

Néphropathies Héréditaires



Pr MC TEHIR
Année 2019 – 2020



Plan

- **DEFINITIONS**
 - **POLYKYSTOSE RENALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE**
 - **AUTRES MALADIES KYSTIQUES**
 - **MALADIE D'ALPORT**
 - **MALADIE DE FABRY**
 - **LA CYSTINURIE**
 - **OXALURIE**
-

Introduction

- Le spectre des néphropathies héréditaires, l'émergence et la pratique de la « néphrogénétique » ont considérablement évolué ces dernières années.
 - L'intérêt clinique pour ces maladies a été poussé par les progrès de la génétique moléculaire.
-

DEFINITIONS

- **Une maladie congénitale** est présente à la naissance. Les maladies qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte ne sont pas congénitales.
 - **Une maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.
-

DEFINITIONS

- **Une maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou de plusieurs gènes.
 - Quand une maladie résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique**
 - **Une maladie génétique peut ne pas être héréditaire**
-

DEFINITIONS

- **Hérédité mendélienne**

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "**maladie mendélienne**".

- Une maladie mendélienne n'est pas hétérogène si le gène impliqué est le même chez tous les patients
(exp : mucoviscidose)
 - Une maladie mendélienne est hétérogène si le gène affecté peut être différent d'un patient à l'autre
 - (exp : hémophilie A)
-

DEFINITIONS

- On définit pour les maladies mendéliennes quatre modes de transmission.

- **Autosomique** ou lié à l'X.

selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X .

- **Dominant** ou récessif, selon que la maladie est dominante ou récessive.

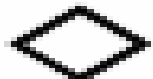
Symboles utilisés pour la réalisation d'un arbre généalogique



Individu de sexe masculin



Individu de sexe féminin



Individu de sexe inconnu



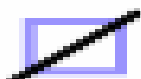
Grossesse en cours



Individus sains



Individus atteints



Individus décédés



Femme conductrice (maladies liées à l'X)



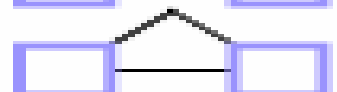
Mariage



Mariage consanguin



Jumeaux



Jumeaux monozygotes

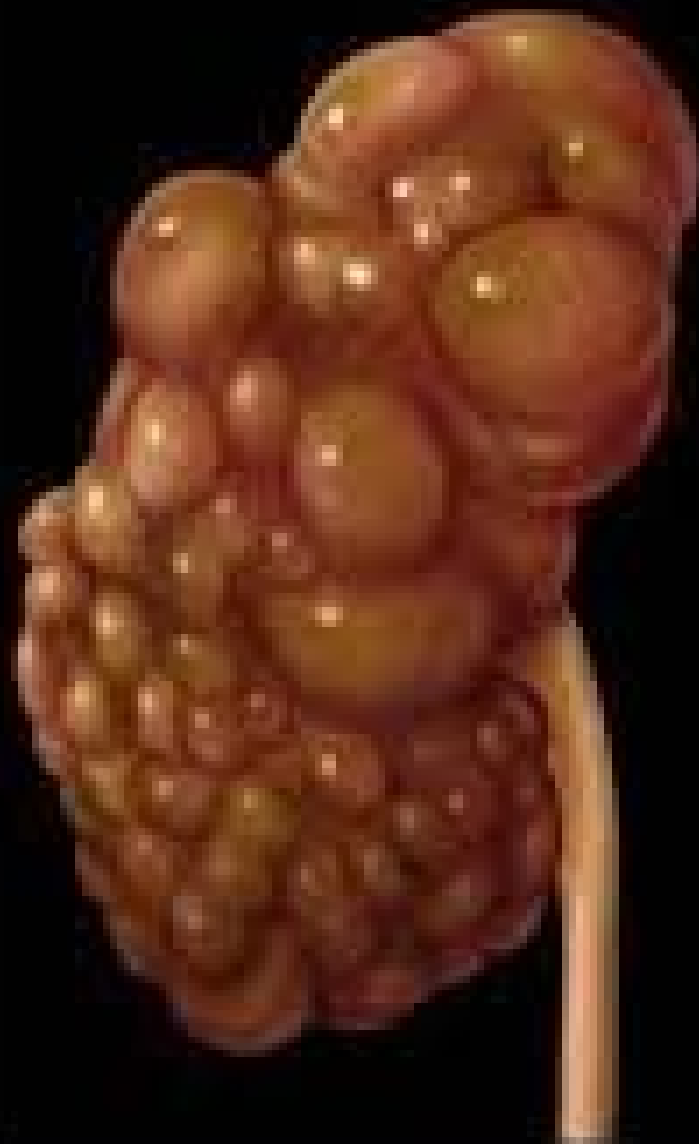


Fausse couche



Interruption médicale de grossesse

**POLYKYSTOSE
RÉNALE
AUTOSOMIQUE
DOMINANTE-**



ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une **maladie héréditaire** fréquente prévalence **1/1 000 dans la population générale**.
 - C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires elle cause 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
-

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- La transmission sur le mode **autosomique dominant** (verticalement).
- Le risque qu'un parent atteint à transmettre la maladie est de 50 % pour chacun de ses enfants, quel que soit le sexe de celui-ci.
- Un sujet à risque mais non atteint ne transmet pas la maladie

La PKRAD est génétiquement hétérogène : deux gènes sont impliqués, *PKD1* et *PKD2*.

