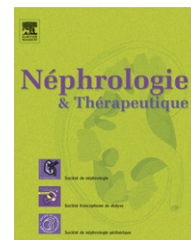




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



REVUE GÉNÉRALE/MISE AU POINT

Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques

Inherited monogenic kidney stone diseases: Recent diagnostic and therapeutic advances

Paul Jungers^a, Dominique Joly^a, Anne Blanchard^b, Marie Courbebaisse^c, Bertrand Knebelmann^a, Michel Daudon^{d,*}

^a Service de néphrologie, hôpital Necker, AP–HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex, France

^b Centre d'investigations cliniques, HEGP, AP–HP, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^c Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker, AP–HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex, France

^d Service de biochimie A, hôpital Necker, AP–HP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex, France

Reçu le 4 novembre 2007 ; accepté le 20 décembre 2007

MOTS CLÉS

Lithiases rénales ;
Lithiases calciques ;
Néphrocalcinose ;
Maladies monogéniques ;
Hyperoxaluries
primaires ;
Tubulopathies ;
Diabète phosphaté ;
Enzymopathies ;
Purines ;
Cystinurie

Résumé Les lithiases rénales héréditaires monogéniques sont relativement rares, puisqu'elles représentent environ 2 % des calculs chez l'adulte et 10 % chez l'enfant. Elles sont pour la plupart sévères, fréquemment associées à une néphrocalcinose et exposent au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale en l'absence d'un traitement étiologique approprié et précocement institué. Cette éventualité est malheureusement fréquente car, du fait même de leur rareté, leur diagnostic est souvent méconnu ou tardif. La présente revue décrit les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des lithiases monogéniques, en insistant tout particulièrement sur les progrès récents de nos possibilités diagnostiques et thérapeutiques. Ces maladies sont classées en trois groupes : (1) les erreurs innées du métabolisme de l'oxalate (hyperoxaluries primaires), de l'acide urique (hyperuricémies héréditaires) ou d'autres purines (dihydroxyadénine, xanthinurie) qui entraînent le dépôt intraparenchymateux de cristaux de même nature ; (2) les tubulopathies congénitales touchant le tube proximal (maladie de Dent, rachitisme hypophosphatémique et syndrome de Lowe), la branche ascendante large de Henlé (hypomagnésémie familiale et syndrome de Bartter) ou le tube distal (acidoses tubulaires distales congénitales avec ou sans surdité), qui entraînent une lithiase phosphatique, une néphrocalcinose et une fibrose tubulo-interstitielle extensive ; (3) la cystinurie, trouble isolé de la réabsorption proximale de la cystine et des acides aminés dibasiques, dont la seule conséquence est la formation de calculs, mais qui impose un traitement astreignant. Cette revue met l'accent sur l'apport diagnostique majeur de l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs, qui fournit une orientation diagnostique immédiate de plusieurs de ces maladies (hyperoxaluries primaires,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.daudon@nck.aphp.fr (M. Daudon).

KEYWORDS

Nephrolithiasis;
 Calcium stones;
 Nephrocalcinosis;
 Monogenic diseases;
 Primary hyperoxalurias;
 Tubulopathies;
 Phosphate renal leak;
 Enzymopathies;
 Purines;
 Cystinuria

acidoses tubulaires distales, 2,8-dihydroxyadéninurie, xanthinurie, cystinurie) dont les calculs ont une composition ou une morphologie spécifique. Dans les autres cas, notamment lorsqu'il existe une néphrocalcinose, des calculs phosphatiques, une protéinurie ou des signes extra-rénaux associés, une exploration biochimique sanguine et urinaire approfondie est nécessaire, complétée par la recherche de mutations dont les indications sont de plus en plus étendues aujourd'hui, ce d'autant qu'un conseil génétique est recommandé dans ces maladies. En conclusion, les maladies monogéniques responsables de lithiase ou de néphrocalcinose méritent d'être mieux connues et plus activement dépistées, afin de pouvoir leur opposer un traitement médical approprié qui permet aujourd'hui de prévenir ou de retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale dans la majorité des cas. L'analyse morphoconstitutionnelle de tout premier calcul, tant chez l'adulte que chez l'enfant, devrait permettre de reconnaître précocement les lithiases inhabituelles nécessitant une investigation étiologique approfondie.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Hereditary monogenic kidney stone diseases are rare diseases, since they account for nearly 2% of nephrolithiasis cases in adults and 10% in children. Most of them are severe, because they frequently are associated with nephrocalcinosis and lead to progressive impairment of renal function unless an early and appropriate etiologic treatment is instituted. Unfortunately, treatment is often lacking or started too late since they are often misdiagnosed or overlooked. The present review reports the genotypic and phenotypic characteristics of monogenic nephrolithiasis, with special emphasis on the recent advances in the field of diagnosis and therapeutics. Monogenic stone diseases will be classified into three groups according to their mechanism: (1) inborn errors of the metabolism of oxalate (primary hyperoxalurias), uric acid (hereditary hyperuricemias) or other purines (2,8-dihydroxyadeninuria), which, in addition to stone formation, result in crystal deposition in the renal parenchyma; (2) congenital tubulopathies affecting the convoluted proximal tubule (such as Dent's disease, Lowe syndrome or hypophosphatemic rickets), the thick ascending limb of Henlé's loop (such as familial hypomagnesemia and Bartter's syndromes) or the distal part of the nephron (congenital distal tubular acidosis with or without hearing loss), which are frequently associated with nephrocalcinosis, phosphatic stones and extensive tubulointerstitial fibrosis; (3) cystinuria, an isolated defect in tubular reabsorption of cystine and dibasic aminoacids, which results only in the formation of stones but requires a cumbersome treatment. Analysis of stones appears of crucial value for the early diagnosis of these diseases, as in several of them the morphology and composition of stones is specific. In other cases, especially if nephrocalcinosis, phosphatic stones or proteinuria are present, the evaluation of blood and urine chemistry, especially with regard to calcium, phosphate and magnesium, is the key of diagnosis. Search for mutations is now increasingly performed in as much as genetic counselling is important for the detection of heterozygotes in autosomic recessive diseases and of carrier women in X-linked diseases. In conclusion, better awareness to the rare monogenic forms of nephrolithiasis and/or nephrocalcinosis should allow early diagnosis and treatment which are needed to prevent or substantially delay progression of end-stage renal disease. Analysis of every first stone both in children and in adults should never be neglected, in order to early detect unusual forms of nephrolithiasis requiring laboratory evaluation and deep etiologic treatment.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Les maladies lithiasiques rénales héréditaires à transmission monogénique, qui dépendent uniquement de facteurs génétiques, sont beaucoup plus rares que les lithiases calciques ou uriques communes qui dépendent à la fois de facteurs innés et de facteurs d'environnement, notamment nutritionnels. En dépit de leur rareté, elles méritent d'être mieux connues en raison de leur sévérité fréquente. En effet, plusieurs d'entre elles ajoutent, aux complications propres des calculs, une infiltration cristalline du parenchyme rénal et une fibrose tubulo-interstitielle extensive, qui peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale (IRT) [1,2].

Bien qu'elles ne représentent qu'une très faible proportion des lithiases, ces maladies monogéniques, dont la connaissance a considérablement progressé au cours des dernières années grâce aux avancées de la génétique mole-

culaire, suscitent un intérêt croissant pour trois raisons : (1) ce sont pour la plupart des maladies graves, car ayant spontanément tendance à entraîner une altération de la fonction rénale qui peut évoluer jusqu'au stade terminal l'absence d'un traitement spécifique, seul susceptible de prévenir ou de retarder la survenue de l'IRT, à condition d'être institué suffisamment tôt ; (2) leur diagnostic est difficile et, de ce fait, souvent méconnu ou tardif, ce qui a pour grave conséquence l'absence de traitement étiologique approprié ; (3) au plan physiopathologique, elles constituent des modèles purs permettant d'étudier les mécanismes moléculaires responsables, ce d'autant que des modèles murins transgéniques existent pour plusieurs d'entre elles. Une meilleure connaissance de ces maladies apparaît donc nécessaire pour permettre aux patients qui en sont

atteints de bénéficier d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique efficace.

Mécanisme et fréquence des lithiases héréditaires monogéniques

Mécanismes impliqués dans les maladies lithiasiques monogéniques

Les maladies lithiasiques monogéniques relèvent de trois mécanismes principaux (Tableau 1) :

- les erreurs innées du métabolisme, où l'anomalie enzymatique causale entraîne l'hyperproduction endogène d'un métabolite. Il en résulte à la fois une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite, responsable de la formation de calculs et une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux spécifiques (oxalate de calcium, acide urique, 2,8-dihydroxyadénine, xanthine), responsable d'une destruction progressive des néphrons qui majore encore l'accumulation du métabolite dans l'organisme, créant ainsi un cercle vicieux conduisant à l'IRT ;
- les tubulopathies congénitales, caractérisées par une altération des systèmes de transport du calcium, du phosphore et du magnésium. Ces maladies sont responsables de lithiase et de néphrocalcinose. De plus, la plupart d'entre elles comportent une atteinte cellulaire de l'épithélium tubulaire responsable d'une fibrose tubulointerstitielle extensive conduisant à l'IRT ;
- une anomalie isolée du transport transépithélial de la cystine et des acides aminés dibasiques est la cause de la cystinurie, dont la seule traduction clinique est la formation de calculs.

Par ailleurs, certaines maladies héréditaires monogéniques s'accompagnent de lithiase ou de néphrocalcinose, ces manifestations lithiasiques étant inconstantes et au second plan. Elles ont fait l'objet de revues générales récentes [3–5] et ne seront pas envisagées en détail ici.

Fréquence des lithiases monogéniques

En dehors de la lithiase cystinique, dont la fréquence est de 1 à 2 % des lithiases de l'adulte et de 5 à 10 % de celles de l'enfant, très peu de données existent quant à la fréquence des lithiases héréditaires monogéniques. Toutefois, une estimation de leur fréquence peut être tirée d'études portant sur des séries étendues de calculs analysés par méthodes physiques (diffraction des rayons X ou, mieux, spectrophotométrie infrarouge) (Tableau 2).

Dans l'expérience du laboratoire Cristal, qui porte sur un total de 43 800 calculs analysés par spectrophotométrie infrarouge au cours des 25 dernières années, 846 calculs (soit 1,9 %) provenaient de patients atteints d'une maladie héréditaire monogénique. La proportion de ces calculs était de 1,6 % chez les adultes et de 9,6 % chez les enfants. Leur fréquence chez les sujets jeunes était certainement sous-estimée, car l'âge considéré était celui des patients au moment de l'envoi du calcul au laboratoire Cristal alors que la première manifestation de la maladie s'était souvent produite avant l'âge de 15 ans.

La cystinurie était, de loin, la plus fréquente puisqu'elle représentait à elle seule près de 77 % du total des lithiases monogéniques et plus de 80 % des cas observés chez l'adulte. En revanche, les hyperoxaluries primaires (HOP) étaient la cause la plus fréquente chez l'enfant, représentant chez eux près de la moitié des cas.

Tableau 1 Classification étiologique des maladies lithiasiques monogéniques primitives.

<i>Erreurs innées du métabolisme</i>	
De l'oxalate	Hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP 1) ^a Hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP 2) ^a
<i>Des purines</i>	
Acide urique	Déficit en HGPRT (syndrome de Lesch-Nyhan) Hyperactivité de la PRPP synthétase
2,8-DHA	Déficit en APRT (dihydroxyadéninurie)
Xanthine	Déficit en xanthine oxydase (xanthinurie)
<i>Des pyrimidines</i>	
Acide orotique	Déficit en UMP synthétase (oroturie)
<i>Tubulopathies congénitales</i>	
Tubule proximal	
Maladie de Dent et syndrome oculocérébro-rénal de Lowe ^a	
Rachitismes hypophosphatémiques héréditaires ^a	
Hypo-uricémie idiopathique familiale	
Cystinurie (défaut isolé du transport des aminoacides dibasiques)	
Branche ascendante large de l'anse de Henlé	
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose ^a	
Syndromes de Bartter anténatal et néonatal ^a	
Hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie ^a	
Tubule collecteur	
Acidoses tubulaires distales primitives (avec ou sans surdité) ^a	

^a Néphrocalcinose fréquente.

Tableau 2 Proportion globale et répartition des maladies lithiasiques monogéniques parmi 43 800 patients dont les calculs ont été analysés au laboratoire Cristal au cours des deux dernières décennies.

	Total (n = 43 800) (%)	Adultes (n = 42 500) (%)	Enfants (n = 1300) (%)
Maladies monogéniques (total)	846(1,9)	714(1,6)	132 (9,6)
Cystinurie	648 (77)	595 (84)	53 (40)
Hyperoxalurie primaire	97(11)	37 (5)	60 (45)
Acidose tubulaire distale primitive	60 (7)	54 (8)	6 (5)
Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine	24 (3,2)	18(2)	6 (5)
Autres	17 (2)	10 (1)	7 (5)

Ces données n'ont qu'une valeur indicative. En effet, la fréquence des lithiases monogéniques est probablement surévaluée dans notre série, notamment en ce qui concerne les enfants atteints d'hyperoxalurie primaire, en raison d'un biais de recrutement en faveur des formes les plus sévères de lithiase et de la proximité du département de néphrologie pédiatrique. Toutefois, à l'inverse, cette fréquence est minorée du fait qu'elle ne peut tenir compte des formes se traduisant uniquement par une néphrocalcinose ou une insuffisance rénale sans émission de calculs. De plus, au cours de cette même période, le diagnostic a été porté dans plusieurs cas au stade d'IRT, par examen en microscopie infrarouge de la biopsie d'un rein propre ou du transplant rénal et non par l'analyse de calculs. Au total, on peut estimer que la prévalence des maladies lithiasiques monogéniques est effectivement proche de 2 % de l'ensemble des lithiases.

Le **Tableau 3** indique les principales maladies lithiasiques monogéniques classées en fonction de leur mécanisme physiopathologique.

Erreurs innées du métabolisme de l'oxalate

Hyperoxalurie primaire de type 1

L'hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP 1) est la plus redoutable de toutes les maladies lithiasiques [6]. Elle est transmise selon le mode autosomique récessif. La fréquence des homozygotes est estimée à une pour 120 000 naissances en France, soit environ sept nouveaux cas par an [7]. La fréquence des homozygotes est sensiblement plus élevée dans les pays du pourtour méditerranéen, en particulier en Afrique du Nord où existe une forte consanguinité.

Le mécanisme causal est un déficit en alanine glyoxylate aminotransférase (AGT), enzyme produite par les peroxy-somes hépatiques et dont le cofacteur est la vitamine B6 ou pyridoxine (**Fig. 1**). Le mécanisme moléculaire de l'HOP 1 a été élucidé par le groupe de Danpure à Londres [8,9]. De nombreuses mutations et plusieurs polymorphismes du gène codant pour l'AGT ont été identifiés. L'interaction entre la mutation G170A, la plus commune en Europe et le polymorphisme P11L, également fréquent, est responsable de l'erreur d'adressage de l'AGT vers les mitochondries au lieu des peroxy-somes, ce qui entraîne son inefficacité biologique [10]. Les autres mutations entraînent des anomalies de conformation de la protéine enzymatique, qui provoquent son instabilité et sa dégradation rapide [8,9].

Quel qu'en soit le mécanisme, le déficit fonctionnel de l'AGT entraîne chez les homozygotes une production excessive d'oxalate par le foie, responsable d'une hyperoxalurie

massive pouvant excéder 5 mmol/j (associée à une hyperglycolurie de même intensité), alors que l'excrétion urinaire d'oxalate est normalement inférieure à 0,45 mmol/24 h. Cliniquement, l'HOP 1 se traduit par une lithiase bilatérale récidivante et des dépôts intraparenchymateux d'oxalate de calcium monohydraté, réalisant une néphrocalcinose [11–13]. Les calculs, faits d'oxalate de calcium monohydrate (whewellite) pur, ont une morphologie caractéristique de type Ic [14], qui oriente immédiatement vers le diagnostic d'HOP1.

