

Hyperoxalurie

Brochure d'information pour les patients atteints d'hyperoxalurie primaire



*Prof. Dr. Bernd Hoppe &
Dr. Cristina Martin Higuera*

Impression

Production :
Équipe PH&HP



Les auteurs :

Dr Bernd Hoppe et Dr Cristina Martin-Higueras
PHHP c/o Centre allemand de l'hyperoxalurie
Im Mühlenbach 2 b, D-53127 Bonn, Allemagne

Conception et illustration :

Gipfelgold Werbeagentur GmbH,
Bonn, Allemagne
www.gipfelgold.de



Fondé par:
Novo Nordisk



Tous droits réservés (droits d'auteur et marques)

Table des matières

1.	Introduction	4
2.	Hyperoxalurie primaire (et secondaire)	5
2.1.	Hyperoxalurie primaire	9
2.2.	Hyperoxalurie secondaire	15
3.	Enquête diagnostique	16
3.1.	Analyses d'urine et de sang	17
3.1.1.	Urine	17
3.1.2.	Plasma (sang)	19
3.1.3.	Saturation de l'oxalate de calcium dans l'urine et le sang	20
3.2.	Biopsie du foie.....	20
3.3.	Diagnostic génétique	20
3.4.	Diagnostic prénatal/postnatal rapide	21
4.	Traitement	22
4.1.	Métaphylaxie	23
4.1.1.	Général	23
4.1.2.	Pyridoxine = vitamine B ₆	25
4.1.3.	Médicaments à base de citrate alcalin	25
4.1.4.	Autres inhibiteurs de la cristallisation de l'oxalate de calcium	26
4.1.5.	Nouvelles et futures thérapies	26
4.2.	Traitement du passage des calculs rénaux	31
4.3.	Dialyse	33
4.4.	Transplantation	34
4.5.	Conclusion	34
4.6.	Groupes d'entraide, centres	35
	Glossaire	36

1

Introduction

Cette brochure, dans sa troisième édition, devrait permettre aux parents et aux autres personnes qui s'occupent d'eux d'obtenir des explications compréhensibles sur une maladie ultra rare appelée HYPEROXALURIE PRIMAIRE.

Cette dernière version est maintenant mise à jour avec l'état actuel de l'information diagnostique et thérapeutique, y compris les nouvelles et futures options de traitement.

Nous espérons avoir fourni des informations adéquates, mais si vous avez des questions ou des commentaires, vous pouvez nous contacter à l'adresse info@php-team.net.

Nous espérons que vous apprécierez cette lecture,

Bonn, novembre 2023,

Cristina Martin-Higueras & Bernd Hoppe

2

Hyperoxalurie primaire (et secondaire)

2. Hyperoxalurie primaire (et secondaire)

Une excrétion élevée d'acide oxalique/oxalate dans l'urine est appelée hyperoxalurie. C'est l'un des principaux facteurs de risque d'urolithiase récurrente (= maladie des calculs rénaux, figure 1a) ou de néphrocalcinose progressive (= calcification des reins → dépôt de cristaux d'oxalate de calcium dans le tissu rénal, figure 1b).

**Hyperoxalurie =
risque élevé de calculs rénaux et/ou de néphrocalcinose**

L'acide oxalique (oxalate) est un produit final du métabolisme humain et doit donc être éliminé de l'organisme, ce qui se fait principalement par les reins. Avec l'augmentation de l'excrétion, l'oxalate dans l'urine est de plus en plus lié au calcium. Il en résulte d'abord de petits cristaux de calcium-oxalate (CaOx), qui sont en fait excrétés sans problème avec un volume d'urine suffisant. Mais à la longue, surtout si le volume d'urine est faible ou si l'excrétion d'oxalate est trop élevée, des cristaux plus gros forment la base des calculs rénaux ou de la calcification rénale (néphrocalcinose). Environ 10 à 15% de la population adulte ont au moins un passage de calculs rénaux dans leur vie. Les calculs rénaux sont plus rares chez les enfants et les adolescents, mais ils peuvent survenir à tout âge, même dans la petite enfance, et leur prévalence est en augmentation. Le calcium-oxalate est le composant le plus courant des calculs rénaux (75%). Cependant, il est fréquent que les patients ne consultent pas spécifiquement pour une explication du passage d'un calcul rénal, mais plutôt en raison d'autres symptômes dominants :

