

HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Un livret pour les patients
et leurs familles

AIRG
France

www.airg-france.org

Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients ou les parents d'enfants atteints d'un des trois types d'Hyperoxalurie primitive. Après avoir informé sur les caractéristiques générales des Lithiases, et particulièrement des Lithiases d'origine génétique, ce livret détaille les aspects cliniques des Hyperoxaluries primitives, leurs conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme ainsi que les différents points de la prise en charge thérapeutique et urologique permettant d'éviter la récurrence de calculs et la survenue de l'oxalose. Il explique les caractéristiques de leur transmission héréditaire et tente de préciser les mécanismes qui contribuent à la formation des calculs. Ces explications doivent permettre de comprendre les raisons du seul traitement curatif, la transplantation du foie et du rein dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Ce livret a pour ambition de donner aux patients, aux parents s'il s'agit d'enfants, une information claire, complète et loyale. Bref, les repères utiles :

- pour vivre avec une Hyperoxalurie primitive ;*
- pour comprendre la nécessité des recommandations et d'une surveillance fréquente, régulière et ininterrompue ;*
- pour faciliter le dialogue entre les patients, les parents, et les enfants eux-mêmes d'une part et les équipes soignantes d'autre part.*

La rédaction de ce livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépouillée de termes trop spécialisés¹ pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardu certains chapitres. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur néphrologue ou leur urologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être.

Quelques mots des rédacteurs : néphrologues, urologues, généticien(ne)s, diététicien(ne)s impliqués durablement dans la médecine d'enfants ou d'adultes, ils ont en commun une longue expérience du suivi des patients atteints d'Hyperoxalurie primitive. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie en France et dans l'ensemble du monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité ce livret et assure sa diffusion, milite depuis plus de 25 ans pour diffuser les savoirs et favoriser la solidarité auprès des patients et le soutien à la recherche dans les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

1. Les termes techniques sont expliqués dans le Lexique à la fin du livret.

LES AUTEURS

Dr Cécile Acquaviva-Bourdain	Maladies Héritaires du Métabolisme. <i>CHU-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon</i>
Dr Justine Bacchetta	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon</i>
Pr Albert Bensman	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU- Hôpital Trousseau, Paris</i>
Dr Aurélia Bertholet-Thomas	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon</i>
Dr Catherine Bonaiti	Génétique épidémiologique. Unité Inserm 535 <i>CHU-Hôpital Paul Brousse, Villejuif</i>
Dr François Bouissou	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital des Enfants, Toulouse</i>
Pr Amal Bourquia	Néphrologie-Dialyse. <i>Hôpital d'Enfants, Casablanca (Maroc)</i>
Pr Roland Chapurlat	Rhumatologie et pathologie osseuse. <i>CHU-Hôpital Edouard Herriot, Lyon</i>
Pr Pierre Cochat	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon</i>
Dr Laure Collard	Néphrologie pédiatrique. <i>CHR de la Citadelle, Liège (Belgique)</i>
Dr Michel Daudon	Explorations fonctionnelles. <i>CHU-Hôpital Tenon, Paris</i>
Dr Bruno Dohin	Chirurgie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne</i>
Pr Bertrand Doré	Urologie. <i>CHU-Hôpital La Milétrie, Poitiers</i>
Pr Bertrand Dussol	Néphrologie. <i>CHU-Hôpital de la Conception, Marseille</i>
Dr Sonia Fargue	Département de Biologie cellulaire et Développement. <i>University College, Londres (Royaume-Uni)</i>
Pr Michel Foulard	Néphrologie-Hémodialyse pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Jeanne de Flandre, Lille</i>
Dr Marie-France Gagnadoux	Néphrologie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Necker-Enfants maladies, Paris</i>
Dr Jérôme Harambat	Pédiatrie médicale. <i>CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux</i>
Pr Dominique Joly	Néphrologie adultes. <i>CHU-Hôpital Necker-Enfants maladies, Paris</i>
Dr Micheline Lévy	AIRG-France
Dr Henri Lottmann	Chirurgie viscérale et urologique. <i>CHU-Hôpital Necker-Enfants maladies, Paris</i>
Dr Marie-Alice Macher	Néphrologie-Hémodialyse pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Robert Debré, Paris</i>
Pr Yves Pirson	Néphrologie. <i>Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles (Belgique)</i>
Dr Emmanuel Richard	Biochimie. <i>CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux</i>
Pr Philippe Rieu	Néphrologie. <i>CHU-Maison Blanche, Reims</i>
Dr Marie-Odile Rolland	Biochimie pédiatrique. <i>CHU-Hôpital Debrousse. Lyon</i>
Pr Jean-François Sabot	Biochimie. <i>CHU-Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon</i>
Dr Aude Servais	Néphrologie adultes. <i>CHU-Hôpital Necker-Enfants maladies, Paris</i>
Pr Michel Tsimaratos	Néphrologie-Hémodialyse pédiatrique. <i>CHU-Hôpital d'enfants la Timone, Marseille</i>
Dr Philippe Vanhille	Médecine Interne-Néphrologie <i>Centre hospitalier, Valenciennes</i>

Coordination locale (Lyon) : Pierre Cochat, Justine Bacchetta, Aurélia Bertholet-Thomas,
Coordination AIRG-France : Micheline Lévy

SOMMAIRE

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LES REINS ET LES VOIES URINAIRES	7
---	---

Les reins

Les voies urinaires

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LE FOIE	13
---	----

Le foie normal

Ses fonctions

La régénération hépatique

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE	17
--	----

Les supports de l'information

La transmission dans les familles

A. DONNÉES GÉNÉRALES SUR LES LITHIASES URINAIRES

QU'EST-CE QU'UNE LITHIASE ?	32
-----------------------------	----

COMMENT SE FORMENT LITHIASE URINAIRE ET NÉPHROCALCINOSE ?	33
--	----

Circonstances de survenue de la lithiase urinaire

La cascade d'événements nécessaires à la formation de calculs

La néphrocalcinose

Néphrocalcinose et lithiase

QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASE URINAIRE ?	42
---------------------------------------	----

Circonstances de découverte

Quand évoquer l'origine héréditaire d'une lithiase ?

AFFIRMER LA LITHIASE URINAIRE. RECHERCHER SA CAUSE	46
--	----

Imagerie

Interrogatoire

Examens biologiques

Quelques données sur les examens urinaires

ANALYSE DES CALCULS	53
Etude morphologique	
Analyse physico-chimique des constituants	
PRISE EN CHARGE DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE	57
C'est une urgence. Conduite pratique	
Traiter la douleur	
Les boissons	
Prise en charge médicale après la crise	
Recommandations aux patients	
PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA LITHIASE URINAIRE	64
PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE D'UNE LITHIASE	65
Surveiller le calcul. Préparer le patient	
Lithotritie extra-corporelle	
Urétéroscopie. Urétéronoscopie souple	
Néphrolithotomie percutanée	
Le suivi	
B. LES HYPEROXALURIES PRIMITIVES	
LES DIFFÉRENTES FORMES D'HYPEROXALURIES	73
Les Hyperoxaluries primitives	
Les Hyperoxaluries secondaires	
LES ANOMALIES RESPONSABLES	77
Généralités	
Les différentes anomalies	
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE HYPEROXALURIE PRIMITIVE	84
L'Analyse des calculs	
La Cristallurie	
Le diagnostic biochimique	
Le diagnostic génétique	
L'étude enzymatique	
Le diagnostic chez les patients en insuffisance rénale terminale, dialysés ou transplantés	

QU'EST-CE QUE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 ? 89

ASPECTS CLINIQUES DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 93

Aspects cliniques révélateurs
Évolution vers l'insuffisance rénale
Surveillance

ATTEINTES EXTRARÉNALES DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 99

Os et articulations
Moelle osseuse
Œil
Cœur
Vaisseaux sanguins
Peau
Thyroïde
Autres localisations

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I 108

Le traitement conservateur
La prise en charge du petit enfant et du nourrisson
Juger de l'efficacité du traitement conservateur
Situations particulières
La prise en charge lorsque l'insuffisance rénale progresse
La vie quotidienne
La grossesse
La prise en charge des apparentés à risque

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 139

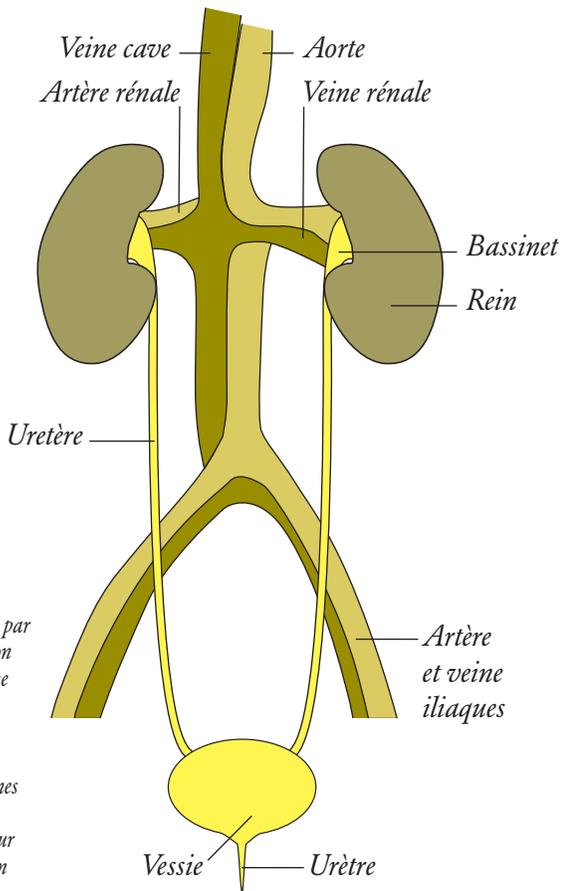
Ses particularités

TRANSPLANTATION D'ORGANES DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 142

La transplantation foie-rein
La transplantation rénale isolée
La transplantation hépatique isolée « préemptive »
Généralités sur la transplantation d'organes

PLACE DE LA DIALYSE DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I	159
HYPEROXALURIES PRIMITIVES DE TYPE 2 ET 3	163
Hyperoxalurie primitive de type 2	
Hyperoxalurie primitive de type 3	
GÈNES, DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE, DIAGNOSTIC PRÉNATAL	166
La transmission dans les familles	
Gènes, protéines et mutations	
Le diagnostic génétique en pratique	
La prise en charge des apparentés asyptomatiques à risque	
Le diagnostic prénatal	
Le diagnostic pre-implantatoire	
PARTICULARITÉS DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT	174
ET LA RECHERCHE ?	178
Transplantation hépato-rénale	
Greffes d'hépatocytes	
Thérapie génique	
Perspectives pharmacologiques	
ANNEXES	188
Fonction rénale	
Encadrement juridique du diagnostic génétique en France	
Encadrement juridique du diagnostic prénatal en France	
Encadrement juridique de la transplantation en France	
Encadrement juridique de la scolarisation de l'enfant atteint de maladie chronique en France	
LEXIQUE	201
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	213

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LES REINS ET LES VOIES URINAIRES



Les reins sont irrigués par les branches de division des artères rénales (une pour chaque rein) qui naissent de l'aorte. Le sang filtré dans les reins passe par les veines rénales qui se jettent dans la veine cave pour rejoindre la circulation générale.

LES REINS

Les reins, normalement au nombre de deux, en forme de haricots, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des vertèbres des régions lombaires.

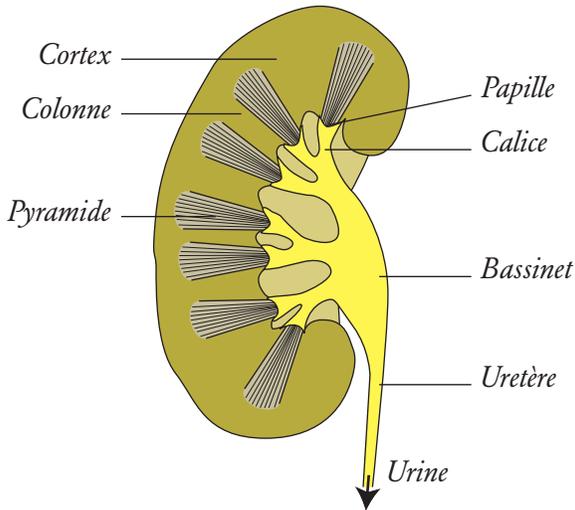
Leur rôle est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et les déchets.

L'urine s'écoule dans les uretères, conduits qui relient chaque rein à la vessie. Elle est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions.

Comme tout organe, les reins disposent d'artères (les artères rénales) qui y entrent et de veines (les veines rénales) qui en sortent.

La structure des reins

Chaque rein comprend une zone périphérique, le cortex et une zone interne, la médullaire.

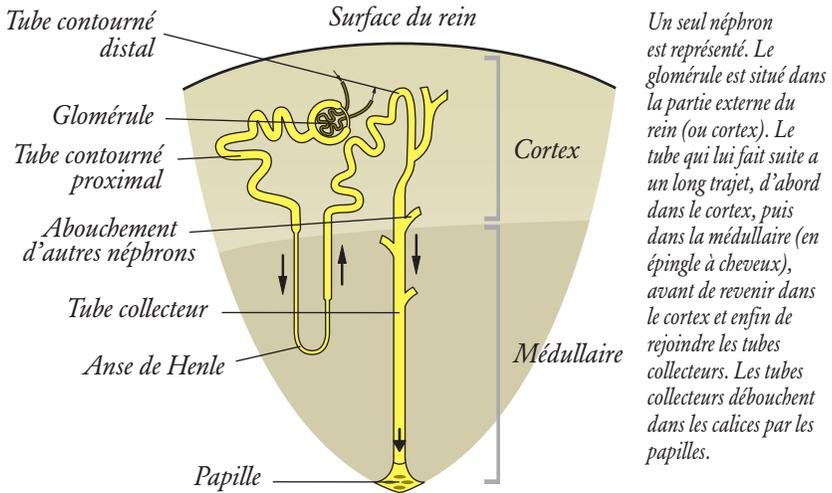


Cette coupe de rein montre le cortex, situé en périphérie, qui se prolonge dans la partie interne du rein pour former des « colonnes ». Entre ces colonnes se trouvent les « pyramides » de la médullaire. Elles ont un aspect strié dû aux tubes rénaux qui les traversent. Les papilles, d'où sort l'urine « fabriquée » par le rein, sont situées à l'extrémité des pyramides. L'urine recueillie dans les calices est déversée dans le bassinnet, puis dans l'uretère.

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont entourés par un tissu “d’emballage” (le tissu interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins.

Un néphron normal commence par le glomérule, au travers duquel se forme l'urine dite primitive. Celle-ci s'écoule dans le tube, long et fin canal constitué de différents segments appelés successivement : le tube contourné proximal, l'anse de Henle, le tube contourné distal.

Enfin, comme son nom l'indique, le tube collecteur collecte l'urine produite par plusieurs néphrons afin de l'acheminer vers la papille. L'urine ainsi formée se déverse dans le calice.



Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

L'urine est élaborée par deux opérations successives.

Première étape

Les glomérules filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive.

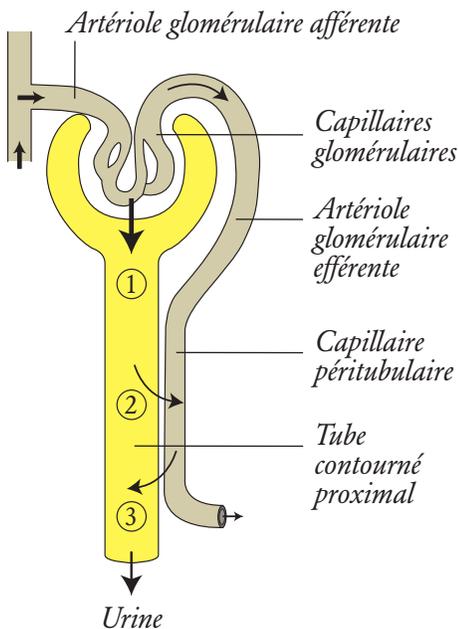
Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenu dans un espace limité par une capsule. Le sang chargé de déchets pénètre dans le glomérule par une artériole, l'artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent de fins vaisseaux ou capillaires sanguins. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang débarrassé de ses déchets.

Seconde étape

A la sortie du glomérule, l'artériole efférente se ramifie pour former un réseau de capillaires sanguins qui entourent les tubes : ce sont les capillaires péri-tubulaires. Ce réseau sert aux échanges entre l'urine et le sang. Finalement, ces capillaires fusionnent pour retourner vers les veines rénales, d'où le sang sort pour retourner au cœur.

L'urine primitive, sortant du glomérule, chemine dans les différents segments du tube rénal où sa composition est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive.

Chaque segment d'un tube assure des fonctions précises : réabsorption de l'eau et de molécules qui ont été filtrées depuis la lumière tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires ou sécrétion d'autres molécules.



Un seul glomérule et le début du tube contourné proximal sont représentés. La flèche 1 symbolise la filtration au niveau des capillaires glomérulaires aboutissant à la formation de l'urine primitive qui s'écoule dans le tube. Là elle subira des modifications. La flèche 2 symbolise la réabsorption de l'eau et de molécules qui sont renvoyées de l'urine vers le sang du capillaire péri-tubulaire. La flèche 3 symbolise la sécrétion c'est-à-dire le passage de certaines molécules du sang du capillaire péri-tubulaire vers la lumière du tube.

Les fonctions des reins

Les reins assurent plusieurs fonctions vitales pour l'organisme.

Élimination de substances dans l'urine, en particulier les déchets toxiques transportés par le sang, dont l'organisme veut se débarrasser : urée, créatinine, acide urique principalement.

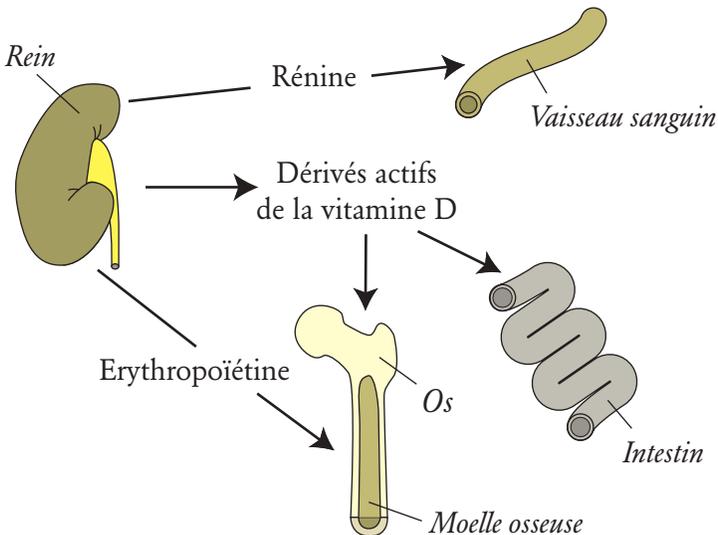
Maintien de l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme en régulant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation comme le sodium (le sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.

Environ 150 litres de sang sont filtrés chaque jour par les glomérules chez l'adulte. Tout au long de son parcours dans les tubes, 99% du volume de l'urine primitive est réabsorbé : seulement 1 à 3 litres seront finalement éliminés, selon les apports en eau. De grandes quantités de sodium, chlore, calcium, magnésium et phosphates sont filtrées, puis réabsorbées : la quantité éliminée dans l'urine finale dépend de l'apport alimentaire de chacun de ces solutés.

Des substances telles que le glucose, les protéines, l'albumine, les acides aminés et le bicarbonate sont presque totalement réabsorbées (dans le tube proximal) et n'apparaissent normalement qu'en très petites quantités dans l'urine.

Fabrication de trois hormones

- l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des hématies (ou globules rouges) du sang dans la moelle osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle ;
- la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et la solidification des os.



LES VOIES URINAIRES

L'urine sort par les orifices des papilles, est déversée dans des cavités, les calices, qui se réunissent pour former le bassinnet. L'urine s'écoule dans les uretères, est stockée dans la vessie et est expulsée par l'urètre lors des mictions.

Les calices

La pointe de chaque papille rénale est coiffée par un conduit en forme d'entonnoir appelé petit calice ; la réunion de plusieurs petits calices forme un grand calice.

Il existe normalement trois grands calices par rein ; ils se rejoignent pour former le bassinnet.

Le bassinnet

C'est la cavité de recueil des urines dans les reins, située en haut des uretères.

Les uretères

Ce sont les conduits musculaires qui acheminent l'urine des reins vers la vessie. Ils sont longs de 25 à 30 centimètres chez l'adulte. Ils poussent l'urine par leurs contractions.

On distingue trois parties : une partie lombaire, devant les vertèbres lombaires ; une partie iliaque, croisant les artères iliaques, issues de la division de l'aorte ; une partie pelvienne, dans le petit bassin.

Les uretères présentent des dilatations et des rétrécissements qui sont des sites à risque de blocage de calculs : la jonction entre le bassinnet et l'urètre ; le croisement avec les vaisseaux iliaques ; l'entrée des uretères dans la vessie.

La vessie

Elle reçoit l'urine produite par les reins et la conserve avant son évacuation par miction.

L'urètre

C'est le canal qui évacue l'urine de la vessie lors de la miction.

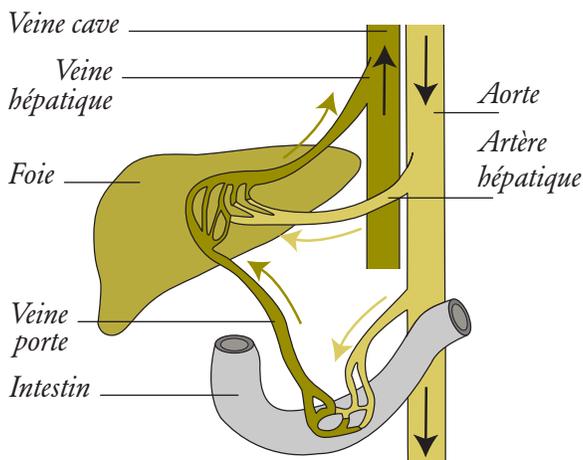
QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LE FOIE

LE FOIE NORMAL

Le foie est l'organe le plus volumineux (2,5% du poids du corps) et le plus complexe. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, presque entièrement derrière les côtes qui le protègent. Il est formé de deux lobes principaux, les lobes droit et gauche, et de deux autres petits lobes. Chaque lobe est divisé en segments. La vésicule biliaire, en forme de petit sac, est située sous le foie.

Les vaisseaux sanguins

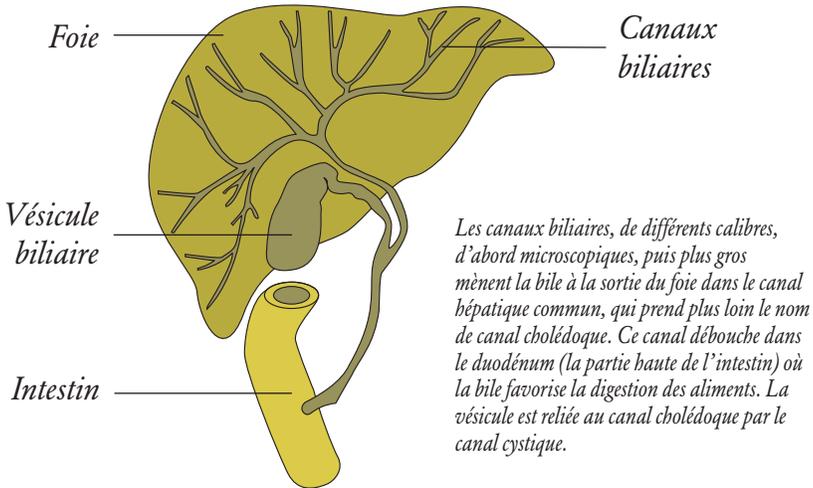
Le foie est l'un des organes le plus richement vascularisé du corps humain. Comme tout organe, il dispose d'une artère (l'artère hépatique) qui y entre et de veines (les veines hépatiques) qui en sortent. L'artère hépatique apporte l'oxygène nécessaire. Mais, de façon unique dans l'organisme, le foie dispose également d'une veine qui le pénètre, la veine porte. Cette veine, issue de l'intestin et de l'estomac apporte des substances provenant de ces organes et qui seront transformées au cours de leur passage dans le foie.



La veine porte pénètre dans le foie, en se divisant en deux branches, puis en de multiples ramifications qui véhiculent le sang vers les cellules du foie (les hépatocytes) afin qu'il y soit remanié. En aval de ces cellules, ces ramifications, passant entre les hépatocytes, récupèrent le sang pour le conduire aux veines hépatiques qui ramènent le sang vers la veine cave, le cœur et la circulation générale.

Les canaux biliaires

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de canaux biliaires microscopiques qui collectent la bile de façon continue. Ils communiquent avec de plus gros canaux biliaires qui drainent le foie. Une partie de la bile est stockée, sous forme concentrée, dans la vésicule biliaire.



La structure du foie

Le foie est formé de millions d'unités fonctionnelles appelées lobules hépatiques. Chaque lobule est constitué de cellules, les hépatocytes, agencées comme les briques d'un mur. Entre les lobules circulent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires.

- Au centre de chaque lobule, une veine (la veine centro-lobulaire) collecte le sang qui quitte le lobule.
- Chaque lobule est limité à la périphérie par 4 à 5 espaces, les espaces portes.

Les espaces portes sont occupés par un tissu de soutien contenant des fibres et dans lequel se trouvent 3 éléments, les veines issues de la veine porte, les artères issues de l'artère hépatique, et les canaux biliaires.

Les hépatocytes, constituent la plus grande partie du foie, et sont disposés en lames irradiant de chaque espace porte vers les veines centrales. Les canaux biliaires sont bordés par des cellules épithéliales appelées cholangiocytes.

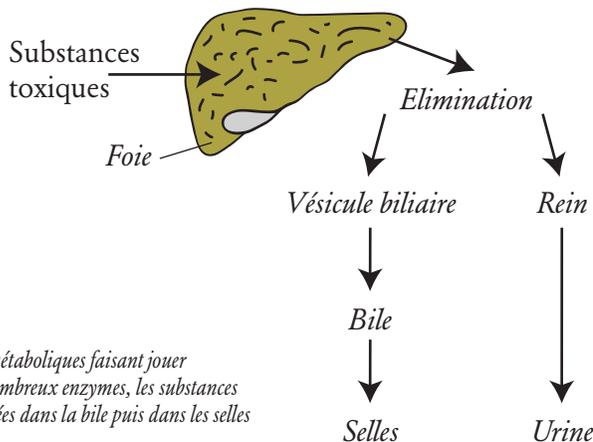
SES FONCTIONS

Le foie est placé entre le tube digestif et le reste de l'organisme.

Le sang de la veine porte, chargé de nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes digestifs, arrive au foie. Elles y sont transformées par des enzymes spécifiques. Le foie, qui apparaît comme un énorme filtre, contrôle le métabolisme des molécules absorbées par l'intestin afin de l'adapter aux besoins des autres organes. Pour assurer cette fonction, la totalité du sang issu du tube digestif est drainé par le système porte (veine porte) qui assure 75 % du débit sanguin hépatique, alors que le sang artériel oxygéné arrive par l'artère hépatique et représente 25 % du débit sanguin.

Le foie possède plusieurs fonctions vitales pour l'organisme.

- Sécrétion de la bile et synthèse des composants présents dans la bile (qui interviennent dans la digestion des graisses).
- Synthèse de nombreuses protéines sanguines.
- Utilisation des sucres apportés par le sang qui sont transformés en glycogène (c'est une longue chaîne de glucides, accolés les uns aux autres) et stockés dans les hépatocytes.
- Utilisation des lipides (corps gras comme le cholestérol...) apportés par le sang.
- Stockage de la vitamine B12 (qui joue un rôle dans la maturation des globules rouges) et du fer.
- Neutralisation des substances toxiques. Certaines substances arrivant au foie sont toxiques pour l'organisme. Le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non toxiques, qui seront éliminés dans la bile ou dans les urines.
- Transformation et élimination des médicaments pris par voie orale.



Utilisant des voies métaboliques faisant jouer successivement de nombreux enzymes, les substances toxiques sont éliminées dans la bile puis dans les selles ou dans les urines.

LA RÉGÉNÉRATION HÉPATIQUE

Le foie est l'organe qui possède la plus grande capacité à se régénérer.

Normalement, les cellules hépatiques ont une durée de vie limitée : elles disparaissent et sont constamment remplacées par de nouvelles cellules issues de la division des cellules voisines.

Si une partie du foie est détruite ou enlevée chirurgicalement, il y a immédiatement une recrudescence des divisions cellulaires telle que le foie retrouve bientôt sa taille normale.

Ce phénomène de régénération hépatique se réalise en 2 à 6 semaines après une hépatectomie, et permet des résections importantes ou des résections répétées. La régénération anatomique s'accompagne d'une régénération des fonctions du foie.

Après hépatectomie partielle, le foie récupère progressivement son volume et sa fonction.

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE

La première cellule d'un embryon contient toutes les informations génétiques qui lui permettront de fabriquer les éléments dont l'organisme aura besoin tout au long de la vie. Cette cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain et qui sont génétiquement identiques. Dans chaque cellule, le matériel qui porte les informations génétiques se présente sous forme de chromosomes, filaments que l'on peut observer au microscope.

LES SUPPORTS DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

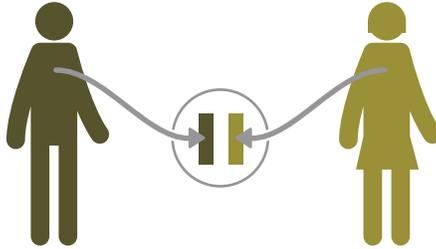
Les chromosomes

Les différents chromosomes

Toutes les cellules d'un organisme humain, sauf les cellules reproductrices qu'on appelle aussi gamètes (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme), contiennent dans leur noyau le même matériel génétique, c'est-à-dire 46 chromosomes répartis en 23 paires. Ces 23 paires de chromosomes diffèrent les unes des autres par leur taille et par leur structure.

Il y a 22 paires de chromosomes (classés de 1 à 22 en fonction de leurs tailles décroissantes), appelés autosomes, identiques dans les deux sexes. La 23^{ème} paire est formée par deux chromosomes dits sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et ils sont différents chez l'homme et chez la femme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant du père et l'autre de la mère. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y provenant du père.

Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-à-dire deux fois 23 chromosomes.



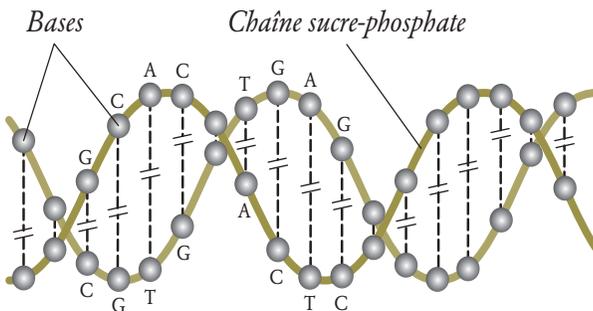
Chaque paire de chromosomes sera formée au hasard d'une copie d'un chromosome hérité du père et d'une copie d'un chromosome hérité de la mère.

Comment est constitué un chromosome ?

C'est l'acide désoxyribonucléique, ou en abrégé ADN, qui est le constituant principal des chromosomes.

L'ADN est une très grande molécule composée de différents éléments chimiques, des sucres et des phosphates, sur lesquels se branchent des éléments azotés, nommés bases. La molécule d'ADN présente la même structure chez tous les êtres vivants.

L'union d'un sucre, d'un phosphate et d'une base est appelée nucléotide. Les bases entrant dans la constitution de l'ADN et s'y succédant dans un ordre précis sont au nombre de quatre. Ce sont l'adénine, la thymine, la cytosine, la guanine, désignées par leurs initiales A, T, C et G. Les bases ont la propriété de s'associer deux à deux : adénine avec thymine, cytosine avec guanine.



L'ADN est disposé en deux brins se faisant face et enroulés en hélice. Les barreaux de l'hélice sont constitués d'associations deux à deux des bases (indiquées par leurs initiales). Le squelette sucre-phosphate, lui, est constant.

Les gènes

Qu'est-ce qu'un gène ?

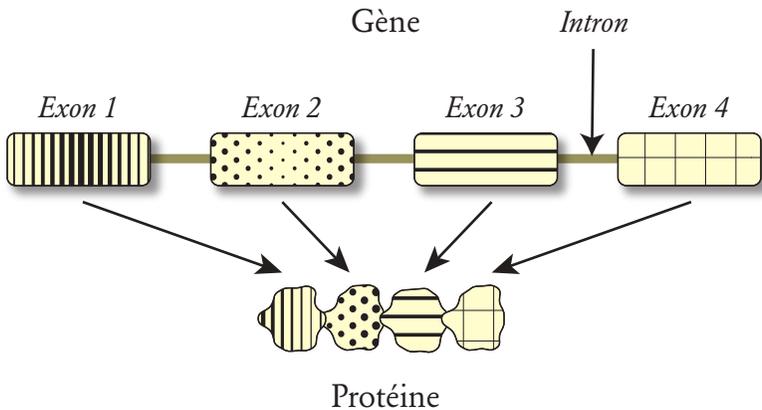
Le gène est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. A ce jour, on estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents. Chacun d'eux occupe un emplacement particulier (appelé *locus*) sur un chromosome donné.

Chaque gène est porteur d'informations, c'est-à-dire d'instructions lui permettant de diriger la fabrication de protéines. A chaque fois qu'une cellule se divise, l'information nécessaire à la formation de la protéine est reproduite intégralement, chacune des deux cellules contenant l'information qui était dans la cellule de départ.

Le gène est constitué d'un petit fragment de la molécule d'ADN. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes.

Chaque gène, lui-même, est constitué :

- de segments appelés exons, qui sont la partie codante du gène, lui permettant de diriger la fabrication d'une protéine,
- séparés par des segments, appelés introns, dont on connaît mal la fonction.



Dans cet exemple, le gène comprend quatre exons qui commandent la fabrication d'une protéine. De nombreux gènes comprennent des dizaines d'exons.

Comment se transmettent les gènes ?

Les gènes sont transmis par les cellules reproductrices (ovules ou spermatozoïdes) d'une génération à l'autre.

Les chromosomes allant par paires, chaque individu a deux exemplaires de chaque gène sur une paire de chromosomes donnée : l'un est hérité de sa mère, l'autre de son père.

Les protéines, produits des gènes

Qu'est-ce qu'une protéine ?

Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement.

Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Comment est constituée une protéine ?

Chaque protéine est formée par un assemblage de 20 acides aminés qui se succèdent en un ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme.

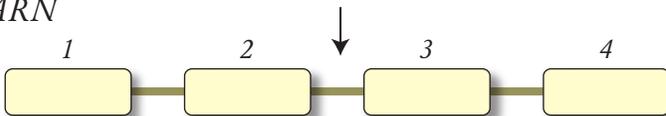
Comment s'effectue la « fabrication » de la protéine ?

Le gène, présent dans le noyau de la cellule, gouverne la fabrication de la protéine dans le cytoplasme de la cellule. C'est un processus extrêmement complexe, se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.

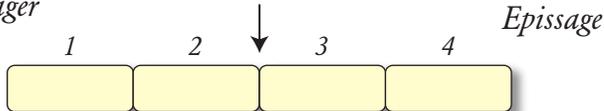
Gène



Pré-ARN



ARN messager

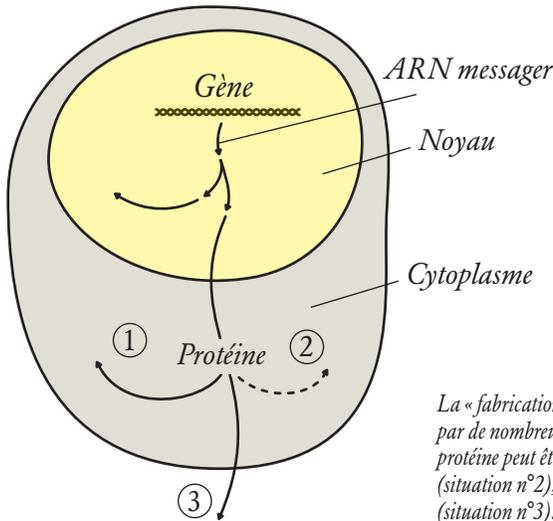


Epissage

Traduction

Protéine

La cellule crée d'abord une copie du gène, appelé pré-ARN. Cette première copie n'est pas définitive. En effet, elle contient des informations qui ne sont pas nécessaires pour faire la protéine finale. Elle est donc découpée et recollée pour éliminer toutes les parties qui ne sont pas nécessaires au message final. Ce processus de coupure et recollage est appelé épissage. Une fois, la copie définitive obtenue, l'ARN messenger quitte le noyau et passe dans le cytoplasme où se déroulera la formation de la protéine par décodage de l'ARN.



La « fabrication » de la protéine par le gène passe par de nombreuses étapes. Dans le cytoplasme, la protéine peut être stockée (situation n°1), dégradée (situation n°2), exportée en dehors de la cellule (situation n°3).

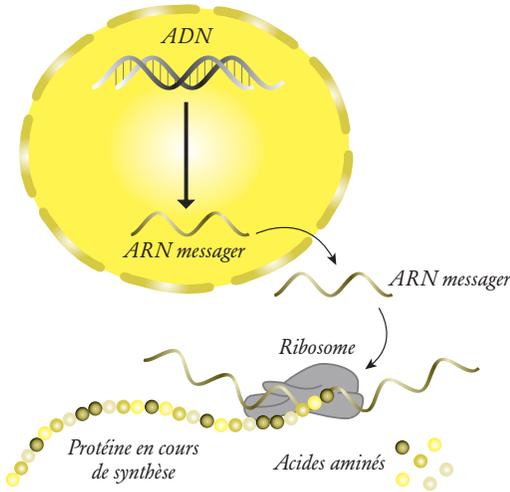
Comment se déroule la traduction de l'ARN messenger ?

L'ADN ne peut produire les protéines seul : il a besoin d'un intermédiaire, l'ARN messenger, qui est une copie du gène.

La synthèse d'une protéine se déroule dans le cytoplasme et correspond à l'assemblage des acides aminés :

- elle est effectuée selon les instructions (nature et ordre d'enchaînement des nucléotides) contenues dans l'ARN messenger ;
- elle est réalisée au niveau des ribosomes, organites cytoplasmiques formés de protéines et d'ARN et fonctionnant comme des ateliers d'assemblage.

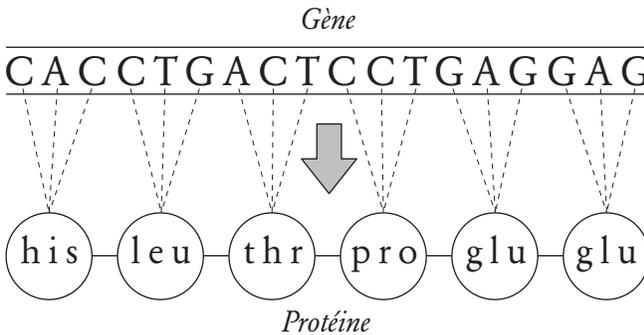
La fabrication des protéines est située dans le cytoplasme.
L'information contenue dans l'ADN est copiée et transportée à l'extérieur du noyau par l'ARN messenger.



La première étape de la synthèse des protéines (qui se déroule à l'intérieur du noyau) est la transcription d'un gène de l'ADN en une molécule d'ARN messenger (ARNm). Ce brin d'ARN messenger sort du noyau pour passer dans le cytoplasme : il se fixe sur un énorme complexe, le ribosome. Le ribosome parcourt le brin d'ARN messenger afin d'assembler les séquences d'acides aminés selon les instructions du code génétique : trois nucléotides correspondent à un acide aminé.

Le code génétique

Les règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit par une cellule ont été décryptées. Au sein d'un gène, c'est la succession ordonnée des nucléotides, ou séquence, qui constitue l'information génétique. Les généticiens ont découvert qu'à chaque séquence de trois bases consécutives correspondait un acide aminé donné et un seul, parmi les vingt acides aminés utilisés pour construire les protéines. C'est ce « code génétique » qui permet la traduction des messages présents dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises.

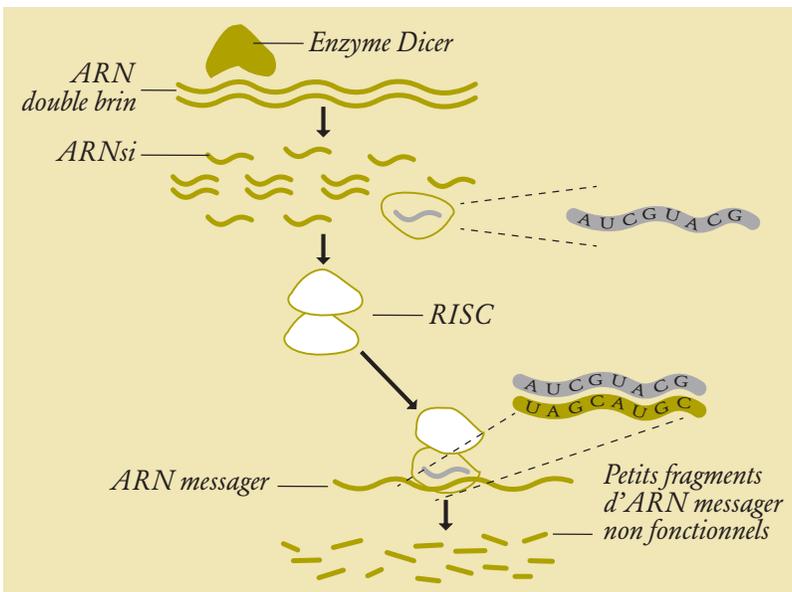


On voit ici la correspondance normale entre d'une part trois bases successives et d'autre part l'acide aminé (symbolisé par trois lettres correspondant respectivement à Histidine, Leucine, Thréonine, Proline, Acide glutamique, Acide glutamique).

Interférence par l'ARN

Longtemps, les ARN messagers ont paru être de simples intermédiaires entre l'ADN et les protéines. Mais tout un nouveau monde de petits ARN a été découvert depuis la fin des années 90. La découverte de l'interférence par l'ARN est l'une des grandes aventures de la biologie de ces dernières années.

Pour être en bonne santé, la cellule humaine doit produire les bonnes protéines au bon moment, et ce, en quantité appropriée. Elle y parvient notamment grâce à l'ARN interférence, une forme de dégradation génétique par laquelle de petits morceaux d'ARN (appelés micros ARN) bloquent la production de protéines spécifiques.



1. L'ARN messager, qui ne comporte qu'un seul brin, quitte le noyau.
2. L'ARN double brin, codé naturellement par l'ADN, est coupé en petits fragments par une enzyme, l'enzyme Dicer. Ces petits fragments ou petits ARN interférents (ARNsi pour small interfering RNA) sont pris en charge par un complexe de plusieurs protéines nommé RISC (RNAi induced silencing complex). L'ensemble « scanne » les différentes molécules d'ARN messager présentes dans la cellule. S'il n'y a pas d'homologie entre l'ARN interférent et l'ARN messager, celui-ci est normalement traduit en protéine. Si l'ARN interférent est parfaitement homologue avec une région de l'ARN messager, celui-ci est coupé par le complexe RISC en petits fragments qui sont rapidement dégradés. La protéine correspondante ne peut pas être synthétisée. Les complexes RISC qui sont à l'origine de cette destruction restent ensuite parfaitement fonctionnels, ce qui leur permet d'opérer de nouveau sur d'autres ARN messager de même spécificité. C'est cette réutilisation qui les rend particulièrement offensifs.

Une des grandes forces de l'ARN interférence, c'est sa spécificité. Du fait de la complémentarité des bases (A avec T, G avec C), un ARN interférent fait la différence entre deux ARN messagers de séquences très proches, par exemple entre un ARN messenger normal et un ARN messenger muté. Cette spécificité a ouvert une voie pour développer des traitements n'atteignant que l'ARN messenger muté sans perturber les ARN messagers normaux.

La technologie de «l'ARN interférence» est maintenant utilisée pour inhiber l'expression de n'importe quel gène du moment que l'on connaît sa séquence. L'introduction d'ARN double brin permet de reprogrammer une cible choisie par l'expérimentateur (voir chapitre Recherches).

Comme processus naturel, l'ARN interférent joue un rôle essentiel en défendant le génome contre des envahisseurs.
Comme thérapeutique, l'ARN interférent a la propriété « d'effacer » une protéine, cause d'une maladie.

L'interférence de l'ARN protège ce que les espèces ont de plus précieux, leur code génétique. Il est le moyen de lutte le plus efficace dont disposent les êtres unicellulaires, les végétaux, les champignons et les animaux inférieurs pour rendre inactif le matériel génétique des agents infectieux, parasites, bactéries ou virus qui s'introduisent dans leurs cellules. Il joue en fait le rôle d'un véritable système immunitaire intracellulaire, en particulier pour les plantes¹.

La variabilité de l'ADN

Les variants

La molécule d'ADN n'est pas identique d'un individu à l'autre. Elle présente tout du long, que ce soit au niveau des gènes ou entre les gènes, un grand nombre de variations normales que l'on retrouve dans la population générale. Ces variations sont responsables de la variabilité génétique que l'on observe parmi les individus d'une même espèce. Certains variants sont très fréquents, d'autres plus rares.

1. C'est à travers des études menées dans des organismes très variés que les grandes lignes de ce mécanisme ont pu être caractérisées. L'interférence par l'ARN existe chez la plupart des organismes qui se caractérisent par la présence d'un noyau. Si l'existence de régulations génétiques inattendues avait été observée chez les plantes dès 1990, c'est en 1998 que les généticiens ont démontré que ces régulations étaient induites par la présence d'ARN double brin dans les cellules. Cette découverte a été couronnée par l'attribution du Prix Nobel en 2006 à ces généticiens (Andrew Fire et Craig Mello) pour « leurs découvertes de l'extinction de l'expression des gènes par des ARN interférents double-brins ».

Les allèles

Les gènes présentent tous des variations normales et peuvent exister sous plusieurs formes qu'on appelle allèles¹. Ils présentent des séquences de nucléotides très proches. Les individus qui portent le même allèle sur une paire de chromosomes sont dits homozygotes. Les individus portant deux allèles différents sont dits hétérozygotes.

Les mutations

Une mutation est une modification² du matériel héréditaire. Elle peut concerner toute une région d'un chromosome ou ne porter que sur une seule base.

Il faut distinguer :

- les mutations utiles qui permettent de répondre efficacement aux agressions d'organismes pathogènes, comme des virus ; elles participent à l'évolution des espèces ;
- les mutations dites délétères conduisant à la fabrication d'une protéine défectueuse qui fonctionne mal ou à l'absence de la protéine ; de telles altérations provoquent des perturbations des processus biologiques, perturbations responsables de la survenue de telle ou telle maladie héréditaire.

Il faut aussi distinguer :

- Les mutations constitutionnelles qui touchent l'ADN de toutes les cellules y compris les cellules reproductrices. Elles sont transmissibles à la descendance de l'individu selon les lois de l'hérédité³.
- Les mutations dites « somatiques » qui apparaissent dans quelques cellules à l'exception des cellules reproductrices. Elles ne sont pas transmissibles à la descendance.

Les différentes mutations

Selon les caractéristiques de la mutation et selon sa position dans le gène, l'information donnée par ce gène peut être altérée. Voici quelques exemples.

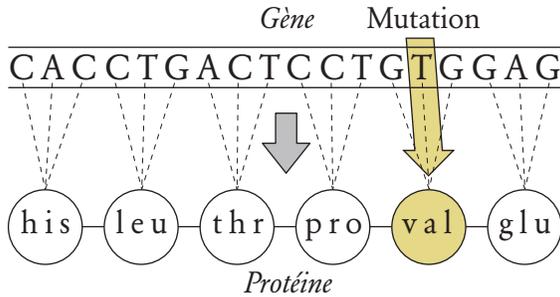
Certaines mutations touchent les nucléotides

Il peut s'agir d'un simple remplacement d'une base par une autre ou de changements plus importants, un gain ou une perte de plusieurs milliers de bases.

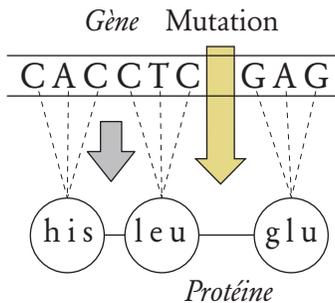
1. Citons les trois allèles A, B et O du gène déterminant les groupes sanguins A, B, O et AB. Le nombre d'allèles peut être plus important, atteignant plusieurs dizaines. L'un des gènes du système* HLA a plus de 200 allèles identifiés.

2. Certaines mutations sont spontanées ; ce sont des erreurs survenant dans les processus complexes régissant la copie des chromosomes pendant les divisions cellulaires. D'autres sont provoquées par des agents comme des radiations ou des produits toxiques.

3. Ces lois de base de la transmission héréditaire ont été établies par Gregor Mendel en 1865, d'où parfois le nom de transmission mendélienne

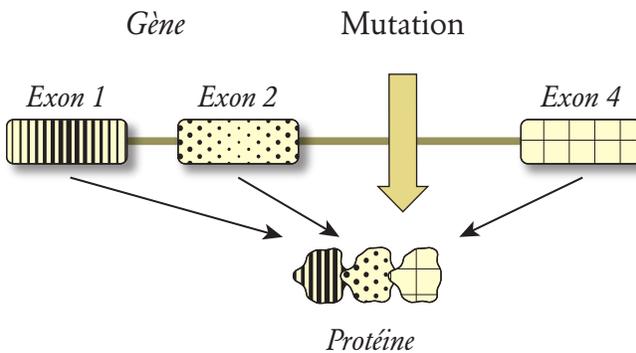


Le changement d'une seule base, la base G en base T, entraîne la formation de l'acide aminé Valine au lieu de l'Acide glutamique. Ce changement peut avoir ou non une répercussion sur la fonction de la protéine.

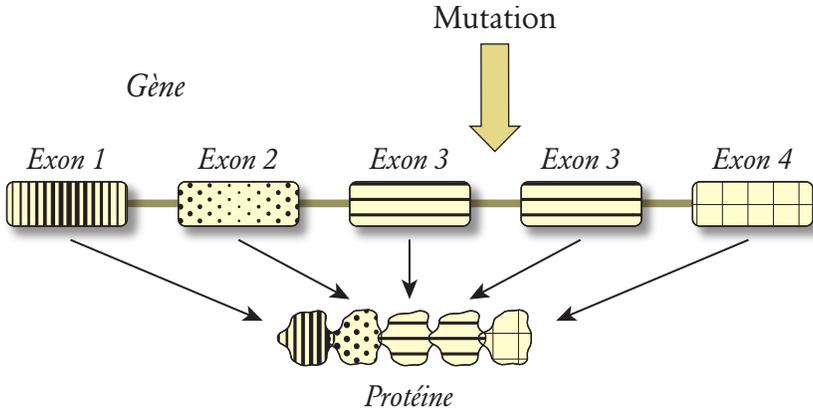


La perte de plusieurs nucléotides entraîne la formation d'une protéine modifiée.

D'autres mutations touchent les exons. Il peut s'agir de délétion ou de duplication.



La délétion, ici la perte de l'exon 3, entraîne la fabrication d'une protéine anormale.



La duplication, ici le doublement de l'exon 3, entraîne la fabrication d'une protéine anormale.

Gènes, mutations et maladies

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les gènes et d'avoir une connaissance de plus en plus précise des mutations à l'origine des différentes pathologies. Elles ont permis d'assigner telle maladie génétique au dysfonctionnement d'un gène en particulier, dysfonctionnement qui est provoqué par des mutations différentes du gène. Mais pour une maladie donnée, deux ou même plusieurs gènes différents peuvent être impliqués.

LA TRANSMISSION DANS LES FAMILLES

Le mode de transmission d'une maladie dans une famille se déduit de la répartition des sujets sains et des sujets atteints dans cette famille. L'arbre généalogique résume ces informations.