Tableau 1. Caractéristiques des gènes PKD1 et PKD2

	PKD1	PKD2
LOCALISATION	CHROMOSOME 16	CHROMOSOME 4
INCIDENCE	85%	15%
PROTEINE MUTEE	POLYCYSTINE 1	POLYCYSTINE 2
FONCTIONS POSSIBLES DE LA PROTEINE	1-MECANO-RECEPTEUR 2-INTERACTION AVEC LA MATRICE EXTRACELLULAIRE	HOMOLOGIE AVEC UN CANAL CALCIQUE
AGE MOYEN DE L'IRT	54 ANS	69 ANS

Diagnostic

Circonstances de découverte:

- Le plus souvent chez un adulte jeune, pour l'un des motifs suivants :
 - HTA , gros rein bilatéral, douleurs lombaires, hématurie macroscopique, colique néphrétique, infection d'un kyste, insuffisance rénale
 - découverte à l'échographie de kystes rénaux: fortuitement, ou lors d'une enquête familiale ;
 - parfois manifestation extra-rénale (kystes hépatiques)
-

Diagnostic

- **Critères diagnostiques**

1. **l'histoire familiale (maladie rénale kystique chez un parent ou un enfant)**

2. **l'échographie abdominale :**

- Elle montre typiquement deux gros reins dont les contours sont déformés par des kystes multiples et bilatéraux, et souvent une polykystose hépatique (présente chez 30-70 % des patients)

Lt Kidney

LOGIQ
E9



FR 23

CHI

Frq 4.0

0-Gn 61

- S/A 2/1

- Map F/0

- D 15.0

- DR 66

- AO% 100

5-

-

-

-

IX

10-

-

-

-

-

15-

Critères diagnostiques de polykystose rénale dominante à l'échographie chez les apparentés d'un sujet atteint

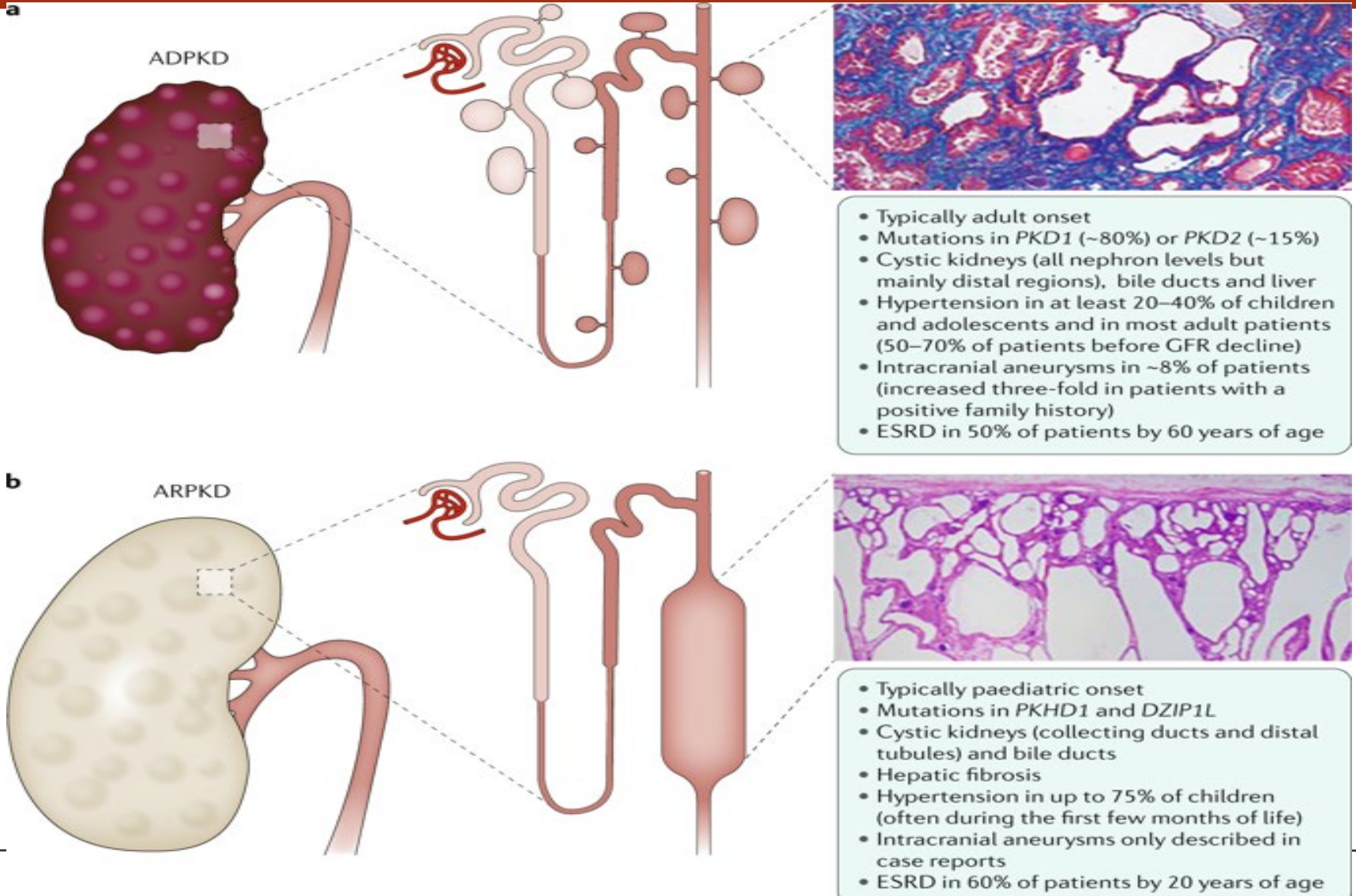
Âge	Données de l'échographie chez un individu à risque de PKRAD	Signification
15-39 ans	≥ 3 kystes rénaux (uni ou bilatéraux)	PKRAD (1 ou 2)
≥ 40-59 ans	≥ 2 kystes rénaux dans chaque rein	PKRAD (1 ou 2)
> 60 ans	> 4 kystes dans chaque rein	PKRAD (1 ou 2)

