



Hyperoxalurie primitive de type 1: Particularités cliniques, génétiques et évolutive chez l'enfant Tunisien

Primary hyperoxaluria type 1: Clinical, genetic, and evolutionary characteristics in Tunisian children

Abir Boussetta^{1,5}, Manel Jellouli^{1,5}, Rihab Fatnassi^{1,5}, Rym Maamouri^{2,5}, Asma Omezzine³, Ridha Mrad^{4,5}, Taher Gargah^{1,5}

1. Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Service d'ophtalmologie, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie
3. Service de biochimie, Hôpital Sahloul, Tunisie
4. Service de maladies héréditaires et congénitales, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
5. Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: Trois types d'hyperoxaluries primitives existent, le type 1 est considéré comme le plus grave.

Objectif: Analyser les particularités cliniques, génétiques et évolutives de l'hyperoxalurie primitive de type 1 à début pédiatrique.

Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive ayant inclus les enfants tunisiens âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic sur une période de 27 ans (1er Janvier 1996-31 Décembre 2022).

Résultats: Trente-cinq patients ont été inclus, l'âge moyen était de 4,1 ans. Les circonstances de découverte de la maladie étaient dominées par la néphrolithiase et l'insuffisance rénale terminale. La créatinine sanguine moyenne était de 225,42 $\mu\text{mol/l}$. Cinq mutations ont été identifiées, dominées par la mutation p.Ile244Thr. La néphrocalcinose, l'intervention chirurgicale, une créatinine $\geq 57 \mu\text{mol/l}$ étaient prédictives d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. La forme infantile était prédictive de décès.

Conclusions: Un dépistage de la maladie permettrait d'améliorer le pronostic de cette pathologie

Mots clés: Enfant, Hyperoxalurie primitive, Gène AGXT, Insuffisance rénale chronique, Mortalité.

ABSTRACT

Introduction: There are three types of primary hyperoxaluria, with type 1 considered the most severe.

Aim: To analyze the clinical, genetic, and evolutionary characteristics of type 1 primary hyperoxaluria with pediatric onset.

Methods: This was a retrospective, descriptive study that included Tunisian children under the age of 18 at the time of diagnosis over a period of 25 years (January 1, 1996, to December 31, 2022).

Results: Thirty-five patients were included, with a mean age of 4.1 years. The most common presenting circumstances of the disease were nephrolithiasis and end-stage renal failure. The average serum creatinine level was 225.42 $\mu\text{mol/l}$. Five mutations were identified, with the p.Ile244Thr mutation being the most prevalent. Nephrocalcinosis, surgical intervention, and a creatinine level $\geq 57 \mu\text{mol/l}$ were predictive of progression to end-stage renal failure. The infantile form was predictive of mortality.

Conclusions: Screening for the disease would improve the prognosis of this condition.

Key words: Children, Primary hyperoxaluria, AGXT gene, Chronic kidney failure, Mortality

Correspondance

Abir Boussetta

Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Email: abir.boussetta@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