- Sang (globules rouges, globules blancs) dans les urines
- Douleur au moment d'uriner
- Soupçon d'infection des voies urinaires
- Résultats de l'échographie pathologique des reins et des voies urinaires

Hyperoxalurie

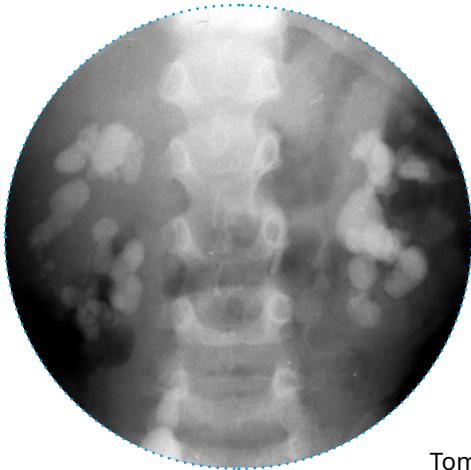


Figure 1a : Calculs rénaux multiples sur une radiographie abdominale simple.

Tomographie assistée par ordinateur d'un patient souffrant de hyperoxalurie primaire type 1 (PH I) et

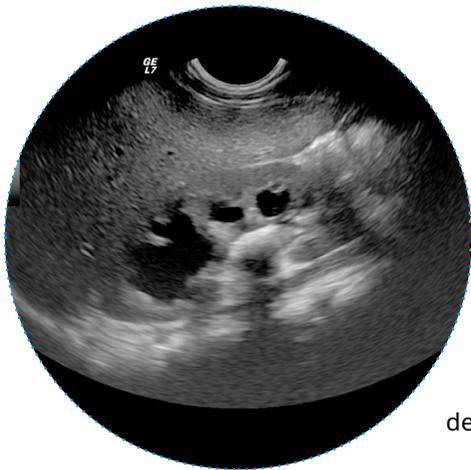
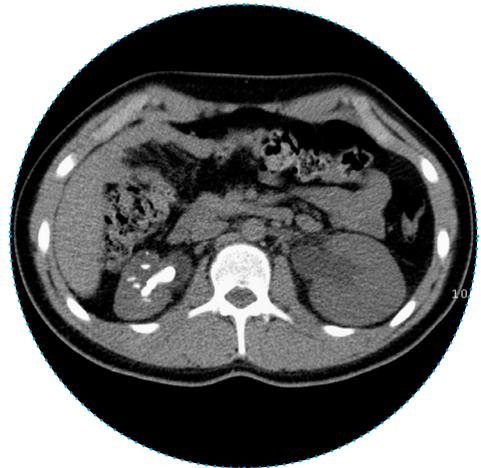


Image échographique d'un calcul rénal obstructif de type staghorn chez un patient souffrant de PH de type III.

Figure 1b : L'image échographique montre une calcification sévère et diffuse. rein chez un patient de 6 mois souffrant de PH I et une insuffisance rénale aiguë.

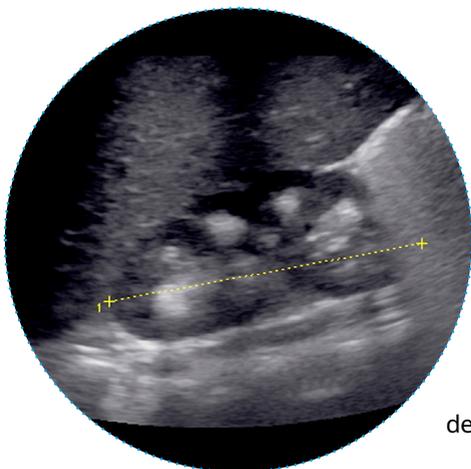
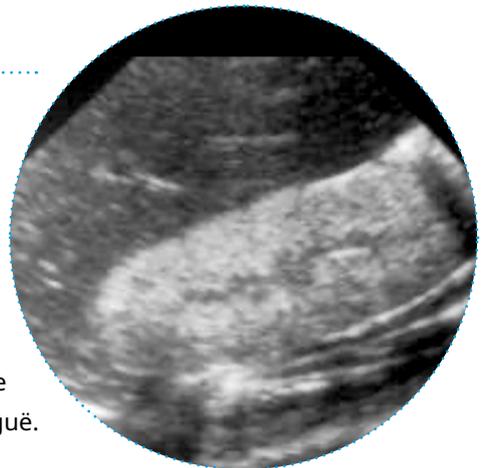


Figure 1c : Néphrocalcinose médullaire de stade III chez un patient de 4 ans. souffrant de PH I.