- Le scanner a une sensibilité supérieure à celle de l'échographie.

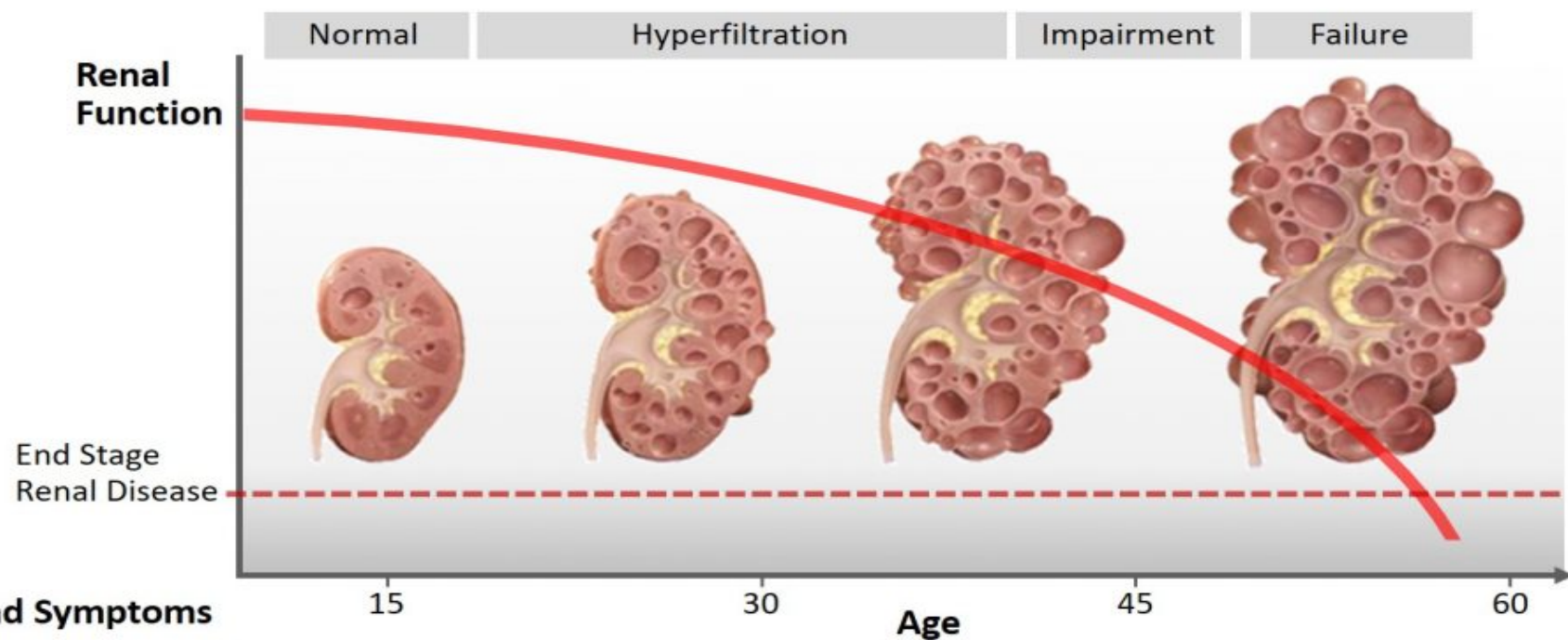


- un arbre généalogique complet et détaillé est indispensable.
 - Chercher mutation génétique dans les cas particulier (doute diagnostique en l'absence d'histoire familiale).
-

