

# INFORMATION POUR LES PATIENTS



# MALADIE DE DENT



# MALADIE DE DENT



## **Coordinateur du projet:**

Prof. Franz Schaefer  
Hôpital universitaire de Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 130.3  
D-69120 Heidelberg  
Tél: +49 (0)6221/56-34191  
Courriel: [contact@erknet.org](mailto:contact@erknet.org)

## **Association de patients:**

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

## **Responsable de l'engagement des patients:**

Vera Cornelius-Lambert  
Courriel: [patients@erknet.org](mailto:patients@erknet.org)

## **Visitez notre site web et abonnez-vous à notre bulletin d'information à l'adresse:**

[www.erknet.org/patients/fr](http://www.erknet.org/patients/fr)

## **Suivez-nous sur Twitter:**

@EuRefNetwork



# TABLE DES MATIÈRES

<b>QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE DENT</b>	<b>4</b>
Pourquoi mon enfant est-il atteint de la maladie de Dent?	5
Le saviez-vous?	6
<b>GENETIQUE, OU L'HÉRÉDITÉ DE LA MALADIE DE DENT</b>	<b>6</b>
Génétique, concepts de base	8
Maladie de Dent de type 1, 2, 3	10
<b>SYMPTÔMES</b>	<b>11</b>
Protéinurie de bas poids moléculaire	12
Hypercalciurie	13
Néphrocalcinose et calculs rénaux (néphrolithiase)	13
Hématurie	14
Syndrome de Fanconi	14
Insuffisance rénale chronique	15
Autres symptômes	15
<b>DIAGNOSTIC</b>	<b>16</b>
La maladie de Dent peut-elle être confondue avec une autre maladie?	17
<b>TRAITEMENT</b>	<b>19</b>
A. Mesures préventives/prévention des calculs rénaux	20
B. Traitement symptomatique des calculs rénaux	22
C. Traitement de l'insuffisance rénale chronique	22
D. Perspectives pour le traitement	23
E. Urgences	24
F. Soins préopératoires	24
G. Prise en charge psychologique	24
<b>PRONOSTIC</b>	<b>25</b>
<b>AIDE COMPLÉMENTAIRE</b>	<b>25</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>26</b>
<b>RÉFÉRENCES</b>	<b>28</b>
<b>CONTACT</b>	<b>31</b>
<b>CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ</b>	<b>31</b>



## QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE DENT?

La **maladie de Dent** est une maladie rénale congénitale rare qui entraîne l'apparition de calculs rénaux et, est souvent associée à une insuffisance rénale. Les symptômes apparaissent généralement pendant l'enfance, mais peuvent aussi passer inaperçus jusqu'à l'âge adulte.

La principale caractéristique de la maladie est l'apparition de petites **molécules de protéines dans l'urine**, associée à une **hypercalciurie**, c'est-à-dire une excrétion accrue de calcium dans l'urine, la formation de dépôts de calcium dans les reins (**néphrocalcinose**) et des épisodes récurrents de calculs rénaux (**lithiases rénales**). Les problèmes rénaux progressifs

conduisent souvent à une insuffisance rénale à l'âge adulte.

Parmi les caractéristiques les moins courantes, on trouve le **rachitisme**, c'est-à-dire les déformations osseuses secondaires aux troubles du métabolisme phosphocalcique, et les **troubles de la croissance**.

La maladie ne touche généralement que les hommes, car son hérédité est associée au chromosome sexuel (voir ci-dessous).

L'incidence de la maladie pourrait être sous-estimée en raison de l'absence de plaintes chez de nombreux patients. La maladie est souvent diagnostiquée trop tard, avec une fonction rénale altérée.

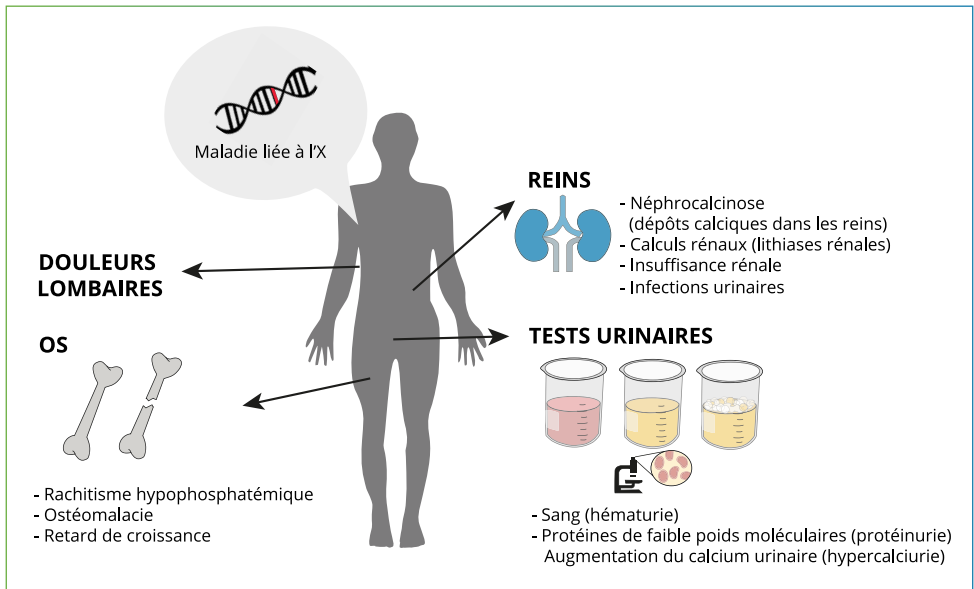


Figure 1. Caractéristiques schématiques de la maladie de Dent.

## Pourquoi mon enfant est-il atteint de la maladie de Dent?

La maladie de Dent est une maladie congénitale, **monogénique**, ce qui signifie que son apparition est due à la mutation d'un seul gène spécifique (dans ce cas, le gène **CLCN5** ou le gène **OCRL1**) et qu'elle appartient au groupe des maladies appelées tubulopathies.

**Les tubulopathies** sont des maladies dans lesquelles une anomalie affecte les tubules des reins (voir ci-dessous). On distingue les tubulopathies proximales et distales ou mixtes, en fonction du segment qui est touché.

Dans la maladie de Dent, le défaut d'action affecte principalement le tubule proximal. Dans ces segments des tubules, de nombreuses substances qui ont été filtrées dans les glomérules (filtres rénaux) sont réabsorbées parce que l'organisme en a encore besoin. Les gènes **CLCN5** et **OCRL1** codent pour des enzymes spécifiques qui sont nécessaires à la réabsorption de protéines de faible poids moléculaire et de minéraux tels que le potassium, le phosphate, le calcium et le bicarbonate.

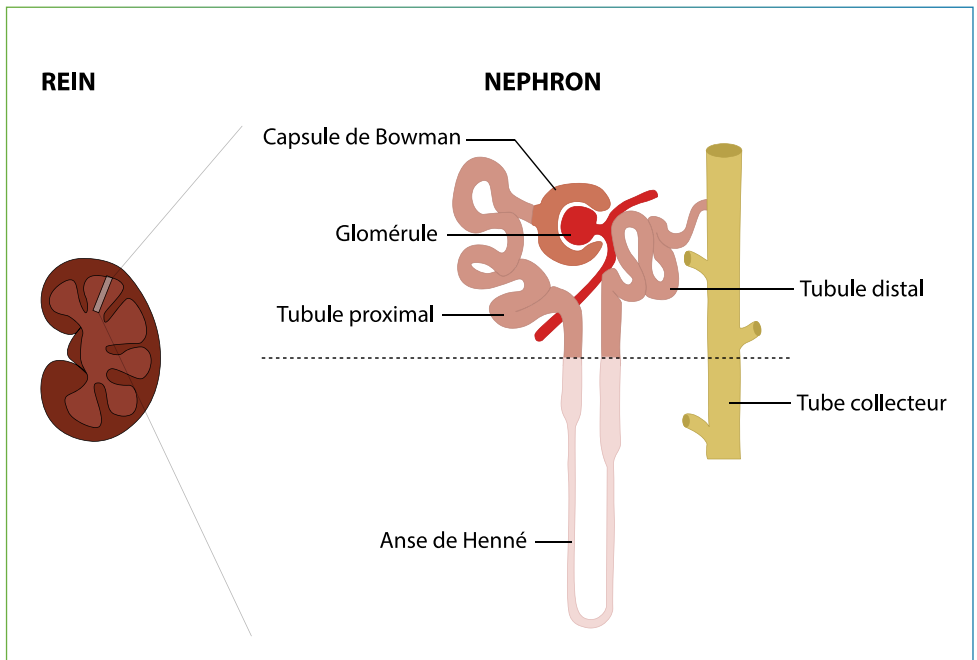


Figure 2. Structure du néphron, d'après Infokid.org.uk

# MALADIE DE DENT

## LE SAVIEZ-VOUS?



La tâche principale des reins est d'éliminer l'excès d'eau et les déchets de l'organisme en produisant de l'urine. Chaque rein contient en moyenne un million de néphrons, chacun étant constitué d'un filtre (glomérule) et d'un tube appelé tubule.

