



HYPEROXALURIE PRIMITIVE

Expérience de l'unité de néphrologie pédiatrique au
CHU Hassan II de Fès.

MEMOIRE PRESENTE PAR

Dr HADDANE WIDAD

Née le 20 Mai 1992 à Séfrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Néphrologie


T. SOULMI

Sous la direction De Pr. SOUILMI FATIMA ZOHRA

Dr. Fatima - Zohra SOUILMI
Professeur en Pédiatrie
Néphrologie Pédiatrique
CHU Hassan II - Fès
INPE : 14124939

Session Octobre 2023

REMERCIEMENTS

À ma chère encadrante Madame Le Professeur Souilmi Fatima Zohra

Permettez-moi de profiter de cette occasion pour exprimer ma profonde gratitude à votre égard en cette étape cruciale de mon parcours académique. La réalisation de ma thèse de résidanat en néphrologie a été une entreprise intellectuelle exigeante et édifiante, et votre rôle en tant que mon professeur encadrant a été d'une importance capitale.

Au cours de mon passage au service de pédiatrie, j'ai eu le privilège de bénéficier de vos précieux conseils, de votre expertise inestimable, et de votre patience inébranlable.

Votre dévouement envers la formation des futurs médecins est exemplaire, et il a joué un rôle central dans mon développement en tant que résidente en néphrologie.

Votre désir infatigable d'aider les autres, votre sens aigu de la compassion, et votre volonté de faire une différence dans la vie de vos patients ont façonné ma vision de ce que signifie être un médecin dévoué.

Je tiens également à vous remercier pour avoir partagé votre précieux temps et votre expertise. Vous avez été un mentor compréhensif, et j'ai énormément apprécié votre soutien.

À mon Maître Monsieur le Professeur Tarik SQALLI HOUSSAINI

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre excellente direction tout au long de mon cursus de formation.

Ma croissance professionnelle a été grandement soutenue par votre mentorat attentif, vos conseils perspicaces et votre disponibilité constante.

Cette expérience au sein du service de néphrologie a été une étape cruciale de mon parcours, et je suis consciente que votre leadership a joué un rôle central dans mon développement en tant que médecin. Je vous adresse donc mes plus profonds remerciements pour avoir été un soutien précieux tout au long de cette période.

Vous incarnez l'excellence clinique et l'intégrité professionnelle, et je m'efforcerai toujours de suivre vos pas.

Enfin, je voudrais exprimer ma reconnaissance pour la manière dont vous avez contribué à façonner mon parcours académique et professionnel. Votre influence positive restera ancrée en moi tout au long de ma carrière en néphrologie.

À ma chère Madame Le Professeur Nadia KABBALI

Il est difficile de mettre en mots toute la gratitude que je ressens envers vous en tant que ma professeure et modèle inspirant. Votre force, votre indépendance et votre capacité à gérer les situations les plus complexes sont une source constante d'inspiration pour moi.

Au cours de mes années de formation, j'ai eu la chance de vous avoir comme guide et mentor.

Votre expertise, votre sagesse et votre dévouement envers l'excellence académique ont contribué de manière significative à mon développement en tant que médecin.

L'exemple que vous présentez en matière de vision et de persévérance sert de modèle pour tous les membres de la profession.

À Madame Le Professeur CHOUHANI Basmat-Amal

Votre présence a été une source constante d'inspiration pour moi. Vous incarnez l'image d'une femme indépendante et forte tout en maintenant une responsabilité humaine exemplaire. Votre capacité à gérer les situations les plus complexes avec grâce et calme est une qualité que j'admire profondément.

Votre exemple va bien au-delà des compétences cliniques. Vous m'avez montré l'importance de l'éthique médicale, de l'humanité dans la médecine et de la poursuite incessante de l'excellence.

Vous êtes un modèle à suivre pour moi, et je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre direction.

À ma chère Madame Le Professeur EL BARDAI Ghita

En tant que modèle à suivre, vous m'avez montré que la néphrologie n'est pas seulement une spécialité médicale, mais aussi une vocation dédiée à améliorer la qualité de vie des personnes.

Au moment de conclure cette étape significative de ma vie, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre mentorat dévoué et votre soutien indéfectible.

Au cours de mon parcours de résidence, j'ai eu la chance de bénéficier de votre expertise médicale, de votre mentorat attentionné, et de votre soutien inestimable. Votre dévouement envers les patients et votre passion pour l'amélioration des soins médicaux sont des valeurs qui m'ont profondément marqué et qui continueront de guider ma pratique médicale.

Hyperoxalurie primitive : Expérience de l'unité de néphrologie pédiatrique au CHU

Hassan II de Fès.

Dédicaces

Je dédie cette thèse à...

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Remerciements pour votre clémence et miséricorde

À la mémoire de mon père

Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis.

À ma tendre mère

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toi maman, ton soutien indéfectible, ton amour inconditionnel et tes sacrifices ont été la base de ma réussite. Tu as été mon pilier, ma source d'inspiration et ma plus grande admiratrice, et je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.

En dédiant ma thèse à vous, je tiens à vous rendre hommage pour l'impact significatif que vous avez eu sur ma vie. Vous êtes une source d'inspiration continue.

À mon cher mari Yassine,

À mon mari, je veux te remercier pour ton amour, ta patience et ton soutien inébranlable tout au long de cette aventure. Ta compréhension et ton encouragement m'ont permis de poursuivre mes rêves académiques tout en construisant notre vie ensemble.

À mes deux sœurs, Karima et Hanane,

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.

Je suis reconnaissante pour votre présence, vos encouragements et les moments de réconfort que nous avons partagés. Votre soutien a été des atouts inestimables dans ma vie.

Cette thèse est le résultat de l'amour, du soutien et de l'encouragement de ma famille, et je dédie ce travail à chacun de vous avec tout mon cœur.

mon merveilleux petit neveu Safouane et ma douce petite nièce Célia,

Que dieu tout puissant vous accorde bonheur, santé.

Que votre avenir soit rempli d'amour conditionnel et de succès.

Je suis honorée de vous voir grandir et de faire partie de vos vies.

À toute la famille HADDANE

À toute la famille BOUTAYEB

À toute la famille ANNAKI

Chères collègues,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour ces années incroyables que nous avons passées ensemble. Travailler avec vous tous a été une expérience enrichissante et mémorable. Vos compétences, votre dévouement et votre soutien ont été inestimables. Merci pour cette précieuse collaboration. Je vous souhaite à tous le meilleur pour l'avenir.

À tous ceux que j'ai amis de citer.

PLAN

REMERCIEMENTS	2
DÉDICACES	7
PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTES DE FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX.....	7
INTRODUCTION.....	8
ÉPIDÉMIOLOGIE	10
PHYSIOPATHOLOGIE	12
GÉNÉTIQUE ET PATHOGENÈSE	15
CORRÉLATION GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE	19
ASPECTS CLINIQUES.....	22
I. Hyperoxalurie primaire de type 1 :	23
A. Âge de présentation :	23
B. Manifestations rénales :	23
C. Oxalose systémique :	24
II. Hyperoxalurie primaire de type 2 :	28
III. Hyperoxalurie primaire de type 3 :	29
DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HP	30
I. Le diagnostic biochimique :	32
A. Augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate :	32
B. Niveaux plasmatiques d'oxalate :	33
C. Différencier les types d'HP :	35
II. Cristallurie :	36
III. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs :	37
IV. Le diagnostic génétique :	40

V. Diagnostic radiologique :.....	43
VI. Diagnostic Anatomo pathologique :	45
VII. Le diagnostic enzymatique :	47
VIII. Diagnostic anténatal :	48
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	49
ÉVALUATION APRÈS DIAGNOSTIC	51
PRISE EN CHARGE	54
I. Généralités :	55
II. Mesures générales chez tous les patients :	56
A. Augmentation de l'apport hydrique :	56
B. Inhibition de la cristallisation :	56
III. Traitements médicamenteux pour l'HP de type 1 :	58
A. La Pyridoxine :	58
B. Lumasiran :Oxlumo*	60
C. Le carbonate de lanthane :	61
D. Agents expérimentaux :	61
SURVEILLANCE DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT	63
PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DES CALCULS RÉNAUX	65
I. L'endoscopie :	67
II. La néphrolithotomie percutanée :	67
III. La lithotritie extracorporelle :	68
IV. La chirurgie ouverte :	68
DIALYSE.....	69
TRANSPLANTATION	71
I. Transplantation combinée de foie et de rein :	72
II. Transplantation séquentielle du foie et des reins :	73
III. Transplantation hépatique isolée :	73

IV. Transplantation rénale isolée :	74
PRONOSTIC.....	75
MATÉRIELS ET MÉTHODES	77
RÉSULTATS	79
DISCUSSION	85
RECOMMANDATIONS.....	94
CONCLUSION	97
ANNEXE	100
BIBLIOGRAPHIE.....	106

LISTE DES ABREVIATIONS

- AGXT : L'alanine glyoxylate aminotransférase.
- COOH-COOH : un acide dicarboxylique.
- DFG : Débit de filtration glomérulaire.
- GRHPR : la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate.
- HOGA : Le 4-hydroxy-2-oxo-glutarate aldolase.
- HP : Hyperoxalurie primitive.
- IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale.
- LDH : La lactate déshydrogénase.
- NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé.
- NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit.

LISTES DE FIGURES

Figure 1. Présentation schématique de la synthèse de l'oxalate dans les cellules hépatiques	13
Figure 2. Histologie osseuse objectivant de nombreux cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) chez un enfant de 13 ans.	25
Figure 3. Examen de fond d'œil.....	26
Figure 4. Manifestations cliniques de l'oxalose systémique	27
Figure 5. cristaux de whawellite de forme ovoïde typique (*500)	36
Figure 6. aspect des calculs de type Ic observés dans l'HP[31]	38
Figure 7. vue endoscopique d'un calcul d'oxalate de calcium attaché à l'extrémité d'une papille.	39
Figure 8. Spectrométrie infrarouge : Spectre d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).....	39
Figure 9. Aspect échographique de lithiase rénale	43
Figure 10. Aspect scanographique de lithiase rénale chez l'HP type 1	43
Figure 11. aspect échographique d'une néphrocalcinose chez un enfant de 2 ans [35]	44
Figure 12. Radiographie des mains prenant les poignets : multiples images lytiques et condensantes [36]	44
Figure 13. dépôts d'oxalate de calcium	45
Figure 14. Biopsie ostéomédullaire avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium avec réaction macrophagique à corps étranger	46
Figure 15. Mécanisme d'action de Lumasiran et Nedosiran	62
Figure 16. Surveillance sous traitement	64
Figure 17. tranche d'âge de nos patients	80
Figure 18. le principal mode révélateur.....	81
Figure 19. Répartition de nos patients selon DFG au moment du diagnostic.....	82
Figure 20. Evolution de nos malades	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et origine géographique .	21
Tableau 2. Valeurs normales des concentrations urinaires et plasmatiques d'oxalate, glycolate et L-glycérate	34
Tableau 3. Démarche diagnostique	42
Tableau 4. Explorations des atteintes systémiques	53
Tableau 5. Analyse mutationnelle AGXT et traitement des patients atteints d'HP1 [42]	60
Tableau 6. Les résultats radiologiques de nos malades.....	83
Tableau 7. Récapitulatif des résultats des différentes études	88
Tableau 8. Révolution thérapeutique en cours dans l'hyperoxalurie primaire de type 1	92

INTRODUCTION

Les hyperoxaluries primaires (HP) sont des maladies liées à des erreurs innées rares du métabolisme du glyoxylate transmises selon le mode autosomique récessif. Cette pathologie est caractérisée par la surproduction d'oxalate qui est peu soluble et se dépose sous forme d'oxalate de calcium dans divers organes [1–2]. Chez les patients atteints d'HP l'augmentation de la production entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate entraînant des lésions rénales et dans certains cas une insuffisance rénale terminale.

Dans notre travail, nous allons insister sur l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1), qui se distingue à la fois par sa gravité et sa fréquence parmi les trois types existants on note qu'une insuffisance rénale terminale a été relevée chez 20 % des patients atteints d'HP de type 2, mais à ce jour, aucun cas n'a été signalé parmi les patients atteints d'HP de type 3[3].

Un diagnostic précoce peut éviter le recours à une transplantation combinée foie–rein et permet au patient de rester stable sous traitement médical grâce aussi aux avancées des nouvelles thérapies médicales.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'hyperoxalurie primaire est une maladie rare. Le type 1 représente environ 80 % des cas avec une prévalence estimée entre un et trois par million en Europe et en Amérique du Nord. Cependant, cette estimation ne tient pas compte de la sous-déclaration potentielle en particulier pour les types 2 et 3 moins graves et peut changer avec la disponibilité croissante des tests moléculaires.

La maladie est observée avec une fréquence plus élevée dans certaines parties du monde, y compris les pays d'Afrique du Nord et les îles Canaries en raison de la fréquence élevée des mariages consanguins.

En Tunisie l'HP est responsable de 13 % des insuffisances rénales terminales chez l'enfant avec un taux de sous-détection est important car beaucoup de patients étant diagnostiqués à l'âge adulte [4].

La prévalence de l'HP1 a été estimée à 1-3 cas/million d'habitants et l'incidence est de 1 / 100 000 naissances en Europe ou aux Etats-Unis [5].

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperoxalurie primitive est la conséquence d'une anomalie sévère du métabolisme du glyoxylate et de l'oxalate. La formation endogène excessive d'oxalate entraîne une excrétion urinaire accrue de celui-ci, qui est responsable de la précipitation d'oxalate de calcium au niveau rénal engendrant une néphrocalcinose et des lithiases récidivantes susceptibles d'aboutir à une insuffisance rénale terminale.

L'oxalate est un acide dicarboxylique (COOH-COOH) résultant principalement de la synthèse endogène alors qu'une faible partie uniquement provient de l'alimentation.

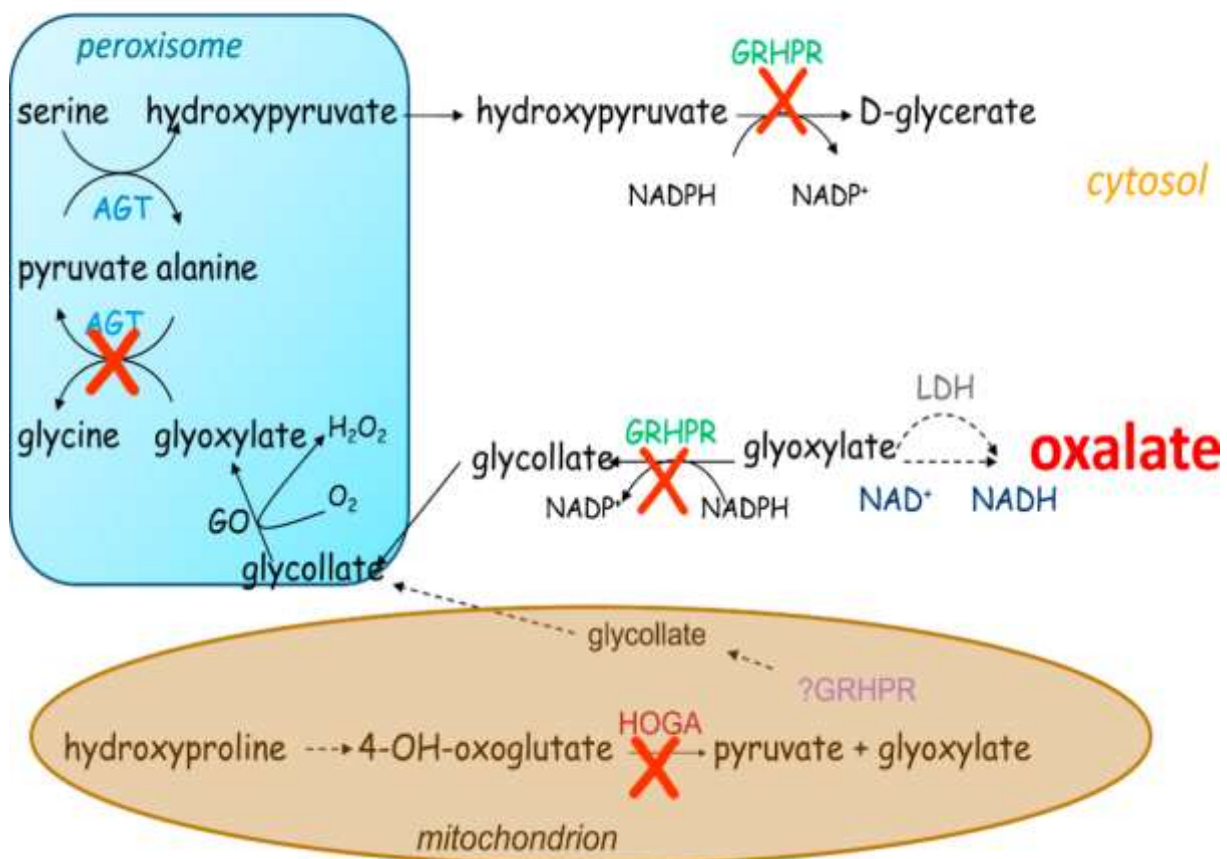


Figure 1. Présentation schématique de la synthèse de l'oxalate dans les cellules hépatiques

Il s'agit d'une molécule provenant du métabolisme intermédiaire de la glycine, de l'hydroxyproline et du glycolate (Figure 1). L'alanine glyoxylate aminotransférase (AGT), localisée au niveau du peroxyosome hépatique et ayant la pyridoxine comme cofacteur, catalyse la conversion du glyoxylate en glycine et l'alanine en pyruvate. Au niveau cytosolique, le glyoxylate est transformé soit en oxalate, sous l'action d'une lactate déshydrogénase (LDH), soit en glycolate, sous l'action de la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (GR/HPR) [2]. Le déficit en AGT est responsable de l'HP1 alors que le déficit en GR/ HPR est responsable de l'HP2 ce qui entraîne une accumulation de glyoxylate qui provoque une production accrue de l'oxalate et du glycolate dans l'HP1 et de l'oxalate et du L-glycérate dans l'HP2.

L'HP3 est causée par un déficit en 4-hydroxy-2-oxo-glutarate aldolase (HOGA1), une enzyme mitochondriale qui transforme le 4-hydroxy-2-oxo-glutarate en pyruvate. L'accumulation de 4- hydroxy-2-oxo-glutarate dans l'HP3 inhibe l'activité de la glyoxylate réductase et entraîne donc une accumulation de glyoxylate et une augmentation de sa conversion en oxalate sous l'action d'enzymes non spécifiques comme la LDH [3].

Etant donné que l'élimination de l'oxalate est essentiellement rénale et que l'oxalate de calcium est un sel peu soluble, une précipitation de ce sel au niveau rénal est responsable d'urolithiase et de néphrocalcinose. Lorsque la fonction rénale est altérée, suite à l'envahissement du tissu rénal par les cristaux d'oxalate de calcium, l'élévation de l'oxalémie est à l'origine d'une oxalose systémique. La production excessive de glycolate au cours de l'HP1 ou de L-glycérate au cours de l'HP2 n'ont pas de conséquences pathologiques.