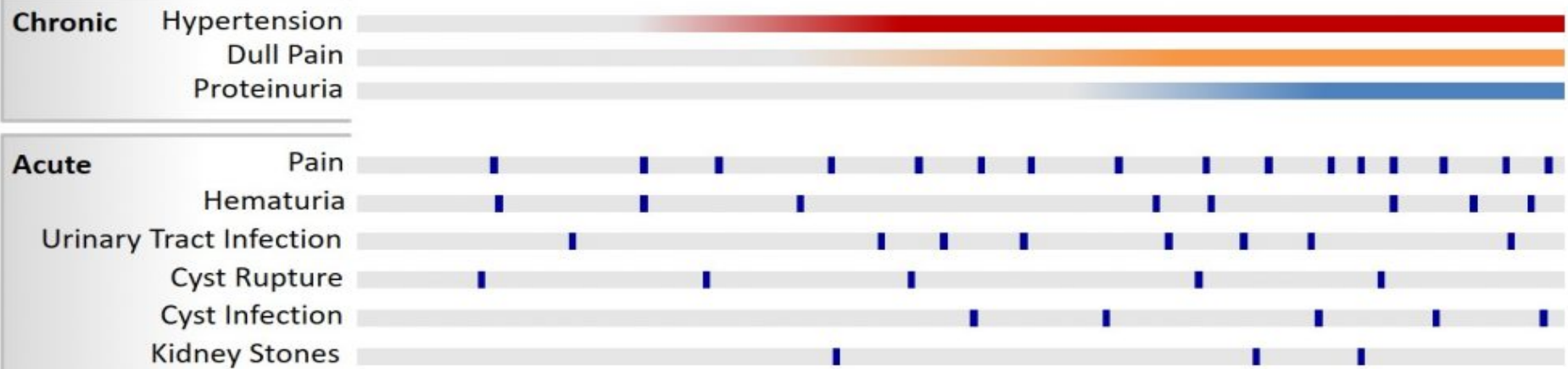
PATHOGENIE DE L'ATTEINTE RÉNALE DE LA PKRAD



Typical Disease Progression in ADPKD



Signs and Symptoms



Complications

- **Les complications rénales** sont fréquentes :
 - **douleurs lombaires** : en l'absence de fièvre, il peut s'agir :
d'une hémorragie intrakystique (avec distension brutale d'un kyste),
ou d'une **migration lithiasique**.
 - **hématurie macroscopique** : il s'agit le plus souvent d'une hémorragie intrakystique avec rupture secondaire dans la voie urinaire excrétrice
 - **infection du rein** : **toute fièvre d'origine incertaine au cours de la PKRAD** justifie un ECBU et doit faire considérer la possibilité d'une infection rénale.
 - d'une pyélonéphrite ascendante.
 - ou d'une infection intrakystique.
-

Complications

- **L'insuffisance rénale** est la complication sévère la plus fréquente au cours de la PKRAD.
 - L'évolution de la PKRAD est hétérogène d'une famille à l'autre, mais aussi au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique).
 - La probabilité de survenue d'une insuffisance rénale terminale dépend de l'âge, et du gène muté, du type de mutation et du volume rénal
 - le déclin annuel moyen du DFG est de -5 ml/ min.
 - **L'âge habituel de l'insuffisance rénale terminale** se situe entre 50 et 70 ans.
-

Complications

HTA : apparaît vers 30-40 ans
secondaire à une stimulation du SRAA
avant le développement de l'IRC

- Facteur important de progression de l'insuffisance rénale.
- Elle doit être prise en charge le plus précocement possible.

ATTEINTES EXTRARÉNALES DE LA PKRAD

Manifestations	Caractéristiques
Anévrysmes des artères cérébrales	• Associés au gène PKD₁ ou PKD₂ • Prévalence : 8 %*, 16 % en cas d'antécédent familial d'anévrysme • Siège : polygone de Willis • Âge moyen de rupture : 41 ans
Hernie inguinale	• Incidence 3-5 fois plus élevée que dans la population générale
Diverticulose colique	• Incidence 3 fois plus élevée que chez les dialysés d'âge équivalent
Prolapsus de la valve mitrale	• Prévalence 20 à 25 % (2 % dans la population générale)

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

➤ Avant le stade d'insuffisance rénale terminale :

1. le traitement non spécifique :

- boissons abondantes, environ 2 l/j pour la prévention des lithiases et des infections
 - contrôle tensionnel : l'objectif est d'obtenir une PA inférieure à 140/90 mmHg (130/80 en cas de $P_u > 0,5$) IEC / ARA 2 +++
 - le traitement des complications
-

2. traitement spécifique :

le tolvaptan (antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine) efficacité pour ralentir l'augmentation de taille des reins et surtout la vitesse de progression de l'IRC

- C'est 'aquarétique' inhibe la production rénale d'AMPc intracellulaire, la prolifération des cellules bordantes et la sécrétion de fluide kystique.
 - Indiqué chez les patients
 - gros reins : hauteur > 17
 - insuffisance rénale progressive (perte > 5 ml/min/an) ou complications rénales (douleurs, hématurie, infection) mais DFG > 30 ml/min
 - Ce traitement expose à deux complications : une toxicité hépatique rare (2 %) et réversible, et surtout un syndrome polyuropolydypsique sans gravité
-

Information à la famille

- **Conseil génétique :**
 - Le risque de transmission à un enfant d'un sujet atteint est de 50 %
 - Un individu non atteint ne transmet pas la maladie à sa descendance.
-

1. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES A TRANSMISSION DOMINANTE

- **Mutation de HNF-1b :**

- prévalence inconnue, vient au 2ème rang des néphropathies héréditaires à transmission dominante.
- le gène HNF-1b (hepatocyte nuclear factor-1b) code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement du foie, du rein, du pancréas et des voies génitales.