**Dans le glomérule**, l'urine primaire est formée par la filtration du sang circulant. Ces filtres sont imperméables aux cellules sanguines et aux grosses protéines.

Les tubules sont nécessaires pour recycler les substances qui ont été filtrées dans les glomérules mais qui sont utiles à l'organisme, telles que l'eau, les électrolytes (comme le sodium, le chlorure, le potassium, le calcium, le magnésium, le phosphore et bien d'autres), le glucose, les acides aminés et les protéines. Ils régulent également l'homéostasie acido-basique. Ces processus sont nécessaires pour maintenir un équilibre des substances chimiques de l'organisme.

Chez un adulte, les reins filtrent environ 150 litres d'eau par jour, dont 99 % sont réabsorbés dans les tubules, laissant environ 1,5 litre d'urine. Ceci est possible grâce au fait que les tubules rénaux ont une longueur totale de **80 km!**

Les tubules se composent des segments suivants : le tubule proximal, l'anse de Henle, le tubule distal et le canal collecteur. L'essentiel de la réabsorption a lieu dans les **tubules proximaux**.

Les reins produisent également des hormones qui affectent le fonctionnement d'autres organes. Par exemple, l'hormone qui stimule la production de globules rouges. D'autres hormones produites par les reins contribuent à réguler la pression artérielle et à contrôler le métabolisme du calcium.



## LA GÉNÉTIQUE, OU L'HÉRÉDITÉ DE LA MALADIE DE DENT

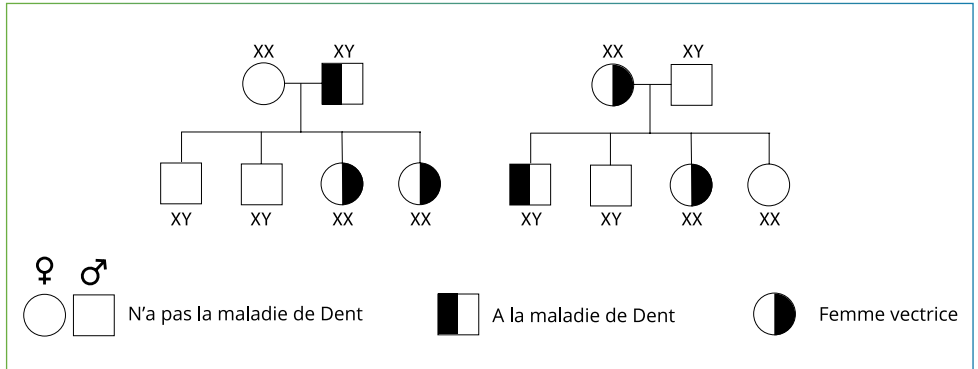
La cause de la maladie est une mutation d'un seul gène *CLCN5* ou *OCRL1*. Ces deux gènes sont situés sur le chromosome sexuel X, de sorte que l'hérédité de ces mutations et de la maladie est liée au sexe.

Chez l'homme, chaque cellule du corps contient un chromosome X et un chro-

mosome Y, tandis que chez la femme, il y a deux chromosomes X.

La maladie de Dent est héréditairement **liée au chromosome X**. Cela signifie qu'elle n'apparaît généralement que chez les hommes, car les femmes ont deux chromosomes X, dont l'un peut compenser le défaut d'un autre chromosome X

dit muté. La maladie ne se manifeste que si une personne n'a pas au moins un chromosome X sain, ce qui n'est pas le cas des hommes.



**Figure 3.** L'hérédité de la maladie de Dent est liée de manière récessive au chromosome X : elle ne se manifeste généralement que chez les hommes, car ceux-ci n'ont qu'un seul chromosome X et ne peuvent pas compenser en cas de besoin ; ils héritent d'un gène *CLCN5* et *OCRL1* muté de leur mère.

Les garçons héritent de la maladie de leur mère car ils reçoivent toujours le chromosome X de leur mère et le chromosome Y de leur père. Si la mère est porteuse de la mutation *CLCN5* ou *OCRL1*, il y a 50 % de chances qu'elle transmette la mutation à ses enfants des deux sexes. Cependant, les filles ne tombent pas malades car elles reçoivent un chromosome X sain de leur père. Les garçons, en revanche, se retrouvent avec un chromosome X muté car ils héritent du chromosome Y de leur père. Une femme qui possède un chromosome X affecté et un chromosome X sain est appelée « vectrice » de la maladie car elle ne présente pas de symptômes mais peut transmettre la maladie à ses enfants.

Comme un seul chromosome X actif est nécessaire, l'un des deux est inactivé chez les femmes. Il s'agit d'un événement aléatoire qui se produit dans chaque cellule du corps séparément. Ainsi, les femmes vectrices de la maladie ont un mélange de cellules mutées et non mutées. Dans certains cas, les femmes peuvent présenter une inactivation bénéfique du chromosome X, c'est-à-dire que le chromosome X affecté est réduit au silence dans la plupart des cellules. Ces femmes peuvent ne développer aucun symptôme de la maladie ou seulement des symptômes très légers. Dans d'autres cas, les femmes peuvent présenter une inactivation défavorable de l'X, c'est-à-dire que le chromosome X intact est réduit au silence dans la plupart des cellules. Les femmes

# MALADIE DE DENT

touchées peuvent développer divers symptômes de la maladie de Dent.

Dans des cas extrêmement rares, la mutation se produit au hasard, sans raison apparente, car les deux parents ne sont pas porteurs de cette mutation. On parle alors de "mutation de novo", qui s'explique par une mutation survenant dans une cellule germinale (ovule ou spermatozoïde) de l'un des parents ou dans l'ovule fécondé lui-même au cours des premiers stades de l'embryogenèse. Dans cette situation, l'altération se manifeste

pour la première fois chez ce membre de la famille et tous les autres descendants de ses parents ne seront pas affectés. Cependant, il transmettra la mutation à toutes ses filles.

La détermination de l'origine de la mutation (de novo ou héritée) pourrait être importante pour le conseil génétique familial ultérieur (évaluation du risque pour les frères et sœurs), mais aussi pour un éventuel don de rein par la mère au cas où son fils développerait une insuffisance rénale.

## Genétique, concepts de base

Le corps humain est constitué de millions de cellules. La plupart des cellules contiennent un ensemble complet de gènes.

**Les gènes** sont la "recette de la vie" et agissent comme un ensemble d'instructions contrôlant notre croissance et le fonctionnement de notre corps. Ils sont responsables d'un grand nombre de nos caractéristiques, telles que la couleur des yeux ou la taille.

Lorsqu'une mutation génétique se produit, le produit protéique peut être défectueux, inefficace ou absent. Selon la fonction de la protéine en question, cela peut affecter un seul ou plusieurs organes.

Les gènes sont constitués d'une substance chimique appelée ADN et sont situés à l'intérieur de structures filamenteuses appelées **chromosomes**.