Chez environ 25 % des patients, la vitamine B6 (pyridoxine) à dose pharmacologique (5 à 10 mg/kg par jour) s'est avérée capable de stimuler l'activité résiduelle de l'AGT et de dériver ainsi le métabolisme du glyoxylate vers le glycolle, beaucoup plus soluble, diminuant ainsi considérablement l'oxalurie et la glycolurie [15]. Du fait de l'absence de corrélation étroite entre le génotype et le phénotype dans l'HOP 1 [16], la réponse à la pyridoxine ne peut être prédite dans les cas individuels. Il est donc impératif de tester systématiquement la réponse à la pyridoxine chez tout patient atteint d'HOP 1 [17–20].

Chez les patients non-répondeurs, la maladie progresse inexorablement, en l'absence de traitement conservateur, vers l'accumulation progressive d'oxalate de calcium dans les reins et dans tous les organes (cœur, moelle osseuse, parois artérielles, rétine...), réalisant une oxalose et conduisant à une IRT aggravée par de multiples complications extrarénales qui font de l'HOP 1 une véritable maladie systémique.

Un traitement conservateur bien conduit est indispensable pour ralentir cette évolution. Les deux mesures capitales sont le maintien d'une hyperdiurèse bien répartie sur l'ensemble du nyctémère, soit au moins 3 l/24 h chez l'adulte et 2 l/m² par 24 heures chez l'enfant (si besoin par sonde nasogastrique pendant la nuit chez le jeune enfant) et la réduction aussi complète que possible de la calciurie (qui est, ici, le facteur limitant de la précipitation oxalocalcique) par un thiazidique [12,13,17,19]. L'apport de citrate, d'orthophosphate et de magnésium constitue une mesure adjuvante pour inhiber la cristallisation [15–17,19,20].

Au stade de l'IRT, l'hémodialyse intensifiée ou même l'hémodiafiltration [21–23] ou l'hémodialyse quotidienne [24] ne peuvent suffire à éliminer la quantité d'oxalate produite chaque jour, si bien que l'oxalose s'aggrave avec, en particulier, accumulation d'importantes quantités d'oxalate dans les os [25].

La transplantation rénale isolée est très souvent un échec du fait de la précipitation massive d'oxalate de calcium provenant des réserves osseuses dans le greffon [26,27]. Elle ne peut se concevoir que dans les formes sensibles à la

Tableau 3 Caractéristiques génotypiques et phénotypiques des maladies lithiasiques monogéniques.

Type	OMIM	Transmission	Locus	Identité du gène	Protéine mutée	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques biologiques
<i>Erreurs innées du métabolisme</i>							
<i>Métabolisme de l'oxalate</i>							
Hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP 1)	259.900	AR	2q37.3	<i>AGXT</i>	AGT (alanine-glyoxylate aminotransférase)	L (Ic), NC, IRT, oxalose	Hyperoxalurie massive + hyperglycolaturie
Hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP 2)	260.000	AR	9q11.p11	<i>GRHPR</i>	GR (glyoxylate réductase)	L (Ic), NC, IRT rare, oxalose	Hyperoxalurie massive + L-glycératurie
<i>Métabolisme des purines et pyrimidines</i>							
Déficit en HGPRT (syndrome de Lesch-Nyhan)	300.322	XR	Xq26—q27.2	<i>HPRT</i>	HPRT (hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase)	Retard de développement, choréothétose, automutilations, L (AU), goutte	Hyperuricémie majeure, hyperuricurie massive
Hyperactivité de la PRPPS	300.661	XR	Xq22—q24	<i>PRPPS</i>	PRPPS (phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase)	L (AU), goutte	Hyperuricémie majeure, hyperuricurie
Déficit en APRT (lithiase de 2, 8-dihydroxyadénine) (dihydroxyadéninurie)	102.600	AR	16q24	<i>APRT</i>	APRT (adénine phosphoribosyltransférase)	L (2,8-DHA), infiltration cristalline des reins, IRT	Uricémie et uricurie normales, hyperexcrétion de 2,8-DHA
Xanthinurie familiale	278.300 603.592	AR	2p22—23	<i>XDH</i>	XDH (Xanthine déshydrogénase)	L (xanthine), dépôts cristaux dans muscles, articulations, reins : IRT (rare), IRA révélatrice, arthralgies, myalgies	Hypouricémie, hypouricurie, hyperexcrétion de xanthine et d'hypoxanthine
Acidurie orotique héréditaire	258.900	AR	3q13	<i>UMP</i>	UMPS (uridine-monophosphate synthétase)	Retard de croissance, anémie, déficit immunitaire, L (acide orotique)	Hyperexcrétion d'acide orotique
Hypouricémie idiopathique familiale	607.096	AR	11q13	<i>SLC22A12</i>	URAT1 (échangeur Cl/urate)	L (AU), IRA à l'effort	Hypouricémie, hyperuricurie
<i>Tubulopathies</i>							
<i>Tube proximal</i>							
Maladie de Dent type 1 (Dent)	300.009	XR	Xp. 11.22	<i>CLCN5</i>	CLC5 (canal chlore endosomal) (défaut d'endocytose des protéines)	NC, L (PhCa), fibrose tubulo-interstitielle, IRT	Protéinurie de BPM, hypercalciurie, hypocitraturie, hyperphosphaturie, hypophosphorémie
Maladie de Dent type 1 (XRN)	310.468						
Maladie de Dent type 1 (XLRH)	300.008						

Tableau 3 (Suite)

Type	OMIM	Transmission	Locus	Identité du gène	Protéine mutée	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques biologiques
Maladie de Dent type 2	300.555	XR	Xq26.1	<i>OCRL1</i>	PiP2		
Syndrome oculocérébro-rénal de Lowe	309.000 300.535	XR	Xq26.1	<i>OCRL1</i>	PiP2 (phosphatidylinositol-4,5-biphosphate-5-phosphatase)	Cataracte (cécité), arriération mentale, NC, L (PhCa), IRT (rare), rachitisme	Syndrome de Fanconi, acidose hyperchlorémique, hypercalciurie (spontanée ou par Vitamine D)
Rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X (XLH)	307.800	XD	Xp22.1	<i>PHEX</i>	FGF23 (↘ réabsorption tubulaire du P, ↗ dégradation du calcitriol)	Rachitisme, NC*, L* (Tt par vitamine D)	Hypophosphorémie, hyperphosphaturie, hypercalciurie* (Tt par vitamine D)
Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (ADHR)	193.100	AD	12p13.3	<i>FGF23</i> ^(A)	<i>Fibroblast growth factor</i> (FGF23)	Rachitisme, NC*, L* (Tt par vitamine D)	Hypophosphorémie, hyperphosphaturie, hypercalciurie* (Tt par vitamine D)
Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie (HHRH)	241.530	AR	9q34	<i>SLC34A3</i>	NaPi-IIc (cotransporteur Na-Pi)	Rachitisme, L, NC	Hypophosphorémie, fuite rénale de Pi, hypercalciurie (↗ calcitriol)
Hypophosphatémie avec hypercalciurie absorptive	182.309	?	?	<i>NPT2a</i>	NaPi-IIa (cotransporteur Na-Pi)	L (PhCa), ostéoporose	Hypophosphorémie, fuite rénale de Pi, hypercalciurie (↗ calcitriol)
<i>Branche ascendante large</i>							
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC)	248.250	AR	3q27–29	<i>CLDN16</i> (<i>PCLN-1</i>)	Paracelline 1 (transporteur paracellulaire de Ca et Mg)	Polyurodipsie, L, NC, IRT, anomalies oculaires	Hypomagnésémie, hypermagnésurie, normocalcémie, hypercalciurie
Syndromes de Bartter Type I (anténatal)	601.678	AR	15q15–21	<i>SLC12A1</i>	NKCC2 (cotransporteur Na-K-2Cl)	NC, (L), ostéopénie, IRT	Hypokaliémie, alcalose, fuite de sodium, (↗ PGE2), hypercalciurie, hypomagnésémie
Type II (anténatal)	241.200	AR	11q24	<i>KCNJ1</i>	ROMK (canal potassique)	NC, L, ostéopénie, IRT	Hypokaliémie, alcalose, fuite de sodium, (↗ PGE2), hypercalciurie, hypomagnésémie

Tableau 3 (Suite)

Type	OMIM	Transmission	Locus	Identité du gène	Protéine mutée	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques biologiques
Type III (classique)	607.354	AR	1p36	<i>CLCNKB</i>	CLCNkb (canal chlorure basolatéral)	(L), (NC)	Hypokaliémie, alcalose, hypercalciurie modérée
Type IV (infantile)	602.522	AR	1p31–36	<i>BSND</i>	Barttine (sous-unité régulatrice CLCNKa/b)	Surdité neurosensorielle, IRC	Alcalose hypokaliémique, hypomagnésémie
Type V (hypocalcémie autosomique dominante)	601.199	AD	3q13.3–21	<i>CaSR^(A)</i>	CaSR (senseur du Ca ²⁺ extracellulaire)	Tétanie, convulsions, L*, IRC	Hypocalcémie sévère, hypercalciurie, hyperphosphaturie, PTH basse
<i>Tube distal</i>							
Acidoses tubulaires distales (ATD)							
ATD autosomique dominante	179.800	AD	17q21–22	<i>SLC4A1</i>	AE1 (échangeur Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻)	NC, L (type IVa2), IRC, ostéomalacie	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie, hypocitraturie
ATD récessive sans surdité	602.722	AR	7q33–34	<i>ATP6V0A4</i>	H ⁺ ATPase, sous-unité A4	Déshydratation, retard de croissance, NC, L, IRT, rachitisme	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie, hypocitraturie
ATD récessive avec surdité	267.300	AR	2p13	<i>ATP6V1B1</i>	H ⁺ ATPase, sous-unité A4	Déshydratation, retard de croissance, surdité, NC, L, IRT, rachitisme	Acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie, hypocitraturie
<i>Cystinurie</i>							
Cystinurie type A	104.614	AR	2p16.3	<i>SLC3A1</i>	cotransporteur de cystine et AA dibasiques	L, IRC modérée fréquente	Hyperexcrétion de cystine, lysine, ornithine et arginine
Cystinurie type B	604.144	AD	19q13.1	<i>SLC7A9</i>	cotransporteur de cystine et AA dibasiques	L, IRC modérée fréquente	Hyperexcrétion de cystine, lysine, ornithine et arginine

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; XR : récessif lié à l'X ; XD : dominant, lié à l'X ; L : lithiase ; NC : néphrocalcinose ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRT : insuffisance rénale terminale ; L* : lithiase induite par le traitement ; OMIM : *Online Mendelian Inheritance in Man*.

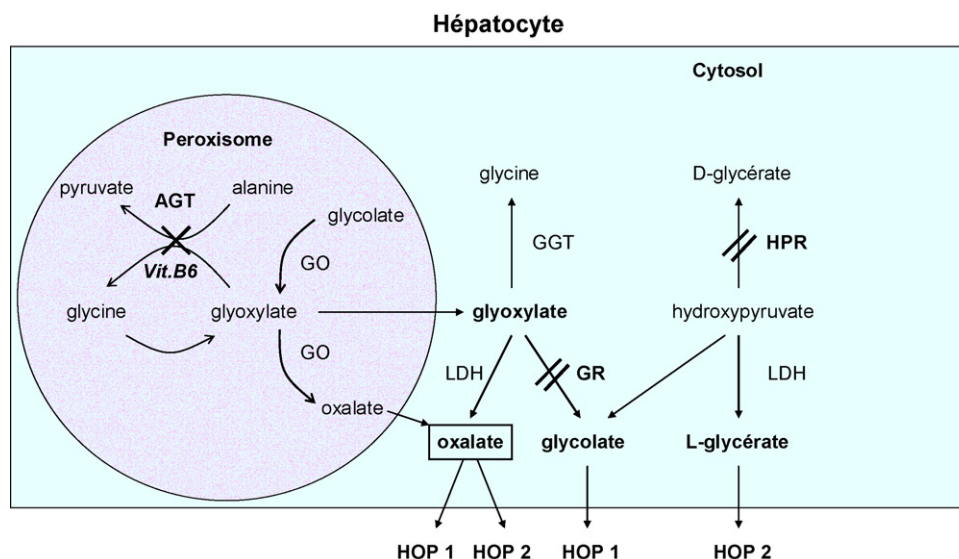


Figure 1 Principales voies du métabolisme du glyoxylate, du glycolate et de l'oxalate dans les hépatocytes humains. X : voie bloquée dans l'HOP 1 ; // : voies bloquées dans l'HOP 2. AGT : alanine glyoxylate aminotransférase ; GO : glycolate oxydase ; GGT : glutamate glyoxylate aminotransférase ; GR : glyoxylate réductase ; HPR : hydroxypyruvate déshydrogénase ; LDH : lactate déshydrogénase.

pyridoxine qui, dans ces cas, doit être poursuivie après la transplantation [18,28].

Le traitement optimal est la double transplantation hépatique et rénale qui seule, est capable de corriger le déficit enzymatique et de supprimer la surproduction d'oxalate [26,29,30]. La biopsie hépatique est indiquée pour faire la preuve de l'existence du déficit en AGT, seul justiciable du traitement par transplantation hépatique. L'idéal est de procéder à cette double transplantation après la durée la plus courte possible de dialyse et, si possible, de manière préemptive [12,13,31,32]. La transplantation hépatique seule, effectuée avant que la fonction rénale ne soit trop altérée est le traitement de remplacement enzymatique logique et a donné des succès, mais elle pose des problèmes éthiques et psychologiques difficiles [33]. Le coût financier et surtout humain de ces traitements est considérable et souligne de toute évidence la nécessité d'un diagnostic précoce, permettant la mise en œuvre de tous les moyens susceptibles de préserver la fonction rénale.

Il est à noter que la production excessive d'oxalate persiste tant que le foie malade est en place, ce qui implique la nécessité d'une hépatectomie totale préalable à la transplantation d'un foie (ou d'une portion de foie) sain, qui constitue le seul traitement de remplacement enzymatique actuellement disponible. Toutefois, le foie enlevé ne peut être transplanté à un autre patient (transplantation « domino ») sous peine de voir l'hyperoxalurie se reproduire chez le receveur, aboutissant à la destruction de ses reins [34,35].

Même en cas de transplantation combinée hépatique et rénale, qui met fin à la surproduction d'oxalate, le greffon rénal est menacé par l'élimination massive des quantités importantes d'oxalate de calcium accumulées dans l'organisme (notamment dans les os) qui se produit dès la reprise de fonction du greffon et se poursuit pendant plusieurs semaines. Il est alors de la plus haute importance de maintenir une dilution maximale des urines par une hyperdiurèse entretenue par le furosémide et d'abaisser la concentration

du calcium urinaire par un thiazidique (qui compense l'effet hypercalciuriant indésirable des diurétiques de l'anse). L'ajustement des apports hydriques, très délicat, est considérablement aidé par la détermination quotidienne du volume cristallin de l'oxalate de calcium dans les urines dès le premier jour et pendant les premières semaines suivant la transplantation [36]. Un diagnostic prénatal de l'HOP 1 est aujourd'hui possible à partir d'un prélèvement d'ADN obtenu par biopsie d'une villosité chorionique entre la neuvième et la douzième semaine de gestation ou par ponction amniotique à la seizième semaine de gestation [37]. Compte tenu de la gravité de la maladie, un conseil génétique est indispensable à toute famille dont un membre est connu comme atteint d'HOP [19].