- **atteinte rénale :**

- en période anténatale, reins hyperéchogènes hypodysplasiques,
 - dans l'enfance, kystes glomérulaires ou dysplasie rénale,
 - chez l'adulte jeune, reins pauci-kystiques de taille diminuée ou IRC lente,
 - à tout âge, hypomagnésémie ou hypokaliémie
-

1. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES A TRANSMISSION DOMINANTE

- **pancréas :**
 - diabète de type MODY (MODY-5),
 - insuffisance pancréatique exocrine,
 - atrophie pancréatique.
 - **génital :**
 - utérus didelphe (femme).
 - agénésie des canaux déférents (homme).
 - **foie :** anomalies fluctuantes des tests hépatiques.
-

1. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES A TRANSMISSION DOMINANTE

- **Maladie kystique de la médullaire rénale:**
 - *prévalence inconnue .*
 - *caractérisée par une goutte dès la 2-3e décennie et une diminution de la fraction excrétée d'acide urique (FEAU qui est le rapport de la clairance de l'acide urique sur la clairance de la créatinine),*
 - *les kystes rénaux sont de petite taille et localisés à la jonction cortico-médullaire .*
 - *mutation du gène UMOD codant pour l'uromoduline.*
 - *l'insuffisance rénale terminale survient entre 30 et 50 ans.*
-

1. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES A TRANSMISSION DOMINANTE

- **Maladie de von Hippel-Lindau :**
 - prévalence 1/35 000 ;
 - le gène en cause, VHL, est un gène suppresseur de tumeur. Il confère une prédisposition héréditaire au développement :
 - de kystes et cancers du rein, bilatéraux et multiples,
 - d'hémangioblastomes du système nerveux central (fosse postérieure et moelle) et de la rétine.
 - de kystes et tumeurs solides du pancréas.
 - de phéochromocytomes .
 - un conseil génétique et la recherche d'une mutation de VHL doivent être proposés à tous les apparentés à risque d'un sujet atteint .
-

1. MALADIES KYSTIQUES HEREDITAIRES A TRANSMISSION DOMINANTE

- **Sclérose tubéreuse de Bourneville :**

- *Prévalence 1/10 000 environ ; deux gènes en cause : TSC1 et TSC2, tous deux gènes suppresseurs de tumeur.
Les mutations de novo concernent environ 50 % des patients, dont les deux parents sont en conséquence indemnes .*
 - **tableau clinique :**
 - *Comitialité grave et retard mental dès l'enfance,*
 - *Lésions cutanées : fibromes unguéaux, angiofibromes de la face, lésions hypopigmentées.*
 - *Lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune .*
 - *Des angiomyolipomes bilatéraux ou multiples : ce sont des tumeurs bénignes à triple composante (graisseuse, vasculaire, et musculaire).
Le saignement provoque une hématurie ou un tableau d'hématome rétro-péritonéal.
Le traitement peut requérir chirurgie ou embolisation.*
-

2. MALADIE KYSTIQUE HEREDITAIRE A TRANSMISSION RECESSIVE

- **Polykystose rénale autosomique récessive :**

- *prévalence : 1/40 000 .*
 - *pas de kyste rénal chez les parents qui sont hétérozygotes.*
 - *diagnostic chez l'enfant :*
 - *En période néo-natale, deux très gros reins kystiques responsables d'insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire,*
 - *Dans l'enfance, hépatomégalie avec fibrose hépatique et hypertension portale ; rares épisodes d'angiocholite,*
 - *1 seul gène identifié, PKHD1.*
 - *Insuffisance rénale parvenant au stade terminal entre 10 et 30 ans.*
-

3. MALADIE KYSTIQUE HEREDITAIRE A TRANSMISSION LIEE A L'X

- **Syndrome orofaciodigital de type 1 :**
 - *Ne s'observe que chez les filles car létale chez le garçon .*
 - *Sporadique dans 75 % des cas .*
 - *doigts : polydactylie ou syndactylie .*
 - *Face : langue bifide, anomalie palatine .*
 - *Reins : kystes bilatéraux de petite taille .*
-

MALADIE D'ALPORT

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- Le syndrome d'Alport, maladie héréditaire définie par l'association d'une néphropathie glomérulaire avec hématurie évoluant vers **l'insuffisance rénale** terminale (IRT) et **d'une surdité** de perception, est en rapport avec des anomalies de structure du collagène de type IV (constituant de la membrane basale glomérulaire).
-

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- La prévalence est estimée à 1/50 000.
 - Des anomalies oculaires sont présentes dans 1/3 des cas (lenticone antérieur, lésions de la cornée).
 - L'atteinte auditive se traduit par une surdité de perception en rapport avec une atteinte cochléaire.
 - D'autres atteintes extrarénales sont possibles: thrombopénie, léiomyomatose.
-