Les hyperoxaluries primitives (HP) sont un groupe de maladies héréditaires à transmission autosomique récessive (TAR), résultant d'un trouble inné du métabolisme hépatique du glyoxylate et responsable d'une production excessive d'oxalate et d'une excrétion urinaire accrue de celui-ci [1]. Ce désordre entraîne une précipitation de l'oxalate hautement insoluble sous forme de cristaux d'oxalate de calcium au niveau rénal entraînant une néphrocalcinose, des lithiases urinaires (LU) récidivantes avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) [1,2]. Lorsque la fonction rénale est altérée, l'élévation de l'oxalémie est à l'origine d'une oxalose systémique [2]. A ce jour, trois formes génétiques ont été décrites : les hyperoxaluries de type 1(HP1), de type 2(HP2) et de type 3(HP3) [2]. L'hyperoxalurie primitive de type 1 (OMIM : 259900) est la forme la plus fréquente, représentant environ 80% des cas atteints d'HP [3]. Elle est due à un déficit en alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) au niveau des peroxysomes hépatiques ou à une perte de fonction de l'enzyme secondaire à une délocalisation de sa production dans la mitochondrie [2]. L'HP1 résulte d'une mutation du gène AGXT (OMIM : 604285) codant pour l'AGT localisé sur le chromosome 2 dans la région 2q37.3 [2]. L'incidence de l'HP1 est variable selon les pays, elle est de 1/100000 naissances en Europe et aux états unis et sa prévalence est estimée à 1-3 cas/million d'habitants [4]. Elle est plus fréquente dans les populations où le taux de consanguinité est élevé comme la Tunisie [5]. La prévalence des autres types est mal connue, mais elle est plus faible que celle de l'HP1 [4]. La maladie est caractérisée par une hétérogénéité phénotypique allant de la forme infantile dont l'expression clinique est la plus sévère à la forme adulte qui revêt toutes les formes cliniques et évolutives [4]. Il s'agit d'une maladie potentiellement grave représentant 1 à 2% des cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) pédiatrique dans les pays développés [5]. Cette prévalence s'élève à 10% dans les pays où le taux de consanguinité est élevé [5]. Contrairement aux pays développés où l'épidémiologie de la maladie est bien connue, on ne dispose pas en Tunisie de données épidémiologiques exactes. Une étude Tunisienne récente a rapporté 25 patients ayant une HP1 [6]. Malgré sa rareté, la maladie est relativement fréquente en Tunisie comme dans les pays où sévit une forte consanguinité avec une lourde morbi-mortalité, et un diagnostic parfois tardif du fait de sa méconnaissance par les médecins de première ligne. De ce fait, nous avons mené cette étude dont l'objectif était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des enfants atteints d'une HP1.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique menée au service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis sur 27 ans (1er Janvier 1996 au 31 Décembre 2022). Ont été inclus les enfants Tunisiens âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic de la maladie. Le diagnostic d'HP1 a été suspecté sur la base d'arguments cliniques, biologiques, des résultats d'imagerie [7,8] et confirmé par une étude moléculaire du gène AGXT pratiquée au service des maladies congénitales et héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis et au service de cytogénétique et de biologie de la reproduction

de l'hôpital Farhat Hached de Sousse. L'ADN génomique a été extrait des leucocytes du sang périphérique. La méthode utilisée était une PCR-séquençage. Les patients retenus étaient porteurs d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène.

Pour chaque patient, ont été relevés les données suivantes : données démographiques et épidémiologiques, âge au moment du diagnostic de l'HP1, circonstances du diagnostic de la pathologie, données cliniques initiales, données biologiques y compris le résultat de la cristallurie, du bilan de lithiase (oxalurie, glycolaturie, oxalémie, cristallurie), Les résultats de ces dosages étaient interprétés selon l'âge [9]. Les résultats des examens radiologiques (présence de LU radio-opaques et/ou de néphrocalcinose à l'échographie pelvi-abdominale) ont été précisés. On a également relevé la notion d'intervention sur l'appareil urinaire, l'évolution de la fonction rénale, et le traitement médical prescrit reposant sur une hyperhydratation à raison de 3l/m²/24h répartis sur le nyctémère, les inhibiteurs de la cristallisation (Pyridoxine (vitamine B6), les citrates, le magnésium) [10]. La réponse à la pyridoxine a été évaluée systématiquement par la diminution de l'oxalurie d'au moins 30% au bout de 1 mois de traitement par la vitamine B6. Trois formes ont été individualisées en fonction de l'âge de début de la maladie : la forme infantile (début avant 1 an), la forme juvénile (début de 1 à 10 ans) et la forme tardive (début de 11 à 18 ans) [11,12]. La clairance de la créatinine était calculée par la formule de Schwartz modifiée en 2009 [9], la maladie rénale chronique (MRC) était classée en 5 stades selon la classification KDIGO de 2012 [13].