Hyperoxalurie primaire de type 2

L'hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP 2), autrefois dénommée acidurie L-glycérique, est plus rare et, dans l'ensemble, moins sévère que l'HOP 1. Elle se transmet également selon le mode autosomique récessif, le gène étant localisé en 9q11-p11 [9]. Elle est due à un déficit de l'activité d'une enzyme cytosolique, la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (GRHPR) qui possède de plus une activité D-glycérate déshydrogénase, présente dans les hépatocytes et également dans la plupart des cellules de l'organisme [38]. Il en résulte une production excessive d'oxalate et de L-glycérate et une excrétion urinaire élevée de ces deux métabolites, alors que la glycolaturie est normale [9].

Ces caractéristiques sont à la base du diagnostic biochimique de l'HOP 2 et de son diagnostic différentiel avec l'HOP 1 où la glycéaturie est normale [39]. Toutefois, la L-glycéaturie peut faire défaut, ce qui pourrait conduire à méconnaître le diagnostic [40]. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique, qui met en évidence le déficit de l'activité enzymatique [41]. Il a été récemment montré qu'un déficit de l'activité de la GRHPR peut être mis en

évidence dans les cellules mononuclées du sang circulant, ce qui pourrait offrir un moyen de diagnostic moins invasif que la biopsie hépatique [42], mais cette méthode n'est pas encore entièrement fiable [43].

Sur le plan clinique, l'HOP 2 entraîne la formation de calculs d'oxalate de calcium et, plus rarement, d'une néphrocalcinose, qui se manifestent d'ordinaire plus tardivement que dans l'HOP 1 [44], mais qui peuvent apparaître dès la première enfance [39,40,45]. L'évolution est habituellement moins sévère que dans l'HOP 1, l'hyperoxalurie étant en règle moins massive. La néphrocalcinose est inconstante, l'oxalose systémique et l'IRT beaucoup plus rares [44,46,47]. Toutefois, des formes sévères ont été rapportées, révélées par une neuropathie périphérique et une cardiomyopathie [48,49] ou par une IRT [39,45,50].

Le déficit enzymatique responsable de l'HOP 2 est insensible à la vitamine B6. Le traitement repose uniquement sur l'hyperdiurèse, la réduction de la calciurie par les thiazidiques et les inhibiteurs de cristallisation [17,19,51]. Des transplantations rénales ont été effectuées chez quelques patients atteints d'HOP 2, mais les résultats ont été médiocres, du fait de la récurrence du dépôt de cristaux dans le greffon en l'absence de mesures préventives adéquates [45,46]. Le déficit enzymatique étant ubiquitaire, il n'apparaît pas légitime de proposer une transplantation hépatique chez ces patients [19].

Perspectives d'avenir du traitement médical des HOP

Des progrès importants ont été faits au cours des dernières années en ce qui concerne le diagnostic et le traitement des HOP.

En ce qui concerne le diagnostic, l'identification de mutations et de polymorphismes caractéristiques devrait permettre d'éviter, dans un nombre croissant de cas, la nécessité du recours à la biopsie hépatique tant dans l'HOP 1 [52] que dans l'HOP 2 [53]. Dans l'HOP 1, des corrélations ont été établies entre le génotype des patients, le type de dysfonction enzymatique et la réponse à la pyridoxine. En particulier, l'association de la mutation G170A et du polymorphisme P11L, qui est responsable du défaut d'adressage de l'AGT [10], corrèle avec la réponse à la pyridoxine [54,55]. Cette réponse est, de plus, modulée par le type de la mutation c.508G supérieure à A (G170A) : les homozygotes AA ont une réponse complète à la vitamine B6 avec normalisation de l'oxalurie, les hétérozygotes GA une réponse partielle avec réduction de moitié de l'oxalurie et les homozygotes GG une absence totale de réponse [55].

En ce qui concerne le traitement médical de l'HOP 1, de nouvelles voies sont actuellement explorées. Plusieurs portent sur la recherche de molécules « chaperons » permettant de maintenir un adressage correct de l'AGT ou de la stabiliser [8,56,57], telles que la bétaine [58]. Récemment, il a été montré, dans un modèle d'hyperoxalurie induite par l'éthylène-glycol chez le rat, que la pyridoxamine diminue l'oxalurie et le dépôt rénal de cristaux d'oxalate en chélatant les intermédiaires carbonyles de la biosynthèse du glycolaldehyde et du glyoxylate [59]. Sachant que la pyridoxamine, utilisée par voie orale pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique chez l'homme est bien tolérée, cette voie constitue un espoir de traitement métabolique

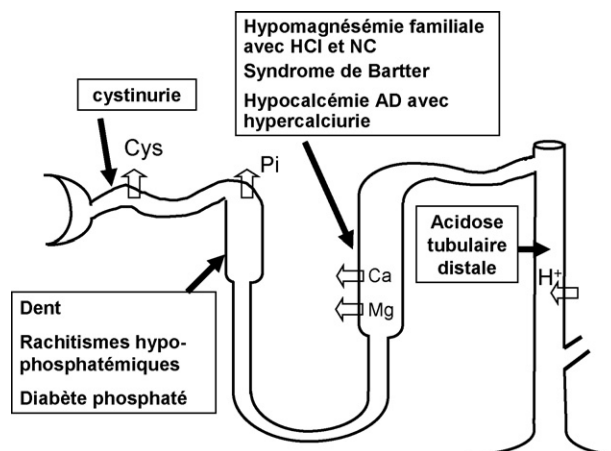


Figure 2 Localisation, sur les segments du néphron, des tubulopathies congénitales responsables de lithiase.

chez les patients atteints d'HOP. Tout récemment, Hoppe et al. ont rapporté une diminution de l'oxalurie et de l'oxalémie sous l'effet de la colonisation du côlon par des souches d'*Oxalobacter formigenes* chez neuf patients atteints d'HOP 1 [60], mais cet effet a été transitoire.

Ainsi, de nouveaux espoirs s'ouvrent dans le traitement des HOP, mais ils demanderont à être confirmés par des études cliniques à plus large échelle et de plus longue durée.

Tubulopathies responsables de néphrocalcinose et/ou de lithiase phosphocalcique

Ces affections monogéniques ont pour point commun d'entraîner une hypercalciurie et une néphrocalcinose ayant pour substrat l'infiltration du parenchyme rénal par des cristaux de phosphates de calcium, associée ou non à la formation de calculs phosphatiques. Dans les cas où les reins ont pu être examinés en microscopie infrarouge, les cristaux étaient le plus souvent faits de carbapatite. Toutefois, le risque d'IRT dans les affections accompagnées de néphrocalcinose varie considérablement selon leur cause [61]. Les principales tubulopathies en fonction du segment du néphron atteint sont indiquées sur la Fig. 2.

Atteintes tubulaires proximales

Maladie de Dent

Un syndrome d'atteinte tubulaire proximale, à transmission récessive liée à l'X, a été décrit sous les termes de maladie de Dent en Angleterre [62], de néphrolithiase récessive liée à l'X (*X-linked recessive nephrolithiasis*, pour XRN) aux États-Unis [63,64], de rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X (*X-linked recessive hypophosphatemic rickets*, pour XLRH) en Italie [65] et de protéinurie de bas poids moléculaire familiale idiopathique au Japon [66]. En fait, il s'est avéré qu'il s'agit d'expressions phénotypiques diverses d'une même anomalie génotypique portant sur le canal chlore 5 (CLC5), regroupées aujourd'hui sous le terme générique de maladie de Dent, en hommage au médecin anglais qui en avait fait la description princeps [67] (Fig.3).

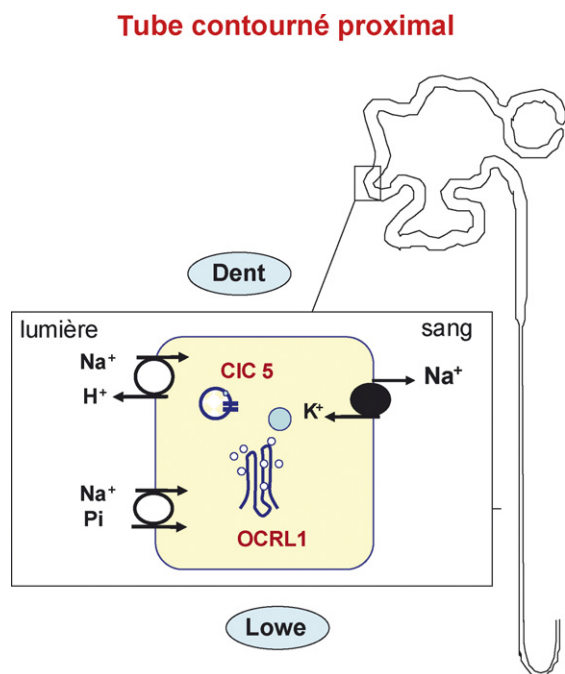


Figure 3 Représentation schématique d'une cellule du tube contourné proximal avec indication des systèmes de transport impliqués dans les tubulopathies proximales monogéniques responsables de lithiase et de néphrocalcinose.

Du fait de ce mode de transmission, la maladie de Dent affecte essentiellement les hommes. Elle se traduit par une protéinurie tubulaire faite de protéines de faible poids moléculaire (alpha-1-microglobuline et bêta-2-microglobuline), une hypercalciurie, une hypocitraturie, une néphrocalcinose extensive, une lithiase phosphocalcique (inconstante) et une insuffisance rénale évoluant fréquemment jusqu'à l'IRT [64,68]. D'autres signes de déficit tubulaire proximal peuvent coexister, tels que aminoacidurie, hyperphosphaturie, glycosurie ou hyperuricurie, mais la protéinurie de faible poids moléculaire est le signe le plus constant, présent chez tous les hommes atteints et chez presque toutes les femmes vectrices [69].

L'anomalie génétique responsable est localisée en position Xp11.22 [70]. Elle tient à des mutations inactivatrices du canal chlore voltage-dépendant CIC5, localisé dans les endosomes précoces du tubule proximal [71,72]. Il en résulte un défaut d'endocytose des protéines de faible poids moléculaire, normalement réabsorbées au niveau du tube contourné proximal, y compris la parathormone [72,73]. De plus, il a été récemment montré [74] que la polarité de la H^+ -ATPase vacuolaire, qui colocalise avec le canal CIC5, était inversée chez les patients atteints de la maladie de Dent.

Ces faits expliquent la protéinurie de faible poids moléculaire et, en partie, l'hypercalciurie. En effet, les patients atteints de maladie de Dent ont un taux plasmatique élevé de 1,25 Vit D3 contrastant avec un taux circulant faible de la parathormone, même au stade d'insuffisance rénale [64], ce qui contribue à maintenir une calciurie élevée. La physiopathologie de l'hypercalciurie reste débattue. L'hypothèse proposée en est la suivante : la concentration lumineuse élevée de la PTH stimule, par l'intermédiaire de ses récep-

teurs luminaux exprimés dans les parties terminales du tubule proximal, la transcription de la 1-alpha-hydroxylase, augmentant la production de calcitriol [75]. Cette élévation du calcitriol stimulerait l'absorption intestinale du calcium tandis que le taux circulant faible de la PTH pourrait diminuer la réabsorption tubulaire du calcium [76]. Ces hypothèses restent cependant controversées, car une étude plus poussée sur un modèle murin du syndrome n'a pu confirmer l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium, malgré une concentration circulante de calcitriol effectivement plus élevée [77].

Le mécanisme de l'insuffisance rénale n'est pas entièrement élucidé, car il n'apparaît pas de corrélation directe entre le degré de l'hypercalciurie ou celui de la néphrocalcinose et la survenue d'une IRT [78]. Toutefois, il a été montré récemment que la perte fonctionnelle de CLC5 est associée à une stimulation du stress oxydatif et de la prolifération des cellules du TCP tant chez les souris *Clcn5*^{-/-} que chez les patients atteints de maladie de Dent, ce qui constitue un mécanisme possible de la fibrose tubulo-interstitielle [76].

Ces incertitudes physiopathologiques expliquent que le traitement de la maladie de Dent reste encore imparfait. Si les diurétiques thiazidiques sont efficaces pour réduire la calciurie et la formation des calculs, cette mesure ne paraît pas avoir d'influence sur l'évolution de la néphrocalcinose non plus que de l'insuffisance rénale [79]. Le traitement actuellement recommandé, même si son efficacité est incomplète, associe hyperdiurèse, thiazidiques et citrate de potassium. En effet, il a été montré chez un modèle de souris *Clcn5*^{-/-}, qui reproduit de très près le phénotype de la maladie humaine [80] qu'un apport élevé de citrate ralentit la progression de l'IRC [81]. Au stade de l'IRT, la transplantation rénale est indiquée car la maladie ne récidive pas sur le greffon [64].

Le troisième phénotype du syndrome d'inactivation du canal CIC5 ou rachitisme hypophosphatémique récessif lié à l'X, n'est pas connu pour entraîner une IRT [72]. Récemment, une hétérogénéité génétique a été mise en évidence dans la maladie de Dent par deux équipes différentes. Dans 13 familles présentant les critères phénotypiques de la maladie de Dent, l'analyse de liaison a localisé le gène muté en Xq26.1, locus différent de celui déjà identifié en Xp 11.22 et l'analyse mutationnelle a révélé dans cinq des 13 familles des mutations inactivatrices pour le gène *OCRL1*, connues pour être associées au syndrome de Lowe [82]. De même, des mutations du gène *OCRL1* ont été trouvées, dans 35 familles, chez un quart des sujets ayant un phénotype typique de maladie de Dent [83]. Dans ces deux séries, tous les patients présentaient les signes d'atteinte rénale caractéristiques de la maladie de Dent, mais aucune des atteintes neurologiques ou oculaires du syndrome oculocérébro-rénal de Lowe, si bien que cette forme est désormais désignée comme maladie de Dent de type 2. Ce phénotype incomplet de syndrome de Lowe ne pouvait pas s'expliquer par une atteinte partielle de la fonction de la protéine déficiente, la phosphatase PIP2 (phosphatidyl-inositol 4,5 biphosphonate 5-phosphatase), indétectable chez la plupart des patients (cf infra).

Syndrome oculocérébro-rénal de Lowe

Le syndrome de Lowe, à transmission récessive liée à l'X, est caractérisé par une cataracte congénitale bilatérale, une

arriération mentale et un retard de croissance débutant dès la première enfance. L'atteinte rénale, plus tardive, se traduit par une acidose métabolique, un syndrome de Fanconi et, dans certains cas, par une hypercalciurie et une néphrocalcinose [84]. Elle peut évoluer jusqu'à l'insuffisance rénale terminale [85,86].

Les mutations en cause portent sur le gène *OCRL1*, localisé en Xq26.1 et codant pour la phosphatase PIP2. Sachant que ces mêmes mutations ont été identifiées dans plusieurs familles atteintes de maladie de Dent [82,83], il apparaît que le syndrome de Lowe est phénotypiquement hétérogène et que ses critères diagnostiques seront probablement à rediscuter.

Le mécanisme de l'atteinte rénale du syndrome de Lowe est encore imparfaitement connu. En particulier, le mécanisme par lequel un déficit enzymatique en PIP2 diffère de celui impliqué dans la maladie de Dent « classique » de type 1 entraîne des anomalies tubulaires identiques, mais sans aucune atteinte neurosensorielle n'est pas complètement élucidé. De plus, plusieurs patients atteints de maladie de Dent typique n'avaient aucune mutation du gène *CLCN5* ni du gène *OCRL1*, ce qui suggère l'intervention possible d'un troisième gène non encore identifié [82].

Les thiazides sont efficaces pour réduire l'hypercalciurie, mais ne paraissent pas influencer l'évolution vers l'IRC [84]. La transplantation rénale peut être proposée en cas d'IRT, en tenant compte des problèmes qu'elle pose chez les patients ayant une atteinte psychique sévère [86].