GÉNÉTIQUE ET PATHOGENÈSE

L'hyperoxalurie primaire (PH) est principalement causée par des variants autosomiques récessifs dans trois gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans le métabolisme du glyoxylate[6]. Ces variants pathologiques entraînent une production accrue d'oxalate, Comme l'oxalate est généralement excrété dans l'urine, le rein est la cible principale d'un dépôt excessif d'oxalate entraînant une néphrocalcinose et des calculs rénaux, et dans certains cas, une insuffisance rénale terminale.

L'HP de type 1 est due à des variants de l'AGXT qui codent pour l'enzyme peroxysomale hépatique alanine glyoxylate aminotransférase (AGT), une enzyme dépendante du pyridoxal 5'-phosphate, qui est impliquée dans la transamination du glyoxylate en glycine. Cette erreur innée du métabolisme conduit à une augmentation du pool de glyoxylate, qui est converti par la lactate déshydrogénase en oxalate. C'est le type d'HP le plus courant et représente environ 70 à 80 % des cas d'HP. Il s'agit de la forme la plus sévère d'HP avec une progression plus rapide vers un dysfonctionnement rénal et le développement d'une insuffisance rénale terminale chez la moitié des patients au début de l'âge adulte.

Le gène AGXT correspond au chromosome 2q36-37 et code pour une protéine de 43 kDa. Plus de 190 variantes ont été identifiées dans le gène AGXT, qui se trouvent dans les 11 exons du gène. Les variants, dont la plupart entraînent une perte majeure ou complète de l'activité enzymatique sont principalement des substitutions de nucléotides simples (75 %), y compris des mutations faux-sens, non-sens et des sites d'épissage, et les variants restants sont dus à des délétions et des insertions.

Ces variants génétiques se traduisent par trois expressions différentes de la protéine AGT et de son activité :

- ♦ Absence à la fois de la protéine AGT immunoréactive et de l'activité catalytique AGT, qui survient chez environ 40 % des patients.
- ♦ Présence de protéine AGT immunoréactive et absence d'activité catalytique AGT qui survient chez environ 15 % des patients.
- ♦ Présence à la fois de la protéine AGT immunoréactive et de l'activité catalytique AGT, mais à des niveaux inférieurs de 50 % aux valeurs normales. Chez ces patients, la majeure partie de l'AGT est localisée dans les mitochondries et non dans les peroxysomes (phénotype mal ciblé). Quatre mutations (Gly170Arg, Ile244Thr, Phe152Ile et Gly41Arg) entraînent à la fois l'expression de la protéine AGT et son activité.

L'HP de type 2 est dû à des variantes de GRHPR qui codent pour l'enzyme cytosolique glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (GRHPR), qui convertit normalement le glyoxylate en glycolate, elle représente environ 10 % des cas d'HP.

Contrairement à l'AGT de l'HP de type 1, cette enzyme bien qu'exprimée majoritairement dans le foie a une large distribution tissulaire. Les variantes pathologiques du GRHPR entraînent une augmentation des quantités de glyoxylate et d'hydroxypyruvate, qui sont convertis par la lactate déshydrogénase en oxalate et L-glycérate (figure 1). L'oxalate est excrété en quantités excessives dans l'urine entraînant des calculs rénaux récurrents [7].

Le gène GRHPR correspond au chromosome 9p11 et code pour une protéine de 36 kDa. Plus de 40 mutations ont été décrites et comprennent des délétions, des insertions, des mutations faux-sens et non-sens. La mutation la plus courante survenant dans environ 40 % des cas est la délétion d'une seule paire de bases dans

l'exon 2 (c.103delG).

L'HP de type 3 est due à des variants de HOGA1 qui codent pour l'enzyme aldolase mitochondriale spécifique du foie, la 4-hydroxy-2-oxoglutarate. Cette enzyme, exprimée dans le foie et le rein, est la dernière étape de la voie de dégradation de l'hydroxyproline au sein des mitochondries et catalyse le clivage du 4-hydroxy-2-oxoglutarate (HOG) en pyruvate et glyoxylate[8].

L'HP de type 3 est la forme la plus bénigne d'HP et semble représenter environ 5 à 10 % des cas génétiquement caractérisés. Cependant, la prévalence de l'HP de type 3 peut être supérieure à celle des études cliniques publiées précédemment.

CORRÉLATION GÉNOTYPE/PHÉNOTYPE

L'HP de type 1 est la forme d'HP la plus grave car les patients sont plus susceptibles de progresser vers l'IRCT même à un âge précoce. Cependant, les patients atteints d'HP de type 2 peuvent également développer une IRCT [9]. Les patients atteints de la maladie de type 3 se présentent à un âge plus précoce que ceux des types 1 et 2, mais ont généralement un taux de production d'oxalate urinaire plus faible et un déclin plus lent de la fonction rénale. Il reste incertain si la maladie de type 3 évolue vers l'IRCT.

Pour les trois types de l'HP, il existe une expression variable même parmi les membres de la famille ayant le même génotype [10].

Il semble y avoir une corrélation plus étroite entre le génotype et le phénotype pour des mutations spécifiques du gène AGXT, la majorité de ces mutations sont faux-sens qui permettraient une intervention thérapeutique sur le repliement et le ciblage des protéines. Le plus courant p.Gly170Arg (G170R) qui représente 25 à 40 % des allèles de la maladie et qui est associé à une activité catalytique résiduelle significative et à une immunoréactivité dans la biopsie hépatique [10]. La mutation G170R semble répondre au traitement à la pyridoxine (vitamine B6, le cofacteur naturel de l'AGT) et G170R l'homozygotie a été associée à une évolution clinique plus favorable. Pour certaines autres mutations faux-sens comme p.Ile244Thr, p.Phe152Ile la pyridoxine peut avoir des effets bénéfiques à la fois en tant que cofacteur et chaperon chimique *in vitro* mais l'efficacité clinique est moins certaine que pour le G170R.

Tableau 1. analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et origine géographique
[11-22]

Mutation	Nombre %	Origine géographique
Gly 170 Arg	36(25)	Europe occidentale
Ile 244 Thr	27(19)	Afrique du Nord
C 33_34ins C	16(11)	Différents pays
Arg 122 x	7(5)	Moyen-Orient
Met 195 Arg	6(5)	Différents pays
Autres	49(35)	Différents pays

ASPECTS CLINIQUES

I. Hyperoxalurie primaire de type 1 :

L'hyperoxalurie primaire de type 1 est la forme la plus grave d'HP, car ces patients sont plus susceptibles d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale et de le faire à un âge plus précoce [11].

A. Âge de présentation :

L'âge de présentation est variable en raison de l'hétérogénéité marquée de l'expression de la maladie. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 5 ans, mais varie de moins d'un an à plus de 50 ans [12].

B. Manifestations rénales :

Le phénotype de l'hyperoxalurie primitive de type 1 est très polymorphe, depuis les formes infantiles gravissimes jusqu'à l'élimination itérative de calculs après l'âge de 50 ans. Cela s'explique en partie par la grande variété génotypique, mais il existe en outre d'importantes variations avec la même mutation au sein d'une même famille.

Cinq présentations cliniques de l'HP de type 1 ont été décrites en fonction de l'âge de la présentation et des manifestations rénales [13] :

- Nourrisson avec oxalose (26 %) : Les nourrissons présentent généralement avant l'âge de six mois une néphrocalcinose et une insuffisance rénale[14].
- Enfant avec calculs rénaux récurrents et déclin rapide de la fonction rénale (30 %) : Chez ces patients, les premiers symptômes sont ceux généralement associés aux calculs rénaux (coliques néphrétiques, hématurie et infection des voies urinaires) et occasionnellement, une obstruction bilatérale avec une insuffisance rénale aiguë[15]. Les calculs d'oxalate de calcium formés chez les patients atteints d'HP sont bilatéraux et radio-opaques à l'examen radiologique et sont souvent associés à une néphrocalcinose diffuse.

- Forme tardive : Adulte avec formation occasionnelle de calculs (30 %).
- Maladie récurrente après transplantation rénale (10 %) :
 - ◆ Récidive d'une symptomatologie lithiasique avec insuffisance rénale après transplantation sans diagnostic précis avant greffe.
- Dépistage familial (environ 10 à 15 %) : les sujets présymptomatiques à risque appartenant à une famille ou un cas index a été identifié.

Un diagnostic précoce est essentiel pour qu'un traitement médical intensif puisse être initié qui retardera la progression vers l'IRCT. Cependant, la détection tardive est courante et entraîne un nombre important de patients atteints d'IRCT au moment du diagnostic.

L'IRCT se développe chez environ la moitié des patients au début de l'âge adulte sans diagnostic précoce ni intervention médicale [16]. La rapidité de la progression de l'IRCT est variable et dépend de l'activité enzymatique résiduelle et de la réponse à la pyridoxine.

C. Oxalose systémique :

Lorsque le taux de filtration glomérulaire est en dessous de 30 à 40 mL/min par $1,73\text{ m}^2$, les taux plasmatiques d'oxalate augmentent en raison de la réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate. Lorsque l'oxalate plasmatique dépasse 30 micromol/L qui est le seuil de sursaturation plasmatique de l'oxalate de calcium, l'oxalate de calcium se dépose dans d'autres tissus, notamment la rétine, le myocarde, les parois des vaisseaux, la peau, les os et le système nerveux central, ce qui entraîne une oxalose avec les manifestations non rénales de l'HP[17].

- Le squelette est le principal site de stockage de l'oxalate et le contenu osseux (15 à 910 mmol d'oxalate/g de tissu osseux) est beaucoup plus important qu'en cas d'insuffisance rénale chronique terminale sans oxalose (2 à 9

mmol/g) [9]. Les cristaux d'oxalate de calcium se déposent dans tous les os et forment des bandes denses supramétaphysaires au niveau des os longs. Au fur et à mesure de son évolution, l'atteinte osseuse se complique de douleurs, d'anémie résistante à l'érythropoïétine, et de fractures spontanées.

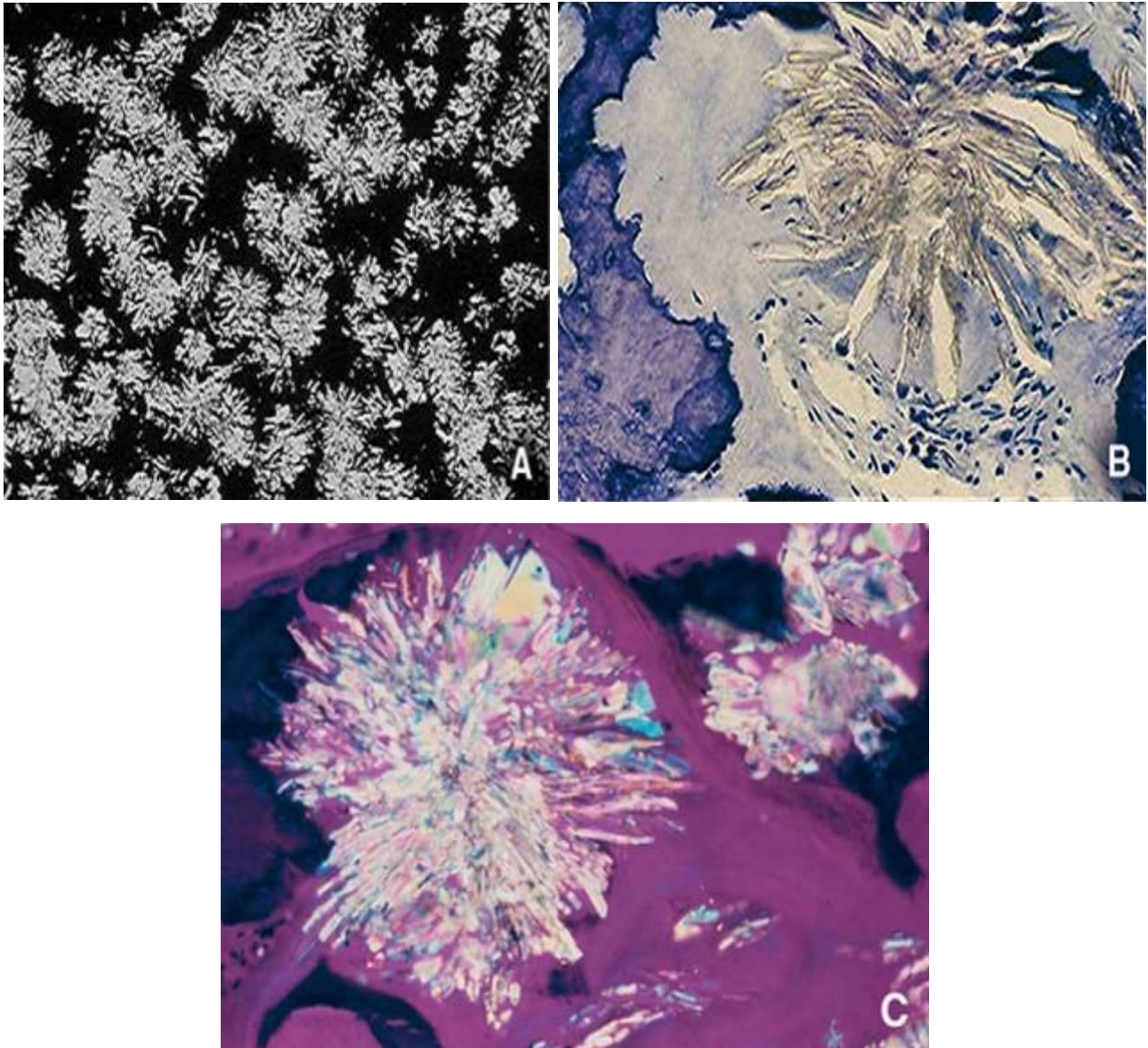


Figure 2. Histologie osseuse objectivant de nombreux cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) chez un enfant de 13 ans[19].

- Les articulations sont elles aussi concernées (synovite, chondrocalcinose) et des tophi oxaliques peuvent apparaître. L'estimation du stock osseux d'oxalate peut être faite par biopsie osseuse et étude histomorphométrique, mais il s'agit d'une méthode invasive, de sorte que de nouvelles techniques d'évaluation non invasives et peu irradiantes (dual-energy X-ray absorptiometry ou DEXA, high-resolution peripheral quantitative computed tomography ou hr-pQCT) sont en cours d'évaluation. Outre la surcharge squelettique, les dépôts d'oxalate sont véhiculés par le réseau artériel et concernent particulièrement certains organes, notamment :
- Le cœur : pathologie coronaire ischémique, troubles de conduction, risque de mort subite [20].
- Les vaisseaux : Mauvaise circulation périphérique entraînant une gangrène distale et des difficultés d'abord vasculaire pour l'hémodialyse
- La rétine [21] : dépôts sous-épithéliaux d'oxalate de calcium, risque de cécité.

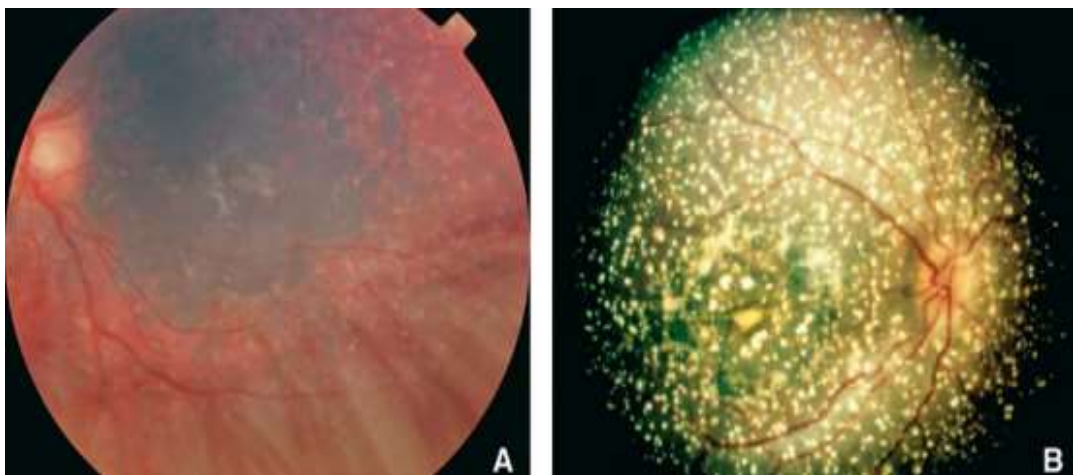


Figure 3. Examen de fond d'œil [22]

A. une forme infantile d'oxalose chez un enfant de 2 ans : piqueté rétinien blanchâtre dû à la présence de cristaux d'oxalate de calcium.

B. Fond d'œil chez un enfant de 13 ans

- Moelle osseuse : Dépôt d'oxalate dans la moelle osseuse entraînant une pancytopenie.
- La peau [23] : acrocyanose, livedo reticularis, calcinose cutanée métastatique.
- Les tissus mous : nodules d'oxalate de calcium, gangrène périphérique.
- Les nerfs périphériques : polyradiculoneuropathie par atteinte des vasa nervorum.
- Et d'autres organes : infarctus intestinal, hypothyroïdie, les problèmes dentaires (douleur dentaire, résorption radiculaire et exposition de la pulpe).

L'évolution de l'atteinte systémique est responsable d'une altération progressive de la qualité de vie, en raison du handicap secondaire à l'atteinte ostéoarticulaire et aux nombreuses complications possibles. Cette évolution fait ainsi de l'oxalose une des maladies à expression rénale les plus graves, tant en termes de morbidité que de mortalité. Cela est particulièrement vrai dans les pays en développement du fait de la fréquence accrue en cas de consanguinité, du retard diagnostique et de l'absence de possibilités thérapeutiques adaptées.

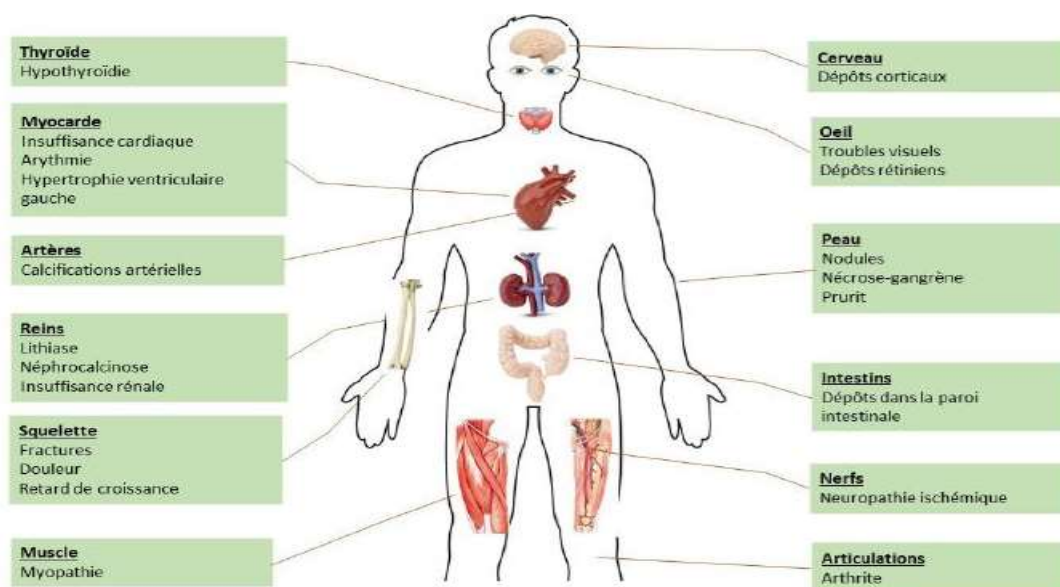


Figure 4. Manifestations cliniques de l'oxalose systémique [24]

II. Hyperoxalurie primaire de type 2 :

- ♦ L'HP de type 2 est généralement une maladie plus bénigne que l'HP de type 1 car le risque d'IRCT est plus faible et la détérioration de la fonction rénale est plus lente [25].
- ♦ Les informations sur les résultats cliniques sont limitées en raison de la rareté de la maladie et sont basées sur des données provenant de séries de cas d'observation. Les manifestations cliniques suivantes sont basées sur les résultats de deux grandes séries de cas [26].