Nous avons exclu de notre étude les patients ayant un tableau clinico-biologique et radiologique suggérant une HP1, mais chez lesquels une mutation du gène AGXT n'a pas été retrouvée. Nous avons utilisé le logiciel IBM SPSS version 20, pour la saisie et le traitement de nos données. Les résultats sont exprimés en pourcentage ou en moyenne en fonction des variables étudiées. Les valeurs de p étaient bilatérales et une valeur de p<0,05 était considérée comme statistiquement significative dans tous les tests statistiques.

RÉSULTAT

L'étude génétique était faite chez 50 patients, elle a permis de poser le diagnostic d'HP1 chez 70% (n=35) des patients appartenant à 23 familles différentes. Il s'agissait de 19 filles et de 16 garçons (sex-ratio G/F :0,84). L'incidence moyenne était de 2,8 cas par an, avec un âge moyen de 4,1 ans (extrêmes : 0 et 13 ans). Les circonstances de découverte de la maladie étaient dominées par la LU et l'IRCT dans 10 cas chacune. Le diagnostic était posé en anténatal dans deux cas devant la présence d'un cas index. Le taux moyen de la créatinine sanguine était de 225,15±342,12 µmol/l avec une médiane de 51 µmol/l (extrêmes : 29 µmol/l et 2180 µmol/l). La médiane du DFG était de 58,2±25,7 ml/min/1,73m²SC (extrêmes : 2 ml/min/1,73m²SC et 158 ml/min/1,73m²SC).

Le tableau 1 illustre les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, et radiologiques de nos patients. La fréquence allélique de l'allèle mineur chez nos patients HP1 était de 26/33. Cinq mutations du gène AGXT ont été identifiées dans la population d'étude. Elles étaient dominées par la mutation p.Ile244Thr chez 26 patients appartenant à 14 familles.

Tableau 1. Caractéristiques des patients lors de la présentation initiale

Variables	Résultats
Variables qualitatives	
Genre	
- Fille	- 19(54,2%)
- Garçons	- 16(45,7%)
Consanguinité	- 30/35 (85,7%)
Age moyen (années)	- 4,1 ans (0-13 ans)
Circonstances de diagnostic :	
- LU	- 10 (28,6%)
- IRT	- 10 (28,6%)
- Néphrocalcinose	- 7 (20%)
- Dépistage familial	- 5 (14,3%)
- DPN	- 2 (5,7%)
- LU+néphrocalcinose	- 1 (2,85%)
Echographie rénale :	
- Néphrocalcinose	- 14(40%)
- Néphrocalcinose+LU	- 12(34,3%)
- LU	- 6(17,1%)
- Normale	- 3(8,6%)
Formes cliniques	
- Forme infantile	- 13(39%)
- Forme juvénile	- 19(54,3%)
- Forme tardive	- 3(8,6%)
Cristallurie	
- Whewellite (C1)	- 30(85,7%)
- Whewellite(C1)+Weddellite(C2)	- 3(8,5%)
Analyse morpho-constitutionnelle du calcul	
- Type Ic	- 11/11(100%)
Variables quantitatives	
Variables	- Myenne ± écart-type
Créatinine moyenne(µmol/l)	- 225,15±342,12 (29-2180)
DFG (ml/mn/1,73m ² SC)	- 58,2±25,7 (2-158)
Bilan de lithiase :	
- Oxalurie(mmol/L/24h)	- 1,28±0,5 (0,22-2,63)
- Oxalurie/créatininurie(mmol/mmol)	- 0,59 ± 1(0,08-1,68)
- Oxalémie (µmol/l)	- 34 ± 72 (5-212)
- Glycolaturie (µmol/l)	- 1075±178 (750-1200)

LU : Lithiase urinaire ; IRT : Insuffisance rénale terminale ; DPN : Diagnostic prénatal ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ;

Le tableau 2 illustre les caractéristiques des patients AGXT+ selon la mutation identifiée. Les patients diagnostiqués avant le stade 5 de la MRC étaient mis sous traitement conservateur reposant sur une hyperhydratation répartie sur le nyctémère, le phosphate de pyridoxine, le citrate de potassium, et le magnésium.