Selon la localisation du gène impliqué dans la survenue de la maladie, les généticiens ont défini différents modes de transmission :

- la transmission est dite « autosomique » lorsque le gène responsables est porté par un autosome, l'un des 22 chromosomes non sexuels. Il existe deux modes de transmission autosomique, récessive ou dominante ;
- la transmission est dite « liée au sexe » lorsque le gène responsable est porté par le chromosome X.

Les gènes impliqués dans les Hyperoxaluries primitives sont situés sur les autosomes. Le mode de transmission étant autosomique récessif, seul ce mode est détaillé ci-dessous.

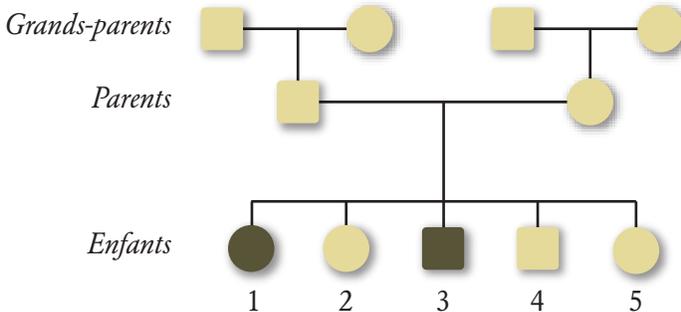
La transmission autosomique récessive

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif :

- si le gène impliqué est porté par un autosome ;
- et si la maladie se manifeste chez une personne ayant hérité de deux gènes porteurs d'une mutation, l'un venant du père, et l'autre de la mère.

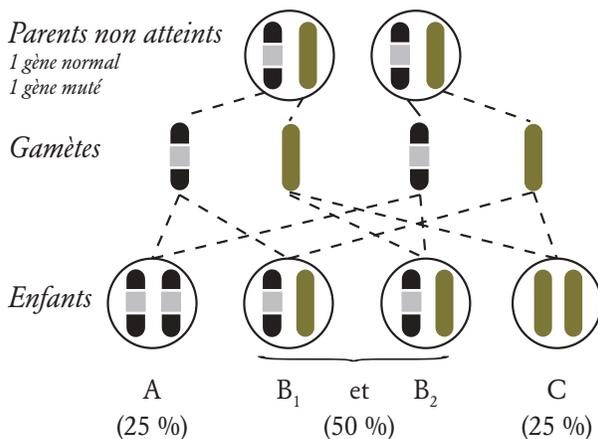
Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade naît de deux parents bien portants, mais tous deux porteurs d'un gène muté ; les parents sont obligatoirement hétérozygotes.
- La maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre (ni les parents, ni les grands-parents ne sont atteints), mais plusieurs enfants d'une fratrie peuvent être touchés.
- A chaque grossesse, la probabilité d'avoir un enfant (fille ou garçon) atteint est de 25 %, un enfant non malade mais ayant reçu une mutation est de 50 %, un enfant indemne de 25 %.



Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des cercles. Les sujets atteints sont en foncé. Dans cette famille, les grands-parents et les parents sont indemnes. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants ne sont pas malades. Les sujets atteints se retrouvent dans la même fratrie ce qui donne une répartition horizontale de la maladie.

Situation 1. Union de deux parents qui ne sont pas malades, mais tous deux porteurs de la même mutation.



Le chromosome portant le gène normal est beige. Le chromosome portant la mutation est noir ; la mutation est représentée par le petit carré. A chaque grossesse, chaque enfant hérite au hasard de l'un ou l'autre des chromosomes paternels et de l'un ou l'autre des chromosomes maternels.

La maladie apparaît chez les enfants A qui, quel que soit leur sexe, ont reçu la même mutation de leur père et de leur mère : ils sont homozygotes.

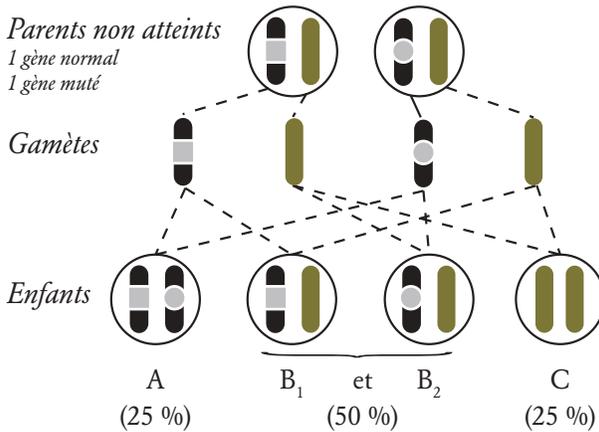
Les enfants B1 et B2 n'ont reçu qu'une seule mutation. Comme leurs parents, ils sont hétérozygotes et ne sont pas malades.

Les enfants C, ayant deux gènes normaux, sont sains. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants.

Particularités de cette situation

La maladie est plus fréquente lorsque les parents ont un ancêtre commun. En effet, le père et la mère, étant apparentés (on dit qu'il y a « consanguinité »), ont un risque plus grand d'avoir reçu de cet ancêtre la même mutation.

Situation 2. Union de deux parents qui ne sont pas malades, mais porteurs de mutations différentes.



Les mutations sont différentes chez le père et la mère : représentées par un carré chez l'un et un rond chez l'autre.

La maladie apparaît chez les enfants A qui, quel que soit leur sexe, ont reçu des mutations différentes de leur père et de leur mère. Ils sont appelés hétérozygotes composites. Les enfants B1 et B2 sont hétérozygotes et ne sont pas malades et les enfants C sont indemnes.

QU'EST-CE QU'UNE LITHIASSE ?

LITHIASSE ?

Ce mot vient du grec *lithos* qui signifie « pierre » ; on le retrouve dans « monolithe » qui désigne un bloc architectural fait d'une seule pierre, mais aussi dans « lithotritie » qui désigne l'appareil à ultrasons qui permet de « casser » les lithiases. Cependant, les mots « pierre » et « gravelle » ont été longtemps employés jadis pour désigner la lithiasse, avant que l'on adopte le mot « calcul », qui lui-même vient du mot latin *calculus* qui signifie « caillou ».

Dans la mesure où la lithiasse urinaire est une maladie fréquente et se manifeste souvent par des douleurs intenses (que l'on appelle « coliques néphrétiques »), on a beaucoup parlé d'elle dans la littérature et même dans la musique. En 1725, le compositeur français Marin Marais a composé « l'opération de la taille » (destinée à retirer les calculs dans la vessie) où l'aigu des violons suggère fidèlement l'intensité de la douleur...

Nous savons aussi que cette maladie a toujours existé chez l'homme (présence de lithiases sur des momies égyptiennes, description précise dans les aphorismes d'Hippocrate) et qu'elle n'est pas exceptionnelle chez l'animal, en particulier chez le chat et le chien.

Les lithiases urinaires n'ont rien à voir avec les lithiases que l'on peut trouver dans la vésicule biliaire et qui sont aussi assez fréquentes ; même si elles se forment un peu de la même manière, elles correspondent à des maladies totalement différentes.

La fréquence de la lithiasse urinaire varie selon les pays, les climats, les habitudes alimentaires, l'accès à l'eau de boisson, etc.

Les lithiases d'origine génétique ne représentent qu'une minorité d'entre elles et leur place varie aussi en fonction des pays (mariages entre membres de la même famille, mutations particulières, influence de l'environnement, etc.).

La lithiasse est donc un signe commun à plusieurs maladies génétiques, dont l'âge d'apparition et la gravité sont extrêmement variables. Certaines maladies s'expriment dès les premiers jours de vie, d'autres au-delà de l'âge de 50 ans. Certaines n'entraînent que des crises douloureuses répétées, d'autres peuvent conduire à une transplantation combinée du foie et du rein. La diversité des maladies en cause justifie que toute lithiasse, tant chez l'enfant que chez l'adulte, soit inventoriée soigneusement pour trouver son mécanisme et la maladie en cause. Ceci est parfois simple, mais il arrive que des examens très sophistiqués soient nécessaires.

COMMENT SE FORMENT LITHIASE URINAIRE ET NÉPHROCALCINOSE?

CIRCONSTANCES DE SURVENUE

La lithiase urinaire désigne la maladie provoquée par la formation de calculs - masses solides plus ou moins complexes de substances minérales ou organiques - se localisant dans les reins ou dans les voies urinaires.

Comment se présentent les calculs ?

Couleurs, tailles, aspects, structures sont variables. L'analyse de ces différents éléments permet une classification morphologique.

L'évolution de la lithiase

En fonction de sa nature et de sa cause, un calcul grossit plus ou moins vite, de quelques jours à plusieurs années. Dans 75 à 80% des cas, un calcul dont la taille est inférieure à 5 millimètres est expulsé spontanément, mais le plus souvent au prix d'une crise douloureuse, la colique néphrétique. Les techniques urologiques actuelles permettent de fragmenter ou d'extraire les calculs plus gros. Selon leur nature et leur cause, certains calculs récidivent plus souvent que d'autres.

Les causes

La lithiase urinaire est connue depuis l'Antiquité. Sa fréquence et ses caractéristiques se sont modifiées dans les pays occidentaux dès la fin du 19^{ème} siècle. La fréquence a augmenté après la seconde guerre mondiale, sans doute en raison des apports nutritionnels excessifs¹. En France, comme dans les autres pays industrialisés, la fréquence a triplé : le nombre de personnes qui ont été ou seront atteintes de lithiase à un moment ou l'autre de leur vie est estimé à 4 millions. La maladie touche environ deux fois plus souvent l'homme que la femme. Les causes sont nombreuses et varient en fonction de l'âge.

1. L'expansion du diabète de type 2 et de l'obésité dans la population générale est parallèle à celle de la lithiase.

Chez l'adulte

Les mauvaises habitudes alimentaires - pas assez de boissons, trop d'oxalate, trop de sucres, trop de sel, trop de viande - sont retrouvées dans plus de 60% des cas.

Les malformations des voies urinaires, les infections urinaires récidivantes, certaines maladies acquises (des maladies intestinales surtout), la prise de médicaments (médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, pansements digestifs, supplémentation non contrôlée en calcium ou en vitamine D) représentent plus de 30% des cas.

La fréquence des maladies lithiasiques génétiques est faible, généralement estimée à environ 1 à 2% des lithiases. Toutefois, leur fréquence réelle est probablement sous-estimée du fait que de nombreux cas étaient ou sont encore méconnus.

Chez l'enfant

La lithiase urinaire est vingt fois plus rare que chez l'adulte. Les causes sont le plus souvent identifiables après une enquête complète. Les infections urinaires et les anomalies des reins ou des voies urinaires sont responsables d'un tiers des cas. La prise en charge de ces pathologies, plus précoce qu'auparavant, a fait diminuer la fréquence des lithiases. Les lithiases d'origine génétique, plus fréquentes que chez l'adulte, sont découvertes chez les deux tiers des enfants. Elles sont les principales causes des calculs récidivants.

LA « CASCADE » D'ÉVÈNEMENTS NÉCESSAIRES À LA FORMATION DE CALCULS

Les différentes étapes

Les progrès considérables des dernières années ont permis de comprendre les processus qui aboutissent à la formation de calculs. On sait maintenant que plusieurs étapes se succèdent ou s'entremêlent.

Saturation des urines en substances peu solubles

Une substance donnée peut être soluble dans l'eau. La limite de sa solubilité dans les urines est un seuil critique qui dépend à la fois de la quantité éliminée et du volume de la diurèse.

Sursaturation des urines

Lorsque la concentration normale en une substance donnée est dépassée, les urines ne peuvent la dissoudre.

La sursaturation peut être provoquée par :

- un défaut de quantité d'urines dû à un faible apport d'eau ;
- un excès d'apports alimentaires d'une substance donnée ;
- un excès de la production de cette substance par le métabolisme de l'organisme ;
- un excès de son excrétion dans les urines ;
- une anomalie de l'acidité (le pH) des urines.

Croissance cristalline et agrégation cristalline

La sursaturation entraîne la formation de cristaux ou cristallisation.

Tous les sujets, qu'ils soient sains ou lithiasiques, peuvent avoir des cristaux dans leurs urines. Mais chez certains sujets, les particules cristallines vont grossir, plus ou moins rapidement, s'agréger entre elles pour former des particules plus grosses, noyau d'un futur calcul dans les cavités du rein, dans l'uretère, la vessie ou pour former des calcifications dans le tissu rénal (appelées néphrocalcinose) qui peuvent s'associer à la lithiase dans certaines pathologies.

Rétention dans le système urinaire

Si la présence de cristaux est un élément essentiel de la formation des calculs, elle n'est pas suffisante. Il faut que ces cristaux soient retenus dans le système urinaire.

Des mécanismes différents selon le type de lithiase peuvent être responsables de leur retenue :

- les agrégats cristallins adhèrent à la surface interne des cellules épithéliales qui bordent les tubes ;
- à cause de leur taille, de leur forme, d'aspérités éventuellement, ils sont retenus à l'intérieur des néphrons, notamment le tube collecteur ;
- ils s'accrochent aux cellules épithéliales de la papille ;
- ils sont bloqués :
 - dans les cavités normales excrétrices des reins, comme les calices,
 - dans des cavités anormales des reins (voir ci-dessous),
 - dans la vessie éventuellement.

Croissance du calcul

Il grossit à un niveau variable de l'appareil urinaire.

Sa croissance, intermittente ou régulière, dépend de l'origine de la lithiase.

Nature des composés peu solubles

Les reins éliminent les déchets et régulent l'équilibre en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) de l'organisme en fonction des apports.

A l'état d'équilibre, l'urine contient :

- *des substances potentiellement cristallisables qu'on appelle « promoteurs »* : calcium, oxalate, phosphate, acide urique, carbonate, cystine...
- *des substances protectrices pouvant s'opposer aux effets des promoteurs, et qu'on appelle « inhibiteurs »* : citrate, magnésium, certaines protéines,...

Un déséquilibre entre la quantité de promoteurs et d'inhibiteurs favorise la formation des calculs.

Les facteurs favorisant

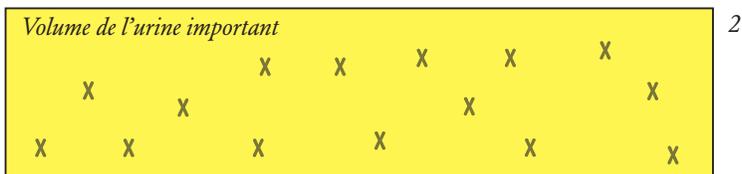
Plusieurs facteurs, plus ou moins intriqués, peuvent expliquer la formation des calculs.

Les facteurs d'environnement

Il peut s'agir des conditions climatiques comme une grosse chaleur entraînant une déshydratation. Les taux les plus élevés de lithiase sont observés dans les pays au climat le plus chaud.

Il peut s'agir d'habitudes alimentaires :

- alimentation trop riche en calcium ou en sodium conduisant à une élimination trop importante de calcium dans les urines et à un risque de lithiase calcique ;
- apports en eau insuffisants augmentant la concentration des urines en substances peu solubles et favorisant leur précipitation comme le montrent les schémas suivants.



Ces deux schémas soulignent l'importance d'avoir des urines diluées pour limiter le risque de formation des calculs. Les x représentent les constituants cristallins, susceptibles de s'agréger entre eux pour former la lithiase. Sur le schéma 1, le volume de l'urine est faible, les x sont proches les uns des autres ; le risque que les x s'agrègent entre eux est important. Sur le schéma 2, le volume de l'urine est plus important, les x sont plus éloignés les uns des autres ; le risque que les x s'agrègent entre eux est plus faible.

Les facteurs génétiques

Dans une population ayant les mêmes habitudes de vie, certaines personnes développent une lithiase, et d'autres non. Une prédisposition génétique influençant la réponse individuelle aux facteurs d'environnement serait-elle responsable de ces différences ?

Enfin, certaines variétés de lithiases sont héréditaires, conséquences de mutations maintenant bien définies. Elles peuvent se classer en trois groupes selon le mécanisme causal.

Anomalies de fonction d'une enzyme

Elles conduisent à la production excessive d'une substance, oxalate ou acide urique pouvant s'accompagner de crises de goutte. La lithiase est habituellement précoce, bilatérale et récidivante. Des cristaux infiltrer le tissu rénal, aboutissant à une destruction des reins responsable d'une insuffisance rénale terminale.

Anomalies des fonctions tubulaires

Ces anomalies affectent divers segments des tubes : le tube contourné proximal ou l'anse de Henle ou le tube collecteur. Elles sont responsables de maladies ayant en commun une excrétion du calcium en excès (hypercalciurie¹), des calculs phosphocalciques, une néphrocalcinose et une altération progressive de la fonction rénale. En outre, elles sont marquées par des atteintes extra-rénales variées.

1. L'hypercalciurie n'est pas toujours d'origine génétique. Elle peut être acquise, provoquée par la prise des médicaments ou un apport en sel dans l'alimentation.

La Cystinurie

Le mécanisme est particulier, puisqu'il s'agit d'une anomalie isolée de la réabsorption d'acides aminés dibasiques dont la cystine.

Les facteurs anatomiques

Les anomalies des reins et des voies urinaires peuvent provoquer le ralentissement du flux des urines et être responsables d'infections urinaires, elles-mêmes favorisant la formation de calculs.

Elles peuvent être congénitales :

- maladie de Cacchi et Ricci : dilatations kystiques de la partie terminale des tubes collecteurs, touchant une, plusieurs ou toutes les papilles rénales ; c'est la plus fréquente des anomalies associées à une lithiase ;
- syndrome de la jonction pyélo-urétérale : rétrécissement serré de la jonction entre le bassinet et l'uretère ;
- diverticules caliciels : cavités kystiques dilatées communiquant avec les calices par de fins collets ;
- reins en fer à cheval : reins fusionnés le plus souvent par leurs pôles inférieurs.

Il peut aussi s'agir d'une maladie héréditaire comme la Polykystose rénale dominante autosomique caractérisée par le développement progressif de multiples kystes dans chacun des deux reins et pouvant se compliquer de lithiase chez certains patients.

Chacune des ces anomalies anatomiques nécessitera évidemment un traitement urologique spécifique.

Les mécanismes de formation des lithiases urinaires sont nombreux et souvent intriqués.

Chaque type de lithiase est caractérisé par un processus spécifique qu'il est essentiel de comprendre si l'on veut proposer des mesures thérapeutiques efficaces.

Mais quelle que soit sa cause, des apports en eau abondants sont fondamentaux pour diluer les urines et limiter le risque de récurrence des calculs.

NÉPHROCALCINOSE

Qu'est-ce que la néphrocalcinose ?

Elle est définie par la présence de dépôts de calcium, sous forme d'oxalate de calcium ou de phosphate de calcium, à un niveau quelconque des reins (mais ne siégeant pas dans les cavités urinaires).

Sa présence est toujours préoccupante et doit conduire à une exploration approfondie.

Où siège-t-elle ?

Elle touche le plus souvent la médullaire du rein. Plus rarement, elle siège dans le cortex. Elle peut être diffuse dans tout le rein.

Comment faire le diagnostic ?

- Si la néphrocalcinose est microscopique : par la mise en évidence, grâce à des colorations spécifiques, de dépôts de calcium dans les tubes et dans le tissu interstitiel à l'examen d'un fragment de tissu rénal.
- Lorsque la néphrocalcinose est devenue macroscopique : par la mise en évidence de calcifications sur une radiographie standard ou une échographie, confirmées par une tomodensitométrie si cette dernière est possible. La néphrocalcinose médullaire se traduit par une augmentation de l'échogénicité.

Peut-on la mesurer ?

Il n'existe aucune mesure précise de quantification.

Quelles sont ses causes ?

Une grande variété de maladies acquises ou héréditaires peuvent être associées à une néphrocalcinose. Leur fréquence varie avec l'âge.

Comme pour les lithiases, la cristallisation se produit lorsqu'il y a un déséquilibre entre les promoteurs et les inhibiteurs de la cristallisation.

Ce déséquilibre peut être provoqué par :

- des anomalies tubulaires d'origine génétique ;
- une hyperproduction de certaines substances, comme l'oxalate, entraînant une sursaturation des urines.

Quelle est son évolution ?

L'évolution dépend de l'extension des dépôts calciques et surtout de la cause, c'est-à-dire de la possibilité d'arrêter le processus de calcification.

En l'absence d'une prise en charge médicale adaptée, les dépôts de calcium deviennent de plus en plus abondants. Ils aboutissent à une destruction progressive du tissu rénal et sont par conséquent responsables de la survenue d'une insuffisance rénale terminale. La néphrocalcinose conditionne par conséquent le pronostic rénal.

Elle ne paraît pas pouvoir régresser.

Mécanismes de formation

Des études récentes ont permis une bonne approche des mécanismes tubulaires qui régulent la gestion du calcium, du phosphate et de l'oxalate, et sont responsables des anomalies métaboliques prédisposant à une néphrocalcinose. Cependant, les mécanismes complexes aboutissant à la présence de calcifications dans les tubes, l'interstitium, ou les deux ne sont pas complètement compris.

Où apparaissent initialement les cristaux ?

Il est couramment admis que les cristaux sont initialement intra-tubulaires avant d'être interstitiels. Ils sont formés dans la lumière des tubes, s'accrochent aux cellules épithéliales qui les bordent. La réaction à cette agression conduit à les éliminer : les cristaux sont rapidement insérés dans des vésicules où ils sont détruits par les enzymes. Leurs composants sont alors recyclés dans l'organisme. Cette réaction survient lorsque la formation de cristaux est peu abondante, occasionnelle

Mais si la formation des cristaux est abondante, prolongée, leur accumulation perturbe le fonctionnement des cellules tubulaires qui sont incapables de les éliminer. Les cristaux sont transférés dans le tissu interstitiel. Là, les capacités du tissu rénal à détruire les cristaux peuvent être débordées. Pourquoi ? Parce que la formation des cristaux dans les tubes se produit avec une trop grande fréquence et en trop grande quantité en raison d'anomalies métaboliques majeures et permanentes comme celles qui sont observées au cours de maladies génétiques, comme l'Hyperoxalurie primitive.

Pour certains auteurs, les cristaux seraient d'emblée interstitiels. Cette hypothèse récente fait intervenir une augmentation du transport de calcium dans le sang

Peut-on lutter contre les lésions secondaires des reins ?

Il a été montré chez des souris que des cristaux d'oxalate de calcium activent des mécanismes cellulaires aboutissant à une inflammation intra-rénale et altèrent directement les cellules tubulaires. Ces résultats suggèrent qu'un blocage de ces mécanismes pourrait diminuer les lésions rénales secondaires à la néphrocalcinose.

NÉPHROCALCINOSE ET LITHIASE

Peuvent-elles être associées ?

1. Dans quelques maladies, la néphrocalcinose est visible dès les premières semaines de vie. Sa présence constitue un élément d'orientation diagnostique : sa survenue comme mode d'entrée dans la maladie suggère une lithiase héréditaire, comme l'Hyperoxalurie primaire de type 1.
2. La néphrocalcinose peut survenir dans le cours d'une maladie lithiasique secondaire aux tubulopathies.

QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASÉ URINAIRE ?

Le diagnostic doit être fait précocement, afin de pouvoir prévenir efficacement la survenue de nouveaux calculs par des mesures coordonnées hygiéno-diététiques et thérapeutiques.

Les manifestations cliniques révélant une lithiasé urinaire sont variables allant de situations aiguës (colique néphrétique, hématurie macroscopique, insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite aiguë obstructive) à la découverte fortuite d'un calcul. Des circonstances de découverte dépendra initialement la conduite à tenir : en urgence lorsque la situation est aiguë ; en consultation programmée après l'épisode révélateur dans les situations non aiguës.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Chez l'adulte

La colique néphrétique

C'est son principal mode de révélation chez l'adulte.

Ses causes

La colique néphrétique est provoquée par l'augmentation brutale et rapide de la pression dans les voies urinaires (calices, bassinet, uretère) en réponse à leur blocage par un calcul. L'augmentation de la pression est elle-même à l'origine de la fabrication de substances chimiques (appelées prostaglandines) qui vont augmenter le flux de sang dans les reins et par conséquent la pression de filtration dans les glomérules.

Ses caractéristiques

Dans sa forme typique, c'est une douleur très intense, parfois insupportable, continue, avec des paroxysmes entraînant agitation et anxiété.

Elle survient brutalement, le plus souvent sans cause déclenchante, souvent au petit matin. Elle est typiquement unilatérale, à prédominance lombaire, irradiant vers le bas jusqu'aux organes génitaux.

Elle peut s'associer à :

- des signes digestifs : nausées, vomissements, constipation pouvant faire évoquer une cause digestive, parfois même une urgence digestive chirurgicale ;
- des signes urinaires : fausses envies d'uriner, envies trop fréquentes, urines hématuriques.

En revanche, il n'y a ni fièvre, ni baisse du volume urinaire au cours de la colique néphrétique simple, unilatérale. Mais la surveillance de la température et du volume urinaire est indispensable.

Son évolution

L'évolution de la crise douloureuse dépend de la taille du calcul et de sa vitesse de descente dans l'uretère. La douleur, avec des poussées séparées par des accalmies, peut durer de quelques heures à quelques jours, voire des semaines. Elle peut évoluer avec la descente du calcul dans les voies urinaires. Les calculs peuvent être spontanément expulsés lorsque leur diamètre ne dépasse pas 5 millimètres. La probabilité d'expulsion est plus faible si le diamètre dépasse 6 millimètres.

La colique néphrétique est une urgence !

Le traitement médical permettant de diminuer la douleur doit être mis en œuvre le plus rapidement possible.

Des douleurs lombaires ou abdominales

Ces douleurs sont plus ou moins sévères. Affirmer la lithiase peut être difficile. Les douleurs lombaires peuvent suggérer une cause vertébrale alors que les douleurs abdominales peuvent suggérer une cause digestive.

La présence de sang dans les urines

Le blocage ou le passage d'un calcul dans l'uretère peut entraîner un saignement. La présence de sang dans l'urine n'est pas grave en soi, même si elle est parfois impressionnante lorsqu'elle est visible à l'œil nu. Cette hématurie dite macroscopique peut s'associer à des douleurs lombaires. L'hématurie peut aussi être microscopique, détectée par l'examen systématique des urines. L'absence de protéinurie associée à l'hématurie est un argument pour évoquer une lithiase.

Une infection urinaire

La présence d'un calcul peut favoriser la survenue d'infection urinaire qui peut survenir à tout moment au cours de l'évolution.

Complication majeure, la pyélonéphrite aiguë obstructive est une infection touchant le bassinet, et le rein lui-même. Elle est responsable d'un syndrome infectieux sévère avec fièvre (une élévation de la température à 37°5 - 38°C ne signifie pas obligatoirement une infection), frissons et douleurs lombaires. C'est une urgence imposant un traitement urologique associé à un traitement antibiotique.

Une insuffisance rénale aiguë

Complication de la colique néphrétique, elle est due à un blocage complet et persistant des voies urinaires et se caractérise par :

- une diminution très importante du volume des urines, parfois une anurie ;
- des signes de malaise général.

Les examens sanguins demandés en urgence montrent l'augmentation importante et continue de la créatinine. L'insuffisance rénale aiguë est le plus souvent réversible après suppression du calcul qui fait obstacle. En l'absence d'un traitement urologique d'urgence, la persistance de l'obstruction peut conduire à une destruction du rein.

L'élimination indolore d'un calcul

C'est une situation rare.

Une découverte fortuite

Le calcul peut être révélé par des examens radiologiques prescrits pour des symptômes variés.

Chez l'enfant

Les circonstances de découverte sont un peu différentes de celles de l'adulte et varient selon l'âge.

- chez le nourrisson : l'émission spontanée de calculs, une infection urinaire, une agitation, un retard de croissance ;
- chez le jeune enfant : une infection urinaire, une hématurie ;
- chez l'enfant plus grand : une hématurie, des douleurs abdominales mal localisées ;
- chez l'adolescent : parfois une colique néphrétique typique.

QUAND ÉVOQUER L'ORIGINE HÉRÉDITAIRE D'UNE LITHIASE ?

Plusieurs éléments orientent vers une maladie héréditaire responsable de la lithiase.

Le début dans l'enfance

Cependant une lithiase se révélant à l'âge adulte peut aussi être d'origine génétique.

Des antécédents de lithiase dans la famille

L'établissement d'un arbre généalogique recherchant l'existence d'une lithiase et/ou d'une néphrocalcinose ainsi que d'autres manifestations rénales (infection urinaire, hématurie, insuffisance rénale) chez les différents membres de la famille est essentiel pour le diagnostic et ultérieurement pour le conseil génétique.

La consanguinité

Le fait que les parents soient apparentés peut favoriser la survenue de maladies héréditaires dont la transmission est autosomique récessive.

Des calculs bilatéraux, multiples et souvent récidivants

L'association à une néphrocalcinose

La néphrocalcinose a une valeur d'alerte considérable dans l'orientation du diagnostic. Elle a aussi une valeur prédictive pour le pronostic, la néphrocalcinose pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Une insuffisance rénale débutante

Des signes cliniques associés suggérant une anomalie de fonctionnement des tubes rénaux

Il peut s'agir de polyurie (volume trop abondant des urines), de polydipsie (soif excessive), d'une acidose sanguine, d'un retard de croissance par exemple.

Des signes extra-rénaux

L'association à des anomalies oculaires, auditives, neurologiques, osseuses orientent vers des maladies spécifiques.

AFFIRMER LA LITHIASÉ URINAIRE. RECHERCHER SA CAUSE

Quel que soit le mode de découverte de la lithiasé, le médecin traitant référent, en lien avec un néphrologue (ou un néphrologue pédiatre) et/ou un urologue (ou un urologue pédiatre), doit convaincre le patient, ou les parents s'il s'agit d'un enfant, que les récides de calculs sont fréquentes au cours d'une maladie lithiasique et qu'il est essentiel de rechercher sa cause, afin de mettre en place les mesures nécessaires pour éviter ou réduire le risque de récides, et pour éviter le risque de complications.

La base du traitement de toute lithiasé est la dilution des solutés contenus dans l'urine grâce à l'augmentation de la diurèse. Augmenter les apports hydriques afin d'augmenter la diurèse est la règle d'or chez tous les patients lithiasiques. Mais, selon la cause de la lithiasé, en association avec cette hyperhydratation, un réajustement des habitudes alimentaires ainsi que des traitements spécifiques peuvent être indiqués. Toutes les mesures seront à respecter la vie durant.

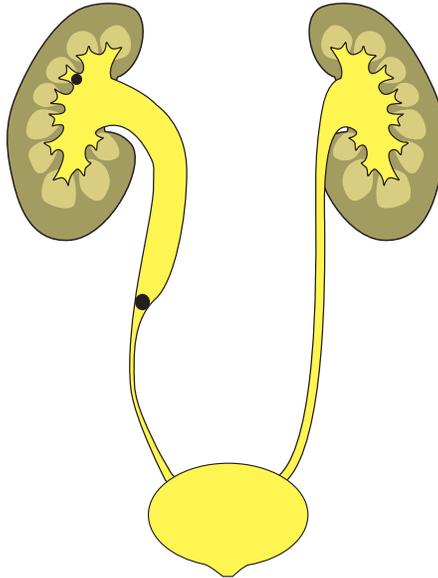
L'IMAGERIE

L'imagerie complète des reins, des uretères et de la vessie est demandée dès le premier épisode évocateur.
Elle permet d'affirmer la présence de calcul (s).

Ses objectifs

- localiser le ou les calcul (s) ;
- préciser leur (s) taille (s) afin d'évaluer les chances d'expulsion spontanée, réelles si le diamètre du calcul est inférieur à 5 millimètres ;
- apprécier la densité des calculs pouvant orienter vers la cause de la lithiasé ;

- préciser l'état des voies urinaires du côté du calcul : existe-t-il une dilatation en amont du calcul ?
- préciser l'état des voies urinaires de l'autre côté ;
- évaluer la gravité : les calculs sont-ils bilatéraux ?, les calculs sont-ils volumineux ? ;
- rechercher une néphrocalcinose associée à la lithiase ;
- rechercher des facteurs de complications (un rein unique par exemple) ;
- rechercher des anomalies des voies urinaires : maladie de Cacchi et Ricci, rétrécissement de la jonction pyélo-urétérale, diverticules caliciels, reins en fer à cheval.



Chez ce patient, deux calculs sont visibles du côté droit : un petit calcul à l'intérieur d'un calice; un calcul volumineux, bloqué dans l'uretère, a provoqué une dilatation de l'uretère en amont. Il n'y a pas de calcul à gauche.

Les différents examens radiologiques possibles

Les techniques utilisées dépendent essentiellement de l'âge du patient. Ils dépendent aussi du lieu d'exercice du radiologue et de la disponibilité des différents examens.

La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), de face en position couchée

C'est un examen simple qui permet de détecter des calculs radio-opaques, de préciser leur forme et leur taille. Les calculs radio-transparents ne sont pas détectables. La radiographie de l'abdomen sans préparation doit être associée à une échographie ou à une tomodensitométrie. Elle peut servir d'examen de référence pour le suivi médical.

L'échographie rénale

C'est un examen rapide, facilement accessible, non irradiant. L'échographie révèle les calculs même s'ils sont radio-transparents. Elle apprécie le retentissement éventuel du calcul sur les cavités pyélo-calicielles. Elle sert d'examen de référence pour le suivi.

La tomодensitométrie abdomino-pelvienne sans injection de produit de contraste et à basse dose d'irradiation¹

La tomодensitométrie multibarrettes hélicoïdale est actuellement l'examen le plus performant.

C'est un examen rapide, qui détecte tous les types de calculs qu'ils soient radio-opaques ou radio-transparents, et qui permet :

- d'évaluer leur taille, leur forme, leur densité. L'aspect du calcul et la mesure de la densité permettent de suggérer sa nature chimique ;
- de bien situer le calcul ;
- d'évaluer le retentissement éventuel du calcul sur les voies urinaires.

La tomодensitométrie avec injection de produit de contraste (Uroscanner)²

Cet examen peut être demandé dans certaines situations. L'opacification des voies urinaires est effectuée dans un second temps.

Il détecte les calculs et permet d'avoir des informations sur les cavités des reins et la perméabilité des voies urinaires.

Et la néphrocalcinose ?

Parfois révélée par la radiographie simple ou l'échographie, son siège médullaire et/ou cortical doit être précisé.

L'INTERROGATOIRE

L'interrogatoire du patient ou des parents tente de préciser plusieurs points afin d'orienter vers la cause de la lithiase.

L'histoire de la maladie

- âge de début : les causes de lithiase étant différentes si la maladie débute dans l'enfance ou à l'âge adulte ;
- fréquence et nombre d'épisodes douloureux ;
- localisation des épisodes douloureux (uni ou bilatéraux).

1. Son utilisation doit être limitée, en particulier chez les enfants et chez la femme enceinte..

2. L'urographie intraveineuse, supplantée par la tomодensitométrie, est de moins en moins utilisée

Les antécédents personnels

- infections urinaires ;
- malformation du rein ou de l'appareil urinaire ;
- épisodes antérieurs de douleurs non étiquetées ;
- maladie digestive pouvant entraîner une malabsorption ;
- prise de médicaments, de compléments alimentaires (certains étant des facteurs connus pour éventuellement entraîner la formation de calculs).

Les antécédents familiaux de lithiase et une consanguinité dans la famille

Le style de vie et les habitudes alimentaires

- évaluation de la quantité, de la nature et de la répartition sur la journée des boissons ;
- consommation excessive de protéines animales, de sel, de sodas ;
- activité physique importante ou séjour prolongé en pays chaud ;
- immobilisation prolongée (accidents récents, fracture...) ;
- travail en ambiance surchauffée.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Dans un premier temps, des explorations biologiques simples sont réalisées pour rechercher la cause de la lithiase. Les examens demandés initialement diffèrent selon l'âge. S'il s'agit d'un enfant, les examens sont réalisés en service spécialisé de Néphrologie pédiatrique. Chez l'adulte, ils peuvent être coordonnés en première intention par le médecin traitant. S'il y a eu un épisode aigu, s'il y a eu un geste urologique, il faut attendre habituellement plusieurs semaines (3 à 6) avant de réaliser le bilan urinaire. Ultérieurement, des examens biologiques seront répétés et complétés par des explorations plus approfondies et plus spécifiques en fonction des manifestations cliniques et des premiers résultats.

Chez l'adulte

Les lithiases étant surtout favorisées par des erreurs diététiques, le bilan initial comprend habituellement :

- dans le sang : dosages de la créatinine, du calcium (Ca), de l'acide urique, du sodium (Na), du potassium (K) et du chlore (Cl) et la glycémie à jeun ;
- dans les urines de 24 heures¹ dont le volume est mesuré (ce qui permettra d'interpréter les résultats selon le débit urinaire) : dosages de la créatinine, du calcium, de l'acide urique, de l'urée, du sodium ;

1. Le recueil des urines de 24 heures commence après la première miction du premier matin et comprend toutes les mictions et la première miction du second matin.

- dans les urines du réveil : mesure du pH, mesure de la densité, recherche de la présence de globules rouges, de globules blancs, de nitrites, de protéines par bandelette réactive, cristallurie, dosage du calcium.

Chez l'enfant

Le bilan initial est plus poussé afin d'éliminer rapidement une cause génétique ou une maladie métabolique. Il comprend habituellement en plus :

- dans le sang : dosages des bicarbonates, des phosphates, du magnésium ;
- dans les urines de 24 heures : dosages du potassium, du chlore, des bicarbonates, des phosphates, du magnésium, de l'oxalate, des citrates, de la cystine.

QUELQUES DONNÉES SUR LES EXAMENS URINAIRES

Tous ces examens nécessitent une asepsie¹ locale, rigoureuse.

pH² urinaire

L'alimentation fournit l'énergie nécessaire à l'organisme. Mais elle génère des déchets dont certains sont acides. Or l'équilibre acide-base est essentiel au fonctionnement normal des cellules. Pour y faire face, l'organisme dispose de divers systèmes dont les urines pour contrôler et réguler le pH. L'organisme se débarrasse des acides principalement par les urines. La mesure du pH dans les urines permet de tester leur degré d'acidité.

Mesure

L'acidité des urines se mesure à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 14. Au fur et à mesure que la concentration en ions H augmente, la valeur du pH diminue.

Plus la solution est acide, plus le pH est bas.
 Plus la solution est alcaline, plus le pH est élevé.
 Le pH est neutre à 7, acide à 6,5 et en dessous et alcalin à 7,5 et au-dessus.

Idéalement, le pH se mesure avec un appareil, un pH-mètre, comportant un boîtier électronique.

1. Désinfection locale à l'aide d'un antiseptique.

2. Abréviation de « potential of hydrogen »

Des papiers de mesure imbibés d'un indicateur, changeant de couleur lorsqu'ils sont au contact d'acides ou de bases, sont habituellement utilisés. Il peut s'agir de bandelettes¹ multiréactives ou de bandelettes pH ou de préférence de rouleaux pH².

Le papier de mesure est trempé pendant une à deux secondes dans l'urine fraîchement émise. La lecture est faite immédiatement. L'acidité de l'urine agit sur le papier qui change de couleur. L'extrémité du papier est approchée d'une échelle de couleur donnée par le fabricant et indiquant le pH de l'urine.

Les résultats

Le pH urinaire varie au cours de la journée. La première urine du matin est très acide. Le test effectué plusieurs fois dans les 24 heures permet de suivre l'évolution du pH urinaire en réponse au traitement.

Densité urinaire

Sa mesure permet de connaître les capacités de concentration et de dilution des reins. Idéalement la mesure se fait au laboratoire avec un appareil, un réfractomètre. Elle se fait à domicile à l'aide d'une bandelette urinaire. La lecture est souvent difficile, basée sur l'appréciation d'une coloration qui est dépendante du pH.

Examen cyto bactériologique des urines

La bandelette urinaire donne un résultat rapide. Elle détecte la présence d'une enzyme produite par les polynucléaires et la présence des nitrites témoignant de la présence de bactéries. Mais elle ne permet pas d'identifier la bactérie responsable. Un résultat positif à la bandelette doit être confirmé par un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) au microscope. Il recherche la présence et l'abondance des globules blancs, des globules rouges, des cellules épithéliales, des cylindres, des bactéries. Les globules blancs et les globules rouges sont exprimés en nombre par millilitre. Les bactéries sont identifiées et également comptées. Leur identification est couplée à un antibiogramme.

Cristallurie

La présence de cristaux dans les urines peut s'observer en dehors de toute pathologie chez une personne n'ayant aucun antécédent de lithiase. Elle traduit simplement le fait que les urines sont concentrées et sursaturées vis-à-vis d'une espèce cristalline.

1. Les bandelettes réactives urinaires permettent de détecter la présence de globules blancs, de globules rouges, de protéines, de nitrites, de glucose, de bilirubine, et de mesurer le pH et la densité urinaire.

2. Papiers indicateurs pH Lyphan[®], Uralyt[®].

La présence d'espèces cristallines particulières, même en l'absence de signes cliniques, oriente vers telle ou telle pathologie. Chez une personne ayant déjà eu des calculs, la présence de cristaux dans les urines est considérée comme un facteur de risque de récurrence.

But de l'examen

L'identification au microscope des cristaux présents dans l'urine permet :

- une orientation diagnostique lorsque l'étude morpho-constitutionnelle d'un calcul n'est pas possible ou lorsqu'il n'y a aucun calcul ou fragment de calcul disponible ;
- la surveillance de l'évolution de la lithiase sous traitement ;
- la détection précoce d'un risque de récurrence lithiasique, offrant la possibilité de réajuster le traitement avant la récurrence clinique.

Prélèvement et délai de conservation des urines

Sa réalisation nécessite un protocole précis de prélèvement. Les urines sont recueillies dans un récipient propre de capacité suffisante. Le prélèvement le mieux adapté est la première urine du réveil : - elle couvre une période relativement longue (6 à 9 heures) ; - elle correspond aux urines les plus concentrées en cristaux en raison de la restriction en boissons pendant la nuit. Le délai de conservation des urines doit être le plus court possible ; idéalement, elles doivent être examinées dans les deux heures après leur émission. Les urines sont conservées à température ambiante (réfrigérateur, congélateur exclus) et apportées dans leur totalité, dans le flacon de recueil, rapidement au laboratoire. Si ce délai de 2 heures ne peut être respecté, l'étude peut se faire sur la seconde urine du matin, émise au laboratoire, le patient étant resté à jeun et sans boire.

Examen, interprétation et résultats

L'examen des urines se fait avec un microscope optique équipé d'une lumière polarisée. C'est un examen simple, mais qui nécessite une grande expertise ; il ne se pratique que dans certains laboratoires (souvent hospitaliers). La difficulté première est l'identification fiable des cristaux observés. En effet, on peut trouver 45 espèces cristallines différentes dans les urines. Chaque espèce peut se présenter sous plusieurs formes, parfois différentes les unes des autres.

La cristallurie permet de déterminer :

- l'aspect des cristaux, leur nombre par millimètre cube (un nombre élevé traduit un risque de lithiase) et leurs tailles, moyenne et maximale ;
- le nombre d'agrégats de cristaux par millimètre cube et leurs tailles et la fréquence de leur présence dans des prélèvements répétés ;
- le volume cristallin global, résultant du nombre et de la taille des cristaux ainsi que du nombre et de la taille des agrégats.

L'ANALYSE DES CALCULS

Quel que soit le mode de découverte de la lithiase, il est indispensable de recueillir tout ou une partie d'un calcul lorsqu'il a été éliminé ou extrait par l'urologue afin de l'analyser.

L'analyse doit être effectuée systématiquement. Au terme de cette observation, le biologiste expert dégage des informations qui orientent vers la cause de la lithiase et peuvent permettre de comprendre comment s'est formé le calcul.

Comment le recueillir ?

Avec une cuillère dans la cuvette des toilettes ou bien avec un filtre à café permettant de tamiser les urines. Il faut conserver le(s) fragment(s) au sec, dans un petit récipient propre, sans coton ni compresse, sans l'avoir nettoyé au préalable et à température ambiante.

Depuis une vingtaine d'années, l'analyse des calculs a beaucoup évolué¹. Antérieurement basée sur des réactions chimiques, cette analyse classique a été jugée comme insuffisamment précise. Grâce à l'évolution des méthodes, de la technicité des appareils et de l'informatique, l'identification des constituants des calculs est entrée dans une ère moderne où l'expertise du biologiste est essentielle au clinicien.

L'analyse des calculs comporte deux étapes complémentaires :

1. L'étude morphologique.
2. L'analyse physico – chimique permettant l'identification des constituants.

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

Qu'il soit minéral ou organique, chaque composant d'un calcul possède sa propre structure solide (cristalline ou non), ayant une configuration bien définie en trois dimensions. Les cristaux d'un même constituant ont une disposition propre de leurs atomes constitutifs, ainsi que des degrés d'hydratation spécifiques.

1. C'est grâce au travail remarquable du docteur Michel Daudon (Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Tenon, Paris) que d'immenses progrès dans la compréhension de la formation des calculs ont été réalisés ces dernières années.

L'examen lui-même

L'analyse du calcul commence par l'examen de l'échantillon entier¹, la description fine de sa forme, de sa surface, de sa couleur, de l'existence ou non de parties caractéristiques de surface et par les mesures de ses dimensions et de son poids.

Puis l'échantillon est cassé dans un mortier en agate et sa résistance mécanique est évaluée.

L'examen de la section permet de mettre en évidence les éléments suivants :

- les différentes couches de croissance ;
- le noyau, ou *nucléus*, à l'origine de la première cristallisation et dont la nature peut être différente de celle des couches périphériques ;
- des cryptes internes, avec ou sans restes bactériens (en cas d'infection).

Les conclusions

Cette étude permet une classification morphologique du calcul permettant d'en préciser la cause en fonction de ses constituants. Selon différents critères, le calcul est typé. La classification actuelle comporte 7 types divisés en 22 sous-types.

L'intérêt est de relier la structure du calcul, en tenant compte de sa composition, aux causes métaboliques, ou infectieuses, ou nutritionnelles, ou génétiques qui ont conduit à sa formation.

ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE DES CONSTITUANTS

Au cours de l'étude morphologique, le biologiste prévoit les zones qui seront prélevées afin d'identifier les composants de chacune des parties. L'identification de ces constituants a été longtemps réalisée par des techniques de diffraction des rayons X. Les spectroscopies moléculaires les ont maintenant remplacées.

La spectroscopie infrarouge

Elle s'est imposée comme la méthode de référence. Elle permet de dépister les causes, même rares ou peu fréquentes de lithiase et de donner une orientation diagnostique selon un contexte clinique particulier.

1. Le site internet <http://www.herringlab.com/photos/index.html> expose des photographies montrant les multiples formes, couleurs des calculs.

Son principe

Il repose sur l'interaction entre les rayonnements infrarouges ayant des énergies, et donc des longueurs d'ondes définies, et l'échantillon à étudier. Cette interaction entraîne des « vibrations » entre les atomes des molécules constituant les calculs.

L'interprétation

Grâce à un traitement mathématique et informatique, les vibrations sont converties en « spectre ». Le spectre représente l'intensité de la vibration mesurée en fonction des longueurs d'onde des rayonnements infrarouges. On réalise l'enregistrement de bandes de vibrations dont les positions et les intensités sont caractéristiques d'un constituant donné. Le spectre d'un composé correspond à sa « carte d'identité ». Un spectre complexe est obtenu s'il s'agit d'un calcul à multiples composants. Il correspond à la somme des spectres de chacune des structures constitutives. Le biologiste peut identifier chacun des constituants et apprécier leurs teneurs respectives. On peut ainsi déceler des constituants minoritaires représentant moins de 5% de la composition globale du calcul.

Les résultats

La méthode permet d'identifier une centaine de substances cristallines. En France, les principaux composants des calculs et leurs fréquences sont les suivants.

Composés inorganiques présents dans plus de 85 % des calculs

Oxalate de calcium (72%) sous forme monohydratée (whewellite¹) (51%) ou dihydratée (weddelite) (21%).

Phosphates de calcium (14%) ; 11% sous forme de phosphate de calcium carbonaté cristallisé (carapatite).

Phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) (1%).

Carbonate de calcium anhydre (calcite) (0,1%).

Composés organiques présents dans 13 % des calculs

Purines (acide urique, urates, dihydroxyadénine, xanthine) (11%).

Cystine (1%).

Autres (médicaments, protéines) (1%).

Quelques exemples d'analyse de calculs

Comme le montrent les quatre exemples suivants, la confrontation de l'étude morphologique et de l'analyse physico-chimique permet d'orienter le diagnostic.

1. Whewellite, wedwellite, carapatite, struvite, calcite, ... sont les termes utilisés par les spécialistes pour classer les minéraux selon leur composition chimique.

<i>Etude morphologique du calcul</i>	<i>Composant principal</i>	<i>Orientation diagnostique</i>
Surface bourgeonnante, de couleur claire	Oxalate de calcium monohydraté 100%	Hyperoxalurie primitive
Couleur jaune pâle, légèrement translucide, d'aspect cireux ou de bonbon au miel	Cystine 100%	Cystinurie
Surface bosselée et brillante, d'aspect vernis, avec localement de fines craquelures dans le corps du calcul	Carbapatite 85%	Acidose tubulaire distale
Homogène, rugueux, crayeux, de section concentrique diffuse	Carbapatite 80%	Lithiase secondaire à une infection urinaire

Importance de l'analyse des calculs

L'identification des divers composants et la détermination de l'organisation des couches de croissance du calcul permettent de comprendre son origine et son histoire. C'est une étape essentielle de l'enquête étiologique : un calcul d'apparence clinique simple peut cacher une forme sévère de lithiase génétique ou acquise.

En cas de récurrences, la comparaison des constitutions des calculs successifs permet de comprendre l'évolution de la maladie.

Ces informations aident à ajuster au mieux les conseils diététiques, à adapter le traitement et à prévenir les récurrences.

PRISE EN CHARGE DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE

C'EST UNE URGENCE ! CONDUITE PRATIQUE

Une colique néphrétique peut révéler la maladie ou survenir en cours d'évolution lors d'une récurrence des calculs¹.

A cause de son intensité et sa brutalité, la douleur de la colique néphrétique est une urgence². Soulager rapidement la douleur, classiquement dans un délai inférieur à une heure, est le but initial du traitement.

La colique néphrétique est l'une des urgences les plus fréquentes pour les médecins généralistes. Elle représente environ 2% des admissions en service d'urgence. Son traitement d'urgence est commun à toutes les Lithiases, quelle que soit leur cause.

Comment sont organisées les urgences en France ?

Plusieurs possibilités sont offertes

- Contacter le médecin traitant qui débutera au plus vite le traitement antalgique et jugera de la nécessité ou non d'un transfert vers un centre hospitalier.

1. Lorsque la maladie lithiasique est connue, le patient doit partir aux Urgences avec ses documents personnels : dernières ordonnances, dernières images radiologiques.

2. Le traitement de la colique néphrétique chez l'adulte a fait l'objet d'un consensus de la Société francophone de Médecine d'Urgence et de l'Association française d'Urologie et la Société de Néphrologie en 1999. Ce traitement a été réactualisé en 2008 par la Société francophone de Médecine d'urgence. <http://www.sfm.u.org/documents/consensus/PUROL324-1.pdf>.

- Appeler le centre 15¹ qui, en fonction des signes cliniques, enverra un médecin généraliste au domicile ou une ambulance plus ou moins médicalisée pour transfert vers un centre hospitalier.
- Se rendre directement à l'accueil du service d'urgences de l'hôpital le plus proche.

S'il s'agit d'un enfant

Il est conseillé aux parents de l'emmener directement vers l'hôpital le plus proche et habilité à recevoir des enfants pour une prise en charge adaptée.

Le diagnostic de colique néphrétique étant souvent difficile à établir lorsqu'il s'agit de la première crise, les parents consultent parfois en première intention le pédiatre ou le médecin traitant. En cas de doute diagnostique, le médecin peut demander la réalisation d'une échographie de l'abdomen en urgence, en ville ou à l'hôpital.

Quels sont les premiers gestes ?