- Âge au moment de la présentation et du diagnostic :

L'âge médian déclaré du premier symptôme observé varie de 3,2 à 7,4 ans. Mais l'âge de présentation varie de 0,1 à 41 ans.

- Manifestations rénales :

- Calculs rénaux : La présentation la plus courante est due à des symptômes liés aux calculs rénaux, qui comprennent une hématurie macroscopique, des coliques néphrétiques, une infection des voies urinaires. Les calculs rénaux et la néphrocalcinose surviennent chez plus de 80 % des patients.
- Altération de la fonction rénale et IRCT : Environ un quart à un tiers des patients atteints d'HP de type 2 évolueront vers l'IRCT. L'âge médian pour atteindre l'IRCT était de 40 ans (intervalle de 34 à 48 ans), âge avancé par rapport à l'HP 1.

Environ un tiers des patients ont maintenu une fonction rénale normale et les autres présentaient des signes de dysfonctionnement rénal.

- Oxalose systémique : Les patients qui évoluent vers l'IRCT étaient également à risque d'oxalose systémique.

III. Hyperoxalurie primaire de type 3 :

Les données sur les manifestations cliniques et l'évolution de l'HP de type 3 sont plus limitées car la base génétique de la maladie a été décrite pour la première fois en 2010. Les patients atteints d'HP de type 3 se présentent généralement tôt dans la vie (âge moyen de deux ans) avec comme symptômes des calculs rénaux récurrents (par exemple, hématurie, douleur et / ou infection des voies urinaires) [27].

L'hyperoxalurie est souvent associée à une hypercalciurie. L'augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxy-oxo-glutarate peut être utilisée pour le diagnostic.

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HP

En raison de la rareté de la maladie et de la méconnaissance fréquente des maladies rénales héréditaires responsables de lithiases, il se passe en moyenne cinq ans entre les premiers symptômes et le diagnostic. Ce diagnostic doit être évoqué devant l'association des lithiases radio-opaques généralement multiples et bilatérales d'une néphrocalcinose et d'une altération progressive de la fonction rénale pour s'assurer qu'il n'y a pas de retard de diagnostic car l'efficacité du traitement dépend d'un diagnostic précoce.

Le diagnostic d'hyperoxalurie primitive est établi de manière progressive par étapes :

- Une bonne recherche des antécédents familiaux est importante car la consanguinité parentale renforce l'hypothèse d'une maladie autosomique récessive.
- Un examen clinique minutieux.
- Bilan biologique en fonction de la symptomatologie.
- Dosage de la cristallurie et de l'oxalurie.
- L'analyse morphologique des calculs rénaux.
- Etude génétique.

I. Le diagnostic biochimique :

Chez les patients ayant une filtration glomérulaire normale ou peu altérée, l'association d'une hyperoxalurie (oxalate urinaire $> 0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ par 24 heures) et d'une hyperglycolaturie (glycolate urinaire $> 0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ par 24 heures) est très évocatrice d'hyperoxalurie primitive de type 1, mais quelques patients n'ont pas d'hyperglycolaturie.

Le dosage de l'oxalémie est techniquement délicat et ne permet pas à lui seul d'établir le diagnostic d'hyperoxalurie primitive type 1.

A. Augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate :

Un diagnostic clinique repose sur un dépistage métabolique qui démontre une excrétion urinaire d'oxalate nettement augmentée.

Les patients atteints de la maladie de type 1 et 2 ont une excrétion urinaire d'oxalate plus élevée avec des niveaux aussi élevés que $1,5$ à $3 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ par jour (135 à $270 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$ par jour).

L'excrétion urinaire normale d'oxalate est inférieure à $0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ par jour ($45 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$ par jour).

La concentration plasmatique d'oxalate reste normale tant que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à $40 \text{ mL}/\text{min}$ par $1,73 \text{ m}^2$.

Chez certains patients, il est difficile d'obtenir une collecte d'urine de 24 heures, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants qui ne sont pas propres. En conséquence, l'excrétion d'oxalate peut être évaluée en mesurant le rapport molaire oxalate/créatinine dans des échantillons d'urine ponctuels. Bien que les valeurs pour l'oxalate/créatinine (mmol/mmol)

Varient selon l'âge et la méthode de dosage.

B. Niveaux plasmatiques d'oxalate :

Les mesures d'oxalate urinaire peuvent être faussement basses chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, ce qui est courant chez les patients atteints d'une hyperoxalurie de type 1. Dans ce contexte les taux plasmatiques d'oxalate peuvent être utiles car il existe une relation inverse entre l'oxalate plasmatique et la fonction rénale chez les enfants aux premiers stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Pour ces patients dont la fonction rénale est réduite une augmentation des concentrations plasmatiques d'oxalate et de glycolate peuvent être utilisées pour aider à étayer le diagnostic d'HP.

Tableau 2. Valeurs normales des concentrations urinaires et plasmatiques d'oxalate, glycolate et L-glycérate[28]

Urine	
Oxalate/24 h	<0.50 mmol/1.73m ²
Enfant et adulte	
Oxalate /créatinine	<0.15 mmol/mmol
Enfant < 1 an	<0.13 mmol/mmol
1 à 4 ans	<0.07 mmol/mmol
5 à 12 ans	<0.08 mmol/mmol
Adulte	
Glycolate/24 h	<0.55 mmol/1.73 m ²
Enfant	<0.26 mmol/1.73m ²
Adulte	
Glycolate/créatinine	<0.07 mmol/mmol
Enfant < 1 an	<0.09 mmol/mmol
1 à 4 ans	<0.05 mmol/mmol
5 à 12 ans	<0.04 mmol/mmol
Adulte	
L-glycérate/créatinine	<0.03 mmol/mmol
Enfant et adulte	
Plasma	
Oxalate	<7.4 µmol/L
Enfant	<5.4 µmol/L
Adulte	
Oxalate/créatinine	
Enfant	<0.19 µmol/µmol
Adulte	<0.06 µmol/µmol

Oxalate (COOH-COOH) : 1 mmol = 90 mg glycolate (COOH-CH₂OH) : 1 mmol = 76 mg

[8] Cochat P, Rolland MO. The primary hyperoxalurias. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, et al., editors. Oxford textbook of clinical nephrology.. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 2374–2380.

C. Différencier les types d'HP :

Étant donné que les trois types d'HP ont une excrétion urinaire élevée d'oxalate, ils peuvent être distingués les uns des autres en évaluant l'excrétion urinaire des métabolites associés à une cause génétique sous-jacente spécifique de l'HP.

- Glycolate et HP de type 1 :

En général, l'hyperoxalurie associée à une excrétion urinaire accrue de glycolate est fortement évocatrice d'une HP de type 1 (excrétion urinaire normale de glycolate est de 0,5 mmol/1,73 m² par jour [45 mg/1,73 m² par jour]).

- Acide L-glycérique et HP de type 2 :

Les patients atteints d'HP de type 2 ont généralement des taux élevés d'acide L-glycérique (> 28 mmol/mol de créatinine), ce qui n'est pas observé chez les patients atteints d'une HP de type 1 ou de type 3[29].

- Hydroxy-oxo-glutarate et HP de type 3 :

L'excrétion urinaire accrue d'hydroxy-oxo-glutarate peut être en faveur de l'HP de type 3[30].

Tous les patients dont le diagnostic d'HP est suspecté doivent être référés au néphrologue. Comme première étape vers le diagnostic un médecin de premier recours peut obtenir les taux d'oxalate urinaire si le test est disponible mais le suivi est assuré par le néphrologue.

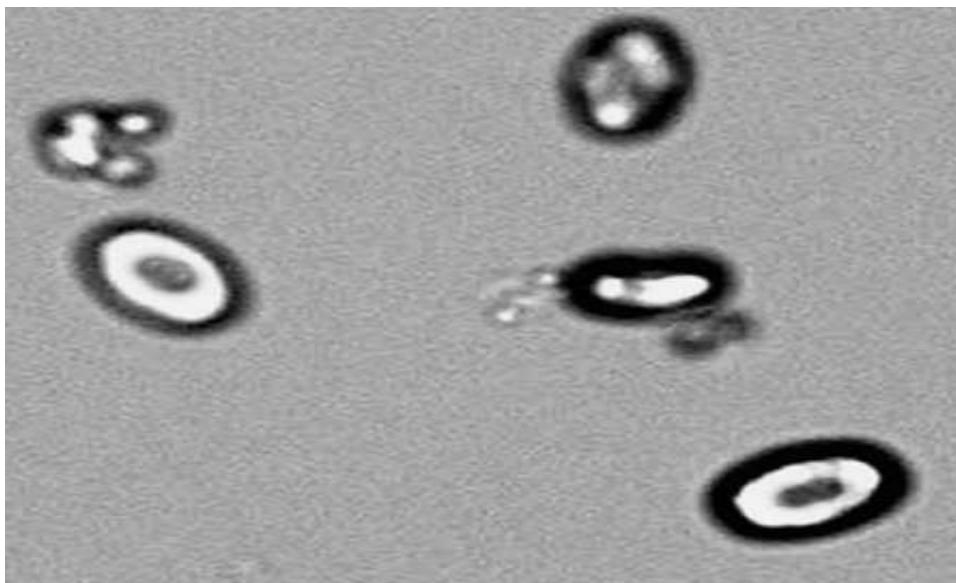
II. Cristallurie :

La cristallurie est un marqueur de la sursaturation des urines qui s'observe en urines normales ou pathologiques. Cependant, la nature et les caractéristiques de la cristallurie sont souvent révélatrices d'anomalies biochimiques ou de pathologies qui peuvent être aisément dépistées ou surveillées par son analyse.

Examen au microscope à lumière polarisée des premières urines du matin à jeun avec des mesures strictes d'asepsie, le prélèvement doit être conservé à 37 °C ou à température ambiante et examiné dans les deux heures.

L'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite est étroitement associé à une concentration élevée d'oxalate en présence d'une concentration normale ou faible de calcium. Une cristallurie faite exclusivement de whewellite notamment lorsqu'elle est abondante (> 100 cristaux/mm³) doit faire rechercher systématiquement une hyperoxalurie primaire.

La cristallurie permet de juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques et de prédire une récurrence de calculs.



*Figure 5. cristaux de whawellite de forme ovoïde typique (*500) [22]*

III. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs :

Les cristaux d'oxalate dans le rein ont été décrits pour la première fois en 1925. Depuis lors, de nombreuses étapes importantes ont été franchies dans la compréhension de l'hyperoxalurie primaire génétique.

L'analyse morphologique des calculs rénaux est primordiale en particulier chez un patient présentant des cristaux d'oxalate dans le sédiment urinaire et une excrétion urinaire normale de calcium et d'acide urique.

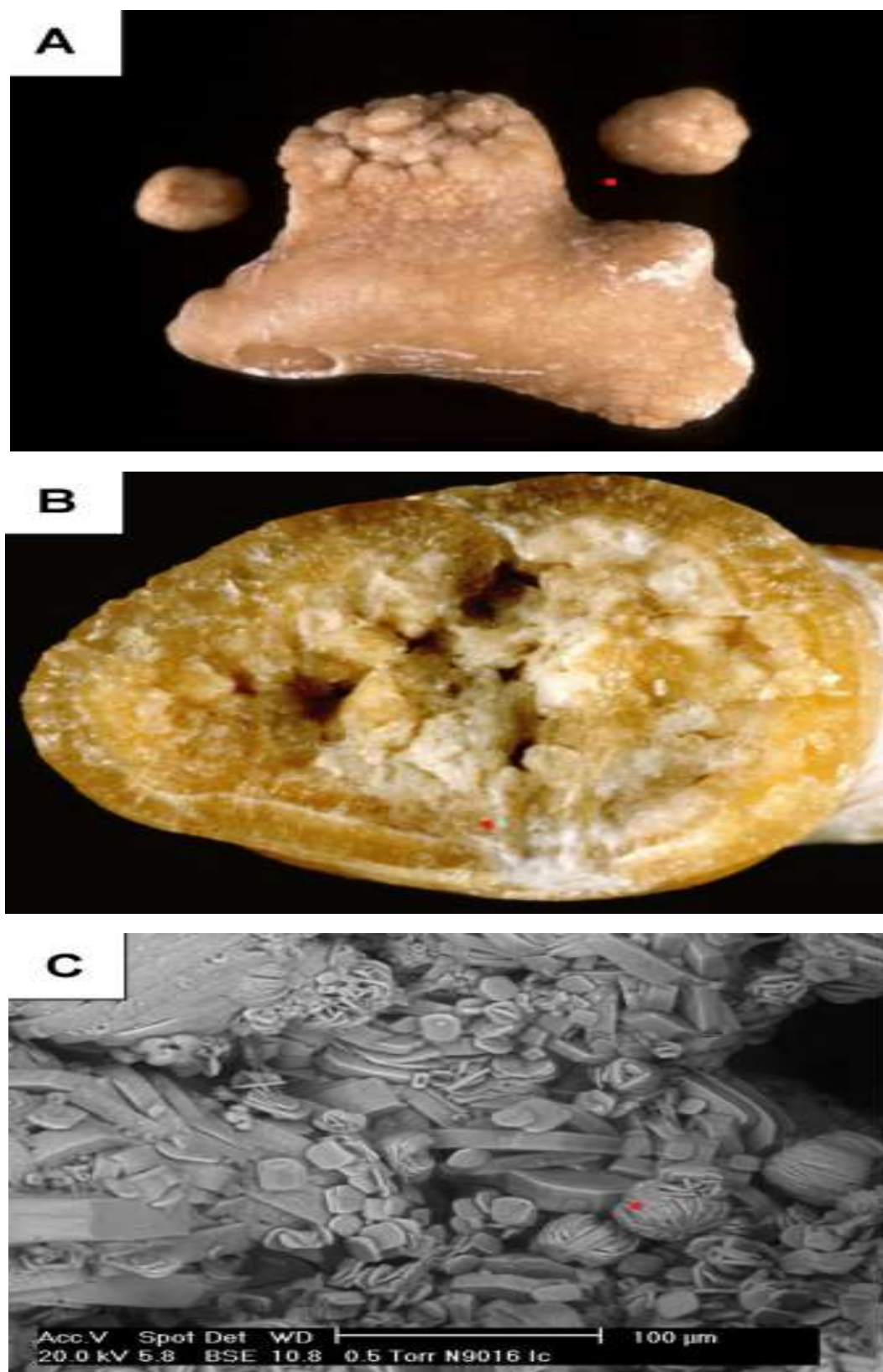


Figure 6. aspect des calculs de type Ic observés dans l'HP[31]

- A. Surface du calcul : aspect bourgeonnant de la surface du calcul avec une couleur claire.
- B. Section d'un calcul de type Ic : le centre est très peu structuré de texture lâche et de couleur claire.
- C. Aspect de cristallites agglomérées de whewellite observés en ME à balayage.

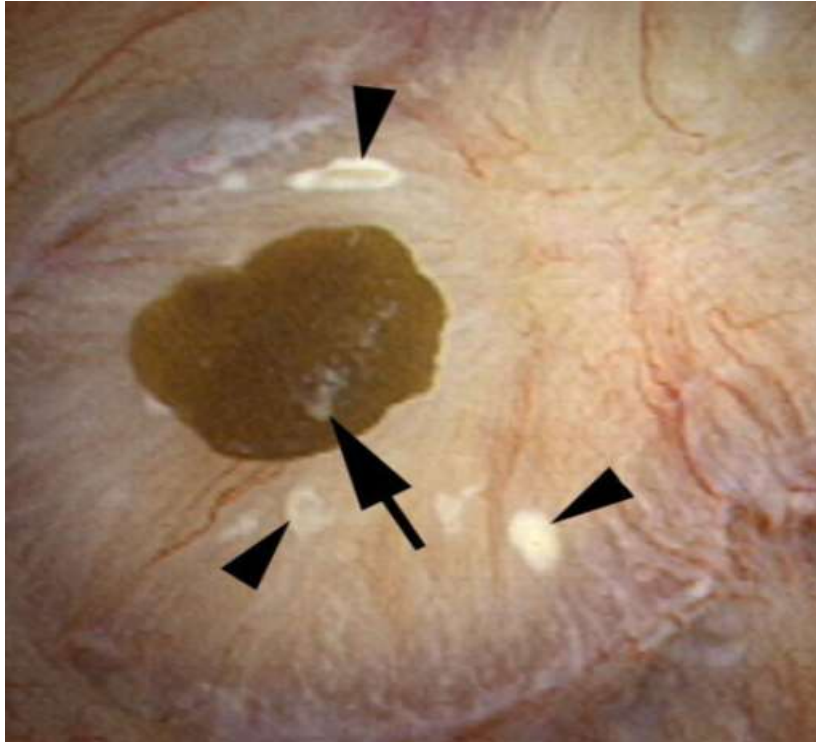


Figure 7. vue endoscopique d'un calcul d'oxalate de calcium attaché à l'extrémité d'une papille[32].

- L'analyse des lithiases par spectrométrie infrarouge représentent une étape essentielle de l'approche diagnostique permettant l'identification et la quantification des cristaux et des calculs, et le volume cristallin excède généralement 200 par millimètre cube.

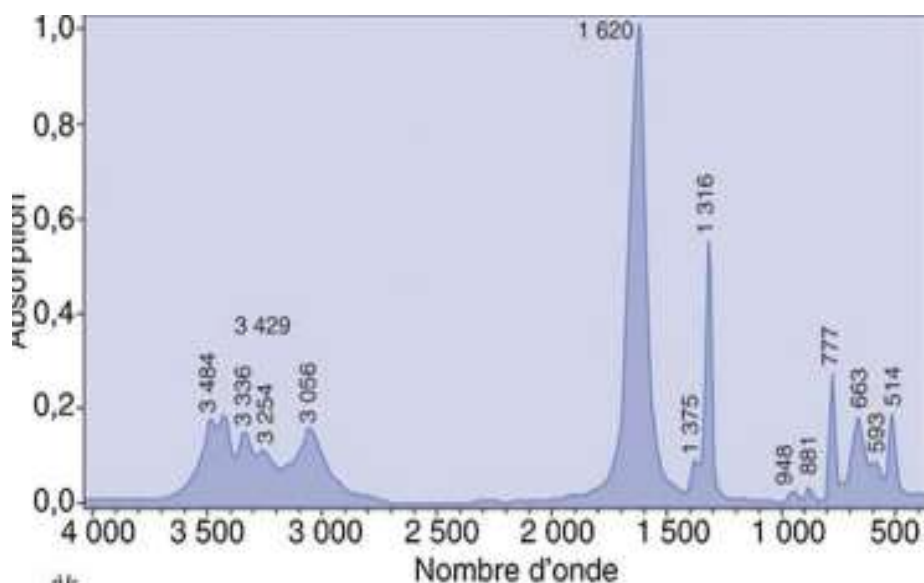


Figure 8. Spectrométrie infrarouge : Spectre d'oxalate de calcium monohydraté(whewellite)[22].