Tableau 2. Caractéristiques des patients AGXT+ selon la mutation

	p.Ile244 Thr	p.G190 R	c.33_34 insC	c.406_410 dup	p.R360 Q
Genre					
Masculin	12/26	3/5	1/2	-	-
Féminin	14/26	2/5	1/2	1	1
Age					
<1an	11/26	1/5	-	-	1/1
≥1 an	15/26	4/5	2/2	1/1	-
Age moyen (an)	8,03 ± 3,35	5,5 ± 4,7	7,5	6	0,5
Circonstances de découverte					
LU	6	3	-	1	-
Néphrocalcinose	5	-	2	-	1
IRT	8	2	-	-	-
Dépistage	5	-	-	-	-
DPN	2	-	-	-	-
IRT					
Non	18/26	3/5	2/2	1/1	1/1
Oui	8/26	2/5	-	-	-
Oxalates urinaires (moyenne en mmol/l/24h)	1,26 ± 0,66	1,2 ± 0,9	1,26	1,16	2,3
Radiologie					
LU	12/26	4/5	-	1/1	-
Néphrocalcinose	18/26	5/5	2/2	1/1	1/1
Atteinte systémique	5/26	2/5	-	1/1	-
Evolution:					
IRT	3/16	2/3	-	1	-
Décès	7/26	1/4	-	-	-

LU : Lithiase urinaire ; IRT : Insuffisance rénale terminale ; DPN : Diagnostic prénatal

Une réponse à la pyridoxine était observée dans 78% des cas, il s'agissait de patients porteurs de la mutation p.Ile244Thr dans 70% des cas. L'IRT était notée dans 16 cas (45,7%), les facteurs prédictifs de l'évolution vers l'IRT sont représentés par le tableau 3.

Tableau 3. Facteurs prédictifs d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale

Facteurs	P value	Test U de Mann-Whitney
Créatinine sanguine>57µmol/l	0,036	0,011
Age de découverte	0,995	-
Oxalate urinaire	0,422	-
Facteurs	p	OR [Intervalle de confiance95%]
Genre	0,586	1,429[0,39-5,16]
Antécédents familiaux d'HP	0,38	1,93[0,43-8,5]
Intervention urologique	0,036	5,4[0,85-34,2]
Circonstances de découverte	0,33	2,28[0,41-12,56]
Néphrocalcinose	0,043	4,35[0,9-19,1]
Haplotype mineur	0,41	2,25[0,3-16,41]

Une oxalose a compliqué l'évolution de l'HP1 dans 45,7% des cas, impliquant plusieurs organes chez un même patient dans 5/35 cas, tous avaient la forme infantile. L'atteinte ophtalmologique était présente chez 8 patients (Figure 1), tous ces patients étaient asymptomatiques et le diagnostic était fait par un dépistage systématique lors du suivi des patients. L'atteinte hématologique était retrouvée chez 5 malades, l'atteinte ostéoarticulaire était présente dans 7 cas avec des fractures pathologiques dans 2 cas.

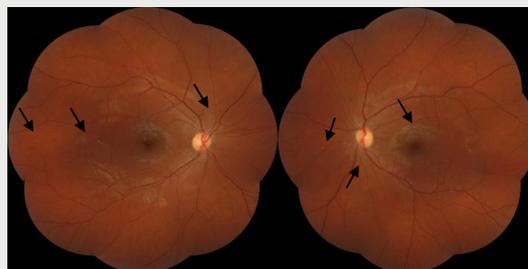


Figure 1. Photographies du fond d'œil montrant des dépôts cristallins rétinien bilatéraux situés au pôle postérieur et à la périphérie (Flèches) chez une patiente porteuse de la mutation

Une cardiomyopathie oxalique était présente chez une patiente porteuse de la mutation c.406_410 dup. Des calcifications cérébrales étaient diagnostiquées chez une patiente devant des céphalées chroniques (Figure 2).