Dès l'arrivée du patient, quel que soit son âge, l'infirmière et/ou le médecin d'accueil vont rapidement :

1. Evaluer la douleur

Cette évaluation se fait à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation visuelle analogique ou numérique par l'adulte, le grand enfant. S'il s'agit d'un enfant, la douleur peut être auto-évaluée à l'aide d'une échelle des visages ou évaluée par les soignants selon son comportement.

2. Rechercher des éléments cliniques de gravité

- la grossesse ;
- une fièvre importante ;
- des signes d'infection ;
- une diminution, voire une absence d'urine ;
- un rein unique ;
- un rein transplanté ;
- un traitement immunosuppresseur ;
- une anomalie anatomique de l'appareil urinaire.

3. Rechercher des signes biologiques de gravité

- Une infection urinaire par un examen des urines par bandelette urinaire. En cas de doute, un examen bactériologique complet des urines est demandé. L'augmentation

1. Le centre 15 uniquement dédié aux urgences est disponible 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Un médecin régulateur répond à l'appel et peut : - donner un simple conseil médical ; - envoyer un moyen de transport (pompiers, ambulance) pour amener le patient à l'hôpital ; - déléguer un médecin de garde auprès du malade ; - envoyer un Smur (structure mobile d'urgence et de réanimation) pour une prise en charge immédiate.

du nombre des globules blancs découvert sur la numération formule sanguine et une augmentation du taux sanguin de la protéine C réactive signent un syndrome infectieux.

- Une altération de la fonction rénale par un dosage de la créatinine sanguine.

Les signes de gravité modifieront la prise en charge et pourront nécessiter l'hospitalisation d'urgence en milieu urologique. Un drainage des cavités rénales en urgence peut s'imposer en cas d'anurie ou de pyélonéphrite aiguë obstructive.

4. Mettre en route le traitement de la douleur

5. Prescrire des examens radiologiques en urgence

Une tomographie axiale hélicoïdale chez l'adulte ; le couple Radiographie-Echographie chez l'enfant.

Ces examens peuvent également mettre en évidence des signes de gravité : des calculs bilatéraux ; un calcul volumineux ; une obstruction. Inversement, ils peuvent suggérer la possibilité d'expulsion spontanée si la taille du calcul est inférieure à 6 millimètres.

Faut-il hospitaliser ?

Dans quelles circonstances et où ?

- si le patient présente des signes de gravité : dans un service d'urologie ;
- si la patiente est enceinte : dans un service de gynécologie-obstétrique ;
- s'il s'agit d'un patient de moins de 18 ans : dans un service de pédiatrie ;
- si la colique néphrétique n'est pas suffisamment soulagée par le traitement classique initial : dans une Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD).

TRAITER LA DOULEUR

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont, depuis plus de 25 ans, le traitement de référence et de première intention de la colique néphrétique. Trois quarts des patients recevant ces traitements sont soulagés en moins d'une heure.

Comment agissent-ils ?

Ils diminuent le flux sanguin dans les reins, la filtration des urines, l'hypertension dans le bassin, la contraction des muscles des voies urinaires.

Quels sont les médicaments utilisés ?

S'il n'y a pas de contre-indications

- le kétoprofène¹, initialement par voie intraveineuse et jusqu'à ce que la douleur cède ; son action est habituellement rapide, en quelques minutes ;
- s'il n'y a pas d'abord veineux possible, le diclofénac² par voie intramusculaire peut être utilisé, mais son délai d'action sur la douleur est plus long.

Il n'est pas recommandé d'associer deux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chez l'enfant ?

Ces médicaments peuvent être utilisés, mais les doses doivent être adaptées au poids et à l'âge.

Leurs contre-indications

- la grossesse ;
- l'obstruction d'un rein unique ou l'obstruction des deux reins ;
- une insuffisance rénale sévère ;
- une infection urinaire et en particulier une pyélonéphrite avec obstruction.

Les antalgiques non morphiniques

En cas de douleur faible à modérée, il est possible d'utiliser un antalgique comme le paracétamol³ ou un antispasmodique (phloroglucinol⁴).

Les antalgiques morphiniques

Quand sont-ils utilisés ?

- d'emblée, en cas de contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- secondairement, si le patient n'est pas suffisamment et rapidement soulagé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'où l'importance d'évaluer régulièrement la douleur.

1. Profénid® - 2. Voltarène® par exemple - 3. Parfalgan® par exemple - 4. Spasfon® par exemple.

Lesquels ?

Le recours à la morphine titrée (administration répétée de doses de morphine à action rapide) est justifiée et permet de calmer correctement la douleur.

En fonction de la douleur, le médecin peut proposer au patient de gérer lui-même le traitement, ce qu'on appelle « autogestion » de la douleur. La morphine est perfusée de façon continue à l'aide d'une pompe ; le patient a la possibilité de s'administrer lui-même, grâce à un bouton-poussoir, une dose supplémentaire en cas d'accès douloureux et ou de douleurs plus intenses.

La prescription de morphine nécessite une surveillance à l'hôpital en raison des effets secondaires éventuels (nausées, vomissements, constipation, ralentissement des mouvements respiratoires) qui demandent une prise en charge adaptée et rapide.

Chez l'enfant

Les antalgiques morphiniques peuvent être utilisés. Les doses doivent être adaptées selon l'âge et au cas par cas.

Autres traitements possibles ?

Plusieurs études tentent de montrer l'intérêt de molécules ayant un rôle relaxant sur les muscles de l'uretère afin d'accélérer l'élimination de fragments présumés expulsables. Il s'agit des alpha-bloquants¹ et des inhibiteurs calciques². Mais aucun n'a encore reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour traiter une colique néphrétique.

Bains chauds, hydroposturothérapie, vibrations mécaniques sont efficaces chez certains patients.

Situations particulières

La grossesse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés dès le deuxième trimestre.

Ils sont strictement contre-indiqués au troisième trimestre de la grossesse.

Des antispasmodiques sont utilisés.

1. Tamsulosine® par exemple - 2. Nifépidine® par exemple.

Les patients en insuffisance rénale

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués.

Les antalgiques morphiniques sont utilisés d'emblée, les doses étant adaptées au stade de l'insuffisance rénale. Les corticoïdes sont parfois utilisés.

Le patient âgé

Les doses sont adaptées au cas par cas.

LES BOISSONS

Elles sont limitées pendant la durée des périodes douloureuses.

Cependant, il faut éviter une déshydratation ; la mise en place d'une hydratation par voie intraveineuse est parfois nécessaire.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE APRÈS LA CRISE

L'expulsion spontanée d'un calcul peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. La capacité d'expulsion dépend de sa taille, de sa localisation et de sa nature. Environ 10 à 20% des calculs nécessitent une prise en charge urologique.

Le retour à domicile est-il possible ?

Que le calcul ait ou non été éliminé, le retour à domicile peut être proposé si le patient :

- est bien calmé par le traitement ;
- ne présente pas de complications ;
- n'a pas de pathologie pouvant être aggravée, comme une insuffisance rénale préexistante.

Quel traitement si le patient n'a pas encore éliminé son calcul ?

Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale est poursuivi durant 7 jours en association avec un médicament protecteur gastrique¹.

En cas de contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques non morphiniques² sont prescrits.

1. Omeprazole (Mopral[®]) par exemple.

2. Tramadol (Topalgic[®]) par exemple.

Suivi médical

Si les examens radiologiques n'ont pas été réalisés dans le service des urgences ou si le médecin désire un contrôle rapide, une imagerie est recommandée entre la 12^{ème} et la 48^{ème} heure. Si le patient est un enfant, il est recommandé de faire pratiquer les examens par un radiologue expérimenté en pédiatrie.

RECOMMANDATIONS¹ AUX PATIENTS NON HOSPITALISÉS OU A LEUR RETOUR A DOMICILE

1. Poursuivre le traitement prescrit. Ne pas modifier les doses sans avis médical.
2. Tamiser les urines au travers d'un grand filtre à café et conserver tous les calculs ou les fragments expulsés. Calculs ou fragments doivent être apportés au médecin.
3. Boire normalement en répartissant bien les prises au cours de la journée. Manger normalement.
4. Mesurer la température tous les matins.
5. Consulter un médecin en urgence en cas de :
 - fièvre à 38° C ou plus
 - frissons
 - vomissements ;
 - réapparition ou modification de la douleur
 - malaise ;
 - urines rouges
 - absence d'urines pendant 24 heures.
6. Faire les examens prescrits et apporter les résultats à la consultation.

Attention !

La disparition de la douleur ne signifie pas guérison.

Il est indispensable de faire tous les examens demandés, notamment les examens radiologiques et d'avoir un suivi régulier en consultation.

Des mesures générales comme l'augmentation de la diurèse en augmentant la quantité de boissons et une alimentation variée et équilibrée sont conseillées avant que la cause de la lithiase ne soit déterminée. Lorsque la cause de la maladie lithiasique sera établie, des mesures spécifiques thérapeutiques seront établies conjointement par le néphrologue, l'urologue éventuellement, et le(a) diététicien(ne).

1. Ces recommandations, énumérées dans un document écrit, doivent être aussi être expliquées oralement au patient et à l'entourage.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE D'UNE LITHIASE URINAIRE

LE TRAITEMENT DE FOND

La base du traitement est la dilution des solutés contenus dans l'urine grâce à l'augmentation de la diurèse. L'augmentation de la diurèse est possible en augmentant la quantité de boisson.

La nature de l'eau de boisson recommandée est prescrite par le médecin. En France, les eaux minérales et les eaux de source ont des teneurs en ions différentes, notamment en calcium et en bicarbonate de sodium permettant ainsi de répondre à plusieurs indications spécifiques.

A cette augmentation essentielle de la quantité de boissons, un traitement associant des mesures hygiéno-diététiques et éventuellement la prise de médicaments doit être adapté à chaque type de lithiase.

Le traitement spécifique des calculs d'oxalate de calcium est détaillé dans la partie Hyperoxaluries primitives.

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE D'UNE LITHIASE URINAIRE

La prise en charge urologique des calculs urinaires a été considérablement modifiée dans les années 1980. Avec l'apparition des méthodes de fragmentation (lithotritie¹ par ondes de choc générée à l'extérieur de l'organisme) et avec le développement des techniques endo-urologiques (néphrolithotomie percutanée et urétérorénoscopie), la chirurgie ouverte² est presque abandonnée.

Depuis une trentaine d'années, plus de 50% des calculs ont été traités efficacement par lithotritie extra-corporelle. Les progrès techniques sont responsables de l'essor de l'urétérorénoscopie souple associée au laser Holmium-YAG. Les indications de la néphrolithotomie percutanée sont restreintes.

Toutes ces techniques sont dites « mini-invasives » parce qu'elles n'agressent pas, ou agressent beaucoup moins l'organisme que la chirurgie ouverte.

Le choix de la technique urologique doit être bien réfléchi, prenant en compte plusieurs facteurs :

- caractéristiques des calculs : nature, nombre, taille, localisation (dans le rein ; dans l'uretère et à quel niveau? lombaire, iliaque, pelvien ; dans la vessie), composition, dureté ;
- caractéristiques des voies urinaires : disposition anatomique des cavités rénales ; malformations associées ; dilatation, rétrécissement, obstruction ;
- caractéristiques du patient : âge, état général, grossesse, obésité sévère, pathologies associées.

Le choix dépend aussi des équipements dont dispose l'urologue.

1. Du grec *lithos* pour pierre et *terere* pour broyer. Le terme de lithotripsie est également employé.

2. La chirurgie ouverte nécessite une ouverture large de la peau et de la région lombaire pour accéder au rein, impose une hospitalisation prolongée et une longue convalescence.

Plusieurs de ces techniques peuvent être utilisées par l'urologue, soit successivement selon les caractéristiques des calculs lorsqu'ils récidivent, soit de façon combinée comme par exemple l'urétéroréno-scopie souple suivie d'une néphrolithotomie percutanée si besoin.

SURVEILLER LE CALCUL PRÉPARER LE PATIENT

C'est la première étape du traitement. Rythme et durée de la surveillance sont adaptés au cas par cas.

L'imagerie permet :

- de suivre la descente du calcul dans les voies urinaires ;
- de dépister une obstruction à différents étages des voies urinaires se traduisant par la dilatation des cavités rénales ou de l'uretère.

Si la taille du calcul (un diamètre supérieur à 5-6 millimètres) ne peut laisser espérer une élimination spontanée, il faut recourir à l'une des techniques urologiques. L'obstruction des voies urinaires est une urgence thérapeutique.

La prise en charge urologique impose d'avoir réalisé deux examens :

- Un examen cytbactériologique des urines. En cas d'infection, une antibiothérapie adaptée au germe est instituée. Les urines doivent être stériles lors du geste urologique. Le traitement antibiotique est poursuivi quelques jours après l'intervention.
- Une étude de la coagulation sanguine. En cas d'anomalie, des consignes thérapeutiques sont données par l'anesthésiste et/ou le spécialiste d'hématologie. Un traitement anticoagulant éventuel est arrêté temporairement avant l'intervention.

LA LITHOTRITIE EXTRA-CORPORELLE

La technique

Elle a pour but d'obtenir la fragmentation du calcul, quelle que soit sa localisation, et son élimination par les voies naturelles. C'est une technique non sanglante, non invasive et efficace. La fragmentation des calculs est réalisée par des ondes de choc créées à l'extérieur du corps par une machine, appelée lithotriporteur extracorporel, dont il existe plus de trente modèles différents¹. Ces machines diffèrent par leur système de repérage des calculs et par leur générateur d'ondes de choc. Le repérage radiologique ou écho-

1. Le patient n'est plus plongé dans une cuve d'immersion nécessaire sur les premiers lithotripteurs.

graphique précis du calcul est une étape essentielle. Le lithotriporteur envoie des ondes de choc répétées, centrées sur le calcul, à une fréquence régulière. Les ondes de choc, émises pendant un temps très court, libèrent une énergie qui fragmente les calculs. L'intensité des ondes doit être suffisante pour permettre la fragmentation du calcul.

Le patient adulte¹ peut être traité sans anesthésie en ambulatoire ou sous anesthésie locale en hospitalisation de jour. Il doit rester immobile afin que les ondes de choc n'atteignent que la lithiase, et non le tissu rénal voisin. Cette contrainte explique pourquoi, chez le jeune enfant, la séance est réalisée sous anesthésie générale.

La nature du calcul définit sa résistance aux ondes de choc. Il faut que les calculs soient suffisamment friables pour être fragmentés en minimes fragments.

Certains calculs sont très résistants, ce qui rend la fragmentation difficile et les résultats aléatoires.

La surveillance

Les petits fragments sont éliminés par les voies naturelles du rein vers l'uretère, puis la vessie. Il faut que tous les conduits urinaires soient perméables, sans obstacle, pour que les fragments puissent être éliminés sans douleur. L'élimination des fragments peut être facilitée par les médicaments alpha-bloquants.

Les patients sont informés que leurs urines peuvent contenir un peu de sang, quelques heures à quelques jours après la lithotritie et des fragments de calculs ; ils doivent filtrer leurs urines et garder le « sable » pour analyse.

Des examens radiologiques faits dans les 8 jours recherchent la présence d'éventuels fragments résiduels pouvant obstruer les voies urinaires. Si le calcul n'est pas suffisamment fragmenté après une première séance, il est possible de répéter une deuxième séance de lithotritie. L'intervalle entre les séances dépend de la localisation, allant jusqu'à 3 semaines si le calcul est dans le rein, à quelques jours si le calcul est dans l'uretère. Un fragment résiduel nécessite parfois l'utilisation d'une autre technique urologique.

Cependant, les calculs de grande taille, les calculs dont la densité mesurée par la tomodensitométrie est élevée, les calculs multiples ne sont pas de bonnes indications à la lithotritie extracorporelle.

1. Le patient a reçu une information éclairée. Une fiche d'information destinée aux patients est proposée par le Comité Lithiase de l'Association française d'urologie sur le site <http://www.urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/lithotritie-extracorporelle.html>.

Chez l'enfant

C'est souvent le traitement de première intention d'une lithiase et c'est un traitement efficace en raison de la malléabilité des voies urinaires qui permet la progression et l'élimination de fragments volumineux.

L'anesthésie générale permet de contrôler la douleur et les mouvements durant la séance. La présence d'une équipe d'anesthésie pédiatrique est par conséquent nécessaire. L'adaptation des appareils de lithotritie à la petite taille des enfants, la prise en charge des complications éventuelles par un urologue pédiatre sont des éléments essentiels. L'absence de l'un de ces éléments contre-indique la séance.

Les contre-indications

La grossesse est une contre-indication absolue en raison des risques d'irradiation lors du repérage radiologique et de lésions du fœtus par les ondes de choc. Un test de grossesse doit être réalisé en cas de doute sur une éventuelle grossesse.

L'Hyperoxalurie primaire de type 1 est une contre-indication relative en raison de la néphrocalcinose souvent associée. Une séance de lithotritie extracorporelle sur un rein présentant une néphrocalcinose peut conduire à une dégradation importante et non réversible de la fonction rénale.

L'URÉTÉROSCOPIE L'URÉTÉRORÉNOSCOPIE SOUPLE

Les techniques

L'urétéroscopie est pratiquée depuis de nombreuses années. Un appareil endoscopique de très petit diamètre est introduit dans l'urètre jusque dans la vessie. Sous contrôle radiologique, l'urétéroscopie est ensuite introduit dans l'uretère et progresse jusqu'au calcul. L'utilisation d'un urétéroscopie rigide permet d'introduire les ultrasons, ou un système pneumatique, ou la fibre laser pour fragmenter le calcul ainsi qu'une sonde à panier permettant de capturer le calcul.

Mais cette rigidité ne permet pas d'explorer une architecture aussi complexe que les voies urinaires supérieures. L'avènement d'un appareillage souple (dont l'extrémité recourbée par une commande est actionnée par l'opérateur), la miniaturisation, l'amélioration de la visibilité, l'introduction du laser, permettent maintenant de traiter tous les calculs, même ceux situés dans les calices, dans des coins inaccessibles. Le laser, seule

méthode possible de fragmentation avec les urétérorénoscopes souples, permet de traiter tous les calculs. Les ultrasons et le système pneumatique trop volumineux, trop rigides ne peuvent être utilisés. Les fragments sont récupérés à l'aide d'une sonde à panier.

L'urétérorénoscopie souple couplée au laser Holmium-YAG est reconnue actuellement comme la technique majeure, dans certaines indications (calculs d'oxalate de calcium par exemple).

Les suites

Si la fragmentation a été difficile et qu'il reste des fragments, une sonde de drainage interne des urines (dite double J) urétérale est laissée en place. Elle est retirée en hospitalisation de jour sous anesthésie locale une semaine plus tard après une radiographie de contrôle. La sonde double J entraîne des désagréments (envies fréquentes d'uriner et des sensations de pesanteur).

Si l'extraction du calcul a été réalisée facilement en un seul bloc ou si la fragmentation n'a pas été laborieuse, il n'est pas obligatoire de mettre une sonde de drainage ; l'absence de sonde est plus confortable pour le malade. Une seconde intervention est programmée pour enlever les fragments restants.

Chez l'enfant

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

LA NÉPHROLITHOTOMIE PERCUTANÉE

La technique

L'intervention consiste à pénétrer dans les cavités du rein (néphro) pour fragmenter (lithotomie) un calcul situé dans les cavités du rein en passant au travers de la peau (percutané). Elle est réalisée sous anesthésie générale.

En associant radioscopie et échographie, l'urologue repère le calcul. Le rein est ponctionné au niveau d'un calice. Un tube appelé néphroscope est introduit dans le trajet de la ponction et arrive au contact du calcul.

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 (ce qui justifie le choix de cette technique), une sonde de lithotritie endocorporelle (mécanique, ultra-sons ou laser) introduite dans le néphroscope permet de fragmenter le calcul et d'aspirer les fragments. Il est essentiel de retirer la totalité des fragments.

En fin d'intervention, une sonde de drainage peut être laissée 48 heures pour que les urines s'écoulent facilement.

Les risques

La néphrolithotomie percutanée expose plus que les autres aux risques :

- d'infection ; le geste chirurgical est effectué sous couverture antibiotique qui, dans certains cas, est débutée quelques jours avant et poursuivie quelques jours après l'intervention ;
- de saignement ; un saignement pendant l'intervention est contrôlé par les radiologues qui obturent en urgence le vaisseau qui saigne.

LE SUIVI

Le patient est revu par l'urologue en consultation un mois après le traitement avec une radiographie de l'abdomen sans préparation et une échographie des reins et des voies urinaires. Une nouvelle intervention urologique en cas de lithiasie résiduelle peut s'imposer.

Comment évaluer les résultats ?

Le succès est défini par l'absence de fragment résiduel sur l'imagerie faite 3 mois après le geste urologique.

Même s'il n'y a plus de calcul, la surveillance associant obligatoirement urologue et néphrologue est fondamentale, car le risque de récurrence existe, que la cause du calcul soit une pathologie lithiasique héréditaire ou non.

Tout patient ayant eu un traitement urologique doit être adressé à son médecin traitant ou à un néphrologue dans les 2 ou 3 mois. Pendant ces quelques mois, le patient augmente ses apports hydriques en buvant de l'eau du robinet dans un premier temps. Le médecin adaptera secondairement si nécessaire la composition de l'eau de boissons.

Si le patient n'a pas encore bénéficié de « bilan de débrouillage », permettant d'orienter vers la cause de la lithiase, ce bilan est pratiqué 8 à 12 semaines après l'intervention, délai nécessaire pour que ce bilan soit interprétable.

Tous les fragments ou calculs obtenus seront envoyés par l'urologue pour une analyse morpho-constitutionnelle par spectrophotométrie infrarouge. Les résultats seront adressés au médecin prenant en charge le patient.

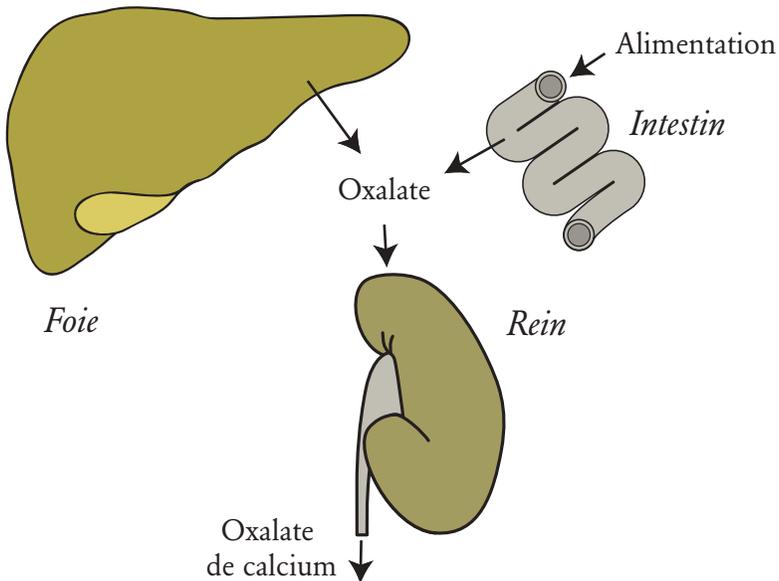
La surveillance radiologique régulière, annuelle, bisannuelle, voire trisannuelle, est indispensable.

LES DIFFÉRENTES FORMES D'HYPEROXALURIE

Quelles sont les causes de l'hyperoxalurie ?

Augmentation de l'élimination d'oxalate dans les urines.

L'oxalate est un déchet métabolique et sa principale voie d'excrétion est le rein. Il se lie avec le calcium pour former de l'oxalate de calcium, très peu soluble dans les urines. Son élimination excessive dans les urines provoque la formation de calculs dans les reins et les voies urinaires.



L'oxalate normalement éliminé par les urines a une double origine, exogène c'est-à-dire apporté par l'alimentation et endogène c'est-à-dire synthétisé dans le foie. La production endogène est la principale source de l'oxalate éliminé par les urines.

Quelles sont les causes de l'hyperoxalurie ?

L'élimination excessive d'oxalate de calcium dans les urines peut être la conséquence :

- de la production excessive d'oxalate due à une anomalie héréditaire de l'un des trois enzymes dont le déficit est responsable d'une Hyperoxalurie primitive (sujet de ce livret) ;
- d'une maladie acquise ou d'une intoxication, responsables d'une Hyperoxalurie secondaire.

LES HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Jusqu'à présent, trois types sont connus.

Ce sont des maladies lithiasiques (c'est-à-dire produisant des calculs rénaux) chroniques, généralement sévères¹.

Ce sont des maladies héréditaires. Leur transmission dans les familles est autosomique récessive et donc favorisées par la consanguinité. Elles sont dues respectivement à des mutations de l'un des gènes codant pour des enzymes participant au métabolisme de l'oxalate.

Ce sont des maladies rares (1 naissance sur 120.000 en France).

Hyperoxalurie primitive de type¹

C'est la forme d'Hyperoxalurie primitive la plus fréquente (85% des patients).

C'est la forme la plus sévère, évoluant toujours (en l'absence de traitement) vers l'insuffisance rénale terminale.

C'est la plus sévère de toutes les maladies lithiasiques en raison de la survenue, lorsque les reins ne peuvent plus assurer leur fonction d'épuration :

- d'une néphrocalcinose et de lithiases, l'oxalate de calcium se déposant dans les reins ;
- d'une oxalose systémique, l'oxalate de calcium se déposant dans la quasi totalité des organes et tissus.

Le déficit enzymatique responsable a fait l'objet de nombreuses études et est maintenant bien compris.

1. En France, l'Hyperoxalurie primitive est une affection de longue durée (ALD) nécessitant un traitement prolongé ouvrant droit à la prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie (mais seulement pour les soins et les traitements en lien avec la maladie). Lors de l'établissement du protocole de soins ouvrant droit à la prise en charge, le médecin doit cocher la case « ALD 30 liste ». En effet, l'Hyperoxalurie primitive est reconnue au titre des « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ».

Hyperoxalurie primitive de type 2

Elle est plus rare que la précédente (5% des patients en Europe, davantage en Asie).

L'évolution est plus lente et moins sévère que la précédente, mais la maladie peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

L'anomalie génétique et le déficit enzymatique sont maintenant identifiés.

Hyperoxalurie primitive de type 3

L'anomalie génétique responsable n'a été que récemment identifiée. Elle est plus fréquente que l'Hyperoxalurie primitive de type 2 en Europe (10% des patients). Jusqu'à présent l'insuffisance rénale n'a été qu'exceptionnellement rapportée.

LES HYPEROXALURIES SECONDAIRES

Une Lithiase avec hyperoxalurie peut survenir dans différentes situations pathologiques. La quantité d'oxalate éliminée dans les urines est souvent moindre que dans les Hyperoxaluries primitives. L'évolution peut cependant être sévère, progressant parfois vers l'insuffisance rénale terminale.

Hyperoxalurie par apports alimentaires excessifs en oxalates

Les erreurs alimentaires importantes sont rarement mises en cause.

Les apports alimentaires comme la rhubarbe ou de grandes quantités d'épinards peuvent être une source importante d'oxalate pour l'organisme. Les autres végétaux classiquement riches en oxalate sont l'oseille, les bettes, les caramboles, le thé et les fruits secs (noix diverses). Le cacao, notamment sous forme de chocolat noir est une source alimentaire majeure d'oxalate dans les pays occidentaux. Enfin, les comprimés de vitamine C représentent une source indirecte d'oxalate.

Normalement, l'oxalate présent dans le tube digestif est réabsorbé par la paroi de l'intestin et passe ensuite dans le sang. La faible quantité d'oxalate alimentaire effectivement absorbée par l'intestin est le fruit de deux facteurs, d'une part la présence d'*Oxalobacter formigenes* qui dégrade l'oxalate et d'autre part la présence de calcium apporté par l'alimentation.

*Hyperoxalurie par disparition d'*Oxalobacter formigenes**

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.

La destruction de la bactérie peut être provoquée par la prise prolongée d'antibiotiques. C'est la situation rencontrée au cours d'une maladie génétique, la mucoviscidose, une antibiothérapie prolongée étant rendue nécessaire par les infections pulmonaires répétées.

De ces faits a résulté l'idée de colonisation à long terme du tube digestif par *Oxalobacter formigenes* dans le but d'augmenter la destruction de l'oxalate dans l'intestin. Cette approche thérapeutique n'a jusqu'à présent pas donné de résultats positifs dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Hyperoxalurie par absorption anormale des graisses

Normalement, la présence de calcium dans l'alimentation est à l'origine de complexes oxalo-calciques dans le tube digestif qui ne peuvent être absorbés par la paroi intestinale, et sont par conséquent éliminés dans les selles.

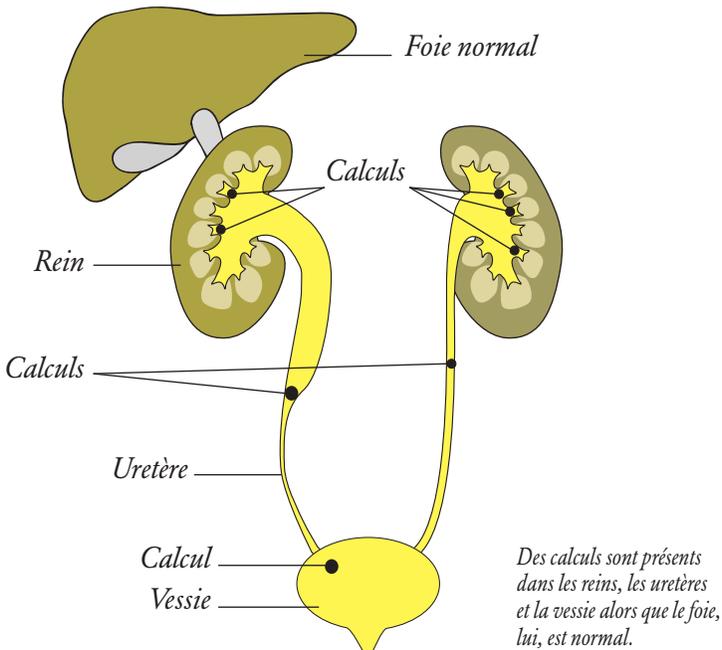
S'il y a des acides gras « libres » dans le côlon, ils se lient avec le calcium, permettant à l'oxalate de ne pas être éliminé par les selles et d'être absorbé par la paroi intestinale.

Des troubles de l'absorption des graisses au niveau de l'intestin grêle, alors que le côlon est normal, peuvent être dus à :

- des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grêle ;
- des résections étendues de l'intestin grêle ;
- certaines des interventions chirurgicales du tube digestif, actuellement proposées pour traiter l'obésité (ce qu'on appelle la « chirurgie bariatrique »).

LES ANOMALIES RESPONSABLES DES HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Les manifestations cliniques provoquées par l'élimination urinaire excessive d'oxalate, c'est-à-dire lithiase urinaire, néphrocalcinose, insuffisance rénale, concernent les reins et les voies urinaires. Ce sont les anomalies de trois enzymes hépatiques qui sont respectivement responsables d'une production excessive d'oxalate. Mais le foie, lui, ne présente aucune pathologie.



GÉNÉRALITÉS

Le foie et sa fonction de détoxification

Le foie a un rôle majeur dans l'organisme : il prélève, stocke, transforme les éléments nutritifs permettant de couvrir les besoins énergétiques et la synthèse d'éléments nécessaires à la croissance et au développement. En outre, il a une fonction de détoxification, ce processus par lequel des substances toxiques d'origine interne ou externe, potentiellement dangereuses, sont inactivées (voir Chapitre Le foie).

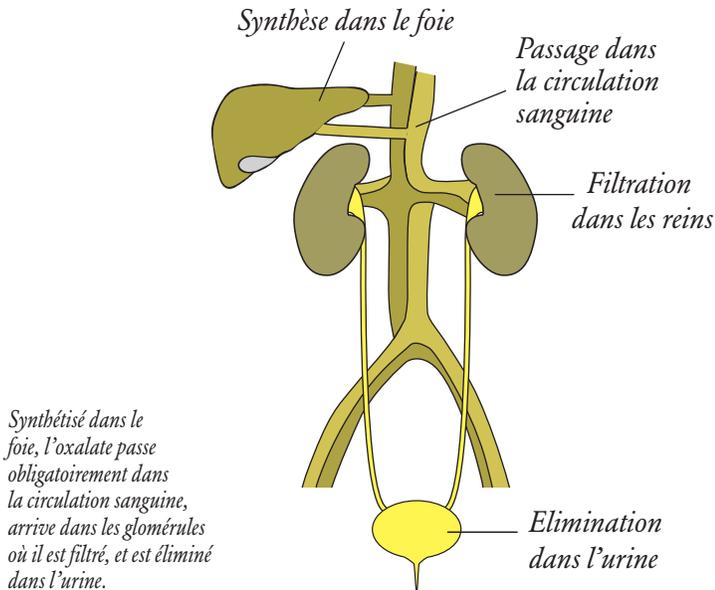
L'oxalate

C'est une substance toxique

L'oxalate est soluble lorsqu'il se combine avec du citrate, du phosphore, du sodium, du potassium ou du magnésium. Il devient insoluble lorsqu'il se combine avec du calcium. Sa capacité à se combiner au calcium en fait un redoutable déchet qui, sous forme d'oxalate de calcium, peut facilement se cristalliser ce qui conduit à la lithiase urinaire et à se déposer dans le tissu rénal ce qui provoque une néphrocalcinose.

Comment est-il éliminé ?

L'oxalate ne peut pas être assimilé par l'organisme.



D'où vient normalement l'oxalate excrété dans les urines ?

Il provient de deux sources.

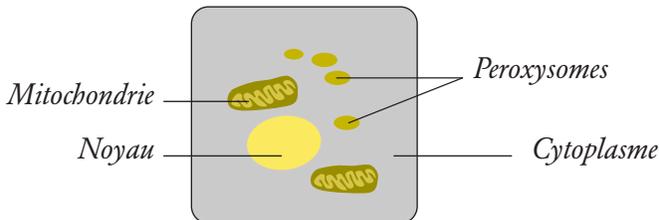
1. Il est inévitablement apporté par les aliments d'origine végétale. Normalement la quantité ingérée est faible. Elle est cependant variable ; un pic d'hyperoxalurie peut survenir quelques heures après un repas.
2. L'oxalate est synthétisé dans le foie, plus précisément dans les cellules hépatiques appelées hépatocytes. Les différentes étapes de cette synthèse, les organites de l'hépatocyte dans lesquelles elle a lieu, les enzymes responsables et les voies métaboliques ont été progressivement identifiés ces dernières années. Mais pas mal d'inconnues persistent encore.

La plus grande partie de l'oxalate excrété dans les urines est d'origine endogène. Une très petite quantité vient du régime alimentaire.

La synthèse de l'oxalate

Où se passe la synthèse ?

Dans la cellule hépatique.



Sur ce schéma sont seulement représentés deux des organites de la cellule : ceux qui jouent un rôle dans le métabolisme de l'oxalate, c'est-à-dire les peroxyosomes et les mitochondries. Les peroxyosomes sont des petites vésicules sphériques, contenant des enzymes, présentes dans le cytoplasme de toutes les cellules ; elles sont très abondantes dans les hépatocytes. Les peroxyosomes sont chargés de la détoxification cellulaire. Les mitochondries, reconnaissables par leur double membrane et par leurs crêtes, sont également nombreuses dans les cellules. Elles sont spécifiquement chargées de plusieurs fonctions : le métabolisme de l'oxygène, source d'énergie, et quelques réactions enzymatiques.

D'où provient l'oxalate ?

L'oxalate provient de la transformation irréversible du glyoxylate sous l'action d'une enzyme, la lactate déshydrogénase (LDH), abondante dans le cytoplasme de la cellule hépatique.

Le glyoxylate

Le glyoxylate est la plaque tournante du métabolisme de l'oxalate.

Il peut être facilement converti en oxalate. Mais normalement, cette production est limitée. Grâce à une stratégie de protection mise en jeu dans le peroxy-some, dans la mitochondrie et aussi dans le cytoplasme, seule une petite partie du glyoxylate est normalement transformée en oxalate éliminé dans les urines.

Ce que l'on sait maintenant

Les Hyperoxaluries de type 1, 2 et 3 sont respectivement dues à un déficit de l'activité d'une enzyme :

- l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) ;
- la glyoxylate/hydroxypyruvate réductase (GRHPR) ;
- la 4-hydroxy-2-cetoglutarate aldolase (HOGA).

On sait aussi que ces déficits sont provoquées par des mutations du gène correspondant (Voir chapitre Gènes).

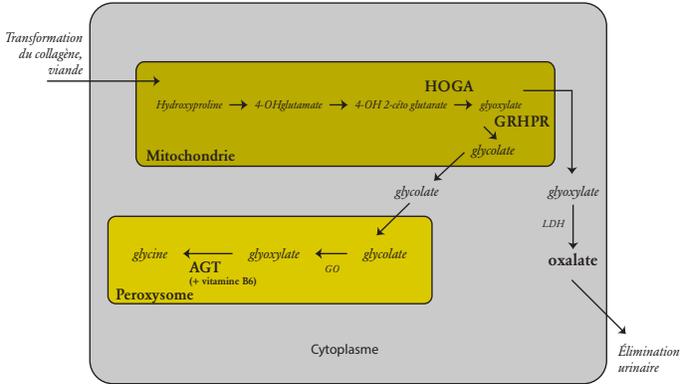
Comme le montrent les deux schémas suivants, le glyoxylate est issu :

- du cycle du glyoxylate dans les peroxysomes,
- et du métabolisme de l'hydroxyproline dans les mitochondries (transformation du collagène et des protéines d'origine animale).

Normalement, l'AGT n'est présente que dans le peroxy-some de la cellule hépatique. Par conséquent, le peroxy-some, riche en AGT, joue un rôle crucial dans la détoxification du glyoxylate. Il protège le cytoplasme de l'accumulation de glyoxylate et de sa transformation secondaire en oxalate.

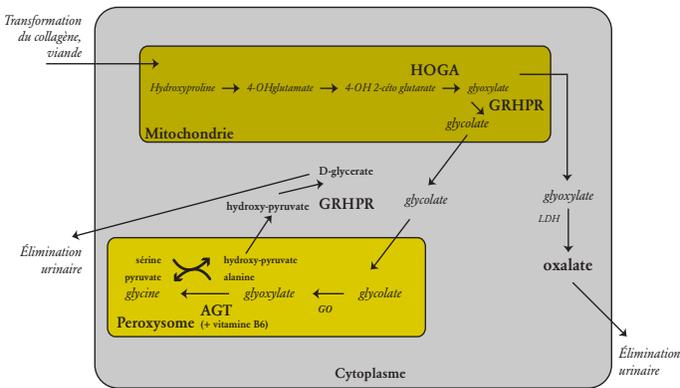
Les deux schémas montrent la complexité des voies normales du métabolisme du glyoxylate dans la cellule hépatique¹. Ils montrent le rôle des trois enzymes dont les anomalies sont respectivement responsables des trois types d'Hyperoxaluries primitives. Ils montrent aussi les lieux d'action des autres enzymes comme la glucose oxydase (ou GO) et la lactate déshydrogénase (ou LDH) qui jouent un rôle important dans ce métabolisme.

1. Ces voies métaboliques n'ont été que progressivement comprises. Plusieurs des étapes ont été découvertes par les études concernant les Hyperoxaluries primitives. La compréhension du déficit en HOGA fait encore l'objet de nombreux travaux.



Ce premier schéma a pour but de préciser le métabolisme de l'hydroxyproline dans la mitochondrie.

1. L'hydroxyproline se transforme en 4 hydroxy-2-céto-glutarate qui devient du glyoxylate sous l'action de l'enzyme HOGA. Puis, sous l'action du second enzyme, la GRHPR, le glyoxylate est réduit en glycolate. Le glycolate entre dans le peroxysome.
2. Dans le peroxysome, le glycolate est transformé en glyoxylate par une enzyme, la glucose oxydase (GO). Le glyoxylate est ensuite « détoxifié » par l'AGT.
3. Seule une petite quantité de glyoxylate est transformée en oxalate par la lactate déshydrogénase (LDH).



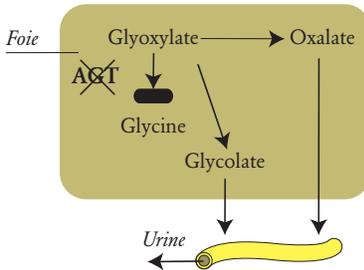
Ce second schéma complète le précédent en précisant le cycle du glyoxylate dans le peroxysome.

1. L'enzyme AGT transforme (comme son nom l'indique : alanine-glyoxylate aminotransférase) non seulement le glyoxylate en glycine, mais aussi l'alanine en pyruvate. Cette réaction nécessite un cofacteur, la pyridoxine (la vitamine B6) pour avoir une activité maximale.
2. Ce schéma montre que l'enzyme GRHPR agit également dans le cytoplasme pour contrôler la production d'oxalate, transformant l'hydroxypyruvate en D-glycérate normalement éliminé dans les urines.

LES DIFFÉRENTES ANOMALIES

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 1 ?

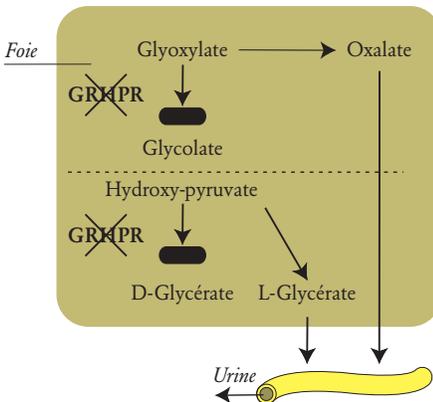
Normalement, l'AGT n'est présente que dans le peroxyssome de la cellule hépatique. Le peroxyssome, riche en AGT, joue un rôle crucial dans la détoxification du glyoxylate. Il protège le cytoplasme de l'accumulation de glyoxylate et de sa transformation secondaire en oxalate. Le déficit de l'enzyme AGT mène à une dysfonction du cycle du glyoxylate dans le peroxyssome.



Le déficit de l'enzyme AGT provoque une production excessive d'oxalate et de glycolate. Il en résulte une élimination accrue d'oxalate et de glycolate.

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 2 ?

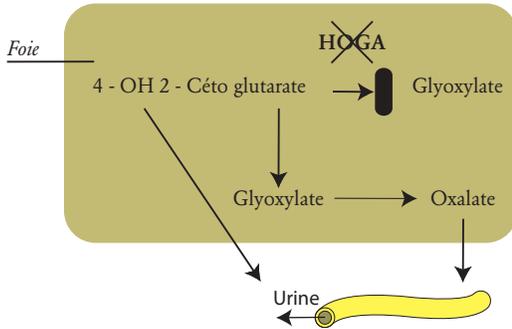
Le déficit de l'activité de l'enzyme GRHPR entraîne une hyperproduction d'oxalate et de L-glycérate. Mais il n'y a pas d'excrétion élevée de glycolate notée dans l'Hyperoxalurie de type 1.



Le déficit de l'enzyme GRHPR dans la mitochondrie, empêchant la transformation du glyoxylate en glycolate, provoque l'hyperproduction de glyoxylate et donc d'oxalate qui sera éliminé dans les urines. Dans le cytoplasme, la voie de l'hydroxypyruvate vers le D-glycérate étant bloquée, l'hydroxypyruvate est transformé en L-Glycérate également éliminé dans les urines.

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 3 ?

La réduction de la fonction de l'enzyme HOGA, impliqué dans le métabolisme de l'hydroxyproline, entraîne la production excessive d'oxalate et de 4-hydroxy-cétoglutarate.



Le déficit de l'enzyme HOGA, bloquant la transformation de l'hydroxyproline en glyoxylate, provoque l'hyperproduction de 4-OH-céto glutarate qui d'une part sera éliminé dans les urines et d'autre part entraîne l'hyperproduction d'oxalate, éliminé massivement dans les urines.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE HYPEROXALURIE PRIMITIVE

Affirmer le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive nécessite la mise en œuvre rapide de plusieurs approches¹.

L'ANALYSE DES CALCULS

Lorsqu'un calcul a été expulsé spontanément ou recueilli par les procédures urologiques, son analyse par des méthodes physiques comme la spectrophotométrie infrarouge est indispensable² (voir Chapitre L'analyse des calculs).

L'analyse immédiate de tout premier calcul chez un enfant ou un adulte jeune peut permettre d'orienter précocement vers le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive. C'est le premier examen à réaliser, indispensable devant tout calcul expulsé. Un calcul ne doit pas être jeté ; il faut le récupérer et le conserver au sec dans un récipient propre pour ensuite l'analyser.

Que permet l'analyse ?

Elle apporte la preuve de la nature du calcul :

- L'aspect morphologique est caractéristique et spécifique d'une Hyperoxalurie primitive : les calculs expulsés apparaissent de couleur brune et ont une surface bourgeonnante. L'examen de la section montre une structure désorganisée.
- Quel que soit l'âge du patient, l'analyse physico-chimique par spectrophotométrie infrarouge montre que les calculs sont composés à plus de 95% d'oxalate de calcium monohydraté (appelé aussi whewellite).

1. Mais ces possibilités diagnostiques ne sont pas présentes dans tous les centres de Néphrologie.

2. Le consortium européen sur l'Hyperoxalurie primitive (OxalEurope Consortium) recommande que tout patient ayant un calcul présentant de telles caractéristiques morphologiques soit exploré à la recherche d'une Hyperoxalurie primitive.

LA CRISTALLURIE

Le but de cet examen est d'identifier au microscope les cristaux d'oxalate éventuellement présents dans l'urine.

C'est un examen simple qui nécessite toutefois des consignes strictes d'asepsie, de recueil, de température. Il ne se pratique que dans quelques laboratoires, souvent hospitaliers. Il semble malheureusement de moins en moins pratiqué. La technique et les résultats sont détaillés dans le chapitre Affirmer la lithiase.

Faire le diagnostic

L'examen des urines fraîchement émises, si possible les premières urines du matin à jeun, avec un microscope à lumière polarisée permet d'observer les cristaux de whewellite.

Suivre l'évolution

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

LE DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE

Doser l'acide oxalique dans les urines

L'acide oxalique est présent dans les urines essentiellement sous forme d'oxalate de calcium. Lorsqu'une Hyperoxalurie primitive est suspectée, le dosage de l'acide oxalique dans les urines est l'examen de première intention, et doit être effectué rapidement.

Attention !

L'interprétation des valeurs trouvées diffère selon l'altération de la fonction rénale et selon l'âge.

Toute valeur anormale doit être confirmée par un nouveau dosage.

Un diagnostic d'Hyperoxalurie primitive suspecté doit être confirmé par l'étude génétique.

Dosage dans les urines de 24 heures

Idéalement, le dosage est réalisé sur les urines de 24 heures.

Le diagnostic d'Hyperoxalurie est suspecté lorsque la quantité d'oxalate dans les urines de 24 heures est supérieure à une valeur seuil, normalement trouvée chez des personnes

non malades. Cette valeur est de 0,5 millimoles par litre pour 1,73 m² de surface corporelle par 24 heures.

Chez les patients atteints d'Hyperoxalurie primitive, la quantité d'oxalate dépasse habituellement 1 millimole et peut atteindre 4 millimoles.

Attention !

Certains facteurs comme les conditions de recueil des urines de 24 heures, la conservation des urines, la température de stockage, l'acidification des urines¹ ainsi que les différentes techniques de dosage (chromatographiques, enzymatiques) sont source de variabilité de la mesure des oxalates urinaires entre les laboratoires et même dans un laboratoire donné. Afin de pouvoir juger de l'efficacité des mesures prises, il est essentiel que les dosages successifs soient réalisés avec la même méthode, à distance d'une intervention chirurgicale, en évitant la prise de vitamine C les 48 heures avant le dosage, en évitant l'ingestion d'aliments riches en oxalate (la prise de chocolat dans les heures avant l'examen augmente l'oxalurie !), en ayant une régime normal en calcium.

Dosage sur une miction

Chez certains patients, en particulier chez les petits enfants, le recueil des urines de 24 heures n'est pas possible. La mesure s'effectue sur une miction. La quantité d'oxalate est alors rapportée à celle de la créatinine urinaire : elle est exprimée en millimoles (mmol) d'oxalate par mole (mol) de créatinine.

Attention !

L'excrétion d'acide oxalique est très élevée pendant les premiers mois de la vie, puis diminue rapidement dans la première année de la vie. Les résultats doivent être par conséquent interprétés en fonction des valeurs de référence établies par tranche d'âge.

Peut-on différencier les types d'Hyperoxalurie ?

Bien que le taux d'oxalurie semble habituellement plus important chez les patients atteints d'Hyperoxalurie primitive de type 1, ce seul dosage ne permet pas de différencier les trois types.

Afin d'améliorer le diagnostic entre chacun des trois types, le dosage d'acide oxalique urinaire est couplé à d'autres dosages.

1. Chez 70 à 80 % des patients atteints d'Hyperoxalurie primitive de type 1, l'augmentation de l'oxalate urinaire s'accompagne d'une augmentation du glycolate urinaire. Cette hyperglycolaturie oriente vers une Hyperoxalurie primitive de type 1. Lorsque le recueil

1. L'acidification des urines à l'arrivée au laboratoire a une importance cruciale. Elle permet de dissoudre les cristaux d'oxalate de calcium qui se forment rapidement, ce qui diminue par conséquent la concentration des urines en oxalate.

des urines de 24 heures n'est pas possible, l'importance de l'élimination de glycolate peut être rapportée à celle de la créatinine urinaire sur une miction.

2. L'élévation de l'excrétion urinaire de L-glycérate oriente vers une Hyperoxalurie primitive de type 2. L'importance de son élimination peut également être rapportée à celle de la créatinine urinaire sur une miction.

3. L'élimination urinaire des marqueurs tels que les 4-hydroxy-2-cétoglutarate, 4-hydroxyglutamate, 4-hydroxyproline, permettant d'orienter vers une l'Hyperoxalurie primitive de type 3 sont actuellement à l'étude.

Doser l'acide oxalique dans le plasma

Chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale, l'élimination urinaire d'oxalate peut être faussement basse en raison de la rétention d'oxalate et de la présence de dépôts dans les tissus.

Le dosage d'oxalate plasmatique est réservé à ces patients. En effet, la concentration d'acide oxalique dans le sang augmente lorsque la filtration glomérulaire (clairance) devient inférieure à 40 millilitres par minute pour 1.73 m² de surface corporelle.

L'élévation de la concentration de l'acide oxalique dans le sang n'est cependant pas spécifique et s'observe au cours de toute insuffisance rénale : quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale, la concentration d'oxalate dans le sang est élevée. Cependant, les valeurs supérieures à 50, voire 100 micromoles par litre (alors que les valeurs normales sont inférieures à 2,5) sont en faveur d'une Hyperoxalurie primitive.

Il est également indiqué d'étudier les rapport oxalate / créatinine sanguin et glycolate / créatinine sanguine.

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive est définitivement établi par l'étude génétique (voir chapitre Diagnostic génétique) qui identifie la mutation dans l'un des trois gènes codant les différents enzymes.

Outre la confirmation du diagnostic, l'analyse de l'ADN peut fournir quelques indications sur la possible sensibilité à la pyridoxine et sur le pronostic, certaines mutations paraissant associées à une évolution plus lente.

LE DIAGNOSTIC ENZYMATIQUE

La protéine AGT s'exprimant exclusivement dans le foie¹, son activité enzymatique peut être mesurée sur des cellules hépatiques prélevées sur une biopsie de foie. L'activité de la GRHPR peut également être déterminée dans la biopsie.

Avant l'avènement du diagnostic génétique par biologie moléculaire, le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive de type 1 reposait sur la mesure de l'activité de l'enzyme AGT dans le foie. Actuellement, ce diagnostic enzymatique (qui ne peut être réalisé que dans quelques laboratoires² dans le monde) n'est proposé que dans des situations exceptionnelles :

- lorsque la biologie moléculaire ne révèle pas de mutations ou bien révèle des mutations encore non rapportées et dont le caractère délétère n'est pas évident, alors que les arguments cliniques sont en faveur d'une Hyperoxalurie primitive ;
- lorsque la présentation clinique est atypique.