IV. Le diagnostic génétique :

Le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive est définitivement établi par l'étude génétique ciblant les mutations les plus fréquentes en fonction de l'origine géographique et ethnique du patient. Outre la confirmation du diagnostic, l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fournit des informations prédictives sur le phénotype enzymatique et une éventuelle sensibilité à la pyridoxine et parfois sur le pronostic clinique.

Le diagnostic définitif est possible par des tests moléculaires pour les variantes de l'un des trois gènes responsables connus de l'HP (AGXT, GRHPR et HOGA1). Les options des tests génétiques incluent les éléments suivants :

- Le séquençage du gène entier doit être effectué s'il existe un indice clinique élevé de suspicion.
- Le séquençage de nouvelle génération NGS à des performances de diagnostic comparables au séquençage manuel ou automatisé de première génération pour le diagnostic de l'HP et dépiste simultanément toutes les formes d'HP, garantissant un diagnostic rapide et une réduction des coûts. [74]
- Écrans d'analyse de mutation ciblée pour les variantes les plus courantes [33] :

♦ Pour HP de type 1 :

L'ADN complémentaire et l'ADN génomique codant l'alanine glyoxylate aminotransférase ont été clonés et séquencés, le gène AGXT est localisé au niveau du chromosome 2q37.3 (11 exons sur environ 10 kpb) ; la protéine codée comporte 392 acides aminés et a une masse moléculaire de 43 kDa. Une centaine de mutations et polymorphismes ont été identifiés avec une fréquence variable (Tableau) et plusieurs relations génotype-phénotype ont été établies tant sur le plan clinique que

biochimique pour les homozygotes [34]:

- **Gly82Glu** : perte de l'activité catalytique de l'alanine-glyoxylate aminotransférase en empêchant sa liaison avec la pyridoxine.
- **Ile244Thr** (coségrégation avec le polymorphisme Pro11Leu) : agrégation et dégradation accélérée de l'alanine-glyoxylate aminotransférase.
- **Gly41Arg** : agrégation intraperoxisomale et dégradation de l'alanine-glyoxylate aminotransférase.
- **Gly170Arg** (coségrégation avec le polymorphisme Pro11Leu) :
 - Défaut d'adressage de l'alanine-glyoxylate aminotransférase du peroxysome vers la mitochondrie avec persistance inconstante d'une activité enzymatique.
 - Sensibilité à la pyridoxine.
 - Meilleur pronostic clinique global.
- **Phe152Ile** : sensibilité à la pyridoxine, meilleur pronostic clinique global.
- **33insC** : précocité de l'insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance. Globalement, il apparaît que les mutations non-sens et le polymorphisme Pro11Leu sont associés aux phénomènes d'agrégation, de dégradation accélérée, de perte de l'activité catalytique et de défaut d'adressage de l'alanine-glyoxylate aminotransférase.

◆ Pour PH de type 2 :

L'analyse vise à détecter les deux variantes les plus courantes de GRHPR, c.103delG (40%) dans l'exon 2 et c.403_405+2 del AAGT (16%) dans l'exon 4.

Tableau 3. Démarche diagnostique [22]

Fonction rénale		Filtration glomérulaire > 15 ml/min/1.73 m ² Diurèse présente	Filtration glomérulaire <15 ml/min/1.73 m ² Patinent anurique
Urine		-Analyse d'un calcul par spectrométrie infrarouge - Cristallurie	
		Oxalurie (+ glycolaturie si hyperoxalurie)	
Sang		Étude de l'ADN (gène AGXT)	Rapport oxalate /créatinine
Évaluation systématique			Fond d'œil Échocardiogramme Echographie rénale Radiographies osseuses

V. Diagnostic radiologique :

Le déficit en AGT entraîne une production massive et incessante d'oxalate par le foie. L'oxalate est excrété dans les urines sous forme d'oxalate de calcium qui est insoluble formant ainsi des calculs récidivants dans les reins et les voies urinaires.



Figure 9. Aspect échographique de lithiase rénale [35]

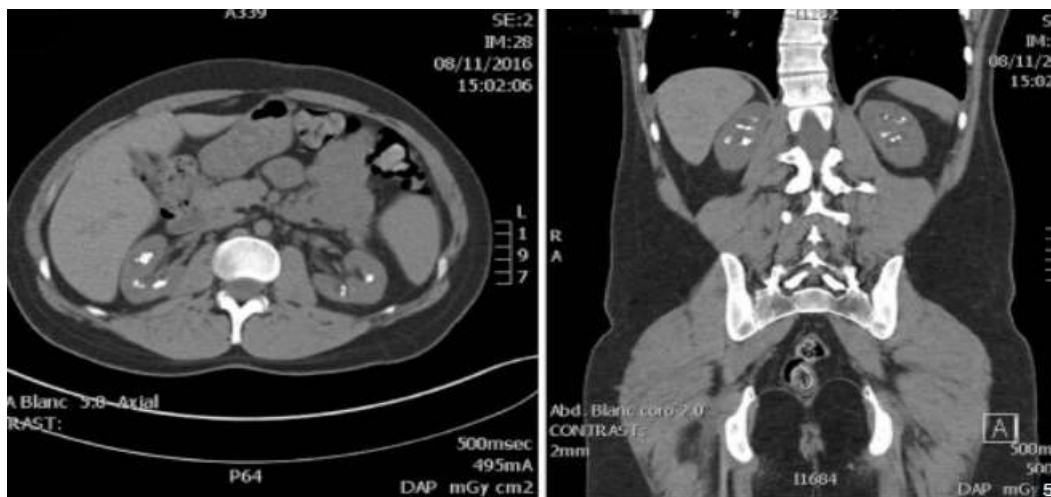


Figure 10. Aspect scanographique de lithiase rénale chez l'HP type 1

L'oxalate de calcium peut se déposer dans le parenchyme rénal réalisant une néphrocalcinose diffuse d'apparition précoce et conduit à une insuffisance rénale chronique. L'échographie rénale doit être demandée systématiquement afin de pouvoir établir un diagnostic spécifique.

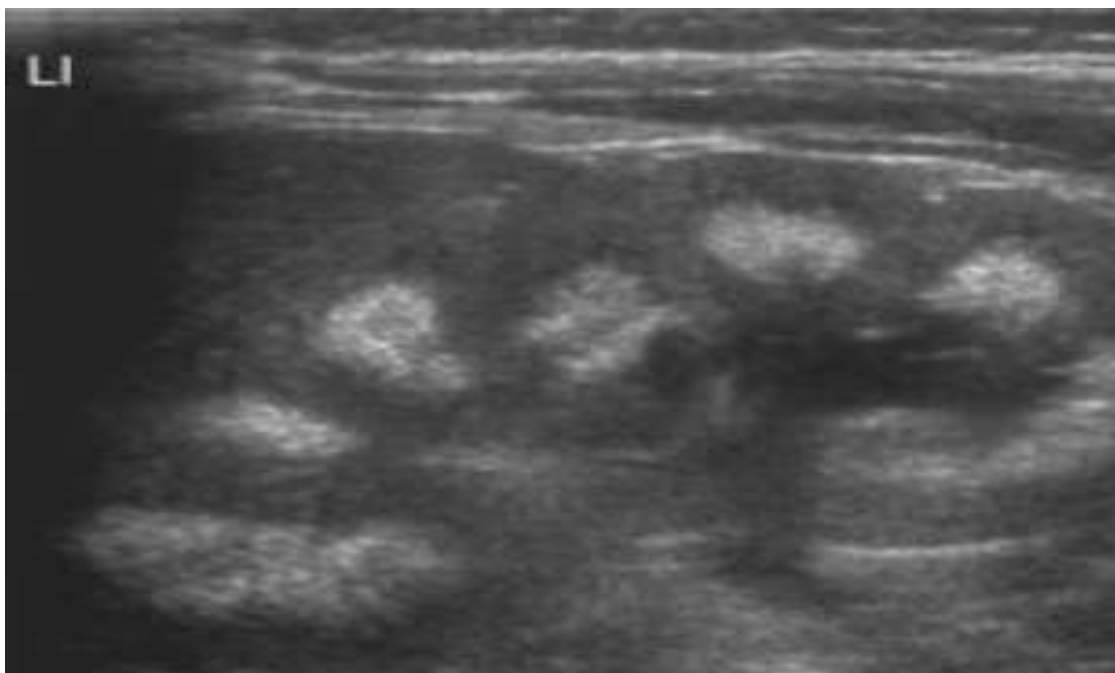


Figure 11. aspect échographique d'une néphrocalcinose chez un enfant de 2 ans [35]

Le squelette représente le principal site de stockage de l'oxalate qui se dépose dans les régions osseuses les plus vascularisées (genou, épaule, poignets...).

Les manifestations ostéo-articulaires de l'HP1 représente l'une des manifestations les plus sévères de la maladie avec notamment des douleurs, des fractures et des déformations osseuses.



Figure 12. Radiographie des mains prenant les poignets : multiples images lytiques et condensantes [36]

VI. Diagnostic Anatomo pathologique :

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale la biopsie rénale permet de poser le diagnostic lorsque les données cliniques et radiologiques ne sont pas suffisantes ou en post-mortem sur biopsies autopsiques en cas d'insuffisance rénale avancée sans orientation diagnostic.

L'atteinte rénale est caractérisée par la présence de dépôts tubulo-interstitiels d'oxalates accompagnés d'une réaction inflammatoire interstitielle.

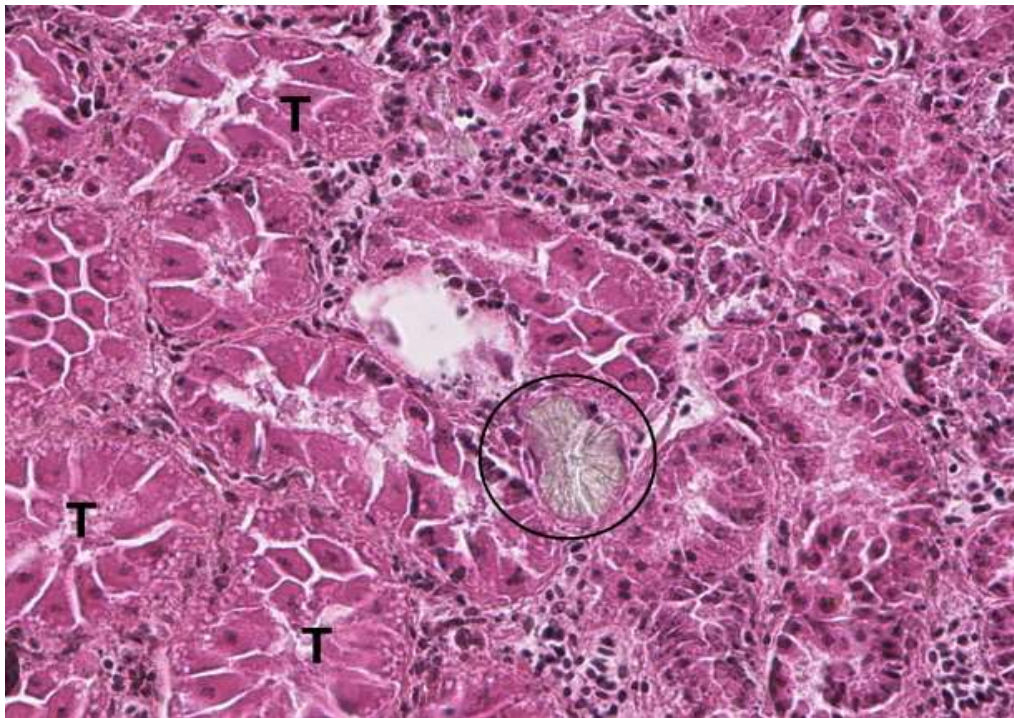


Figure 13. dépôts d'oxalate de calcium [37]

La ponction biopsie rénale a confirmé le diagnostic chez 6 patients tandis que la biopsie osteo médullaire a confirmé le diagnostic chez un patient admis dans un tableau de pancytopenie.

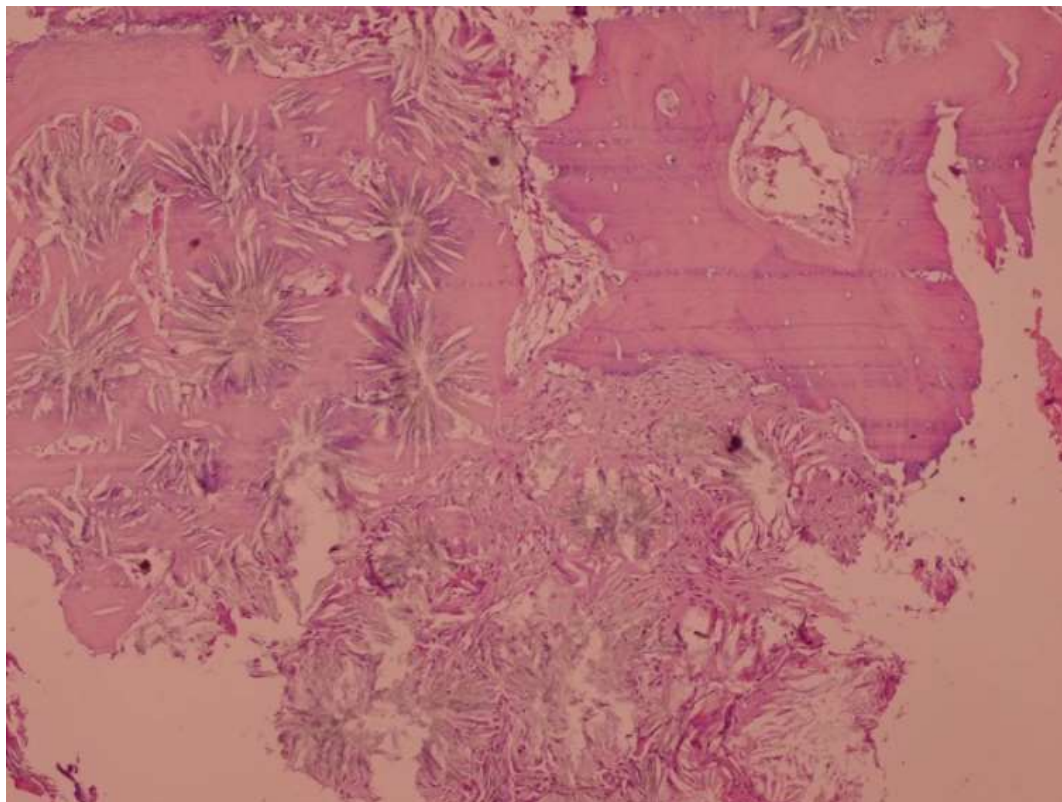


Figure 14. Biopsie ostéomédullaire avec dépôts de cristaux d'oxalate de calcium avec réaction macrophagique à corps étranger [36].

VII. Le diagnostic enzymatique :

Avant la disponibilité des tests génétiques, le diagnostic d'HP de type 1 et 2 était confirmé par une biopsie hépatique qui démontrait un déficit en AGT chez les patients atteints d'HP de type 1 et une diminution de l'activité GRHPR chez ceux atteints de la maladie de type 2. L'évaluation du tissu hépatique comprend la quantification de l'activité enzymatique, un immunoblot pour analyser la protéine et un examen immunoélectronique de ces enzymes.

Si les tests génétiques ne sont pas disponibles ou si une mutation génétique n'a pas été identifiée chez un patient chez qui il existe une forte suspicion clinique d'HP, une biopsie hépatique pour confirmer le diagnostic est nécessaire avant la transplantation hépatique.

La biopsie hépatique est un geste invasif non dénué de complications potentielles. Son indication est aujourd'hui très limitée et en pratique non recommandée lorsque le diagnostic biochimique d'hyperoxalurie et d'hyperglycolurie sont concordants [38].

VIII. Diagnostic anténatal :

Il n'existe aucun marqueur biologique ou échographique spécifique de l'hyperoxalurie primitive de type 1. Le recours à la biologie moléculaire est donc indispensable et repose sur le séquençage des 11 exons du gène AGXT chez le cas index, avec recherche de ségrégation chez les deux parents. La recherche de la mutation ainsi identifiée peut être réalisée soit à partir d'une ponction de villosités chorales entre dix et 14 semaines d'aménorrhée, soit à partir d'une ponction de liquide amniotique vers 16 semaines d'aménorrhée. Cette démarche permet ainsi d'identifier les fœtus sains, les fœtus atteints homozygotes et les fœtus porteurs hétérozygotes. Cette stratégie de diagnostic anténatal est extrêmement fiable mais ne se conçoit que si une décision d'interruption médicale de grossesse est envisagée en cas de fœtus atteint homozygote. Un diagnostic préimplantatoire est théoriquement possible, mais non encore rapporté dans la littérature.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'hyperoxalurie primaire (HP) comprend :

- ♦ Hyperoxalurie alimentaire : Apport excessif continu d'oxalate dû à la consommation d'aliments riches en oxalate tels que le chocolat, le cacao, les légumes verts à feuilles (par exemple, la rhubarbe et les épinards), les thés noirs, les noix, le beurre de cacahuète et les étoiles de mer.
- ♦ Hyperoxalurie entérique : Augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate associée à une malabsorption des graisses due à une chirurgie bariatrique malabsorptive, une maladie de l'intestin grêle ou une fibrose kystique, une résection intestinale motivant la recherche de d'une HP [39].
- ♦ Hyperoxalurie par disparition d'Oxalobacter formigenes : souvent provoquée par une prise prolongée d'antibiotique (Exp : mucoviscidose)

L'Oxalobacter formigenes est une bactérie non pathogène présente dans le côlon. Elle a comme particularité de dégrader près de 50 % de l'oxalate apporté par l'alimentation. Sa destruction provoque l'augmentation de la quantité d'oxalate dans le tube digestif et donc l'augmentation de son absorption intestinale.

ÉVALUATION APRÈS DIAGNOSTIC

Une fois le diagnostic d'hyperoxalurie primaire est confirmé une évaluation supplémentaire évalue la fonction des organes potentiellement affectés.