Figure 2. Macro calcifications (flèche) bilatérales des noyaux caudés et lenticulaires, de la glande pinéale, ainsi que de la substance blanche sous-corticale frontale, pariétale chez une patiente porteuse de la mutation p.Ile244Thr

Huit malades étaient décédés au total, 7/26 étaient porteurs de la mutation p.Ile244Thr et 1/4 avait la mutation p.G190R. L'âge moyen de décès était de 6,8 ans \pm 7,3 ans avec une médiane de 2,8 ans. Les causes du décès étaient un sepsis grave dans 6 cas, un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans 1 cas, et un coma chez une patiente porteuse de calcifications cérébrales diffuses. Le délai médian de décès par rapport au diagnostic était de 1,24 ans (15j ; 18 ans). L'étude univariée a montré l'existence d'une corrélation statistiquement significative entre la forme infantile et le décès chez les patients ayant une HP1 ($p=0,003$; $OR = 0,18$; $IC95\%[0,059-0,59]$).

DISCUSSION

Les HP décrites pour la première fois en 1925 ; sont un groupe de maladies rares à TAR dues à des erreurs innées du métabolisme hépatique du glyoxylate [1]. La fréquence de la maladie est difficile à estimer dans les pays à faible revenu économique comme la Tunisie du fait de l'absence d'un registre national. Nous avons trouvé une incidence annuelle de 2,8 cas par an, l'âge moyen au diagnostic chez nos patients était de 4,1 ans (extrêmes : 0 et 13 ans). Une consanguinité parentale était notée dans 85,7% des cas. La forme infantile était retrouvée dans notre série dans 13/35 cas (37%). Les circonstances de découverte de la maladie étaient dominées par la LU et l'IRT dans 28,6% des cas chacune. La mutation p.Ile244Thr appelée encore mutation maghrébine était la plus retrouvée dans notre série chez 26/35 patients. L'âge moyen de découverte de la maladie chez les patients porteurs de cette mutation était de 8,03 ans allant d'un diagnostic anténatal dans deux cas, à l'âge de 12 ans. Les patients ayant la mutation p.Ile244Thr étaient symptomatiques avant la première année de vie dans 11/26 (42,3%) cas, et l'IRT était présente d'emblée dans 10/26 cas (30,7%). L'évolution vers l'IRT toutes mutations confondues était observée dans 6/35 cas. La mortalité était de 22,9% dans notre série. Nous avons trouvé que les facteurs prédictifs d'IRT chez nos patients étaient une créatinine sanguine de base $>57\mu\text{mol/l}$, une intervention urologique et la néphrocalcinose. Par ailleurs une association statistiquement significative entre la forme infantile et la mortalité dans les HP1 ($p=0,003$) a été retrouvée. Les points forts de notre étude sont l'effectif important des patients inclus compte tenu de la rareté de la maladie, la durée du suivi ce qui a permis d'étudier le profil évolutif de la maladie et la progression dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Nous avons par ailleurs exclu les enfants ayant une HP1 très probable retenue sur la base d'arguments démographiques, biologiques et radiologiques mais n'ayant pas eu de confirmation par biologie moléculaire ce qui sous-estime nos résultats. Les limites de notre étude restent son caractère rétrospectif, monocentrique et surtout l'absence de registre national Tunisien ce qui n'a pas permis de calculer la prévalence de l'HP1 dans la population Tunisienne. Selon Chemli et al, la prévalence de l'HP en Tunisie serait de 5,5 par million d'habitants [14]. Ceci illustre la fréquence de la maladie dans notre pays comparativement aux pays occidentaux tels que l'Italie où une prévalence de 1,4 cas par million d'habitants était notée [15]. Ceci pourrait être expliqué par le taux élevé de consanguinité. L'incidence de l'HP1 varie de 0,4 à 1 pour 105 naissances vivantes selon la population étudiée, sa prévalence est de 1 à 3 pour 106 en Europe. Cette valeur est proche de celle de Chemli et al (4 ans) et Almardini et al (3ans \pm 3mois) [14,16] mais elle est plus précoce que l'âge de découverte décrit par Kamoun