Une activité faible ou nulle de l'un des deux enzymes (AGT ou GRHPR) permet le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive de type 1 ou de type 2.

PATIENTS EN INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE, DIALYSÉS OU TRANSPLANTÉS

Affirmer l'Hyperoxalurie de type 1 à ce stade de la maladie est très difficile :

- l'excrétion urinaire d'oxalate n'est pas interprétable ;
 - le taux d'oxalate sanguin est élevé chez tous les patients en insuffisance rénale terminale.
- Mais le diagnostic est indispensable pour conditionner le traitement. Il repose essentiellement sur l'analyse génétique.

Cependant d'autres arguments peuvent permettre de l'affirmer :

- l'analyse physicochimique d'un calcul expulsé ;
- la mise en évidence de cristaux de whewellite dans un fragment de rein (biopsie rénale ou néphrectomie) ;
- les rapports oxalate/ créatinine sanguine et glycolate/créatinine sanguine ;
- les dosages d'oxalate dans le liquide de dialyse péritonéale.

1. La protéine HOGA s'exprime dans d'autres organes que le foie. L'étude enzymatique n'a donc pas sa place dans le diagnostic.

2. Le diagnostic enzymatique peut être actuellement réalisé dans le laboratoire du Professeur Gill Rumsby, Biochemistry services, UCL Hospitals Foundation NHS Trust, Londres, United Kingdom

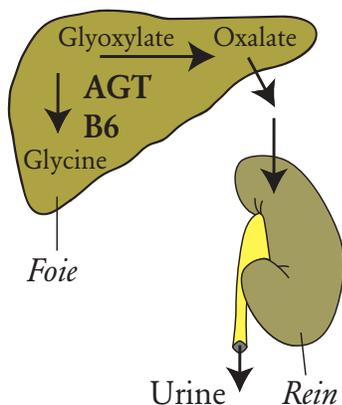
QU'EST-CE QUE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 ?

C'est une maladie héréditaire

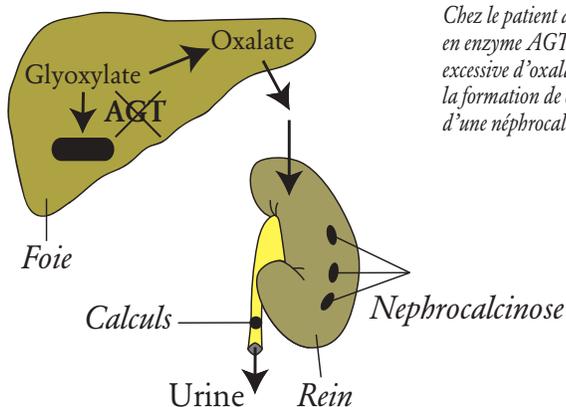
C'est une maladie de transmission récessive autosomique, chacun des deux parents étant indemne, mais porteur d'une mutation sur l'une des deux copies du gène *AGXT*. Elle est la conséquence du déficit en une enzyme, l'alanine-glyoxylate aminotransférase ou AGT normalement produite dans le foie et uniquement dans le foie. Les récents progrès dans la connaissance du gène impliqué et de ses mutations ont permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine du déficit enzymatique et d'envisager des pistes thérapeutiques.

C'est une maladie lithiasique

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. Etant insoluble dans les urines, l'oxalate de calcium forme des calculs récidivants dans les reins et les voies urinaires et se dépose dans le tissu rénal réalisant une néphrocalcinose.

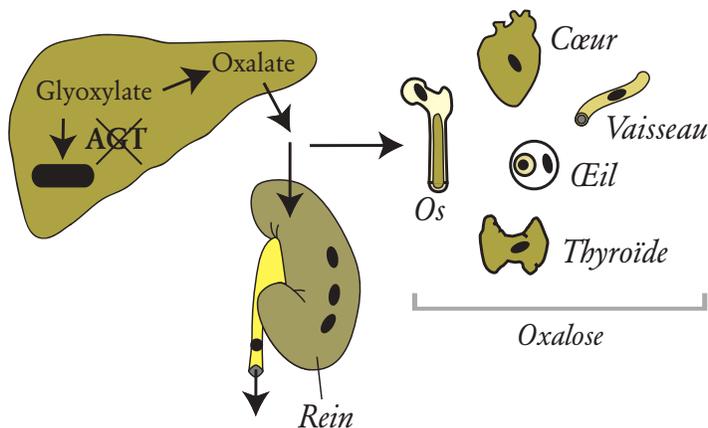


Normalement il existe une très faible excrétion d'oxalate dans les urines.



C'est une maladie lithiasique chronique sévère

En l'absence de traitement, l'Hyperoxalurie de type 1 est responsable de la détérioration inéluctable de la fonction rénale évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Lorsque l'insuffisance rénale progresse, l'oxalate de calcium, ne pouvant être éliminé par les reins, va se déposer dans tout l'organisme (le squelette surtout, mais aussi la rétine, le cœur, les vaisseaux, la peau, les nerfs, etc.), aboutissant à l'oxalose systémique.



Lorsque les reins ne fonctionnent plus, au stade d'insuffisance rénale terminale, il n'y a plus de possibilité d'élimination de l'oxalate par les urines. Dès lors, son accumulation dans l'organisme (dans les os, le cœur, les vaisseaux sanguins, l'œil, etc.) s'accélère rapidement.

Insuffisance rénale et oxalose systémique ont des répercussions désastreuses sur la qualité de vie.

Aussi, lorsque le diagnostic est suspecté, le traitement dit « conservateur » doit être entrepris le plus rapidement possible, avant même que le diagnostic ne soit confirmé. Ce traitement précocement entrepris et régulièrement surveillé la vie durant peut permettre de stabiliser la fonction rénale et de retarder l'évolution de l'insuffisance rénale et des autres complications.

Actuellement, lorsque l'insuffisance rénale est installée, le seul traitement est une transplantation de foie apportant l'enzyme manquante, combinée avec une transplantation de rein qui remplace le rein lésé. Cette double transplantation doit être envisagée et préparée relativement tôt dans l'évolution de l'insuffisance rénale. Elle donne des résultats globalement encourageants.

C'est une maladie lithiasique cliniquement variable

L'anomalie responsable est présente dès la naissance mais elle peut s'exprimer à n'importe quel âge de la vie.

L'âge des premiers symptômes, les manifestations révélatrices, la date de survenue de l'insuffisance rénale et sa vitesse de progression sont variables d'un patient à l'autre, même au sein d'une famille.

C'est une maladie lithiasique rare

L'Hyperoxalurie de type 1 est la plus fréquente des Hyperoxaluries primitives, mais c'est une maladie très rare et donc souvent méconnue. Il se passe en moyenne cinq ans entre les premiers symptômes et le diagnostic.

En raison de cette rareté, il est recommandé d'envoyer les patients dans des centres de référence capables de mettre en œuvre les techniques biochimiques et génétiques permettant d'établir le diagnostic et d'instaurer un traitement adapté.

Sa fréquence

Elle varie toutefois selon les pays.

Dans les pays occidentaux

La fréquence est estimée entre une à trois personnes sur un million.

Si l'on considère la fréquence à la naissance, l'Hyperoxalurie de type 1 survient chez un enfant sur 100.000.

Comme le montrent les registres organisés en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et au Japon, elle est responsable de 1 % des insuffisances rénales terminales chez l'enfant.

Et ailleurs ?

Des fréquences plus élevées ont été rapportées dans certains pays, particulièrement dans les populations dans lesquelles les unions entre apparentés (consanguinité) sont fréquentes.

La survenue d'une insuffisance rénale y est souvent plus fréquente que dans les pays occidentaux. Sa fréquence atteint plus de 10 % des insuffisances rénales terminales dans les pays à fort taux de consanguinité (Afrique du Nord, Moyen Orient).

ASPECTS CLINIQUES DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I

La variabilité individuelle

L'âge de début, les manifestations révélatrices, l'intensité de la néphrocalcinose, la date de survenue de l'insuffisance rénale et sa vitesse de progression sont variables d'un patient à l'autre, même au sein d'une famille.

ASPECTS CLINIQUES REVELATEURS

L'Hyperoxalurie primitive de type 1 peut se révéler à tous les âges, avec des extrêmes allant des premiers mois de vie - voire la naissance - jusqu'à l'âge adulte, parfois au-delà de 60 ans. Chez beaucoup de patients, les premiers signes apparaissent avant l'âge de 10 ans. En Europe, l'âge médian des premiers signes est de 5 à 6 ans.

La forme dite infantile

Cette forme, extrêmement sévère, représente près de 30% des patients.

Signes cliniques

Un retard de croissance, une anémie, un manque d'appétit ou un mauvais état général sont souvent révélateurs et signalent l'apparition d'une insuffisance rénale précoce. L'échographie révèle d'emblée une néphrocalcinose, souvent diffuse, alors que les calculs urinaires sont souvent peu nombreux ou même absents.

Les formes plus tardives

Elles sont découvertes à un âge variable : dans l'enfance, dans l'adolescence, à l'âge adulte.

Formes symptomatiques

Elles sont diagnostiquées devant des aspects cliniques divers :

- lithiases répétées, associées à une altération progressive de la fonction rénale survenant dans l'enfance ou l'adolescence ;
- quelques lithiases émises à l'âge adulte ;
- récurrence de lithiases ou de néphrocalcinose et survenue d'une insuffisance rénale après une transplantation rénale alors qu'aucun diagnostic précis n'avait été initialement porté ;

Les manifestations cliniques

Les signes cliniques secondaires à la présence de calculs dans les voies urinaires ne diffèrent pas de ceux rencontrés habituellement dans les lithiases d'autres causes.

Ce sont :

- le plus souvent une crise de colique néphrétique simple ou parfois compliquée ;
- des douleurs lombaires ou abdominales persistantes ;
- une hématurie macroscopique ;
- une infection urinaire ou des infections urinaires répétées ;
- l'émission d'un calcul.

L'imagerie

Les examens échographiques et radiographiques révèlent des lithiases radio-opaques, souvent multiples, et volontiers bilatérales, et parfois une néphrocalcinose.

Le diagnostic

La maladie étant peu fréquente, peu connue, le diagnostic est souvent porté avec retard¹, ce retard pouvant même atteindre des années. Pour cette raison, au moment du diagnostic, de nombreux patients sont déjà en insuffisance rénale terminale.

Les formes asymptomatiques

La maladie peut aussi être découverte par :

- un examen d'urines ou un examen radiologique pratiqués pour une autre raison médicale ;
- un dépistage systématique réalisé auprès des membres d'une famille dans laquelle un patient a été identifié.

1. Grâce à la sensibilisation des néphrologues et urologues, le délai de diagnostic a été raccourci en France ces dernières années.

Quand évoquer le diagnostic ?

L'Hyperoxalurie primitive de type 1 doit être recherchée chez :

- tout enfant ayant présenté une lithiase, quel que soit son âge ;
- tout adulte présentant des lithiases récidivantes ;
- tout enfant ou adulte chez qui l'on découvre une néphrocalcinose (siégeant volontiers dans la médullaire du rein), en particulier si elle est associée à une altération progressive de la fonction rénale ;
- tout enfant ou adulte chez qui l'on découvre une augmentation de la créatinine sanguine révélant une insuffisance rénale chronique dont la cause n'est pas connue ;
- tout enfant ou adulte ayant un membre de sa famille présentant une lithiase récidivante, ou une néphrocalcinose ;
- tout enfant ou adulte présentant des lithiases et né d'un mariage entre des membres de la même famille.

L'histoire familiale

L'interrogatoire permet de retrouver d'autres membres de la famille atteints ou bien une consanguinité chez les parents qui apporte des arguments supplémentaires.

La conduite à tenir

Les investigations biologiques et génétiques doivent être impérativement et rapidement mises en œuvre afin de préciser le diagnostic.

Le traitement « conservateur » doit être entrepris le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est évoqué, et avant même sa confirmation définitive (Voir Chapitre Prise en charge).

ÉVOLUTION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE

Pour quelle raison l'insuffisance rénale apparaît-elle ?

1. Plusieurs éléments, aigus et chroniques, parfois intriqués, peuvent être responsables de la détérioration de la fonction rénale.

La production massive d'oxalate entraîne l'apparition de lésions chroniques du rein en raison de :

- la toxicité même de l'oxalate sur les cellules épithéliales qui bordent les tubes rénaux ;

- son accumulation dans le tissu de soutien du rein, qui crée des réactions locales comme l'inflammation et la fibrose.

En outre, des lésions du tissu rénal peuvent être provoquées par les infections urinaires répétées ou des épisodes d'obstruction des voies urinaires par des calculs.

2. Dans la forme infantile, la progression vers l'insuffisance rénale terminale résulte de l'importance de la production hépatique d'oxalate, mais aussi d'une immaturité physiologique du rein à cet âge, qui réduit donc encore l'élimination de l'oxalate.

Comment progresse-t-elle ?

Les lésions rénales liées à la présence d'oxalate ou aux séquelles d'infection urinaire sont plutôt d'évolution lente entraînant une détérioration progressive – mais constante – de la fonction rénale.

Cependant les dégâts causés par les cristaux et les calculs d'oxalate de calcium peuvent survenir brutalement et des épisodes d'insuffisance rénale aiguë (par exemple lors d'une infection, d'une obstruction ou d'une déshydratation) peuvent se surajouter. Selon la cause et selon la rapidité du traitement mis en œuvre, l'insuffisance rénale aiguë peut récupérer totalement ou partiellement et marquer un tournant dans l'évolution de la maladie.

De part la nature de la maladie, qui se caractérise par une production incessante d'oxalate, toute altération de la fonction rénale augmente la charge que doit supporter la fonction rénale résiduelle.

La variabilité individuelle

La rapidité d'apparition de l'insuffisance rénale et la vitesse d'aggravation sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Les facteurs susceptibles d'être responsables de ces variations sont encore mal connus.

Il peut s'agir de :

- facteurs environnementaux, comme la chaleur, qui peut favoriser la déshydratation ;
- facteurs génétiques : des corrélations ont été établies entre le type des mutations et l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale (voir Chapitre Diagnostic génétique).

Mais le facteur important est la précocité d'un traitement « conservateur » rigoureux mis en place avant que ne se soient installées des lésions rénales évoluant ensuite pour leur propre compte.

L'insuffisance rénale terminale

1. La progression de l'insuffisance rénale aboutit, après un temps très variable, à une insuffisance rénale terminale qui survient entre 25 et 40 ans pour la moitié des patients.
2. Elle peut survenir dès les premiers mois de vie. Dans la forme infantile, la moitié des enfants sont déjà en insuffisance rénale terminale lors du diagnostic et 80% d'entre eux atteindront ce stade avant l'âge de trois ans.

LA SURVEILLANCE

Que sait-on ?

- La production d'oxalate par le foie est constante et ne varie pas.
- L'élimination de l'oxalate est pratiquement uniquement rénale.

1° Il faut préciser s'il existe une néphrocalcinose associée

Son étendue et sa répartition dans les reins doit être précisée par une échographie. Une tomodynamométrie (ou scanner) peut compléter l'échographie, la néphrocalcinose siégeant dans le cortex n'étant parfois pas visible sur l'échographie.

2° Il faut surveiller la fonction rénale

Lorsque la fonction rénale devient inférieure à un certain seuil, les capacités d'élimination urinaire de l'oxalate deviennent insuffisantes pour compenser la production hépatique. Dans le sang, l'oxalate en circulation est alors saturé et va se déposer dans la totalité des organes et des tissus.

Mais quel est ce seuil ? Pas précisément chiffré, il se situerait vers 30 à 50 millilitres par minute de filtration glomérulaire pour une surface corporelle de 1,73 m², soit environ la moitié de la normale, à un stade où le dosage sanguin de créatinine est à peine au dessus des valeurs normales pour l'âge et le sexe.

Par conséquent, il est loin du seuil limite au delà duquel les reins ne sont plus capables d'assurer leur fonction d'épuration (« insuffisance rénale terminale ») qui est plutôt de 10 à 15 millilitres par minute pour 1,73 m².

Lorsque ce niveau d'insuffisance rénale est atteint, les dépôts d'oxalate de calcium dans les différents organes progressent vite.

3° Il faut rechercher les localisations extra-rénales

Leur recherche dépend du niveau de fonction rénale (voir Chapitre Atteintes extrarénales).

Lorsque la fonction rénale est encore normale ou peu altérée

Il faut rechercher des dépôts d'oxalate dans la rétine par un examen ophtalmologique (l'examen du fond d'œil).

Lorsque la fonction rénale est déjà altérée

L'examen de l'œil est à compléter par différentes explorations recherchant la présence de dépôts d'oxalate de calcium dans :

- tout le squelette et les articulations, à l'aide de radiographies simples ;
- le cœur par un électrocardiogramme et une échocardiographie ;
- les autres organes et tissus par des échographies et scanners.

LES ATTEINTES EXTRA-RÉNALES DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Dans les premiers temps de l'évolution de l'Hyperoxalurie primitive de type 1, la concentration d'oxalate dans le sang reste normale, c'est-à-dire faible, malgré la production excessive d'oxalate.

Mais l'excrétion urinaire d'oxalate de calcium est augmentée. C'est cette augmentation qui est responsable de la néphrocalcinose et des calculs obstruant les voies urinaires, aboutissant à la diminution de la filtration rénale.

Chez un patient atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1, la diminution de la filtration rénale, même modeste, a des conséquences importantes : la surproduction d'oxalate ne peut être éliminée dans les urines, et donc la concentration d'oxalate dans le sang s'élève.

Lorsqu'elle atteint un certain seuil, les cristaux d'oxalate de calcium se déposent dans les différents tissus et organes, la production d'oxalate par le foie dépassant la capacité de son élimination par les reins ; les cristaux d'oxalate de calcium vont très rapidement se déposer dans tout l'organisme réalisant l'oxalose systémique.

Actuellement, seule la transplantation du foie et du rein peut arrêter le processus qui est en partie réversible. Par conséquent, cette double transplantation doit être envisagée et réalisée précocement avant le stade d'oxalose (voir Chapitre Transplantation du foie et du rein).

L'oxalose systémique se manifeste plus tardivement que l'atteinte rénale. L'insuffisance rénale joue un rôle aggravant et accélérateur et il faut plusieurs mois, voire années après le stade d'insuffisance rénale avancée pour que des symptômes ostéo-articulaires, oculaires ou cardiaques apparaissent.

L'oxalose va s'aggraver avec la progression de l'insuffisance rénale et avec la durée de la maladie. Tous les tissus et organes peuvent être atteints. Ces atteintes entraînent des complications redoutables qui font toute la gravité de la maladie.

Après la double transplantation, il faudra plusieurs années pour éliminer le surplus d'oxalate accumulé. L'excrétion excessive d'oxalate se prolonge de long mois, nécessitant des mesures de protection des reins greffés, en particulier la reprise de l'hyperhydratation pour diluer l'oxalate et réduire ainsi sa précipitation.

L'ATTEINTE DES OS ET DES ARTICULATIONS

Le squelette est le principal site de stockage de l'oxalate.

Les manifestations ostéo-articulaires de l'Hyperoxalurie primitive de type 1 représentent l'une des manifestations les plus sévères de la maladie, avec notamment des douleurs, des fractures, des déformations osseuses à l'origine d'un handicap notable.

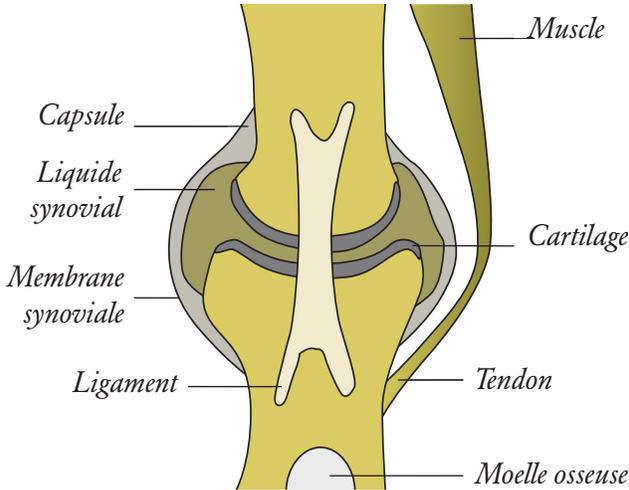
La dialyse n'apporte pas de bénéfice. La transplantation foie - rein permet de corriger sensiblement les problèmes osseux au fil du temps.

En outre, quelle que soit sa cause, l'insuffisance rénale entraîne une fragilisation du squelette et chez l'enfant un retard de croissance. Ces désordres sont provoqués principalement par une anomalie du métabolisme de la vitamine D.

Localisations

Avec la progression de l'insuffisance rénale, l'oxalate de calcium se dépose :

- dans les régions osseuses les plus riches en vaisseaux sanguins, c'est-à-dire les régions osseuses proches des articulations (qu'on appelle les métaphyses) : genou, épaule et poignet principalement, mais aussi cheville, hanche, bassin et vertèbres. Dans ces régions se trouvent les cartilages qui assurent la croissance en longueur des os (d'où leur nom de cartilages de croissance) ;
- dans les capsules et ligaments situés autour des articulations ;
- dans les muscles ;
- dans la moelle osseuse.



Signes cliniques et radiologiques

Il n'y a pas de lésions osseuses et articulaires avant le stade d'insuffisance rénale. Elles s'installent au fur et à mesure lorsque l'insuffisance rénale progresse.

Les manifestations cliniques

Les dépôts d'oxalate sont à l'origine de douleurs et de raideurs articulaires.

- Les douleurs peuvent être osseuses :
 - soit secondaires à la réaction inflammatoire du tissu osseux provoquée par la présence des cristaux et siégeant au niveau des métaphyses ;
 - soit dues à des fractures (le plus souvent fracture du col du fémur, et aussi de l'humérus, des phalanges) difficiles à traiter, sources de déformations, de gêne et parfois d'un état grabataire.
- Les douleurs peuvent aussi être articulaires, provoquées par une inflammation de l'articulation (arthrite cristalline qu'on appelle chondrocalcinose) provoquée par une inflammation de la membrane synoviale de l'articulation liée elle aussi à la présence des cristaux.
- Les raideurs articulaires, parfois sources d'invalidité, sont provoquées par l'arthrite et par les dépôts de cristaux au niveau des tissus qui entourent l'articulation (capsule, tissu synovial, ligaments et muscles).

Comment expliquer les lésions osseuses ?

La biopsie osseuse a permis de comprendre les mécanismes des lésions. Mais c'est un acte invasif¹ qui n'est pas pratiqué actuellement en routine. Elle reste parfois indiquée pour quantifier le stockage d'oxalate.

L'examen au microscope révèle la présence de cristaux d'oxalate de calcium soit isolés, soit groupés en amas. Leur présence a déclenché une réaction inflammatoire, appelée granulome, due à l'invasion de l'os par des cellules d'origine sanguine, les macrophages. Cette réaction est responsable, comme toute inflammation, d'un excès de destruction osseuse (ce qu'on appelle la résorption osseuse). C'est cette réaction inflammatoire qui modifie la structure de l'os et donc ses propriétés mécaniques.

L'imagerie

Les radiographies des os montrent des bandes denses correspondant à l'accumulation des cristaux d'oxalate et des bandes claires correspondant aux granulomes inflammatoires. Au maximum, l'aspect radiologique du squelette est « tout blanc ».

Comment explorer la fragilité osseuse ?

La densité osseuse diminue d'autant plus que l'os est fragile. Habituellement, elle est explorée par ostéo-densitométrie. La méthode DXA (ou absorption biphotonique à rayons X) est une méthode sûre, rapide, peu irradiante.

Cependant dans l'Hyperoxalurie de type 1, les résultats sont parfois difficiles à interpréter : les dépôts d'oxalate de calcium peuvent entraîner une augmentation artificielle de la densité osseuse. De plus, elle a des limites chez les enfants, rendant son interprétation difficile.

En outre, la mesure de la densité osseuse permet une évaluation de la quantité osseuse et non pas de la qualité osseuse, ces deux paramètres étant nécessaires pour l'évaluation fine du risque de fracture.

D'autres techniques sont actuellement développées. Le scanner périphérique à haute résolution (HR-pQCT ou « high resolution peripheral computed tomography ») permet d'étudier en trois dimensions la microarchitecture osseuse et améliore la prédiction d'un risque de fracture. Mais il n'existe encore que peu de données avec ces nouveaux outils.

Comment évoluent les signes osseux ?

Le cumul des conséquences osseuses de l'oxalose et de l'insuffisance rénale explique l'aggravation avec le temps. La structure du squelette est ainsi de plus en plus altérée et expose au risque de déformations, de douleurs et de fractures.

1. La biopsie, lorsqu'elle est indiquée, est faite au niveau de la crête iliaque (le bord supérieur de l'os du bassin). Elle demande une anesthésie et une technique rigoureuse.

Les radiographies osseuses ne doivent pas être trop répétées en raison de l'irradiation, mais elles permettent un bon suivi des lésions osseuses.

L'atteinte dentaire

Les dents sont des tissus minéralisés.

Les dépôts d'oxalate de calcium peuvent être localisés dans l'os de la mâchoire entraînant des douleurs, une résorption progressive de la racine des dents, une maladie de la pulpe dentaire, une mobilité dentaire.

Les radiographies montrent la perte osseuse et le granulome inflammatoire.

La surveillance des dents est indispensable. Elle doit continuer après la greffe. Une bonne hygiène buccale est à maintenir.

Comment traiter ?

Seule la double transplantation hépatique et rénale change le cours de l'évolution des manifestations ostéo-articulaires secondaires à la présence des cristaux.

Que se passe-t-il après transplantation ?

La transplantation permet d'éliminer progressivement les dépôts d'oxalate et de corriger une partie du désordre osseux.

Les signes cliniques s'améliorent, parfois nettement. Mais le peu de recul actuel ne permet pas d'affirmer qu'à long terme les lésions osseuses disparaissent complètement. Mais si la transplantation est réalisée tardivement, les anomalies de la masse osseuse provoquées par l'Hyperoxalurie et par l'insuffisance rénale persistent. Elles sont responsables d'une diminution de la masse osseuse totale expliquant la fragilité osseuse persistante après la greffe.

De plus, des fractures continuent à survenir après transplantation, en particulier les fractures du col du fémur. Il est probable que la dimension et la forme des os longs sont durablement atteintes, surtout si la transplantation a lieu après la puberté. Dans cette situation, la fragilité des os longs pourrait persister au moins en partie.

Il est aussi probable que la disparition des douleurs augmente l'activité des enfants qui « fracturent » un os encore fragile.

Rien ne permet actuellement d'affirmer que ce risque disparaît à long terme, d'autant que le traitement par corticoïdes, souvent utilisés pour éviter le rejet de greffe, diminue aussi la masse osseuse.

Quels autres traitements proposer ?

La chirurgie osseuse doit être évitée avant transplantation compte-tenu de la dégradation inéluctable de la qualité osseuse tant que l'excès de production d'oxalate persiste. Il convient donc de la limiter au traitement des fractures. A distance de la transplantation hépatique et rénale, certains traitements orthopédiques spécifiques peuvent permettre de corriger les déformations des membres inférieurs si la qualité osseuse le permet (ostéotomies, ostéosynthèses)). Dans tous les cas, la chirurgie doit être confiée à des chirurgiens expérimentés dans ce domaine.

Le retard de croissance

Le retard de croissance¹ est dû à plusieurs facteurs :

- en partie au métabolisme osseux perturbé par les cristaux d'oxalate ;
- en grande partie, à l'insuffisance rénale qui s'installe progressivement.

Quels traitements proposer ?

L'hormone de croissance peut être prescrite dans les mêmes indications que chez les enfants ayant une insuffisance rénale chronique, mais avec parfois de moins bons résultats.

Et la transplantation ?

La transplantation foie-rein peut permettre rattraper le retard de croissance, mais souvent moins bien que dans les autres maladies progressant vers l'insuffisance rénale. L'hormone de croissance est arrêtée après la transplantation².

L'atteinte de la moelle osseuse

L'envahissement de la moelle osseuse par les dépôts d'oxalate de calcium peut entraîner une diminution de la production des cellules sanguines :

- la diminution des globules rouges et de l'hémoglobine vient aggraver l'anémie provoquée par l'insuffisance rénale. Elle résiste souvent au traitement par érythropoïétine et il faut parfois administrer des posologies très élevées .
- une pancytopenie, c'est-à-dire une atteinte à la fois de la formation des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes, peut également survenir.

Ces anomalies sanguines doivent être recherchées par des examens réguliers : numération formule sanguine, dosage d'hémoglobine, numération des plaquettes.

1. La croissance de l'enfant doit être suivie régulièrement par le néphrologue pédiatre à l'aide des courbes de référence (qui figurent dans les carnets de santé).

2. En France

Que se passe-t-il après la transplantation foie-rein ?

Ces complications sont réversibles après transplantation.

LES AUTRES ATTEINTES

L'atteinte oculaire

Les dépôts d'oxalate au niveau de la rétine sont les plus précoces. Souvent, ils ne provoquent pas de symptômes et ne sont dépistés que par un examen systématique du fond d'œil qui révèle un aspect moucheté blanchâtre de la rétine.

Dans les formes très évoluées, la macula, région centrale de la rétine, est atteinte (ce qu'on appelle une maculopathie) entraînant gêne visuelle et des oscillations involontaires, saccadées, horizontales de l'œil (appelées nystagmus pendulaire).

Avec une nouvelle technique, la tomographie par cohérence optique¹, la présence d'oxalate dans les différentes couches de la rétine peut être détectée.

Que se passe-t-il après transplantation hépatique et rénale ?

Bien que réversibles après transplantation, des séquelles sont possibles avec parfois une récupération incomplète des capacités visuelles.

L'atteinte cardiaque

L'infiltration par les dépôts d'oxalate de calcium des cellules cardiaques, responsables de la contraction des muscles du cœur (ce qu'on appelle le « faisceau de conduction ») est la complication cardiaque la plus redoutée. Elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque, voire un arrêt cardiaque.

Les dépôts d'oxalate dans les artères coronaires peut être à l'origine d'angine de poitrine, d'infarctus et d'insuffisance cardiaque.

Etant donnée la gravité de ces complications, l'atteinte cardiaque est systématiquement et régulièrement recherchée par une surveillance comprenant échographie cardiaque et électrocardiogramme.

Les traitements symptomatiques habituels peuvent être proposés. L'implantation d'un stimulateur cardiaque (pacemaker) peut être nécessaire.

Que se passe-t-il après transplantation ?

L'amélioration de la fonction du myocarde est significative, mais la sévérité de l'atteinte cardiaque peut contre-indiquer la transplantation (c'est une situation exceptionnelle).

1. Cette technique, utilisant un laser infrarouge, permet de visualiser la rétine et d'individualiser ses différentes couches

L'atteinte des artères et des artérioles

C'est une atteinte particulièrement sévère, car elle est progressivement diffuse à tous les vaisseaux sanguins. Les dépôts d'oxalate de calcium envahissent surtout la couche moyenne (« *la media* ») de la paroi des artères, couche qui leur donne leur élasticité.

Des examens radiologiques peuvent révéler la présence de calcifications.

Les altérations peuvent être responsables de l'obstruction d'une artère par un caillot (ce qu'on appelle une thrombose artérielle), qui peut entraîner une nécrose et une gangrène des extrémités.

L'obstruction d'une artère cérébrale (responsable d'un accident vasculaire cérébral ou AVC) peut se compliquer de troubles neurologiques et de convulsions. La surveillance des vaisseaux du cerveau par échographie-doppler des artères carotides doit être régulière.

Que se passe-t-il après transplantation ?

Une amélioration est observée.

L'atteinte de la peau

Les dépôts d'oxalate de calcium siègent dans les différentes couches de la peau notamment dans les artérioles. Les lésions cutanées siègent surtout au niveau des mains et des pieds. Elles peuvent être révélées par des douleurs.

Elles sont caractérisées par la survenue :

- de lésions violacées de la peau en bande (qu'on appelle *livedo reticularis*) liées à l'obstruction des artérioles ;
- de nodules sous-cutanés constitués de dépôts d'oxalate de calcium ;
- de plaies (ulcérations), gangrène, surinfection compliquant l'obstruction des vaisseaux.

Les calcifications peuvent être vues sur les radiographies.

Attention !

La biopsie de la peau est à éviter car elle provoque une aggravation et en outre elle cicatrise mal.

Que se passe-t-il après transplantation ?

C'est le seul traitement pouvant entraîner une amélioration des lésions.

L'atteinte de la thyroïde

Les dépôts d'oxalate peuvent exceptionnellement être responsables d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes (ce qu'on appelle hypothyroïdie).

Lorsqu'une hypothyroïdie est démontrée, elle peut être compensée par un traitement par hormones thyroïdiennes.

Que se passe-t-il après transplantation ?

L'atteinte s'améliore.

L'atteinte neurologique

Elle se traduit par des douleurs des membres inférieurs, une faiblesse musculaire et parfois des troubles de la sensibilité (ce qu'on appelle une « neuropathie »).

Elle peut être due à la présence de cristaux dans les nerfs ou à une diminution de l'apport sanguin liée aux occlusions des vaisseaux.

L'électromyogramme, qui enregistre les contractions musculaires, peut mettre en évidence un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse.

Que se passe-t-il après transplantation ?

On observe une amélioration.

Les autres atteintes

Tous les organes peuvent être envahis par les dépôts d'oxalate de calcium : foie, cerveau, organes génitaux, pancréas, muscles,... Les manifestations cliniques sont le plus souvent silencieuses.

Ces complications excessivement graves sont devenues aujourd'hui exceptionnelles, le diagnostic de la maladie étant fait plus tôt.

Elles sont prévenues par la transplantation hépatique et rénale réalisée précocement.

Même faite tardivement, la transplantation permet une amélioration, voir une disparition des manifestations cliniques par l'élimination progressive des dépôts, mais des lésions cicatricielles peuvent malgré tout persister.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

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, généticien(ne). Certains centres hospitaliers comprennent des spécialistes de la douleur et des psychologues. S'il s'agit d'un enfant, l'équipe comporte néphrologue pédiatre, urologue pédiatre, diététicien(ne) qualifié(e) dans la prise en charge des enfants. Le médecin traitant ou le pédiatre sont également inclus dans la surveillance. Quelle que soit la situation clinique, il est toujours préférable de confier le patient à des experts, notamment dans les centres de référence et de compétence pour les maladies rénales rares.

Ces différents intervenants, travaillant en concertation, vont informer clairement le patient, ou les parents s'il s'agit d'un enfant, de la possibilité d'une part de la récurrences de calculs et d'autre part de la possibilité d'une évolution vers l'insuffisance rénale afin d'obtenir leur adhésion aux recommandations thérapeutiques, d'organiser la surveillance et de leur préciser que le suivi médical devra être régulier, fréquent et poursuivi la vie durant. Il convient aussi de les informer de la possibilité de participer à des essais thérapeutiques dans la mesure où cette maladie ne dispose actuellement d'aucun traitement approuvé.

Dans le but d'éviter l'évolution défavorable secondaire aux dépôts d'oxalate de calcium dans les reins, puis dans les différents organes lorsque les reins sont détruits, le traitement médical mis en route est un traitement «conservateur». Il peut au minimum stabiliser la maladie, au mieux empêcher la déposition de l'oxalate de calcium.

Mais si l'insuffisance rénale s'installe et progresse, la prise en charge et le traitement doivent être régulièrement revus et modifiés en fonction de la filtration glomérulaire. Outre les mesures spécifiques liées à l'hyperoxalurie elle-même, il faudra y associer des mesures destinées à lutter contre les conséquences de l'insuffisance rénale.

LA FONCTION RÉNALE EST NORMALE OU PEU ALTÉRÉE : LE TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le moyen radical d'arrêter la synthèse d'oxalate est la transplantation hépatique car elle commence par le retrait du foie « natif ». Mais cette intervention est trop délicate pour en faire courir des risques à un patient avant un stade avancé de l'insuffisance rénale, d'autant que l'on ne sait jamais à quelle vitesse cette insuffisance rénale progressera.

Le traitement médical conservateur, un enjeu d'importance !

Toutes les mesures permettant d'augmenter en permanence la solubilité de l'oxalate de calcium et de réduire la production d'oxalate doivent être associées.

Le traitement médical conservateur :

- doit être commencé le plus tôt possible, dès que le diagnostic est évoqué, avant même qu'il ne soit confirmé par la génétique ;
- est efficace aussi longtemps qu'il est poursuivi. Il impose par conséquent une adhésion sans faille aux mesures qui peuvent paraître contraignantes.

Les mesures préventives les plus efficaces sont celles qui sont destinées à empêcher la précipitation de l'oxalate de calcium dans le rein et dans l'urine, c'est-à-dire :

- l'hyperhydratation, la mesure à appliquer en priorité pour diluer les urines ;
- l'inhibition de la cristallisation de l'oxalate de calcium.

A ces deux mesures, le traitement conservateur peut, chez certains patients bien définis, associer la prise de pyridoxine (vitamine B6), le seul traitement actuellement utilisable permettant de diminuer la synthèse d'oxalate. C'est aussi le seul traitement qui doit être poursuivi lorsque la maladie progresse vers l'insuffisance rénale terminale.

HYPERHYDRATATION

Pourquoi ?

Pour augmenter le volume des urines, ce qui entraîne leur dilution permanente permettant par conséquent de diminuer la concentration urinaire de l'oxalate. C'est la mesure thérapeutique la plus importante chez tous les patients, quel que soit leur âge.

Comme dans toutes les lithiases, c'est la mesure fondamentale de la prévention de la récurrence des calculs. Plus les urines sont diluées, plus l'oxalate est soluble. Des grandes quantités de boissons permettent au patient de se situer constamment au-dessous du seuil de cristallisation de l'oxalate dans les urines (qui est de l'ordre de 0,4 millimoles par litre).

Pendant combien de temps ?

Tant que les reins fonctionnent.

Mais lorsque les reins ne deviennent plus capables d'éliminer l'eau, lorsque la diurèse diminue, l'hyperhydratation n'est plus possible. A ce stade, seule la dialyse pourrait éliminer l'oxalate, mais insuffisamment.

Comment ?

En buvant beaucoup.

En buvant souvent.

Quelle quantité de liquide est-il recommandé de boire ?

Pour augmenter la solubilité de l'oxalate, il faut un apport d'eau abondant :

- au minimum de 3 litres par mètre carré de surface corporelle¹ ;
- aussi bien le jour que la nuit : un apport bien réparti sur les 24 heures.

Les patients, et les parents s'il s'agit d'un enfant, doivent comprendre que cet apport d'eau fait et fera toujours partie de leur mode de vie. Les informations sur la nécessité de cette hyperhydratation doivent être fréquemment renouvelées par le couple néphrologue/diététicien(ne), notamment à l'adolescence, et notamment dans les pays chauds.

Quelle eau faut-il boire ?

- L'eau du robinet².
- Des eaux légèrement aromatisées pour une meilleure acceptation : mais pas trop sucrées.
- Des eaux minérales, en évitant les eaux gazeuses car elles apportent trop de sel ; l'apport de sel majore l'élimination urinaire du calcium qui pourrait alors se lier d'avantage à l'oxalate et provoquer la formation des cristaux.

1. La surface corporelle est calculée à partir du poids et de la taille. Elle est de 1,73m² chez un adulte moyen, de 1m² chez un enfant de 25 kilogrammes. La quantité d'eau est d'au moins 1,5 litre pour un enfant de 10 kilogrammes, 3 litres pour un enfant de 25 kilogrammes, 5 litres pour un adulte de 70 kilogrammes.

2. L'eau du robinet peut malheureusement avoir un goût de chlore. Ce goût s'évapore en aérant l'eau ou en la réfrigérant.

- Le jus de citron : il apporte du citrate et du potassium. Un jus de citron dilué dans un litre d'eau est très utile.

Le(a) diététicien(ne) conseillera les eaux minérales adaptées à chaque situation. Varier la nature des boissons permet de pouvoir suivre ces consignes plus facilement.

Quand faut-il boire ?

Les boissons sont à répartir :

- non seulement pendant toute la journée ;
- mais également pendant la nuit, lorsque la concentration des urines en oxalate, et par conséquent le risque de cristallisation, est la plus forte.

Bien répartir les boissons au cours de la journée et de la nuit peut parfois être difficile à suivre, notamment chez les jeunes enfants. Pour cette raison, le néphrologue pédiatre est souvent amené, à cet âge, à placer une sonde dans l'estomac, soit par le nez (sonde nasogastrique), soit directement dans l'estomac à travers la peau du ventre (gastrostomie).

Ce qui est recommandé

- Boire un premier verre le matin au réveil.
- Boire avant et après chaque repas, avant et après chaque collation.
- Boire régulièrement pendant la journée. Ne pas attendre d'avoir soif¹.
- Boire avant ou après chaque passage aux toilettes.
- Boire un verre avant de s'endormir.
- Boire à chaque réveil nocturne (avoir une bouteille, un thermos près du lit).
- Idéalement, une boisson nocturne (vers 2 ou 3 heures du matin) est conseillée.
- Boire avant, plusieurs fois pendant et après un exercice physique.



Quel que soit l'âge, avoir constamment des bouteilles, des thermos, des gourdes de volume adapté (mais il est plus facile d'avoir des petites bouteilles) à portée de main, lors des déplacements, en voiture, au travail, à la maison, devant la télévision, en classe, en marchant, pendant la pratique d'un sport, en faisant les courses...

1. Quelques astuces pour se rappeler qu'il faut boire : - des post-it ; - le Smartphone (une application à téléchargement gratuit rappelle de boire : drink more water).

Attention !

Le volume de boissons doit être augmenté de 10 à 20 % :

- en été s'il fait chaud ;
- en cas d'efforts physiques ;
- en cas de pratique sportive ;
- en cas de métiers en atmosphère chaude ou demandant des efforts physiques ;
- en cas de prise d'alcools forts ;
- pendant les longs voyages ; particulièrement pendant les voyages en avion ;
- en cas de fièvre, diarrhée, vomissements, et toutes situations qui peuvent entraîner une déshydratation.

La non-adhésion à ces conseils, notamment lors de l'adolescence, expose à la survenue des complications dues à l'oxalose.

Et si le patient ne peut boire tous les apports recommandés ?

En cas de gastro-entérite, de diarrhée, de vomissements, de maladie intercurrente, il peut être nécessaire de rapidement hydrater par perfusion intraveineuse.

Une défaillance transitoire de cette hydratation, à l'occasion d'un accident, d'une intervention sous anesthésie générale, peut entraîner la cristallisation brutale de l'oxalate dans les reins et les voies urinaires et aboutir à une insuffisance rénale parfois définitive.

Chaque patient (adulte, enfant) doit porter sur lui en permanence le protocole des mesures à prendre pour éviter une déshydratation. Tous les médecins, en particulier les chirurgiens et les anesthésistes, doivent être prévenus : un apport d'eau abondant doit être donné obligatoirement par voie veineuse si la voie orale est impossible.

INHIBITEURS DE LA CRISTALLISATION

1. Les citrates

Le citrate de potassium ou le citrate de sodium sont les médicaments les plus efficaces pour solubiliser l'oxalate de calcium.

Pourquoi ?

Le citrate présente une forte affinité pour le calcium lorsque le pH urinaire est neutre ou alcalin (c'est-à-dire supérieur à 6,4).

Il permet de diminuer l'absorption du calcium - et donc la calciurie - et aussi de diminuer la croissance des cristaux et leur agglomération (il diminue de 5 à 10 fois la cristallisation).

La prescription de l'un ou de l'autre par le néphrologue ou par le néphrologue pédiatre dépend de l'état de la fonction rénale.

Citrate de potassium ou citrate de sodium ?

Tant que la fonction rénale est conservée, la préférence est donnée au citrate de potassium pour ne pas augmenter l'apport en sodium.

Lorsque la fonction rénale se détériore, il y a alors un risque d'augmentation du potassium sanguin (ou hyperkaliémie) ; le citrate de potassium peut être remplacé par le citrate de sodium. Mais il faut surveiller la calciurie, car le citrate de sodium entraîne une augmentation de la calciurie.

Les doses de citrate de potassium sont de 100 à 150 milligrammes par kilogramme de poids par jour réparties en 3 à 4 prises orales par 24 heures, y compris la nuit (ces posologies sont proposées à titre indicatif).

Sont habituellement utilisées des préparations faites par les pharmaciens, soit sous forme de suspension pour les enfants, soit sous forme de gélules pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans ; le pharmacien peut leur donner un goût choisi par le patient lors de sa préparation (parfum abricot, orange, etc.).

Certains produits du commerce¹ comportent un mélange de citrate de sodium et de citrate de potassium ; ils ne sont pas utilisés en priorité.

2. Les autres inhibiteurs de la cristallisation

Le phosphate et le magnésium sont aussi des inhibiteurs physiologiques de la cristallisation de l'oxalate de calcium, mais le manque d'essais cliniques et leur tolérance habituellement médiocre (diarrhée, douleurs abdominales) en font des produits de seconde intention par rapport au citrate.

1. Foncitril® et Alcaphor® contiennent citrate de potassium et citrate de sodium. Ils ne sont habituellement pas remboursés par la Caisse Primaire de l'Assurance Maladie (CPAM).

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 dit « thiazidique ». Ce type de diurétique¹ n'est pas utilisé dans cette situation pour ses propriétés diurétiques qui sont faibles, mais surtout parce qu'il diminue l'élimination de calcium dans les urines.

Attention !

Une autre classe de diurétiques, les diurétiques dits « de l'anse² », est à éviter car ils augmentent la calciurie.

PYRIDOXINE (VITAMINE B6)

Pourquoi ?

La pyridoxine devient dans l'organisme le phosphate de pyridoxine, cofacteur de l'AGT, l'enzyme déficient dans l'Hyperoxalurie de type 1.

Elle n'est indiquée que pour traiter l'Hyperoxalurie de type 1.

Elle ne présente que peu d'effets secondaires.

Chez tous les patients ?

Non. Certains patients seront définis comme « répondeurs » et d'autres « non répondeurs ».

Tous les patients doivent être systématiquement et précocement testés.

La pyridoxine³ est donnée par voie orale à doses progressives : à la dose initiale de 5 milligrammes par kilogramme de poids par jour en augmentant par paliers de 5 milligrammes par kilogramme toutes les 4 semaines, jusqu'à 20 milligrammes par kilogramme de poids, si nécessaire.

Le patient « répondeur »

Un patient est défini comme « répondeur » lorsque l'oxalurie diminue de 30 % après la période-test de 1 mois à la dose maximale.

1. Hydrochlorothiazide ou Esidrex®.

2. Il faut éviter le furosémide ou Lasilix®.

3 Le remboursement des génériques intitulés « Vitamine B6 » est variable selon les Caisses d'Assurance Maladie, mais doit normalement aboutir.

En cas de réponse positive, le traitement par pyridoxine sera poursuivi tout au long de l'évolution jusqu'à une éventuelle transplantation hépatique.

Le patient « non répondeur »

Un patient est défini comme « non répondeur » lorsque l'oxalurie ne diminue pas suffisamment après une période test.

Le traitement par la pyridoxine est inutile : il est interrompu.

Comment expliquer ces différences de réponses ?

Les études génétiques ont permis de montrer que le statut « répondeur » était associé à des mutations particulières du gène *AXGT* (voir chapitre Diagnostic génétique).

La pyridoxine peut alors augmenter l'activité de l'enzyme AGT.

Comment définir le statut chez le patient en insuffisance rénale ?

Définir le statut répondeur ou non répondeur est difficile puisque l'oxalurie ne peut être étudiée.

C'est alors l'étude génétique qui peut révéler l'existence de mutations connues pour être présentes chez les patients répondeurs.

Combien de temps poursuivre le traitement ?

Chez un patient « répondeur », le traitement par pyridoxine est poursuivi tout au long de l'évolution jusqu'à une éventuelle transplantation hépatique :

- même si la fonction rénale se dégrade ;
- même si la dialyse est entreprise ;
- même si une transplantation rénale est faite. Une transplantation rénale isolée est parfois proposée à ces patients « répondeurs » chez qui le traitement par la pyridoxine sera maintenu.

RÉAJUSTEMENT DES HABITUDES ALIMENTAIRES

Le(a) diététicien(ne) a un rôle central dans la compréhension des mesures diététiques :

- en évaluant d'abord les habitudes alimentaires du patient afin de préciser : les boissons habituellement consommées et leur quantité ; les aliments habituellement consommés et leur quantité en particulier en oxalates, en protéines animales et végétales, en potassium, en sel, en sucres, en graisses ;

- en orientant ensuite le choix des boissons et des aliments en fonction de l'activité de la maladie lithiasique, de la vie quotidienne du patient et de ses goûts¹.

C'est le patient lui-même qui va décider ce qu'il peut changer facilement dans son régime, qui va décider comment il pourra organiser progressivement l'augmentation de son hydratation et les modifications de ses habitudes alimentaires. Si les recommandations sont trop contraignantes, elles ne seront pas suivies...

Nombre de repas ?

Quantité de protéines, glucides, lipides, légumes frais et fruits, sodium ?

Le(a) diététicien(ne)² donne des conseils pour que le patient prenne l'habitude d'avoir un régime équilibré, apportant les quantités de calories et de protides (viande, poisson, œufs, lait, fromages, laitages) recommandées, en particulier s'il s'agit d'enfants.

Les aliments sont à répartir sur chaque repas. Il est recommandé d'avoir au moins trois repas variés et équilibrés afin que ses divers éléments (- produits laitiers, - viandes, poissons, œufs, - féculents,- légumes verts, - fruits, - matières grasses) soient fractionnés.

L'apport de sel doit être contrôlé, réparti sur la journée, en sachant que les apports les plus importants résident dans les conserves et les plats préparés. Le patient apprend à reconnaître les aliments riches en sel et à ne pas resaler afin de contrôler son apport en sel autour de 5 à 6 grammes par jour.

Au total, il lui faut éviter l'excès de calories, l'excès de sucres, l'excès de sel.

Le(a) diététicien(ne) reprendra aussi l'importance de l'hydratation.



Faut-il réduire la consommation d'aliments riches en oxalates ?

Non. La quantité d'oxalate absorbée dans l'alimentation est minime comparée à celle produite par l'organisme (de l'ordre de 5% au maximum)³.

1. Il est indispensable que la personne en charge de la préparation des repas soit présente à l'entretien.

2. Certains services organisent des consultations personnalisées ou des réunions collectives de diététique.

3. Cependant, par précaution, certains néphrologues recommandent parfois d'éviter les aliments très riches en oxalate : rhubarbe, oseille, bettes, fruits secs, noix diverses, chocolat noir.

Et les apports en calcium ?

Le calcium apporté par l'alimentation se lie à l'oxalate dans l'intestin et est éliminé dans les selles.

Les apports en calcium doivent être donnés normalement, selon les doses recommandées pour chaque âge.

Le(a) diététicien(ne) conseillera sur leur répartition régulière dans la journée entre l'alimentation et les boissons.

Et la vitamine C ?

La vitamine C est un précurseur de l'oxalate.

Une forte consommation (à partir de 1 gramme par jour) augmente d'environ 50 % la quantité d'oxalate contenue dans les urines, favorisant ainsi la formation de calcul d'oxalate de calcium.

Il faut éviter toute supplémentation en vitamine C.

PRISE EN CHARGE DU PETIT ENFANT (MOINS DE 2-3 ANS) ET DU NOURRISSON

Comment assurer l'hyperhydratation ?

Hyperhydrater pendant la nuit est capital pour la préservation de la fonction rénale.

Lorsque l'enfant est trop jeune pour se réveiller plusieurs fois la nuit pour boire, il est nécessaire de lui donner en continu au moins la moitié de l'apport pendant la nuit. Cet apport est réalisé par un système de pompe, soit à l'aide d'une sonde naso-gastrique mise en place tous les soirs, soit de préférence par une «gastrostomie» dont l'orifice est bouché dans la journée.

Il faut bien expliquer aux parents la nécessité de cette hydratation afin qu'ils acceptent ces moyens souvent vécus comme invasifs. L'hydratation par sonde sera interrompue dès lors que l'enfant arrive à boire régulièrement pas la bouche la totalité de l'eau recommandée, ce qui peut prendre plusieurs années.

