la réabsorption de calcium [12]. L'hypocitraturie est également constante [3, 13] mais elle n'a pas été pratiquée dans notre série par manque de réactif.

Sur le plan radiologique, l'échographie est l'examen de choix pour rechercher une néphrocalcinose dont la fréquence augmente avec la durée d'évolution de la maladie et le degré de l'hypocitraturie [2, 14]. Cependant d'autres auteurs ont démontré que la fréquence est indépendante de l'âge et que des facteurs génétiques sont associés à la précocité et la sévérité de la néphrocalcinose notamment les mutations de l'échangeur R901X et G609R de l'échangeur chlore bicarbonate (AE1) [15,16].

L'ATD a des modes de transmission et des mécanismes variables, elle peut être autosomique dominante ou bien autosomique récessive avec ou sans surdité neurogène [15, 17, 18]. Dans notre série parmi les trois enfants ayant une surdité de perception précoce, deux ont bénéficié d'une étude génétique qui a montré une mutation à l'état homozygote du gène ATP6V1B1 avec deux parents hétérozygotes pour la même mutation.

La prise en charge thérapeutique de l'ATD repose sur le traitement substitutif alcalinisant, le bicarbonate de sodium est le plus utilisé. Des doses de l'ordre de 5 à 10 mEq/Kg/j sont nécessaires chez le nourrisson, par la suite 2 à 3 mEq/Kg/j peuvent suffire chez l'enfant. Une supplémentation par le potassium est nécessaire en présence d'une hypokaliémie [19]. Le citrate de potassium (3 mEq/Kg/j) permet de traiter l'acidose et l'hypokaliémie [20].

Ce traitement substitutif permet la correction des anomalies biologiques avec normalisation de la bicarbonatémie, la kaliémie, la calciurie et la citraturie.

Le rattrapage staturo-pondéral dépend en grande partie de la compliance thérapeutique, de l'âge de début du traitement et de la présence ou non de lésions osseuses associées [21]. Les enfants diagnostiqués tardivement et ayant des lésions osseuses sévères ont un pronostic de taille moins bon [2,6]. C'était le cas des deux patients de notre série présentant un rachitisme. Les anomalies osseuses régressent habituellement sous traitement alcalinisant [2, 5, 22]. En revanche, le traitement substitutif n'empêche pas la dégradation des paramètres audiométriques chez les patients atteints ou l'installation tardive d'une surdité de perception dans l'enfance ou l'adolescence [23]. Ceci justifie une surveillance audiométrique régulière même chez les enfants ne présentant pas de surdité au début. La prévention de la néphrocalcinose est le but principal du traitement [11], cependant, une fois installée, elle ne disparaît pas et son évolution n'est pas toujours arrêtée [2, 11, 24]. Elle peut évoluer dans moins de 5% des cas vers l'insuffisance rénale terminale après plus de 15 à 20 ans d'évolution [3, 5, 6, 25]. Dans notre série, aucun patient n'avait évolué vers l'insuffisance rénale mais le recul est insuffisant (4 ans et ½).

CONCLUSION

L'ATD est une pathologie rare dans notre pays mais probablement sous diagnostiquée. La gravité clinique de cette maladie et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale justifient un diagnostic prénatal afin d'instituer une prise en charge précoce néonatale ou de proposer une interruption thérapeutique de la grossesse si l'ATD est associée à une pathologie sévère. On doit promouvoir l'étude génétique de l'ATD dans notre pays car c'est le seul moyen permettant d'une part le diagnostic exact du type de l'ATD et d'autre part de proposer un diagnostic anténatal.

Références

1. Albright F, Burnett C.H, Parson W, et al. Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological subgroup, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medecine* 1946; 25: 399-79.
2. Caldas A, Broyer M, Dechaux M et al. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long term follow up of 28 patients. *J Pediatr* 1992; 121: 233-41.
3. Caruana R.J, Buckalew V.M Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988; 67: 84-99.
4. Santos F, Chan J.C. Renal tubular acidosis in children. Diagnosis, treatment and prognosis. *Am J Nephrol* 1986; 6:289-95.
5. Bajpai A, Bagga A, Hari P et al. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatrics* 2005 ; 42: 321-28.
6. Chemli J, Harbi A. L'acidose tubulaire distale primitive de l'enfant. *Rev. Maghr. Pediatr* 2003; 13: 227-33.
7. Chesney R.W, Kaufman R, Stapleton F.B et al. Renal tubular acidosis and urinary tract infection. *J Ped* 1990; 117: 165.
8. Pongchaiyakul C, Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W et al. Incomplete renal tubular acidosis and bone mineral density: a population survey in an area of endemic renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3029-33.
9. Karet F.E. Acidose tubulaire rénale héréditaire. *Flammarion médecine science, actualités néphrologiques* 2000. n an area of endemic renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3029-3033
10. Chabara J.M, Levi-Setti R.L, Bushinsky D.A. Alteration in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1991; 261:76-84.
11. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G et al. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr* 1982; 101:669-76.
12. Buckalew V.M. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol* 1989; 141: 731-7.
13. Norman M.E, Feldman N.J, Chon R.M et al. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 1978; 92:394-400.
14. Nilwarangkur S, Nimmannit S, Chaovakul V et al. Endemic Primary Distal Renal Tubular Acidosis in Thailand. *Q J Med*. 1990;74:289-301.
15. Karet F.E. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2178-84.
16. Krishan A.U, Joshi L, Mehta M. Nephrocalcinosis in a six week old infant. *Ind. Pediatr* 1993; 30: 1242-45.
17. Fry AC, Karet FE. Inherited Renal Acidoses. *Physiology* 2007; 22:202-11.
18. Kurschat CE, Alper SL. Hereditary renal tubular acidosis. In: *Molecular and Genetic Basis of Renal Disease: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, edited by Mount DB and Pollak MR. Philadelphia, PA: Elsevier,2007, chapt. 17, p. 269-294.
19. Chan JC, Santos F. Renal tubular acidosis in childhood. *World J Pediatr* 2007; 3:92-97.
20. Tapaneya-Olarn W, Khositseth S, Tapaneya-Olarn C et al. The optimal dose of potassium citrate in the treatment of children with distal renal tubular acidosis. *J.Med.Assoc.Thai*.2002; 85:1143-9.
21. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest*. 1978 ;61:509-27.
22. Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2160-66.
23. Chevallier BB, Toulemonde V, Negre V. Acidose tubulaire rénale et surdité de perception. A propos d'une forme familiale. *Ann.Pediatr*.1990 ;37 :157-7.
24. Penney MD, Oleecky DA. Renal tubular acidosis. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 408-22.
25. Kidd CF, Barry JM. Successful renal transplantation in 3 family members with type 1 renal tubular acidosis. *J Urol*. 1999;162:1679.