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- Des mutations du gène COL4A5, localisé sur le chromosome X, codant pour la chaîne alpha 5 du collagène IV, sont responsables de la forme la plus fréquente de la maladie.
 - Les garçons atteints ont une forme sévère de la maladie, se traduisant par une hématurie microscopique très tôt dans la vie (autour de 3,5 ans pour les garçons et 9 ans pour les filles), puis par une protéinurie et une évolution vers l'IRT avant l'âge de 40 ans tandis que les femmes ont une évolution moins sévère dans la majorité des cas.
-

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- Les mutations des gènes COL4A3 et COL4A4 situés sur le chromosome 2 sont responsables de la forme de transmission autosomique récessive de la maladie, touchant 15% des patients. Dans cette forme, la maladie est aussi sévère chez les filles que chez les garçons.
 - Quelques rares cas de forme de transmission autosomique dominante ont été rapportés.
-

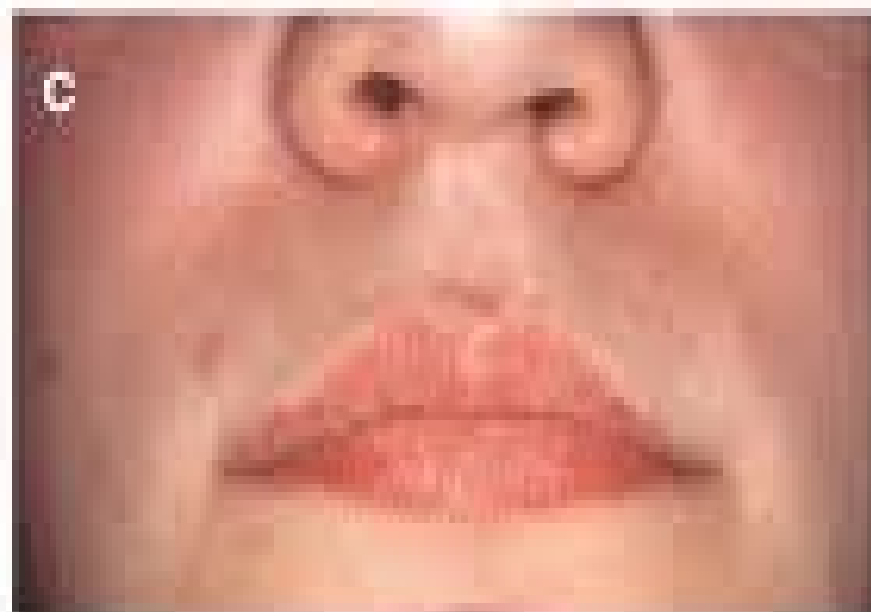
Diagnostic

- Le diagnostic de la maladie repose sur l'histoire familiale, les symptômes cliniques et les résultats de la biopsie rénale, en particulier les anomalies de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique.
 - L'étude de la fixation d'anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3, alpha 4 et alpha 5 du collagène IV au niveau du rein et de la peau permettent également de porter le diagnostic.
-

Thérapeutique

- Les patients adultes conservent des capacités auditives, bien que certains aient besoin d'un appareillage auditif.
 - L'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont toutes deux utilisées pour soigner les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.
 - La transplantation chez les patients atteints de syndrome d'Alport réussit.
-

MALADIE DE FABRY



ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- La maladie de Fabry est un trouble lié à l'X, multisystémique, progressif et héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides du à un déficit en alpha galactosidase A (alpha-gal A) lysosomale qui touche généralement les hommes hémizygotes.
 - La maladie se caractérise par des symptômes neurologiques (douleurs), dermatologiques (angiokératomes), rénaux (protéinurie et insuffisance rénale), cardiovasculaire (cardiomyopathie et arythmie), cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires (AVC).
 - La maladie de Fabry est pan-ethnique avec une incidence annuelle estimée à 1/100 000.
 - Sa prévalence est estimée entre 1 et 5 pour 100 000 individus mais sa vraie prévalence pourrait être sous-estimée.
-

Diagnostic

- **Les symptômes cliniques** (des douleurs aiguës et chroniques, à type de brûlures, et des paresthésies) apparaissent en règle générale chez l'enfant, typiquement de quatre et dix ans.
 - Les signes fréquents sont des diarrhées, des nausées, des vomissements, une hypohydrose, des lésions cutanées et cornéennes.
 - Par la suite, des manifestations cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, troubles du rythme) et des manifestations cérébro-vasculaires (AVC et accidents ischémiques transitoires), associées à une détérioration progressive de la fonction rénale, sont très fréquentes.
 - Les femmes hétérozygotes sont souvent symptomatiques, avec une sévérité variable des symptômes.
 - Certains patients peuvent avoir une forme atypique ou à début tardif à prédominance cardiaque ou rénale.
-

Fabry Disease is a Fatal Genetic Disorder that Affects Multiple Organ Systems

Leading Causes of Death

TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (TIA) & STROKE¹

HEART DISEASE²

- Irregular heartbeat (fast or slow)
- Heart attack or heart failure
- Enlarged heart