Chaque personne possède 46 chromosomes dans la plupart des cellules. Il s'agit de 22 paires de chromosomes autosomiques et d'une paire de chromosomes sexuels, c'est-à-dire X et Y. Les chromosomes sont hérités des parents, 23 de la mère et 23 du père, de sorte que chaque personne possède deux jeux complets de 23 chromosomes ou 23 "paires". Les chromosomes étant constitués de gènes, chaque personne hérite de deux copies de la plupart des gènes, une copie de chaque parent. La situation est légèrement différente dans le cas des chromosomes sexuels, où il y a un chromosome X et un chromosome Y pour les hommes et deux chromosomes X pour les femmes.

### Transmission autosomique: dominante ou récessive

Ce type d'hérédité concerne les gènes situés sur les chromosomes autosomiques, c'est-à-dire non liés au sexe.



Dans le cas d'une transmission dominante, une seule copie du gène défectueux suffit pour que les symptômes de la maladie apparaissent.

Dans le cas d'une hérédité récessive, la présence d'une version correcte du gène empêche la maladie de se manifester, c'est-à-dire que deux gènes défectueux sont nécessaires pour qu'elle se manifeste.

### Héritage lié au chromosome X

On parle d'hérédité liée au chromosome X ou « liée à l'X » lorsque les gènes dont les mutations sont à l'origine d'une maladie donnée sont situés sur le chromosome X. Ces maladies diffèrent des maladies autosomiques en ce qu'elles affectent différemment les femmes et les hommes. En effet, les deux sexes possèdent un ensemble différent de chromosomes sexuels: Alors que les femmes ont deux chromosomes X, et donc deux versions de chaque gène sur le chromosome X, les hommes n'ont qu'un seul chromosome X, c'est-à-dire une seule version d'un gène donné. Par conséquent, un gène défectueux sur le chromosome X entraînera une maladie chez un homme, tandis que chez une femme, le second chromosome X pourra compenser (hérédité récessive liée à l'X).

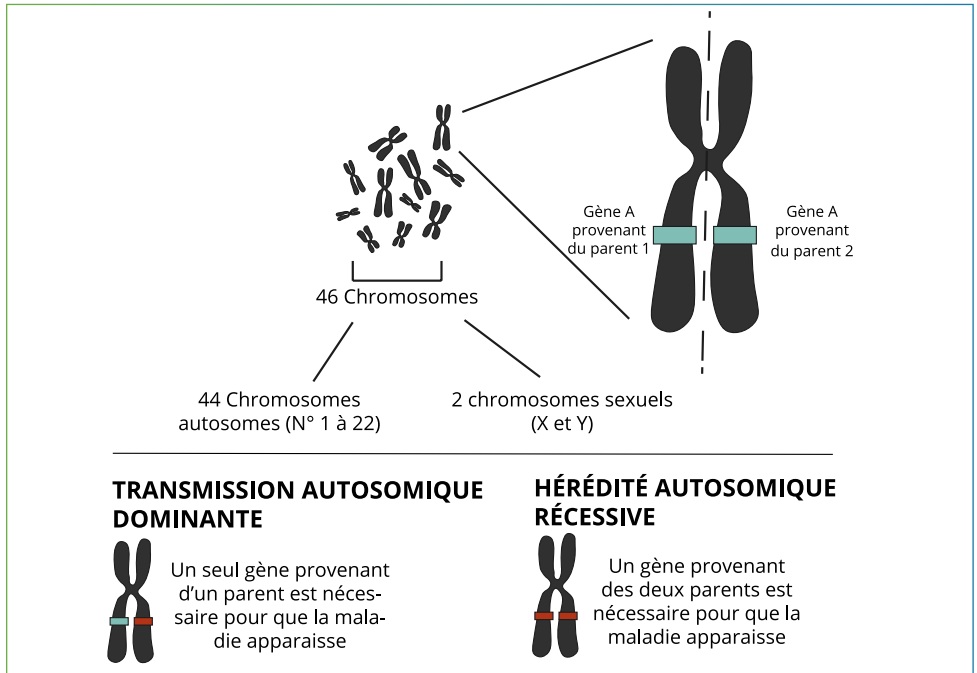
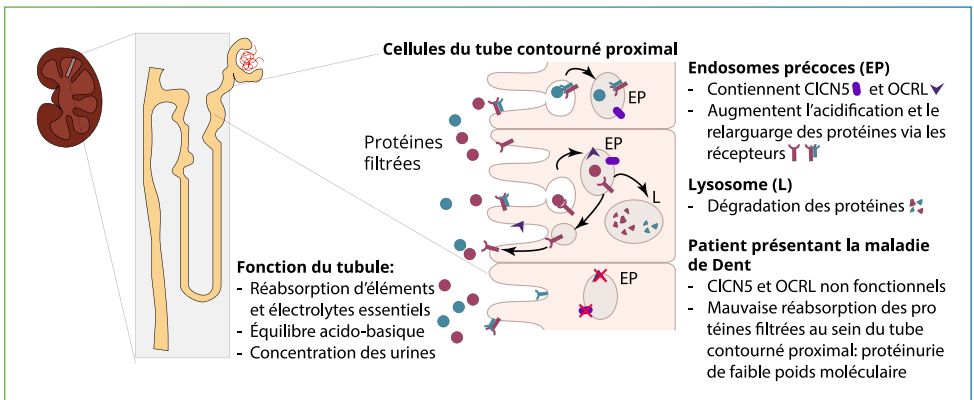


Figure 4. Types de chromosomes et types d'hérédité.

# MALADIE DE DENT

## Maladie dentaire de type 1, 2 et 3

Jusqu'à présent, deux types de maladie ont été identifiés. Les deux formes sont héritées de manière récessive liée à l'X, mais les mutations impliquent deux gènes différents.



**Figure 5.** Rôle de CICN5 et d'OCRL dans l'absorption des protéines filtrées dans les cellules tubulaires proximales et dans leur libération endosomale. Leurs atteintes se manifestent par une protéinurie de faible poids moléculaire (protéinurie BPM).

### Type 1

La cause de la maladie est une mutation du gène CLCN5, qui détermine la fonction du canal chlorure CLC-5. Le CLC-5 joue un rôle clé dans l'acidification des endosomes des cellules tubulaires proximales, jouant un rôle important dans la réabsorption des protéines de faible poids moléculaire dans l'urine.

Il s'agit du type de maladie le plus fréquent et représente environ 65 % de tous les cas de maladie de Dent. Il existe de nombreux variants de la mutation de ce gène et les symptômes peuvent varier considérablement même chez les patients partageant la même mutation.

### Type 2

Le type 2 concerne environ 10 à 15 % des patients atteints de la maladie de Dent et est causé par des mutations du gène OCRL1. Ce type de maladie se caractérise par les mêmes symptômes rénaux que ceux du type 1, mais en plus de ces symptômes, une **déficience intellectuelle légère**, des changements au niveau des yeux sous forme de **cataractes légères** (une opacification du cristallin normalement clair), ainsi qu'une petite taille peuvent être observés.

Le gène OCRL code pour une protéine impliquée dans le transport intracellulaire dans les cellules des tubules proximaux, mais il est également impliqué dans de nombreux

autres processus de l'organisme. Certains types de mutations du gène OCRL provoquent la maladie de Dent de type 2, tandis que d'autres provoquent une maladie beaucoup plus grave appelée syndrome de Lowe (voir ci-dessous).

### Type 3

Elle concerne les autres patients présentant des caractéristiques de la maladie de Dent (25 à 35 %) chez lesquels aucune des mutations susmentionnées n'a pu être mise en évidence. Il est probable que d'autres gènes, non encore identifiés, soient à l'origine de cette maladie.