- La fonction rénale est évaluée en obtenant les niveaux de créatinine sérique comme mesure du DFG.
- Radiographies osseuses pour détecter les bandes métaphysaires radiodenses et les déminéralisations diffuses.
- Tests de la fonction thyroïdienne pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien.
- Électrocardiogramme pour détecter les anomalies de la conduction cardiaque.
- Mesure de l'hémoglobine pour détecter l'anémie due à une maladie rénale chronique ou à la suite d'un dépôt d'oxalate dans la moelle osseuse.
- Chez les patients atteints d'oxalose systémique, une évaluation plus approfondie pour déterminer l'étendue de l'atteinte des organes cibles doit inclure un examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente, la détermination de la densité osseuse, l'électrocardiographie et l'échocardiographie.

Tableau 4. Explorations des atteintes systémiques

L'atteinte systémique	Exploration
Rénale	Urée, créatinine, DFG, cristallurie, ASP, échographie.
Ostéo-articulaire	Radiographiestandard, bilan phosphocalcique complet.
Ophtalmologique	Fond d'œil.
Cardiaque	ECG, ETT.
Artère et artériole	Echo-doppler des carotides.
Neurologie	Electromyogramme.
Hématologique	NFS, myelogramme, BOM.
Thyroïdienne	TSH, T3, T4.
Pulmonaire	Radiographie thoracique
Cutanée	Examen clinique, Radiographie(calcifications), CI de la biopsie cutanée.
Retard de croissance	Poids, taille

PRISE EN CHARGE

I. Généralités :

Le traitement conservateur doit être entrepris le plus rapidement possible dès que le diagnostic est évoqué et avant même qu'il ne soit confirmé car l'efficacité du traitement dépend d'un diagnostic précoce, en particulier pour les patients atteints d'HP de type 1 ce qui permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale et de minimiser les séquelles non rénales.

La prise en charge médicale est axée sur la réduction de la saturation urinaire en oxalate de calcium et de la production d'oxalate minimisant ainsi le dépôt d'oxalate rénal et retardant la progression des lésions rénales.

Jusqu'en 2021, le traitement pour les individus souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale due à l'hyperoxalurie primitive était la transplantation combinée du foie et du rein. Cette approche était privilégiée car la transplantation hépatique permettait de résoudre définitivement l'hyperoxalurie de type 1 en restaurant l'enzyme déficiente, ce qui entraînait une réduction de la production d'oxalate. Cependant, avec l'introduction de nouveaux médicaments d'interférence ARN (ARNi), il subsiste une incertitude quant à la nécessité future de la transplantation hépatique. L'espoir réside dans le potentiel de ces nouvelles interventions pour modifier de manière significative la production d'oxalate, ce qui pourrait ralentir la progression des lésions rénales et réduire le risque d'insuffisance rénale chronique terminale.

II. Mesures générales chez tous les patients :

La prise en charge d'un patient atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1 doit être multidisciplinaire et ininterrompue. Elle associe néphrologue, biologiste, radiologue, diététicien(ne), urologue et généticien(ne). Elle comprend les modalités suivantes, qui peuvent toutes être démarrées simultanément :

A. Augmentation de l'apport hydrique :

Le risque lithiasique augmente lorsque l'oxalurie excède 0,4 mmol/L, notamment lorsque la calciurie excède 4 mmol/L, en effet le rôle de la saturation en oxalate semble aussi important que celui de la saturation en calcium [40].

L'essentiel du traitement repose donc sur l'hydratation sur la base de 2 à 3 L/m² par jour, l'objectif est de diminuer la concentration d'oxalate dans le liquide tubulaire et de diminuer le dépôt intratubulaire d'oxalate. Une sonde gastrique peut être nécessaires chez les jeunes enfants pour maintenir un débit urinaire supérieur à 3 l/j/ 1,73 m² 24 heures sur 24 h.

B. Inhibition de la cristallisation :

1. Le citrate de potassium

L'alcalinisation de l'urine avec du citrate de potassium (CI si DFG inf à 45) peut réduire la saturation urinaire en oxalate de calcium en formant des complexes avec le calcium et en diminuant la formation de calculs. Le citrate de potassium est administré par voie orale à la dose de 100 à 150 mg/kg répartie en trois ou quatre prises par jour. Si la fonction rénale est altérée avec tendance à l'hyperkaliémie, le citrate de sodium peut remplacer le citrate de potassium à noter une préférence au citrate de potassium pour ne pas accroître l'apport sodé qui augmenterait la calciurie.

2. D'autres inhibiteurs de la cristallisation :

Le phosphate neutre (20 à 30 mg/kg) ou l'oxyde de magnésium (500 mg/jour par m²), également administrés par voie orale, répartis en deux ou trois prises par jour. Les suppléments de phosphate doivent être interrompus chez les patients présentant une fonction rénale altérée qui développent une hyperphosphatémie afin de prévenir l'accumulation de phosphate et l'exacerbation de l'hyperparathyroïdie secondaire

3. Les diurétiques :

Lorsque la concentration urinaire de calcium est trop élevée malgré l'hydratation et la limitation des apports en sel (le sel augmentant le risque de cristallisation), il est parfois utile d'introduire un diurétique thiazidique pour diminuer la calciurie. Les diurétiques de l'anse à éviter car ils augmentent la calciurie.

4. Restriction alimentaire en oxalate :

Bien que l'absorption intestinale d'oxalate soit plus faible chez les patients atteints d'HP que chez les sujets sains, les aliments à forte teneur en oxalate (tels que le thé, le chocolat, les épinards et la rhubarbe) doivent être exclus de leur alimentation. Cependant comme la majeure partie de l'oxalate est de source endogène ces mesures diététiques ont un impact mineur chez la plupart des patients.

En revanche, la réduction des apports calciques n'est pas recommandée car le calcium alimentaire se lie à l'oxalate pour former des complexes insolubles d'oxalate de calcium, éliminés par voie intestinale. Par ailleurs, il convient d'éviter toute supplémentation en vitamine C car l'acide ascorbique est un précurseur de l'oxalate.

III. Traitements médicamenteux pour l'HP de type 1 :

En plus des mesures générales qui s'appliquent à tous les types d'HP, le phosphate de pyridoxal et lumasiran sont des thérapies supplémentaires pour l'HP de type 1 spécifiquement. Les deux médicaments peuvent être démarrés simultanément.

A. La Pyridoxine :

La pyridoxine est une coenzyme de l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) qui favorise la conversion du glyoxylate en glycine plutôt qu'en oxalate. La plupart des patients atteints d'HP de type 1 répondront au traitement par la pyridoxine avec une réduction significative de l'excrétion urinaire d'oxalate, en particulier les patients présentant des mutations homozygotes p.Gly170Arg ou p.Phe152Ile dont le pronostic rénal est globalement meilleur lorsque le traitement est administré à un stade précoce[41].

La dose initiale administrée est de 5 mg/kg répartie en une ou deux prises par jour, si le patient n'a pas eu de réponse positive à la pyridoxine après quatre à six semaines la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/kg par jour sans dépasser 1g/jour pour l'adulte.

La réponse au traitement est évaluée en comparant l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures avant et après le traitement. Une réponse favorable est définie comme une réduction de l'oxalate urinaire supérieure à 50 %, une réponse partielle entre 25 et 50 % et une inefficacité si la réduction de l'oxallurie est inférieure à 25%. Chez les patients qui répondent nous continuons la pyridoxine indéfiniment ou jusqu'à ce qu'une transplantation hépatique soit effectuée. Le médicament est arrêté s'il n'y a pas de diminution significative de l'excrétion urinaire d'oxalate car de fortes doses de pyridoxine peuvent induire une neuropathie sensorielle.

Les patients porteurs de la mutation G170Arg ou Phe152Ile sont de bons répondeurs à la pyridoxine qui peut réduire l'oxalurie de plus de 30 %.

Une étude réalisée à l'Université d'Amsterdam, visait à évaluer le taux d'apparition de l'oxalate et la contribution quantitative du glycolate à la synthèse de l'oxalate chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) ainsi que chez des volontaires avec une fonction rénale normale et non atteints d'une hyperoxalurie. La cinétique de la glycine a été examinée pour évaluer l'activité résiduelle de l'enzyme AGT et par conséquent la réactivité à la pyridoxine.

Selon les résultats de l'analyse des mutations génétiques, des réponses cliniques rapportées et du traitement actif par la pyridoxine, les patients ont été répartis en deux catégories : ceux ne répondant pas à la pyridoxine (n = 3) et ceux qui y étaient sensibles (n = 5). Trois patients atteints de PH1 étaient homozygotes pour des mutations AGXT qui permettaient une correction de l'activité de l'AGT grâce à la pyridoxine, tous les trois présentaient une réponse clinique positive et étaient sous supplémentation en pyridoxine au moment de l'étude. Trois autres patients atteints d'HP1 étaient des hétérozygotes composés. Parmi eux, seuls deux avaient montré une réponse clinique partielle sous pyridoxine. L'autre patient n'avait montré aucune réponse clinique et a donc été classé comme ne répondant pas à la pyridoxine. Enfin, deux patients étaient homozygotes pour une mutation nulle (Ex5_11 del), ce qui excluait une réponse à la pyridoxine, et ils n'avaient pas recours à ce traitement.

Tableau 5. Analyse mutationnelle AGXT et traitement des patients atteints d'HP1[42]

Patient	Allèle 1	Allèle 2	Pyridoxine (vitamine B6), dose, mg/j
PAT-001	c.33dupC	c.454T>A ^{un}	Oui, 600
PAT-002	c.508G>A+c.1007T>A ^b	c.454T>A ^{un}	Oui, 100
PAT-003	c.508G>A ^{un}	c.508G>A ^{un}	Oui, 200
PAT-004	c.454T>A ^{un}	c.454T>A ^{un}	Oui, 50
PAT-005	c.454T>A ^{un}	c.508G>A ^{un}	Oui, 200
PAT-006	c.33dupC	c.508G>A ^{un}	Non
PAT-007	Ex5_11del	Ex5_11del	Non
PAT-008	Ex5_11del	Ex5_11del	Non

^{un}Mutation sensible à la pyridoxine.

^bAGT double mutant, entraîne un effet pathogène grave.

B. Lumasiran :Oxlumo*

Lumasiran est un agent thérapeutique expérimental d'interférence ARN (ARNi) qui cible la glycolate oxydase entraînant l'épuisement du substrat pour la synthèse d'oxalate réduisant ainsi la production d'oxalate[44]. Lumasiran peut être prescrit comme traitement de première intention chez les patients atteints d'HP de type I confirmée, il est administré par voie sous-cutanée et la posologie est basée sur le poids :

- Pour les patients < 10 kg la dose initiale est de 6 mg/kg par mois pendant trois mois puis 3 mg/kg par mois.
- Pour les patients de 10 à 20 kg la dose initiale est de 6 mg/kg par mois pendant trois mois suivis de 6 mg/kg tous les trois mois.
- Pour les patients > 20 kg la dose initiale est de 3 mg/kg par mois pendant trois mois suivis de 3 mg/kg tous les trois mois.

Le coût de ce médicament élevé a un impact sur son accessibilité clinique.

C. Le carbonate de lanthane :

Le carbonate de lanthane est un chélateur non calcique du phosphore indiqué dans le traitement de l'hyperphosphorémie des patients insuffisants rénaux chroniques.

Il réduit l'absorption intestinale de l'oxalate diminuant ainsi les taux d'oxalate circulants et urinaires dans l'hyperoxalurie primaire de type 1[45].

Dose du traitement 1 000 mg trois fois par jour.

D. Agents expérimentaux :

Les agents suivants sont en cours de développement et ne sont pas couramment utilisés en pratique clinique.

1. Nedosiran :

Les données de deux essais cliniques de phase I sur le nedosiran, un agent thérapeutique ARNi de deuxième génération qui cible l'ARNm codant pour le lactate déshydrogénase A hépatique, suggèrent que le nedosiran pourrait être une option thérapeutique sûre et efficace pour le traitement de tous les types d'HP. Un rapport de cas d'un seul patient index traité par le nedosiran a également décrit une réponse favorable au traitement.

2. Le Stiripentol :

Le Stiripentol est un anticonvulsivant qui cible également le lactate déshydrogénase diminue la production d'oxalate hépatique, est un agent potentiellement prometteur. Un essai clinique de phase 2 est prévu pour étudier les effets de ce médicament sur la réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate chez les patients atteints d'hyperoxalurie[46].

3. O. formigenes :

Bactérie qui dégrade l'oxalate dans l'intestin et peut également sécréter un facteur pour augmenter son élimination dans le tractus intestinal via le transporteur d'anions porteur de soluté (SLC26A6).

L'amélioration de l'élimination de l'oxalate par le tractus gastro-intestinal est une autre méthode potentielle pour réduire les niveaux d'oxalate dans les tissus et le corps. Un mécanisme proposé est l'administration d'*O. formigenes*, une bactérie colique anaérobie obligatoire qui favorise l'excrétion intestinale d'oxalate endogène. Pas d'administration systématique car Cette approche thérapeutique n'a jusqu'à présent pas donné de résultats concluants dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1[47].

4. CRISPR/Cas9 :

Répétitions palindromiques courtes et régulièrement espacées en cluster/Cas9

L'endonucléase Cas9 est dirigée vers le locus génomique d'intérêt par un ARN à guide unique programmable (sgRNA), induisant ainsi des insertions et des délétions dans le gène hépatique LDH utilisé dans un modèle de rat avec HP1 ont également diminué l'oxalurie et la néphrocalcinose dans les études animales et restent à l'étude active en tant que traitements possibles contre l'HP1 humaine.

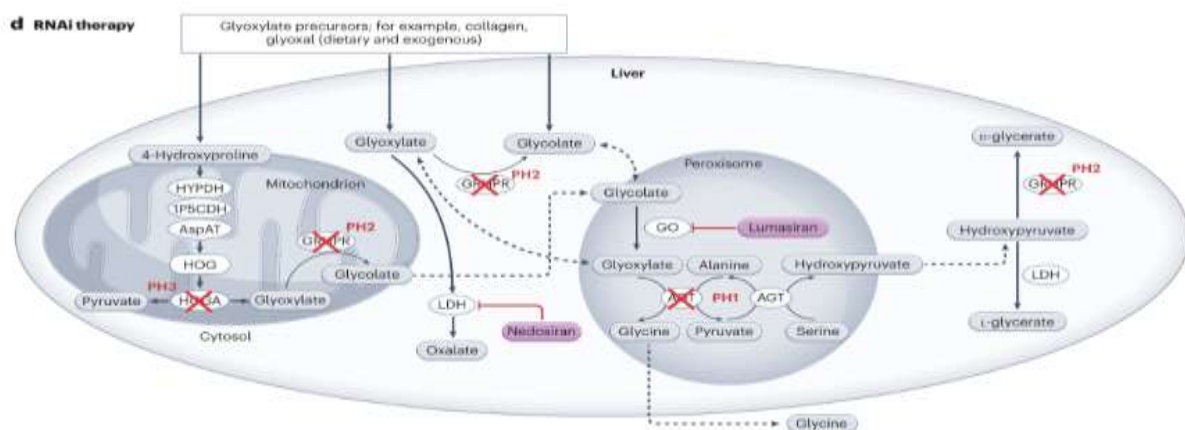


Figure 15. Mécanisme d'action de Lumasiran et Nedosiran[48]

SURVEILLANCE DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

La surveillance est assurée par le néphrologue pédiatre.

À chaque consultation il faut contrôler le suivi du traitement et sa tolérance, les apports hydriques et le régime alimentaire la diurèse, l'hématurie, une colique néphrétique, émission spontanée de calculs, l'infection urinaire, épisode de colique néphrétique ou d'émission de calcul.

La surveillance de la densité urinaire et du PH urinaire par bandelette urinaire.

La cristallurie doit être inférieur à 200 micromoles par millimètre cube. Cet objectif est parfois difficile à atteindre et à maintenir de manière permanente. L'absence de cristaux de façon permanente est un bon index de l'efficacité du traitement.

La calciurie :il est souhaitable que la concentration urinaire de calcium n'excède pas 4 millimoles par litre d'urine.

L'oxalurie est surveillée si l'enfant est sous pyridoxine tous les 3 mois, elle doit rester inférieur à 0.4 mmol/l.

La recherche des dépôts dans les organes en fonction de la symptomatologie : ASP, échographie rénale, FO , radiographies standards , ECG , ETT ..

La recherche des dépôts dans les organes en fonction de la symptomatologie : ASP, échographie rénale,FO,radiographies standards,ECG,ETT.

Figure 16. Surveillance sous traitement [22]

Traitement	Conservateur	Dialyse	Transplantation
Oxalurie	Sensibilité pyridoxine : ↓ >25 %	Sans objet	Diminution constante Objectif< 0.4mmol/L
Oxalémie	Pas d'intérêt	Objectif<50umol/l	Objectif< 20mmol/L
Calciurie	Maintenir < 4 mmol/l	Sans objet	Maintenir< 4 mmol/l
Volume cristallin	Maintenir < 200/mm ³	Sans objet	Maintenir< 200/mm ³

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DES **CALCULS RÉNAUX**

La lithiase d'origine génétique est donc un signe commun à plusieurs maladies génétiques dont l'âge d'apparition et la gravité sont extrêmement variables sa fréquence varie en fonction des pays (mariage consanguin, mutations particulières, influence de l'environnement, etc). La diversité des maladies en cause justifie que toute lithiase chez l'enfant impose une recherche étiologique.

Toutes les manœuvres urologiques peuvent provoquer des lésions des reins et par conséquent une altération de la fonction rénale parfois irréversible. Par conséquent, les indications de chaque intervention doivent être discutées. Les infections urinaires, les obstructions des voies urinaires ou les lithiases multiples sont des situations aiguës préoccupantes imposants un traitement urologique rapide.

La technique urologique choisie doit être discutée en fonction de la localisation des calculs, de leurs tailles et de l'existence ou non d'une néphrocalcinose associée.

Des interventions chirurgicales répétées peuvent également contribuer aux lésions rénales et à l'IRCT.

I. L'endoscopie :

L'urétéroscopie souple est le gold standard dans la prise en charge des calculs en cas d'HP mais l'inflammation et les calcifications peuvent rendre difficiles les manœuvres endoscopiques.

L'urétéroscope est introduit dans l'uretère et progresse jusqu'au calcul puis l'utilisation d'un système pneumatique ou fibre laser pour fragmenter le calcul ainsi qu'une sonde à panier permettant de capturer le calcul.

La miniaturisation du matériel et le développement des urétéroscopes souples permettent de la réaliser chez des petits enfants dès l'âge de 1 an.

II. La néphrolithotomie percutanée :

L'intervention consiste à pénétrer dans le parenchyme rénal par voie percutanée pour fragmenter un calcul rénal. Elle est réalisée sous anesthésie générale sous contrôle radiologique le néphroscope est introduit dans le trajet de la ponction et arrive au contact du calcul puis l'attitude urologique dépend de la taille du calcul. Si le calcul est petit, il peut être retiré en un bloc. Si le calcul est plus gros une sonde de lithotritie endocorporelle introduite dans le néphroscope permet de fragmenter le calcul et d'aspirer les fragments et enfin mise en place d'une sonde de drainage des urines.