Tubulopathies associées à un rachitisme et une hypophosphorémie

Plusieurs maladies monogéniques rares, caractérisées par une fuite rénale du phosphore et une hypophosphorémie, ont été décrites. Elles ont en commun un défaut de réabsorption des phosphates au niveau du TCP (Fig. 4), dont les manifestations rénales et osseuses varient en fonction du mécanisme en cause et des conséquences des traitements qu'elles nécessitent [87,88].

Rachitismes hypophosphatémiques associés à une augmentation du fibroblast growth factor 23 (FGF23) circulant. Le rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X (*X-linked hypophosphatemia*, pour XLH), dû à des mutations inactivatrices du gène *phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX)* [89] et le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant (*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*, pour ADHR), plus rare, lié à des mutations activatrices du gène codant pour le FGF23 [90], ont en commun un retard de croissance, un rachitisme, une hypophosphatémie secondaire à une fuite rénale de phosphate, mais une absence d'hypercalciurie. Le mécanisme physiopathologique commun à ces deux pathologies est une augmentation de la concentration sérique de FGF23 [91–93]. Dans le cas du XLH, la relation entre la mutation du gène *PHEX* et l'excès de FGF23 circulant n'a pas encore été clairement élucidée. Parmi les hypothèses concernant le lien physiologique entre *PHEX* et FGF23, on peut noter : FGF23 en tant que substrat de *PHEX* [94] ou, plus vraisemblablement, *PHEX* en tant que régulateur de la synthèse du FGF23 [95]. Dans le cas de l'ADHR, les

Transporteurs du phosphate dans le tube contourné proximal

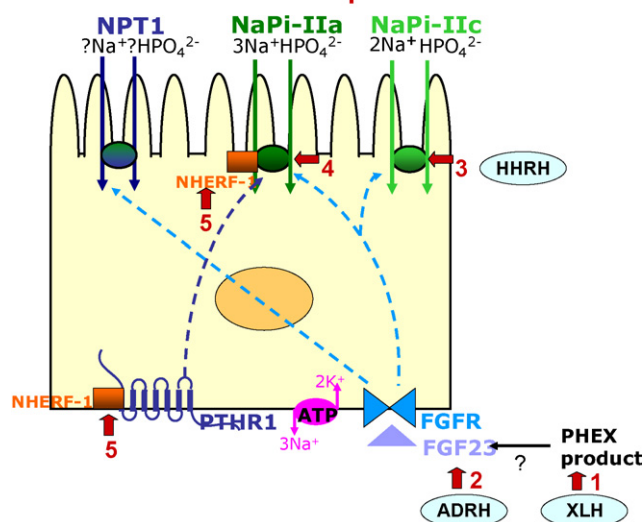


Figure 4 Schéma des principales molécules intervenant dans la réabsorption tubulaire proximale du phosphate. La réabsorption rénale de phosphate a lieu exclusivement dans le TCP. Trois cotransporteurs sodium/phosphate apicaux participent à la réabsorption tubulaire du phosphate : NaPi-IIa principalement, NaPi-IIc et Npt1. La PTH par l'intermédiaire de son récepteur PTHR1 d'une part, et le FGF23 par l'intermédiaire de son récepteur FGFR d'autre part, diminuent la réabsorption de phosphate en induisant l'internalisation des cotransporteurs sodium/phosphate apicaux (flèches en pointillés). NHERF-1 est une protéine à domaines PDZ participant à l'expression apicale de NaPi-IIa et interagissant également avec PTHR1. Des mutations sur cinq gènes codant pour des protéines participant à la réabsorption du phosphate ont été identifiées chez l'homme (flèches numérotées) : le XLH (rachitisme hypophosphatémique dominant lié à l'X) est dû à des mutations du gène *PHEX* dont le produit participe probablement à la régulation de la production du FGF23(1) ; l'ADHR (rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant) est dû à des mutations activatrices du gène codant pour le FGF23 (2) ; l'HHRH (rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie) est dû à des mutations inactivatrices du gène codant pour NaPi-IIc (3) ; des mutations de NaPi-IIa ont été mises en évidence chez des patients présentant des calculs ou une déminéralisation osseuse secondaire à une fuite urinaire primitive de phosphate (4) ; des variants nucléotidiques du gène codant pour NHERF-1 ont été identifiés chez des patients présentant une fuite urinaire de phosphate (5).

mutations concernent le site de clivage du FGF23 et induisent sa stabilisation en le rendant résistant au clivage protéolytique inactivateur [96,97].

Le FGF23 est une hormone principalement responsable d'une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate et d'une baisse de la calcitriolémie par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase rénale d'une part, et d'une stimulation de la 24-hydroxylase rénale (enzyme dégradant le calcitriol) d'autre part. Par ces deux mécanismes – induction d'une fuite rénale de phosphate et diminution de l'absorption digestive de phosphate secondaire à la baisse de la

calcitriolémie —, le FGF23 est donc essentiellement une hormone hypophosphatémisante. L'absence de stimulation appropriée de la sécrétion de calcitriol en réponse à l'hypophosphatémie explique l'absence d'hypercalciurie et donc de néphrocalcinose dans ces deux pathologies dues à un excès de FGF23 circulant.

Toutefois, le traitement de l'hypophosphatémie par supplémentation en phosphore et en calcitriol peut entraîner une hypercalciurie et une néphrocalcinose iatrogènes, du fait de la difficulté de son ajustement : un excès de phosphore entraîne une hyperparathyroïdie secondaire et aggrave la déminéralisation osseuse, tandis qu'un excès de calcitriol peut entraîner hypercalcémie, hypercalciurie et néphrocalcinose [87,98,99].

Mutations des gènes codant pour les cotransporteurs sodium/phosphate tubulaires proximaux. La réabsorption rénale de phosphate est un phénomène saturable qui a lieu exclusivement au niveau tubulaire proximal où 80 % du phosphate filtré est réabsorbé. Trois cotransporteurs sodium/phosphate apicaux participent à la réabsorption tubulaire du phosphate : principalement NaPi-IIa et, dans une moindre mesure, NaPi-IIc et Npt1 (Fig. 4). Le rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie (*hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria*, pour HHRH), décrit initialement dans une tribu de Bédouins du désert [100], est très rare et transmis selon le mode autosomique récessif. Au rachitisme s'associent également un retard de croissance, une fuite rénale de phosphate, une hypophosphatémie marquée, ainsi qu'une hypercalciurie pouvant être responsable de lithiase et de néphrocalcinose. L'hypercalciurie résulte d'une hyperabsorption digestive de calcium liée à une hypersécrétion de calcitriol, elle-même secondaire à une stimulation appropriée de la 1-alpha-hydroxylase rénale en réponse à l'hypophosphatémie. Des mutations du gène codant pour le cotransporteur sodium-phosphate NaPi-IIc ont été mises en évidence à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez des patients atteints de HHRH. Par ailleurs, les membres de la famille hétérozygotes des sujets atteints pouvaient présenter des anomalies biologiques isolées associant hypercalciurie, hypophosphatémie modérée et/ou hypercalcitriolémie [101–103]. En revanche, aucune mutation du gène codant pour le cotransporteur NaPi-IIa n'a été mise en évidence dans le HHRH [61,87]. Toutefois, Prié et al. ont identifié des mutations hétérozygotes du gène codant pour NaPi-IIa chez deux patients ayant une fuite rénale de phosphate, une hypophosphatémie, une élévation du calcitriol circulant et une hypercalciurie, associées à une lithiase calcique récidivante chez l'un et à une déminéralisation osseuse chez l'autre [104]. De façon similaire, les souris invalidées pour NaPi-IIa présentent une hypophosphatémie secondaire à une fuite urinaire de phosphate, une hypercalcitriolémie réactionnelle à l'hypophosphatémie [105] et une hypercalciurie responsable de calcifications rénales [106]. À noter que les souris doublement invalidées pour NaPi-IIa et la 1-alpha-hydroxylase ont effectivement une fuite urinaire de phosphate, mais sont exemptes d'hypercalciurie et donc de calcifications rénales. Cela confirme le rôle de l'hypercalcitriolémie dans la genèse de l'hypercalciurie en cas de fuite urinaire primitive de phosphate [107].

Outre les gènes codant pour NaPi-IIa et NaPi-IIc, il existe d'autres gènes candidats dont les mutations pourraient induire une fuite urinaire de phosphate primitivement rénale. Ainsi, les souris invalidées pour NHERF-1 — protéine à domaine PDZ interagissant entre autres avec NaPi-IIa et le récepteur à la PTH — présentent les mêmes anomalies biologiques que les souris invalidées pour NaPi-IIa. Dans ce modèle, l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de phosphate est due à un défaut d'adressage à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales de NaPi-IIa [108]. Des variants nucléotidiques du gène codant pour NHERF-1 ont été récemment identifiés chez des patients présentant une fuite urinaire de phosphate. Chez ces patients, des modifications de l'interaction entre NHERF-1 et NaPi-IIa ou entre NHERF-1 et le récepteur à la PTH pourraient constituer deux mécanismes distincts de l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de phosphate (Prié, communication personnelle).

Atteintes de la branche ascendante large de l'anse de Henlé

Deux des syndromes causés par des anomalies génétiques affectant des systèmes de transport situés dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé (BAL) ont pour caractéristique commune de comporter fréquemment une hypomagnésémie, qui contribue au diagnostic [109,110] : le syndrome de Bartter dont on a décrit cinq sous-types et le syndrome d'hypomagnésémie—hypercalciurie familiale avec néphrocalcinose (HHFNC). Le site des transporteurs impliqués dans ces différentes maladies est indiqué sur la Fig. 5.

Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose

L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (*familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, pour FHHNC) a été décrite par Praga et al. en 1995 [111]. Il s'agit d'une maladie rare, à transmission autosomique récessive, mais grave car elle conduit à l'IRT au cours de la seconde décennie. Son phénotype associe une hypomagnésémie, une hypermagnésurie, une hypercalciurie, une néphrocalcinose et une lithiase urinaire [111]. Elle se révèle souvent dès la première enfance par une polyurodipsie et est souvent associée à des anomalies oculaires, notamment une myopie sévère. L'absence d'hypokaliémie distingue cette affection des syndromes de Bartter. En effet, il n'existe pas d'hypokaliémie, d'alcalose métabolique ni de fuite rénale du sodium, ce qui montre que l'anomalie porte uniquement sur la réabsorption du calcium et du magnésium, mais non sur celle du sodium, à la différence du syndrome de Bartter [112].

Elle est due à des mutations inactivatrices du gène codant pour la paracelline-1 (claudine 16), protéine des jonctions serrées permettant la réabsorption paracellulaire du magnésium et du calcium [112–116]. Plus récemment, des mutations d'une protéine parente, la claudine 19, exprimée de manière plus ubiquitaire le long du tubule rénal mais également en dehors du rein, ont été décrites chez des patients présentant des anomalies oculaires associées [117].

La maladie évolue constamment vers l'IRT, le degré de réduction du DFG paraissant corrélé à celui de la néphrocal-

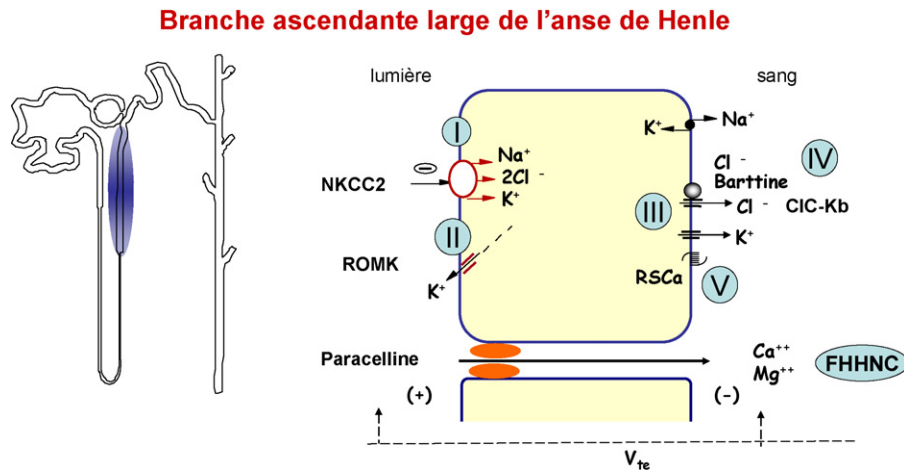


Figure 5 Représentation schématique d'une cellule de la branche ascendante large de l'anse de Henle, avec indication des systèmes de transport impliqués dans les tubulopathies monogéniques à l'origine de lithiase et de néphrocalcinose. FHHNC : hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose. I, II, III, IV, V : syndromes de Bartter de type I à V.

cinose. Le stade terminal est atteint à un âge médian de 14,5 ans [115], mais parfois dès l'âge d'un an [111]. Le traitement conservateur est encore décevant : les thiazides ne réduisent pas ou peu, l'hypercalciurie et la supplémentation en magnésium ne corrige pas l'hypomagnésémie. En revanche, la transplantation rénale corrige ces deux anomalies et la maladie, limitée au rein, ne récidive pas sur le greffon [115]. En l'absence de traitement étiologique, le traitement médical visant à limiter la néphrocalcinose et à ralentir l'insuffisance rénale repose sur l'hyperdiurèse, les diurétiques thiazidiques et, peut-être, l'indométacine, comme l'ont suggéré Monnens et al. [118].

Syndromes de Bartter avec néphrocalcinose

À ce jour, cinq sous-types de syndrome de Bartter (I à V) ont été décrits. Les syndromes de Bartter de type I (anténatal) et de type II (néonatal) se traduisent par un hydramnios, une polyurodipsie intense dès la naissance et un retard de croissance. Biologiquement, ils associent une hypokaliémie, une alcalose métabolique, une fuite rénale de sodium, une hypercalciurie et une néphrocalcinose, l'hypomagnésémie étant inconstante et modérée [109,110,114].

Ce phénotype répond à deux anomalies géniques distinctes identifiées par Simon et al. [119,120] : mutations du cotransporteur Na-K-Cl2 dans le syndrome de Bartter de type I, du canal potassique ROMK dans le syndrome de Bartter de type II. Dans les deux cas, existe un défaut majeur de réabsorption du sodium, du chlore, du potassium, du calcium et du magnésium dans la BAL et une hypersécrétion non spécifique de prostaglandines E2. La néphrocalcinose bilatérale est sévère, évolutive et peut conduire à l'IRT. En raison de la perte urinaire massive de sel, les thiazidiques ne sont pas utilisables ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens à forte dose constituent la base du traitement [110].

Le syndrome de Bartter classique ou de type III, dû à des mutations inactivatrices du canal chlore CLC-Kb, ne s'accompagne classiquement que d'une hypercalciurie inconstante, sans lithiase ni néphrocalcinose. Dans l'expérience du centre de référence des tubulopathies de l'HEGP, cependant, la présence d'une néphrocalcinose n'est pas exceptionnelle,

certaines enfants pouvant présenter un tableau de syndrome de Bartter anténatal.

Hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie

Le syndrome d'hypocalcémie familiale avec hypercalciurie (*autosomal dominant hypocalcemia*, pour ADH), décrit par Pearce et al. en 1996 [121], à transmission autosomique dominante, est dû à des mutations activatrices dans le domaine extracellulaire du récepteur du calcium (RCa) [122–124]. Cette anomalie se traduit par un tableau biologique ressemblant à celui d'une hypoparathyroïdie avec hypocalcémie profonde, hypomagnésémie, hypercalciurie majeure et polyurie. Le mécanisme en est l'inhibition de la réabsorption des ions divalents au niveau de la BAL sous l'effet de l'activation du RCa. Celle-ci freinant également la sécrétion de PTH, il en résulte une fuite distale du calcium qui majore encore ses effets sur la BAL [61]. Le syndrome d'ADH se distingue de l'hypoparathyroïdie idiopathique par le fait que l'hypercalciurie y est beaucoup plus marquée [125]. De plus, chez un patient ayant un gain de fonction particulièrement intense du RCa, le défaut de réabsorption tubulaire du calcium était associé à un défaut distal de réabsorption du chlore avec fuite de sel, hyperaldostéronisme secondaire et hypokaliémie, réalisant un tableau simulant un syndrome de Bartter [126]. Ces patients, qui requièrent un traitement palliatif de l'hypocalcémie par les sels de calcium et la vitamine D, développent fréquemment une lithiase calcique et une néphrocalcinose pouvant conduire à l'IRT [127].