KIDNEY DISEASE³

- Protein in the urine
- Decreased kidney function
- Kidney failure

Life-Limiting Symptoms

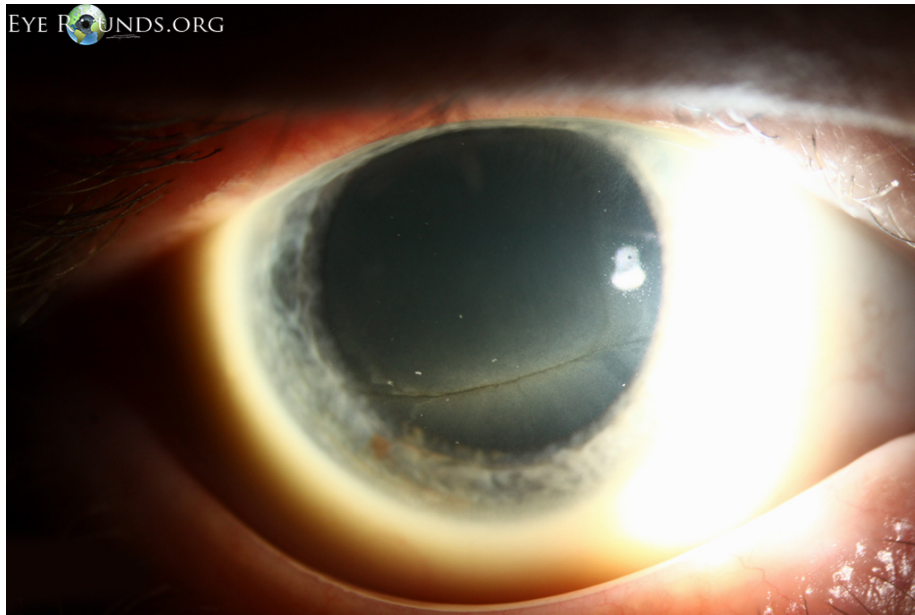
GASTROINTESTINAL³

- Nausea, vomiting, cramping, and diarrhea
- Pain/bloating after eating, feeling full
- Constipation
- Difficulty managing weight

Key Facts

- Deficiency of α -Gal A enzyme leading to GL-3 accumulation
- >800 known mutations
- 5-10K diagnosed WW (51% female/49% male⁴)
- Newborn screening studies suggest prevalence of ~1:1000 to ~1:4000





Diagnostic

- Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit en alpha-gal A chez l'homme hémizygote.
 - La mesure d'activité enzymatique chez l'hétérozygote n'est souvent pas concluante à cause de l'inactivation aléatoire du chromosome X, ce qui rend l'analyse moléculaire souvent nécessaire chez la femme.
 - Le diagnostic prénatal, possible par mesure d'activité enzymatique ou par analyse moléculaire sur des cellules trophoblastiques ou amniotiques, n'est, pour des raisons éthiques, envisagé que pour les foetus mâles.
-

Thérapeutique

- Un traitement spécifique de la maladie par enzymothérapie substitutive (ETS) par l'alpha-gal A recombinante humaine a été développé et des études d'efficacité et de tolérance à long terme sont en cours.
 - Le traitement conventionnel comporte le soulagement de la douleur par des antalgiques, la néphroprotection par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, le traitement anti-arythmique et, en cas d'insuffisance rénale terminale la dialyse et la greffe rénale.
-

Cystinurie



Génétique et mécanismes responsables de la maladies

- La cystinurie est l'une des principales causes de lithiase (c'est-à-dire de calcul) rénale héréditaire.
 - La cystinurie est une maladie héréditaire dont le mode de transmission est **autosomique récessif**.
 - Deux gènes peuvent être en cause : soit *SLC3A1* sur le chromosome 2 soit *SLC7A9* sur le chromosome 19, qui codent tous deux des protéines qui sont des transporteurs présents dans les cellules du tubule rénal (et du tube digestif) et qui transportent la cystine et les acides aminés dit di-basiques (cystine, lysine, ornithine, arginine) depuis les tubules rénaux (ou le tube digestif), vers le sang.
-

Génétique et mécanismes responsables de la maladie

- La cystine est très peu soluble dans l'urine, son élimination excessive aboutit à la formation de calculs, qui sont la seule conséquence pathologique de ce trouble .
 - La maladie est due à la présence d'une mutation sur chacune des deux copies (d'origine maternelle et d'origine paternelle) de l'un de ces gènes.
 - Lorsque les 2 mutations affectent le gène *SLC3A1*, la cystinurie est dite de *type A* ; si c'est le gène *SLC7A9*, on parle de *type B*.
-

Diagnostic

- Le diagnostic du type de mutation par l'étude de l'ADN des patients par les techniques de biologie moléculaire, est utile pour conduire l'enquête familiale(en particulier dans la fratrie des sujets atteints)
 - En effet la sévérité de la maladie (âge de survenue des calculs, sévérité de la maladie lithiasique) peut être très variable d'un patient à l'autre, même dans une même famille.
 - C'est la raison pour laquelle, même en l'absence de diagnostic moléculaire, un dosage de cystinurie et une échographie rénale doivent être réalisés chez tous les membres de la fratrie, même asymptomatiques, afin de mettre en route, le cas échéant, un traitement préventif de la lithiase.
-