## SYMPTÔMES

La maladie de Dent doit être suspectée lorsque les caractéristiques suivantes sont présentes:

- 1. Sexe masculin**
- 2. Taux élevé de protéines de bas faible poids moléculaire dans l'urine**
- 3. Excès de calcium dans les urines**
- 4. La présence de l'une des caractéristiques suivantes :**
  - **Néphrocalcinose**
  - **Calculs rénaux**
  - **Sang dans les urines**
  - **Faible taux de phosphate dans le sang**
  - **Diminution de la fonction rénale**
  - **Preuve d'une transmission récessive liée à l'X**

*Figure 6. Symptômes caractéristiques de la maladie de Dent.*

La maladie de Dent a été décrite pour la première fois par Charles Enrique Dent et M. Friedman en 1964, lorsqu'ils ont rapporté le cas de deux garçons britanniques non apparentés atteints de rachitisme et de lésions tubulaires rénales caractérisées par une hypercalciurie, une

hyperphosphaturie, une protéinurie et une aminoacidurie (aminoacidurie - voir aussi le terme dans le glossaire - quantités anormalement élevées d'acides aminés dans les urines). Le nom de la maladie a été donné 30 ans plus tard, lorsque le néphrologue Oliver Wrong a

# MALADIE DE DENT

décrit la maladie de manière plus complète et a choisi de donner à la maladie le nom de son mentor.

La maladie touche presque exclusivement les hommes et les symptômes peuvent apparaître dès la petite enfance.

La gravité de la maladie de Dent peut varier considérablement, même chez les membres d'une même famille. Les personnes atteintes peuvent ne pas présenter tous les symptômes décrits ci-dessous. Dans chaque cas particulier, les anomalies observées, leur traitement

ainsi que le pronostic général doivent être évalués individuellement.

Il est possible de diagnostiquer accidentellement la maladie en phase asymptomatique, mais le plus souvent elle survient secondairement au diagnostic d'une maladie rénale chronique avancée d'étiologie inconnue à l'âge de 30-50 ans.

Les femmes porteuses de mutations de la maladie de Dent peuvent présenter une légère protéinurie de bas moléculaire et une hypercalciurie, mais les calculs rénaux et l'insuffisance rénale sont rares.

## Protéinurie de faible poids moléculaire (protéinurie FPM)

**En général, l'excrétion de la bêta 2-microglobuline dans l'urine est multipliée par plus de 5!**

Les patients atteints de la maladie de Dent présentent des taux élevés de protéines dans les urines, ce qui constitue le seul symptôme constant de la maladie.

Le type de protéinurie observé dans la maladie de Dent est connu sous le nom de protéinurie de faible poids moléculaire (protéinurie FPM). Les protéines de faible poids moléculaire sont de petites protéines qui sont filtrées par les reins mais réabsorbées et digérées dans les tubules proximaux, de sorte qu'elles sont généralement indétectables dans l'urine des sujets sains. La mesure des protéines FPM nécessite des tests spécifiques et les tests urinaires de routine peuvent ne pas les détecter. Les protéines FPM utilisées pour le diagnostic sont par exemple la bêta-2 microglobuline, l'alpha-1 microglobuline et la protéine de liaison au rétinol.

La présence d'une protéine FPM dans l'urine indique une altération de la fonction du tubule proximal. Dans la maladie de Dent, la concentration urinaire de bêta-2 microglobuline est au moins cinq fois supérieure à la limite supérieure de la normale.

Pour l'évaluation quantitative de la protéinurie de faible poids moléculaire, vous pouvez effectuer une collecte d'urine sur 24 heures ou évaluer le rapport entre la bêta 2-microglobuline (exemple de protéine de faible poids moléculaire) et la créatininurie dans un recueil d'urine prélevée au hasard.

Comme la présence de protéines dans l'urine est un symptôme courant des troubles du glomérule plutôt que du tubule, cela peut induire en erreur et les médecins

peuvent initialement confondre la maladie de Dent avec une forme de glomérulo-néphrite (inflammation du glomérule) ou un syndrome néphrotique (fuite massive de protéines à travers les glomérules). Une analyse plus détaillée de l'urine révélera que les protéines FPM constituent la majorité des protéines dans l'urine des patients atteints de la maladie de Dent.

## **Hypercalciurie - augmentation de l'excrétion de calcium dans les urines**

L'hypercalciurie, comme la protéinurie FPM, ne peut être détectée que par des tests de laboratoire. L'examen de l'urine est généralement sans particularité, bien que l'hypercalciurie puisse s'accompagner d'une hématurie, c'est-à-dire de la présence de sang dans l'urine.

La cause de l'hypercalciurie dans la maladie de Dent n'est pas encore totalement comprise. Un mécanisme potentiel est le défaut de réabsorption de l'hormone parathyroïdienne, une protéine de faible poids moléculaire qui agit sur l'excrétion du calcium. La perte d'une protéine liant la vitamine D pourrait également être impliquée.

Un autre mécanisme pourrait être l'augmentation de la libération de calcium par la résorption osseuse due à l'acidose métabolique, une autre caractéristique de la maladie de Dent.

Pour évaluer l'excrétion du calcium dans les urines, il est recommandé de recueillir les urines de 24 heures. Si cela n'est pas possible, par exemple si l'enfant porte encore des couches, il est possible de déterminer le rapport entre la concentration de calcium et de créatininurie sur un recueil d'urines, bien que cela soit moins précis.

## **Néphrocalcinose et les calculs rénaux (lithiases rénales)**

L'augmentation de la concentration de calcium dans l'urine entraîne la cristallisation et la formation de calcifications dans le tissu rénal (néphrocalcinose) ainsi que la formation de calculs rénaux (lithiases rénales).

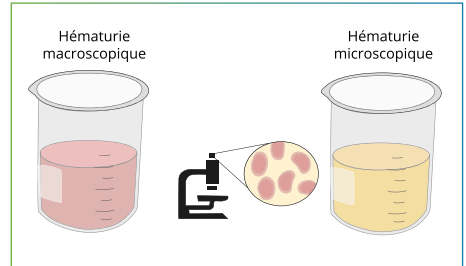
La néphrocalcinose et les calculs rénaux peuvent être visualisés par échographie. Parfois, le premier symptôme évocateur de calculs rénaux est la présence de sang dans les urines, qui n'est parfois visible

qu'à l'examen microscopique des urines ("hématurie microscopique").

Les calculs rénaux peuvent également provoquer d'autres symptômes tels que des mictions douloureuses (dysurie), un désir d'uriner fréquemment (pollakiurie), des douleurs abdominales (coliques néphrétiques), une obstruction de l'écoulement de l'urine ou des infections urinaires répétées.

## Hématurie (généralement hématurie microscopique)

L'hématurie survient très souvent chez les patients atteints de la maladie de Dent et est une conséquence des calculs rénaux/ néphrocalcinose. Dans des cas exceptionnels, l'hématurie peut également être le signe d'une détérioration des filtres rénaux (glomérulonéphrite).



**Figure 7.** Présence de sang dans l'urine : visible – hématurie macroscopique et diagnostiquée uniquement par un examen microscopique – hématurie microscopique.

## Syndrome de Fanconi et faible taux de phosphate sérique (hypophosphatémie)

Les troubles de la réabsorption des protéines de faible poids moléculaire dans les tubules rénaux proximaux coexistent souvent avec des troubles de l'absorption d'autres substances telles que le phosphate, le potassium, les acides aminés ou les bicarbonates.

Selon le nombre de substances affectées, on parle de syndrome de Fanconi rénal incomplet ou complet.

**Syndrome de Fanconi complet** (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi - anomalie affectant toutes les fonctions des tubules proximaux, entraînant une perte d'acides aminés, de glucose, de phosphates, d'acide urique, de citrate, de protéines de petit poids moléculaire, de magnésium, de potassium, de calcium, de bicarbonate et d'eau).

**Le syndrome de Fanconi incomplet** se réfère à la perte de seulement certains des composants mentionnés ci-dessus. Chez la plupart des patients atteints de la maladie de Dent, toutes les fonctions du tubule proximal ne sont pas affectées.