Quelle alimentation donner à un nourrisson ?

Priorité doit être donnée à l'allaitement maternel.

Si l'on a recours à un lait en poudre du commerce, le choix de la marque et du type de

lait n'a pas grande importance. Il est toutefois recommandé de préférer les laits à faible teneur en sel (sodium) et en protéines.

Les médicaments nécessaires

Les règles thérapeutiques sont les mêmes : citrate, pyridoxine si efficace. Les doses et les quantités sont adaptées au poids par le néphrologue pédiatre.

Les médicaments peuvent être donnés par la sonde naso-gastrique ou par la gastrostomie.

Comment surveiller ?

Il est en règle nécessaire d'organiser la surveillance fréquente à l'hôpital ou dans le service de Pédiatrie le plus proche du domicile, afin d'évaluer :

- la pression artérielle ;
- la croissance en poids et en taille qui sont rapportés à des courbes de référence pour l'âge) à la recherche d'un retard statural¹ ; et le périmètre crânien² ;
- l'état nutritionnel ;
- l'état osseux ;
- le développement psychomoteur.

JUGER DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

Lorsque la fonction rénale est préservée, le traitement conservateur prend toute son importance s'il est pris avec la meilleure adhésion. Il peut permettre une stabilisation, voire une amélioration significative de la fonction rénale.

Comment s'organise la surveillance ?

Le choix de surveillance (consultations ? hospitalisations ?) et leur rythme dépendent de l'âge du patient et des caractères de la maladie, de son évolution, de l'adhésion du patient, des pathologies associées et de l'âge du patient.

1. Des courbes de poids et de taille ont été établies chez les enfants français bien portants en fonction du sexe et de l'âge. Ces courbes de croissance de référence sont présentes dans le carnet de santé et dans le dossier médical de l'enfant ; le poids et la taille de l'enfant y sont régulièrement rapportés.

2 Le périmètre crânien augmente normalement les 3 premières années parallèlement au développement du cerveau. Des courbes de périmètre crânien ont été établies chez les enfants bien portants.

Quelle est la fréquence des consultations ?

Elle varie selon l'âge et la gravité de la maladie.

Les consultations sont fréquentes après la découverte de la maladie, une ou deux fois par mois.

Si le patient n'a pas d'insuffisance rénale ou s'il a une insuffisance rénale modérée

Les consultations sont espacées progressivement : une fois tous les 3 ou 4 mois, puis tous les 6 mois.

Lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave

Les consultations deviendront plus fréquentes au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Qui assure la surveillance ?

Elle est assurée principalement par le néphrologue en collaboration avec le médecin traitant s'il s'agit d'un adulte ou par le néphrologue pédiatre, en collaboration avec le pédiatre en ville s'il s'agit d'un enfant.

Les points à vérifier à chaque consultation

- contrôler l'adhésion au traitement proposé en interrogeant sur les apports hydriques et le volume de la diurèse, le choix des boissons, l'alimentation, le suivi du traitement et de sa tolérance ;
- interroger sur la survenue éventuelle d'épisodes douloureux, d'hématurie, d'émission spontanée de calculs, d'infection urinaire ;
- mesurer le poids ;
- mesurer la pression artérielle.
- demander régulièrement :
 - une mesure de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire,
 - une numération formule sanguine recherchant une anémie qui peut être liée soit à l'insuffisance rénale, soit aux dépôts d'oxalate dans la moelle osseuse ;
- demander une nouvelle consultation avec la diététicienne.

Attention

Une seule prise de sang¹ suffit pour contrôler la fonction rénale.
Il ne faut pas multiplier² les prises de sang afin de préserver les veines des membres supérieurs (pas de ponction veineuse, pas de perfusion de ce côté).
En effet, si l'hémodialyse devient nécessaire, il faut pouvoir créer une fistule artério-veineuse dans de bonnes conditions.

La surveillance urinaire spécifique

Les données générales sur le pH, la densité des urines et la cristallurie sont détaillées dans le chapitre Affirmer la Lithiase.

Un bilan biologique de contrôle est réalisé :

- un mois après l'instauration des mesures thérapeutiques ;
- puis en fonction de l'évolution au moins tous les trois à six mois la première année et ensuite tous les ans.

L'efficacité du traitement est appréciée sur le suivi répété de divers éléments.

1. La dilution des urines

Elle est appréciée :

1. sur la diurèse quotidienne, qui est à peu près égale à l'apport d'eau ;
2. sur la densité des urines de 24 heures (inférieure à 1005) et sur la densité des urines du lever (inférieure à 1010) ; les valeurs limites sont indiquées par le néphrologue.

La densité de l'urine du réveil permet de juger du degré de dilution des urines et, par comparaison avec la densité des urines de 24 heures, d'apprécier les apports hydriques quotidiens et surtout leur répartition.

Cette mesure est particulièrement importante chez un patient ayant des récidives de lithiase.

La surveillance de la densité urinaire à domicile peut être utile au début de la prise en charge afin de mieux adapter les apports hydriques. Elle peut s'avérer délicate au long cours en raison de difficultés de lecture et du coût des bandelettes.

2. L'alcalinisation des urines

Elle est appréciée par le pH dont les valeurs limites sont indiquées par le néphrologue.

1. Afin que les prises de sang soient indolores, elles sont faites une heure après la pose d'une pommade ou d'un patch Emla .
2. Pourquoi ? Si le patient est droitier et qu'il soit mis un jour en hémodialyse, il est bien que son bras droit soit libre pour écrire, travailler, jouer, manger... La fistule artério-veineuse sera faite au bras gauche.

3. La cristallurie et le volume cristallin

L'étude de la cristallurie est un excellent moyen de juger de l'efficacité du traitement. Malheureusement, sa réalisation n'est pas possible dans tous les laboratoires. Lorsque la technique est possible, les cristaux d'oxalate sont recherchés dans les urines fraîches du matin et leur volume doit être mesuré.

Le volume des cristaux doit être inférieur à 200 micromoles par millimètre cube. Cet objectif est parfois difficile à atteindre et à maintenir de manière permanente. En effet, certains patients ont des excrétions très élevées d'oxalate et les mesures thérapeutiques (hyperhydratation, alcalinisation, réajustement des habitudes alimentaires) ne permettent pas de faire disparaître totalement les cristaux.

L'absence de cristaux de façon permanente est un bon index de l'efficacité du traitement. S'il n'y a pas de cristaux dans l'urine, « on peut espérer » qu'il ne s'en déposera pas dans les reins.

2. La calciurie

Il est souhaitable que la concentration urinaire de calcium n'excède pas 4 millimoles par litre d'urine.

3. L'oxalurie

Elle n'est surveillée que si un traitement par la pyridoxine a été institué.

La recherche des dépôts dans les organes

Sources de douleurs, de handicap et d'une qualité de vie médiocre, les dépôts d'oxalate doivent être régulièrement recherchés.

1. Dans les reins, les voies urinaires et la vessie

La fréquence des échographies et des clichés d'abdomen sans préparation est adaptée à chaque malade car le risque de lithiase et/ou de néphrocalcinose est extrêmement variable.

2. Dans les différents organes et tissus

Lorsque l'insuffisance rénale progresse et en fonction des symptômes présentés

- les yeux par un fond d'œil ;
- les os et les articulations par des radiographies ;
- la peau par l'examen clinique ;
- les artères par écho-doppler ;
- le cœur par électrocardiogramme et échocardiographie ;

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Infection urinaire

Toute fièvre dépassant 38°C nécessite que le patient soit examiné par son médecin.

L'hospitalisation est décidée

- si aucune explication banale comme une infection virale, une infection ORL ..., ne semble être en cause ;
- si des frissons, un mauvais teint, une altération de l'état général suggèrent une infection microbienne.

Pourquoi hospitaliser ?

Pour réaliser très rapidement les prélèvements d'urines et de sang nécessaires afin de préciser l'origine de la fièvre

1. L'examen cyto bactériologique des urines permet de dépister une infection urinaire pouvant être responsable d'une pyélonéphrite aiguë (diffusion aux reins des microbes).
2. La numération formule sanguine permet de dépister une augmentation des polynucléaires neutrophiles, évocatrice d'une infection microbienne, et non d'une infection virale.

Les dosages sanguins de la C réactive protéine (CRP) ou de la procalcitonine (PCT), dont les taux augmentent en cas d'infection bactérienne.

Pour mettre rapidement en route un traitement

L'infection urinaire non compliquée est traitée par des antibiotiques .

Si le tableau clinique est évocateur d'une pyélonéphrite aiguë, un traitement antibiotique par voie intraveineuse (la voie la plus rapidement efficace) est mis en route dès que les prélèvements urinaires sont faits, avant même d'avoir les résultats des examens pratiqués.

Douleur

La douleur provoquée par des calculs est fréquente nécessitant la prise d'antalgiques.

Priorité est donnée au Paracétamol¹ et aux antispasmodiques².

Il faut prescrire la prise répétée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens³ et d'analgésiques centraux⁴.

Leur utilisation rendue nécessaire par une crise de colique néphrétique est faite en milieu hospitalier.

Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle peut apparaître lorsque se développe l'insuffisance rénale. Le plus souvent, elle ne donne pas de troubles. C'est la prise systématique de la pression artérielle qui permet de la dépister. Cependant, elle peut se manifester par des manifestations diverses : maux de tête, saignements de nez, « mouches volantes », diminution de la vision, fatigue, essoufflement.

L'hypertension artérielle doit être détectée le plus tôt possible.
Son traitement doit être instauré le plus tôt possible.

La surveillance régulière de la pression artérielle, même sous traitement antihypertenseur, est indispensable. Une fois que la pression artérielle est bien contrôlée, sa surveillance est faite en alternance par le médecin traitant et le néphrologue.

La surveillance au long cours de la pression artérielle est obligatoire.

Le traitement antihypertenseur

Actuellement, les médicaments antihypertenseurs utilisés sont très efficaces et bien tolérés. Les médicaments les plus utilisés sont ceux qui bloquent les effets de l'excès de rénine, soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), soit les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Le néphrologue peut juger nécessaire d'associer d'autres médicaments anti-hypertenseurs comme les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants, les alpha bloquants.

Le traitement antihypertenseur permet de :

- ramener les chiffres de pression artérielle à la normale ;

1. Doliprane, Efferalgan.

2. Spasfon®

3. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en vente libre et doivent être évités (Profenid®).

4. Les analgésiques centraux (Tramadol®) sont à éviter.

- prévenir ou corriger des anomalies cardiaques éventuelles. La surveillance du cœur par échographie (ou échocardiographie) est indispensable.

Faut-il prendre des précautions ?

Oui.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent provoquer une augmentation du taux de potassium sanguin. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui ont une insuffisance rénale sévère exposant elle-même au risque d'une élévation excessive du taux de potassium sanguin (voir plus loin). Ils doivent être arrêtés avant une grossesse et remplacés.

Particularités du traitement chez l'enfant ?

- Pour la plupart des médicaments cités, les comprimés du commerce sont inadaptés pour les jeunes enfants : le néphrologue pédiatre est amené à faire fabriquer des gélules spéciales par le pharmacien.
- Assez souvent, un seul médicament suffit. Mais certains enfants ont besoin d'une association de 2 ou de 3, voire 4 antihypertenseurs pour être bien équilibrés.

L'INSUFFISANCE RÉNALE PROGRESSE

L'insuffisance rénale, quelle que soit sa cause, a des conséquences qu'il faut prévenir et traiter.

Les principaux objectifs, non spécifiques à l'Hyperoxalurie de type 1, sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant, de corriger une anémie éventuelle, d'assurer un équilibre en eau et en sel, de maintenir normaux les taux sanguins de phosphore, de potassium, de bicarbonates.

Par conséquent, en plus des examens spécifiques à l'Hyperoxalurie de type 1, le néphrologue demande :

- une numération formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine pour vérifier s'il y a ou non anémie et un dosage de la ferritine sanguine pour savoir si le stock de fer est suffisant.
- des dosages sanguins (protides, sodium, potassium, bicarbonates, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, parathormone) pour suivre l'évolution et vérifier s'il y a un bon équilibre des différents éléments du sang.

La fréquence des consultations dépend du degré d'insuffisance rénale. Elles deviendront de plus en plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

Les boissons et l'alimentation

La quantité de boissons est ajustée régulièrement par le néphrologue en fonction des résultats urinaires afin de permettre la bonne dilution des urines.

Le(a) diététicien(ne) surveille les types et quantités d'aliments consommés afin d'adapter les apports en protéines, sel, potassium et phosphates en fonction des résultats sanguins et de l'état nutritionnel.

Les traitements

Les médicaments antihypertenseurs peuvent être renforcés, si nécessaire, par la prise de médicaments d'autres classes.

Selon les résultats des examens sanguins, des traitements spécifiques sont mis en route :

- Un supplément de fer et un traitement par l'érythropoïétine en cas d'anémie. La correction de l'anémie améliore la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil, la coloration de la peau.
- La vitamine D et des suppléments de calcium en prévention afin de protéger les os.
- La prise de sels de calcium ou de médicaments retenant le phosphore dans le tube digestif s'il existe une augmentation du phosphore dans le sang.
- La prise de résine échangeuse de potassium s'il existe une augmentation persistante du potassium dans le sang, malgré le régime pauvre en potassium.

Le problème du potassium

Le potassium dans le sang (ou kaliémie)

Lorsque l'insuffisance rénale devient sévère, l'élimination par les reins du potassium apporté par les aliments devient insuffisante. Une augmentation du taux de potassium sanguin (hyperkaliémie) peut survenir.

- le taux normal est entre 3,5 et 5 millimoles par litre (mmol/l).

- les taux de 6 mmol/l ou plus sont très dangereux, car ils entraînent des troubles du rythme cardiaque (parfois mortels).

Recommandations tant que l'insuffisance rénale est modérée

Eviter de manger une grande quantité d'aliments riches en potassium en une seule fois : par exemple, des bananes, des fruits secs comme les cacahuètes, les noix, les noisettes..., le muesli, du chocolat, les avocats, des légumes secs comme les haricots, les lentilles...

Et lorsque l'insuffisance rénale atteint le stade « sévère » ?

Les aliments riches en potassium sont alors « interdits ».

Aliments riches en potassium !

- légumes frais (champignons, choux de Bruxelles, artichauts, bettes, betteraves, brocolis, céleris-raves,..) ;
- féculents complets (pain complet, riz brun, pâtes complètes) ;
- légumes secs (haricots secs, fèves, lentilles, pois chiches) ;
- fruits secs (raisins, pruneaux, dattes, abricots, bananes, figues, mélanges muesli, ...) ;
- fruits oléagineux (noix, amandes, cacahuètes, pistaches, olives, avocat) ;
- marrons et châtaignes ;
- chocolat, produits chocolatés et à base de cacao ;
- fruits frais (bananes, cerises, raisin, oranges...) ;
- produits « sans sel » (puisque le sel, le chlorure de sodium ; est remplacé par du sel de potassium).

Certaines précautions doivent être prises pour réduire l'apport de potassium par les aliments :

- limiter les apports de légumes et fruits frais ;
- faire tremper 12 heures les pommes de terre, ce qui permet qu'une partie du potassium parte dans l'eau de trempage ;
- faire cuire les légumes dans un grand volume d'eau (car une partie du potassium passe dans l'eau), et bien entendu jeter l'eau de cuisson. Il est conseillé d'éviter les potages.
- peler les fruits. Attention aux raisins, aux cerises et aux oranges ! Il est préférable de consommer les fruits en compotes ou cuits, mais il faut jeter le jus ;
- la cuisson à la vapeur, la cocotte minute ou le micro-ondes qui conservent le potassium sont déconseillés ;
- donner de préférence des féculents pauvres en potassium¹.

Et si le taux de potassium reste élevé malgré ces précautions (supérieur à 5.8 millimoles par litre) ?

Il est nécessaire de prescrire des résines échangeuses² de potassium.

1. Pâtes, riz, aliments dérivés du blé (Ebly®). Certaines céréales apportent peu de potassium : Smacks®, Froot Loops®, Rice Krispies®, Miel Pops® (Kellog's).

2. Ce sont des poudres prises par la bouche, qui captent une partie du potassium des aliments dans l'intestin et l'éliminent dans les selles (Kayexalate® ou Calcium Sorbistéril®). Elles sont données à la fin des repas, pour qu'elles se mélangent aux aliments. Elles ont un goût et une consistance désagréables (ressemblant à du sable) et peuvent entraîner une constipation. Pour éviter la constipation, un laxatif doux comme le Sorbitol® peut être prescrit.

Prévenir et traiter les conséquences de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale, quelle que soit sa cause, a des conséquences qu'il faut prévenir, et qu'il faut traiter.

1. Il faut prévenir les complications osseuses dès le stade d'insuffisance rénale modérée

Pourquoi apparaissent-elles ?

- L'élimination insuffisante de phosphore dans les urines entraîne l'augmentation du taux de phosphore dans le sang.
- La diminution de la fabrication par les reins des dérivés actifs de la vitamine D, dite vitamine antirachitique, qui solidifient les os et augmentent l'absorption du calcium par l'intestin.

Comment se manifestent-elles ?

Elles associent :

- chez le petit enfant, des lésions de rachitisme : les extrémités des os sont mal calcifiées et les os longs (comme ceux des jambes) peuvent se déformer ;
- un fonctionnement excessif de la glande parathyroïdienne qui fabrique trop de parathormone.

Ces lésions se surajoutent aux lésions osseuses spécifiques de l'Hyperoxalurie.

Peut-on les prévenir ?

Oui. La prévention associe :

- la vitamine D¹ ou l'un ses dérivés actifs²,
- et un supplément de calcium sous forme de carbonate de calcium³. Le carbonate de calcium fournit un supplément de calcium, ce qui favorise la solidification du squelette. De plus, il se fixe au phosphore des aliments et l'élimine en partie dans les selles, ce qui a pour intérêt de diminuer le taux de phosphore sanguin.

1. Vitamine D : Sterogyl[®] ou Dedrogyl[®] (gouttes,) Uvedose[®] (ampoules).

2. Dérivés actifs de la vitamine D : Un-Alpha[®] ou Rocaltrol[®]. Le Un-Alpha[®] existe soit en gouttes (à mettre directement sur la langue ou sur un morceau de pain ou de sucre, mais pas dans un verre car le produit colle à la paroi), soit en gélules. Le Rocaltrol[®] n'existe que sous forme de gélules.

3. Carbonate de calcium : soit en gélules fabriquées par le pharmacien, soit sous des formes commerciales diverses (Caltrate[®] (comprimés), Calciforte[®] (solution buvable), Cacit 500 ou 1000[®] (comprimés effervescents), Calprimum[®]) (comprimés à croquer), Orocal[®] (comprimés), Sandocal (poudre pour suspension buvable), Calcidia[®] (granules pour suspension buvable). La plupart des enfants n'aiment pas le carbonate de calcium, qui a une consistance et un goût désagréable (un peu comme de la craie).

On comprend pourquoi le régime limité en protides (viande, œufs, poisson) à ce stade de la maladie est important, car le phosphore est apporté par les mêmes aliments que les protides.

Comment adapter les doses ?

Les doses de calcium et de vitamine D ou de dérivés actifs de vitamine D sont adaptées par le néphrologue pour avoir :

- des taux normaux de calcium, de phosphore, de phosphatases alcalines (les phosphatases alcalines augmentent en cas de rachitisme) et de vitamine D dans le sang ;
- un taux sanguin normal ou discrètement augmenté de l'hormone parathyroïdienne.

Une difficulté, normaliser le taux de phosphore

Il est possible de donner des médicaments¹ qui fixent le phosphore des aliments et l'expédient dans les selles :

- si le taux de phosphore reste excessif malgré la prise de carbonate de calcium,
- ou si le carbonate de calcium doit être arrêté, parce que le taux de calcium dans le sang est trop haut.

2. Il faut corriger l'anémie

Pourquoi apparaît-elle ?

Les reins fabriquent normalement l'érythropoïétine, une hormone qui stimule la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse².

Lorsque l'insuffisance rénale progresse, la fabrication d'érythropoïétine par les reins diminue. Cette baisse peut se surajouter aux complications spécifiques hématologiques de l'oxalose.

Comment se manifeste-t-elle

Le patient devient anémique : le taux d'hémoglobine, principal constituant des globules rouges, diminue en dessous de 11 grammes par décilitre (g/dl).

Il a aussi souvent un manque de fer. Or le fer est indispensable pour fabriquer l'hémoglobine.

La surveillance

Par une mesure régulière des taux dans le sang

- de l'hémoglobine ;
- et de la ferritine (la ferritine est le reflet du stock de fer de l'organisme).

1. Renage[®] (comprimés).

2. Un immense progrès qui date des années 1990 a été la fabrication de l'érythropoïétine par les techniques de biologie moléculaire.

Quand et comment traiter ?

- Un supplément de fer¹ et un traitement par l'érythropoïétine² sont prescrits si nécessaire.

Qu'apporte la correction de l'anémie ?

Elle améliore l'état général, l'appétit, l'aptitude à faire du sport et les capacités d'attention à l'école.

3. Il faut corriger le ralentissement de la croissance

Quels sont les facteurs responsables ?

Chez les jeunes enfants, le ralentissement peut être dû à :

- une insuffisance des apports caloriques ;
- un rachitisme.

En corrigeant ces différents facteurs, la croissance redémarre.

Et s'il existe une insuffisance rénale ?

Au stade d'insuffisance rénale sévère, mais parfois plus tôt, il est fréquent que la croissance ralentisse.

L'insuffisance rénale elle-même peut ralentir la croissance : elle provoque une résistance du squelette à l'hormone de croissance (dont la fabrication par la glande hypophyse est normale en cas d'insuffisance rénale).

Comment corriger le ralentissement de la croissance ?

Par le traitement par l'hormone de croissance³ qui stimule la croissance et la multiplication de certaines cellules. Il est démontré que l'hormone de croissance :

- accélère la croissance des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique ;
- permet de rattraper le retard de taille ;
- puis de maintenir une croissance normale.

1. Supplément de fer : Fumafer® (poudre ou comprimés), Ferrostrane® (sirop).

2. L'érythropoïétine est administrée par une injection sous-cutanée une fois par semaine ou une fois tous les 15 jours à une fois par mois une fois l'anémie corrigée. Il existe plusieurs marques d'érythropoïétine pour injections sous cutanées : Néorecormon®, Aranesp®, Eporex®. Les injections sont faites à l'aide d'un stylo injecteur. Il est important de changer le point d'injection régulièrement. La réserve d'érythropoïétine doit être conservée à 4°C au frigidaire. Pendant les voyages ou les vacances, cette « chaîne du froid » doit être respectée, en mettant l'érythropoïétine dans une glacière. C'est un médicament à prescription restreinte : il doit obligatoirement être prescrit pour la première fois par un médecin hospitalier spécialiste en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne. Les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par un médecin de ville, mais chaque ordonnance de renouvellement doit être présentée au pharmacien, accompagnée de la prescription hospitalière initiale, valable 1 an. Il s'agit aussi d'un médicament d'exception : la prescription est rédigée sur une ordonnance d'un modèle particulier pour obtenir son remboursement.

3. Un des grands progrès des 20 dernières années a été la possibilité de synthétiser l'hormone de croissance par les techniques de biologie moléculaire.

Une fois le traitement prescrit¹, il faut prévoir pour sa surveillance une consultation tous les 3 à 6 mois, une mesure du taux d'IGF1 (un facteur de croissance cellulaire), un suivi de la tolérance au médicament et des radiographies de la main et du poignet pour l'analyse des cartilages de croissance. Le traitement est personnalisé ajusté au poids, à la qualité de la croissance et aux données biologiques.

LA VIE QUOTIDIENNE

La complexité de la prise en charge, les consultations, les hospitalisations rendent souvent les actes de la vie quotidienne plus compliqués. La gestion de la scolarité, de la vie professionnelles, des vacances,... est souvent difficile. La lourdeur des traitements lorsque la maladie progresse peut envahir la vie quotidienne.

La vie quotidienne de l'adulte

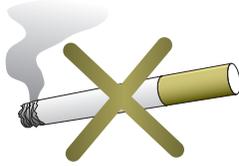
Bien que le patient, chez qui une Hyperoxalurie de type 1 a été découverte, doit boire abondamment et prendre tous les médicaments prescrits, sa vie ne doit pas être consacrée à soigner sa maladie. Conserver un équilibre de vie personnel et familial, continuer à avoir des relations avec des amis, à avoir des projets, peut aider à mieux vivre les périodes difficiles.

Les facteurs de risque

Il est essentiel de bien comprendre quels sont les facteurs à éviter pour protéger à la fois les reins mais aussi le « capital santé » :

- le tabac ;
- le surpoids ;
- l'absence d'activité physique ;
- les excès alimentaires ;
- l'alcool.

1. La solution d'hormone de croissance est injectée par voie sous-cutanée tous les jours grâce à un stylo injecteur. Il est important de changer tous les jours le site d'injection. Il est important que les injections soient faites régulièrement, sans oubli. Le produit doit être conservé au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Plusieurs marques d'hormone de croissance sont commercialisées : Génotonorm[®], Norditropine[®], Umatrope[®], Saizen[®]. C'est un médicament à prescription restreinte : il doit obligatoirement être prescrit pour la première fois à l'hôpital par un médecin spécialisé en pédiatrie ou en endocrinologie. Les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par un médecin de ville, mais elles doivent être présentées au pharmacien, accompagnées de la prescription hospitalière initiale, valable 1 an. C'est également un médicament d'exception : la prescription doit être rédigée sur une ordonnance d'un modèle particulier pour être prise en charge par l'Assurance maladie. En France, l'hormone de croissance est arrêtée si le patient est transplanté.



Et les médicaments ?

Comme chez tous les patients qui ont une maladie rénale chronique, certains médicaments doivent être utilisés avec prudence,

Certains antibiotiques¹, utilisés pour les infections urinaires avec fièvre et pour les infections graves, sont normalement éliminés par les reins et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. Or, si leur taux sanguin est excessif, ils peuvent être toxiques pour le rein et l'audition².

Ces antibiotiques peuvent cependant être utilisés même en cas d'insuffisance rénale, en diminuant les doses ou en espaçant les injections, et en surveillant les taux sanguins pour qu'ils ne soient pas toxiques.

Les médicaments interdits

Il faut interdire à tout âge les médicaments potentiellement toxiques pour les reins. Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens³. En cas de fièvre ou de douleur, il faut impérativement préférer le paracétamol⁴.

Les traitements hormonaux ?

La contraception peut être assurée par les moyens habituels sauf s'il existe une hypertension artérielle. Les pilules dites « œstroprogestatives » sont contre-indiquées car les œstrogènes accentuent les risques liés à l'hypertension.

Les vaccinations

Avoir une maladie rénale ne change pas l'indication d'une vaccination si celle-ci est nécessaire ou prévue par le calendrier vaccinal. La vaccination contre l'hépatite B, non obligatoire, est indispensable chez les patients ayant une maladie rénale chronique.

1. Les aminosides comme la Gentalline® doivent être utilisés avec prudence.

2. En pratique, si un médecin qui ne connaît pas l'enfant est amené à prescrire des antibiotiques ou d'autres médicaments, il faut lui signaler que l'enfant a une insuffisance rénale.

3. Il faut proscrire des médicaments comme Advil®, Nureflex® malheureusement en vente libre.

4. Doliprane®, Efferalgan®, etc.

Les sports

Il est essentiel d'avoir une activité sportive régulière à condition de boire abondamment avant, pendant et après.

Les suppléments protidiqes sont à proscrire.

La vie quotidienne de l'enfant

A la maison

Malgré toutes les contraintes, il est essentiel que la vie et l'éducation de l'enfant puissent se poursuivre normalement.

Les parents ont à veiller à ce que la prise des boissons abondantes et la prise des médicaments soient respectées. En règle générale, si les parents ne maintiennent pas à cet égard une discipline stricte, l'enfant aura lui même des difficultés pour suivre les prescriptions médicales.

Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie, les médicaments et l'avenir, peut aider l'enfant et ses parents à travailler ensemble pour que les contraintes d'hydratation et les médicaments soient acceptées.

A l'approche de l'adolescence, l'information déjà donnée aux parents devra être reformulée, de manière à ce que cet adolescent devienne petit à petit responsable de lui même.

A l'école

La scolarité doit si possible être conduite normalement.

Toutes les activités sont libres.

En classe

Il est essentiel que l'enfant :

- puisse boire abondamment ;
- puisse accéder aux toilettes quand il le désire.

Si les parents en sont d'accord, il est bien d'organiser avec l'école un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui permet le lien entre le néphrologue pédiatre, le médecin scolaire, les enseignants et la famille. Si l'enfant a des difficultés scolaires, les aides éducatives et psychologiques nécessaires sont mises en route (Voir Annexes).

L'enfant peut-il manger à la cantine ?

Oui, avec parfois des recommandations adaptées par le néphrologue pédiatre et le(a) diététicien(ne).

Et les voyages scolaires (classe verte, classe de neige) ?

Ils sont possibles. Mais il faut que les accompagnants comprennent l'absolue nécessité de boissons abondantes et de la prise de citrate. Il faut prévoir la quantité de médicaments nécessaires (citrate de potassium), et demander à un adulte de surveiller la prise des médicaments.

Un compte-rendu de la maladie est donné aux accompagnateurs. Il résume les problèmes de l'enfant au cas où un médecin ne le connaissant pas soit amené à s'occuper de lui. Ce compte-rendu donne les coordonnées du service hospitalier où l'enfant est suivi et éventuellement l'es coordonnées d'un service de Pédiatrie à proximité du lieu de vacances.

En vacances

Les vacances doivent être organisées normalement, avec les mêmes précautions que celles indiquées ci-dessus pour les voyages scolaires.

Les sports ?

En pratique, les activités sportives sont libres.

Chez les plus grands enfants, les reins sont certes plus gros que normalement, mais rarement au point d'être exposés en cas de choc sur l'abdomen.

Et après la greffe ?

Le bon sens est d'éviter des sports qui risqueraient d'entraîner des coups sur le rein greffé (qui est juste sous la paroi de l'abdomen). C'est pourquoi on déconseille les sports de combat, le rugby.

Faut-il vacciner ?

Oui.

Les vaccins doivent tous être faits comme chez les autres enfants bien portants. L'enfant recevra les vaccins anti-diphthérie, anti-tétanos, anti-poliomyélite, anti-Hæmophilus, anti-rougeole, anti-oreillons, anti-rubéole.

Il doit par ailleurs recevoir tous les ans le vaccin contre la grippe.

Le vaccin contre l'hépatite B, non obligatoire chez les enfants bien portants, est indispensable chez un enfant qui aura peut-être un jour une greffe. En effet, en cas d'insuffisance rénale, le patient, s'il est infecté par le virus, reste souvent porteur, ce qui peut entraîner des complications hépatiques graves sous traitement immunosuppresseur

Avant la greffe, l'enfant sera également vacciné contre l'hépatite A. S'il n'a pas eu la varicelle, il sera vacciné avant la greffe.

Les maladies infantiles sont-elles plus graves ?

La plupart des maladies infantiles se passent sans problèmes particuliers. Toutefois, si elles entraînent des vomissements ou une diarrhée, une déshydratation peut survenir plus rapidement que chez un enfant bien portant. Il est donc important de veiller à ce que l'enfant boive suffisamment. Une perfusion intraveineuse d'eau et sel peut être nécessaire pendant quelques jours.

Et les médicaments ?

Comme chez l'adulte, il faut proscrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tous les métiers sont-ils possibles ?

Aucun métier n'est contre-indiqué.

La sagesse est tout de même d'éviter des métiers qui imposeraient des voyages fréquents et prolongés dans des pays où la médecine est peu développée.

L'enfant, l'adolescent ont-ils besoin d'une aide psychologique ?

L'aide d'un psychologue ou d'un psychiatre peut être indiquée pendant les périodes difficiles. Le psychologue ou le psychiatre aideront l'enfant à exprimer ses difficultés et à y faire face.

Les parents et l'enfant vont d'abord devoir trouver la force psychologique pour faire face à l'annonce de la maladie et des échéances possibles (dialyse, transplantation). Les éventuelles complications, l'anxiété du futur, peuvent entraîner des perturbations émotionnelles, parfois une dépression ou en tout cas une grande anxiété. Dans ces circonstances, une aide psychologique est nécessaire.

Comment gérer le passage en médecine d'adultes ?

La transition, c'est-à-dire le déplacement de la prise en charge en Pédiatrie vers un secteur de Médecine d'adultes, doit être particulièrement vigilant.

Outre le patient adolescent, les partenaires sont multiples : les parents, le plus souvent ; les médecins habituellement concernés : néphrologues, urologues et diététicien(ne).

Les modalités de la transition variant d'une équipe néphrologique à une autre, et sont sujettes à des ajustements individuels. Les enjeux sont considérables, et chaque partenaire doit se préparer, sans appréhension excessive, à ce passage.

Dès la première consultation en Médecine d'adultes, il est souhaitable que ce soit l'adolescent lui-même qui rende compte des grandes lignes de l'histoire de sa maladie, les détails étant complétés par les parents et le dossier pédiatrique. Cette prise de parole inaugurale peut être l'occasion d'une manifestation d'autonomie.

LA GROSSESSE

Tout projet de grossesse chez une femme atteinte d'Hyperoxalurie primitive de type 1 doit faire l'objet d'informations précises sur les risques possibles, informations qui doivent être données à la patiente avant la conception. C'est le meilleur moment pour que les consignes nécessaires (hyperhydratation, traitements médicamenteux éventuels) soient réajustées. Il est recommandé de traiter tout calcul rénal asymptomatique en position rénale avant une grossesse planifiée.

Le rôle des néphrologues est d'encadrer le désir d'enfants de la jeune femme, de l'adresser à une équipe d'obstétriciens et d'encadrer la coopération multidisciplinaire autour de son projet de grossesse.

Qui assurera la surveillance ?

Elle doit être assurée conjointement par les équipes de néphrologie et d'urologie en concertation étroite avec les obstétriciens d'une maternité habilitée à la prise en charge de grossesses à risque et en rapport avec un département de néonatalogie où l'accueil du nouveau-né doit être prévu (dans une maternité dite niveau 3¹).

L'enfant à naître risque-t-il de développer une Hyperoxalurie primitive ?

Non.

La transmission de l'Hyperoxalurie primitive de type 1 étant autosomique récessive, ce risque est nul, sous réserve que le conjoint ne soit pas de la même famille.

La patiente a une fonction rénale normale ou peu altérée

Il n'y a que peu d'informations dans la littérature médicale. Néanmoins, les néphrologues ont pu suivre quelques patientes ayant mené à bon terme une grossesse.

Surveillance

La grossesse n'entraîne que peu de dégradation de la fonction rénale, mais des mesures régulières de la créatinine sanguine, du débit de filtration glomérulaire, de la protéinurie ainsi que de la pression artérielle sont néanmoins nécessaires.

1. En France, depuis 1998, les maternités sont classées en trois types en fonction du niveau des soins au nouveau-né. Une maternité de niveau 3 dispose d'une unité d'obstétrique, d'une unité de néonatalogie et d'une unité de réanimation néonatale.

Symptomatologie

Les difficultés peuvent survenir lors du premier trimestre en cas de vomissements qui entraînent une forte élévation du pH urinaire. Une surveillance étroite de l'hydratation et des inhibiteurs de la cristallisation est nécessaire.

Des difficultés peuvent aussi survenir au troisième trimestre de la grossesse à cause de la compression de l'abdomen.

La lithiase peut se manifester par une colique néphrétique qui, pouvant être cause de prématurité, est préoccupante, ou par des contractions utérines prématurées ; ces deux complications imposent une hospitalisation.

Le bilan radiologique de la lithiase repose sur l'échographie, parfois complétée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsqu'il y a doute. La tomodensitométrie ainsi que les clichés radiologiques standard, trop irradiants, sont contre-indiqués.

Prise en charge médicale

Les conseils d'hyperhydratation sont précisés par le(a) diététicien(ne).

Chez une patiente « répondeur », le traitement par Pyridoxine est poursuivi pendant la grossesse et pendant l'allaitement.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués, surtout au troisième trimestre en raison du risque d'expulsion du fœtus et de fermeture prématurée du canal artériel.

En cas d'infection urinaire, seuls certains antibactériens sont utilisables.

Prise en charge urologique

La dilatation physiologique des voies urinaires pendant la grossesse peut permettre l'expulsion de calculs. La lithotritie extracorporelle est formellement contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse.

La patiente est en insuffisance rénale

Il faut craindre :

- une aggravation de l'insuffisance rénale, responsable de la survenue d'oxalose ;
- l'apparition d'une l'hypertension artérielle et de son aggravation ;
- une majoration de l'anémie ;
- une complication de la grossesse appelée « pré-éclampsie » associant hypertension artérielle et protéinurie et qui peut provoquer un retard de croissance du fœtus et une naissance prématurée.

Si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 40 millilitres par minute, l'obstétricien et le néphrologue doivent se résoudre à déconseiller un projet de grossesse.

Une greffe double foie-rein réussie peut rétablir ultérieurement la possibilité d'une grossesse à dénouement favorable.

La patiente est transplantée

La grossesse est possible, mais comme pour les autres maladies rénales, elle doit être planifiée :

- il faut attendre un délai de un an après la transplantation ;
- il faut que la fonction rénale soit satisfaisante et qu'il n'y ait pas de complication spécifique.

Par conséquent, une contraception efficace est instituée immédiatement après la transplantation.

Quels sont les risques pour la mère ?

Il faut craindre l'altération de la fonction rénale et l'aggravation de l'hypertension artérielle, surtout si la fonction rénale est altérée.

Quels sont les risques pour le fœtus ?

Il faut craindre le retard de croissance et la prématurité.

Certains médicaments sont potentiellement toxiques pour le fœtus :

- Certains médicaments anti-rejet (Mycophénolate mofétil, Sirolimus) doivent être impérativement remplacés avant la conception.
- Les médicaments utilisés pour lutter contre l'hypertension artérielle doivent pouvoir être utilisés sans risque. Or certains d'entre eux comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) risquent d'entraîner des anomalies chez le fœtus et sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse. Ils sont remplacés par d'autres classes de médicaments bien tolérés par le fœtus.

LA PRISE EN CHARGE DES APPARENTÉS ASYMPTOMATIQUES A RISQUE

Comme il a été dit précédemment, les études cliniques ont permis d'établir plusieurs données :

- l'âge de survenue des calculs et la sévérité de la maladie peuvent être très variables d'un patient à l'autre dans une même famille ;
- bien que l'évolution soit habituellement semblable chez des frères et sœurs, il y a des familles dans lesquelles frères et sœurs ayant hérité des mêmes mutations ont une histoire et une évolution différentes.

Comment les prendre en charge ?

But d'une prise en charge précoce ?

Affirmer une Hyperoxalurie primitive chez un apparenté avant la survenue des premiers calculs permet de mettre en route des mesures qui ont été prouvées être bénéfiques.

Classiquement, un dosage de l'oxalate dans les urines et une échographie rénale peuvent permettre le diagnostic.

Toutefois, l'excrétion urinaire d'oxalate étant variable chez l'enfant, une étude génétique, plus fiable, doit être proposée dans la fratrie - y compris chez un mineur- dans la mesure où ce mineur peut bénéficier d'une prise en charge spécifique.

Une consultation de conseil génétique (voir Annexes) avec la réalisation d'un arbre généalogique est par conséquent indispensable.

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I

Le traitement médical « conservateur », même s'il est bien conduit, ne peut pas d'une part traiter les calculs urinaires déjà formés, et d'autre part prévenir totalement la récurrence de calculs. Le patient, s'il a une lithiase récidivante, aura à subir de multiples interventions urologiques.

SES PARTICULARITES

La prise en charge des calculs urinaires dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1 diffère de la prise en charge habituelle des calculs d'autre origine. Les manœuvres urologiques sont toutes délicates et il est souhaitable qu'elles soient confiées à des urologues ou des urologues pédiatres expérimentés. Mais la maladie étant rare, il leur est souvent difficile d'obtenir des informations et des conseils sur les interventions urologiques les plus sûres.

Eviter la déshydratation

La déshydratation peut entraîner une modification de la fonction rénale et de là une précipitation d'oxalate. Quelle que soit la technique choisie, une hydratation par voie intraveineuse mise en place avant l'intervention et continuée après l'intervention permet d'éviter de tels accidents.

Les indications

Toutes les manœuvres urologiques peuvent provoquer des lésions des reins et par conséquent une altération de la fonction rénale, parfois une détérioration 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 imposant un traitement urologique rapide. En l'absence d'obstruction, d'infection, la conduite thérapeutique devant un calcul doit être soigneusement débattue par des équipes expertes.

Les techniques

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. Les différentes techniques sont détaillées dans le chapitre Prise en charge urologique d'une lithiase urinaire.

Des procédures urologiques successives (2 ou même 3) peuvent parfois être nécessaires afin d'obtenir l'absence de calcul résiduel.

L'urétéroscopie ; l'urétérorénoscopie souple

Le traitement endoscopique est privilégié en première intention.

Mais l'inflammation et les calcifications peuvent rendre difficiles les manœuvres endoscopiques.

La néphrolithotomie percutanée

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

Devant des calculs multiples, certains urologues conseillent un traitement par voie endoscopique dans un premier temps et avec la même anesthésie, un traitement par chirurgie percutanée dans un second temps.

La lithotritie extracorporelle

Cette technique non invasive, souvent préférée dans le traitement des calculs, est à éviter dans l'Hyperoxalurie primitive.

D'une part, les calculs d'oxalate de calcium sont difficiles à fragmenter par des ondes de choc. Il peut rester des petits fragments résiduels qui vont rapidement grossir en raison de l'élimination excessive persistante d'oxalate.

D'autre part, il peut être difficile de différencier les calculs siégeant dans les voies urinaires d'une néphrocalcinose présente dans le tissu rénal. Or l'utilisation d'ondes de choc sur des zones de néphrocalcinose provoque des lésions du tissu rénal (hémorragie, lésions des tubes) souvent irréversibles.

La chirurgie ouverte

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

LA TRANSPLANTATION DU FOIE ET DU REIN DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I

Quelles sont les possibilités de transplantation dans l'Hyperoxalurie de type 1 ?

Actuellement, le seul traitement permettant de restaurer l'activité enzymatique normale du foie et la fonction d'épuration du rein est la double transplantation du foie et du rein¹, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Cette double transplantation permet non seulement de traiter le patient en insuffisance rénale sévère, mais aussi de guérir l'Hyperoxalurie de type 1. Mais elle devrait être planifiée assez tôt, avant le stade d'insuffisance rénale terminale et l'oxalose systémique. Elle nécessite l'implication d'équipes médicales multidisciplinaires et hautement qualifiées.

C'est une prise en charge extrêmement lourde qui impose un accompagnement du patient et de sa famille afin qu'ils puissent comprendre les risques et les enjeux thérapeutiques.

Deux autres modalités, transplantation rénale isolée ou transplantation hépatique isolée, peuvent être discutées dans des situations exceptionnelles.

En raison du caractère peu prévisible de la vitesse d'évolution de la maladie, même au sein d'une même famille, la stratégie de transplantation ne peut pas être la même pour tous les patients. Chaque situation doit être envisagée individuellement par des équipes expertes, en tenant compte :

1. La première transplantation de foie - rein a été réalisée en 1984 en Angleterre.

- de l'âge ;
- de la sévérité de la maladie lithiasique prenant en compte plusieurs facteurs : intensité de la néphrocalcinose, fréquence des épisodes d'obstruction par des lithiases, fréquence des infections urinaires ;
- du stade de la maladie rénale chronique ;
- de l'évaluation du stock d'oxalate dans le corps ;
- de la sensibilité à la pyridoxine qui, si elle n'est pas encore connue, doit être testée ; mais au stade de dialyse il est souvent trop tard ;
- de la possibilité d'une greffe avec un donneur vivant ;
- éventuellement du nombre d'enfants atteints dans la famille.

Il est essentiel que les patients en insuffisance rénale soient pris en charge par des équipes spécialisées. Les médecins doivent donner toutes les informations disponibles à la famille et au patient s'il est en âge de comprendre. Les décisions se prennent en concertation entre les équipes de transplantation hépatique et de transplantation rénale d'une part et le patient et sa famille d'autre part.

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ET RÉNALE

Des résultats globalement encourageants provenant du suivi de cohortes de patients, enfants et adultes, ayant subi une transplantation foie – rein durant les 25 dernières années ont été rapportés par différentes équipes. Seule la collaboration internationale permet de réunir le plus possible d'informations sur ses résultats, d'organiser des registres et des banques de données afin d'améliorer encore le pronostic.

La greffe de foie pour sauver le rein

On sait depuis la fin des années 80 que l'enzyme AGT est fabriquée exclusivement dans le foie. Chez les patients atteints d'Hyperoxalurie primitive, la production excessive d'oxalate persiste tant que le foie est en place.

Conséquence de cette découverte, une transformation progressive de leur prise en charge : il a été montré que seule la greffe de foie permettait de redonner au patient le gène normal *AGXT*, d'apporter l'enzyme AGT manquante au bon endroit et d'arrêter ainsi l'excès de production d'oxalate.

Peut-on laisser le foie du patient en place ?

Si le foie est laissé en place, il continue à produire en excès l'oxalate. L'hépatectomie totale est nécessaire pour supprimer cette surproduction : c'est le point essentiel du traitement.

L'hépatectomie totale

L'hépatectomie totale, c'est-à-dire le retrait du foie en entier, suivie d'une transplantation hépatique est actuellement le meilleur moyen de corriger l'anomalie enzymatique de l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Mais c'est une décision très lourde dont il faut mesurer les bénéfices et les risques. En effet, le foie d'un patient atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1 ne présente aucune lésion anatomique et, en dehors du déficit en enzyme AGT, les fonctions hépatiques sont normales¹.

Et la transplantation de « foie auxiliaire » ?

Elle consiste à greffer un segment de foie tout en laissant une portion du foie du patient en place.

Proposée par certaines équipes, elle est considérée comme non efficace par d'autres équipes puisque la production d'oxalate en excès persiste.

Quels sont les risques de la transplantation hépatique ?

Le risque vital

Le foie est un organe essentiel. Contrairement au rein, il ne peut être remplacé au-delà de quelques jours par des machines et des perfusions. Si une greffe de foie « ne marche pas », le patient doit être greffé en urgence.

Le risque technique

L'intervention elle-même est techniquement délicate. Le risque de complications au niveau des vaisseaux (hémorragie, thrombose) est plus élevé que lorsqu'il s'agit d'une transplantation rénale. La survenue de ces complications doit être anticipée par une surveillance rigoureuse et multidisciplinaire.

Le risque commun à toute transplantation et lié aux traitements anti-rejet

L'organisme perçoit un organe greffé comme un corps étranger et va tenter de le rejeter. Tout patient transplanté, qu'il reçoive une greffe de foie ou une greffe de rein, doit

1. L'ablation d'un foie normal suivie d'une transplantation hépatique est également pratiquée pour le traitement de quelques maladies rénales héréditaires autres que l'Hyperoxalurie de type 1.

obligatoirement prendre des médicaments qui s'opposent au rejet. Ces médicaments, appelés « immunosuppresseurs », permettent à l'organisme de lutter contre le rejet. Mais ils ont des effets indésirables puisqu'ils diminuent également les défenses contre les infections et contre certains cancers.

Et aussi une greffe de rein

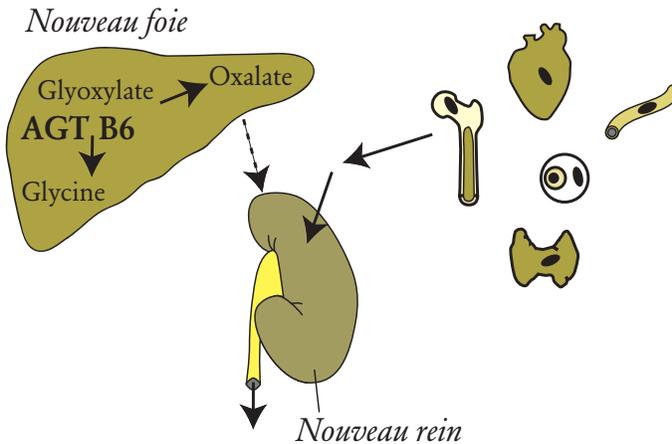
Pourquoi greffer un rein¹ ?

Si la production d'oxalate se fait exclusivement dans le foie, la seule voie d'élimination de l'oxalate est le rein.

Comme cela a été précisé précédemment, lorsque la filtration glomérulaire tombe en dessous de 40 à 50 millilitres par minute pour 1.73m² de surface corporelle, le rein n'élimine plus assez l'oxalate qui, produit quotidiennement par l'organisme, s'accumule dans le sang et le rein se détruit progressivement. Comme le sang est « saturé », l'oxalate de calcium se dépose dans les différents organes, en particulier dans le squelette.

Que craindre ?

La re-déposition d'oxalate de calcium dans le nouveau rein transplanté.



Lorsque la production d'oxalate est normalisée par la greffe de foie, comme le taux dans le sang diminue, l'oxalate est progressivement libéré à partir des organes où il était stocké, puis est à nouveau filtré par le « nouveau » rein. Si les stocks dans le corps sont importants, l'élimination excessive d'oxalate, en provenance du squelette, peut persister des années après la greffe. Et l'oxalate se dépose à nouveau sur le nouveau rein greffé.

1. Le rein est habituellement transplanté dans la fosse iliaque.

Faut-il laisser les reins en place ?

La néphrectomie est décidée lorsqu'il y a persistance de coliques néphrétiques, d'épisodes d'obstruction urinaire ou d'infections urinaires.

Elle est réalisée, si possible, avant la transplantation. Elle peut être réalisée par coeliochirurgie ou par chirurgie « ouverte » classique. Cette dernière est souvent préférée en raison de difficultés liées à l'inflammation et des adhérences associées aux calculs.

Les différentes stratégies

Organisation

La double transplantation est organisée localement par une équipe multidisciplinaire regroupant médecins, chirurgiens, anesthésistes réanimateurs spécialistes du foie et du rein. La première transplantation est obligatoirement celle du foie.

Si le patient est bien suivi

La transplantation hépatique et rénale doit être préparée relativement tôt dans l'évolution de l'insuffisance rénale, avant la survenue des atteintes extra-rénales de l'oxalose systémique. Idéalement, elle est à envisager lorsque l'insuffisance rénale est encore modérée (filtration glomérulaire autour de 40 à 50 millilitres par minute par 1,73 m² de surface corporelle), avant le stade d'insuffisance rénale terminale.

Après validation de l'indication de transplantation par l'équipe médicale, le patient est inscrit sur la liste d'attente de transplantation nationale gérée par l'Agence de la Biomédecine qui coordonne toute activité de greffe (voir Annexes).

En définitive, l'inscription a lieu entre 30 et 40 millilitres par minute par 1,73 m² de surface corporelle et la greffe entre 15 et 30 millilitres.

Pourquoi si tôt ?

A ce stade d'insuffisance rénale, l'oxalate commence à s'accumuler dans l'organisme. Par la suite, l'oxalose systémique s'aggrave rapidement et peut altérer les résultats de la greffe.

Et si le patient est en insuffisance rénale terminale ?

Chez ce patient, le délai d'attente en dialyse avant la greffe devrait idéalement être le plus court possible.

Quelles sont les options possibles ?

Première option

Les transplantations du foie et du rein sont réalisées en même temps. C'est une transplantation foie - rein combinée ou simultanée.

Seconde option

La transplantation du foie est réalisée dans un premier temps. La transplantation du rein est réalisée dans un second temps. C'est une transplantation foie - rein séquentielle.

Comment décider de l'une ou l'autre des deux options ?

Les décisions sont difficiles à prendre et sont à discuter cas par cas par les équipes expertes de transplantation. Elles dépendent des moyens disponibles, de l'expérience des équipes médicales et chirurgicales et du stade de la maladie.

Trois éléments principaux sont à considérer :

- le niveau de fonction rénale ;
- l'âge du patient ;
- le statut du donneur : décédé, vivant.