Acidoses tubulaires distales primitives

Nos connaissances sur la physiopathologie et le mécanisme moléculaire des acidoses tubulaires distales (ATD) héréditaires se sont considérablement enrichies au cours des dernières années grâce aux progrès de la génétique moléculaire et au développement de modèles animaux transgéniques.

Les ATD ont en commun un déficit de l'excrétion acide nette par les cellules intercalaires alpha des tubes collec-

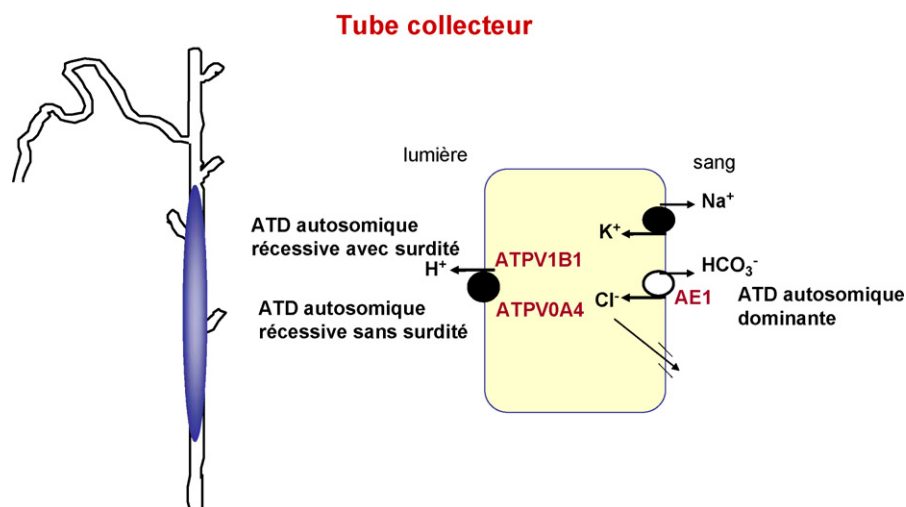


Figure 6 Représentation schématique d'une cellule intercalaire alpha du canal collecteur, avec indication des systèmes impliqués dans les acidoses tubulaires distales (ATD) congénitales, avec ou sans surdité.

teurs [128]. Ce processus met en jeu la récupération des bicarbonates en échange de chlore grâce à l'échangeur anionique (AE1) basolatéral et, simultanément, l'extrusion d'ions H^+ dans la lumière grâce à la pompe à protons apicale H^+ -ATPase (Fig. 6). Le rôle des mutations inactivatrices de l'échangeur anionique AE1 a été confirmé dans un modèle murin de souris invalidées pour le gène qui code pour cet échangeur [129].

Cliniquement, dans sa forme complète, l'ATD se manifeste dès la première enfance par une acidose hyperchlorémique, une hypokaliémie, une hypercalciurie, une hypocitraturie et un pH urinaire supérieur à 6,5 en dehors de toute infection urinaire. Dans ses formes incomplètes, l'ATD n'entraîne pas de baisse des bicarbonates plasmatiques, mais ses conséquences métaboliques sont les mêmes. Non traitées, les ATD entraînent une néphrocalcinose qui peut être massive et conduire à l'IRT [130,131].

Les ATD congénitales ont des modes de transmission et des mécanismes variables. La forme classique, à transmission autosomique dominante, est due à des mutations inactivatrices du gène *SLC4A1* localisé en 17q21–22, codant pour l'échangeur anionique AE1 [132,133]. Les formes dominantes sont habituellement de sévérité modérée. Elles se révèlent souvent après l'âge de dix ans par une lithiase sans néphrocalcinose et ne s'accompagnent jamais de surdité. Plus rarement, les acidoses avec mutation d'AE1 sont à transmission autosomique récessive sans surdité. Ces formes, particulièrement fréquentes en Asie, s'accompagnent d'une ovalocytose [134].

En dehors de l'Asie, les acidoses tubulaires distales récessives sont dues à des mutations inactivatrices de sous-unités de la H^+ -ATPase. Elles sont dans l'ensemble plus sévères et s'expriment souvent dès la première enfance par un retard de croissance et une néphrocalcinose. Elles s'observent surtout dans les populations où le taux de consanguinité est élevé. Deux variétés en sont actuellement individualisées :

- l'ATD autosomique récessive avec surdité précoce, due à des mutations inactivatrices du gène *ATP6V1B1* (autrefois

dénommé *ATP6B1*) localisé en 2p13, codant pour la sous-unité B1 de la pompe H^+ -ATPase apicale [135]. La surdité s'explique par le fait que cette pompe est également exprimée dans l'oreille interne où elle assure la constance du pH de l'endolymphe [135] ;

- l'ATD autosomique récessive sans surdité ou avec surdité tardive, due à des mutations inactivatrices du gène *ATP6V0A4* localisé en 7q33-34, qui code pour la sous-unité 4 de la pompe H^+ -ATPase [136]. Toutefois, une étude récente portant sur 39 familles, en majorité originaires du Maghreb, a révélé une hétérogénéité phénotypique certaine, en ce sens que si presque tous les enfants ayant des mutations du gène *ATP6V1B1* avaient bien une surdité précoce, près de 40 % de ceux ayant des mutations du gène *ATP6V0A4* avaient également une surdité, quoique de degré moins marqué [137].

Dans tous les cas d'ATD à transmission autosomique récessive, il existait une néphrocalcinose précoce et la maladie s'était révélée dès les premières semaines de vie par un arrêt de croissance ou un accident de déshydratation, amenant à découvrir une acidose hyperchlorémique, une hypokaliémie, un pH urinaire élevé et une néphrocalcinose.

Fort heureusement, la sémiologie des ATD est bien connue des pédiatres, si bien qu'elles sont rapidement diagnostiquées et traitées. Le traitement repose sur l'apport d'alcalins sous forme d'un mélange de bicarbonate de sodium et de potassium par voie orale à la dose nécessaire pour corriger l'acidose plasmatique, l'hypokaliémie et l'hypocitraturie. Institué précocement et maintenu avec régularité, ce traitement permet de prévenir ou de corriger le retard de croissance et la déminéralisation osseuse et de prévenir l'IRC [130].

Il est à noter qu'un certain nombre de néphrocalcinoses décelées chez des enfants et considérées comme des ATD, mais ayant évolué vers l'IRC malgré une alcalinisation bien conduite, se sont révélées ultérieurement être des tubulopathies proximales du type de la maladie de Dent grâce à la mise en évidence de mutations caractéristiques.

Erreurs innées du métabolisme des purines ou des pyrimidines

Les déficits enzymatiques qui caractérisent ces maladies entraînent l'accumulation d'acide urique, de 2,8-dihydroxyadénine, de xanthine ou d'acide orotique.

Hyperuricémies d'origine génétique

Deux affections rares à transmission liée à l'X sont dues à des anomalies génétiques touchant différentes étapes du métabolisme des purines [138] (Fig. 7).

Le déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT) est le plus sévère. Du fait de son mode de transmission, il ne s'exprime que chez les garçons. Le déficit complet, ou syndrome de Lesch-Nyhan, se traduit par une hyperproduction massive d'acide urique, avec hyperuricémie et hyperuricurie majeures, responsables d'une lithiase urique récidivante et du dépôt de cristaux d'acide urique dans le parenchyme rénal [139]. Il s'y associe des troubles neurologiques sévères à type de choréoathétose, d'automutilation des extrémités et de retard mental qui apparaissent dès la première année de vie et imposent le diagnostic. Le déficit partiel, moins rare, se traduit par une goutte sévère et une lithiase urique récidivante, mais sans atteinte neuropsychique. Le traitement repose sur l'allopurinol, associé à une hyperdiurèse et à l'alcalinisation des urines. La posologie de l'allopurinol (5 à 10 mg/kg par jour) doit être suffisante pour réduire la production d'acide urique, mais non excessive pour éviter une déviation métabolique conduisant à une hyper-

excrétion de xanthine et d'oxypurinol, elle-même génératrice de lithiase [140]. En pratique, on n'utilise plus aujourd'hui de posologies supérieures à 300 mg/j. Le traitement par allopurinol, s'il permet de contrôler les manifestations liées à l'hyperuricémie, est sans effet sur les manifestations neurologiques.

L'hyperactivité de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase (PRPPS) se traduit par une hyperproduction d'acide urique avec goutte et lithiase urique dès l'adolescence, une surdité étant parfois associée. L'alcalinisation et l'allopurinol sont efficaces, avec les précautions précédemment indiquées [138].

Ces deux affections responsables d'une hyperuricémie et de crises goutteuses doivent être distinguées de la néphropathie hyperuricémique juvénile familiale (NHJF) [141] ou maladie kystique de la médullaire rénale, maladie à transmission autosomique dominante due à des mutations inactivatrices du gène de l'uromoduline [142–145]. La NHJF se révèle habituellement par des crises goutteuses apparues dès l'enfance, mais ici l'hyperuricémie est associée à une uricurie normale ou diminuée, ce qui explique l'absence de lithiase. Cette maladie conduit constamment à l'IRT, du fait d'une fibrose tubulo-interstitielle extensive, probablement induite par l'accumulation d'uromoduline dans les cellules de la BAL [146], mais ne récidive pas sur le greffon après transplantation rénale.

Déficit en APRT : 2,8-dihydroxyadéninurie

Le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT) maladie à transmission autosomique récessive décrite pour la

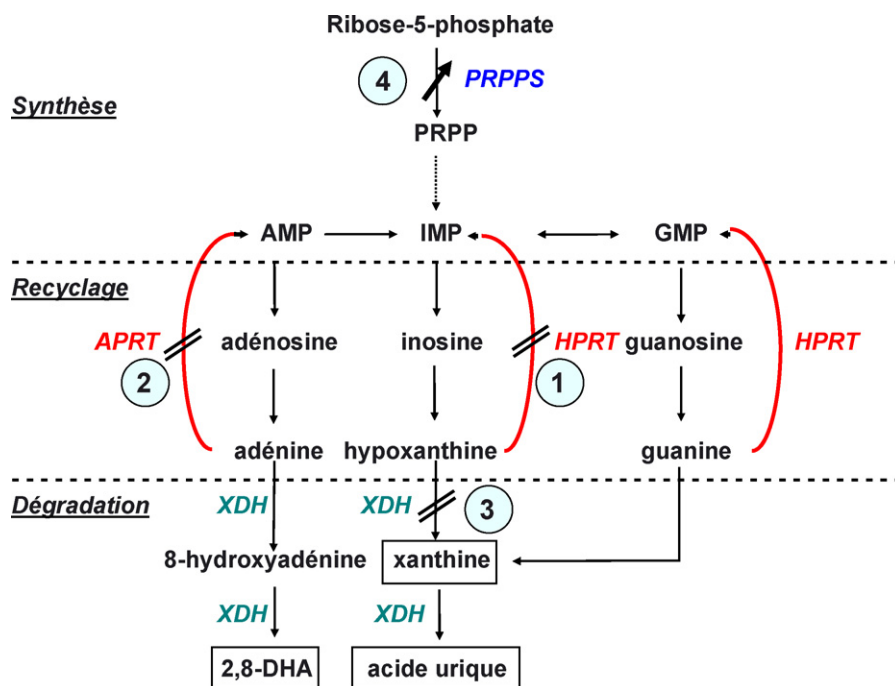


Figure 7 Schéma simplifié des voies métaboliques conduisant à la xanthine, à l'acide urique et à la 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA) avec indication des anomalies métaboliques dues soit à des déficits enzymatiques héréditaires responsables de lithiases puriques (1 : syndrome de Lesch-Nyhan ; 2 : dihydroxyadéninurie ; 3 : xanthinurie), soit à l'hyperactivité d'une enzyme (4). PRPPS : phosphoribosylpyrophosphate synthétase ; APRT : adénine phosphoribosyltransférase ; HPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase ; XDH : xanthine déshydrogénase.

première fois par Cartier et al. en 1974 [147], se traduit par une accumulation de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA). Il en résulte une excrétion urinaire anormalement élevée de ce métabolite très peu soluble, responsable d'une lithiase radiotransparente, et une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux de 2,8-DHA, responsable d'une néphropathie tubulo-interstitielle pouvant conduire à l'IRT en l'absence de traitement approprié [148] (Fig. 7).

Les calculs ont une morphologie particulière et donnent un spectre infrarouge spécifique. La cristallurie est constamment présente tant que la fonction rénale est conservée, les cristaux de 2,8-DHA ayant un aspect généralement sphérique avec une croix et une couronne noires caractéristiques en lumière polarisée. Ces aspects morphologiques donnent immédiatement la clé du diagnostic.

Le déficit enzymatique peut être confirmé par le dosage de l'activité enzymatique dans les érythrocytes, effondrée chez les sujets homozygotes symptomatiques et diminuée chez les collatéraux asymptomatiques qui peuvent ainsi être dépistés. En revanche, les méthodes chimiques d'analyse des calculs confondent constamment la 2,8-DHA avec l'acide urique, erreur dont les conséquences peuvent être dramatiques [149].

En effet, à la différence de l'acide urique, la 2,8-DHA est très peu soluble quel que soit le pH urinaire, si bien que l'alcalinisation des urines est totalement inefficace. Le traitement repose exclusivement sur l'allopurinol, qui supprime la surproduction de 2,8-DHA et prévient l'évolution vers l'insuffisance rénale. On conçoit alors combien sont consternantes les observations de patients ayant évolué jusqu'à l'IRT faute d'avoir bénéficié assez tôt de ce traitement par suite de la confusion avec une lithiase urique, en l'absence d'examen adéquat des calculs ou de la cristallurie. Dans la littérature, plusieurs observations ont été rapportées de patients dont le diagnostic n'a été porté qu'après le début de la dialyse de suppléance [150,151], voire même après échec d'une transplantation rénale, l'examen en microscopie infrarouge d'une biopsie du greffon montrant une infiltration du parenchyme du greffon par des cristaux de 2,8-DHA [152–157]. Au cours des dix dernières années, nous avons été amenés à mettre en évidence, par microscopie infrarouge, une infiltration parenchymateuse par des cristaux de 2,8-DHA dans les biopsies de trois transplants rénaux en cours de rejet. Dans un de ces cas, la biopsie ayant été effectuée précocement après la transplantation, l'institution immédiate de l'allopurinol a permis d'obtenir une récupération partielle de la fonction du greffon ; dans les deux autres cas, le greffon était irrémédiablement perdu.

Chez plusieurs patients, la maladie s'est révélée par une IRA [158] due à la précipitation intratubulaire massive de cristaux de 2,8-DHA à l'occasion d'un épisode aigu de déshydratation ou d'hypovolémie. Dans un cas récemment rapporté par Hoffmann et al. [159], le diagnostic, rapidement établi grâce à l'étude de la cristallurie, a permis l'institution immédiate de l'allopurinol, suivie de la régression quasi-complète de l'insuffisance rénale.

Xanthinurie

La xanthinurie héréditaire est une affection métabolique rare, transmise selon le mode autosomique récessif [160,161], caractérisée par un déficit d'activité de la

xanthine oxydase (ou xanthine déshydrogénase, XDH) [162]. Elle est surtout observée dans les populations du pourtour méditerranéen et du Proche-Orient où la consanguinité est fréquente. Il en résulte une augmentation de l'excrétion urinaire de xanthine et, à un moindre degré, d'hypoxanthine. L'élimination urinaire de ces deux oxypurines, normalement inférieure à 20 mg/j pour chacune, peut dépasser 300 mg/24 h pour l'ensemble (Fig. 7).