Les pertes urinaires continues entraînent une diminution des concentrations sanguines des substances concernées : les pertes de phosphate entraînent une **hypophosphatémie**, les pertes de potassium une **hypokaliémie**, les pertes de bicarbonate une **acidose** tubulaire rénale. La perte d'acides aminés n'a pas de conséquences métaboliques. Le phosphate étant nécessaire à la formation des os, l'hypophosphatémie peut provoquer un **rachitisme** ou une **ostéomalacie** (voir glossaire) qui, contrairement à d'autres formes de rachitisme, ne répondent pas à de fortes doses de vitamine D. Les lésions osseuses sont aggravées par l'acidose tubulaire rénale, qui pro-

voque une résorption osseuse (dégradation de l'os). En fin de compte, la croissance peut être atteinte et les patients peuvent développer des déformations osseuses. L'hypokaliémie peut entraîner une faiblesse musculaire et nuire à l'absorption de l'eau, ce qui entraîne une augmentation de la production d'urine (**polyurie**) et de la soif (**polydipsie**) pouvant provoquer une déshydratation.

## Maladie rénale chronique et insuffisance rénale

La progression de la maladie peut entraîner une maladie rénale chronique (MRC) avec une diminution progressive de la fonction rénale.

Les symptômes associés à une maladie rénale chronique très avancée com-

prennent la perte d'appétit, la perte de poids involontaire, la fatigue et l'anémie.

Dans certains cas, parfois dès l'âge de 30 à 50 ans, les personnes atteintes peuvent développer une insuffisance rénale et nécessiter une dialyse ou une greffe de rein.

## Autres symptômes

1. Certaines personnes atteintes de la maladie de Dent peuvent également développer des maladies osseuses telles que le **ramollissement des os (ostéomalacie)** et le **rachitisme hypophosphatémiq**, une affection causée par une altération du transport du phosphate et du métabolisme de la vitamine D dans les reins.
2. Chez les enfants atteints de la maladie de Dent, la croissance peut être plus lente que la normale, ce qui se traduit souvent par une **petite taille**. Les enfants peuvent également ressentir des douleurs osseuses et des difficultés à marcher. En raison des anomalies osseuses, les enfants et les adultes peuvent présenter un risque accru de fractures.
3. Certaines personnes atteintes de la maladie de Dent présentent une carence en vitamine A, ce qui peut entraîner une **altération de la vision nocturne et une sécheresse oculaire (xérophtalmie)**.

Dans ce cas, la carence en vitamine A est due à la perte dans l'urine d'une protéine de faible poids moléculaire liant le rétinol. Les symptômes peuvent être corrigés par une supplémentation appropriée en vitamine A..

4. Certaines personnes atteintes de la maladie de Dent de type 2 peuvent présenter d'autres symptômes, notamment une **légère déficience intellectuelle**, une **diminution du tonus musculaire** et un **retard de développement moteur associé, ainsi qu'**une opacification de la cornée (**cataracte**), qui n'altère généralement pas la vision.



## DIAGNOSTIC

**Une protéinurie de faible poids moléculaire associée à une hypercalciurie ou à une néphrocalcinose ou à des calculs rénaux chez un garçon/un homme peuvent être les seuls symptômes de la maladie et doivent orienter le médecin vers le diagnostic de Dent**

Le diagnostic clinique de la maladie de Dent repose sur l'identification de symptômes caractéristiques (voir **figures 1 et 6**), l'évaluation des antécédents détaillés

du patient et de sa famille, un examen clinique approfondi et divers tests spécialisés.

Cependant, en raison de la diversité des symptômes de la maladie, la maladie de Dent doit également être envisagée chez les **hommes** qui ont des problèmes de santé:

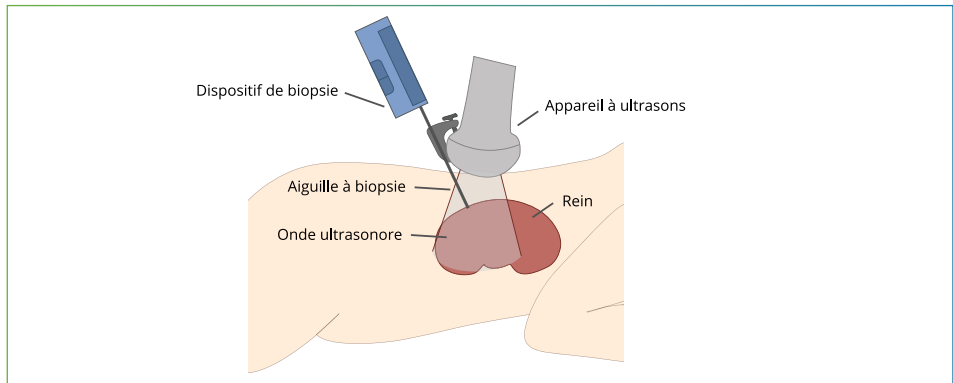
- symptômes d'une maladie glomérulaire (syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes)
- dysfonctionnement tubulaire des reins/syndrôme de Fanconi
- lithiases rénales de cause indéterminée
- maladie rénale chronique sans étiologie retrouvée

**Les tests génétiques moléculaires** peuvent détecter des mutations dans deux gènes connus pour être à l'origine de la maladie de Dent, mais ne sont pas toujours nécessaires si un diagnostic clinique peut être posé (par exemple, protéinurie de faible poids moléculaire et hypercalciurie chez les hommes). En revanche, les tests moléculaires sont recommandés pour différencier cette maladie d'autres causes génétiques de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale chronique. Il convient de garder à l'esprit qu'aucune mutation des deux gènes Dent n'est trouvée chez environ un tiers des hommes présentant le tableau typique de la maladie de Dent.

**Les biopsies rénales** (prélèvement d'un petit échantillon de tissu rénal en vue d'une évaluation au microscope) sont souvent pratiquées chez les patients présentant une maladie rénale inexpliquée ainsi qu'une protéinurie et une hématurie importantes, de sorte que certains patients atteints de la maladie de Dent subissent une biopsie rénale avant que le diagnostic ne soit posé. Les résultats de la biopsie ne sont pas spécifiques et mettent en évidence une glomérulosclérose segmentaire et focale (FSGS) (voir glossaire), une fibrose interstitielle (cicatrisation) et une néphrocalcinose.



**La biopsie rénale n'est pas nécessaire pour diagnostiquer la maladie de Dent et peut même induire le médecin en erreur.**



**Figure 8.** Biopsie rénale, une procédure qui n'est généralement pas nécessaire pour l'évaluation et le diagnostic de la maladie de Dent.

## La maladie de Dent peut-elle être confondue avec une autre maladie?

Il existe plusieurs maladies génétiques rares caractérisées par la formation de calculs dans les reins ou les voies urinaires pendant l'enfance, semblables à ceux observés dans la maladie de Dent.

Ces troubles comprennent l'hyperoxalurie primaire, l'hypercalciurie familiale, l'hypomagnésémie et la néphrocalcinose (syndrome de Michelis-Castrillo), le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT) et la cystinurie.

**L'hyperoxalurie primaire** est un groupe de maladies métaboliques génétiques rares qui se caractérisent par l'accumulation d'une substance connue sous le nom d'oxalate dans les reins et d'autres organes du corps. Les personnes touchées sont dépourvues d'une enzyme qui empêche l'accumulation d'oxalate.

**L'hypomagnésémie primaire familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC)** est une maladie génétique rare, transmise selon le mode autosomique récessif, qui se caractérise par une perte urinaire de magnésium et de calcium. Les caractéristiques principales de la maladie sont l'hypomagnésémie, l'hypercalciurie

rie et la néphrocalcinose. Les patients présentent cliniquement une polyurie/polydipsie et un rachitisme résistant à la vitamine D. La FHHNC résulte de mutations dans les gènes CLDN16 ou CLDN19. Les gènes CLDN16 et CLDN19 codent respectivement pour les protéines de jonction serrée claudine-16 et claudine-19, qui sont exprimées dans la branche ascendante épaisse de l'anse de Henle et forment un complexe essentiel pour la réabsorption paracellulaire du magnésium et du calcium.

Ces patients ne présentent pas d'hypokaliémie ni de perte de sel. Les patients présentant des mutations du CLDN19 présentent également des anomalies oculaires graves telles que la myopie, le nystagmus et le colobamata maculaire.

**Le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT)** se caractérise par une production et une excrétion rénale excessives de 2,8-dihydroxyadénine (DHA), ce qui entraîne la formation de calculs rénaux et des lésions rénales induites par les cristaux (c'est-à-dire une néphropathie à cristaux de DHA) provoquant des épisodes d'insuffisance rénale aiguë et une maladie rénale chronique d'évolution progressive.