Selon le niveau de fonction rénale

1. La filtration glomérulaire du patient est supérieure à 30 à 40 millilitres par minute pour 1,73m²

L'indication d'une transplantation hépatique seule pourrait être discutée (voir paragraphe suivant). Mais il semble préférable d'attendre encore la diminution de la filtration glomérulaire et de proposer une transplantation foie - rein en un temps.

2. Le patient est bien suivi et n'est pas encore dialysé

La transplantation combinée hépatique et rénale est discutée lorsque la filtration glomérulaire est entre 30 - 40 millilitres par minute et doit être réalisée, avant le stade d'insuffisance rénale terminale pour éviter une transplantation à un stade trop avancé. Le plus souvent, rein et foie proviennent d'un seul donneur décédé. Greffer en un seul temps ces organes provenant d'un donneur unique constitue un avantage logistique et diminue les risques immunologiques.

3. Le patient a atteint le stade d'insuffisance rénale terminale et est dialysé

Le stock d'oxalate du patient est important et augmente inexorablement malgré la dialyse. Le risque de précipitation massive, brutale de l'oxalate sur le rein greffé est grand.

Quelle stratégie choisir ?

1. Une transplantation séquentielle foie - rein

La greffe de foie est réalisée dans un premier temps, ce qui arrête la production excessive d'oxalate. Elle est suivie d'une dialyse intensive afin d'éliminer une partie du stock d'oxalate et stabiliser le taux sanguin d'oxalate au dessous de 20 micromoles par litre. La transplantation rénale est ensuite réalisée.

Cette option implique :

- la poursuite de l'hémodialyse à un rythme normal ;
- la réalisation de deux interventions ;
- un risque de rejet accru lié à la présence de deux donneurs ; en effet multiplier le nombre de donneurs multiplie le nombre d'antigènes HLA contre lesquels le receveur pourrait réagir et déclencher un rejet.

2. La transplantation combinée foie - rein. L'épuration de l'oxalate doit être assurée par une hémodialyse pendant l'intervention.

Selon l'âge

Les nourrissons et les petits enfants méritent une considération particulière.

Une transplantation combinée foie - rein est délicate en raison de leur petit gabarit. De plus, ces petits patients, présentant une forme très sévère de la maladie, ont généralement un stock d'oxalate important. La transplantation en deux temps peut être préférée par certaines équipes.

Selon le statut du donneur

Donneur décédé

Jusqu'à présent, la grande majorité des patients ont reçu foie et rein de donneurs décédés. La greffe combinée foie - rein peut sembler l'option de choix puisqu'il paraît plus avantageux d'utiliser le foie et le rein d'un même donneur :

- pour ne pas multiplier les antigènes HLA ;
- parce que les greffes de foie et le rein d'un même donneur protègent le rein contre un rejet.

Donneur vivant possible et donneur décédé

Une transplantation foie-rein séquentielle peut être réalisée :

- avec le foie d'un donneur décédé, puis avec le rein d'un donneur vivant ;
- ou inversement avec une partie du foie d'un donneur vivant, puis avec le rein d'un donneur décédé.

En accord avec la réglementation de la transplantation (voir Annexes), le recours à un donneur vivant peut être envisagé :

- chez des petits enfants ayant une forme très sévère ;
- chez les patients venant de pays étrangers?¹ avec leur propre donneur.

Le donneur vivant est le plus souvent un apparenté (un parent, un frère ou une sœur majeurs). Par conséquent ce donneur peut être hétérozygote, c'est-à-dire porteur d'une mutation du gène *AGXT* sur l'un des chromosomes. Avant toute décision chirurgicale, en plus de l'évaluation médicale obligatoire, une évaluation minutieuse et spécifique de l'excrétion urinaire d'oxalate chez ce donneur éventuel est indispensable.

La transplantation de rein issu de donneur vivant est classique.

La transplantation de foie issu de donneur vivant s'est développée ces dix dernières années, en particulier du fait de la rareté des greffons et d'une disponibilité plus rapide dans certains pays comme le Japon. Elle est peu développée en France.

Organisation

Le test de compatibilité entre les cellules du donneur et celles du receveur, le cross-match est réalisé. Si celui-ci est négatif, la transplantation est réalisée. Si le résultat est positif, le greffe n'a pas lieu en raison du risque élevé de rejet.

Quels traitements après double transplantation foie-rein ?

1. Faut-il dialyser ?

La concentration d'oxalate dans le sang se normalise lentement, d'autant plus lentement que le stock était important. Cette normalisation peut prendre des mois, voire des années.

Si l'oxalémie est trop importante, des séances d'hémodialyse quotidiennes post-transplantation peuvent être nécessaires.

L'hémodialyse post-transplantation s'impose lorsque le greffon ne fonctionne pas correctement :

- les premières heures (il y a une absence de reprise de diurèse immédiate) ;
- ou secondairement.

Mais si la diurèse est suffisamment abondante, l'hémodialyse peut être évitée.

1. Dans certains pays, la transplantation à partir d'un donneur décédé est impossible. Les donneurs vivants (parfois rétribués) sont les seules sources de foie et de rein.

2. Il faut mettre en route le traitement classique antirejet

Le rejet est une réaction immunitaire normale.
Un traitement antirejet doit être poursuivi toute la vie.

Evolution

Plusieurs équipes d'experts de transplantation ont publié leurs résultats.

Résultats d'une transplantation foie-rein réussie

L'amélioration peut être spectaculaire :

- amélioration de l'atteinte des os et des articulations ;
- amélioration de la fonction du myocarde ;
- amélioration des manifestations artéritiques ;
- et surtout amélioration de la qualité de vie globale.

Peut-on re-transplanter un rein ?

Oui.

Une nouvelle transplantation du rein (voire deux transplantations) peut être effectuée lorsqu'il y a une récurrence de l'oxalose sur le rein greffé ou un rejet chronique du greffon.

Peut-on re-transplanter le foie ?

Oui.

Une nouvelle transplantation doit être réalisée en cas de complications comme une thrombose vasculaire ou un rejet irrécupérable.

Cette nouvelle transplantation fait parfois l'objet d'une Super-Urgence nationale (voir Annexes).

Le rejet et le traitement antirejet

L'acceptation par l'organisme d'un organe étranger (le foie, le rein) nécessite la prescription de médicaments antirejet dits « immunosuppresseurs », car l'organisme reconnaît ces nouveaux organes comme « différents » au plan immunologique.

Ces médicaments sont indispensables à la survie d'un greffon. S'ils n'étaient pas pris, l'organisme du receveur rejetterait en quelques semaines ou en quelques mois, parfois en quelques jours, l'organe transplanté.

La prise des médicaments immunosuppresseurs est contraignante, mais indispensable tout au long de la vie.
Même si le patient transplanté va bien, le traitement antirejet ne doit jamais être interrompu.

Le traitement immunosuppresseur

Il n'existe pas de traitement immunosuppresseur idéal. Le choix des médicaments dépend des caractéristiques du patient, des caractéristiques du (des) greffon(s) et aussi des habitudes des équipes de transplantation. En fait les principes actifs et les stratégies thérapeutiques sont largement partagés, très discutés dans les réunions scientifiques, et diffèrent assez peu entre les équipes.

Le traitement antirejet :

- est commencé dans les heures qui précèdent la greffe ;
- est très intense dans les premiers jours, puis les doses sont diminuées ;
- doit être pris à vie.

Il combine la prise de plusieurs médicaments. En général, deux ou trois médicaments sont indispensables et poursuivis la vie durant¹. Ceux-ci doivent être pris chaque jour. Des dosages réguliers de leur concentration dans le sang sont obligatoirement réalisés. En effet, si la concentration est trop faible, il existe un risque de rejet. Si la concentration est trop forte, il existe un risque de voir apparaître des effets indésirables. Par conséquent, le traitement est régulièrement adapté de façon à répondre à la situation de chaque patient.



Le pamplemousse est strictement interdit car il peut augmenter les effets secondaires de certains immunosuppresseurs et leur effet toxique sur le rein.

1. Les immunosuppresseurs utilisés font partie des médicaments suivants : Tacrolimus (Adoport[®], Advagraf[®], Modigraf[®], Prograf[®]) ; Mycophénolate mofétil (Cellcept[®] gélules ou comprimés ou solution buvable ; Myfortic[®] gélules) ; Prednisone (Cortancyl[®], Solupred[®]) ; Everolimus (Certican[®]) ; Cyclosporine (Néoral[®] gélules ou solution buvable).

L'Education thérapeutique est à intégrer dans la prise en charge : son but est d'informer clairement les patients des particularités du traitement choisi et des effets secondaires liés aux médicaments utilisés, afin de pouvoir devenir autonomes pour la prise en charge du traitement, du suivi et des complications.

Le traitement s'allège avec le temps

Lorsque la surveillance est satisfaisante, les médecins référents peuvent diminuer le traitement, sans toutefois jamais l'arrêter.

Le rôle des équipes médicales est de permettre la meilleure tolérance possible en évitant la survenue d'effets secondaires.

Le risque de rejet

Il est plus élevé au cours de la première année après la greffe, mais il persiste bien au-delà de ce délai. Le plus souvent un rejet peut être traité efficacement par un réajustement du traitement immunosuppresseur. Mais il nécessite souvent un traitement spécifique transitoire.

Lorsqu'un rejet est diagnostiqué, les doses de médicaments immunosuppresseurs sont augmentées. Le plus souvent, ces adaptations thérapeutiques, faites après des investigations et des explorations complémentaires spécifiques, permettent de maîtriser le phénomène de rejet.

Les équipes médicales s'attachent aussi à dépister la survenue d'effets secondaires en rapport avec l'augmentation du traitement immunosuppresseur.

Précautions à prendre

Le traitement immunosuppresseur diminue les défenses immunitaires et fragilise l'organisme qui a plus de mal à se défendre.

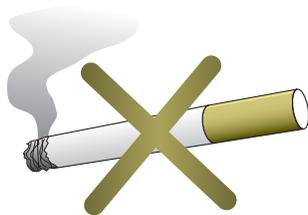
Il convient donc de prendre quelques précautions en ce qui concerne les animaux, les plantes, ainsi que dans les endroits surpeuplés et confinés, comme les moyens de transport publics. Ces précautions sont temporaires, la prudence est surtout nécessaire les six premiers mois. Il est fondamental de bien se laver les mains après avoir caressé un animal de compagnie, surtout si cet animal a accès à l'extérieur.

Certaines infections (virus, parasites) sont prévenues par un traitement spécifique pris dès la greffe, et poursuivi ensuite.

Il faut aussi prendre en charge des infections comme la grippe ou l'infection par le cytomégalovirus. Banales dans la population générale, elles peuvent être difficiles à supporter pour le patient sous traitement antirejet.

Les vaccins¹ à organisme vivant contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune, la varicelle, le zona, la tuberculose, la poliomyélite par voie orale, les gastroentérites dues à des rotavirus sont formellement contre-indiqués après la greffe en raison du traitement antirejet. Ils devraient donc être administrés avant celle-ci. Les vaccinations utilisant des organismes tués contre la poliomyélite (mais par voie injectable), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*Haemophilus influenza* de type b, l'hépatite A, l'hépatite B, le pneumocoque, la grippe, la méningite à méningocoques, le virus du papillome humain chez la fille, la typhoïde, l'encéphalite à tiques d'Europe centrale et l'encéphalite japonaise (si nécessaire) sont à faire.

La prise au long cours d'immunosuppresseurs expose à des risques de tumeurs. Les plus fréquentes sont des tumeurs de la peau favorisées par l'exposition au soleil. Elles sont facilement détectées par un examen dermatologique annuel qui permet un traitement précoce. Les patients candidats à la greffe et les patients transplantés doivent éviter de s'exposer au soleil.



Le suivi médical

Après transplantation, les médecins référents (services de transplantation adultes ou pédiatriques) assurent le suivi et coordonnent les avis des autres spécialistes.

La surveillance s'appuie sur l'examen clinique, parfois complété d'échographie ou de scanner si nécessaire et la réalisation d'examens biologiques pour doser les immunosuppresseurs, surveiller l'évolution des greffes hépatique et rénale et surveiller l'Hyperoxalurie primitive elle-même.

Ce suivi est régulier et fréquent, trois fois par semaine au début de la greffe, puis il s'espace progressivement. Lorsque la situation clinique est stable, les visites à l'hôpital ont lieu toute les 4 à 8 semaines.

Des hospitalisations peuvent être nécessaires pour faire le point sur le traitement et la tolérance, ou pour prendre en charge des complications.

1. Le statut vaccinal de l'entourage est à vérifier et à compléter aussi rapidement que possible afin d'assurer une protection optimale des patients. Il s'agit tout particulièrement de l'immunité et des vaccinations contre la varicelle, la rougeole, la grippe et l'hépatite B.

1. Il faut surveiller la greffe hépatique

La surveillance comprend des examens biologiques (les taux de bilirubine, des transaminases hépatiques, de l'alfa-fœtoprotéine) ainsi qu'un écho-doppler du foie. Certaines équipes proposent aussi une biopsie hépatique.

Ce suivi régulier permet de dépister un rejet (qui est beaucoup plus rare que le rejet après transplantation rénale), ou des complications au niveau des canaux biliaires (sténose, fistule).

Comme il a été dit précédemment, une seconde transplantation hépatique peut être nécessaire.

2. Il faut surveiller la greffe rénale

Comment faire le diagnostic de rejet ?

La créatinine plasmatique s'élève en cas de rejet. Elle doit donc être surveillée étroitement afin de détecter une réaction de rejet le plus tôt possible.

Il existe plusieurs mécanisme de rejet : leur identification ne peut être connue que par une biopsie du greffon. Certaines équipes de transplantation réalisent des biopsies systématiques, à des dates précises (par exemple trois mois, six mois, un an après la transplantation) afin de vérifier si des signes prédictifs du rejet sont détectés sur le greffon.

Le rejet peut survenir même si le traitement immunosuppresseur a été pris régulièrement.

La survenue d'un rejet ne signifie pas la fin de la transplantation.

La dysfonction chronique du greffon

Dans certains cas, et bien que les premières années aient été couronnées de succès, le temps agit et entraîne progressivement une dysfonction chronique du greffon qui peut amener le patient à recourir une nouvelle fois à l'hémodialyse.

Certains des médicaments antirejet peuvent également avoir une toxicité rénale paradoxale.

Plusieurs greffes rénales sont-elles possibles ?

Oui.

En cas d'échec d'une greffe, et en fonction des compatibilités biologiques avec un futur greffon, une deuxième, parfois une troisième greffe, peut être envisagée. La perte d'un greffon n'empêche pas une nouvelle transplantation ultérieure.

3. Il faut surveiller l'évolution de l'Hyperoxalurie

Elle nécessite une surveillance des différents tissus et organes (os, œil, cœur) dans lesquels l'oxalate de calcium s'était déposé ainsi que des déterminations fréquentes de l'oxalémie et de la concentration urinaire de calcium et d'oxalate.

Cette surveillance, bien que paraissant contraignante, peut durer des mois, voire des années.

Alimentation

Chez la plupart des patients, des corticoïdes sont utilisés pendant les premiers mois. Un régime peu salé et peu sucré est alors recommandé.

Le traitement spécifique de l'Hyperoxalurie primitive

Afin d'empêcher l'oxalate libéré à partir du stock tissulaire de précipiter dans le rein greffé et le détruire, il est essentiel de maintenir le traitement médical jusqu'à ce que l'élimination d'oxalate se soit normalisée et comprenant :

- hyperhydratation (2 à 3 litres par 1,73 m² de surface corporelle par jour) ;
- inhibiteurs des la cristallisation (citrates, 100 à 150 milligrammes par kilogramme de poids par jour) ;
- diurétique thiazidique parfois s'il y a une élimination urinaire excessive de calcium.

En revanche, le traitement par pyridoxine n'est pas poursuivi puisqu'un foie normal a été greffé.

Les traitements associés

Le traitement antihypertenseur peut être poursuivi si nécessaire.

L'érythropoïétine est poursuivie si nécessaire.

La prise d'hormone de croissance, encadrée sur le plan législatif, n'est pas autorisée en France après la greffe.

Les « ados » et la greffe

L'adolescence est une période difficile. L'habituelle crise de l'adolescence s'exprime parfois contre la prise de traitements : les jeunes hommes et jeunes femmes greffés ont souvent la tentation de contester ainsi l'autorité. Certains arrêtent tout traitement, prenant ainsi le risque de voir survenir un rejet. Lorsque cet arrêt est long, le rejet peut ne plus être maîtrisé.

L'arrêt du traitement est la principale cause de perte de greffons chez le sujet jeune.

Ce risque peut être prévenu par les équipes médicales qui doivent anticiper ces problèmes de communication entre l'adolescent et les adultes. Les équipes médicales sont entourées de psychologues et psychiatres qui connaissent bien ces risques et des consultations d'éducation thérapeutique autour du traitement immunosuppresseur sont utiles. Une aide peut être apportée par les groupes de parole et par l'utilisation des médias modernes (réseaux sociaux très utiles chez les jeunes).

Devenir adulte

Au moment du passage à l'âge adulte et du transfert des dossiers, certaines équipes pédiatriques organisent des consultations de transition qui permettent de faire le point sur l'organisation du suivi de la greffe dans les services d'adultes.

TRANSPLANTATIONS EXCEPTIONNELLES

La transplantation rénale isolée

Avant les possibilités de transplantation foie et rein, seule une transplantation de rein était proposée.

Quels sont ses risques ?

Le risque vital.

Il est moindre que celui d'une transplantation combinée foie – rein au moment de l'opération.

Le risque de récurrence des dépôts d'oxalate sur le greffon rénal

Les dépôts d'oxalate de calcium se reproduisent constamment dans le rein transplanté. Ils provoquent la perte du greffon, parfois très rapidement en quelques jours, parfois plus lentement en quelques années.

La récurrence a deux causes :

- la source de production d'oxalate, le foie, est toujours présente ;
- l'oxalate présent dans les tissus et organes est libéré dans le sang et se dépose dans les organes.

La greffe de rein isolée a-t-elle encore des indications ?

Elles sont exceptionnelles.

1. Chez des patients répondant à la pyridoxine

Chez ces patients dont l'évolution sous traitement est lente et bien contrôlée¹, la transplantation rénale isolée pourrait théoriquement se discuter.

Elle doit être associée à un traitement ininterrompu par la pyridoxine. Elle ne peut être proposée chez des patients qui ne prendraient pas régulièrement leur traitement ou qui ont été intolérants au médicament.

En association avec la vitamine B6, il est essentiel de maintenir un volume urinaire suffisant et d'ajouter la prise de citrates pour empêcher la cristallisation dans les urines. La transplantation rénale doit être réalisée avant le stade avancé d'insuffisance rénale afin d'éviter l'accumulation d'oxalate dans le corps, c'est-à-dire avant que la filtration glomérulaire ne soit inférieure à 30 millilitres par minute.

2. Chez des patients âgés ou ayant une maladie cardiovasculaire grave

Elle peut être une solution chez ces patients ne pouvant supporter une transplantation hépatique.

3. Chez des patients traités dans des pays en voie de développement.

Elle peut être une solution temporaire. Elle est parfois suivie d'une transplantation hépatique réalisée dans un autre pays. Cette option est parfois la seule alternative à la dialyse, mais elle pose des problèmes éthiques majeurs.

Quel est le statut du donneur ?

La perte du greffon étant inéluctable, une greffe rénale isolée à partir d'un donneur vivant est contre-indiquée.

La transplantation hépatique isolée « préemptive² »

L'hépatectomie suivie d'une transplantation d'un foie normal corrige l'anomalie enzymatique et stoppe la production d'oxalate toxique pour le rein si elle est réalisée suffisamment tôt.

1. Une transplantation rénale isolée n'est cependant pas réalisée par les centres experts.

2. Ce terme tiré de l'anglais. Mesure préemptive signifie «mesure réalisée par anticipation avant que l'évènement que l'on souhaite éviter ne survienne».

L'espoir est que cette transplantation :

- empêche la progression vers l'insuffisance rénale terminale ;
- prévienne le développement d'une oxalose systémique, et évite au patient la nécessité d'une greffe rénale.

Les indications sont très limitées et doivent être discutées par des équipes expertes chez des patients sélectionnés. Jusqu'à présent, extrêmement peu de patients ont été rapportés dans la littérature médicale.

Quel serait le meilleur moment ?

Pas trop tard

Avant que la fonction rénale ne soit trop diminuée, pour éviter la nécessité d'une greffe rénale ultérieure. Mais le temps mis pour atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale est très variable d'un patient à l'autre.

Il faut aussi tenir compte du fait que les médicaments immunosuppresseurs antirejet peuvent être toxiques pour le rein ; cette toxicité peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale après la transplantation hépatique.

Pas trop tôt

La transplantation hépatique peut introduire un risque vital prématuré.

A quel moment ?

Un bon compromis semble être de proposer la transplantation hépatique préemptive lorsque la filtration glomérulaire est aux alentours de 50 millilitres par minute par 1,73 m² de surface corporelle. Très peu de patients sont éligibles.

PLACE DE LA DIALYSE DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1, la dialyse devrait jouer un double rôle :

- le rôle classique : éliminer les déchets toxiques liés à l'insuffisance rénale ;
- et un rôle spécifique : éliminer l'oxalate qui s'accumule.

L'oxalate de calcium est une petite molécule bien épurée par la dialyse (comme l'urée et la créatinine). Mais dans l'Hyperoxalurie de type 1, la surproduction d'oxalate dans le foie se fait en continu, 24 heures sur 24. Bien que cette production soit en quantité variable selon les patients, la quantité d'oxalate est souvent très importante, en particulier dans les formes les plus sévères comme les formes infantiles. La dialyse ne permet pas d'équilibrer la surproduction d'oxalate.

La dialyse, habituellement proposée chez tout patient en insuffisance rénale terminale, ne permet pas d'éliminer suffisamment l'oxalate de calcium de sorte que la surcharge dans les tissus et organes est inexorable.

Actuellement, seule la transplantation hépatique et rénale permet de traiter les patients. En outre, elle permet de guérir l'Hyperoxalurie de type 1. Mais elle doit être envisagée et préparée suffisamment tôt dans l'évolution de l'insuffisance rénale.

Les indications de la dialyse sont limitées à quelques situations précises.

SES INDICATIONS

La dialyse n'est envisagée que dans les situations suivantes :

- lorsqu'une transplantation séquentielle foie-rein est décidée : après la transplantation hépatique afin d'épurer l'oxalate qui se dépose dans les différents tissus ;
- après la transplantation si le rein ne fonctionne pas les premières heures (lorsqu'il y a une absence de reprise de diurèse immédiate) ou si un dysfonctionnement transitoire secondaire du rein greffé survient.

- dans l'attente d'une transplantation d'organes chez un petit enfant dont le poids n'est pas encore suffisant.
- exceptionnellement chez des patients âgés chez qui une transplantation ne peut être réalisée ;
- dans les pays dans lesquels l'accès à la transplantation n'est pas possible ; la dialyse (l'hémodialyse ou à défaut la dialyse péritonéale) est la seule alternative à l'abandon de traitement, abandon qui pose des problèmes éthiques majeurs.

Enfin, certains patients sont en insuffisance rénale terminale et dialysés alors que le diagnostic d'Hyperoxalurie de type 1 n'avait pas été établi. Le diagnostic est porté devant la récurrence rapide des calculs et de l'oxalose sur le rein transplanté. C'est un mode de révélation de la maladie chez 10% des patients.

ET S'IL FAUT DIALYSER

Les dialyses doivent commencer tôt

Chez un patient atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1, la diminution de la filtration rénale, même modeste, a des conséquences importantes : la surproduction d'oxalate ne peut être éliminée dans les urines, la concentration d'oxalate dans le sang s'élève et lorsqu'elle atteint un certain seuil, les cristaux d'oxalate de calcium se déposent dans tous les tissus et organes.

Recommandation

Pour lutter contre l'accumulation d'oxalate, il est recommandé de débiter les dialyses dès que l'insuffisance rénale aboutit à une élévation du taux sanguin d'oxalate supérieure à 40 à 50 micromoles par litre ($\mu\text{mol/L}$)¹ (ce qui n'est pas possible évidemment si le diagnostic a été trop tardif).

Une stratégie de dialyse intensive

Le but de la dialyse est :

- d'essayer de compenser la production massive d'oxalate par le foie ;
- et si possible d'extraire une partie du stock déjà constitué dans les différents tissus et organes.

1. Rappelons que les valeurs d'oxalémie peuvent varier selon la technique de dosage utilisée et selon le laboratoire dans lequel le dosage est réalisé.

Recommandation

Il est nécessaire de dialyser beaucoup plus énergiquement que dans une insuffisance rénale d'une autre cause.

Il est essentiel de contrôler régulièrement le taux sanguin d'oxalate avant la dialyse pour juger de l'efficacité du traitement et d'adapter la dialyse, si nécessaire, afin d'obtenir des taux acceptables, en dessous de 50 $\mu\text{mol/L}$.

Comment dialyser énergiquement ?

Les performances d'extraction d'oxalate de calcium les meilleures sont obtenues par des hémodialyses quotidiennes d'au moins 4 heures. Les quantités d'oxalate extraites en une semaine sont 3 ou 4 fois plus importantes qu'en dialyse péritonéale.

Cependant des hémodialyses quotidiennes ne peuvent être réalisées chez tous les patients. Elles nécessitent une voie d'abord vasculaire de bonne qualité, c'est-à-dire une fistule artério-veineuse au bras ou un cathéter, ce qui est parfois difficile, voire impossible à obtenir chez des petits enfants.

Dans les formes sévères, la surproduction d'oxalate est souvent tellement intense qu'il est impossible d'obtenir une extraction suffisante pour diminuer suffisamment le taux sanguin. La meilleure solution est d'intensifier au maximum la dialyse. Aux séances d'hémodialyse, certaines équipes ajoutent une dialyse péritonéale nocturne, quotidienne et ce malgré la lourdeur de ces soins et le retentissement sur la qualité de vie.

Une période de dialyse la plus courte possible avant la transplantation

Si cette période est prolongée, il y aura un risque de récurrence sur le rein greffé par précipitation des cristaux d'oxalate accumulé. Ce risque est majeur après plus de 18 mois de dialyse.

Recommandation

Il est recommandé d'envisager la transplantation :

- dès que l'insuffisance rénale débute ;
- chez le petit enfant, dès que son poids le permet ;
- et avant la dialyse chaque fois que c'est possible.

Le patient est inscrit sur la liste de transplantation lorsque la filtration glomérulaire est autour de 20 à 30 millilitres par minute pour 1.73² m .

Où se passent les dialyses ?

Le petit enfant doit être dialysé à l'hôpital, dans un centre de dialyse pédiatrique d'un Centre Hospitalo Universitaire (CHU). La dialyse péritonéale est parfois possible à domicile.

Le grand enfant, l'adolescent, l'adulte sont dialysés dans une unité de dialyse, de préférence dans un centre spécialisé.

D'autres traitements sont-ils nécessaires ?

1. Les traitements communs à toutes les personnes dialysées

Quelle que soit la maladie initiale, le régime alimentaire doit être rigoureusement suivi et nécessite les conseils d'une diététicienne.

Les boissons sont limitées en fonction de la diurèse résiduelle.

La fragilisation du squelette est traitée par calcium et vitamine D.

Le contrôle du potassium est parfois insuffisant par la seule diététique et il faut avoir recours à des médicaments spécifiques (Kayexalate®).

L'utilisation d'érythropoïétine pour stimuler la production des globules rouges et éviter une anémie trop marquée est souvent nécessaire. Les besoins sont souvent importants (supérieurs à ceux rencontrés dans d'autres maladies rénales) du fait de l'atteinte de la moelle osseuse.

Une hypertension artérielle peut nécessiter un traitement antihypertenseur.

Le traitement par hormone de croissance est poursuivi si nécessaire.

2. Le traitement spécifique de l'Hyperoxalurie

Le traitement par la pyridoxine est poursuivi si nécessaire.

Vie quotidienne

Les dialyses de 4 heures, 6 jours sur 7, la rendent difficile.

La scolarisation peut parfois se poursuivre lorsque des enseignants de l'Education nationale sont présents dans les Hôpitaux, en lien avec des enseignants référents dans les établissements scolaires.

HYPEROXALURIES PRIMITIVES DE TYPES 2 ET 3

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 2

Fréquence

Sa fréquence n'est pas précisément connue. Elle paraît plus élevée dans la population asiatique, mais moins de 50 cas ont été rapportés dans la littérature médicale.

Elle représente environ 5% des Hyperoxaluries primitives en Europe, mais il est possible que le diagnostic puisse être méconnu, la maladie n'étant pas toujours sévère.

Transmission dans les familles, gène et protéines

C'est une maladie autosomique récessive qui résulte du déficit d'une enzyme, la glyoxylate reductase/ hydroxypyruvate réductase (GRHPR) (voir Chapitre Anomalies responsables). Ce déficit est la conséquence de mutations sur le gène *GRHPR*.

Particularités cliniques

Le diagnostic est le plus souvent porté entre 18 et 24 mois devant des lithiases récurrentes. La néphrocalcinose et les infections urinaires semblent moins fréquentes que dans l'Hyperoxalurie de type 1.

La fonction rénale est le plus souvent normale au moment du diagnostic.

Les anomalies de l'enzyme GRHPR sont responsables de l'accumulation d'oxalate et de L-glycérate dans les urines, mais n'entraînent pas d'augmentation du glycolate dans les urines, caractéristique de l'Hyperoxalurie de type 1. La découverte d'une hyperoxalurie sans hyperglycolaturie, l'augmentation de la L-glycérate dans les urines orientent donc vers ce diagnostic.

Evolution

L'évolution est plus lente et moins sévère que dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1, probablement en raison d'une élimination urinaire d'oxalate moins importante. Cependant la maladie peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

Quels traitements ?

La prise en charge médicale

Elle repose sur les mêmes principes que chez les patients atteints d'Hyperoxalurie de type 1 : hyperhydratation ; alcalinisation des urines ; inhibiteurs de la cristallisation, etc., les mêmes conseils pour éviter toute déshydratation, la même prise en charge urologique. Seul le traitement par la vitamine B6 n'est pas prescrit puisque son absence est spécifique à l'Hyperoxalurie de type 1.

L'adhésion au traitement est essentielle.

La transplantation

La transplantation hépatique n'est pas justifiée puisque le site de production de l'enzyme n'est pas exclusivement hépatique.

Les quelques patients ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale ont pu bénéficier d'une transplantation rénale isolée, mais le risque de relargage de l'oxalate à partir des stocks tissulaires n'est pas négligeable.

HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 3

Fréquence

Des études récentes semblent indiquer que sa fréquence, longtemps méconnue, atteindrait 10 % des Hyperoxaluries primitives en Europe.

Transmission dans les familles, gène et protéines

C'est une maladie autosomique récessive qui résulte d'un déficit d'une enzyme, la 4-hydroxy-2-cetoglutarate aldolase (HOGA) (voir Chapitre Anomalies responsables). Ce déficit est la conséquence de mutations sur le gène *HOGA1*.

Particularités cliniques et biologiques

Le faible nombre de patients étudiés rend difficile la description clinique, mais la maladie paraît beaucoup moins grave que l'Hyperoxalurie primitive de type 1, se résumant parfois à un risque lithiasique isolé.

Les calculs apparaissent dans les premières années, voire les premiers mois de la vie, parfois plus tardivement, exceptionnellement à l'âge adulte.

L'excrétion d'oxalate dans les urines est moins importante que dans les deux autres types d'Hyperoxalurie primitive. Cependant des pics d'excrétion peuvent survenir.

La disparition des épisodes de lithiase avec le temps a été décrite, mais quelques patients (enfants ou adultes) peuvent présenter des calculs récidivants, une néphrocalcinose et donc évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Jusqu'à présent, aucun patient n'a développé d'oxalose.

La mise en évidence de 4-hydroxy-cétoglutarate dans les urines suggère une Hyperoxalurie primitive de type 3.

Quels traitements

La prise en charge thérapeutique comprend les mêmes conseils thérapeutiques que pour l'Hyperoxalurie de type 1 : hyperhydratation continue ; prévention de la cristallisation par des citrates ; éviter toute déshydratation ; même prise en charge urologique.

L'adhésion au traitement est essentielle.

GÈNES, DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE, DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Lorsque le tableau clinique et le bilan biologique sont compatibles avec le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive, il est logique de proposer une étude génétique qui permettra d'affirmer le diagnostic.

Le diagnostic de certitude d'une Hyperoxalurie primitive repose sur le diagnostic génétique. Celui-ci permet d'identifier quel est le gène dont les mutations sont responsables de la maladie.

LA TRANSMISSION DANS LES FAMILLES

Quel que soit le type d'Hyperoxalurie primitive, la transmission dans les familles est autosomique récessive.

Chacun des parents est porteur d'une mutation (Voir chapitre Données générales en Génétique).

Quel que soit le gène en cause, les patients peuvent être :

- porteurs de la même mutation sur les deux copies du gène lorsqu'ils ont hérité de la même mutation de leurs parents ; on dit qu'ils sont homozygotes. Cette situation est de règle en cas de consanguinité.
- porteurs de deux mutations différentes lorsqu'ils ont hérité de mutations différentes de chacun de leurs parents ; on dit qu'ils sont hétérozygotes composites.

Les apparentés asymptomatiques (frères et sœurs par exemple) peuvent ne pas être porteurs des mutations. Ils peuvent être porteurs d'une mutation sur une seule des deux copies du gène (ils sont hétérozygotes) ; dans cette situation, ils n'ont pas de risque de présenter des signes d'Hyperoxalurie primitive. Mais, comme le patient, ils peuvent aussi être porteurs de deux mutations (ils sont homozygotes) et, même s'ils n'ont pas encore présenté de signes, ils sont à risque de développer la maladie.

GÈNES, PROTÉINES ET MUTATIONS

L'Hyperoxalurie primitive de type 1

C'est en 1986 qu'il a été démontré que la maladie était liée à un déficit de l'activité de l'enzyme alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Un an plus tard, on montrait que cette enzyme est active dans les peroxyosomes des hépatocytes¹, et uniquement là.

Dans les années 1990-1992, le gène *AGXT* était localisé sur le chromosome 2, puis cloné, et les premières mutations chez les patients atteints d'Hyperoxalurie primitive de type 1 ont été rapportées. Les années suivantes, les travaux des généticiens ont révélé que le gène était composé de 11 exons répartis sur environ 10 kilobases. Le gène code pour la protéine AGT, constituée de deux sous-unités identiques de 392 acides aminés chacune, exprimée exclusivement dans les cellules hépatiques. Le mécanisme d'action de l'enzyme AGT normal ou pathologique a été progressivement compris.

Mutations du gène AGXT

De nombreuses études génétiques concernant des séries de patients d'origines ethniques différentes ont montré la diversité des types de mutations.

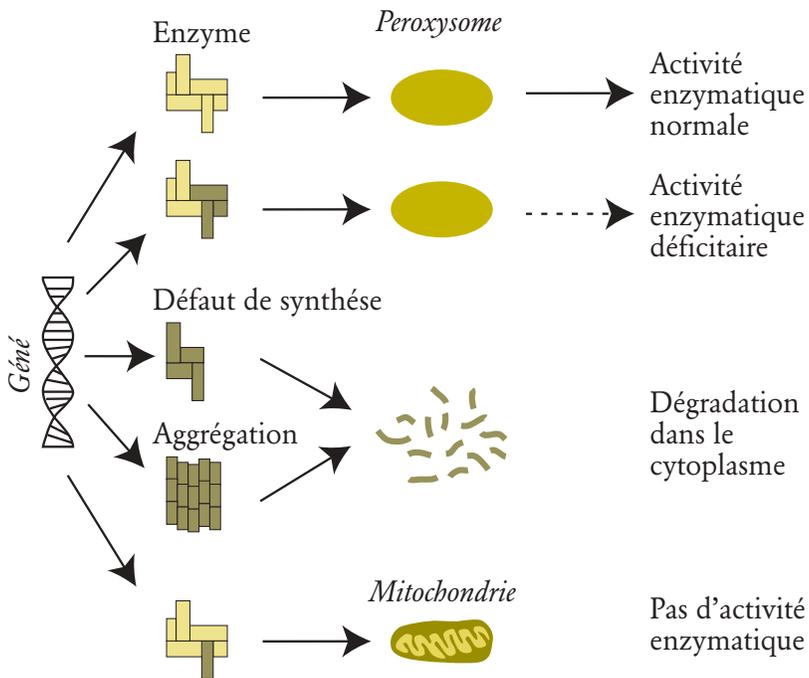
Plus de 150 mutations (mutations ponctuelles, petites délétions/insertions, grandes délétions) ont été identifiées. Elles sont réparties sur tout le gène *AGXT*.

Comme le montre le schéma, plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'effet délétère des mutations du gène *AGXT*.

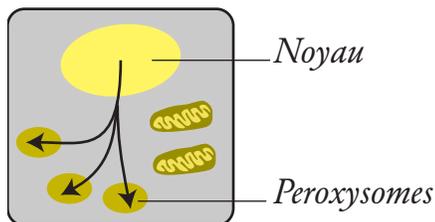
1. Les néphrologues tentent alors une double transplantation hépatique et rénale et montrent que le défaut métabolique est corrigé par la restauration de l'activité enzymatique normale.

Elles peuvent être responsables :

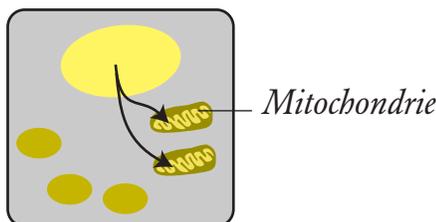
- d'une diminution, voire d'une absence d'activité de l'activité enzymatique ;
- d'un défaut de synthèse de la protéine qui subit une dégradation dans le cytoplasme ;
- de la formation d'agrégats qui subissent une dégradation accélérée ;
- d'une mauvaise localisation de l'enzyme AGT dans les organites de la cellule hépatique : l'enzyme ne peut pas parvenir dans les peroxysomes et se localise à défaut dans les mitochondries au sein desquelles elle est incapable de métaboliser le glyoxylate : en conséquence, le glyoxylate présent dans les peroxysomes ne peut être converti en glycine. Ce défaut de localisation survient lorsque certaines mutations du gène *AGXT* sont associées à la présence de polymorphisme particulier dans le gène (dénommé « allèle mineur »).



Cytoplasme



(1) La protéine AGT est normalement acheminée dans les peroxysomes.



(2) La protéine AGT est acheminée par erreur dans les mitochondries

Deux remarques

1. Certaines mutations sont associées à une réponse possible au traitement par la pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT. La pyridoxine aurait un rôle stabilisateur (on parle de molécule chaperonne) lorsqu'il existe une activité résiduelle de la protéine. Pour cette raison, l'efficacité de la pyridoxine doit être systématiquement recherchée chez chaque patient, à condition que la diurèse soit encore présente car l'efficacité ne peut se mesurer que sur la diminution d'au moins 30 % de l'oxalurie.

2. Plusieurs études génétiques ont montré qu'il existait, pour certaines mutations, une corrélation entre le génotype et le phénotype, essentiellement basée sur l'évolutivité de la maladie. Certains mutations ont un meilleur pronostic.

Leur fréquence

La plupart sont des mutations « privées » ce qui signifie que les familles ont chacune leur propre mutation, mais certaines mutations peuvent être retrouvées dans des familles non apparentées. Citons par exemple une fréquence proche de 30% des allèles pour l'une et une fréquence proche de 10% pour une autre chez des patients originaires du bassin méditerranéen.

Le gène GRHPR

Le gène a été identifié dans les années 1999. Il est localisé sur le chromosome 9 et est composé de neuf exons. Il code pour une protéine de 328 acides aminés, majoritairement exprimée dans le foie, mais également dans la plupart des tissus de l'organisme. Environ 30 mutations différentes ont été décrites chez les patients, la majorité d'entre elles étant des mutations privées. Elles sont responsables d'une perte de fonction de l'enzyme.

Le gène HOGA1

Le gène cloné en 2010, est localisé sur le chromosome 10. Il code pour une protéine mitochondriale de 327 acides aminés, exprimée dans le foie et le rein.

Du fait de la description récente de l'Hyperoxalurie primitive de type 3, seule une quinzaine de mutations ont été décrites, deux sont fréquentes et sont associées à une perte de fonction de l'enzyme.

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE EN PRATIQUE

Ce diagnostic s'inscrit en France dans un cadre juridique strict (voir Annexes. Le diagnostic génétique). La personne concernée doit bénéficier au préalable d'une information appropriée délivrée lors d'une consultation individuelle. A l'issue de cette consultation, une attestation de consultation est délivrée par le médecin. Un consentement écrit libre et éclairé est également recueilli et signé par le patient ou les parents

Prélèvement¹

L'étude génétique se fait sur l'ADN extrait du sang total (10 millilitres environ)

Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements cliniques et biologiques concernant le patient et les parents. Ces données (oxalates, glycolate, et éventuellement L-glycérate dans les urines, parfois les résultats de la cristallurie) peuvent orienter vers l'implication de tel ou tel gène. Le prélèvement est obligatoirement accompagné d'une copie du consentement pour étude génétique.

En vue de diagnostics ultérieurs (comme par exemple le diagnostic génétique chez d'autres membres de la famille à risque, ou un diagnostic prénatal), les parents peuvent être également prélevés afin de vérifier que chacun d'eux est porteur de l'une des mutations trouvées chez le patient.

1. Un laboratoire en France est habilité à mener l'étude : Service des Maladies héréditaires du métabolisme et dépistage néonatal. CHU de Lyon-GH Est - Centre de Biologie et Pathologie Est, Bron.

L'analyse moléculaire

Le diagnostic par séquençage des parties codantes des gènes permet de rechercher les mutations.

L'Hyperoxalurie primitive de type 1 étant la plus fréquente, l'analyse génétique, évoluant par étapes, concerne en première intention le gène *AGXT*. Le polymorphisme qui interagit avec certaines mutations du gène *AGXT* est toujours recherché. Cependant, les grandes délétions d'exons du gène *AGXT*, ne pouvant être mises en évidence par un simple séquençage, nécessitent la mise en œuvre d'autres techniques .

Lorsqu'aucune mutation du gène *AGXT* n'est identifiée, les mutations du gène *HOGAI*, puis celles du gène *GRHPR* sont recherchées. Le gène *GRHPR* est étudié en premier lorsque des données biologiques - un taux élevé de L-glycérate dans les urines- suggèrent une Hyperoxalurie de type 2.

La technologie de séquençage haut débit ou Next Generation Sequencing retient actuellement l'attention des généticiens. Elle permet par exemple d'explorer en une seule fois un panel de plusieurs gènes.

Si aucune mutation n'est identifiée, le diagnostic d'Hyperoxalurie primitive de type 1, 2 ou 3 est peu probable : il peut s'agir d'un type dit non 1, non 2, non 3 d'Hyperoxalurie primitive ; l'ADN des patients étant conservé sans limite de durée, l'anomalie moléculaire pourra être éventuellement reconnue lorsque d'autres gènes seront identifiés.

Dans des situations, exceptionnelles, l'étude enzymatique du foie à partir d'une biopsie hépatique peut parfois être justifiée. Enfin, il peut s'agir d'une Hyperoxalurie secondaire.

Ses conséquences

Les mutations étant identifiées, il est souhaitable de les rechercher chez les parents.

La mise en évidence de mutations chez un patient permet :

- de rechercher les mutations chez les apparentés asymptomatiques à risque de la famille ;
- de réaliser un diagnostic prénatal en cas de grossesse ultérieure lorsque des parents, ayant eu un enfant atteint d'Hyperoxalurie de type 1 ou 2, en font la demande.

PRISE EN CHARGE DES APPARENTÉS ASYMPTOMATIQUES A RISQUE

Comme il a été dit (Chapitre Prise en charge médicale), une consultation de conseil génétique (Voir Annexes) avec la réalisation d'un arbre généalogique est indispensable. La recherche directe des mutations préalablement identifiées chez le patient est indiquée. Le diagnostic génétique est de plus en plus utilisé pour identifier ceux qui risquent de développer la maladie parmi les frères et sœurs d'un patient.

LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Comme pour d'autres maladies extrêmement graves, des parents ayant un enfant atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1 ou de type 2 peuvent demander un diagnostic prénatal, à condition que les explications médicales *ad hoc* aient permis au couple d'envisager une interruption médicale de grossesse. Si tel n'est pas le cas, l'opportunité du diagnostic prénatal est très discutable, voire psychologiquement délétère.

Il est donc essentiel de prévoir suffisamment à l'avance un conseil génétique et d'envisager la possibilité d'un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Comme le diagnostic génétique, le diagnostic prénatal s'inscrit en France dans un cadre juridique strict.

Il est indispensable que le patient et ses deux parents aient été préalablement étudiés et que les mutations du gène *AGXT* ou du gène *GRHPR* des deux parents aient été identifiées.

Technique et résultats

Prélèvement

La recherche des mutations chez le fœtus se fait à partir :

- de villosités chorales, prélevées à 12 semaines de grossesse ;
- ou de cellules du liquide amniotique, prélevées plus tardivement, à partir de 15 semaines de grossesse.

Conséquences

Les résultats sont obtenus rapidement, en une dizaine de jours.

- Si deux mutations sont mises en évidence (25% des cas), l'équipe médicale peut proposer au couple une interruption médicale de grossesse précoce.
- Si aucune mutation n'est mise en évidence (25% des cas) ou s'il s'agit d'un fœtus hétérozygote (50 % des cas), la grossesse se poursuit avec la certitude d'un fœtus indemne de la maladie.

LE DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic préimplantatoire est légitime pour une maladie aussi sévère, mais les taux de réussite des grossesses reste actuellement très faible (15 à 20 %), de sorte que le diagnostic prénatal « conventionnel » semble plus adapté.

LES HYPEROXALURIES PRIMITIVES. PARTICULARITÉS DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Les maladies rénales héréditaires occupent une place particulière dans les pays en voie de développement. Il est bien connu que la consanguinité augmente le risque de survenue de maladies à transmission autosomique récessive. Or, les unions entre apparentés, liées à la tradition, la religion et aux conditions socioculturelles, sont une pratique courante dans certaines populations.

Dans des régions du monde, l'Hyperoxalurie primitive de type 1 est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives et est responsable d'une augmentation de la fréquence de l'insuffisance rénale terminale. Souvent plusieurs membres d'une même famille sont atteints et décèdent à des âges différents.

L'absence de possibilité de transplantation hépatique et rénale crée un véritable drame humain.

Une fréquence non précise

Il n'y a pas de données statistiques précises permettant d'évaluer sa fréquence, mais les médecins ont l'impression d'une augmentation en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Inde ; une fréquence encore plus importante est notée dans certaines populations de ces pays.

Un diagnostic souvent porté à un stade avancé

Le diagnostic est évoqué après une longue période de lithiases, d'infections urinaires ou d'hématuries, souvent négligées ou mal prises en charge.

Une évolution très sévère

- La néphrocalcinose est constante.
- Les lithiases sont multiples et bilatérales chez la majorité des enfants.
- L'insuffisance rénale chronique commence tôt ; elle est souvent présente au moment du diagnostic. Elle s'aggrave rapidement en l'absence de mesures préventives. Elle alourdit de manière considérable la prise en charge.
- L'évolution se fait généralement de façon progressive en quelques années vers l'insuffisance rénale terminale, cette période pouvant être plus au moins longue en fonction de la précocité du diagnostic et de la qualité de la prise en charge. Mais une décompensation rapide vers l'insuffisance rénale terminale peut apparaître après une intervention chirurgicale ou des complications infectieuses.
- Les complications extra-rénales apparaissent chez de nombreux enfants et deviennent rapidement invalidantes.

Un diagnostic génétique difficile à obtenir

L'étude génétique moléculaire, permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic, n'est souvent pas disponible en raison de son coût important. Il serait souhaitable qu'elle puisse être développée sur place et qu'elle soit accessible à un coût abordable. Lorsque l'étude génétique a pu être effectuée, de nombreuses mutations ont été rapportées. Elles varient en fonction de l'origine ethnique : des mutations différentes sont rapportées dans le Maghreb, le Moyen-Orient ou la Turquie.

Une prise en charge difficile

Quelles sont les difficultés rencontrées ?

La prise en charge se heurte à un ensemble d'obstacles : méconnaissance de la maladie, éloignement des centres médicaux, manque de moyens financiers et de couverture sociale, difficultés de déplacements, familles avec de nombreux enfants, absence de soutien social, adhésion aux règles hygiéno-diététiques souvent insuffisante, difficulté d'approvisionnement en médicaments, etc.

Tous ces facteurs contribuent au retard de diagnostic et de la prise en charge, mais aussi à l'abandon des thérapeutiques très contraignantes.

La méconnaissance de la maladie à ses débuts fait que souvent aucun traitement symptomatique n'est instauré et que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est rapide. Un très faible pourcentage de ces patients peut avoir accès à des soins spécialisés dans des pays développés, ce qui pose le problème de l'inégalité devant la maladie.

La greffe foie-rein

L'absence de toute possibilité de greffe foie - rein, en raison des difficultés techniques et financières majeures, fait que l'issue est inéluctablement fatale à plus ou moins long terme.

La transplantation d'organes est extrêmement coûteuse à l'étranger et de moins en moins possible par manque de greffons.

La dialyse

Pour les enfants qui sont pris en charge en dialyse, les signes d'atteintes extra-rénales - notamment osseux - aggravent considérablement la morbidité.

Le traitement par dialyse, très coûteux et astreignant, n'est pas toujours accessible.

La grande majorité des enfants décèdent à un très jeune âge, avant ou après démarrage de la dialyse. De nombreux parents perdent ainsi un ou plusieurs de leurs enfants par manque de moyens et de possibilité de prise en charge spécifique !

Pourrait-on améliorer le pronostic ?

Par un diagnostic précoce

Il permettrait une prise en charge rapide et adaptée, permettant de ralentir la progression, de retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et d'éviter les complications intercurrentes.

Par une prise en charge précoce

Lorsque le diagnostic est fait précocement, par exemple lorsqu'un patient est dépisté au cours d'enquêtes familiales, l'hyperhydratation et le traitement par la pyridoxine sont mis en place.

Mais ces mesures simples ne sont pas toujours très bien intégrées et suivies. Les refus et les interruptions de traitements sont fréquents

Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique

Les parents ignorent souvent le risque de transmettre la maladie à leur descendance.

Le conseil génétique est difficile et n'est pas toujours bien compris. La majorité des parents, même informés du risque, tente d'avoir d'autres enfants qui, malheureusement, peuvent également être atteints. La fatalité joue un rôle important dans l'attitude de ces populations avec une certaine résignation face à la volonté divine.

Le diagnostic prénatal

Il paraît amplement justifié en raison :

- de la gravité de la maladie ;
- du risque de 25% d'avoir un enfant atteint à chaque grossesse ;
- de la grande difficulté, voire l'impossibilité de la transplantation combinée foie - rein.

Cependant de nombreuses contraintes, notamment les difficultés techniques et les problèmes économiques, limitent le recours au diagnostic prénatal dans ces pays.

Ainsi, et même si le diagnostic de la maladie est suspecté avant la naissance, les moyens techniques locaux ne permettent généralement pas d'aller plus loin.

Le diagnostic n'est d'ailleurs pas toujours accepté dans des régions où l'interruption de grossesse se heurte à des contraintes religieuses et sociales.

En conclusion

La fréquence relative de l'Hyperoxalurie primitive dans les pays en développement nécessite une sensibilisation et une formation des médecins (néphrologues pédiatres en particulier) ainsi qu'une collaboration de qualité entre l'ensemble des acteurs concernés.

Elle justifie une réflexion éthique pour aider les praticiens à un meilleur abord des difficultés morales que pose cette pathologie, et une réflexion plus générale sur les inégalités de soins entre pays en développement et pays industrialisés « riches ».

ET LA RECHERCHE ?

L'oxalate, l'ennemi numéro 1 !

Alors que les Hyperoxaluries primitives se manifestent surtout par une atteinte rénale, le foie reste un organe cible très important car il produit de l'oxalate endogène en excès. Les stratégies thérapeutiques actuelles et futures visent à diminuer le taux d'oxalate présent dans l'organisme.