La maladie est le plus souvent découverte devant la constatation d'une hypo-uricémie ou, plus rarement, d'une lithiase urinaire. Elle peut également se traduire par des arthralgies, des myalgies ou un ulcère duodénal. En effet, la xanthine étant très peu soluble, les cristaux se déposent dans les reins, les articulations et les reins [163]. L'hypo-uricémie est toujours très marquée, inférieure à 60 μ mol/l et l'uraturie est effondrée, inférieure à 0,5 mmol/24 h. Les calculs, radiotransparents, sont de couleur marron ; leur spectre infrarouge est spécifique. Le traitement repose sur l'hyperdiurèse et l'alcalinisation des urines. En l'absence de traitement, la xanthinurie peut conduire à l'IRT [161]. Le déficit en xanthine oxydase accroît la myélotoxicité de l'azathioprine [164].

Hypo-uricémie familiale

L'hypo-uricémie idiopathique familiale, à transmission autosomique récessive, est exceptionnelle et observée surtout dans les populations juives sépharades et au Japon [163]. Elle se caractérise par un défaut isolé de la réabsorption tubulaire de l'acide urique [165], qu'expliquent des mutations homozygotes du gène codant pour l'échangeur Cl/urate (URAT1) exprimé à la membrane luminale des cellules du TCP [166]. Dans un quart des cas, l'hyperuricémie est associée à une hypercalciurie qui peut se compliquer de lithiase rénale et de néphrocalcinose [167]. En fait, le principal danger de cette affection est la survenue d'épisodes d'IRA à l'occasion d'efforts physiques, dus à la précipitation d'acide urique dans les tubes rénaux. Cette complication, dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé, pourrait être prévenue par la prise d'allopurinol avant l'effort [165].

Acidurie orotique héréditaire

L'acidurie orotique héréditaire, à transmission autosomique récessive, est due à un déficit en uridine monophosphate (UMP) synthétase, enzyme bifonctionnelle catalysant les dernières étapes de la biosynthèse des pyrimidines. Il en résulte une accumulation d'acide orotique et une excrétion excessive de cet acide dans les urines qui peut entraîner une cristallurie et la formation de calculs [168,169]. Cliniquement, cette enzymopathie se traduit par un retard de croissance, une anémie et un déficit immunitaire avec une susceptibilité marquée aux infections [138]. Le traitement comporte une supplémentation en nucléotides pyrimidiques, apportés sous forme de levures.

Cystinurie

La cystinurie est la plus fréquente des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques. Les calculs de cystine comptent pour 10 % des calculs de l'enfant et 1 % de ceux de l'adulte. La

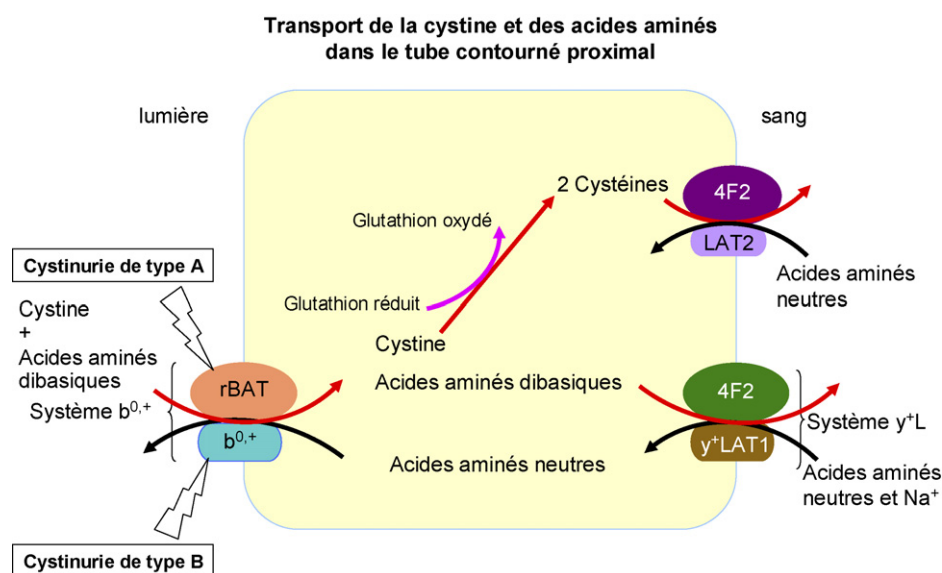


Figure 8 Mécanismes impliqués dans la réabsorption tubulaire proximale de la cystine et des acides aminés.

cystinurie est due à un défaut des mécanismes de transport qui assurent la réabsorption de la cystine et des acides aminés dibasiques au niveau du tube contourné proximal et de l'intestin [170,171]. Le défaut de réabsorption tubulaire entraîne une excrétion urinaire anormalement élevée de ces aminoacides. La cystine étant très peu soluble, surtout au pH acide de l'urine dans la partie distale des néphrons, il en résulte la formation répétée de calculs cystiniques.

Dans sa forme classique, la cystinurie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique sa fréquence dans les populations à forte consanguinité. L'incidence des homozygotes est de l'ordre de 1 sur 20 000 naissances en France.

La cystinurie classique correspond à des mutations du gène *SLC3A1*, situé sur le chromosome 2 (2p31) qui code pour la protéine rBAT [172]. Plus récemment, une transmission partiellement dominante a été reconnue [173]. Elle correspond à des mutations du gène *SLC7A9* située sur le chromosome 19 (19q13.1). Ce second gène code pour une sous-unité qui interagit avec la sous-unité codée par le gène *SLC3A1* pour former le canal transporteur actif (Fig. 8).

Sur la base de ces données, la classification traditionnelle de la cystinurie, fondée sur le phénotype des hétérozygotes, a été remplacée par une classification génotypique. Cette dernière distingue deux types de cystinurie (A et B) de fréquence sensiblement égale. Le type A se définit par la présence de deux mutations sur le gène *SLC3A1* et le type B par la présence de deux mutations sur le gène *SLC7A9*, en sachant que le risque de lithiase est également élevé chez les homozygotes dans les deux types [171]. En effet, l'excrétion urinaire de cystine est similaire chez les homozygotes des deux types, atteignant en moyenne 3000 $\mu\text{mol/j}$ (720 mg/j), mais elle diffère chez les hétérozygotes : elle est beaucoup plus faible dans le type A que dans le type B, soit en moyenne 100 contre 700 $\mu\text{mol/j}$ [173]. Ainsi, les hétérozygotes de type B sont exposés au risque de lithiase, tandis que ceux de type A ne le sont pas.

Il est à noter qu'il existe une augmentation transitoire de la cystinurie dans la période néonatale [174], dont il convient de tenir compte pour le diagnostic des hétérozygotes chez les enfants nés d'une mère atteinte de cystinurie.

La lithiase rénale est la seule expression clinique de la cystinurie, le déficit du transport intestinal n'ayant aucune conséquence. Elle peut se manifester dès les premières années de la vie, mais souvent seulement au cours de la deuxième ou de la troisième décennie. Les calculs de cystine pure sont caractéristiques : sphériques ou ovoïdes, de couleur jaune clair avec une surface finement grenue [175]. Ils sont volontiers multiples et bilatéraux, très récidivants et peuvent envahir l'ensemble des cavités pyélocalicielles, prenant un aspect pseudocoralliforme.

Les épisodes obstructifs multiples obligent à des gestes urologiques itératifs. La LEC est souvent inefficace, obligeant à recourir à la NLPC ou à l'urétéroscopie, voire à la chirurgie classique. Une néphrectomie a été nécessaire dans près de 15 % des cas dans plusieurs séries [176,177] et une atrophie rénale sévère est notée dans des proportions égales. Dans une série de 27 patients suivis à l'hôpital Necker, 11 (soit 41 %) avaient antérieurement subi une néphrectomie ou avaient déjà une atrophie sévère d'un rein [178]. Ainsi, la cystinurie conduit fréquemment à une altération de la fonction rénale, mais rarement à l'IRT [176,177]. La maladie ne récidive jamais sur le greffon après transplantation rénale.

L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs et de la cristallurie, cette dernière étant elle-même très caractéristique et constamment présente dans les formes actives [175], fournit immédiatement le diagnostic étiologique, le spectre infrarouge de la cystine étant spécifique, tandis que l'analyse chimique expose à de fréquentes erreurs. La chromatographie des acides aminés urinaires affirme le diagnostic et permet le calcul du débit urinaire quotidien de la cystine, qui peut atteindre et dépasser 1 g/24 h (soit environ 4 mmol/24 h) chez les homozygotes.

Le traitement médical préventif a pour but d'augmenter la solubilité de la cystine dans l'urine, qui est très faible à pH inférieur à 6, mais atteint environ 500 mg/l à pH 7,5. Le traitement de base repose ainsi sur l'hyperdiurèse (> 3 l/j) maintenue nuit et jour et sur l'alcalinisation active des urines par le bicarbonate de sodium (huit à 16 g/j) ou, mieux, par le citrate de potassium, dilués dans une grande quantité d'eau. La suppression des aliments très riches en méthionine (notamment les œufs) est indiquée. Lorsque ces mesures sont insuffisantes à prévenir la formation de nouveaux calculs, il est légitime de leur ajouter la prise d'un sulfhydryle (D-pénicillamine ou tiopronine) à posologie progressivement croissante, la moitié de la dose étant prise au coucher, car la nuit est la période où la concentration urinaire de la cystine est la plus élevée [179].

Ce traitement est astreignant, mais seul efficace pour supprimer ou, du moins, réduire considérablement la récurrence de formation de calculs et protéger la fonction rénale, comme nous l'avons observé sur une large série de patients suivis à l'hôpital Necker [180, 181]. La principale difficulté est d'obtenir une observance prolongée [182]. Elle est facilitée par des consultations rapprochées, avec contrôle échographique, mesure du pH urinaire et de la densité des urines du lever (qui doit ici être < 1010) et, surtout, recherche d'une cristallurie avec détermination du volume cristallin de cystine [183].

Autres maladies monogéniques compliquées de lithiase ou de néphrocalcinose

Un certain nombre de maladies monogéniques peuvent se compliquer d'une lithiase ou d'une néphrocalcinose, mais dans ce cas ces complications sont au second plan. Ces maladies sont bien connues des pédiatres et, en règle, diagnostiquées précocement [131].

Les syndromes de Fanconi primitifs ou liés à une cystinose peuvent entraîner la formation de calculs calciques ou uriques, de même que la glycogénose hépatorénale de type 1. La mucoviscidose (la plus fréquente des maladies congénitales) s'accompagne dans près de 10 % des cas de la survenue d'une lithiase oxalocalcique et, parfois, d'une néphrocalcinose [184]. Les calculs ont pour composant principal l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite), ce qui indique le rôle d'une hyperoxalurie. Le mécanisme en est le défaut de dégradation de l'oxalate dans la lumière intestinale en l'absence d'*Oxalobacter formigenes*. En effet, ce germe commensal physiologique de l'intestin est détruit sous l'effet des traitements antibiotiques répétés et prolongés nécessités par les complications respiratoires de la maladie [185]. Une supplémentation orale en calcium est alors indiquée pour réduire l'absorption intestinale de l'oxalate.

Problèmes diagnostiques et thérapeutiques

Les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques doivent être reconnues le plus précocement possible, afin de permettre l'institution d'un traitement préventif. En effet, le principal danger est de méconnaître le diagnostic, privant ainsi le patient du bénéfice d'un traitement spécifique susceptible d'éviter le développement d'une insuffisance rénale.

Lorsque ces maladies se manifestent dès l'enfance, elles attirent immédiatement l'attention et sont en règle rapidement identifiées. Toutefois, elles peuvent rester longtemps asymptomatiques et ne se révéler qu'à l'âge adulte par une lithiase qui risque alors d'être considérée comme une lithiase urique ou calcique banale. Qui plus est, elles peuvent même n'être découvertes qu'au stade de l'IR avancée, voire chez un patient déjà dialysé ou transplanté, le diagnostic ayant été remis en question à ce moment parce que l'histoire lithiasique n'expliquait pas de manière plausible le développement d'une IRT.

Même si chaque médecin n'est amené qu'exceptionnellement à rencontrer ces pathologies, il est fondamental d'y penser de parti pris devant toute lithiase ayant débuté à un âge anormalement précoce ou lorsqu'existent des éléments faisant suspecter une forme inhabituelle de lithiase.

Signes cliniques d'orientation

Un certain nombre de critères cliniques orientent vers l'hypothèse d'une maladie lithiasique d'origine génétique [131]. Ils sont résumés dans le [Tableau 4](#).

Une lithiase ayant débuté précocement, dès l'enfance, impose de rechercher une erreur métabolique innée ou une tubulopathie, ces causes étant les plus fréquentes à cet âge [131]. Toutefois, cette règle mérite d'être élargie à toute lithiase ayant débuté avant l'âge de 30 ans (ou même au-delà lorsqu'il existe d'autres signes d'orientation), car les maladies lithiasiques monogéniques, de même que nombre de néphropathies héréditaires, peuvent ne se révéler qu'à l'âge adulte [186].

L'existence d'autres cas de lithiase, de néphrocalcinose ou d'insuffisance rénale dans la famille est un argument important en faveur d'une pathologie d'origine génétique. La plupart des maladies lithiasiques monogéniques ont une transmission autosomique récessive ou liée à l'X et l'établissement d'un arbre généalogique aussi complet que possible est un élément essentiel pour le diagnostic et le conseil génétique.

La présence d'une néphrocalcinose, associée ou non à une lithiase, a une valeur d'alerte considérable, ce d'autant qu'elle s'observe dans les maladies comportant le risque le plus élevé d'évolution vers l'IRT, indiquées dans le tableau III (HOP de type 1 ou 2, acidoses tubulaires distales, maladie de Dent et autres tubulopathies). En particulier, la triade lithiase bilatérale, néphrocalcinose, insuffisance rénale, chez un enfant, est hautement suggestive d'une HOP [131]. Une hyperéchogénicité rénale sans image radio-opaque conduit à rechercher tout particulièrement un déficit en APRT avec dépôts intraparenchymateux de cristaux de 2,8-DHA.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, une polyurodipsie et un retard de croissance sont souvent les premières manifestations d'une tubulopathie [131]. La coexistence d'atteintes extrarénales caractéristiques (oculaires, auditives, neurologiques ou osseuses, notamment) oriente vers les pathologies correspondantes.

À tout âge, la constatation d'une insuffisance rénale que ne suffisent pas à expliquer les épisodes obstructifs et/ou infectieux est un signe d'alerte majeur qui doit conduire à entreprendre une enquête étiologique approfondie.

Tableau 4 Critères cliniques d'orientation vers une maladie lithiasique d'origine génétique.

Début précoce, dès l'enfance
Antécédents familiaux de lithiase, consanguinité des parents
Signes d'atteinte tubulaire : polyurodipsie, retard de croissance chez l'enfant
Signes extrarénaux spécifiques (oculaires, auditifs, neurologiques...)
Calculs bilatéraux, multiples ou récidivants
Présence d'une néphrocalcinose
Existence d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie

Conduite du diagnostic étiologique

Analyse des calculs et de la cristallurie

L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs est d'un intérêt primordial pour l'identification des lithiases d'origine génétique, car elle affirme à elle seule le diagnostic étiologique dans plusieurs maladies et guide dans tous les cas la conduite de l'exploration biologique (Fig. 9). Elle doit constituer le premier temps de toute enquête étiologique [187].