**La cystinurie** est une maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée par des concentrations élevées de cystine, un acide aminé, dans l'urine, entraînant la formation de calculs de cystine dans les reins et les voies urinaires.

Diverses maladies héréditaires sont caractérisées par le syndrome de Fanconi et doivent donc également être prises en compte comme diagnostics différentiels de la maladie de Dent. Il s'agit par exemple de maladies génétiques telles que la cystinose, l'intolérance héréditaire au fructose, la galactosémie, la tyrosinémie, la maladie de Wilson et diverses maladies de stockage du glycogène.

Le syndrome de Fanconi rénal peut également être acquis au cours de la vie en tant qu'effet secondaire de certains médicaments (par exemple, l'acide **valproïque, le déférasirox, la cisplatine, l'ifosfamide**) ou être secondaire à certaines maladies rénales, à des cancers tels que le myélome multiple, au syndrome de Sjögren ou à l'hyperparathyroïdie. Chez les enfants, l'exposition aux métaux lourds peut également provoquer le syndrome de Fanconi.

**Le syndrome de Lowe** est une maladie génétique rare qui se caractérise par des problèmes de vision, notamment une opacification des cornées (cataracte), présents à la naissance, des problèmes rénaux qui se développent généralement au cours de la première année de vie, et des anomalies cérébrales associées à une déficience intellectuelle. Les symptômes spécifiques et la gravité de la maladie peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre. Le syndrome de Lowe se transmet par un trait lié à l'X. Le syndrome de Lowe est causé par des mutations dans le même gène (OCRL1)

que celui qui cause la maladie de Dent de type 2. La maladie ne s'exprime pleinement que chez les hommes.

Si la protéinurie est le symptôme principal, la maladie de Dent peut facilement être confondue avec des maladies affectant le glomérule (glomérulonéphrite et syndrome néphrotique). Ces maladies sont souvent traitées par des corticostéroïdes, qui ne sont évidemment d'aucune utilité, car la maladie de Dent n'est pas une inflammation des reins, mais une maladie génétique. Le fait que les glucocorticoïdes ne soient d'aucune utilité peut conduire le médecin à classer la maladie de Dent dans la catégorie des "**syndromes néphrotiques corticorésistants**" avant que le bon diagnostic ne soit posé. Cela peut être particulièrement trompeur lorsqu'une biopsie rénale est effectuée et qu'elle démontre une glomérulosclérose segmentaire et focale (FSGS).



## TRAITEMENT

### Qui sera impliqué dans mon traitement ou celui de mon enfant?

Le traitement de la maladie de Dent doit être guidé par un néphrologue et vise généralement à réduire les symptômes en prenant des médicaments qui inhibent la formation de calculs rénaux ainsi que des suppléments qui corrigent les désordres électrolytiques et métaboliques. Le traitement peut nécessiter la coopération coordonnée d'une équipe de médecins spécialistes : pédiatres, néphrologues et urologues, diététiciens et d'autres professionnels de la santé.

#### Le traitement consiste à:

- Minimiser les dépôts de calcium (traitement prophylactique, prévention de la formation de calculs).
- Élimination des calculs des voies urinaires (traitement symptomatique)
- Traitement des effets de la maladie, y compris la correction des troubles électrolytiques, ainsi que des effets de l'insuffisance rénale chronique progressive.

## A. Mesures prophylactiques/prévention de la formation de calculs rénaux

### 1. Hydratation adéquate > 3 litres / m<sup>2</sup> de surface corporelle.

- Une hydratation quotidienne adéquate supérieure à la moyenne, est une intervention importante qui réduit les dépôts de calcium dans les reins. On pense que le manque d'hydratation adéquate réduit l'efficacité des autres méthodes préventives.
- Pour estimer les besoins quotidiens en liquides, la surface corporelle (SC) peut être calculée à l'aide de calculateurs disponibles en ligne ou de la formule suivante:

$$SC = \sqrt{(\text{Poids corporel (kg)} \times \text{taille (cm)}) / 3600}.$$

- N'oubliez pas que dans des situations telles que la diarrhée, la fièvre, les vomissements ou un climat chaud, les besoins en liquides augmentent.
- Par conséquent, une perte accrue de liquide ou une diminution de l'apport hydrique doivent entraîner une prise en charge médicale immédiate afin d'éviter une progression soudaine de la maladie. Dans ces cas, un apport hydrique supplémentaire peut même être nécessaire par voie intraveineuse si la voie orale s'avère impossible. Les patients, les soignants et les enseignants doivent en être conscients.
- Il peut être particulièrement important de disposer d'un document contenant ces informations, notamment pendant la période des fêtes, lors d'un voyage, surtout lorsque l'enfant est loin de chez lui. sans ses parents ou ses tuteurs proches.

#### Attention:

- Avoir toujours des documents avec vous expliquant votre maladie ou celle de votre enfant.
- L'apport hydrique quotidien doit être supérieur à 2,5-3 litres/m<sup>2</sup> de surface corporelle.
- Veillez à toujours à avoir accès à des boissons tout au long de la journée.
- Emportez toujours de l'eau avec vous lorsque vous visitez de nouveaux endroits.

- Buvez même si vous n'avez pas soif, à intervalles réguliers tout au long de la journée.
- Prévoyez des visites fréquentes aux toilettes.
- Vous pouvez programmer des rappels sur votre téléphone portable pour vous rappeler de boire de l'eau. Vous pouvez également utiliser des applications spéciales pour enregistrer la quantité d'eau que vous buvez.
- Pensez à toujours avoir des bouteilles d'eau remplies partout dans votre appartement, votre voiture, votre sac à dos ou votre sac.

## 2. Régime alimentaire.

Une consommation limitée de sel de table réduit la quantité de calcium excrétée dans l'urine et diminue donc le risque de formation de calculs rénaux.

## 3. Traitement médicamenteux.

### Supplémentation en potassium et en phosphate

Comme la maladie de Dent se caractérise par des pertes tubulaires de minéraux importants tels que le potassium, il est nécessaire de les compléter pour maintenir les concentrations sanguines dans la fourchette normale.

Chez les patients présentant un faible taux de phosphate (hypophosphatémie) et un rachitisme, des suppléments de phosphate sont prescrits. La supplémentation en phosphate peut réduire l'hypercalciurie, même en l'absence d'hypophosphatémie.

Les médicaments qui réduisent la cristallisation du calcium (en association avec

la consommation de boissons) peuvent réduire davantage le risque de formation de calculs.

Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque les médicaments sont pris à intervalles réguliers au cours de la journée.

**Le citrate de potassium** forme des complexes solubles avec le calcium dans l'urine, réduisant ainsi la disponibilité du calcium, mis en jeu dans la formation de cristaux.

Le citrate est métabolisé en bicarbonate dans le foie et conduit à la modification du pH du sang et de l'urine, qui deviennent plus alcalins (pH plus élevé). Dans ces conditions, moins de citrate est réabsorbé dans le tubule rénal et plus de citrate est excrété dans l'urine. Le citrate lie le calcium et réduit la disponibilité du calcium mis en jeu dans la formation de calculs.

Les doses de citrates alcalins prescrits, sont ajustés individuellement en fonction du résultat de l'analyse du pH de l'urine,

# MALADIE DE DENT

et peut être testé à l'aide d'un papier indicateur de pH. Les valeurs cibles du pH se situent entre 6,2 et 7,4. Un traitement chronique au citrate peut retarder la progression de la maladie rénale et même prévenir la formation de calculs.

**Les diurétiques thiazidiques** sont souvent prescrits dans la maladie de Dent pour réduire l'hypercalciurie. Cependant, leur utilisation est limitée par des effets secondaires tels que l'hypovolémie (diminution des fluides corporels, perte d'eau) et l'hypokaliémie (diminution des niveaux de potassium sérique). Par conséquent, ce traitement doit être surveillé de près par le néphrologue traitant et une prudence accrue est conseillée en cas de diminution de l'apport hydrique ou d'augmentation des pertes hydriques.

**Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** sont prescrits par certains néphrologues pour tenter de réduire la protéinurie. Ces médicaments diminuent la filtration dans les glomérules et donc la quantité de protéines traversant les filtres glomérulaires. Ce traitement est controversé car le problème dans la maladie de Dent est une diminution de l'absorption des protéines dans les tubules et non une augmentation de la filtration dans les glomérules. Jusqu'à présent, aucun essai n'a été réalisé pour vérifier si les inhibiteurs de l'ECA sont bénéfiques dans la maladie de Dent.

## B. Traitement symptomatique de la néphrolithiase

**La lithotritie extracorporelle** est une procédure non invasive qui utilise des ondes de choc ultrasoniques pour briser les calculs dans les voies urinaires et les reins. Son utilisation est limitée aux calculs de petite taille et nécessite souvent une anesthésie générale chez les enfants.

**La lithotritie laser urétroscopique** est une méthode peu invasive pour éliminer les calculs des voies urinaires en accédant au rein par l'uretère et en broyant les calculs directement au laser. Sous anesthésie générale, un endoscope est inséré dans la vessie via l'urètre. L'uretère est canulé et le calcul est visualisé. En fonction de la taille du calcul, les fragments seront suffisamment petits pour s'évacuer spontanément ou pourront être retirés à l'aide de l'endoscope.

## C. Traitement de l'insuffisance rénale chronique

Aujourd'hui encore, la maladie de Dent n'est souvent diagnostiquée que lorsque la fonction rénale est déjà fortement altérée. Dans ce cas, un traitement de l'insuffisance rénale chronique et de ses complications est nécessaire.

Pour **maintenir la fonction rénale le plus longtemps possible**, il est important de prêter une attention particulière aux facteurs qui peuvent être préjudiciables à la fonction rénale.

C'est pourquoi il est recommandé:

1. Éviter les médicaments qui peuvent endommager les reins, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ("AINS"), comme l'ibuprofène, le naproxène, etc. qui sont disponibles sans ordonnance dans de nombreuses pharmacies. Il existe un certain nombre d'autres médicaments qui doivent être évités - votre médecin traitant en sera informé.
2. Éviter ou utiliser avec précaution les produits de contraste pour les examens radiologiques tels que la tomodensitométrie (scanner avec injection).
3. Dans tous les cas, alertez toujours votre médecin du diagnostic de la maladie de Dent, afin qu'il puisse ajuster le traitement ou programmer des contrôles supplémentaires si nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale terminale, lorsque les reins sont incapables d'excréter suffisamment de déchets métaboliques pour maintenir l'organisme en vie, une dialyse est mise en place ou une **transplantation rénale** est effectuée.

**La dialyse** est une procédure dans laquelle les fonctions de base des reins, à savoir l'élimination de l'eau et des déchets métaboliques, sont prises en charge par une machine. Il existe deux types de dialyse : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

Dans l'hémodialyse, le sang est traité à travers un filtre où il est nettoyé et où l'excès de liquide est éliminé. Cette méthode est généralement pratiquée à l'hôpital, par exemple 4 fois par semaine pendant plusieurs heures.

La dialyse péritonéale implique l'administration et l'élimination répétées du liquide de dialyse dans la cavité abdominale à l'aide d'un cathéter. Cette méthode peut être pratiquée à domicile à l'aide d'une machine spéciale, généralement la nuit pendant que le patient dort.

## **D. Quelles sont les perspectives d'avenir pour le traitement de la maladie de dent**

Jusqu'à présent, aucun traitement spécifique de la maladie de Dent n'a été mis au point. De même, en raison de la diversité des symptômes, il n'existe pas de traitement standard. En raison de la rareté des maladies de Dent, aucun essai clinique sur un grand groupe de patients n'a permis de prouver l'efficacité de médicaments tels que le

# MALADIE DE DENT

citrate ou les thiazides. Néanmoins, les expériences menées sur des modèles animaux de la maladie de Dent ont permis d'obtenir des informations importantes.

Le travail de recherche sur la thérapie génique pour le traitement de la maladie de Dent est en cours. Des données expérimentales montrent que la fonction déficiente de la protéine CLC5 mutée dans la maladie de Dent de type 1 pourrait être substitué par un traitement à base de petites molécules.

## E. Urgences

Les patients atteints de la maladie de Dent courent un risque élevé de déshydratation et certaines situations telles que la fièvre, la diarrhée et les vomissements peuvent nécessiter un traitement et une hydratation intraveineuse en milieu hospitalier. Il est également impor-

tant de surveiller étroitement les électrolytes (kaliémie, phosphore...).

Si les patients ont des calculs rénaux, cela peut entraîner une obstruction des voies urinaires nécessitant des interventions urologiques urgentes pour éviter la détérioration de la fonction rénale.

## F. Soins préopératoires et chirurgie

Informez le chirurgien / anesthésiste du diagnostic de "maladie de Dent".

Une évaluation préopératoire de la fonction rénale et des électrolytes sanguins (en particulier le potassium) doit être effectuée chez tous les patients atteints de la maladie de Dent.

Si possible, contactez le néphrologue (pédiatrique) qui s'occupe de vous/votre enfant avant une intervention chirurgicale ou d'autres interventions médicales, afin de discuter des exigences/besoins ou restrictions particulières pour vous/votre enfant.

## G. Prise en charge psychologique

L'évolution imprévisible et le risque d'une détérioration soudaine de la fonction rénale constituent une charge psychologique importante, tant pour les patients concernés que pour leur famille. La plupart des patients, y compris leurs parents, ont besoin d'un soutien psychologique.





## PROGNOSTIC

### Quels seront les résultats à long terme du traitement?

D'après des observations antérieures de patients atteints de la maladie de Dent, les reins cessent de fonctionner entre 30 et 50 ans chez 30 à 80 % des hommes atteints de la maladie de Dent.

En raison de la rareté de la maladie, on manque de données évaluant l'impact d'un diagnostic précoce sur le pronostic ultérieur.

Il semble toutefois que des prises en charge prophylactiques réduisent le développement de la calcification des reins et la formation de calculs, ce qui pourrait ralentir la progression de l'insuffisance rénale.



## AIDE COMPLÉMENTAIRE

### Comment et où puis-je obtenir de l'aide supplémentaire?

Dans de nombreux pays, il existe des associations de patients atteints de la maladie de Dent. La maladie de Dent est une maladie rare qui n'est pas complètement comprise. L'échange d'informations et d'expériences peut être très utile pour les patients et leurs familles. Les groupes d'entraide et les fondations organisent des réunions, des conférences et des camps de vacances.

Vous trouverez les liens vers les associations de patients sur la maladie de Dent sur le site ERKNet:



**Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin de soutien, n'hésitez pas à en parler à votre médecin généraliste, à votre néphrologue pédiatrique ou à votre néphrologue.**



## GLOSSAIRE

**Inhibiteurs de l'ECA** - une classe de médicaments réduisant la pression de filtration dans les reins et constituant le pilier du traitement des maladies glomérulaires.

**Aminoacidurie** - quantités anormalement élevées d'acides aminés dans l'urine.

**La créatinine** est un produit métabolique circulant dans le sang, qui est filtré par les reins et excrété dans l'urine. La créatinine n'est pas nocive, mais elle est utilisée comme indicateur du fonctionnement des reins : Plus la concentration sanguine de créatinine est élevée, plus la fonction rénale est mauvaise.

**L'insuffisance rénale chronique (IRC)** est une atteinte progressive et irréversible des reins qui peut conduire à une insuffisance rénale en quelques mois ou quelques années. Comme les reins ne peuvent pas se régénérer, il n'existe pas de traitement pour inverser la maladie rénale chronique, mais il existe des traitements qui ralentissent la progression de la maladie s'ils sont mis en œuvre à temps.

**Dialyse** - méthode d'élimination des déchets métaboliques et de l'excès de liquide dans le sang. Il existe deux principaux types de dialyse : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Dans le cas de l'hémodialyse, le sang est pompé à travers un filtre à l'aide d'une machine. La dialyse péritonéale implique l'administration et l'extraction répétées de liquide de dialyse dans et hors de l'abdomen, ce qui permet également de nettoyer le sang.