Diagnostic

- Les calculs de cystine sont révélés avant 20 ans dans plus de 80% des cas, et doivent être recherchés devant tout calcul du sujet jeune, surtout si les calculs sont multiples, bilatéraux ou récidivants.
 - La cystinurie est responsable de 5 à 10 % des lithiases de l'enfant. Les calculs de cystine sont peu radio-opaques (c'est-à-dire sont d'un blanc assez pâle sur les radios d'abdomen), mais toujours bien visibles en échographie.
-

Oxalose

(Hyperoxalurie primitive)



ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- C'est une maladie génétique « **autosomique récessive** »
 - Il existe deux formes de la maladie qui sont associées à des mutations dans deux gènes différents.
 - **L'hyperoxalurie primitive** de **type 1 (HP1)**, la plus fréquente et la plus grave, est causée par le déficit d'une enzyme hépatique, l'**AGT** (alanine glyoxylate aminotransférase); l'absence de celle-ci empêche la transformation du glyoxylate en glycine, et conduit à une surproduction d'oxalate , qui est excrété dans les urines sous forme d'oxalate de calcium ; celui-ci étant insoluble dans l'urine et les tissus, forme des calculs et se dépose sous forme de cristaux dans les reins, puis dans les autres organes.
-

ÉPIDÉMIOLOGIE – GÉNÉTIQUE

- Les autres formes d'hyperoxalurie primitive, de **type 2 (HP2)**, due au déficit d'une autre enzyme (glyoxylate/hydroxypyruvate réductase, **GR/HPR**), ou de **type 3** récemment décrit, sont beaucoup plus rares et ne semblent pas se compliquer de dépôts généralisés d'oxalates.
-

Diagnostic

- L'hyperoxalurie primitive est une maladie rare (estimée à 1 cas pour 120 000 naissances en France), mais elle est plus fréquente dans les pays où les mariages consanguins sont habituels.
 - Elle se révèle habituellement dans l'enfance.
-

Diagnostic

- Dans la majorité des cas, la maladie se manifeste par une lithiase rénale, révélée par des douleurs abdominales , des hématuries, ou une infection urinaire.
 - L'échographie rénale, systématique devant ces symptômes, montre la présence de dépôts calciques dans les voies urinaires ou déjà dans le tissu rénal (néphrocalcinose).
 - Une radiographie simple de l'abdomen confirme la nature calcique et la localisation des dépôts, souvent déjà multiples et bilatéraux .
 - L'analyse d'un calcul éventuellement éliminé ou enlevé, ou des cristaux présents dans les urines (cristallurie), montre qu'il s'agit d'oxalate de calcium monohydraté
-

Diagnostic

- Dans 10% des cas environ (forme infantile), la maladie se révèle dans la première année de vie par une insuffisance rénale très précoce, et l'échographie et la radiographie montrent des reins déjà presque entièrement calcifiés (néphrocalcinose diffuse).
- Devant toute lithiase ou néphrocalcinose chez un enfant, le dosage de l'oxalurie doit être réalisé **systématiquement**, si possible sur les urines des 24 heures, ou chez le petit enfant sur un échantillon d'urines où l'on étudiera le rapport d'excrétion de l'urine et de la créatinine.
- L'élimination quotidienne d'oxalates (oxalurie) ne doit pas dépasser 0,5 mmol par 24 heures chez un adulte.

Diagnostic

- le moyen le plus simple d'affirmer le diagnostic est la recherche de mutation du gène **AGTX** (et éventuellement du gène **GR/HPRX**) , à partir d'un simple prélèvement de sang pour étude de l'ADN.
 - En effet la mise en évidence du déficit enzymatique en **AGT** (ou en **GD/HPR**) ne peut se faire que sur une biopsie de foie, examen beaucoup plus lourd rarement indiqué actuellement.
 - Le diagnostic génétique prénatal, à partir de l'ADN fœtal recueilli par prélèvement de trophoblaste vers la 12ème semaine de grossesse, n'est possible que si les mutations du gène ont été retrouvées préalablement chez un enfant atteint dans la fratrie.
-

Conclusion

Conclusion

- La néphro-génétique a montré que certaines maladies observées dans l'enfance pouvaient avoir leur contrepartie chez l'adulte sous la forme de néphropathies à révélation tardive, dont la nature et le mécanisme étaient jusqu'à présent inconnus.
 - Une place particulière du conseil génétique qui consiste à informer le(la)patient(e) (et sa famille) du caractère héréditaire de sa maladie, de son mode de transmission et de son évolution; Le néphrologue doit donc être à l'origine de ce conseil.
-

Conclusion

- Les tests moléculaires à la recherche de la mutation peuvent être précieux pour établir le statut génétique de certains membres de la famille, par exemple des femmes potentiellement vectrices dans les maladies liées à l'X.
 - Malgré les progrès des techniques, la détection des mutations dans certaines maladies reste longue, coûteuse, d'application difficile pour le diagnostic courant,
-