Lorsqu'aucun calcul n'est disponible pour l'analyse, l'examen de la cristallurie au microscope à polarisation, complété si besoin par une analyse infrarouge, permet également d'accéder au diagnostic. En effet, dans les formes actives de lithiase, une cristallurie est constante. La constatation de cristaux spécifiques (cystine, 2,8-DHA ou xanthine) affirme la pathologie correspondante. Une cristallurie de whewellite abondante (> 200 cristaux par millimètre-cube) est très suggestive d'une hyperoxalurie massive telle qu'on l'observe dans les HOP [187,188].

Dans les cas où le diagnostic de maladie lithiasique monogénique est évoqué chez un patient atteint d'une IR avancée, voire même déjà dialysé ou transplanté [2], l'examen-clé est

l'examen en microscopie infrarouge d'un fragment de biopsie d'un rein propre ou du greffon rénal [189]. La mise en évidence d'un infiltrat interstitiel abondant fait de 2,8-DHA ou de whewellite permet d'affirmer le diagnostic de déficit en APRT ou d'HOP 1. Cette reconnaissance, même tardive, du diagnostic est d'une importance capitale, car elle permet l'institution du traitement par l'allopurinol dans le cas du déficit en APRT et le choix de la stratégie future de transplantation en cas d'HOP, évitant ainsi le risque de perte du greffon rénal.

Exploration biologique

L'exploration biologique d'un patient chez qui l'on suspecte une maladie lithiasique héréditaire comporte des examens biochimiques sanguins et urinaires, des dosages enzymatiques et la recherche de mutations. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est guidée par la connaissance préalable de la nature des calculs et/ou de la cristallurie.

Des explorations spécifiques sont indiquées en présence d'une lithiase de cystine, de 2,8-DHA ou de xanthine ou de calculs de type Ic ou IVa2, tandis que des examens sanguins et urinaires complets sont nécessaires en cas de calculs calciques ou uriques d'aspect non spécifique ou lorsqu'aucun calcul n'est disponible pour analyse.

La constatation d'une hypocalcémie, d'une hypophosphatémie franche ou d'une hypomagnésémie possède une valeur d'orientation considérable. Les maladies monogéniques à évoquer dans ces différentes éventualités sont indiquées sur la (Fig. 10). C'est dans ce groupe de maladies, constituée principalement par les tubulopathies affectant le tube contourné proximal ou la branche large ascendante de l'anse de Henlé, que les difficultés diagnostiques sont à leur maximum, ce d'autant que leur nosologie est en constante évolution. L'étude du génotype a ici un intérêt diagnostique primordial, ce qui implique en pratique le recours à un centre de référence disposant de la technologie nécessaire.

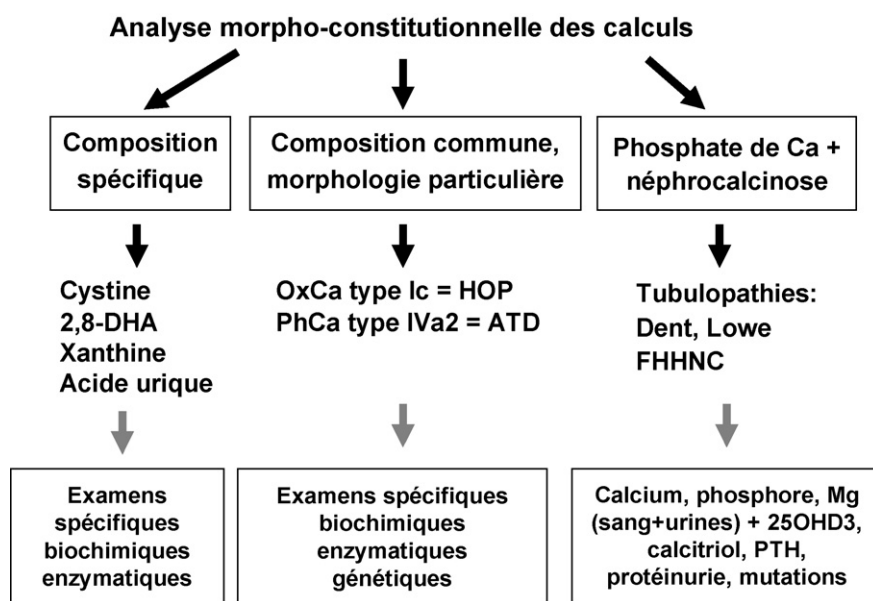


Figure 9 Orientations fournies par l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs pour le diagnostic des maladies lithiasiques monogéniques.

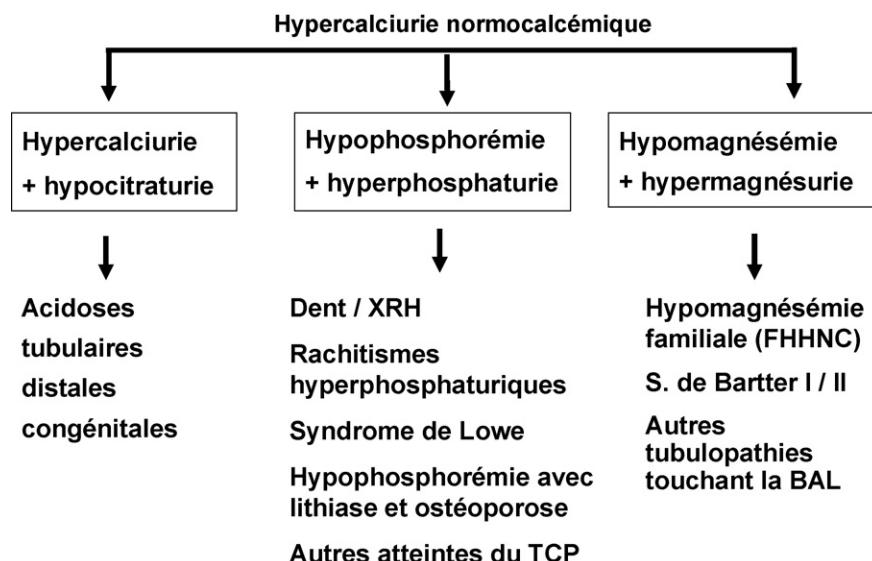


Figure 10 Algorithme diagnostique des maladies lithiasiques monogéniques avec hypercalciurie, hypophosphorémie ou hypomagnésémie.

Prise en charge thérapeutique

La plupart des maladies lithiasiques monogéniques sont préoccupantes, car elles ont spontanément tendance à évoluer vers l'insuffisance rénale. Fort heureusement, un traitement médical capable de prévenir cette évolution existe pour la plupart d'entre elles. Toutefois, il exige d'être institué précocement pour avoir sa pleine efficacité et éviter les conséquences désastreuses résultant de l'absence de traitement préventif adéquat.

Organisation du traitement

Dans tous les cas, une prise en charge thérapeutique efficace nécessite une coopération étroite entre néphrologues, urologues, biologistes et généticiens. Un suivi clinique et biologique régulier est la condition indispensable d'une bonne observance du traitement, sachant que ce dernier doit être maintenu à vie.

Le traitement du patient doit être complété par un conseil génétique, particulièrement nécessaire en cas d'HOP et par l'examen systématique des sujets à risque dans sa famille, afin de les faire bénéficier de mesures préventives.

La conduite du diagnostic et du traitement des patients atteints de maladie lithiasique sévère pose des problèmes difficiles, justifiant leur prise en charge par des équipes spécialisées disposant de l'ensemble des techniques de laboratoire nécessaires et de l'expérience de ces pathologies relativement rares. La prise en charge en milieu pédiatrique spécialisé ou en collaboration étroite avec un service de néphrologie pédiatrique est hautement souhaitable chez les enfants atteints de maladies génétiques lithogènes, pour leur donner les meilleures chances d'un diagnostic précoce et d'un traitement optimal.

Des associations de patients, telles que l'AIRG, jouent un rôle précieux d'information et de soutien psychologique pour les enfants atteints de maladies héréditaires et leur famille (site Web : www.airg-france.org) et un programme européen

de recherche sur la maladie de Dent et les pathologies apparentées a été récemment développé. Tout médecin, néphrologue ou urologue confronté à ces problèmes difficiles peut obtenir des informations auprès de ces structures.

Considérations pharmacoéconomiques

Les conséquences d'une évolution vers l'IRT nécessitant le recours au traitement de suppléance chez un patient ayant une maladie lithiasique potentiellement curable, faute d'un diagnostic porté en temps utile, sont extrêmement regrettables au plan humain. Elles le sont également au plan économique, sachant que le coût de la dialyse de suppléance est très élevé et sans commune mesure avec celui de l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs. Or cet examen simple est fondamental pour le diagnostic des lithiases monogéniques. Le coût engagé par une hémodialyse de suppléance pendant dix ans chez un patient est équivalent au coût de 15 000 analyses de calculs ! Or l'incidence de nouveaux cas de lithiase est de l'ordre de 150 000 par an en France et 10 % de ces cas, tout au plus, répondent aux critères de sévérité précédemment définis. Il suffirait donc qu'un seul cas d'IRT soit évité grâce à une analyse systématique des calculs de ces 15 000 patients pour compenser le coût de cet examen ! En fait, l'incidence annuelle des IRT secondaires à une maladie lithiasique monogénique méconnue est certainement supérieure et concerne probablement plus de dix patients par an, sachant que la lithiase représente encore 2 % des causes d'IRT traitées par dialyse de suppléance [190]. L'analyse systématique des calculs par méthode morphoconstitutionnelle, seule agréée depuis 2005, a donc un rapport coût-efficacité très positif et doit être généralisée.

En conclusion, les maladies monogéniques responsables de lithiase et/ou de néphrocalcinose méritent d'être mieux connues et plus activement dépistées, car elles ont tendance à évoluer spontanément vers l'IRT, alors qu'un traitement médical approprié permet aujourd'hui de prévenir ou de retarder cette évolution dans la majorité des cas. Bien

que considérées comme rares, elles représentent en fait près de 2 % de l'ensemble des lithiases rencontrées chez l'adulte et près de 10 % de celles observées chez l'enfant. L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs apparaît aujourd'hui comme la clé d'un diagnostic précoce, permettant l'institution d'un traitement médical spécifique capable de prévenir la formation des calculs et l'infiltration cristalline du parenchyme rénal et de préserver ainsi la fonction rénale des patients.

Références

- [1] Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:233–43.
- [2] Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004;44:799–805.
- [3] Gubler MC, Antignac C. Néphropathies héréditaires : de la lésion au gène. *Actual Nephrol* 2003;33:233–48.
- [4] Chauveau D, Vanderperren D, Tricot L, Grünfeld JP, Rémy P, Rabier D, et al. Manifestations rénales des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte. *Actual Nephrol* 2004;34:119–42.
- [5] Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:729–45.
- [6] Milliner DS. Progress and promise. Proceedings of the 7th international workshop on primary hyperoxaluria. *Urol Res* 2005;33:315–17.
- [7] Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N, Société de néphrologie et société de néphrologie pédiatrique. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:3–7.
- [8] Danpure CJ. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98:e39–44.
- [9] Danpure C. Primary hyperoxaluria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3323–70.
- [10] Danpure CJ. Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways. *Biochim Biophys Acta* 2006;1763:1776–84.
- [11] Watts RW, Veall N, Purkiss P. Oxalate dynamics and removal rates during haemodialysis and peritoneal dialysis in patients with primary hyperoxaluria and severe renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1984;66:591–7.
- [12] Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999;55:2533–47.
- [13] Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1986–93.
- [14] Daudon M, Estepa L, Lacour B, Jungers P. Unusual morphology of calcium oxalate calculi in primary hyperoxaluria. *J Nephrol* 1998;11(Suppl. 1):51–5.
- [15] Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1994;331:1553–8.
- [16] Beck BB, Hoppe B. Is there a genotype–phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1? *Kidney Int* 2006;70:984–6.
- [17] Scheinman JL. Primary hyperoxaluria: therapeutic strategies for the 90s. *Kidney Int* 1991;40:389–99.
- [18] Marangella M. Transplantation strategies in type 1 primary hyperoxaluria: the issue of pyridoxine responsiveness. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:301–3.
- [19] Cochat P, Basmajian O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child* 2000;82:470–3.
- [20] Hoppe B, Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:39–42.
- [21] Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, Vitale C, Linari F. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 1992;19:546–53.
- [22] Hoppe B, Kemper MJ, Bokenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. *Kidney Int* 1999;56:268–74.
- [23] Franssen CF. Oxalate clearance by haemodialysis – a comparison of seven dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1916–21.
- [24] Yamauchi T, Quillard M, Takahashi S, Nguyen-Khoa M. Oxalate removal by daily dialysis in a patient with primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2407–11.
- [25] Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal failure. *Kidney Int* 1995;48:182–7.
- [26] Broyer M, Brunner FP, Brynger H, et al. Kidney transplantation in primary oxalosis: data from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:332–6.
- [27] Cibrik DM, Kaplan B, Arndorfer JA, Meier-Kriesche HU. Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation* 2002;74:707–10.
- [28] Thervet E, Legendre C, Daudon M, et al. Is there a place for isolated renal transplantation in the treatment of primary hyperoxaluria type 1? Experience from Paris. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl. 8):38–41.
- [29] Watts RW, Calne RY, Williams R, et al. Primary hyperoxaluria (type I): attempted treatment by combined hepatic and renal transplantation. *Q J Med* 1985;57:697–703.
- [30] Millan MT, Berquist WE, So SK, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation* 2003;76:1458–63.
- [31] Cochat P, Schärer K. Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Nephrol* 1993;7:212–8. discussion 218–9.
- [32] Ellis SR, Hulton SA, McKiernan PJ, de Ville de Goyet J, Kelly DA. Combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1 in young children. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:348–54.
- [33] Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol Res* 2005;33:376–9.
- [34] Farese S, Trost N, Candinas D, Huynh-Do U. Early renal failure after domino hepatic transplantation using the liver from a compound heterozygous patient with primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2557–60.
- [35] Franchello A, Paraluppi G, Romagnoli R, et al. Severe course of primary hyperoxaluria and renal failure after domino hepatic transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2324–7.
- [36] Jouve P, Priqueler L, Gagnadoux MF, et al. Crystalluria: a clinically useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1412–6.
- [37] Basmajian O, Liutkus A, Michel L, Cordier MP, Cochat P. Néphropathies héréditaires et diagnostic anténatal génétique. *Arch Pédiatr* 2006;13:727–9.
- [38] Cramer SD, Ferree PM, Lin K, Milliner DS, Holmes RP. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Hum Mol Genet* 1999;8:2063–9.
- [39] Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, et al. Detection of primary hyperoxaluria type 2 (L-glycemic aciduria) in patients with maintained renal function or end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1381–5.