et al (6 ans) [17]. Cette différence de l'âge de diagnostic de la pathologie pourrait être expliquée par l'amélioration des moyens diagnostiques et la meilleure connaissance de la maladie par les praticiens au fil du temps. La forme infantile considérée comme la plus sévère avec une progression rapide vers l'IRT aux alentours de l'âge de 3 ans [4] était présente dans 37% des cas dans notre série. Ce pourcentage est plus important que celui rapporté par la série Jordanienne (15,7%) [12] et proche de celui décrit par Chemli et al en Tunisie (40% des cas) [14]. Les LU étaient une circonstance de découverte fréquente chez nos patients, Ce qui est comparable aux séries de Mandrile et al (33%) et Sikora et al (31%) [15,18]. L'HP est responsable de 66% des cas de LU monogénique chez l'enfant selon une étude Tunisienne [19]. Il est donc obligatoire d'évoquer le diagnostic d'HP devant toute LU à fortiori si elle est récurrente. Environ 17% des patients ont évolué vers l'IRT, à la différence des données Saoudiennes (28%) [21]. Des taux comparables ont été rapportés par Almardini et al (15,7%) et Hoppe et al (11%) [16,22]. Ces différences sont vraisemblablement en rapport avec la précocité du diagnostic et de la prise en charge. À ce jour, plus de 200 mutations ont été identifiées pour le gène AGXT expliquant l'hétérogénéité de la présentation clinique [22]. La mutation p.Ile244Thr est la plus fréquente en Tunisie, elle est associée à un effet fondateur étant donné qu'elle est fortement retrouvée chez les patients d'origine Espagnole et Nord-Africaine [23-25]. Elle est moins fréquente en Europe, où elle a été identifiée chez 5,7% des cas [15]. Dans cette série, l'IRT était notée chez 71,4% des patients de moins d'un an et chez 100% des adolescents. Chez l'adulte l'atteinte semble moins sévère [26]. Une sensibilité à la pyridoxine était notée chez 78% des patients dont 70% étaient porteurs de la mutation maghrébine. Il pourrait s'agir d'une particularité de notre population tunisienne étant donné que cette mutation est réputée peu vitamino-sensible [22,27,28]. Une différence significative du taux de mortalité est décrite dans les différentes séries avec un taux plus important dans les pays en voie de développement. Cet écart entre les régions est lié principalement au retard diagnostique par manque de moyens et à l'indisponibilité des modalités et des ressources thérapeutiques dans les pays à faible revenu économique [29]. Hajji et al, ont rapporté un retard de diagnostic de plus de dix ans dans 52% des cas [6]. Nous avons trouvé que l'âge était un facteur prédictif de mortalité ($p=0,003$). En effet, l'âge est un facteur déterminant majeur dans la survie des patients HP, associé à un risque plus élevé de décès chez les nourrissons. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature [12,30,31]. La charge précoce en oxalate et l'immaturité du DFG pourraient contribuer à la gravité du tableau initial chez ces patients et à la progression rapide vers l'IRT. Ceci est amplifié par les complications de l'épuration extra-rénale (EER) chez ces enfants généralement hypotrophes. La présentation tardive, au contraire donne plus de temps pour le diagnostic et le traitement conservateur. De plus, elle permet une croissance conservée par rapport à la forme infantile, ce qui élargit les options de l'EER à l'HD et à la transplantation combinée foie-rein. Aucun patient de notre série n'a eu d'une transplantation hépatorenale. L'EER chez ces patients présente cependant des particularités, notamment la nécessité d'épurer un maximum d'oxalates. Cet objectif ne peut être atteint que par l'intensification des séances d'HD, certains auteurs recommandent des séances quotidiennes avec des filtres à membranes de haut flux associées à une DP le soir [32].