Les stratégies thérapeutiques actuelles

Durant les 30 dernières années, les stratégies thérapeutiques pour les Hyperoxaluries primitives ont considérablement progressé, améliorant ainsi leurs pronostic. Grâce aux innovations scientifiques, trois avancées majeures ont été obtenues :

- le développement de la transplantation d'organes ;
- l'apparition de méthodes diagnostiques rapides ;
- l'utilisation rationnelle de la vitamine B6 comme chaperonne pharmacologique, utilisée exclusivement dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Les registres

Depuis quelques années, l'organisation de registres (en Europe, aux Etats-Unis) a permis d'approfondir les connaissances sur les Hyperoxaluries primitives en joignant les efforts de plusieurs pays¹. Ces registres permettent de chercher des participants à des nouveaux essais thérapeutiques.

Relation génotype-phénotype

Quelques études reprenant le génotype (c'est-à-dire les caractéristiques génétiques personnelles) de patients dont on connaît précisément l'histoire clinique et l'évolution (le phénotype) ont pu mettre en évidence un certain degré de corrélations entre la mutation identifiée et les caractéristiques cliniques ou biologiques du patient, ce qui peut avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique. L'établissement de ces corrélations est rendu difficile par le grand nombre de mutations existantes parmi un nombre relatif

1. En Europe, OxalEurope, European Hyperoxaluria Consortium [_http://www.oxaleurope.org](http://www.oxaleurope.org) et aux Etats-Unis, The Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation [_http://www.ohf.org](http://www.ohf.org).

vement restreint de patients. De plus, il existe une très grande variabilité d'expression de la maladie au sein d'une même famille comme en témoignent les différences évolutives entre membres d'une même fratrie. Des registres peuvent permettre de telles études.

Registre des transplantations

Un registre européen permet d'analyser l'évolution après transplantation d'un grand nombre de patients, alors que leur nombre est faible par pays.

Les stratégies thérapeutiques futures

L'innovation thérapeutique issue de la recherche médicale implique trois étapes essentielles à la génération d'un médicament.

Première étape

La première étape, souvent issue de la recherche fondamentale, consiste notamment à comprendre les mécanismes physiopathologiques, souvent complexes, responsables d'une maladie. Cette étape permet généralement d'identifier l'anomalie moléculaire (le gène défectueux en cause), puis de caractériser l'anomalie fonctionnelle qui en résulte (le défaut d'activité d'une protéine, une enzyme pour chacun des trois types d'Hyperoxalurie primitive).

Deuxième étape

Dans une deuxième étape, une stratégie thérapeutique va pouvoir être imaginée à partir de ces connaissances fondamentales. Les premiers essais sont généralement menés sur des modèles cellulaires ou des modèles animaux et permettent d'obtenir une preuve de principe ainsi que d'identifier les principaux obstacles techniques pouvant compromettre l'application chez l'Homme.

Troisième étape

Enfin l'essai clinique constitue l'étape ultime et permet de démontrer l'efficacité et l'innocuité du traitement. A ce stade, des essais cliniques sont généralement menés en partenariat avec l'industrie pharmaceutique, seule à même de développer un médicament.

Les modèles d'Hyperoxalurie primitive

Modèles cellulaires

Les cellules hépatiques directement issues d'un patient représenteraient le modèle cellulaire idéal pour tester de nouvelles approches thérapeutiques in vitro. Néanmoins la nécessité d'effectuer une biopsie de foie associée à la difficulté de conserver et cultiver ces cellules au laboratoire rend ces études difficiles.

Les cellules privilégiées sont des lignées cellulaires d'ovaire de hamster, très utilisées en recherche pour la facilité avec laquelle elles peuvent être manipulées et modifiées génétiquement. Le gène *AGXT* normal ou muté peut alors être facilement introduit et exprimé dans ces cellules, éventuellement en association avec d'autres enzymes intervenant dans la production d'oxalate afin de reproduire une mini-voie métabolique dans un environnement contrôlé. Ces modèles permettent de rechercher et d'étudier des molécules à visée thérapeutique et de mieux comprendre les mécanismes en jeu.

Modèles animaux

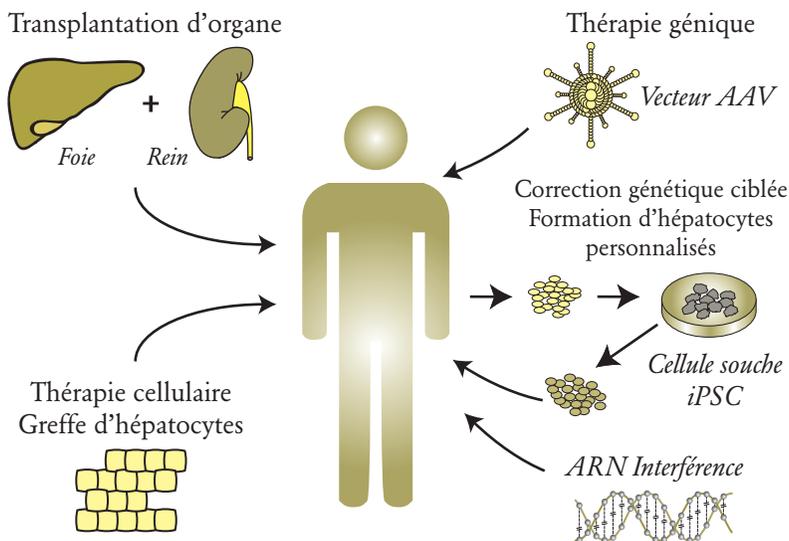
Il n'existe pas d'animal ayant spontanément une hyperoxalurie. L'administration d'éthylène glycol (principal composant de l'antigel) chez le rat augmente la production d'oxalate et provoque une néphrocalcinose et une insuffisance rénale. C'est un modèle très utilisé pour étudier les mécanismes de l'hyperoxalurie.

L'introduction de gène(s) (ce qu'on appelle la transgénèse) chez la souris a permis de développer des modèles pour les trois types d'Hyperoxalurie primitive. Ces modèles murins reproduisent plus ou moins fidèlement les différents aspects de la maladie observés chez l'homme. Par exemple, l'inactivation de certains exons du gène *AGXT* homologue chez la souris reproduit quelques-unes des caractéristiques de l'Hyperoxalurie de type 1, à savoir hyperoxalurie, cristallurie et calculs urinaires chez la moitié des mâles.

Ces modèles animaux sont précieux car ils permettent de tester des molécules *in vivo* en simulant un protocole thérapeutique clinique et de rechercher d'autres facteurs pouvant influencer l'évolution de la maladie.

TRANSPLANTATION HÉPATO-RÉNALE

L'identification de l'hépatocyte comme étant à l'origine de la maladie au début des années 80 a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'Hyperoxalurie primitive de type 1. La première transplantation foie-rein a été réalisée en 1984, ce qui permettait la correction simultanée du déficit métabolique hépatique et de l'insuffisance rénale. La supériorité de la transplantation du rein et du foie en comparaison d'une transplantation rénale isolée est désormais clairement établie. Cette double transplantation permet d'éviter la détérioration du greffon rénal consécutive à la production excessive d'oxalate par le foie malade resté en place. Les progrès de ces dernières années dans la réalisation et le suivi de ces interventions chirurgicales, notamment en termes de tolérance du greffon rendue possible par des traitements immunosuppresseurs, ont permis à cette technique de devenir le traitement de référence. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale doivent être évitées, si ce n'est comme traitement de suppléance en attendant la transplantation combinée hépatique et rénale.



Les diverses innovations thérapeutiques sont présentées : la greffe d'hépatocytes, l'apport du gène normal par le vecteur AAV, la correction ciblée dans les hépatocytes et l'utilisation des ARN interférent.

GREFFE D'HÉPATOCYTES

Il existe un décalage entre l'offre de greffon humain et la demande. Le recours à la transplantation de cellules hépatiques isolées peut être envisagé afin de pallier la pénurie de greffons hépatiques disponibles.

Les hépatocytes sont dotés de capacités de prolifération impressionnante et sont capable de régénérer un foie entier chez l'animal. Des essais chez la souris déficiente en enzyme AGT ont permis une baisse importante de l'oxalurie. La transplantation d'hépatocytes a été réalisée chez quelques enfants atteints de maladies métaboliques autres que l'Hyperoxalurie primitive mais les bénéfices cliniques restent actuellement limités et transitoires.

Les sources d'hépatocytes

En 2012, une équipe allemande a pour la première fois réalisée une greffe d'hépatocytes chez un jeune enfant atteint d'Hyperoxalurie primitive de type 1 en attente de transplantation hépatique.

Une diminution transitoire de l'oxalate urinaire avait été mise en évidence durant

quelques semaines mais la disparition progressive des hépatocytes greffés n'a pas permis d'obtenir un bénéfice thérapeutique prolongé. Ces résultats sont encourageants et des recherches sont en cours afin d'améliorer la qualité des préparations d'hépatocytes et de favoriser la prise de greffe.

Les hépatocytes provenant de foies fœtaux présentent beaucoup d'intérêt, notamment des capacités de prolifération et de colonisation hépatique importantes mais leur origine soulèvent de nombreuses questions éthiques.

Les hépatocytes matures adultes (préférentiellement issus de donneurs décédés) sont plus facilement disponibles mais présentent des qualités intrinsèques moindres pour permettre une transplantation efficace du fait d'une participation plus faible à la régénération hépatique. Idéalement, les hépatocytes doivent être transplantés rapidement après leur préparation mais les difficultés techniques inhérentes à la procédure leur fait souvent préférer des cellules cryo-préservées.

L'identification de cellules souches hépatocytaires issues d'organismes adultes suscite beaucoup d'espoir, mais ces cellules restent rares et difficiles à isoler et à cultiver.

Ces dernières années, des équipes ont montré qu'il était possible d'obtenir quantité d'hépatocytes à partir de « cellules souches pluripotentes induites » (iPSC). Ces cellules iPSC¹ présentent toutes les qualités des cellules embryonnaires ou fœtales et ont l'avantage d'être obtenues après reprogrammation génétique² de cellules de peau adultes. Elles soulèvent actuellement beaucoup d'espoir en médecine régénératrice car elles peuvent être utilisées pour générer de nombreux types cellulaires (cœur, muscle, foie, système nerveux) et ce de façon personnalisée à chaque individu. Elles présentent aussi l'avantage de pouvoir être modifiées par thérapie génique. L'obtention de ces hépatocytes personnalisés pourra permettre des études physio-pathologiques et d'essais de drogues. Cependant, plusieurs aspects limitent actuellement leur utilisation en clinique : difficultés de multiplication *in vitro*, prise de greffe limitée et nécessité d'un traitement immunosuppresseur.

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Les gènes mis en cause dans les trois formes d'Hyperoxalurie primitive sont actuellement bien identifiés.

La thérapie génique consiste :

- soit à apporter dans l'organisme une version normale du gène défectueux : thérapie génique additive ;

1. Les cellules souches pluripotentes induites ont été créées pour la première fois chez la souris. Leur découverte dans le milieu des années 2000 a valu le prix Nobel de médecine en 2012 à une équipe de chercheurs japonais.

2. Les cellules humaines sont reprogrammées en cellules souches pluripotentes (des cellules de la peau, des cellules sanguines, des cellules cardiaques) par l'utilisation d'un cocktail de facteurs spécifiques.

- soit à corriger directement l'anomalie moléculaire responsable du déficit : thérapie génique par correction ciblée ;
- soit à modifier le flux métabolique et diminuer la production d'oxalate en inhibant des gènes-clefs au moyen de petits ARN régulateurs (acides ribonucléiques).

Apporter la version normale du gène défectueux

Un vecteur - généralement un virus recombiné, c'est-à-dire rendu inoffensif par génie génétique- est utilisé pour administrer directement dans les cellules hépatiques ou dans l'organisme entier le gène médicament.

Essais chez l'animal

Ainsi, l'administration de vecteurs viraux de type virus AAV (ou Adeno-Associated Virus) recombiné et exprimant le gène *AGXT* normal dans un modèle de souris présentant une Hyperoxalurie de type 1 a permis une diminution significative de l'oxalate chez ces animaux, empêchant la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine.

Essais chez l'homme

Ces vecteurs AAV, dont l'innocuité a été démontrée, ont été utilisés avec ces succès ces dernières années dans des protocoles cliniques humains pour traiter des formes sévères d'Hémophilie.

Concernant les Hyperoxaluries primitives, l'obtention d'un transfert de gènes dans la quasi-totalité des hépatocytes reste une nécessité et demeure un challenge. En effet, les meilleurs taux de transfection obtenus actuellement avec les vecteurs AAV sont de l'ordre de 30 à 40%, et cela est encore très insuffisant pour obtenir une correction efficace du déficit enzymatique.

Corriger l'anomalie génétique

La correction directe de l'anomalie génétique responsable de la maladie (correction génique ciblée) est considérée comme un « gold standard ».

Les progrès récents en biologie moléculaire ont permis d'identifier des « ciseaux moléculaires » appelés nucléases ciblées permettant de favoriser la correction génique d'une région chromosomique d'intérêt. Des travaux sont actuellement en cours pour développer et adapter ces outils aux Hyperoxaluries primitives.

Des équipes du monde entier se sont approprié une récente technologie, nommée CRISPR-Cas9, permettant de modifier le génome de nombreux types de cellules (chez

les bactéries, les plantes ou les animaux) avec une facilité déconcertante. En 2014, la technologie a franchi deux nouvelles étapes importantes : elle s'est révélée utilisable sur des primates ; elle a permis de corriger des maladies génétiques in vivo sur des souris. C'est une méthode simple et efficace : la combinaison CRISPR/Cas9 joue le rôle d'une tête chercheuse qui localise le segment d'ADN défaillant, avant de s'y déposer et le couper pour le neutraliser grâce à la protéine Cas9 (CRISPR associated protein 9). Ces modifications génétiques de l'individu suscitent autant d'espoirs que de frayeurs. Certains espèrent que cela va donner un coup de fouet aux techniques de thérapie génique pour aider à combattre des maladies héréditaires. Mais les questions éthiques (modification du génome, modification des caractères héréditaires, modifications de l'embryon) que pose cette technologie sont angoissantes.

Réduction de substrat par ARN interférence

Dans l'Hyperoxalurie primitive type 1, l'oxalate produit en excès provient d'un défaut de détoxification du glyoxylate, issu du métabolisme du collagène. Ce glyoxylate est généré à partir du glycolate grâce à une enzyme, la glycolate oxydase (GO). Il s'agit en fait d'une cascade métabolique dans laquelle la diminution de la production de glyoxylate par un médicament inhibant la glycolate oxydase permettrait de limiter considérablement la production d'oxalate.

Des travaux récents sur un modèle de souris ayant développé une Hyperoxalurie ressemblant au type 1 ont montré que l'administration d'un régulateur de l'ARN (ARN interférent) (voir Chapitre Données indispensables en génétique) peut inactiver le gène *HAO1*, et ainsi inhiber spécifiquement la glycolate oxydase codée par ce gène. Ceci entraîne un blocage enzymatique en amont de l'AGT (l'enzyme déficitaire) et permet une diminution très significative du taux d'oxalate urinaire, mais aussi une déviation métabolique vers le glycolate qui, même très augmenté, ne semble pas avoir de conséquences pathologiques.

Des études de tolérance et d'efficacité ont ensuite été conduites chez des grands singes, plus proches de l'homme, avec des résultats très encourageants.

De ce fait, une étude internationale est en cours de développement au moyen d'ARN interférent (administré par voie intraveineuse chez les patients âgés de plus de 12 ans, non greffés, et ayant une filtration glomérulaire supérieure à 40 millilitres par minute) permettant après diffusion dans l'organisme d'inhiber la glycolate oxydase hépatique et la production d'oxalate. Il s'agirait là d'une révolution thérapeutique, qui concernera surtout les patients qui n'ont pas encore atteint le stade d'insuffisance rénale terminale. Chez ces patients, elle n'évitera pas la greffe de rein, mais probablement la greffe de foie.

PERSPECTIVES PHARMACOLOGIQUES

Reposant sur les progrès considérables réalisés ces dernières années dans la compréhension des bases moléculaires responsables des anomalies observées dans les Hyperoxaluries primitives, plusieurs possibilités sont envisagées.

Molécules chaperonnes

Des équipes ont pu montrer que certaines mutations du gène *AGXT* entraînaient une mauvaise configuration spatiale (c'est-à-dire en 3 dimensions) de l'enzyme, responsable :

- soit de sa déstabilisation et dégradation ;
- soit d'un mauvais adressage dans les différents organites cellulaires (par exemple, adressage vers la mitochondrie au lieu du peroxysome)

Les chaperonnes pharmacologiques sont des petites molécules capables de se lier aux enzymes mal conformés afin de permettre leur stabilisation et de restaurer leur fonction.

Le développement récent de modèles cellulaires et de tests à grande échelle vont certainement conduire à l'identification prochaine de molécules thérapeutiques candidates fonctionnant comme des chaperonnes moléculaires pour l'enzyme AGT.

Une étude récente¹ utilisant un modèle cellulaire a permis d'identifier une molécule (le chlorure de déqualinium²) qui permettrait la relocalisation d'une forme mutée d'AGT de la mitochondrie vers le peroxysome.

Dégradation de l'oxalate

L'oxalate produit chez l'Homme ne peut être dégradé par l'organisme et est éliminé notamment par le rein : il s'agit d'une impasse métabolique.

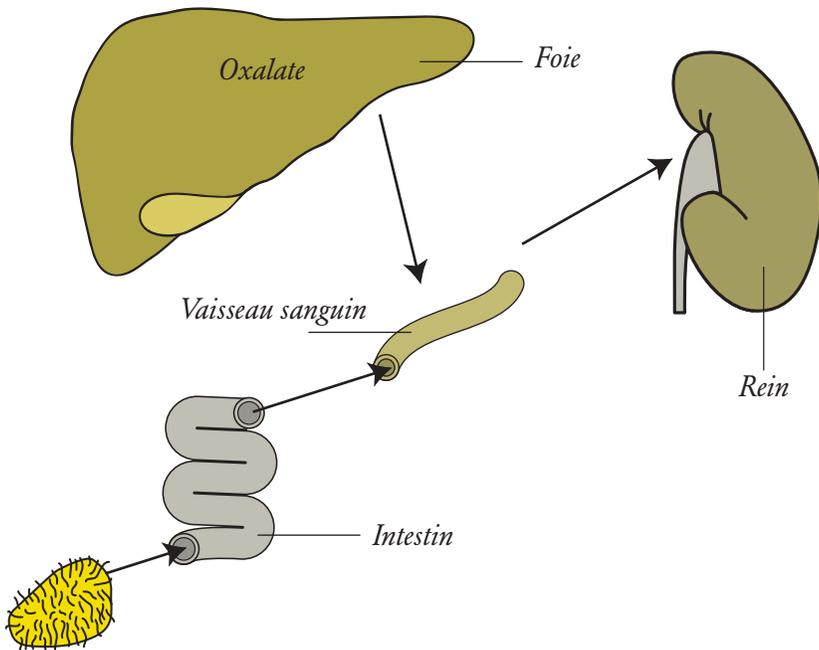
En revanche, certaines bactéries possèdent l'arsenal enzymatique permettant de métaboliser l'oxalate (par exemple, l'oxalate décarboxylase). Il est maintenant établi que certains composants de la flore intestinale normale (par exemple, la bactérie *Oxalobacter formigenes*¹) jouent un rôle important en limitant l'absorption digestive d'oxalate et en augmentant son excrétion dans le côlon². L'administration par voie orale d'une enzyme recombinante, l'oxalate décarboxylase, a permis de réduire significativement l'oxalurie dans le modèle murin d'Hyperoxalurie de type 1. Plusieurs études chez des patients menées dans différents pays ont pour but de déterminer si la prise orale quotidienne de capsules contenant *Oxalobacter formigenes* (Oxabact) pendant quelques semaines permet de réduire l'oxalurie.

1. Cette étude est menée aux Etats-Unis et en Angleterre.

2. La molécule a été approuvée par la Food and Drug Administration.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) qui, ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires comme les yaourts ou les céréales par exemple, exerceraient un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Des essais cliniques visant à administrer par voie orale des probiotiques capable de dégrader l'oxalate (notamment des bactéries lactiques, hôtes naturels du microbiote intestinal de l'homme) chez des patients atteints d'Hyperoxalurie primitive ou secondaire ont été récemment réalisés. Malheureusement, les résultats sont peu probants car l'absorption de l'oxalate intestinal ne représente qu'un pourcentage minime par rapport aux quantités majeures d'oxalate déversé par le foie dans la circulation sanguine. Ces études ont démontré l'innocuité de l'approche et de nouveaux essais sont en cours pour en améliorer l'efficacité.



Ce schéma rappelle la double origine de l'oxalate : apporté par l'alimentation et synthétisé dans le foie. Les probiotiques ont pour but de dégrader l'oxalate apporté par l'intestin.

ANNEXES

FONCTION RÉNALE

La créatinine sanguine

La créatinine est un déchet non toxique provenant de la dégradation des muscles¹ ; elle est éliminée par les reins dans les urines. La quantité de créatinine formée chaque jour, et par conséquent son taux dans le sang (appelé créatininémie) dépend de :

- sa production par la masse musculaire ;
- son élimination par le rein.

La créatinine dans le sang est exprimée en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$) ou en milligrammes par litre (mg/l).

La créatininémie normale chez l'enfant

Le taux de créatinine augmente progressivement en raison du développement musculaire. Il atteint les valeurs analogues à celles de l'adulte à la fin de l'adolescence, lorsque la masse musculaire définitive est constituée.

Les taux considérés comme normaux sont : 20 à 40 $\mu\text{mol/l}$ avant 1 an, soit 2 à 4 mg/l ; 40 à 50 $\mu\text{mol/l}$ de 1 à 6 ans, soit 4 à 6 mg/l ; 50 à 60 $\mu\text{mol/l}$ de 6 à 16 ans, soit 5 à 7 mg/l .

La créatininémie normale chez l'adulte (sujets d'âge moyen et de musculature normale)

Elle est variable d'un individu à l'autre.

Les valeurs usuelles correspondant à des sujets d'âge moyen et de musculature normale sont : 50 à 100 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme (6 à 11 mg/l) et 60 à 120 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme (7 à 13 mg/l).

Fonction rénale et insuffisance rénale

La créatininémie augmente quand le travail d'épuration assuré par les reins devient moins bon, c'est-à-dire quand il y a une insuffisance rénale.

Évaluation de la fonction rénale

Mesurer la créatinine sanguine n'est pas suffisant pour apprécier la fonction rénale. « Le débit de filtration glomérulaire » (DFG) est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Son évaluation est une étape indispensable de la prise en charge. Des recommandations pour son évaluation ont été proposées par les Autorités de Santé chez l'enfant et chez l'adulte. Le débit de filtration glomérulaire est exprimé en millilitres par minute pour une surface corporelle de 1.73 m² (ml/min/1.73 m^2) (ce qui veut dire qu'il est ramené à celui d'un sujet idéal de 1.73 m² de surface corporelle).

1. La créatinine est plus élevée chez une personne très musclée.

La mesure classique

La clairance de la créatinine permet d'estimer la filtration glomérulaire. Elle nécessite un recueil des urines de 24 heures. La principale cause d'erreur est liée aux recueils urinaires incomplets (en particulier chez l'enfant).

L'estimation de la fonction rénale

Pour éviter les erreurs liées au recueil urinaire, différentes formules d'estimation ont été établies tenant compte du taux de créatinine dans le sang et utilisant des coefficients pour pondérer la créatininémie. Les formules utilisées chez l'enfant sont différentes de celles utilisées chez l'adulte,

Chez l'enfant jusqu'à l'adolescence

Diverses formules permettent de calculer la filtration glomérulaire en fonction de l'âge, de la taille, de la créatinine sanguine, ou d'autres paramètres biologiques.

Le débit de filtration glomérulaire est très bas au cours des premiers mois de la vie, puis il augmente rapidement : de 20 ml/min/1.73 m² à la naissance, il atteint une valeur comparable à celle de l'adulte (100-120 ml/min/1.73 m²) vers l'âge de 2 ans.

Chez l'adulte (plus de 18 ans)

Plusieurs formules ont été successivement utilisées :

- la formule de Cockcroft (qui estime la clairance de la créatinine) tient compte du sexe, de l'âge et du poids ; elle disparaît des recommandations des Autorités de Santé et est maintenant remplacée ;
- la formule de l'étude américaine dite MDRD (ce qui signifie Modification of the Diet in Renal Disease) ;
- plus récemment la formule de l'étude CDK-EPI (ce qui signifie Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).

Ces deux dernières formules estiment le débit de filtration glomérulaire et tiennent compte du sexe, de l'âge et l'origine (africaine ou non).

Classification d'une maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque la diminution progressive de la filtration rénale s'accompagne de l'accumulation de nombreux déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme. Certains sont facilement dosés comme l'urée, le potassium, le phosphore. Les autres fonctions des reins, comme la fabrication de l'érythropoïétine et des dérivés actifs de la vitamine D, sont également altérées, ce qui entraîne une anémie et des anomalies osseuses. Il existe aussi une résistance du squelette à l'hormone de croissance, responsable du retard de taille.

Les stades de gravité

Cinq stades de sévérité ont été établis selon le niveau de débit de filtration glomérulaire par les Autorités de Santé internationales afin d'établir des plans d'action spécifique à chaque stade.

- Stade 1. Une maladie rénale peut être chronique, mais sans insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur ou égal à 90 ml/min/1.73 m².
- Stade 2. Une maladie rénale est chronique avec un DFGe légèrement diminué lorsque celui-ci est entre 89 et 60 ml/min/1.73 m².

- Stade 3. L'insuffisance rénale chronique est modérée lorsque le DFGe est entre 59 et 30 ml/min/1.73 m². Ce stade 3 est divisé en stade 3A (DFGe entre 59 et 45) et 3B (DFGe entre 44 et 30).
- Stade 4. L'insuffisance rénale est sévère lorsque le DFGe est entre 29 et 15 ml/min/1.73 m².
- Stade 5. L'insuffisance rénale est terminale lorsque le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1.73 m².

Les taux de créatinine sanguine correspondant à une insuffisance rénale terminale sont d'environ : 400 µmol/l chez les nouveau-nés ; 500 µmol/l chez les enfants de moins de 20 kilogrammes ; 600 µmol/l chez les plus grands ; supérieurs à 600-700 µmol/l chez l'adulte.

PRÉALABLE SUR L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

L'Agence de la Biomédecine est un établissement public national créé par la loi de Bioéthique du 6 août 2004, relevant du ministère de la Santé et des Affaires sociales. La révision des lois de Bioéthique de 1994 et 2004 a été promulguée le 7 juillet 2011 (Loi n°2011-814. Journal officiel du 8 juillet 2011)¹ L'Agence de la Biomédecine exerce ses missions dans quatre domaines hautement sensibles : le prélèvement et la greffe d'organes, tissus et cellules souches hématopoïétiques, la procréation médicalement assistée (PMA), l'embryologie et la génétique humaine.

Son rôle est de promouvoir l'accès aux soins pour tous les patients, l'amélioration de leur prise en charge et de la qualité des soins proposés, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Dans ce cadre, l'Agence assure notamment l'évaluation quantitative et qualitative des résultats des centres de greffe et des centres de PMA sur tout le territoire français et transmet ses avis aux agences régionales de santé, qui octroient les autorisations d'exercer.

ENCADREMENT JURIDIQUE DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE EN FRANCE

Le conseil génétique

Consultation de conseil génétique

Le conseil génétique est une démarche méthodique qui intègre des données médicales et est par conséquent fonction de l'état des connaissances et des techniques du moment.

Il s'adresse aux personnes confrontées, elles-mêmes ou dans leur famille, à une maladie d'origine génétique susceptible de se transmettre à d'autres membres de la famille qu'ils soient nés ou à naître. Plusieurs situations amènent une personne, un couple, une famille, à consulter :

- la personne ou un membre du couple est atteint d'une maladie génétique ;
- un membre de la famille (grand-père, grand-mère, frère, sœur, oncle, ...) est atteint d'une maladie génétique ;
- le couple a déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants atteints ;
- les parents sont apparentés (par exemple cousins).

1. Vous pouvez consulter les modifications introduites par la loi sur le site www.espace.ethique.org/doc2011/lois_bioethique.pdf

Le conseil génétique consiste à informer :

- une personne sur son risque d'être porteuse d'une anomalie génétique lorsque cette anomalie existe dans la famille ;
- une personne du risque de développer la maladie et/ou de la transmettre ;
- le reste de la famille sur le risque de transmission de la maladie.

Aspects pratiques

Les médecins qui prescrivent un examen des caractéristiques génétiques appartiennent à une équipe pluridisciplinaire comportant généticien, psychologue, spécialiste de la pathologie suspectée.

Les consultations de génétique existent dans tous les centres Hospitalo-Universitaires (CHU) mais également dans certains grands centres hospitaliers généraux (CHG).

Tests génétiques diagnostiques

Le code de la Santé Publique, le décret du 23 juin 2000 et la loi de Bioéthique révisée en août 2004, puis en juillet 2011 réglementent les activités de génétique et définissent le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques. L'arrêté du 27 mai 2013 précise les règles de bonne pratique¹.

- L'information doit être délivrée lors d'une consultation médicale individuelle par un praticien connaissant la maladie et ses aspects génétiques. Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille si le patient garde le silence sur ses propres résultats.
- Le recueil du consentement libre et éclairé (expliqué par une information préalable complète, adaptée au degré de compréhension et de maturité, comportant des indications sur la portée de l'examen) écrit, signé est obligatoire. Le consentement est révoquant à tout moment.
- Le droit de ne pas savoir doit être respecté à tout moment.
- Seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats du test lors d'un entretien. La communication du résultat est résumée dans un document clair et approprié. Si nécessaire, la personne est orientée vers une consultation de conseil génétique ou un praticien spécialiste de la maladie considérée. Les résultats entraînent une proposition d'accompagnement psychologique.
- Pour la personne asymptomatique qui a un risque élevé de développer la maladie, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et après une période de réflexion obligatoire.
- Chez le mineur, le diagnostic génétique n'est prescrit que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates. Le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ; le consentement du mineur est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision.
- La personne est tenue d'informer les membres de la famille potentiellement concernées dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. Lorsque la personne ne souhaite pas les informer elle-même, le médecin, par lettre recommandée, porte à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner (Décret 2013-527 du 20 juin 2013).

1. Ces règles de bonne pratique peuvent être consultées sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027513617&dateTexte=20151106>

ENCADREMENT JURIDIQUE DES DIAGNOSTICS ANTÉNATAUX : DIAGNOSTIC PRÉNATAL ET DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE EN FRANCE

Les activités de diagnostic prénatal (DPN) et de diagnostic préimplantatoire (DPI) sont encadrées strictement par les lois de Bioéthique. L'Agence de la Biomédecine veille à leur application pour garantir la qualité et la sécurité des soins.

De nouveaux textes sur le diagnostic anténatal sont parus le 14 janvier 2014 (Décret n°2014-32). Ils apportent des précisions à la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique. Certaines dispositions ont été modifiées dans l'objectif de garantir une meilleure information et un meilleur accompagnement des femmes enceintes et des couples. Le décret définit l'échographie obstétricale et fœtale, met à jour la liste des examens de biologie médicale et d'imagerie appartenant aux explorations pratiquées pendant la grossesse, décrit plus précisément les modalités d'information et de consentement de la femme enceinte et précise la nature des règles de bonnes pratiques qui devront être établies. Enfin, il complète la composition des équipes pluridisciplinaires qui se prononcent sur l'interruption de grossesse au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal s'entend de l'ensemble des moyens médicaux cliniques, biologiques et d'imagerie qui peuvent être mis en œuvre au cours de la grossesse pour détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité.

Les méthodes les plus utilisées sont :

- l'échographie obstétricale qui permet de visualiser les anomalies morphologiques de l'embryon, puis du fœtus, et sa mobilité;
- l'amniocentèse et la choriocentèse qui permettent d'obtenir des cellules du fœtus pour réaliser un caryotype ou une étude moléculaire ou biochimique.

Diagnostic préimplantatoire

On entend par diagnostic préimplantatoire, le diagnostic biologique réalisé à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*.

Cette technique consiste à rechercher sur des embryons conçus *in vitro* la maladie qui pourrait être transmise par les parents et de réimplanter dans l'utérus de la mère un embryon indemne. Il permet à des parents porteurs d'une maladie génétique grave et incurable de concevoir un enfant non atteint par cette maladie.

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) constitués par la Loi de Bioéthique de 1994, fonctionnent depuis 1999. Ils participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire. Ils aident les équipes médicales, la femme et le couple dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsque le risque de transmission d'une maladie génétique amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Ils ont pour mission :

- de favoriser l'accès à l'ensemble des activités de diagnostic prénatal et d'assurer leur mise en œuvre en constituant un pôle de compétences cliniques, biologiques et d'imagerie au service des patients et des praticiens ;
- de donner des avis et conseils, en matière de diagnostic, de thérapeutique et de pronostic, aux cliniciens et aux biologistes qui s'adressent à eux lorsqu'ils suspectent une affection de l'embryon ou du fœtus ;
- de poser l'indication de recourir au diagnostic préimplantatoire ;
- d'organiser des actions de formation théorique et pratique destinées aux praticiens concernés par le diagnostic prénatal des diverses affections de l'embryon et du fœtus.

Il existe en France près d'une cinquantaine de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal. Les équipes regroupent des professionnels : gynécologues-obstétriciens, échographistes, pédiatres, généticiens, psychiatres ou psychologues, fœtopathologistes et conseillers en génétique.

Diagnostic prénatal

Lorsqu'une anomalie fœtale est détectée, les membres d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal sont les seuls compétents pour attester qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic. Cette attestation rend licite une interruption médicale de grossesse à toute époque de la grossesse. permet. Hors urgence médicale, la femme se voit proposer un délai de réflexion d'au moins une semaine avant de décider d'interrompre ou de poursuivre sa grossesse. Lorsque la grossesse est poursuivie, le centre a la charge de participer à son suivi, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles.

Diagnostic préimplantatoire

Seule une équipe de professionnels d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal peut permettre le recours à un diagnostic préimplantatoire : elle atteste que le couple, compte tenu de ses antécédents familiaux, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Le diagnostic et l'assistance médicale à la procréation sont ensuite réalisés dans l'un des quatre centres autorisés en France¹.

1. Les centres sont ceux de Strasbourg, Clamart/ Paris, Montpellier et Nantes.

ENCADREMENT JURIDIQUE DE LA TRANSPLANTATION D'ORGANES EN FRANCE

Les premières lois de bioéthique de 1994 garantissaient que les activités de prélèvement et de greffe soient réalisées dans les meilleures conditions d'égalité et de sécurité pour le patient en attente de greffe tout en respectant l'anonymat du donneur et la gratuité du don.

L'Agence de la Biomédecine a pour missions d'enregistrer l'inscription des patients en attente de greffe et d'assurer la gestion de la liste nationale d'attente, d'élaborer les règles de répartition et d'attribution des greffons en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications, lesquelles règles sont approuvées par arrêté du Ministre chargé de la santé, de gérer le registre national des refus sur lesquels sont inscrits les citoyens exprimant de leur vivant leur refus d'être prélevé après leur décès, d'assurer la régulation des prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons en veillant à la sécurité sanitaire, d'encadrer les greffes à partir de donneur vivant et de suivre l'état de santé des donneurs vivants après don, d'évaluer et analyser les résultats des greffes, et de promouvoir le don.

Rappel sur les particularités de l'Hyperoxalurie de type 1

La situation de l'Hyperoxalurie primitive de type 1 est particulière puisque la double transplantation foie-rein permet de corriger l'anomalie enzymatique. Or le foie d'un patient atteint d'Hyperoxalurie primitive ne présente aucune lésion, en dehors d'un déficit enzymatique. En fonction des particularités cliniques, plusieurs options sont discutées : transplantation foie-rein simultanée, transplantation foie-rein séquentielle. En fonction de la possibilité de donneur vivant, la transplantation foie-rein séquentielle pourrait être réalisée avec le foie d'un donneur décédé, puis avec le rein d'un donneur vivant ; ou inversement avec une partie du foie d'un donneur vivant, puis avec le rein d'un donneur décédé.

Greffons (foie et rein) prélevés simultanément sur une personne décédée

Liste nationale d'attente

Quel que soit l'organe à transplanter, l'inscription du patient receveur sur la liste nationale d'attente, faite par une équipe médico-chirurgicale de greffe autorisée, est un préalable nécessaire (Article L.1251-1 du code de santé publique). Elle est confirmée par l'Agence de la Biomédecine après examen du dossier administratif.

En cas de transplantation de plusieurs organes, le receveur est inscrit sur la liste d'attente correspondant à chacun des organes qu'il doit recevoir.

La durée d'attente sur la liste d'attente avant transplantation peut être longue ; elle dépend du nombre limité de greffons disponibles, du nombre de malades inscrits et de facteurs biologiques

propres à chacun en fonction des règles de compatibilité donneur/receveur, de l'âge du receveur. Il est préférable que l'inscription sur la liste d'attente soit faite précocement.

Modalités de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée

Les règles de répartition et d'attribution des greffons¹ doivent respecter les principes d'équité, d'éthique médicale et viser l'amélioration de la qualité des soins. Elles sont conçues pour maximiser les chances de succès de chaque greffe, tout en étant le plus équitable possible dans la distribution des organes. Elles se basent sur de nombreux critères adaptés à chaque organe.

La répartition des greffons est organisée en fonction de règles strictes, définies par des textes réglementaires.

Elle tient compte :

- 1) des priorités médicales ;
- 2) de critères d'efficacité : appariement entre donneur et receveur ;
- 3) des critères d'équité : prise en compte de la durée d'attente sur liste et en dialyse ;
- 4) des déplacements géographiques auxquels seront soumis les greffons. En effet, il faut diminuer le temps entre le prélèvement et la greffe en diminuant au maximum la distance à parcourir pour le greffon afin de préserver sa qualité et optimiser la réussite de la transplantation.

Une proposition prioritaire du greffon est faite au bénéfice des receveurs suivants : ceux dont la vie est menacée à court terme, ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible du fait de caractéristiques morphologiques ou immunogénétiques, les enfants. En l'absence de receveur prioritaire, l'attribution se fait par échelons géographiques successifs : local, interrégional (il y a sept régions), national.

La greffe simultanée de deux organes, le foie et le rein

Lorsqu'un receveur est en attente de greffe simultanée de deux organes différents (greffe combinée), ce sont les règles de répartition et d'attribution de l'organe vital qui déterminent l'attribution des organes. Dans le cas d'une greffe foie-rein, c'est ainsi d'abord le foie qui est attribué, en fonction des règles d'attribution propre à cet organe. Le rein suit le foie, lorsque le receveur est inscrit également en attente pour un rein.

Répartition des greffons hépatiques

Les modalités d'attribution varient selon l'âge du donneur - moins de 18 ans, 18 à 30 ans, adulte - ainsi que l'âge du receveur. Néanmoins, quels que soient ces âges, le greffon hépatique est attribué en priorité nationale aux patients en Super-Urgence dont la vie est menacée à très court terme en l'absence de transplantation puisqu'il n'y a pas de moyen de suppléance artificielle du foie. Ces Super-Urgences représentent environ 10% des attributions des greffons hépatiques chaque année.

3. Vous pouvez consulter un document de l'Agence de la Biomédecine : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles_repartition_organes_decembre2013.pdf

Les enfants de moins de 18 ans sont prioritaires :

- à l'échelon national pour les greffons hépatiques prélevés chez les donneurs de moins de 18 ans ;
- à l'échelon interrégional pour les greffons prélevés chez les donneurs de moins de 30 ans à condition que le greffon soit partagé : le lobe gauche de petite taille pour un enfant et le lobe droit pour un adulte.

Le donneur âgé de moins de 18 ans

En l'absence de patients en Super-Urgence, priorité est donnée à un receveur pédiatrique de moins de 18 ans auquel est attribué un foie entier.

Le classement des receveurs se fait en fonction des points obtenus avec un score prenant en compte différents facteurs. Pour l'attribution d'un foie, ce score permet d'attribuer les greffons aux receveurs les plus graves afin d'éviter leur décès sur liste. Lorsqu'un seul enfant est inscrit sur la liste d'une équipe, la proposition est faite exclusivement pour cet enfant. Lorsque plusieurs enfants du même groupe sanguin sont sur la liste de cette équipe, le choix du receveur pédiatrique est sous la responsabilité de l'équipe. L'attribution est donc faite à une équipe et non pas à un patient.

Cette possibilité donnée à l'équipe de choisir un receveur permet, si un jour donné le receveur le plus grave de l'équipe a un état autorisant une attente plus longue, d'attribuer le foie à un enfant dont le foie est normal mais responsable d'une maladie métabolique grave mettant la vie en danger à plus ou moins long terme, en raison d'un déficit enzymatique comme dans la situation de l'Hyperoxalurie primitive

Le donneur âgé de 18 à 30 ans

En l'absence de patients en Super-Urgence, le lobe gauche du foie est proposé pour un receveur de moins de 18 ans à condition que le rapport du poids du donneur et le poids du receveur soit compris entre 3 et 14. S'il y a plusieurs patients dans une équipe, il est possible de modifier l'ordre. Ceci offre comme précédemment la possibilité d'attribuer un greffon à un receveur ayant une maladie métabolique sans dysfonction du foie.

Le donneur adulte

En l'absence de patients en Super-Urgence, le foie entier peut être attribué aux plus grands des enfants pouvant recevoir des greffons adultes. Le greffon hépatique est également attribué selon un score défini par l'Agence de la Biomédecine et prenant en compte la gravité de l'atteinte hépatique. Pour les receveurs ayant une maladie métabolique avec une fonction hépatique normale, il est nécessaire de faire une demande auprès des experts pour obtenir des points supplémentaires au score. C'est ce qu'on appelle « la composante expert » du score. Sans cette composante, ces receveurs ne peuvent pas accéder à un greffon. Elle doit être demandée pour les receveurs âgés de plus de 18 ans et les adolescents dont la taille autorise la greffe d'un foie entier de donneur adulte.

Greffons (foie et rein) prélevés séquentiellement sur personnes décédées

Rappel

Le foie est greffé en premier dans le but d'éviter une récurrence massive de la maladie sur le greffon rénal. La restitution d'un métabolisme normal de l'oxalate joint à la poursuite d'une dialyse intensive permet d'éliminer l'oxalate accumulé, de diminuer les taux d'oxalate sanguin et de greffer le rein secondairement dans de bonnes conditions. La durée nécessaire à une élimination suffisante de l'oxalate fixé dans les os varie d'un patient à l'autre et est difficile à apprécier. La diminution des taux d'oxalate sanguin permet cependant de guider les cliniciens.

En pratique

Les receveurs doivent d'abord être inscrits en attente de foie seul, puis après la greffe de foie en attente de rein.

Si le receveur s'est immunisé lors des transfusions associées à la greffe de foie, cela diminue le nombre de donneurs compatibles et la durée d'attente peut être prolongée.

Greffe d'un donneur vivant

La loi d'août 2004 prévoit que tous les donneurs vivants soient enregistrés dans le Registre des donneurs vivants de l'Agence de la Biomédecine

Les différentes modalités possibles

En fonction de la possibilité de donneur vivant, la transplantation foie-rein séquentielle pourrait être réalisée avec le foie d'un donneur décédé, puis avec le rein d'un donneur vivant ; ou inversement avec une partie du foie d'un donneur vivant, puis avec le rein d'un donneur décédé. En France, jusqu'à présent, ces situations sont exceptionnelles.

La greffe de foie

Les transplantations de foies issus de donneurs vivants se sont développées ces dix dernières années, en particulier du fait de la rareté des greffons et d'une disponibilité plus rapide. La majorité ont été effectuées de parent à enfant, mais le nombre de cas d'adultes a augmenté dans les dernières années et c'est une pratique courante dans certains pays pour raisons religieuses comme le Japon . En France, la greffe de foie à partir de donneur vivant est très peu développée en raison des risques possibles pour le donneur. Les contre-indications, en dehors de celles prévues dans le cadre légal et celles dues au receveur, sont liées, pour le donneur, à plusieurs raisons, à l'âge, au volume du greffon, à la qualité du foie, aux infections virales, aux comorbidités générales, aux troubles psychiatriques sévères.

La greffe de rein

Ses modalités sont bien établies.

Qui peut être donneur ?

Selon les lois de Bioéthique de 2005 : « Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. » « Aucun prélèvement d'organe, en vue de don, ne peut avoir lieu sur une personne vivante mineure ou sur une personne vivante majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale ».

Pour répondre aux attentes des patients et de leurs familles et favoriser ce type de greffe, la loi de Bioéthique du 7 juillet 2011 a élargi le cercle des donneurs vivants d'organes qui peuvent être le père ou la mère et, par dérogation, un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père et de la mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi que toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

Le parcours du donneur

Le don doit être libre et gratuit.

Le donneur pressenti doit être majeur. Il doit être obligatoirement informé par un Comité d'experts des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement. Ce Comité s'assure que le donneur est bien libre de son choix. Le Comité d'experts peut refuser le don sans avoir à donner d'explication. Le consentement est révoquant sans forme et à tout moment. Le donneur doit ensuite signer son consentement devant le Président du tribunal de grande instance de son domicile ou devant le magistrat désigné par lui.

ENCADREMENT JURIDIQUE DE LA SCOLARISATION DE L'ENFANT OU DE L'ADOLESCENT ATTEINT DE MALADIE CHRONIQUE

Pour éviter des difficultés scolaires, la prévention reste la meilleure solution.

L'objectif que se fixe l'équipe médicale est celui d'un avenir qui se rapproche de celui des autres enfants : insertion la meilleure possible dans la société, par l'accès à un métier et grâce à une vie affective épanouie. Cet objectif sera d'autant mieux atteint que l'enfant aura suivi un parcours scolaire réussi et correspondant à son projet de vie. La qualité de la scolarisation, en termes d'aménagements est donc un élément fondamental de leur accompagnement, parallèlement à leur prise en charge thérapeutique.

Une étroite collaboration entre l'école et l'hôpital doit améliorer la situation en réduisant les conséquences de l'absentéisme. Différents acteurs peuvent intervenir pour la faciliter : le médecin scolaire, les enseignants de l'hôpital qui peuvent accompagner l'enfant pour qu'il réalise son travail scolaire pendant une hospitalisation.

La loi n°2005-102 du 11 février 2006 (Journal officiel du 12 Février 2005) affirme le droit des enfants présentant un handicap ou un trouble de santé invalidant à l'éducation ainsi que la responsabilité du système éducatif français comme garant de la continuité du parcours de formation de chacun (Décret d'application n°2009-583 du 23 Mai 2006).

Les obligations

- Assurer à l'élève, le plus souvent possible, une scolarisation en milieu ordinaire au plus près de son domicile.
- Associer étroitement les parents à la décision d'orientation de leur enfant et à toutes les étapes.
- Garantir la continuité du parcours scolaire, adapté aux compétences et aux besoins de l'élève.
- Garantir l'égalité des chances entre les candidats handicapés et les autres candidats en donnant une base légale à l'aménagement des conditions d'examen.

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Lorsque la situation d'un élève présentant un trouble de santé n'a pas de répercussions notables sur la poursuite de la scolarité, mais nécessite la prise d'un traitement médicamenteux pendant le temps scolaire, la mise en place d'un régime alimentaire ou des précautions particulières ces mesures peuvent être formalisées dans un PAI (Circulaire n°2003-135 du 9 septembre 2003 ; Décret n° 2005-1752 du 30 décembre 2005).

Ce projet résultant d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la vie de l'enfant, est simplement passé entre l'école et la famille, avec l'aide du médecin de santé scolaire ou du médecin de Protection Maternelle Infantile pour les enfants de moins de trois ans afin de déterminer les aménagements susceptibles d'être mis en place. Il doit faire l'objet d'un document écrit. Il est mis au point à la demande de la famille ou en accord avec la participation de celle-ci par le directeur d'école ou le chef d'établissement.

Aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur le document.

Il est possible qu'un jeune faisant l'objet d'un PAI puisse bénéficier de l'aménagement de passation des examens (voir ci-dessous).

Projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Mais lorsque la situation le nécessite et que les parents le demandent, l'évaluation des besoins (pédagogiques, psychologiques, éducatifs, sociaux, médicaux et paramédicaux) est réalisée par une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) et de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Chaque enfant élève dispose d'un enseignement spécialisé, référent pour l'accueil, l'information, le relais et l'évaluation.

Le «plan personnalisé de compensation» peut inclure, par exemple, l'accompagnement en milieu scolaire par un auxiliaire de vie scolaire ou la prise en charge d'un enfant par les professionnels des établissements médico-sociaux, en plus de l'école. C'est aussi une carte d'invalidité et le droit au transport.

Scolarisation à domicile

Lorsque l'élève ne peut pas fréquenter l'école, le collège ou le lycée pendant une période longue (hospitalisation, convalescence) ou s'il doit régulièrement s'en absenter pour suivre un traitement en milieu médical, il peut bénéficier de l'intervention des enseignants affectés dans les établissements sanitaires qui entretiendront le lien avec l'établissement scolaire d'origine. Dans d'autres situations, l'élève malade ou convalescent peut se voir proposer une assistance pédagogique à domicile grâce au SAPAD (Service d'aide pédagogique à domicile). Ce dispositif, placé sous la responsabilité de l'inspecteur d'académie, existe dans l'ensemble des départements. Il permet à l'enfant ou à l'adolescent malade ou accidenté de rester en contact avec les exigences scolaires et de poursuivre dans des conditions adaptées son parcours de formation. Chaque fois que possible, un enseignant qui connaît déjà l'élève viendra l'aider chez lui à réaliser le travail qu'il ne peut plus faire en classe. Dans certaines situations, le recours au Centre national d'enseignement à distance (Cned) peut également constituer un moyen de poursuivre la scolarité.

Aménagement des examens et concours

La loi décrit des aménagements : conditions de déroulement des épreuves, majoration du temps imparti, conservation pendant 5 ans des notes, étalement sur plusieurs sessions du passage des épreuves, adaptation ou dispenses d'épreuves (décret n°2005-1617 du 21 décembre 2005).

LEXIQUE

Abord vasculaire. Accès, créé chirurgicalement, à une région du corps où le sang peut être prélevé pour être mis en circulation dans le circuit d'hémodialyse. L'accès vasculaire peut être une fistule artério-veineuse ou un cathéter veineux central.

Acide. Substance qui peut libérer des ions Hydrogène H⁺. Un acide est caractérisé par un pH inférieur à 7.

Acide aminé. Constituant des protéines. Une protéine est une longue chaîne d'acides aminés associés les uns aux autres dans un ordre précis. Vingt acides aminés seulement permettent la construction de toutes les protéines. L'assemblage de chacun des acides aminés dans une protéine donnée est déterminé par la succession de trois bases sur le gène correspondant. La chaîne d'acides aminés est enroulée et repliée dans l'espace. Toutes ces caractéristiques permettent à la protéine d'assurer sa fonction normale dans l'organisme.

Les acides aminés qui ne peuvent être fabriqués par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation sont appelés acides aminés essentiels. Les autres sont produits par le métabolisme des cellules.

Acide urique. Produit de dégradation de certaines protéines. Une partie est normalement filtrée par le rein et éliminée dans les urines. L'augmentation de sa concentration dans le sang est appelée hyperuricémie.

Acidité (d'une solution). Déterminée par la concentration en ions hydrogènes. Plus la quantité d'ions H⁺ est grande, plus la solution est acide.

Acidose. Situation anormale de l'organisme qui ne peut éliminer convenablement les déchets, sources d'un excès d'acide. Dans cette situation, le pH est abaissé.

Acidoses tubulaires distales. Maladies lithiasiques avec néphrocalcinose liées à un défaut de sécrétion de particules acides dans les urines. Elles sont de transmission autosomique récessive ou dominante.

Adhésion (au suivi médical, au traitement médicamenteux, au régime hygiéno-diététique). Volonté et approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie : une action commune est établie entre le prescripteur et le patient. A différencier de l'observance qui sous entend une passivité du patient vis-à-vis de la prescription.