Les risques La néphrolithotomie percutanée expose plus que les autres techniques aux risques d'infection d'où l'importance d'une antibiothérapie prophylactique à commencer quelques jours avant le geste et au risque d'hémorragie pendant l'intervention contrôlée par embolisation.

Bien que cette technique donne de bons résultats, elle est plus invasive, peut entraîner plus de complications et une hospitalisation plus longue.

III. La lithotritie extracorporelle :

La LEC a pour but d'obtenir la fragmentation du calcul quelle que soit sa localisation et son élimination par les voies naturelles.

La fragmentation des calculs est réalisée par des ondes de choc répétées créées à l'extérieur du corps par le lithotriporteur extracorporel, dont il existe plusieurs modèles différents. Chez l'enfant la séance est réalisée sous anesthésie générale avec plus de risque.

Cette technique non invasive, souvent préférée dans le traitement des calculs, est à éviter dans l'hyperoxalurie primitive pour deux raisons :

Les calculs d'oxalate de calcium sont difficiles à fragmenter par des ondes de choc et il peut rester des petits fragments résiduels qui vont rapidement augmenter de taille en raison de l'élimination excessive persistante d'oxalate.

Il peut être difficile de différencier les calculs siégeant dans les voies urinaires d'une néphrocalcinose présente dans le tissu rénal et l'utilisation d'ondes de choc sur des zones de néphrocalcinose provoque des lésions du parenchyme rénal avec altération importante et irréversible de la fonction rénale [54].

IV. La chirurgie ouverte :

À éviter car il y a un risque de lésions des reins conduisant secondairement à une altération de la fonction rénale.

DIALYSE

Même une dialyse intensive avec des séances d'hémodialyse quotidiennes et prolongées ne parvient pas à contrôler la production excessive d'oxalate et il existe un risque d'effet rebond après la séance d'hémodialyse d'où la nécessité de recourir à une deuxième méthode d'épuration.

L'hyperoxalurie primitive de type 1 représente la seule indication en néphrologie pour la combinaison de deux méthodes d'épuration, à savoir l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, afin de faire face à la production excessive d'oxalate. Toutefois, il est souvent constaté que même cette approche combinée demeure insuffisante pour de nombreux patients atteints d'hyperoxalurie primitive.

Une dialyse intensive peut être utile avant la transplantation rénale pour réduire autant que possible l'oxalate plasmatique afin de réduire les dépôts d'oxalate ultérieurs et les lésions dans l'allogreffe rénale.

TRANSPLANTATION

Choix de l'option de greffe :

La stratégie de greffe optimale pour les patients atteints d'HP de tous types reste incertaine. Quelle que soit la procédure choisie, la chirurgie doit être réalisée dans un centre spécialisé dans la transplantation et la prise en charge des patients atteints d'HP.

Il existe quatre options de transplantation possibles :

- Transplantation combinée de foie et de rein.
- Transplantation séquentielle de foie et de rein.
- Transplantation hépatique isolée.
- Transplantation rénale isolée.

La transplantation hépatique est la seule intervention curative pour l'HP de type 1, car elle corrige le défaut enzymatique sous-jacent dû aux mutations du gène *AGXT*.

I. Transplantation combinée de foie et de rein :

La transplantation combinée de foie et de rein est devenue le traitement utilisé chez les enfants atteints d'HP de type 1 avec une maladie rénale progressive. Le foie fournit l'enzyme manquante, ramenant ainsi la production d'oxalate à la normale. Cette modalité ne doit être envisagée qu'après confirmation du diagnostic d'HP de type 1. Le résultat d'une transplantation simultanée est probablement meilleur lorsque la procédure est effectuée lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 40 mL/min par 1,73 m² et avant dépôt tissulaire marqué d'oxalate.

Après la transplantation combinée, il y a une mobilisation progressive des dépôts d'oxalate tissulaire et une excrétion urinaire élevée d'oxalate peut persister aussi longtemps voire plus de deux ans, cela comprend une prise en charge médicale (hydratation, inhibiteurs de la cristallisation et l'administration de pyridoxine chez les patients répondeurs).

La durée de l'intervention médicale varie en fonction de la quantité de réserves tissulaires d'oxalate. La prise en charge médicale est interrompue lorsque l'excrétion urinaire d'oxalate revient à des valeurs normales [49].

La néphrectomie native bilatérale au moment de la transplantation réduit les réserves d'oxalate.

II. Transplantation séquentielle du foie et des reins :

Une autre option est la transplantation séquentielle (première transplantation hépatique suivie d'une transplantation rénale), qui a été réalisée chez des enfants atteints d'HP de type 1 et d'IRCT. La logique de cette approche est que la transplantation hépatique initiale permet à une dialyse intensive d'éliminer les réserves d'oxalates tissulaires chez les patients qui ont été sous dialyse pendant de longues périodes réduisant ainsi le risque de lésion rénale après une transplantation rénale. De plus, une greffe séquentielle peut être réalisée chez de petits receveurs chez qui une greffe simultanée combinée n'est pas réalisable pour des raisons anatomiques ou d'instabilité médicale.

La prise en charge médicale des patients après une greffe séquentielle est la même que celle utilisée pour les patients qui subissent une greffe combinée de foie et de rein.

III. Transplantation hépatique isolée :

La transplantation hépatique isolée a été proposée pour les patients atteints d'une maladie rapidement évolutive qui ont encore un débit de filtration glomérulaire compris entre 40 et 60 mL/min par 1,73 m².

La transplantation hépatique nécessite une hépatectomie native car toutes les cellules hépatiques défectueuses restantes continueront à produire de grandes quantités d'oxalate [50].

La morbidité et la mortalité importantes associées à la transplantation hépatique ont conduit à hésiter à adopter une transplantation hépatique préemptive en l'absence d'insuffisance rénale significative.

En particulier, l'amélioration de la survie rénale associée à un diagnostic précoce et à l'initiation d'un traitement médical intense a également contribué à la réticence à adopter cette approche.

IV. Transplantation rénale isolée :

L'expérience de la transplantation rénale seule dans l'HP avait été relativement décevante car le dépôt d'oxalate à partir d'oxalate tissulaire nouvellement formé et mobilisé entraînait la perte de l'allogreffe chez de nombreux patients.

La transplantation rénale isolée peut être une option chez certains patients qui répondent à la pyridoxine (mutations homozygotes p.Gly170Arg ou p.Phe152Ile). Cependant, ces patients ne devraient pas évoluer vers une insuffisance rénale si le diagnostic est posé tôt et si la pyridoxine est administrée avant une lésion rénale étendue. La transplantation rénale isolée peut également être une option chez les adultes atteints d'une forme tardive de la maladie [51].

PRONOSTIC

Le pronostic est différent pour les différents types d'hyperoxalurie primaire.

Les patients atteints d'HP de type 1 ont eu le pronostic le plus sombre, une insuffisance rénale terminale se développant chez environ la moitié de ces patients au début de l'âge adulte sans diagnostic ni traitements précoces. La rapidité avec laquelle un patient atteint d'HP de type 1 évolue vers l'IRCT est variable et dépend de l'activité enzymatique résiduelle et de la réponse au traitement. Les agents d'interférence ARN (ARNi), tels que le lumasiran, semblent ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ce qui peut avoir un impact sur le pronostic des patients atteints d'HP de type 1.

L'HP de type 2 est généralement une maladie plus bénigne que l'HP de type 1 car le risque d'IRCT est plus faible et la détérioration de la fonction rénale est plus lente. Environ un quart à un tiers des patients atteints d'HP de type 2 évolueront vers l'IRCT. Environ un tiers des patients atteints d'HP de type 2 maintiennent une fonction rénale normale.

Les patients atteints d'une maladie de type 3 ont une maladie rénale plus bénigne que le type 1 ou 2. Ces patients développent généralement une altération légère de la fonction rénale mais ne progressent pas vers l'IRCT.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Notre étude porte sur l'ensemble des enfants de moins de 16 ans atteints d'hyperoxalurie primitive, suivis entre janvier 2013 et décembre 2022.

Nous avons répertorié 29 cas d'HP de type 1, en excluant les patients pour lesquels le diagnostic n'était pas confirmé ou était en cours d'exploration malgré un tableau en faveur de l'HP.

Le diagnostic a été confirmé soit par l'étude génétique, avec Séquençage de l'ADN génomique sur les produits d'amplification des exons 1,2,7,9 et 10 du gène AGXT, soit par des examens anatomopathologiques des biopsies rénales, dans un seul cas, une biopsie ostéomédullaire a été réalisée.

On a analysé les données cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives des patients atteints d'hyperoxalurie primitive (La fiche d'exploitation est en annexe).

RÉSULTATS

Le genre ratio :

Le genre ratio (H/F) était de 1,9 (19M/10F), ce qui indique que les filles étaient plus touchées par l'HP1 que les garçons, représentant un pourcentage de 65,5 % par rapport à 34,5 % pour les garçons, soit presque le double.

L'âge :

La tranche d'âge la plus fréquemment observée au moment du diagnostic dans notre étude était celle comprise entre 1 an et 5 ans. Parmi 29 patients 11 avaient un âge entre 1 et 5 ans ce qui représente 37.9% des cas.

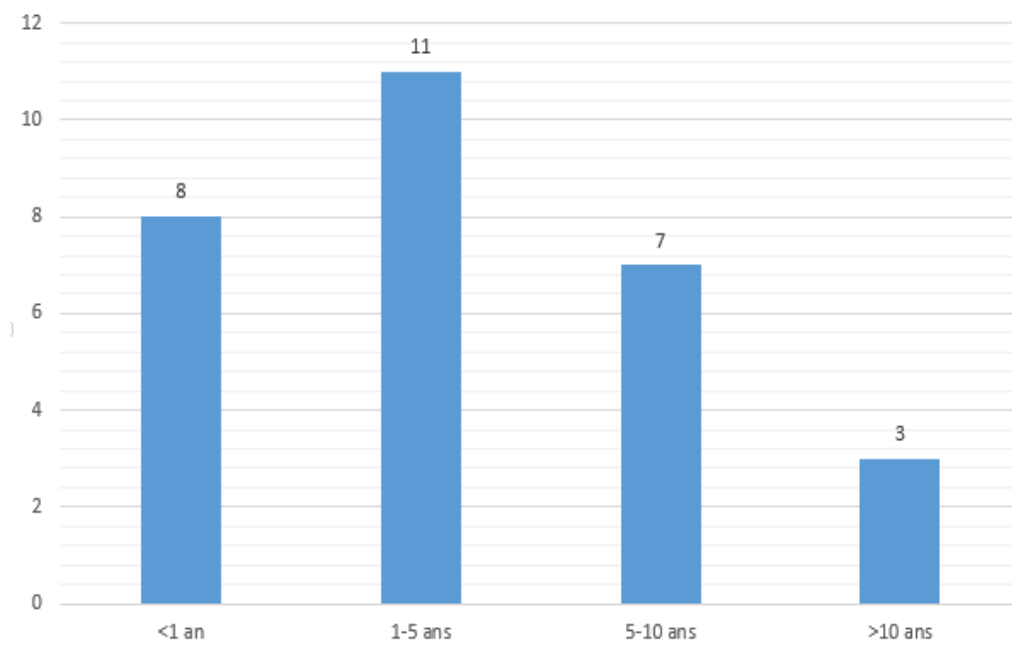


Figure 17. tranche d'âge de nos patients

Les antécédents familiaux :

Une notion de consanguinité chez 11 patients soit 37.9% des cas, les antécédents familiaux d'hyperoxalurie, de lithiase ou d'insuffisance rénale terminale étaient présents chez 12 patients.

Le principal mode de révélation :

Le principal mode de révélation était l'insuffisance rénale chez 9 patients (31%), douleurs abdominales chez 7 patients (24%), infections urinaires chez 7 patients (24%), troubles mictionnels chez 3 patients (10.3%), hématurie chez 2 patients (6.8%), découverte lors d'une enquête familiale chez 2 patients (6.8%), découverte d'une néphromégalie anténatale chez une patiente (3.4%), émission de calcul chez un patient (3.4%).

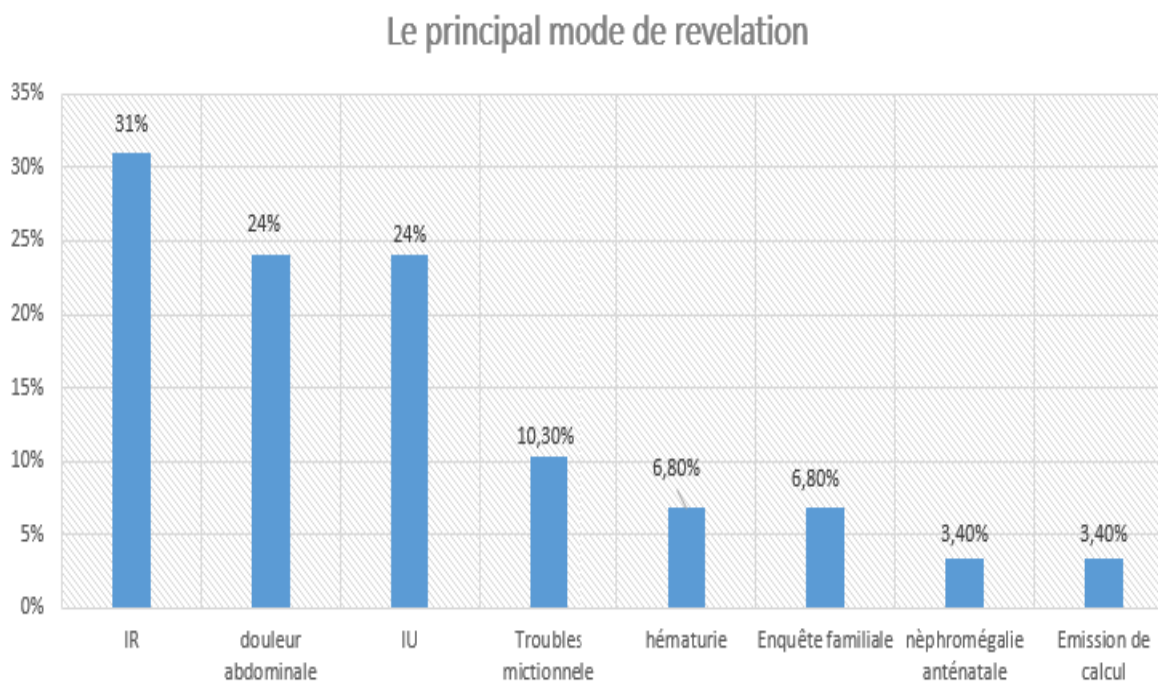


Figure 18. le principal mode révélateur

Sur le plan clinique :

L'examen clinique a révélé un retard staturo pondéral chez 5 patients soit 17.3% des cas, un syndrome anémique chez 8 patients soit 27.6% des enfants, un syndrome œdémateux chez trois patients en IR soit 10.3% des cas, une douleur abdominale à la palpation chez 4 patients soit 13.8% des cas, une hématurie macroscopique chez deux patients soit 6.9% et une hypertension artérielle chez un patient 3.5%, le reste des patients ont un examen clinique sans particularités.

Sur le plan biologique :

On note une fonction rénale normale au moment du diagnostic chez 17 cas, soit 58,6 %, ce qui représente plus de la moitié des patients. Ensuite, l'insuffisance rénale était sévère chez 10 cas soit un pourcentage de 34,5 % et modérée chez 2 malades, soit 6,9 %.

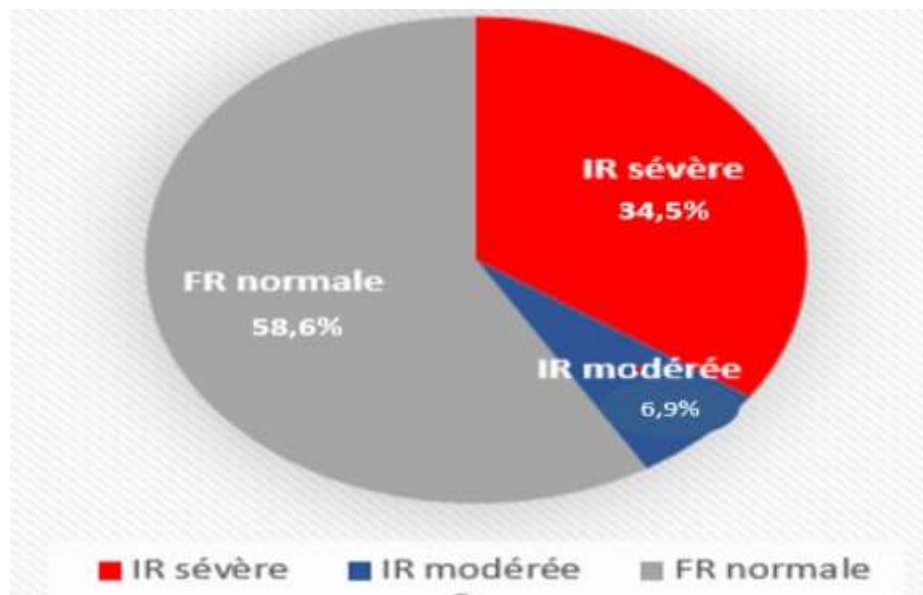


Figure 19. Répartition de nos patients selon DFG au moment du diagnostic

Une anémie chez 13 patients dont un patient en pancytopénie, Un bilan phosphocalcique anormal chez 7 cas, Une hypercalciurie chez deux patients, le bilan thyroïdien était normal chez tous les patients ayant bénéficié du dosage.

Sur le plan radiologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie réno vésicale qui a montré des calculs urétéraux chez 18 cas dont 13 cas bilatéraux et 5 cas unilatéraux, des calculs rénaux chez 2 patients, une néphrocalcinose trouvée chez 9 patients et une association lithiase et néphrocalcinose chez 3 patients.

Tableau 6. Les résultats radiologiques de nos malades.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Calculs urétéraux	18	62%
Bilatéraux	13	72.2%
Unilatéraux	5	27.8%
Néphrocalcinose	9	31%
Association lithiase et néphrocalcinose	3	10.3%
Calculs rénaux	2	7%

 Le bilan spécifique de l'HP1 a objectivé :

Une cristallurie positive a été observée chez 21 patients, soit 72.4% de la totalité des patients.

L'oxalurie a été positive chez 13 patients, soit 44.8% des cas.

L'analyse du calcul par spectrophotométrie infrarouge a objectivé des lithiases oxalo-calciques de structure oxalo-dépendante chez 7 patients sur 29 soit 24.1% des cas.

La ponction biopsie rénale a confirmé le diagnostic chez 6 patients, soit 20.6% des patients, tandis que la biopsie osteo médullaire a confirmé le diagnostic chez un patient admis dans un tableau de pancytopenie.

L'étude génétique par séquençage de l'ADN génomique sur les produits d'amplification des exons 1,2,7,9 et 10 du gène AGXT était positive chez 5 patients soit 17.24% des cas.

 Sur le plan thérapeutique :

Tous les patients ont été mis sous des inhibiteurs de la cristallisation (citrate de potassium, magnésium) avec une hyperhydratation.

La pyridoxine a été administrée chez 5 patients seulement soit 17.24% des

patients atteints d'hyperoxalurie primitive type 1 en raison de sa non disponibilité au Maroc.