- [40] Rumsby G, Sharma A, Cregeen DP, Solomon LR. Primary hyperoxaluria type 2 without L-glycericaciduria: is the disease under-diagnosed? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1697–9.
- [41] Cregeen DP, Rumsby G. Recent developments in our understanding of primary hyperoxaluria type 2. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl. 14):S348–50.
- [42] Knight J, Holmes RP, Milliner DS, Monico CG, Cramer SD. Glyoxylate reductase activity in blood mononuclear cells and the diagnosis of primary hyperoxaluria type 2. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2292–5.
- [43] Rumsby G. Is liver analysis still required for the diagnosis of primary hyperoxaluria type 2? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2063–4.
- [44] Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Clinical expression and long-term outcomes of primary hyperoxaluria types 1 and 2. *J Nephrol* 1998;11(Suppl. 1):56–9.
- [45] Mansell MA. Primary hyperoxaluria type 2. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl. 8):58–60.
- [46] Kemper MJ, Conrad S, Muller-Wiefel DE. Primary hyperoxaluria type 2. *Eur J Pediatr* 1997;156:509–12.
- [47] Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol* 2003;18:986–91.
- [48] Wichmann G, Passauer J, Fischer R, Weise M, Gross P. A young patient with end-stage renal disease, dyspnoea, weakness, peripheral neuropathy and an unsuspected underlying disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1670–2.
- [49] Schulze MR, Wachter R, Schmeisser A, Fischer R, Strasser RH. Restrictive cardiomyopathy in a patient with primary hyperoxaluria type II. *Clin Res Cardiol* 2006;95:235–40.
- [50] Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D. End-stage renal failure in primary hyperoxaluria type 2. *N Engl J Med* 1994;330:1690.
- [51] Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration. *Pediatr Nephrol* 1993;7:207–11.
- [52] Monico CG, Rossetti S, Schwanz HA, et al. Comprehensive mutation screening in 55 probands with type 1 primary hyperoxaluria shows feasibility of a gene-based diagnosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1905–14.
- [53] Rumsby G, Williams E, Coulter-Mackie M. Evaluation of mutation screening as a first line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2004;66:959–63.
- [54] Amoroso A, Pirulli D, Florian F, et al. AGXT gene mutations and their influence on clinical heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2072–9.
- [55] Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int* 2005;67:1704–9.
- [56] Danpure CJ. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl. 8):24–9.
- [57] Danpure CJ. Primary hyperoxaluria: from gene defects to designer drugs? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1525–9.
- [58] Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine: glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7277–82.
- [59] Chetyrkin SV, Kim D, Belmont JM, Scheinman JI, Hudson BG, Voziyan PA. Pyridoxamine lowers kidney crystals in experimental hyperoxaluria: a potential therapy for primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005;67:53–60.
- [60] Hoppe B, Beck B, Gatter N, et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006;70:1305–11.
- [61] Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004;44:963–86.
- [62] Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Q J Med* 1994;87:473–93.
- [63] Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB, Jones DB, Hueber P, Schroeder ET. X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure. *N Engl J Med* 1991;325:681–6.
- [64] Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998;53:3–17.
- [65] Bolino A, Devoto M, Enia G, Zoccali C, Weissenbach J, Romeo G. Genetic mapping in the Xp11.2 region of a new form of X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Hum Genet* 1993;1:269–79.
- [66] Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 1995;69:242–7.
- [67] Dent CE, Friedman M. Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 1964;39:240–9.
- [68] Joly D, Jungers P, Grünfeld JP, Chauveau D. Maladie de Dent ou néphropathie liée aux mutations du gène *CLCN5*: une nouvelle entité. *Ann Pediatr (Paris)* 1999;46:120–5.
- [69] Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999;340:1177–87.
- [70] Scheinman SJ, Pook MA, Wooding C, Pang JT, Frymoyer PA, Thakker RV. Mapping the gene causing X-linked recessive nephrolithiasis to Xp 11.22 by linkage studies. *J Clin Invest* 1993;91:2351–7.
- [71] Devuyst O, Christie PT, Courtois PJ, Beauwens R, Thakker RV. Intra-renal and subcellular distribution of the human chloride channel, *CLC-5*, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. *Hum Mol Genet* 1999;8:247–57.
- [72] Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;57:787–93.
- [73] Vandewalle A. Fonction des canaux chlorures de la famille *CLC* et leur implication en pathologie humaine. *Nephrologie* 2002;23:113–8.
- [74] Moulin P, Igarashi T, Van der Smissen P, et al. Altered polarity and expression of $H^+ATPase$ without ultrastructural changes in kidneys of Dent's disease patients. *Kidney Int* 2003;63:1285–95.
- [75] Piwon N, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch TJ. *CLC-5* Cl^- channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000;408:369–73.
- [76] Jouret F, Courtois PJ, Devuyst O. Lithiase rénale et tubulopathie complexe: le paradigme de la maladie de Dent. *Actual Nephrol* 2006;36:105–17.
- [77] Silva IV, Cebotaru V, Wang H, et al. The *CLC-5* knockout mouse model of Dent's disease has renal hypercalciuria and increased bone turnover. *J Bone Miner Res* 2003;18:615–23.
- [78] Kumar R. *CLC-5* chloride channels and renal disease. *Kidney Int* 1998;53:228–9.
- [79] Raja KA, Schurman S, D'Mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2938–44.
- [80] Guggino SE. Mechanisms of disease: what can mouse models tell us about the molecular processes underlying Dent disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:449–55.
- [81] Cebotaru V, Kaul S, Devuyst O, et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the *CLC-5* knockout mouse model of Dent's disease. *Kidney Int* 2005;68:642–52.
- [82] Hoopes Jr RR, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2004;65:1615–20.

- [83] Utsch B, Bokenkamp A, Benz MR, et al. Novel OCRL1 mutations in patients with the phenotype of Dent disease. *Am J Kidney Dis* 2006;48:942e1–942e14.
- [84] Sliman GA, Winters WD, Shaw DW, Avner ED. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome. *J Urol* 1995;153:1244–6.
- [85] Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med* 1991;324:1318–25.
- [86] Tricot L, Yahiaoui Y, Teixeira L, et al. End-stage renal failure in Lowe syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1923–5.
- [87] Tenenhouse HS, Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:240–8.
- [88] Prié D, Beck L, Silve C, Friedlander G. Hypophosphatemia and calcium nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98:e50–4.
- [89] HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11:130–6.
- [90] ADRH Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26:345–8.
- [91] Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4957–60.
- [92] Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656–63.
- [93] Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res* 2007;22:520–6.
- [94] Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:977–81.
- [95] Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419–26.
- [96] White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60:2079–86.
- [97] Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem* 2003;278:9843–9.
- [98] Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991;325:1843–8.
- [99] Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemic rickets: relationship to treatment, kidney function, and growth. *Clin Invest Med* 1994;17:123–30.
- [100] Tieder M, Modai D, Samuel R, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985;312: 611–7.
- [101] Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredó-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006;78:179–92.
- [102] Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene *SLC34A3*. *Am J Hum Genet* 2006;78:193–201.
- [103] Ichikawa S, Sorenson AH, Imel EA, Friedman NE, Gertner JM, Econs MJ. Intronic deletions in the *SLC34A3* gene cause hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4022–7.
- [104] Prié D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002;347:983–91.
- [105] Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, Hewson AS, Ozawa H, Tenenhouse HS. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5372–7.
- [106] Chau H, El-Maadawy S, McKee MD, Tenenhouse HS. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2. *J Bone Miner Res* 2003;18: 644–57.
- [107] Tenenhouse HS, Gauthier C, Chau H, St-Arnaud R. 1- α -hydroxylase gene ablation and Pi supplementation inhibit renal calcification in mice homozygous for the disrupted *Npt2a* gene. *Am J Physiol* 2004;286:F675–81.
- [108] Shenolikar S, Voltz JW, Minkoff CM, Wade JB, Weinman EJ. Targeted disruption of the mouse *NHERF-1* gene promotes internalization of proximal tubule sodium-phosphate cotransporter type IIa and renal phosphate wasting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11470–5.
- [109] Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1937–47.
- [110] Montaigne D, Perimenis P, Douillard C, Wemeau JL, Vantyghem MC. Les hypomagnésémies congénitales. *Presse Med* 2004;33: 1341–8.
- [111] Praga M, Vara J, Gonzalez-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995;47:1419–25.
- [112] Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001;59: 2206–15.
- [113] Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 1999;285:103–6.
- [114] Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249–60.
- [115] Weber S, Schneider L, Peters M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872–81.
- [116] Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:15–26.
- [117] Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949–57.
- [118] Monnens L, Starremans P, Bindels R. Great strides in the understanding of renal magnesium and calcium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:568–71.
- [119] Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13:183–8.
- [120] Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K^{+} channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14:152–6.
- [121] Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996;335:1115–22.
- [122] Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor. *Biochim Biophys Acta* 1998;1448:166–70.

- [123] Houillier P, Paillard M. Calcium-sensing receptor and renal cation handling. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2467–70.
- [124] Urena P. Glandes parathyroïdes, récepteur du calcium et calcimimétiques. *Néphrologie* 2002;23:151–64.
- [125] Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, Ogata E. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4583–91.
- [126] Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2259–66.
- [127] Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5313–23.
- [128] Karet FE. Inherited renal tubular acidosis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:147–62.
- [129] Stehberger PA, Shmukler BE, Stuart-Tilley AK, Peters LL, Alper SL, Wagner CA. Distal renal tubular acidosis in mice lacking the AE1 (band3) Cl-/HCO₃-exchanger (slc4a1). *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1408–18.
- [130] Caruana RJ, Buckalew Jr VM. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:84–99.
- [131] Cochat P, Jouvenet M, Pellet H, Feber J, Martin X, Divry P. Les maladies héréditaires responsables de lithiase rénale. *Rev Prat* 1997;47:1554–8.
- [132] Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene *AE1* cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6337–42.
- [133] Devonald MA, Smith AN, Poon JP, Ihrke G, Karet FE. Non-polarized targeting of AE1 causes autosomal dominant distal renal tubular acidosis. *Nat Genet* 2003;33:125–7.
- [134] Khositseth S, Sirikanerat A, Wongbenjarat K, Opatiraku S, Khoprasert S, Peukungnorn R, et al. Distal renal tubular acidosis associated with anion exchanger 1 mutations in children in Thailand. *Am J Kidney Dis* 2007;49:841–50. e1.
- [135] Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999;21:84–90.
- [136] Smith AN, Skaug J, Choate KA, et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 2000;26:71–5.
- [137] Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the *ATP6V0A4* gene. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1437–43.
- [138] Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab* 2005;86:25–33.
- [139] Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2537–70.
- [140] Jungers P, Daudon M, Conort P. *Lithiase urinaire*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1989, 590 pages.
- [141] Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7:105–18.
- [142] Pirson Y, Loute G, Cosyns JP, Dahan K, Verellen C. Autosomal-dominant chronic interstitial nephritis with early hyperuricemia. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:357–69.
- [143] Dahan K, Fuchshuber A, Adamis S, et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy and autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2: two facets of the same disease? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2348–57.
- [144] Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al. Mutations of the *UMOD* gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39:882–92.
- [145] Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, et al. Uromodulin storage diseases: clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004;44:987–99.
- [146] Dahan K, Devuyst O, Smaers M, et al. A cluster of mutations in the *UMOD* gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2883–93.
- [147] Cartier P, Hamet M, Hamburger J. Une nouvelle maladie métabolique : le déficit complet en adénine phosphoribosyltransférase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadénine. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1974;279:883–6.
- [148] Sahota AS, Tischfield JA, Kamatani N, Simmonds HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2571–84.
- [149] Ceballos-Picot I, Perignon JL, Hamet M, Daudon M, Kamoun P. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis, an underdiagnosed disease. *Lancet* 1992;339:1050–1.
- [150] Simmonds H, Van Acker KJ, Sahota AS. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis. *Lancet* 1992;339:1295–6.
- [151] Fye KH, Sahota A, Hancock DC, et al. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency with renal deposition of 2,8-dihydroxyadenine leading to nephrolithiasis and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1993;153:767–70.
- [152] Glicklich D, Gruber HE, Matas AJ, et al. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: report of a case first diagnosed after renal transplant. *Q J Med* 1988;68:785–93.
- [153] Gagné ER, Deland E, Daudon M, Noël LH, Nawar T. Chronic renal failure secondary to 2,8-dihydroxyadenine deposition: the first report of recurrence in a kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994;24:104–7.
- [154] de Jong DJ, Assmann KJ, De Abreu RA, et al. 2,8-dihydroxyadenine stone formation in a renal transplant recipient due to adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Urol* 1996;156:1754–5.
- [155] Cassidy MJ, McCulloch T, Fairbanks LD, Simmonds HA. Diagnosis of adenine phosphoribosyltransferase deficiency as the underlying cause of renal failure in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:736–8.
- [156] Brown HA. Recurrence of 2,8-dihydroxyadenine tubulointerstitial lesions in a kidney transplant recipient with a primary presentation of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:998–1000.
- [157] Eller P, Rosenkranz AR, Mark W, Theurl I, Laufer J, Lhotta K. Four consecutive renal transplantations in a patient with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin Nephrol* 2004;61:217–21.
- [158] Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, Hjaltadottir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001;38:473–80.
- [159] Hoffmann M, Talaszka A, Bocquet JP, Le Monies de Sagazan H, Daudon M. Insuffisance rénale aiguë et 2,8-dihydroxyadéninurie. *Néphrologie* 2004;25:297–300.
- [160] Ichida K, Amaya Y, Kamatani N, Nishino T, Hosoya T, Sakai O. Identification of two mutations in human xanthine dehydrogenase gene responsible for classical type I xanthinuria. *J Clin Invest* 1997;99:2391–7.
- [161] Levartovsky D, Lagziel A, Sperling O, et al. *XDH* gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. *Kidney Int* 2000;57:2215–20.

- [162] Raivio KO, Saksela M, Lapatto R. Xanthine oxidoreductases-role in human pathophysiology and in hereditary xanthinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2639–52.
- [163] Bordier L, Blanchard A, Sarret D, Herody M, Nedelec G, Duvic C. Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. *Presse Med* 2004;33:555–63.
- [164] Serre-Debeauvais F, Bayle F, Amirou M, Bechtel Y, Boujet C, Vialtel P, et al. Hématotoxicité de l'azathioprine à déterminisme génétique aggravée par un déficit en xanthine oxydase chez une transplantée rénale. *Presse Med* 1995;24:987–8.
- [165] Yeun JY, Hasbargen JA. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1995;25:937–46.
- [166] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447–52.
- [167] Uribarri J, Oh MS. Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria: a real syndrome. *Nephron* 1993;63:172–5.
- [168] Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, et al. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. *Am J Hum Genet* 1997;60:525–39.
- [169] Webster DR, Becroft DMO, van Gennip AH, Van Kuilenburg ABP. Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2663–704.
- [170] Palacin M, Goodyer P, Nunes V, Gasparini P. Cystinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4909–32.
- [171] Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron Exp Nephrol* 2004;98:e45–9.
- [172] Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, et al. Genetic heterogeneity in cystinuria: the *SLC3A1* gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9667–71.
- [173] Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between *SLC3A1* and *SLC7A9* cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547–53.
- [174] Boutros M, Vicanek C, Rozen R, Goodyer P. Transient neonatal cystinuria. *Kidney Int* 2005;67:443–8.
- [175] Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65:473–81.
- [176] Lindell A, Denneberg T, Granerus G. Studies on renal function in patients with cystinuria. *Nephron* 1997;77:76–85.
- [177] Assimios DG, Leslie SW, Ng C, Stroom SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002;168:27–30.
- [178] Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419–23.
- [179] Lindell A, Denneberg T, Hellgren E, Jeppsson JO, Tiselius HG. Clinical course and cystine stone formation during tiopronin treatment. *Urol Res* 1995;23:111–7.
- [180] Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:945–50.
- [181] Barbey F, Joly D, Rieu P, N'Guessau K, Daudon M, Jungers P. Traitement médical de la cystinurie : évaluation des résultats à long terme chez 30 patients. *Presse Med* 2000;29:528–32.
- [182] Pietrow PK, Auge BK, Weizer AZ, et al. Durability of the medical management of cystinuria. *J Urol* 2003;169:68–70.
- [183] Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31:207–11.
- [184] Matthews LA, Doershuk CF, Stern RC, Resnick MI. Urolithiasis and cystic fibrosis. *J Urol* 1996;155:1563–4.
- [185] Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, et al. Absence of oxalobacter formigenes in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998;352:1026–9.
- [186] Grunfeld JP, Joly D. Maladies rénales héréditaires chez l'adulte. *Rev Prat* 1997;47:1566–9.
- [187] Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol* 2004;98:p31–6.
- [188] Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62:379–93.
- [189] Estepa-Maurice L, Hennequin C, Marfisi C, Bader C, Lacour B, Daudon M. Fourier transform infrared microscopy identification of crystal deposits in tissues: clinical importance in various pathologies. *Am J Clin Pathol* 1996;105:576–82.
- [190] Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. Insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique : fréquence, causes et prévention. *Nephrol Ther* 2005;1:301–10.