Adressage (d'une protéine). Ensemble des mécanismes qui permettent à une protéine d'être dirigée vers la bonne position dans une cellule. En effet, le lieu de production d'une protéine est souvent différent de son lieu d'action. Non seulement sa structure, mais aussi sa localisation précise dans la cellule sont essentielles au bon fonctionnement d'une protéine.

ADN. Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Molécule géante, en forme de pelote microscopique, présente dans le noyau de toutes les cellules : l'ADN est le principal composant des chromosomes. Support biochimique des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. Aussi support de l'hérédité car transmis lors de la reproduction : quand les cellules se divisent, l'ADN se reproduit à l'identique, et chaque cellule reçoit l'intégralité de l'information génétique. L'ADN est disposé en deux brins enroulés en hélice. La molécule est formée de l'assemblage linéaire de quatre unités, appelées nucléotides, qui diffèrent par la présence d'une base (adénine, cytosine, guanine, thymine). Les séquences formant les gènes sont constituées par différentes combinaisons de ces bases. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes séparés par des segments dont on ne connaît pas encore bien la signification.

Alcalinisants. Produits qui génèrent plus de bases que d'acides.

Alcaliniser (les urines). Diminuer l'acidité (le pH) des urines.

Allèles. Différentes formes ou versions d'un même gène. De nombreux allèles peuvent exister en même temps dans une population. Mais seulement deux peuvent exister en même temps chez un individu au même site ou locus. Les chromosomes allant par paires (l'un hérité du père et l'autre de la mère), chaque individu possède deux allèles qui peuvent être identiques ou différents.

Alpha-bloquants. Groupe de médicaments utilisés pour réguler la pression artérielle. Ils sont également utilisés pour

leur efficacité à faciliter le passage d'un calcul urinaire.

Aminosides. Famille d'antibiotiques ayant la propriété de « tuer » certaines espèces de bactéries. Ils doivent être utilisés avec précautions dans l'insuffisance rénale, car ils sont toxiques pour le rein (on dit qu'ils sont néphrotoxiques).

Ammoniac. Produit de dégradation se formant dans le tube digestif lors de la digestion des aliments, et normalement converti dans le foie en urée. L'ammoniac est toxique pour la cellule nerveuse.

Amniocentèse (ou ponction amniotique). Acte médical visant à prélever une petite quantité de liquide amniotique (le liquide dans lequel baigne le fœtus) afin d'avoir des informations sur le fœtus, en particulier ses chromosomes. Elle peut être pratiquée à partir de la 16^e ou 17^e semaine d'aménorrhée.

Analgésique. Médicament destiné à supprimer la douleur.

Anémie. Diminution du nombre de globules rouges (qu'on appelle aussi hématies). Les globules rouges transportent l'oxygène dans l'organisme ; si leur quantité dans le sang diminue, l'organisme n'est pas suffisamment alimenté en oxygène. L'anémie peut aussi être définie par la baisse de la concentration d'hémoglobine dans le sang.

Anhydre. Ne contenant pas de molécule d'eau.

Animaux génétiquement modifiés. Animaux (le plus souvent des souris) dont le patrimoine génétique a été modifié en ajoutant, modifiant ou supprimant certaines séquences de l'ADN ou en supprimant tout le gène.

Antalgique. Médicament destiné à diminuer la douleur.

Antibiogramme. Test qui permet de déterminer la sensibilité d'une bactérie à divers antibiotiques.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Classe de médicaments qui réduit la douleur, la fièvre et l'inflammation ; les termes « non stéroïdiens » sont utilisés pour les distinguer des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes.

Antipyrétique. Médicament dont le rôle est de combattre la fièvre.

Antiseptique. Substance qui tue les bactéries ou prévient leur croissance sur les surfaces externes du corps.

Anurie. Absence de production d'urine, quelles qu'en soient les causes.

Apparentés de premier degré. Les parents, les frères et sœurs, et les enfants d'une personne.

Asepsie. Ensemble de mesures (hygiène des mains, port de blouses, utilisation de matériel stérile, etc.) permettant d'empêcher une contamination par des microbes.

Asymptomatique (personne). Qui ne présente pas les symptômes de la maladie.

Autorisation de mise sur le marché (AMM). Accord délivré selon une procédure nationale ou européenne à un médicament pour être commercialisé.

Autosomes (chromosomes). Chromosomes non sexuels, identiques dans les deux sexes (de 1 à 22).

Bandelettes urinaires. Petites languettes de papier dont l'extrémité est recouverte d'un réactif chimique qui change de couleur au contact de l'urine.

Base. Substance qui peut accepter des ions hydrogène et libérer des ions hydroxydes OH. Une base a un pH supérieur à 7. Dans la molécule d'ADN, quatre bases différentes sont présentes : adénine, thymine, guanine, cytosine. Comme l'ADN est formé de deux chaînes, les bases vont par paires. On pense qu'il y a environ 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Bicarbonates. Produits chimiques. Dans l'organisme, ce sont éléments essentiels permettant de lutter contre les acides apportés quotidiennement par les aliments.

Biopsie. Prélèvement sur un sujet vivant d'un très petit fragment de tissu (rein, foie, etc. et aussi rein greffé) pour l'examiner au microscope et poser un diagnostic.

Calcium (Ca). Élément chimique apporté par l'alimentation. Il est indispensable au fonctionnement des cellules : rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os ; contrôle du rythme cardiaque, de la contraction et la relaxation musculaires (par exemple, la couche musculaire de la paroi des artères). Les taux sanguins (ou calcémie) sont essentiellement réglés par les glandes parathyroïdes. La calciurie est la quantité de calcium éliminée dans l'urine.

Canal artériel. Vaisseau sanguin qui, chez le fœtus, permet l'oxygénation du sang. Il se ferme normalement à la naissance. Sa persistance après la naissance est pathologique.

Capillaires sanguins. Fins vaisseaux sanguins reliant les artérioles aux veinules.

Capsule articulaire. Enveloppe solide mais élastique recouvrant l'articulation afin de la protéger

Cartilage de croissance. Variété de cartilage n'existant que dans les os longs de l'enfant, siègeant aux deux extrémités de l'os entre la partie renflée et la partie allongée.

Il joue un rôle important dans la croissance en longueur de l'os. L'os se forme aux dépens du cartilage : il croît en longueur tant que le cartilage persiste. Au fur et à mesure, la quantité de cartilage de croissance diminue. Lorsque le cartilage de croissance disparaît, la croissance est définitivement terminée.

Cathéter. Tube long, souple et stérile introduit à travers la peau à l'intérieur d'un vaisseau sanguin comme une veine ou d'une cavité comme la cavité péritonéale dans le but de prélever ou d'injecter un liquide.

Cellule. Unité de base de tous les organismes vivants. Chez l'être humain, les milliards de cellules sont réunies en tissus et en organes. Une cellule est composée de trois éléments principaux : la membrane externe qui l'entoure ; le cytoplasme, semi-fluide dans lequel flottent les différents éléments qui assurent son fonctionnement ; le noyau qui contient l'ensemble du patrimoine génétique (ou génome). La cellule se nourrit, produit de l'énergie, échange des informations avec son entourage, se multiplie et meurt au bout d'un certain temps.

Cellules épithéliales. Cellules recouvrant la surface du corps (la peau) et les surfaces des cavités naturelles (bouche, tube digestif, bronches, appareil urinaire,...).

Cellule souche. Cellule indifférenciée, capable de s'auto-renouveler, de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture.

Centres de compétence pour maladies rares. Structures ayant vocation à assurer la prise en charge et le suivi des patients, à proximité de leur domicile et à participer à l'ensemble des missions des centres de référence.

Centres de référence pour maladies rares. Structures d'excellence assurant un rôle d'expertise pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares et un rôle de recours (régional, national) au-delà de son site d'implantation.

Chaperonnes. Protéines qui, par leur liaison avec d'autres protéines, permettent d'imposer à ces dernières une structure adéquate pour leur permettre de fonctionner normalement.

Chirurgie bariatrique. Stratégie chirurgicale ayant pour but de réduire l'obésité excessive en restreignant l'absorption des aliments. La taille de l'estomac est réduite à une petite poche et est reliée à une portion de l'intestin grêle.

Choriocentèse. Acte médical visant à prélever des cellules des villosités chorionales (le futur placenta) afin de vérifier les chromosomes de l'enfant à naître ou de faire une étude moléculaire du gène impliqué. Il est effectué vers la 10 ou 11^{ème} semaine d'aménorrhée.

Circulation générale du sang. Le sang suit un double trajet dans l'organisme :- La circulation pulmonaire permet l'oxygénation du sang dans les poumons. Le sang quitte la partie droite du cœur par l'artère pulmonaire, passe dans les capillaires sanguins des poumons, puis retourne dans la partie gauche du cœur par les veines pulmonaires. - La circulation générale permet l'oxygénation de tous les organes du corps. Le sang quitte la partie gauche du cœur par l'artère aorte, passe dans les capillaires sanguins des différents organes, puis retourne dans la partie droite du cœur par les veines caves.

Citrate. Forme ionisée de l'acide citrique (acide extrait du citron et de divers autres fruits, notamment les agrumes).

Clairance. Volume d'une solution (le sang) totalement débarrassé d'une substance (la créatinine par exemple) par unité de temps.

Cœlio-chirurgie. Technique chirurgicale combinant l'introduction dans la cavité abdominale par de petites incisions d'un système optique et de fins instruments permettant d'effectuer l'acte chirurgical. Elle remplace la chirurgie à « ventre ouvert ».

Colon. Segment du gros intestin faisant suite à l'intestin grêle. Son rôle est principalement d'éliminer les déchets, d'absorber l'eau et de maintenir l'équilibre en eau.

Compatibilité entre groupes sanguins. Possibilité de transfuser ou de greffer un organe sans risquer une réaction immunitaire menant à la destruction des globules rouges.

Compléments alimentaires. Denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique.

Consanguinité. Lien de parenté entre deux personnes ayant au moins un ancêtre commun. Cette union augmente

la probabilité de rencontres de deux allèles mutés d'où risque de réapparition de la maladie familiale récessive dans la descendance. Lors de la naissance d'un enfant issu d'un père et d'une mère apparentés, le risque de certaines maladies est plus élevé.

Coralliforme (calcul). Calcul généralement volumineux, moulant les cavités du rein avec la forme d'un corail.

Corticoides. Médicaments principalement utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Créatinine. Substance provenant en grande partie de la destruction normale des cellules musculaires de l'organisme et éliminée par les urines. Sa concentration dans le sang (créatininémie) dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine (créatininurie), ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale.

C-réactive protéine (CRP). Protéine dont le taux augmente en cas d'infection. Sa mesure est utilisée dans la détection et la surveillance de l'évolution des infections.

Cylindres urinaires. Amas de cellules, de débris cellulaires et de protéines adoptant la forme du tube rénal dans lequel ils se trouvent.

Cystine. Acide aminé normalement filtré au niveau des glomérules à l'aide d'un transporteur spécifique. Une anomalie de ce transporteur est responsable d'une maladie lithiasique, la Cystinurie.

Cystite. Inflammation de la vessie, le plus souvent d'origine infectieuse.

Cytomégalovirus. Virus responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues dans la population générale, mais sévères chez le patient recevant un traitement immunosuppresseur. L'infection nécessite un traitement antibiotique.

Cross-match. Test résultant de la mise en présence de sérum du receveur avec des cellules du donneur potentiel de greffe pour découvrir ou non la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre les cellules du receveur. Un cross-match positif est une contre-indication à la greffe. La négativité du cross-match est un prérequis pour la greffe.

Débit de filtration glomérulaire (DFG). Débit de formation de l'urine primitive dans les glomérules. C'est le reflet de la quantité de néphrons actifs et donc de la fonction rénale. Son estimation se fait à l'aide de formules établies à partir du taux de créatinine dans le sang et différentes chez l'adulte et chez l'enfant.

Dialyse. Epuration extrarénale du sang, en cas de dysfonctionnement des reins. Elle permet d'éliminer les déchets toxiques et l'eau en excès qui s'accumulent dans le sang. Les deux techniques de dialyse sont la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage de l'une à l'autre est possible.

Dialyse péritonéale. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges à travers le péritoine (la fine membrane qui tapisse la cavité abdominale et les différents organes à l'intérieur de l'abdomen). Elle est moins utilisée que l'hémodialyse en France.

Dihydraté. Contenant deux molécules d'eau.

Diurèse. Volume d'urine émis pendant une période de temps donnée (1 heure, 12 heures, 24 heures par exemple).

Diurétiques. Médicaments qui augmentent l'élimination d'eau et de sel par les urines.

Diurétiques thiazidiques. L'une des classes de diurétiques.

Doppler. Technique d'imagerie non invasive utilisant les ultrasons et permettant d'étudier la circulation du sang dans les artères et les veines. Elle n'utilise pas de rayons X. Le Doppler est le plus souvent couplé à l'échographie.

Drainage des cavités urinaires. Technique urologique permettant de court-circuiter l'obstacle (le calcul) et d'évacuer des urines infectées. Le drainage peut être chirurgical ou moins invasif par montée de sonde.

Echelles de la douleur. Outils d'évaluation permettant d'aider à identifier et à quantifier la douleur. L'auto-évaluation permet au patient de situer sa propre douleur selon une échelle : l'échelle numérique : douleur notée entre 0 et 10 ; échelle visuelle analogique ; douleur notée par une règle graduée de 0 à 10 sur lequel se déplace un curseur ; échelle verbale simple : douleur notée par des qualificatifs. Chez l'enfant, plusieurs types d'échelles peuvent être utilisés : échelle des visages : douleur notée par le choix d'un visage « qui a mal » comme lui.

Quand l'auto-évaluation n'est pas possible, d'autres échelles selon l'âge et les capacités à exprimer verbalement la douleur (petits enfants, personnes déficientes) ont été développées. Chez le petit enfant, la douleur est évaluée devant des items comportementaux simples : cris ou pleurs ; agitation ; position ; mimiques.

Echogène. Qui renvoie tout ou partie des ultrasons utilisés au cours de l'échographie sous forme d'un écho.

Echogénicité. Plus ou moins grande aptitude des tissus et liquides composant l'organisme à renvoyer les ultrasons. Tissus et liquides ont des propriétés acoustiques différentes qui expliquent l'intensité variable de l'écho réfléchi en fonction du milieu traversé par les ultrasons. Ces différences se traduisent sur l'image par des niveaux de gris allant du noir (ne renvoyant aucun écho ou anéchogène) au blanc (renvoyant un écho fort ou hyperéchogène). Les liquides (comme l'urine), laissant traverser les ultrasons, sont anéchogènes et noirs sur l'écran.

Echographie. Technique d'imagerie médicale non invasive reposant sur l'émission d'ultrasons par une sonde. Cette sonde est déplacée sur la peau et émet des ondes sonores qui se propagent dans les différents tissus. Les ultrasons traversent l'organisme et sont renvoyés sous forme d'un écho (c'est le principe du sonar). Le signal est analysé par un système informatique qui transmet une image sur un écran d'ordinateur. L'échographie de haute résolution (ou haute définition) améliore considérablement l'image. L'échographie est simple, indolore, peu coûteuse, sans danger et permet d'obtenir un résultat immédiat. Elle permet l'exploration des vaisseaux sanguins et des organes (rein, foie, cœur, ...). Elle est utilisée sans danger pendant la grossesse.

Éducation thérapeutique. Ensemble de pratiques visant à permettre au patient d'acquérir des compétences, afin de pouvoir prendre en charge au mieux et de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Les activités d'éducation thérapeutique peuvent être articulées sur un thème comme par exemple le régime alimentaire, ou l'hémodialyse, ou la greffe, ou le traitement immunosuppresseur après greffe.

Embryon. Nom donné à un organisme pendant les premiers stades de son développement. Chez l'être humain, ce stade dure les huit premières semaines de la grossesse, soit dix semaines d'aménorrhée. Au delà et jusqu'au terme de la grossesse, on parle de fœtus.

Endoscopie. Méthode d'exploration ou d'imagerie permettant de visualiser l'intérieur de conduits ou de cavités (par exemple les bronches, l'œsophage, le colon, la vessie, etc.) à l'aide de tube optique. Elle peut être utilisée pour établir un diagnostic ou pour traiter une maladie.

Enzyme. Protéine dont la fonction est de faciliter et accélérer une réaction biochimique dans une cellule, nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Épuration extrarénale. Méthodes utilisées pour remplacer le travail des reins qui ne fonctionnent plus en filtrant le sang chargé de déchets au travers de membranes, soit naturelles (comme le péritoine utilisé dans la dialyse péritonéale), soit artificielles (utilisées dans l'hémodialyse).

Érythropoïétine (bien connue sous le nom d'EPO). Hormone, fabriquée par les reins, qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. Le défaut de fabrication de l'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale. L'EPO synthétique ou EPO recombinante humaine, fabriquée par génie génétique, permet de traiter l'anémie.

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Examen permettant d'étudier et compter les cellules (globules blancs, globules rouges) et d'éventuelles bactéries présentes dans les urines. En cas d'infection urinaire, l'examen permet d'identifier le germe responsable. Il est complété par un antibiogramme testant différents antibiotiques sur le germe concerné.

Fécondation. Union de deux cellules reproductrices de sexe opposé (spermatozoïde et ovule).

Fistule artério-veineuse. Communication directe entre une artère et une veine superficielle, le plus souvent au niveau de l'avant-bras sur le bras non dominant (le bras gauche chez un patient droitier). Elle doit être créée chirurgicalement plusieurs mois avant son utilisation. La veine se distend progressivement pour permettre d'obtenir un débit suffisant de sang pour l'hémodialyse et devenir facilement accessible aux ponctions.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine. Il permet le transport de l'oxygène dans l'organisme. Un déficit en fer est une cause fréquente d'aggravation de l'anémie.

Ferritine. Protéine transportant et stockant le fer.

Fibrose. Remplacement du tissu normal par des constituants (surtout des fibres) ayant perdu les propriétés d'un tissu sain.

Fœtus. Stade de développement d'un organisme, qui succède à l'embryon. Chez l'humain, ce stade dure de la huitième semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

Fond d'œil. Examen ophtalmologique simple permettant d'examiner la rétine et ses vaisseaux, la papille optique (lieu de naissance du nerf optique), la macula (zone d'acuité maximale de l'œil).

Fosse iliaque. Partie basse de l'abdomen, en dehors de la région ombilicale.

Gain de fonction. Effet d'une mutation dû à l'acquisition d'une nouvelle fonction qui est délétère pour la cellule. Il s'agit de la cause majoritaire des maladies dominantes.

Gastrostomie. Communication entre l'estomac et la paroi de l'abdomen. Par une petite ouverture dans la peau de l'abdomen (une stomie), une sonde spécifiquement conçue peut être insérée dans l'estomac afin d'introduire l'alimentation directement dans l'estomac. Les aliments, l'eau sont introduits dans une tubulure qui s'adapte sur la sonde.

Génétique moléculaire. Techniques complexes, variées et toujours plus innovantes pour identifier des mutations ou réarrangements impliquées dans des maladies ou des syndromes d'origine génétique. Les tests sont réalisés sur des échantillons de sang ou d'un autre tissu. Le généticien moléculaire extrait l'ADN des cellules, et utilise cet ADN pour effectuer des réactions chimiques spécifiques qui permettront de lire le code du gène en question. La génétique moléculaire permet :- la confirmation ou l'exclusion d'un diagnostic clinique ; - la recherche du portage de mutation chez des personnes phénotypiquement saines, généralement sur base d'antécédents familiaux (enfant, frère, cousin, ... atteints d'une maladie génétique) - le diagnostic prénatal à partir d'une biopsie trophoblastique ou d'une ponction de liquide amniotique.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant l'ADN des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement (l'érythropoïétine, l'hormone de croissance par exemple).

Génome. Ensemble complet du matériel génétique d'un organisme.

Globules blancs (ou leucocytes). Cellules du sang formées dans la moelle osseuse. Il existe plusieurs classes de globules blancs. Ils jouent un rôle dans la lutte contre les infections.

Globules rouges (ou hématies). Cellules du sang formées dans la moelle osseuse. Ils contiennent une protéine, l'hémoglobine qui permet aux globules rouges de transporter l'oxygène. Les vieux globules rouges sont détruits ; leur durée de vie est de 120 jours.

Glucose. Élément indispensable pour l'énergie des cellules, provenant de l'alimentation, en majorité. Sa concentration dans le sang (glycémie) est finement régulée par une hormone, l'insuline, fabriquée par le pancréas.

Glycémie. Quantité de sucre dans le sang.

Glycogène. Longue chaîne de glucides, accolés les uns aux autres. Le glycogène sert de réserve : en fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme le glycogène en glucose et le libère dans la circulation sanguine.

Hématurie. Présence de sang dans l'urine. Elle peut être microscopique et n'est décelée que par l'analyse d'urine (montrant plus de 5000 hématies par litre) ou par une bandelette réactive qui dépiste la présence de sang. Elle peut être macroscopique lorsque les urines sont colorées en rouge.

Hémoculture. Prélèvement de sang permettant de mettre en évidence la présence de germes infectieux. Un antibiogramme testant différents antibiotiques sur le germe concerné permet d'orienter le médecin vers un traitement antibiotique efficace.

Hémodialyse. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges entre le sang du patient et un liquide au travers d'une membrane artificielle semi-perméable. L'hémodialyse peut être efficace pendant de longues durées (jusqu'à 20 ans et plus). C'est la technique de dialyse la plus utilisée en France.

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des globules rouges. Elle transporte l'oxygène dans les organes. L'hémoglobine est riche en fer. Le manque d'hémoglobine a pour conséquence de faire baisser l'apport d'oxygène dans les différents tissus de l'organisme.

Hépatocyte. Cellule hépatique.

Hépatite virale B. Maladie inflammatoire du foie due à un virus, le virus de l'hépatite B, se transmettant principalement par voie sexuelle ou sanguine. C'est une maladie sévère qui peut évoluer en infection chronique. Il existe un vaccin.

Hétérozygote. Se dit d'une personne possédant deux allèles différents sur un locus donné de deux chromosomes homologues. Contraire d'homozygote.

Homozygote. Se dit d'une personne dont les deux versions du gène qu'il possède sont atteintes par la même mutation. Contraire d'hétérozygote.

Hétérozygote composite. Se dit d'une personne qui possède deux versions différentes du gène, chacune étant anormale.

Hormone. Molécule produite par un organe spécialisé et qui, transportée par le sang, va agir sur un autre organe ou

un tissu situé à distance pour déclencher des actions particulières.

Hormone de croissance. Hormone sécrétée par une glande, l'hypophyse (située près du cerveau) et dont le rôle est de stimuler la croissance. Elle peut être fabriquée par génie génétique et prescrite pour traiter les retards de croissance.

Hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (situées au niveau du cou). Son effet est de diminuer l'élimination du calcium dans les urines et d'augmenter l'élimination de phosphore. Dans l'insuffisance rénale chronique, les glandes parathyroïdes sécrètent plus de parathormone qui mobilise le calcium à partir des os. Ce phénomène est responsable de la fragilité osseuse observée chez les patients en insuffisance rénale.

Hyperéchogènes (organes). Se dit d'organes (reins, côlon,...) qui renvoient plus fortement l'onde d'ultrasons envoyée par l'appareil ; l'organe apparaît « blanc », plus brillant sur l'écran d'échographie.

Imagerie par résonance magnétique (IRM). Technique d'imagerie médicale qui exploite les propriétés magnétiques des noyaux de l'atome d'hydrogène, abondants dans l'eau contenue dans le corps humain. En présence d'un champ magnétique, ces noyaux absorbent l'énergie délivrée par une onde radio. Les tissus vivants restituent l'énergie sous forme d'un signal qui est enregistré. Un traitement par ordinateur permet de faire la synthèse de tous les signaux recueillis et de construire une image. C'est un examen non invasif et il n'y a pas d'exposition à des rayons X. Elle permet l'observation précise de nombreux organes.

Immunosuppresseur. Agent ou médicament visant à déprimer (ou à « supprimer ») la réponse immunitaire (normale) de l'organisme, c'est-à-dire sa capacité à rejeter, en le détruisant, tout antigène reconnu comme étranger (que ce soit un agent infectieux ou un organe greffé). Le traitement immunosuppresseur vise donc à obtenir une tolérance de l'organe greffé.

Inflammation. Réaction de défense à une agression, pouvant se manifester par rougeur, gonflement, sensation de chaleur, douleur, altération du fonctionnement de l'organe touché.

Insertion. Addition de un ou plusieurs nucléotides.

Insuffisance rénale. Perte de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale aiguë. Perte brutale, en général réversible de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale chronique. Perte lente et progressive de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale terminale. Perte irréversible du fonctionnement des reins nécessitant le recours à un traitement de suppléance (hémodialyse ou dialyse péritonéale ; transplantation rénale) pour remplacer les reins qui ne peuvent faire face aux besoins de l'organisme.

Intestin grêle. Partie de l'appareil digestif situé entre l'estomac et le gros intestin (côlon).

Irradiant. Exposant aux radiations des rayons X. La radiographie et la tomодensitométrie (ou scanner) utilisent les rayons X à des fins diagnostiques. Les professionnels s'efforcent de réduire les doses délivrées lors des examens. La dose de rayonnement reçue figure dans le compte-rendu.

Parce que leur corps est plus petit, parce que leurs organes sont en pleine croissance, les enfants sont plus sensibles aux rayons X que les adultes. Chez eux, il convient d'être attentif à la justifications des examens utilisant les rayons X. Leur réalisation est adaptée à la taille et au poids. Une attention particulière doit aussi être portée aux enfants à naître. Chez une femme enceinte, les examens de l'abdomen et du bassin exposent le fœtus. La réalisation doit être adaptée afin que l'exposition du fœtus soit la plus faible possible.

Kilobase. Unité de mesure représentant 1000 paires de bases d'ADN.

Laits maternisés. Lait dont on a supprimé une partie de la caséine et des lipides pour qu'il soit voisin du lait maternel.

Laser Holmium YAG (yttrium-aluminium-garnet). Source de rayonnement générant une onde qui pulvérise toutes les natures de calcul même ceux considérés comme résistants aux ondes de choc externe en toute sécurité. Le YAG est un cristal solide utilisé pour amplifier l'onde laser.

Leucocytes. Globules blancs du sang. Il y a plusieurs types de leucocytes, tous impliqués dans les mécanismes de défense.

Liquide amniotique. Liquide dans lequel baigne le fœtus pendant toute la grossesse. A partir de la 16^{ème} semaine de grossesse, une fraction relativement importante est produite par les reins du fœtus.

Macula. Zone de l'œil située à la partie postérieure de la rétine. La macula contient en son centre un endroit où l'acuité visuelle est la meilleure.

Magnésium (Mg). Élément chimique apporté par l'alimentation. Il joue un rôle dans la formation des os, le fonctionnement des muscles et des nerfs, le rythme cardiaque.

Malabsorption digestive. Troubles liés à l'incapacité du tube digestif à absorber certains aliments ou la totalité des aliments nécessaires au maintien d'une santé correcte.

Marqueur génétique. Séquence d'ADN employée pour identifier un emplacement particulier sur un chromosomes particulier.

Médicaments orphelins. Médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies létales ou très graves mais qui sont si rares que les promoteurs sont peu disposés à les développer dans les conditions de commercialisation habituelles. L'octroi du statut de « médicament orphelin » permet au promoteur d'obtenir des avantages pour le développement du produit. Cette désignation n'équivaut pas à une recommandation d'utilisation de ce médicament pour l'affection désignée car elle ne signifie nullement que ce médicament satisfera aux critères d'efficacité, de tolérance et de qualité nécessaires à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Membrane synoviale. Membrane qui tapisse la face interne d'une articulation.

Métabolisme. Ensemble de toutes les transformations chimiques se déroulant dans une cellule ou un organisme.

Miction. Elimination d'urine par la vidange de la vessie.

Microbiote intestinal (anciennement appelé « flore intestinale »). Ensemble des micro-organismes (bactéries, levures champignons, virus) vivant dans l'intestin, en accord avec son hôte.

Microscope à lumière polarisée. Microscope optique muni de filtres polarisants.

Mitochondries. Petits organites, présents dans chaque cellule, jouant un rôle essentiel dans la production d'énergie permettant le fonctionnement cellulaire.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant les différentes cellules du sang : les globules rouges (qu'on appelle aussi hématies), les globules blancs (qu'on appelle aussi leucocytes) et les plaquettes.

Molécule. Réunion de plusieurs ions donnant naissance à un nouveau composant (ex : $2\text{H}^+ + \text{O}^- = \text{H}_2\text{O}$).

Modèles animaux. Animaux qui développent une maladie analogue à la maladie humaine, sont utilisés pour comprendre les mécanismes responsables, et tester l'impact de traitements en vue de leur usage ultérieur chez l'homme. Les analogies qui existent entre le génome de l'homme et le génome de la souris et du rat sont exploitées pour expliquer certaines maladies génétiques. De nombreux gènes humains ont en effet des homologues dans ces deux souches, c'est-à-dire des gènes dont la structure est très proche du gène humain, et qui fabriquent une protéine dont la composition et le rôle sont voisins de ceux de la protéine humaine. La mutation spontanée ou provoquée d'un gène homologue chez la souris ou le rat aboutit à une altération de la protéine codée par ce gène, et éventuellement à une maladie proche de la maladie humaine.

Monohydraté. Contenant une seule molécule d'eau.

Morphine titrée. La titration intraveineuse de morphine consiste à administrer une quantité fractionnée de morphine jusqu'à obtenir un soulagement jugé satisfaisant par le patient, le relais étant pris par la suite par de la morphine sous-cutanée ou en analgésie contrôlée par le patient. Les protocoles de titration de morphine prennent en compte l'intensité des douleurs et le niveau de vigilance. La dose de titration dépend de différents facteurs, en particulier de la sensibilité individuelle à l'action des morphiniques et du niveau initial de douleur. La technique de titration peut privilégier les bolus de faible dose avec des intervalles d'administration courts aux grands bolus avec des intervalles d'administration longs.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification ou MLPA. Technique robuste, décrite récemment, permettant la détection de variations de nombre de copies d'un locus. Il s'agit d'une méthode de détection ciblée mais qui possède l'avantage d'étudier un grand nombre de locus simultanément.

Mucoviscidose. Maladie héréditaire, sévère touchant le fonctionnement de plusieurs organes : poumons, système ORL, tube digestif, foie, voies biliaires, pancréas, organes reproducteurs. La transmission dans les familles est autosomique récessive. Elle est liée à des mutations du gène CFTR sur le chromosome 7.

Mutations. Modifications accidentelles de la séquence des nucléotides de l'ADN. Elles peuvent être répertoriées

en fonction des conséquences qu'elles entraînent au niveau des protéines synthétisées, suivant leur nature, leur localisation dans le gène et le rôle des gènes. Les mutations sont le moteur de l'évolution, et source de la diversité entre individus. Mais elles sont aussi à l'origine des maladies génétiques

Mutation ponctuelle. utilisé habituellement pour les microlésions touchant un ou quelques nucléotides (substitutions, insertions).

Nécrose. Destruction d'un tissu aboutissant à sa perte plus ou moins étendue.

Néphrectomie. Ablation de la totalité ou d'une partie du rein.

Néphrocalcinose. Dépôts de cristaux dans le tissu rénal, atteignant les deux reins. Elle peut être associée à des lithiases.

Néphron. Unité structurale et fonctionnelle du rein. Il permet la formation d'urine. Un rein normal en contient environ 1 000 000.

Next Generation Sequencing. Technologie de séquençage haut débit récente et révolutionnaire, permettant d'explorer en une seule fois la totalité d'un gène, un groupe de plusieurs gènes ciblés, voir dans certaines applications tous les exons (exome) ou le génome tout entier.

Nitrites urinaires. Il n'y a pas de nitrites dans l'urine, sauf lorsque des bactéries qui possèdent une nitrate réductase (par exemple *E. coli*) transforment les nitrates qui proviennent de l'alimentation (pour la conservation) en nitrites.

Noyau. Centre de commande de la cellule. Il est entouré d'une membrane et contient l'ADN sous forme de chromosomes.

Nucléation. Phénomène conduisant à la formation du noyau (ou « nucléus ») du calcul.

Nucléotide. Unité élémentaire de l'ADN, formée de l'union d'un sucre, de phosphate et d'une base azotée. Les phosphates et le sucres étant toujours les mêmes, le nucléotide est déterminé par la base azotée. Quatre nucléotides différents correspondant aux quatre bases : adénine, thymine, cytosine, guanine. Sur le double brin d'ADN, les nucléotides s'associent deux à deux par complémentarité entre les bases.

Nucléus. Noyau du calcul, là où commence la cristallisation qui va se développer de manière centrifuge (vers l'extérieur, autour du noyau).

Numération formule sanguine (NFS). Examen du sang permettant de compter les cellules sanguines (globules rouges ou hématies, globules blancs ou leucocytes, plaquettes) ainsi que la répartition des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes).

Nutrition entérale. Méthode remplaçant l'alimentation normale par la bouche par l'introduction d'aliments directement dans le tube digestif à l'aide d'une sonde.

Nystagmus. Anomalie oculaire entraînant des mouvements non contrôlés des yeux.

Ostéodensitométrie. Mesure de la densité osseuse non par une radiographie, mais par « absorptiométrie biphotonique à rayons X ». L'appareil émet en direction de l'os des rayons X qui seront plus ou moins absorbés selon la minéralisation de l'os. Un autre appareil mesure ce qui reste du rayonnement après sa traversée de l'os.

Ostéosynthèse. Stratégie chirurgicale permettant de réparer une fracture complexe ou un autre problème mécanique osseux à l'aide de matériaux (plaques, vis, clous et autres tiges). Elle a pour objectif de maintenir les parties d'un os cassé dans leur position initiale afin d'assurer la consolidation ou le maintien de l'os si cette dernière n'est pas possible.

Palpables. Perçus avec les mains. Normalement, les reins, organes profonds, ne sont pas palpables.

Palliatif. Qui agit sur les symptômes et non sur la cause.

Perte de fonction. Effet délétère dû à la diminution ou l'abolition de production de la protéine active, sur le plan quantitatif (synthèse de la protéine) et/ou qualitatif (fonction de la protéine). Cause majoritaire des maladies récessives.

Peroxydase. Organite cellulaire présent dans toutes les cellules par centaines et chargé de la détoxification en dégradant certaines molécules.

pH (potentiel hydrogène). Mesure du caractère plus ou moins acide ou basique d'une solution. Plus le pH est bas, plus la solution est acide ; plus le pH est élevé, plus la solution est basique.

Phosphatases alcalines. Enzymes produites pas le foie et éliminées par la bile. Elles sont indispensables à la fabrication du tissu osseux.

Phosphore. Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os.

Placenta. Organe reliant l'embryon, puis le fœtus, à l'utérus de la mère, et permettant les échanges entre eux.

Plaquettes. Éléments du sang formés dans la moelle osseuse. Elles interviennent dans la coagulation du sang.

Pluripotence induite. Transformation d'une cellule adulte spécialisée en cellule immature pluripotente, c'est-à-dire capable de redonner n'importe quelle autre sorte de cellules de l'organisme.

Polydipsie. Soif anormalement importante. Elle est souvent associée à une polyurie.

Polynucléaires neutrophiles. Classe de globules blancs responsables de la défense contre les infections.

Polyurie. Emission d'un volume d'urine trop important.

Pompe (pour gastrostomie). Machine électrique qui envoie les aliments dans l'estomac à débit constant.

Potassium (K). Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cœur, l'excitabilité des cellules nerveuses et la contraction des muscles. L'excès dans le sang (ou hyperkaliémie) est normalement éliminé par les reins.

Préemptive (greffe rénale). Terme utilisé pour qualifier une greffe rénale réalisée avant la dialyse.

Projet thérapeutique. Projet visant à définir une attitude de traitement et de soins adaptés à chaque patient hospitalisé ou non hospitalisé. Ce projet, consigné sur un document spécifique dans le dossier du patient, permet la cohérence et la continuité des soins. Il s'appuie sur un partenariat entre l'équipe hospitalières et l'équipe assurant le suivi.

Procalcitonine. Hormone sécrétée normalement pas la thyroïde (une glande située dans le cou). Son taux dans le sang augmente rapidement en cas d'infection par des bactéries, alors qu'il reste normal s'il s'agit d'une infection par des virus. Le taux est proportionnel à la gravité de l'infection.

Procréation médicalement assistée (PMA). Ensemble de pratiques cliniques et biologiques au niveau desquelles la médecine intervient plus ou moins directement dans la procréation en dehors du « processus naturel ».

Prolifération cellulaire. Multiplication rapide et abondante des cellules.

Protéine C réactive. Voir C reactive protein.

Protéines. Molécules complexes et variées (peut-être 100.000 différentes dans l'organisme humain). Chaque protéine est composée d'une chaîne d'acides aminés (des dizaines, voire des centaines) formée à partir d'un répertoire de seulement vingt acides aminés. La chaîne d'acides aminés se replie sur elle-même. Les protéines interviennent dans la structure ou dans le fonctionnement des cellules et de l'organisme. Elles assurent l'essentiel des fonctions de la cellule et peuvent être considérées comme des machines-outils de l'organisme. Chaque protéine a une fonction qui lui est propre. On les retrouve sous différentes formes : enzymes, hormones, récepteurs, anticorps. Chacune est fabriquée par la cellule à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Protéines alimentaires. Protéines présentes dans de nombreux aliments d'origine animale (viande, poissons, fromages et œufs) ou d'origine végétale (céréales comme le blé, riz, maïs, légumineuses comme le soja, les lentilles, noix et graines). Elles fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore normalement éliminés dans les urines.

Protéinurie. Présence de protéines dans l'urine en quantité supérieure à la normale, signant une atteinte des glomérules.

Prothèse. Dispositif artificiel.

Protides sanguins. Protéines présentes dans le sang : l'albumine (prédominante) et les globulines.

Pyélonéphrite aiguë. Infection et inflammation (habituellement due à des bactéries) de la partie haute de l'appareil urinaire (le bassinet et le rein).

Radio-opaques (calculs). Visibles sur une radiographie simple car ne laissant pas passer les rayons X.

Radio-transparents (calculs). Non visibles sur une radiographie simple car laissant passer les rayons X. Ils sont visibles sur l'échographie ou la tomodensitométrie.

Réabsorption tubulaire. Retour de substances de la lumière du tube vers le sang des capillaires péritubulaires. L'eau, le glucose, le sodium, le potassium, l'urée, les acides aminés, etc. sont réabsorbés.

Registre. Enregistrement permanent et exhaustif à partir d'une date donnée de tous les cas d'une maladie survenant dans une population donnée. Un registre permet : - d'améliorer les connaissances scientifiques par l'estimation de la fréquence de la maladie en fonction du sexe, âge, lieu d'habitation... ; - d'évaluer les actions entreprises pour lutter contre la maladie ; - d'évaluer les besoins dans une région en fonction du nombre et de la gravité.

Rejet de greffe. Réaction du système immunitaire contre un greffon. Le rejet peut être à prédominance «humorale» (c'est-à-dire dû à l'attaque d'anticorps, par exemple des anticorps anti-HLA) ou «cellulaire» (c'est-à-dire dû à l'attaque des cellules qui sont le plus souvent les lymphocytes). Le rejet peut être : hyperaigu (survenant dans les heures ou les jours qui suivent la greffe); il est humoral et le plus souvent irréversible ;-aigu (survenant le plus souvent au cours des 3 premiers mois): il est essentiellement cellulaire et répond le plus souvent à un traitement antirejet ;- chronique (par la suite): très difficilement traitable ; son mécanisme reste mal connu; il résulte parfois clairement d'une réduction excessive du traitement immunosuppresseur. Le diagnostic du rejet aigu et chronique se fonde le plus souvent sur une biopsie.

Rénine. Hormone, fabriquée par le rein, qui aide à réguler le volume en eau de l'organisme et la pression artérielle.

Résection. Retrait chirurgical d'une partie d'organe ou d'un tissu anormal.

Rythme cardiaque. Fréquence de contraction des ventricules du cœur. Les troubles du rythme cardiaque traduisent une irrégularité des contractions.

Saturation. Concentration maximale au-delà de laquelle les composés présents dans un liquide, l'urine par exemple, ne peuvent plus se dissoudre et forment un précipité.

Scanner. Voir tomodensitométrie.

Séquençage. Technique permettant de déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné. Le séquençage a pour objectif de pouvoir cribler rapidement la partie codante du gène pour y repérer la région où est localisée la mutation. Depuis la recherche de variation génétique dans certaines pathologies est réalisée par le séquençage à haut débit (Next-Generation Sequencing ou NGS).

Soluble. Se dit d'un composé capable de se dissoudre dans un liquide, par exemple l'urine.

Sodium (Na). Élément chimique apporté par de nombreux aliments et qui régule les mouvements d'eau à travers les cellules et les tissus. Sa concentration dans le sang (ou natrémie) joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle. Le chlorure de sodium (NaCl) correspond au sel tel qu'on l'ajoute dans l'alimentation, mais il est aussi présent naturellement dans de nombreux aliments et boissons.

Sonde à panier. Instrument permettant d'emprisonner le calcul et de le retirer.

Sonde JJ. Sonde dite en double J à cause de la forme recourbée de ses extrémités. Elle est placée entre le rein et la vessie afin de permettre à l'urine de s'écouler librement.

Sonde naso-gastrique. Petit tube inséré par le nez, que l'on fait descendre à l'arrière de la gorge, le long de l'œsophage, jusque dans l'estomac.

Spectre. Profil obtenu à partir de différents signaux lumineux et dont l'analyse globale permet d'identifier une structure cristalline ; c'est un peu la « carte d'identité » du calcul.

Spectroscopie. Méthode qui transforme la composition d'un calcul en un signal lumineux (infrarouge par exemple) rendant possible son analyse en le comparant à une base de données connue (atlas).

Surface corporelle. Surface externe qui recouvre la peau du corps. Différentes formules permettent de la calculer à partir du poids et de la taille. Elle est utilisée pour corriger une posologie ou une valeur normale (par exemple la clairance) par rapport à la surface corporelle standard moyenne de l'adulte estimée à 1,73 m².

Syndrome. Ensemble de symptômes et de signes, cliniques et/ou biologiques.

Système HLA (Human leucocyte antigen ou antigène leucocytaire humain). Système permettant de reconnaître « ce qui est soi » et « ce qui n'est pas soi ». Il regroupe des protéines présentes sur toutes les cellules de l'organisme, et spécifiques de l'identité de chaque individu. Ces protéines sont codées par un groupe de gènes. Les trois principaux gènes, HLA-A, HLA-B et HLA-C, sont situés sur le chromosome 6. Pour chacun d'eux, on connaît de nombreux allèles. Le système HLA joue un rôle fondamental dans la tolérance à une greffe : il est à l'origine d'une réaction immunologique conduisant au rejet de l'organe greffé, en l'absence de traitement immunosuppresseur.

Thérapie génique. Stratégie thérapeutique qui utilise les gènes comme médicaments pour traiter certaines maladies génétiques. Elle consiste à transférer le gène normal dans les cellules pour remplacer le gène défectueux. Il existe deux types de thérapie génique, la thérapie génique *ex vivo* qui implique un prélèvement des cellules du patient puis leur réinjection après transfert de gène, et la thérapie génique *in vivo* où du matériel génétique d'intérêt thérapeutique est directement injecté.

Thrombose. Caillot appelé aussi thrombus se formant dans un vaisseau sanguin (une veine ou une artère) et l'obstruant.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisées dans une même fonction. Un organe est généralement composé de plusieurs tissus.

Tolérance (à un médicament). Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration d'un médicament.

Tomodensitométrie (TDM) (ou Scanner, ou CT-scan pour computed tomography). Méthode d'imagerie médicale qui utilise des rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique permet de mesurer l'absorption des rayonnements selon le milieu traversé. Les informations recueillies sont traitées par ordinateur et reconstituent les parties du corps par tranches de quelques millimètres. Un produit de contraste peut être utilisé pour améliorer la qualité des images. Les doses de rayons X sont faibles, mais il est nécessaire de prendre des précautions chez l'enfant et la femme enceinte. On parle de tomodensitométrie hélicoïdale lorsque le tube émetteur de rayons, au lieu d'être fixe comme pour une radiographie, tourne (selon un mouvement d'hélice) autour du patient allongé sur un lit qui se déplace dans un anneau étroit ouvert aux deux extrémités. La tomodensitométrie multibarrettes utilise plusieurs détecteurs en action lors de la rotation autour du patient et permet une exploration précise en quelques secondes.

Transplantation. Transfert d'un organe (le rein ou le foie par exemple) ou d'un fragment d'organe d'un individu à un autre.

Unités Hounsfield. Unités définissant en tomodensitométrie l'absorption d'un faisceau de rayons X par les divers tissus qu'il traverse. 0 correspond à l'eau pure. 100 à l'os compact.

Urée. Déchet présent dans le sang et provenant de la dégradation des protéines alimentaires. En cas de défaillance des reins, le taux d'urée dans le sang augmente.

Uro-IRM. Imagerie par résonance magnétique dédiée à l'étude des voies urinaires excrétrices. Il existe deux techniques : l'une n'emploie aucun produit de contraste ; l'autre utilise l'injection intraveineuse d'un produit de contraste.

Uro-Scanner. Imagerie par scanner (ou tomodensitométrie) permettant d'étudier les reins et les voies urinaires excrétrices en utilisant l'injection intraveineuse d'un produit de contraste.

Vaso-actifs (médicaments). Qui entraînent une modification du calibre des vaisseaux sanguins (en diminuant ou en dilatant).

Vecteur de thérapie génique. Système permettant de véhiculer un gène médicament dans une cellule ou dans un organisme entier. Les vecteurs sont généralement des virus modifiés génétiquement pour être inoffensifs tout en gardant leur capacité à pénétrer dans l'organisme.

Veine. Vaisseau sanguin conduisant le sang vers le cœur.

Vessie. Organe du système urinaire dont la fonction est de recevoir l'urine produite par les reins et de la conserver avant son évacuation par la miction. L'urine arrive par les uretères et est émise par l'urètre.

Virus adéno-associé (ou AAV). Virus non pathogène servant de vecteur de transfert de gène.

Villosités choriales. Constituants du tissu à l'origine du placenta et exclusivement d'origine fœtale. Les villosités contiennent l'ADN du fœtus. L'étude de l'ADN du fœtus peut être réalisée à partir d'un prélèvement de ce tissu (ou choriocentèse).

Vitamine B6. Vitamine jouant un rôle majeur dans le métabolisme à cause de son rôle de cofacteur dans plus d'une centaine de réactions enzymatiques.

Vitamine B12. Vitamine essentielle à la formation des globules rouges, au développement du cerveau et du système nerveux.

Vitamine D. Vitamine indispensable au bon développement et au fonctionnement normal des os et des dents. Une partie est apportée par l'alimentation et l'autre est formée par la peau sous l'action des rayons solaires. Les reins la transforment en forme active.

Weddellite. Cristaux d'oxalate de calcium dihydraté (contenant deux molécules d'eau).

Whewellite. Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (contenant une molécule d'eau).

ASSOCIATION AIRG-FRANCE

FAIRE UN DON / ADHÉRER

L'AIRG-France s'est engagée dans une grande aventure :

- Briser la terrible chaîne de l'hérédité
- Redonner l'espoir aux familles
- Chercher à retarder l'évolution de la maladie

**POUR SOUTENIR NOTRE COMBAT,
NOUS AVONS BESOIN DE VOUS ET DE VOTRE GÉNÉROSITÉ**

Nos adhérents bénéficient :

- de publications mises à disposition (Revue Néphrogène, livrets...);
- d'une info-lettre ;
- des dernières informations concernant les avancées de la Recherche ;
- de rencontres privilégiées avec des néphrologues de renom à l'occasion de la journée annuelle ou de réunions en région ;
- de la possibilité d'être mis en relation avec des familles touchées par la même maladie.

Pour adhérer

<http://www.airg-france.fr/faire-un-don-adherer/>

ou par courrier :

AIRG-France BP 78 – 75 261 PARIS CEDEX 06
en précisant vos Nom, Prénom et adresse

**SI VOUS AVEZ UN PEU DE TEMPS,
SI VOUS SOUHAITEZ VOUS ENGAGEZ DANS LE BÉNÉVOLAT**

Contactez-nous :

airg.permanence@orange.fr

ou par courrier :

AIRG-France BP 78 – 75 261 PARIS CEDEX 06

Bureau	
Président	Roger Pierré
Trésorière	Sandra Sarthou
Secrétaire	Jacques Vignaud
Secrétaire adjoint	Michel Laurent

Administrateurs	
Catherine Cabantous	Déléguée FEDERG
Marylise Clanet	Ile-de-France
François Couppey	Languedoc - Roussillon
Catherine Jagu	Permanence
Nicolas Mullier	Nord - Pas de Calais
Nicole Patin-Raybaud	Midi Pyrénées
Daniel Renault	Relations internationales
Michel Rocheteau	Ile de France
Dominique Rousiot	Ile de France
Jean-Pierre Schiltz	Ile de France
Valérie Slama	Bouches du Rhône
Aimé Verlaque	P.A.C.A.
Marianne Worbe	Aquitaine

Contact : airg.permanence@orange.fr

En 2009, l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes :



*Médaille
Jean Hamburger
de la Société de Néphrologie*



*Médaille d'or
de l'Académie Française
de Médecine*

Président

Pr Dominique Chauveau CHU-Hôpital Rangueil, Toulouse

Président d'honneur

Pr Jean-Pierre Grünfeld CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Membres

Pr Eric Alamartine CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne
Pr Corinne Antignac IHU Imagine, Institut des Maladies génétiques, Paris
Dr Aurélia Bertholet-Thomas CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Pierre Cochat CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Christian Combe CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Pr. Georges Deschênes CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Thierry Hannedouche CHU-Hospices civils, Strasbourg
Dr Laurcnce Heidet Centre de références MARHEA,
CHU Hôpital Necker- Enfants malades, Paris

Pr Dominique Joly CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Bertrand Knebelmann CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Chantal Loirat CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Patrick Niaudet CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Yves Pirson Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Pr Philippe Rieu CHU- Hôpital Maison Blanche, Reims
Pr Rémi Salomon CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Michel Tsimaratos CHU-Hôpital d'Enfants la Timone, Marseille
Dr Philippe Vanhille Centre hospitalier général, Valenciennes

*Certaines références dans le texte concernant les noms
de médicaments, et l'encadrement juridique
(tests génétiques, diagnostics prénatal et préimplantatoire,
transplantation d'organes, scolarisation)
sont propres à la France.*

*Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées
par les médecins traitants.*

Vous pouvez commander
ce livret à l'adresse suivante :

Association AIRG-France
BP 78
75261 Paris cedex 06

01 53 10 89 98

ou le commander en ligne
www.airg-france.org

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris
Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau

Dépôt légal : Février 2016

EDITIONS AIRG

Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT
(seconde édition)

-

LA CYSTINOSE
(seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NÉPHRONOPHTISE

-

LA NÉPHROPATHIE à IgA
ou Maladie de Berger

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE DOMINANTE
(seconde édition)

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

-

LA CYSTINURIE

Ce livret a été réalisé avec le soutien
de l'AIRG-SUISSE.

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a trois missions principales :

- Informer sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la transplantation rénale.
- Aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque.
- Soutenir la Recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et lutter contre leurs conséquences.

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients et aux parents d'enfants atteints de l'un des trois types d'Hyperoxalurie primitive. Il détaille les anomalies génétiques et la transmission héréditaire, les aspects cliniques, les conséquences sur les reins et l'ensemble de l'organisme. Il souligne la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, précoce, ininterrompue afin de stabiliser la maladie, voire empêcher la déposition de l'oxalate de calcium dans les reins et les différents organes. Ces explications doivent permettre de comprendre les raisons du seul traitement curatif proposé actuellement, la double transplantation hépatique et rénale dans la forme la plus sévère, l'Hyperoxalurie primitive de type 1. Ce Livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.

Ce livret a été réalisé avec le soutien de :