**L'insuffisance rénale terminale (IRT)** est la forme la plus grave de l'insuffisance rénale, lorsque les reins ont cessé de fonctionner (ils peuvent toutefois continuer à produire de l'urine de très mauvaise qualité). Cela signifie qu'une thérapie de remplacement des reins (dialyse ou transplantation rénale) est nécessaire.

**Syndrome de Fanconi** - ensemble de symptômes causés par une anomalie de la première partie du néphron (tubule proximal), entraînant un trouble de la résorption des acides aminés (aminoacidurie), du glucose, du phosphate, de l'acide urique, du citrate, des petites protéines, du magnésium, du potassium, du calcium, du bicarbonate et de l'eau.

**Glomérulosclérose segmentaire et focale (FSGS)** - une maladie dans laquelle du tissu cicatriciel se développe dans les filtres des reins (glomérules) et peut conduire à une insuffisance rénale. La glomérulosclérose segmentaire focale se manifeste généralement par la présence de grandes quantités de protéines dans les urines.

**Gène** - unité génétique contenant les instructions ("recette") pour la production de chaque protéine dans l'organisme.

**Glomérules** - petits filtres situés dans le rein au début de chaque néphron. Chaque rein contient entre 250 000 et 1 million de glomérules.

**(DFG) débit de filtration glomérulaire** - décrit la vitesse à laquelle les reins filtrent les déchets du sang. Le TFG est normalement supérieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, une valeur inférieure indique une altération

de la fonction rénale. Une valeur inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> correspond à une insuffisance rénale sévère, à environ 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> une thérapie de remplacement rénal (dialyse) est nécessaire.

**Transplantation rénale** - intervention chirurgicale consistant à greffer un rein sain à une personne dont les reins ne fonctionnent plus (insuffisance rénale terminale).

**Syndrome de Lowe** - syndrome oculo-cé-rébro-rénal, causé par des mutations dans le même gène (OCRL1) que celui qui cause la maladie de Dent de type 2. Il s'agit également d'un syndrome récessif lié au chromosome X qui ne touche que les hommes.

**Hématurie macroscopique** - présence visible de sang dans les urines.

**Hématurie microscopique** - présence d'une petite quantité de globules rouges (érythrocytes) dans l'urine. La couleur de l'urine est normale, les érythrocytes ne sont visibles qu'à l'examen microscopique.

**Néphrocalcinose** - présence de nombreuses calcifications ponctuelles dans le tissu rénal, reflétant le dépôt de cristaux de calcium ; ces changements sont facilement visibles à l'échographie. La néphrocalcinose peut prédisposer au développement de calculs rénaux.

**Le néphron** est l'unité fonctionnelle et structurelle de base du rein. Il se compose de deux parties : le filtre rénal (glomérule) et le tubule où a lieu la réabsorption.

**Syndrome néphrotique** - une affection dans laquelle les filtres rénaux laissent échapper des quantités excessives de protéines, ce qui entraîne un faible taux

de protéines dans le sang et une rétention de liquide dans l'organisme, qui se traduit souvent par un gonflement visible des yeux et des jambes.

**Ostéomalacie** - ramollissement des os causé par une altération du métabolisme osseux, principalement due à un apport insuffisant de phosphate, de calcium et de vitamine D. Elle peut également être causée par une libération accrue de calcium par les os.

**Polydipsie** - consommation excessive d'eau par voie orale. Ce phénomène peut être le symptôme d'un certain nombre de maladies provoquant des pertes d'eau et entraînant une soif excessive.

**Polyurie** - production anormalement importante d'urine (par exemple, plus de 3 litres par jour chez les adultes).

**Tubule rénal** - partie du néphron où l'urine primaire provenant du glomérule est modifiée par résorption et sécrétion de molécules. Dans les tubules, environ 150 litres d'urine primaire sont modifiés, ce qui donne environ 1,5 litre d'urine excrétée dans la vessie. Le tubule se compose de plusieurs sections : le tubule proximal, l'anse de Henle, le tubule distal et le canal collecteur.

**Rachitisme** - déformations osseuses causées par des troubles du métabolisme phosphocalcique.

**Tubulopathies** - maladies rénales rares dans lesquelles la fonction tubulaire rénale est altérée alors que les glomérules fonctionnent normalement.

**Urolithiase (néphrolithiase)** - formation de calculs dans les voies urinaires (dans les reins).

## RÉFÉRENCES

Gianesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA. Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet.* 2021;140(3):401-421. doi: 10.1007/s00439-020-02219-2. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860533

Anglani F, Gianesello L, Beara-Lasic L, Lieske J. Dent disease: a window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.* 2019; 23:7132-7142. doi: 10.1111/jcmm.14590. - DOI - PMC - PubMed

van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk J, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(10): 1851-1859. Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1007/s00467-016-3499-x

PMCID: PMC5579149 PMID: 27757584

Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Zhang H, Liu X, Su B, Guan N, Zhong X, Wang S, Ding J, Wang F. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Aug;8(8):e1306. doi: 10.1002/mgg3.1306. Epub 20203. PMID: 32495484

Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I, Adamczyk P, Kiliś-Pstrusińska K, Haliński A, Zawadzki J, Lipska-Ziętkiewicz BS, Pawlaczyk K, Sikora P, Ludwig M, Szczepańska M. Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(11):2005-2017. doi: 10.1007/s11255-017-1676-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815356

<https://rarediseases.org/rare-diseases/dent-disease/>

Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):169-178. doi: 0.1016/j.pcl.2018.09.003. PMID: 30454742 Review.

Jin YY, Huang LM, Quan XF, Mao JH. Dent disease: classification, heterogeneity and diagnosis. *World J Pediatr.* 2021; 17(1):52-57. doi: 10.1007/s12519-020-00357-1. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32248351

Liu J, Sadeh TT, Lippiat JD, Thakker RV, Black GC, Manson F. Small molecules restore the function of mutant CLC5 associated with Dent disease. *J Cell Mol Med.* 2020; 25(2):1319-1322. doi: 10.1111/jcmm.16091. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200471

A large area of the page is filled with horizontal dotted lines, intended for writing or drawing.

# MALADIE DE DENT

Lined writing area consisting of 20 horizontal dotted lines.



ERKNet @05/2022 **MD PhD Joanna Śladowska-Kozłowska**

Graphiques: **PhD Stefanie Haeberle**

Layout & Design: **Agné Ručytė**, [www.umlautmedia.de](http://www.umlautmedia.de)

Révision: **MD PhD Arend Bokenkamp**

Traducteur: **MD Julie Bernardor**

## CONTACT

### **Coordinateur du projet:**

Prof. Franz Schaefer

Hôpital universitaire de Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 130.3

D-69120 Heidelberg

Tél: +49 (0)6221/56-34191

Courriel: [contact@erknet.org](mailto:contact@erknet.org)

### **Association de patients:**

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

### **Responsable de l'engagement des patients:**

Vera Cornelius-Lambert

Courriel: [patients@erknet.org](mailto:patients@erknet.org)

### **Visitez notre site web et abonnez-vous à notre bulletin d'information à l'adresse:**

[www.erknet.org/patients/fr](http://www.erknet.org/patients/fr)

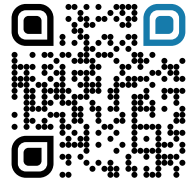
### **Suivez-nous sur Twitter:**

@EuRefNetwork

### **CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ**

Le contenu de ce rapport n'engage que son auteur et relève de sa seule responsabilité ; il ne peut être considéré comme reflétant les vues de la Commission européenne et/ou de la DG SANTE ou de tout autre organe de l'Union européenne. La Commission européenne et l'Agence n'acceptent aucune responsabilité quant à l'utilisation qui pourrait être faite des informations qu'il contient.

Visitez notre site web



pour plus d'informations sur:



Experts médicaux



Organisations de patients



Maladies rénales rares



Expériences des patients



[www.erknet.org/patients/fr](http://www.erknet.org/patients/fr)