L'utilisation d'ARN interférent (Lumasiran), un traitement prometteur des patients HP1 pourrait être disponible en Tunisie dans les mois à venir, mais reste un traitement assez coûteux pour les pays en voie de développement. Le Lumasiran étant un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) en ciblant l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène de l'hydroxyacide oxydase 1 (HAO1) dans les hépatocytes par interférence ARN. La diminution des taux de l'enzyme GO réduit la quantité de glyoxylate disponible, un substrat pour la production d'oxalate [33].

Au terme de cette étude, nous recommandons de sensibiliser les praticiens de première ligne afin d'évoquer le diagnostic d'HP chez tout enfant présentant une LU et/ou une néphrocalcinose. D'adresser les patients diagnostiqués tôt aux centres spécialisés afin de garantir une prise en charge précoce et adaptée. D'insister sur l'intérêt de généraliser l'étude moléculaire et encourager le diagnostic prénatal au sein des familles à risque pour un diagnostic précoce afin d'éviter les complications graves. D'établir une politique nationale pour renforcer le processus de la transplantation d'organes. La création d'un registre national des HP pour mieux cerner l'aspect épidémiologique et les caractéristiques clinico-biologiques, génétiques et évolutives chez les patients Tunisiens pour établir une stratégie nationale de diagnostic particulièrement génétique et de prise en charge thérapeutique s'avère urgente. Enfin la prise en charge des HP doit être multidisciplinaire pour garantir la survie et une meilleure qualité de vie. Des données récentes sur l'efficacité de nouvelles thérapies, telles que les molécules chaperonnes et la thérapie génique, offrent un nouvel espoir à ces patients.

CONCLUSION

L'HP est une pathologie fréquente dans les pays à forte consanguinité, notamment en Afrique du nord et au Moyen-Orient. Elle est pourvoyeuse d'insuffisance rénale chronique en l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces. Des efforts de la communauté internationale sont nécessaires afin de faciliter l'accès de ces populations aux traitements actuels.