Le carbonate de Lanthanum a été administré chez un seul patient mais sans stabilisation des lithiases avec aggravation de la fonction rénale et recours à l'hémodialyse.

Le recours à la dialyse chez 12 patients et une prise en charge chirurgicale chez 6 patients dont 5 ont bénéficié d'une sonde JJ et deux d'une LEC.

L'évolution :

L'évolution a été marquée par une aggravation de la fonction rénale chez deux patients après geste chirurgicale. Le recours à la dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialysé) chez 11 patients avec une fonction rénale normale chez 10 patients.

La mortalité était de 20.7% avec le décès de 6 patients au stade d'insuffisance rénale terminale ou en raison de complications liées à l'HP notamment cardiaques.

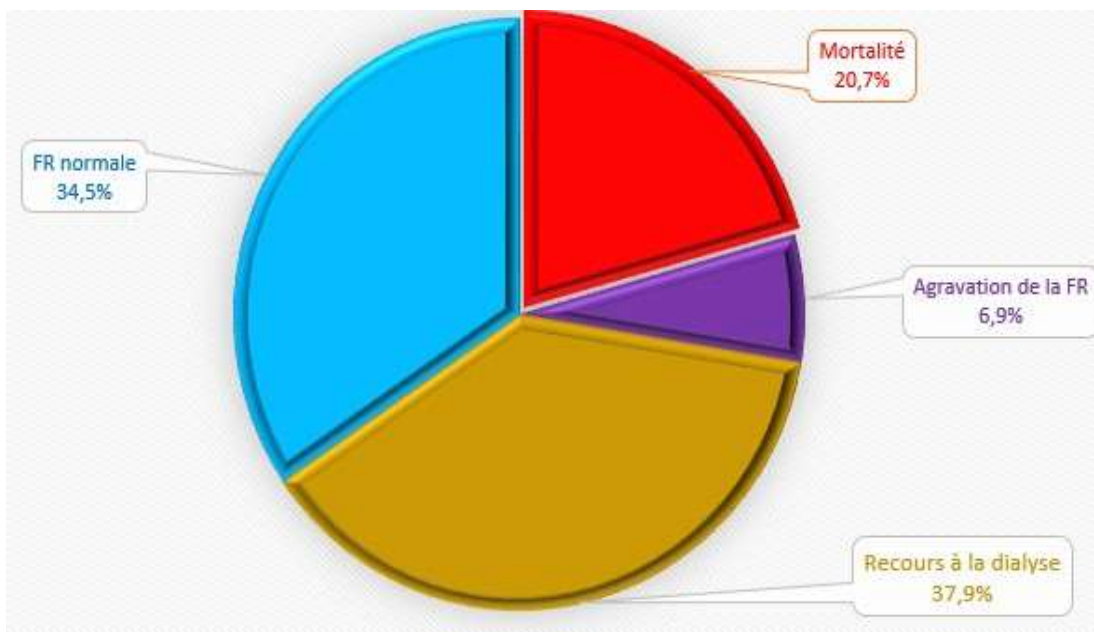


Figure 20. Evolution de nos malades

Nous n'avons pas pu réaliser d'études de corrélation en raison de l'effectif bas de notre échantillon.

DISCUSSION

Notre étude s'est spécifiquement axée sur l'hyperoxalurie primitive de type 1, qui représente la forme la plus fréquente et la plus grave de cette pathologie.

L'HP1 est une maladie génétique rare mais gravement impactante sur le pronostic rénal, et vital par ses complications cardiaques, hématologiques et viscérales. Bien que considérée comme la maladie métabolique et héréditaire la plus fréquente au Maroc, elle reste largement sous-diagnostiquée, principalement en raison de limitations dans les études génétiques.

Il est important de noter que la mutation maghrébine, souvent prédominante au Maroc, n'a été identifiée que chez 17,24 % de nos patients atteints d'hyperoxalurie primitive, ce qui soulève des questions quant à la diversité génétique de la maladie dans notre population.

De plus, notre recherche a confirmé que l'HP se manifeste dès le plus jeune âge, comme en témoigne le fait que 65,5 % de nos patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Cela renforce la nécessité de penser systématiquement à l'hyperoxalurie primitive chez tout individu présentant des antécédents de lithiase urinaire, en particulier chez les enfants [53].

La fréquence des porteurs de mutations pathologiques connues a été estimée à 1 sur 58 000, selon une étude portant sur 355 patients du registre d'HP du Rare Kidney Stone Consortium. Il est important de noter que ces mutations présentent une spécificité géographique et ethnique. Par exemple, en Europe occidentale, la mutation Gly170Arg est la plus courante, tandis qu'au Maghreb, la mutation Ile244Thr prédomine.

Il convient également de souligner que la présentation clinique et l'évolution de la maladie peuvent varier considérablement, même au sein d'une même famille. Une étude a révélé des différences de plus de 20 ans dans l'apparition de l'insuffisance

rénale chronique terminale (IRCT) entre les frères et sœurs atteints d'HP de type 1. De plus, au sein des familles touchées par l'HP de type 2, l'expression de la maladie peut varier, certains membres progressant vers l'IRCT tandis que d'autres ne présentent que des calculs rénaux symptomatiques occasionnels [10].

Une étude européenne, portant sur 526 patients atteints d'HP de type 1, dont 17 provenaient du Maroc, a identifié des associations génotype-phénotype ayant des implications importantes pour la gestion des patients atteints de HP1. Cette étude souligne la nécessité de génotyper les patients atteints d'HP, y compris la détermination du statut des allèles mineurs/majeurs. La mutation G170R était la variante pathologique la plus courante dans cette cohorte européenne, représentant environ 40 % des allèles chez les patients homozygotes ou hétérozygotes. Cette mutation était associée à une évolution plus favorable, en particulier en termes de réponse à la pyridoxine, en accord avec les études antérieures [26].

De plus, cette étude a mis en évidence une association claire entre un diagnostic génétique tardif, même dans les cas sensibles à la pyridoxine (mutation G170R), et un pronostic rénal et vital défavorable ultérieur. Dans notre cas, 41,3 % des cas d'IRCT ont été découverts au moment du diagnostic, contre seulement 11 % en Allemagne, avec un taux de mortalité de 20,7 % chez nous, contre 15,3 % en Allemagne et 14 % en Europe.

Tableau 7. Récapitulatif des résultats des différentes études [26–44–55–56]

	Maroc	Tunisie	Turquie	Allemagne	OxalEurope	Registre	Egypte	Japan
	2011	2011	2016	2005	2014	américain	2016	1962–2003
					[26]			
Prévalence/Incidence				0.8/1 million				
Période de l'étude	2013–2022			1994–2004	1980–2010			
Nombre de malade	29	44	79	65	526		26	59
Age médian au diagnostic	4.8	5.75	6	–	3.9	3.9	6	13
Genre–Ratio H/F	1.9	1.2	1.15	0.76	1.32		1.36	1.45
Histoire familiale	41%	–	67%	–	14%		–	
Consanguinité	37.9%	90%	49%	–	–		76.9%	
Présentation clinique initiale :								
Lithiases	72%	50%	76.8%	57%	53.6%	90%	57.7%	14%
Néphrocalcinose	31%	65.69%	16%	45%	17%		61.5%	27%
Douleur abdominale	24%	20%	27.5%	–	–		11.5%	
Émulsion de calcul	6.25%	15%	–	–	–			
Calcul vésical	6.25%	–	4%		–		15.35%	
Hématurie	6.8%	10%	5%	5%	8%		11.5%	
Infection urinaire	24%	26%	12.5%	14.9%				
Troubles mictionnels	10.3%	5%	7.5%	–	15%		53.8%	
Néphromégalie anténatale	3.4%							
Asymptomatique				8.5%	4%			
Enquête familiale	3.44	9%					7.6%	
Récidive post transplantation					3%		3.8	
Insuffisance rénale au diagnostic	41.3%	44%	26.6%	11%				
Dialyse	37.9%	27%	20%	8.77%	43%	20%	65.4%	74.57%
Mortalité	20.7%	20.4%		15.3%	14%		42.3%	55%
Transplantation	–	–	1.2%	38.6%			11.5%	

L'âge médian au moment du diagnostic dans notre étude est de 4,8 ans, ce qui est proche à l'âge médian de 3,9 ans en Europe et 5.7 en Tunisie, mais on note un âge médian plus avancé enregistrés en Égypte et en Turquie. Il est à noter que le diagnostic précoce, suivi d'une prise en charge clinique appropriée, semble être associé à un meilleur pronostic.

Dans différentes études, les lithiases urinaires se révèlent être le principal signe initial, représentant 72 % des cas dans notre étude, 76,8 % en Turquie et 90 % dans le registre américain. Cela souligne l'importance d'effectuer une analyse morphologique systématique des calculs urinaires.

Une étude tunisienne portant sur 187 calculs urinaires recueillis entre 1995 et 2007 a rapporté que 61,5 % des lithiases étaient oxalocalciques, dont 49,6 % étaient du type whewellite, ce qui suggère une possible association avec l'hyperoxalurie primitive. Une hyperoxalurie primitive a été identifiée chez sept enfants, représentant 7,6 % des cas de lithiases de whewellite.

Les données du registre d'hyperoxalurie primitive du Rare Kidney Stone Consortium ont indiqué que le risque de récurrence de lithiases urinaires était similaire entre les patients atteints d'HP de type 3 par rapport à ceux atteints de type 1 et 2, et que ce risque persistait à l'âge adulte. Cependant, les patients atteints de type 3 avaient tendance à présenter une maladie rénale moins sévère que ceux atteints de type 1 ou 2, avec une évolution généralement bénigne non progressive vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

En plus des lithiases urinaires, la néphrocalcinose a été identifiée comme le deuxième signe révélateur de l'HP, avec une prévalence de 31 % dans notre étude, 45% en Allemagne et 61,5 % en Égypte. La néphrocalcinose peut provoquer une inflammation et une fibrose du parenchyme rénal, conduisant éventuellement à une

IRCT. Il est intéressant de noter que le nombre de calculs rénaux ou d'événements de calculs ne semble pas être significativement associé au risque d'insuffisance rénale, tandis que d'autres complications urinaires, telles que l'infection et l'obstruction, contribuent également aux lésions rénales [55].

Bien que les hyperoxaluries primitives soient rares, elles représentent environ 2% des cas d'IRCT nécessitant une dialyse chez les enfants de moins de 15 ans, principalement dans les enquêtes menées en Europe et en Amérique du Nord. Dans les régions où la consanguinité est fréquente, comme la Tunisie, elles sont responsables de 17 % des cas d'insuffisance rénale chronique chez les enfants.

L'analyse de nos résultats (voir tableau récapitulatif) met en évidence un taux élevé d'évolution vers l'IRCT et de mortalité dans les pays où la consanguinité est plus répandue, tels que la Tunisie, l'Égypte, la Turquie et le Maroc, comparé à l'Allemagne et à la France.

En raison du pronostic redoutable de l'HP au cours de la première année de vie, une enquête internationale menée en France, au Brésil, en Égypte et au Royaume-Uni a examiné l'impact du diagnostic et du pronostic en fonction des conditions socio-économiques. Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe 1 comprenait les pays en développement, tandis que le groupe 2 incluait les pays développés.

Tableau 9 : Impact des conditions socioéconomiques sur la survie [57].

	Consanguinité	Histoire familiale	Dc sur biopsie tissulaire	Dc génétique	Abandon thérapeutique	Mortalité
Groupe 1	73%	70%	70%	4%	64%	83%
Groupe 2	0%	3%	3%	59%	0%	32%

L'enquête a également révélé que la survie était de 76 % chez les transplantés, comparativement à 29 % chez les non-transplantés, avec une valeur significative de $P < 0,05$.

Malgré l'introduction d'ARN interférents comme le Lumasiran dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive, le seul traitement curatif validé demeure la transplantation combinée foie-rein, même elle est associée à une mortalité et une morbidité non négligeable.

L'essai ILLUMINATE-A de phase 3, qui portait sur 39 patients dont la fonction rénale était relativement préservée, comprenait 26 patients ayant reçu le Lumasiran et 13 un placebo. La différence moyenne des moindres carrés dans la variation de l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures (Lumasiran moins placebo) était de -53,5 points de pourcentage ($P < 0,001$), avec une réduction de 65,4 % dans le groupe Lumasiran observée dès le mois suivant la prise. De plus, la différence dans le pourcentage de variation du taux plasmatique d'oxalate (Lumasiran moins placebo) était de -39,5 points de pourcentage ($P < 0,001$). Dans le groupe Lumasiran, 84 % des patients présentaient une excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures ne dépassant pas 1,5 fois la limite supérieure de la normale au bout de 6 mois, contre 0 % dans le groupe placebo ($P < 0,001$). En conséquence, le Lumasiran a réduit l'excrétion urinaire d'oxalate, qui est une cause majeure de l'insuffisance rénale progressive dans l'HP1. La majorité des patients ayant reçu le Lumasiran avaient des taux d'oxalate normaux ou presque normaux après 6 mois de traitement.

Dans l'essai ILLUMINATE-C de phase 3, qui portait cette fois sur les patients atteints d'HP de type 1 avec une insuffisance rénale avancée, avec un $\text{DFG} \leq 45$ mL/min/1,73 m² ou présentant une augmentation du taux de créatinine sérique (si âgés de moins de 12 mois), y compris les patients avec ou sans oxalose systémique,

le Lumasiran a entraîné des réductions substantielles de l'oxalate plasmatique avec une sécurité acceptable chez les patients HP1 atteints d'une maladie rénale avancée, confirmant ainsi son efficacité et sa sécurité dans cette population de patients.

Tableau 8. Révolution thérapeutique en cours dans l'hyperoxalurie primaire de type 1

Médicament	Mécanisme d'action	Preuve
Nédosiran :	Réduit la production d'oxalate en ciblant l'ARNm pour l'isoforme lactate déshydrogénase.	-L'étude clinique de phase I chez des patients HP1 âgés de plus de 6 ans avec un DFG sup à 30 ml/min/1.73m a rapporté une réduction de 55% de l'oxalaturie de 24h,33% atteignant une excrétion urinaire normale [44]. -Une réduction significative de l'oxalémie avant la dialyse a été rapportée chez un patient HP1 5 ans après un traitement par Nedosiran[58].
Le carbonate de lanthane	Un chélateur non calcique du phosphore	-une homme HP 1 +IR manifeste une diminution remarquable de l'oxalémie.sous une dose de 1 000 mg/j[59]. -Une femme HP1 avec FR normale présente une diminution de l'oxalurie de 50% sous une dose de 250 mg *3/j[59].
Stiripentol	Antiépileptique Inhibiteur de la lactate déshydrogénase neuronale et hépatique	-Le Stiripentol a diminué la synthèse d'oxalate hépatocytaire in vitro,l'oxalate urinaire chez les rats hyperoxaluriques et l'excrétion urinaire d'oxalate chez les enfants atteints de syndrome de Dravet.Une réduction de 67% de l'oxalurie a été rapportée chez un jeune HP 1 après plusieurs semaines de traitement par Stiripentol[60].
L'Oxalobacter Formigenes	Bactérie qui dégrade l'oxalate dans l'intestin et peut également sécréter un facteur pour augmenter son	-Réduction de l'oxalémie chez un nourrisson HP1 de 8 sem atteint de néphrocalcinose, d'insuffisance rénale anurique et de dépôts d'oxalate rétinien [61].

	élimination dans le tractus intestinal via le transporteur d'anions porteur de soluté (SLC26A6).	–Un essai de phase II a rapporté son efficacité en réduisant l'oxalémie[62].
CRISPR/Cas9	L'endonucléase Cas9 est dirigée vers le locus génomique d'intérêt par un ARN à guide unique programmable (sgRNA), induisant ainsi des insertions et des délétions dans le gène hépatique LDH	–Le ciblage du gène LDH via l'outil CRISPR/Cas9 dans un modèle de rat HP1 a entraîné l'inactivation du gène dans 20% des cellules hépatiques et une réduction de 50% de l'expression de la LDH entraînant une diminution significative de l'oxalurie [63]. –le ciblage du gène hydroxyacide oxydase 1 qui code pour l'enzyme glycolate oxydase à l'aide d'un outil CASPR/Cas9 a conduit à une insertion et une délétion de 30% dans le HAO1 hépatique entraînant une diminution de 42% de l'oxalurie [63].

RECOMMANDATIONS

L'hyperoxalurie primitive est une maladie grave qui impacte non seulement le patient mais aussi sa famille, les professionnels de la santé et la société dans son ensemble. Le pronostic de l'HP s'améliore considérablement grâce au diagnostic précoce et à une prise en charge rapide, en particulier avec l'avènement des nouvelles thérapies ciblant les ARN.

À la lumière de notre travail, nous formulons ces recommandations visant à améliorer la prise en charge de cette maladie dans notre contexte.

- ✓ Améliorer le dépistage précoce de l'hyperoxalurie primitive (HP) au Maroc en élargissant la recherche de mutations et en le rendant accessible dans plus de centres médicaux à travers le pays.
- ✓ Promouvoir le dépistage familial de l'HP, en particulier au Maroc où la consanguinité est fréquente, compte tenu des nombreux cas familiaux et de la variabilité de la présentation et de l'évolution de la maladie, même au sein de la même famille.
- ✓ Faciliter l'accès aux dosages biochimiques pour le diagnostic de l'HP dans les laboratoires au Maroc, en veillant à ce que les coûts restent abordables pour les familles.
- ✓ Encourager la commercialisation de la pyridoxine et de lumasiran au Maroc à des prix accessibles pour les familles marocaines, afin de rendre ces traitements plus largement disponibles.
- ✓ Poursuivre les essais cliniques pour valider l'efficacité des nouveaux agents thérapeutiques ARNi, car ils peuvent considérablement améliorer le pronostic de la maladie et potentiellement éviter la nécessité d'une transplantation hépato-rénale chez les patients diagnostiqués précocement.

- ✓ Mettre en place un dépistage systématique de l'HP chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) présentant une néphropathie de cause indéterminée avant une transplantation rénale, afin de prévenir les récurrences post-greffe.

CONCLUSION

L'hyperoxalurie primitive constitue une maladie lourde, engendrant un fardeau significatif pour le patient, sa famille, le médecin traitant, ainsi que pour la société dans son ensemble. Elle engage le pronostic rénal (IRC) et vital par les complications cardiovasculaires, hématologiques et viscérales.

Le fardeau se ressent d'abord au niveau du patient, confronté à une pathologie sévère entraînant une insuffisance rénale chronique avec difficulté de prendre en charge ces enfants en dialyse intensive et nécessitant souvent des traitements coûteux et notamment non commercialisés au Maroc (Pyridoxine, Lumasiran). De plus, la perspective d'une transplantation hépato-rénale, en cas d'insuffisance rénale terminale, constitue une source de morbidité et de mortalité importante.

La famille des patients atteints d'hyperoxalurie primitive est également impactée, tant sur le plan émotionnel que financier. Les contraintes liées à la maladie, le manque de moyens financiers, ainsi que la prédisposition génétique de cette pathologie dans certaines familles, compliquent davantage la situation.