RÉFÉRENCES

- Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(10):1781-91.
- Bouzidi H, Majdoub A, Daudon M, Najjar MF. Primary hyperoxaluria: a review. *Nephrol Ther.* 2016;12(6):431-6.
- Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):467-75.
- Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. Primary hyperoxaluria. *Int J Nephrol.* 2011;2011:864580.
- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649-58.
- Meriam H, Bettaieb A, Kaaroud H, Ben Hamida F, Gargeh T, Mrad R, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1: Clinical, Paraclinical, and Evolutionary Aspects in Adults from One Nephrology Center. *Int J Nephrol.* 2023;2023:2874414.
- Cochat P, Hulton S, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, de Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1729-36.
- Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* 2019;96:1389-99.
- Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009;75(12):1264-71.
- Hoppe B, Martin-Higueras C. Improving Treatment Options for Primary Hyperoxaluria. *Drugs.* 2022;82(10):1077-1094.
- Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, et al. Primary hyperoxaluria]. *Nephrol Ther.* 2011;7(4):249-59.
- Fadel FI, Kotb MA, Abdel Mawla MA, Hasanin RM, Salem AM, Fathallah MG. Primary hyperoxaluria type 1 in children: Clinical classification, renal replacement therapy, and outcome in a single centre experience. *Ther Apher Dial.* 2022;26(1):162-170.
- Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J, et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pédiatr.* 2016;23(11):1191-200.
- Chemli J, Abdennabi H, Zorgati M, Abdelhak S, Nabli N, Abroug S, et al. Primary hyperoxaluria in children in central Tunisia. *Tunis Med.* 2007;85(6):513-8.
- Mandriole G, Pelle A, Sciannameo V, Benetti E, D'Alessandro MM, Emma F, et al. Primary hyperoxaluria in Italy: the past 30 years and the near future of a (not so) rare disease. *J Nephrol.* 2022;35(3):841-50.
- Almardini RI, Alfarah MG, Salaita GM. The clinical pattern of primary hyperoxaluria in pediatric patient at Queen Rania Abdulla children hospital. *Arab J Nephrol Transplant.* 2014;7(2):119-23.
- Kamoun A, Daudon M, Zghal A, Lasram L, Ben Maiz H, Belkahia C, et al. Hyperoxalurie primitive: l'expérience tunisienne à propos de 24 cas. *Néphrologie.* 1997;18(2):59-64.
- Sikora P, Zaniew M, Grenda R, Jobs K, Rubik J, Zawadzki J, et al. Still diagnosed too late and under-recognized? The first comprehensive report on primary hyperoxaluria in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(12):1053-63.
- Boussetta A, Karray A, Abida N, Jellouli M, Gargah T. Monogenic urinary lithiasis in Tunisian children: 25 years' experience of a referral center. *Tunis Med.* 2022;100(5):410-415.
- Alfadhel M, Umair M, Alghamdi MA, Al Fakeeh K, Al Qahtani AT, Farahat A, et al. Clinical and molecular characterization of a large primary hyperoxaluria cohort from Saudi Arabia: a retrospective study. *Pediatr Nephrol [En ligne].* Nov 2022 [Consulté le 25 jan 2023]; [10 pages]. Disponible à l'URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-022-05784-y#citeas>
- Hoppe B, Latta K, Von Schnakenburg C, Kemper MJ. Primary hyperoxaluria – the German experience. *Am J Nephrol.* 2005;25(3):276-81.
- Mandriole G, Beck B, Acquaviva C, Rumsby G, Deesker L, Garrelfs S, et al. Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):625-34.
- Soliman NA, Elmonem MA, Abdelrahman SM, Nabhan MM, Fahmy YA, Cogal A, et al. Clinical and molecular characterization of primary hyperoxaluria in Egypt. *Sci Rep.* 2022;12(1):15886.
- Rhuma NR, Fituri OA, Sabei LT. Mutational analysis of AGXT gene in Libyan children with primary hyperoxaluria type 1 at Tripoli children hospital. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(1):30-8.
- Boualla L, Tajir M, Oulahiane N, Lyahyai J, Laarabi FZ, Chafai Elaloui S, et al. AGXT gene mutations and prevalence of primary hyperoxaluria type 1 in Moroccan population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(11):623-8.
- Mbarek IB, Abroug S, Omezzine A, Zellama D, Achour A, Harbi A, et al. Selected AGXT gene mutations analysis provides a genetic diagnosis in 28% of Tunisian patients with primary hyperoxaluria. *BMC Nephrol.* 2011;12:25.
- Nagara M, Tiar A, Ben Halim N, Ben Rhouma F, Messaoud O, Bouyacoub Y, et al. Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia: implication for diagnosis in North Africa. *Gene.* 2013;527(1):316-20.
- Medina PG, Román LE. Importance of assessing compliance with conservative treatment of primary hyperoxaluria Type 1: a case report of a patient with I244T/c.969-3C>G mutation. *Perm J.* 2020;24:19.
- Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194-211.
- Harambat J, Van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton SA, Cerkauskiene R, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):458-65.
- Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, Abdelaziz H, Helmy R, Ghanim K, et al. Clinical spectrum of primary hyperoxaluria type 1: experience of a tertiary center. *Nephrol Ther.* 2017;13:176-82.
- Groothoff JW, Metry E, Deesker L, Garrelfs S, Acquaviva C, Almardini R, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(3):194-211.
- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1216-1226.