Pour le médecin traitant, le diagnostic de l'hyperoxalurie primitive se heurte à des limitations, notamment en ce qui concerne le dépistage génétique limité et l'indisponibilité de médicaments adaptés à la pathologie sur le marché marocain. De plus, la transplantation hépato-rénale représente un défi majeur.

Sur le plan sociodémographique, les enfants atteints d'hyperoxalurie primitive rencontrent des obstacles à leur scolarisation, tandis que le coût élevé des médicaments constitue une entrave supplémentaire à la prise en charge adéquate.

Dans ce contexte, il devient impératif de développer le dépistage génétique de l'hyperoxalurie primitive au Maroc, en mettant l'accent sur le dépistage familial. Le diagnostic précoce et la mise en place rapide de traitements, notamment avec l'arrivée de nouvelles thérapies basées sur les ARN, sont essentiels pour améliorer le pronostic

rénal et vital, et potentiellement éviter le recours à une transplantation hépato-rénale.

Les avancées en biologie moléculaire offrent des opportunités de confirmation du diagnostic et de distinction entre les différentes formes de l'hyperoxalurie primitive (HP1, HP2 et HP3). Le type génétique joue un rôle crucial dans l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Une prise en charge optimale doit être instaurée dès que possible, nécessitant la collaboration entre néphrologues, biologistes et urologues au sein d'équipes spécialisées.

Il est crucial de noter que le pronostic de survie, en particulier chez les patients atteints d'oxalose infantile sévère, demeure sombre. Cependant, pour les patients répondant au traitement à base de vitamine B6 et diagnostiqués précocement, le pronostic s'améliore considérablement, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale. La sensibilisation, la recherche continue et l'accès aux nouvelles thérapies constituent des éléments clés pour l'amélioration de la prise en charge de l'hyperoxalurie primitive dans notre contexte.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

Hyperoxalurie primitive : Expérience de l'unité de néphrologie pédiatrique au CHU Hassan II de Fès.

Identité :

-Nom :

-Age :

-Sexe :

-Date de la première consultation :

-Age au moment du diagnostic :

-Age actuel :

-Date de la dernière consultation :

-Consanguinité : oui non

Antécédents personnels :

-Insuffisance rénale

-Infection urinaire : cystite, pyélonéphrite...

-Antécédents de RA

-ATCD d'émission de calcul

-Douleur lombaire oui non si oui uni ou bilat

-ATCD de lithiase : si oui préciser l'âge

-ATCD d'hématurie

-ATCD de troubles mictionnels : Énurésie primaire ou secondaire, Dysurie, pollakiurie, fuite des urines

Antécédents familiaux :

-Consanguinité : oui non

-Pathologie lithiasique

-Insuffisance rénale

ATCD chirurgicaux : notamment urologique ATCD médicaux : si oui quel médicament

Motif de consultation :

- Déshydratation fièvre AEG sd œdémateux vomissements troubles de conscience
- Énurésie RAU anurie hématurie
- Douleur abdominale.

Examen clinique :

- Tension artérielle.
- Poids
- La taille
- Volémie : déshydratation euvolémie surcharge
- Diurèse : conservée réduite anurique
- Bandelette urinaire : hématies protéines ph urinaire densité urinaire Contacte lombaire
- Globe vésical
- Retard psychomoteur
- Dysmorphie
- Malformations
- Signes extra rénaux : cardiaque (ECG), pulmonaire, digestive, arthralgie, cutanée. Ophtalmologique

Bilan biologique :

- Urée creat kaliémie natrémie réserves alcalines magnésium -- calcémie
- albumine calcémie corrigée phosphore acide urique -
- parathormone vitamine D phosphatases alcalines GOT GOT
- Hémoglobine VGM CCMH ferritine fer sérique GB plqt
- Pancytopénie : oui non
- VS CRP
- Protéinurie ECBU :si positif préciser le germe

-Ionogramme urinaire : creat U urér U na k U phosphore U

-Bilan thyroïdien : TSH T3 T4

Bilan Biochimique :

- Cristallurie Citraturie cystinurie Oxalurie
- Acide glycolique

Analyse morphologique du calcul :

-Type des cristaux

-Quantité des cristaux

Examen anathomo pathologique :

-Biopsie rénale

-Biopsie autopsique

-Biopsie ostéomédullaire

-Biopsie ganglionnaire

-Biopsie hépatique

Bilan radiologique :

-ASP : pas de calcul radio opaque calcul unilat calcul bilat nombre de calcul

-Urétrocystographie rétrograde :

-Echographie rénovesicale :

- Néphrocalcinose : oui non
- DUPC : oui non

-Uroscanner : lithiase : oui/non si oui uni ou bilat nombre et le siège

-Etude génétique : faite si oui résultats non en cours

-Dépistage familiale

Bilan de retentissement :

-Radiographie des articulations (en fonction de la symptomatologie) : poignets, genoux.

Radiographie du poignet pour âge osseux

-ETT : normale FE surcharge volémique HVG hypertrophie
péricardique

-Fond d'œil.

-Scintigraphie rénale

Prise en charge initiale :

-Recours initiale à la dialyse :oui non

Si oui : préciser le type dialyse DP ou associationPréciser
l'indication

Et l'âge de suppléance

-Réhydratation : oui non

-Pyridoxine : oui non

-Inhibiteurs de la cristallisation :si oui préciser le médicament et la dose.

-Autre traitement en cours : calcidia,EPO,traitements antihypertenseurs

-Transplantation

Surveillance :

-Examen clinique complet

-Bilan biologique : fonction rénale ionogramme sanguin et urinaire, bilan
phosphocalcique,NFS,bilan thyroïdien,

-cristallurie

-Bilan radiologique en fonction de la symptomatologie.

Evolution :

-Fonction rénale :DFG (formule de Schwartz)

-Passage en dialyse

-Régression : amélioration voire normalisation de la fonction rénale, disparitiondes lithiases

-Stabilisation ou non des lithiases

-Aggravation ou Apparition récente de lithiase

-Mortalité :

- Age de décès
- Cause de décès
- Perdu de vue :
- Date de la dernière consultation
- Bilan biologique et / ou radiologique à la dernière consultation
- Traitement en cours :RHA ,inhibiteurs de la cristallisation,pyridoxine,EPO ,Calcidia

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lepoutre C. Calculs multiples chez l'enfant. J Urol 1925;20:424-32.
- [2] Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type 1. Febs Lett 1986;201:20-4.
- [3] Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. Hum Mutat 2003;22:497.
- [4] O. Marrakchi a,* , R. Belhaj b, A. Bahlous a , N. Hayder a , T. Gargahb, A. Mohsni a , R. Lakhoua b, J. Abdelmoulaa. Urinary stones in Tunisian children, based on series of 187 case. 2008.09.048.
- [5] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxaluria. Kidney Int 2009;75:1264-71.
- [6] Oppici E, Montioli R, Cellini B. Liver peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with primary hyperoxaluria type I: an overview. Biochim Biophys Acta 2015;1854:1212-9.
- [7] Cramer SD, Ferree PM, Lin K, Milliner DS, Holmes RP. The gene encoding hydroxypyruvate/glyoxylate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. Hum Mol Genet 1999;1446:383-8.
- [8] Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al. Mutations in DHAPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am J Hum Genet 2010;87:392-9.
- [9] Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. Kidney Int. 2010;77(5):443. Epub 2009 Dec 16.

- [10] Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, Lieske JC, Milliner DS, Harris PC, Rare Kidney Stone Consortium Phenotype–Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2559. Epub 2015 Feb 2.
- [10] Giorgia Mandrile 1 2 8, Christiaan S. van Woerden 3, Paola Berchialla 2, Bodo B. Beck 4, Cécile Acquaviva Bourdain 5, Sally–Anne Hulton 6, Gill Rumsby 7, et al. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type <https://doi.org/10.1038/ki.2014.222>.
- [11] Sas DJ, Enders FT, Mehta RA, Tang X, Zhao F, Seide BM, Milliner DS, Lieske JC. Clinical features of genetically confirmed patients with primary hyperoxaluria identified by clinical indication versus familial screening. *Kidney Int*. 2020 Apr;97(4):786–792. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.023. Epub 2019 Dec 13. PMID: 32093915; PMCID: PMC7175669.
- [12] Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, Olson JB, Milliner DS. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. 2005 May–Jun;25(3):290–6. doi: 10.1159/000086360. Epub 2005 Jun 15. PMID: 15961949.
- [13] Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmajian O, Ranchin B, Rolland MO. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol*. 2006 Aug;21(8):1075–81. doi: 10.1007/s00467-006-0124-4. Epub 2006 Jun 30. PMID: 16810517.
- [14] Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmoud MA, Jamieson NV, Scheinman JI, Rolland MO. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues. *J Pediatr*. 1999 Dec;135(6):746–50. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70095-8. PMID: 10586179.

- [15] van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Feb;18(2):273–9. doi: 10.1093/ndt/18.2.273. PMID: 12543880.
- [16] Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, Mourani C, Macher MA, Abramowicz D, Legendre C, Durrbach A, Tsimaratos M, Nivet H, Girardin E, Schott AM, Rolland MO, Cochat P. Genotype–phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. 2010 Mar;77(5):443–9. doi: 10.1038/ki.2009.435. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20016466.
- [17] Ben-Shalom E, Cytter-Kuint R, Rinat C, Becker-Cohen R, Tzvi-Behr S, Goichberg J, Peles V, Frishberg Y. Long-term complications of systemic oxalosis in children–a retrospective single-center cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2021 Oct;36(10):3123–3132. doi: 10.1007/s00467-021-05002-1. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651179.
- [18] Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, Milliner DS. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circ J*. 2010 Nov;74(11):2403–9. doi: 10.1253/circj.cj-10-0107. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20921818; PMCID: PMC5929473.
- [19] Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, Tricerri A, Cerelli E, Cadario A, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis–unrelated renal failure. *Kidney Int* 1995;48:18
- [20] Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, Milliner DS. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circ J*. 2010 Nov;74(11):2403–9. doi: 10.1253/circj.cj-10-0107. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20921818; PMCID: PMC5929473.

- [21] Small KW, Scheinman J, Klintworth GK. A clinicopathological study of ocular involvement in primary hyperoxaluria type I. *Br J Ophthalmol*. 1992 Jan;76(1):54–7. doi: 10.1136/bjo.76.1.54. PMID: 1739695; PMCID: PMC504153.
- [22] Pierre Cochat, Sonia Fargue, Justine Bacchetta, Aurélia Bertholet–Thomas, Jean–François Sabot, Jérôme Harambat, Hyperoxalurie primitive, *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 7, Issue 4, 2011, Pages 249–259, ISSN 1769–7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2011.03.004>.
- [23] Bogle MA, Teller CF, Tschen CF, Smith CA, Wang A. Primary hyperoxaluria in a 27–year–old woman. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:725–8.
- [24] Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013; 369 (7): 649–658.
- [25] Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):31–6. doi: 10.1046/j.1523–1755.2001.00462.x. PMID: 11135054.
- [26] Garrelfs SF, Rumsby G, Peters–Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, Oosterveld MJS, Pelle A, Neuhaus T, Adams B, Cochat P, Salido E, Lipkin GW, Hoppe B, Hulton SA; OxalEurope Consortium. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow–up. *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1389–1399. doi: 10.1016/j.kint.2019.08.018. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31685312.
- [27] Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, Olson JB, Seide BM, Sas DJ, Harris PC, Lieske JC, Milliner DS. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):869–875. doi: 10.1093/ndt/gfab027. PMID: 33543760; PMCID: PMC9214566.
- [28]] Cochat P, Rolland MO. The primary hyperoxalurias. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, et al., editors. *Oxford textbook of clinical*

nephrology.. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 2374–2380.

- [29] Chlebeck PT, Milliner DS, Smith LH. Long-term prognosis in primary hyperoxaluria type II (L-glyceric aciduria). *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):255–9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80981-4. PMID: 8311084.
- [30] Chlebeck PT, Milliner DS, Smith LH. Long-term prognosis in primary hyperoxaluria type II (L-glyceric aciduria). *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):255–9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80981-4. PMID: 8311084.
- [31] Bouzidi H, et al. Hyperoxalurie primitive : une revue de la littérature. *Néphrol ther* (2016)
- [32] Evan, A.P., Worcester, E.M., Coe, F.L. et al. Mechanisms of human kidney stone formation. *Urolithiasis* (Suppl 1), 19–32 (2015).
<https://doi.org/10.1007/s00240-014-0701-0>
- [33] Monico CG, Rossetti S, Schwanz HA, Olson JB, Lundquist PA, Dawson DB, Harris PC, Milliner DS. Comprehensive mutation screening in 55 probands with type 1 primary hyperoxaluria shows feasibility of a gene-based diagnosis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jun;18(6):1905–14. doi: 10.1681/ASN.2006111230. Epub 2007 Apr 25. PMID: 17460142.
- [34] Van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Annink C, Wanders RJ, Waterham HR. Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2004;66:746–52.
- [35] Sandra Habbig, Bodo Bernhard Beck, Bernd Hoppe, Nephrocalcinosis and urolithiasis in children, *Kidney International*, <https://doi.org/10.1038/ki.2011.336>.
- [36] Zineb El Ghali et al. Diagnostic tardif d'une hyperoxalurie primitive au stade d'insuffisance rénale chronique terminale avec hypoparathyroïdie sévère. *Pan African Medical Journal.* 2014;17:297. [doi: 10.11604/pamj.2014.17.297.3076].

- [37]panelR. Aoudia, M. Omrane, N. Sellami, F. Jazir, H. Gaied, M. Jerbi , H. Mejr, M. Ounissi. T. Ben Abdallah, R. Goucha. Apport de la biopsie rénale dans le diagnostic d'hyperoxalurie.
- [38] Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol*. 2005 Mar-Apr;25(2):154–60. doi: 10.1159/000085407. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15855742.
- [39] Witting C, Langman CB, Assimos D, Baum MA, Kausz A, Milliner D, Tasian G, Worcester E, Allain M, West M, Knauf F, Lieske JC. Pathophysiology and Treatment of Enteric Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Mar 8;16(3):487–495. doi: 10.2215/CJN.08000520. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32900691; PMCID: PMC8011014.
- [40]] Pak CY, Adams–Huet B, Poindexter JR, Pearle MS, Peterson RD, Moe OW. Relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate. *Kidney Int* 2004;66:2032–7.
- [41] Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt D):649–654. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.10.039. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815184.
- [42] Garrelfs SF, van Harskamp D, Peters–Sengers H, van den Akker CHP, Wanders RJA, Wijburg FA, van Goudoever JB, Groothoff JW, Schierbeek H, Oosterveld MJS. Production d'oxalate endogène chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Déc 1;32(12):3175–3186. doi: 10.1681/ASN.2021060729. EPUB 2021 Déc 1. PMID : 34686543; PMCID : PMC8638398.
- [44] Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, Hulton S–A, Magen D, Harambat J, et al. Phase 1 /2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo–Controlled Randomized Clinical Trial. *Clinical Journal of the American*

Society of Nephrology. 2021.

- [45] Robijn S, Vervaet BA, Hoppe B, D'Haese PC, Verhulst A. Lanthanum carbonate inhibits intestinal oxalate absorption and prevents nephrocalcinosis after oxalate loading in rats. *J Urol*. 2013 May;189(5):1960–6. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.004. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23228382.
- [46] Martin-Higueras C, Feldkötter M, Hoppe B. Is stiripentol truly effective for treating primary hyperoxaluria ? *Clin Kidney J*. 2020; sfaa068, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa068>.
- [47] Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V, Swennen E, Matteuzzi D, Stefoni S, et al. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int* 2001;60:1097–105
- [48] Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, Beck BB, Boyer O, Cerkauskiene R, Ferraro PM, Groen LA, Gupta A, Knebelmann B, Mandrile G, Mochhala SS, Prytula A, Putnik J, Rumsby G, Soliman NA, Somani B, Bacchetta J.
- [49] Cibrik DM, Kaplan B, Arnodorfer JA, Meier-Kriesche HU. Renal allograft survival in patients with oxalosis.
- [50] Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type 1 primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int* 2005;67:1704–9
- [51] Jiang J, Salido E, Guha C, Wang X, Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Hepatocyte transplantation for the treatment of primary hyperoxaluria 1 in mouse model. *Urol Res* 2007;35:260.
- [52] S. Belmokadem, A. Abouzoubair, R. Mounir, O. Raoundi, L. Boualla, A. Sefiani, Z. Alhamany, H. Rhou, L. Benamar, R. Bayahia, N. Ouzeddoun,

- [53] Hyperoxalurie primitive type 1 découverte par des dépôts d'oxalate de calcium au niveau de la moëlle chez un jeune hémodialysé chronique de 16ans, Néphrologie & Thérapeutique, Volume 11, Issue 5, 2015, Page 308, ISSN 1769-7255, <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.07.119>.
- [54] Al-Abadi E, Hulton SA. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in the management of stones in children with oxalosis — still the first choice *Pediatr Nephrol* 2013;28: 1085–9.
- [55] Egypte Soliman, N.A., Elmonem, M.A., Abdelrahman, S.M. et al. Clinical and molecular characterization of primary hyperoxaluria in Egypt. *Sci Rep* 12, 15886 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17980-9>.
- [56]]Tatsuya Takayama Masao Nagata Arata Ichiyama Seiichiro Ozono. Primary Hyperoxaluria Type 1 in Japan. *Am J Nephrol* 2005;25:297–302 DOI: 10.1159/000086361
- [57] van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Hyperoxalurie primaire de type 1 aux Pays-Bas: prévalence et résultats. *Grefe de cadran de néphrol.* 2003 Fév;18(2):273–9. doi: 10.1093/ndt/18.2.273. PMID : 12543880.
- [58] Shee K, Ahn J, Hamouche F, Mena J, Chi T, Stoller ML. Nedosiran Dramatically Reduces Serum Oxalate in Dialysis-Dependent Primary Hyperoxaluria 1: A Compassionate Use Case Report. *Urology.* 2021.
- [59] Pozdzik A, David C, Vekeman J, Tielens F, Daudon M. Lanthanum carbonate to control plasma and urinary oxalate level in type 1 primary hyperoxaluria? *IJU Case Reports.* 2021.
- [60] Le Dudal M, Huguet L, Perez J, Vandermeersch S, Boudierlique E, Tang E, et al. Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning. *The Journal of clinical investigation.* 2019;129(6):2571–7.

- [61]Pape L, Ahlenstiel–Grunow T, Birtel J, Krohne TU, Hoppe B. Oxalobacter formigenes treatment combined with intensive dialysis lowers plasma oxalate and halts disease progression in a patient with severe infantile oxalosis. *Pediatric Nephrology*. 2020;35(6):1121–4.
- [62]Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, Banos A, Lindner E, Herberg U. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(8):1464–73.
- [63]Zheng R, Fang X, Chen X, Huang Y, Xu G, He L, et al. Knockdown of lactate dehydrogenase by adeno-associated virus-delivered CRISPR/Cas9 system alleviates primary hyperoxaluria type 1. *Clinical and translational medicine*. 2020;10(8):e261.