Hyperoxalurie



Figure 2 : Premier calcul rénal typique chez un patient souffrant d'hyperoxalurie primaire,

Type I (en haut) ou Type III (en bas) :

- Aspect brillant
- Faible teneur en matières organiques
- Pas de structure noyau/bord
- Poreux, souvent avec de grands cristaux
- Parfois de grands cristaux dans une structure en couches fines



**Quelle est la cause de l'excrétion élevée d'oxalate dans l'urine ?
On distingue les hyperoxaluries primaires (congénitales)
des hyperoxaluries secondaires (acquise)**

2.1. Hyperoxalurie primaire

Les trois types d'hyperoxalurie primaire sont des maladies métaboliques du foie extrêmement rares, dans lesquelles l'oxalate est surproduit en raison de trois défauts enzymatiques différents. En Allemagne, par exemple, on ne connaît qu'environ 250 patients atteints de l'un des types d'hyperoxalurie. On estime qu'environ 1 à 3 patients par million d'habitants par pays sont touchés. Cependant, les études génomiques calculent beaucoup plus de patients, il faut donc supposer que la maladie est sous-diagnostiquée. Ceci est corroboré par le fait qu'un nombre croissant de patients âgés ne sont diagnostiqués qu'au moment de l'insuffisance rénale ou même après une transplantation rénale isolée qui a échoué. Une étude de dépistage post-natal vient de débiter en Allemagne afin de trouver la preuve des véritables taux de prévalence. Comme mentionné, on distingue trois formes d'hyperoxalurie primaire (PH) de l'hyperoxalurie secondaire. Les formes primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives. Autosomique-récessive signifie que le patient doit avoir hérité d'une modification d'un gène spécifique dans le chromo quelque composant de la mère et du père pour finalement être malade. Les parents ne sont (normalement) pas affectés par la maladie puisqu'ils possèdent un allèle sain et un allèle altéré. Les chromosomes sont des structures qui contiennent des gènes et portent donc notre information génétique.

En conséquence, trois défauts enzymatiques entraînent une production excessive d'oxalate dans le foie, ce qui provoque une hyperoxalurie primaire. L'oxalate est ensuite excrété dans l'urine car il s'agit d'un déchet pour le corps humain, alors qu'il constitue, par exemple, la principale source d'énergie pour les petites bactéries peuplant le tractus intestinal (*Oxalobacter formigenes*).

Tableau 1 : Hyperoxalurie primaire, Gène et produit du gène ainsi qu'une brève description des symptômes et de la fréquence. UL = urolithiase (calculs urinaires), NC = néphrocalcinose (calcification des reins), Ox = oxalate, LKTx = transplantation hépatique et rénale, iKTx = transplantation rénale isolée, VB₆ = vitamine B₆, HOG = Hydroxy-oxo-glutarate. DHG = Dihydroxy-glutarate, 4OHGlu = 4 Hydroxy-glutamate, CKD = maladie rénale chronique, ESRD = insuffisance rénale terminale.

Type	Gène/produit génique/Locus	Clinique
PH I	AGXT Alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) 2q37.3	TYPE LE PLUS COURANT (70-80%) Rec. UL et/ou NC massif urine/plasma : Ox + greffe de glycolate : LKTx, iKTx chez les patients sensibles au VB ₆
PH II	GRHPR Glyoxylate réductase/ hydroxypyruvate réductase (GRHPR) 9q11	MOINS FRÉQUENTS (< 10 %) Rec. UL, discret NC urine/plasma : Ox + acide glycérique transplantation : iKTx, dans les cas graves LKTx
PH III	HOGA1 4-hydroxy-2-oxo-glutarate aldolase de type 1 (HOGA1) 10q24.2	NOMBRE CROISSANT (> 10%) Rec. UL, NC dans environ 10 % d'urine/plasma : Ox + HOG/DHG/4OHGlu IRC chez > 20 % des patients, IRT également signalée, transplantation ?

Hyperoxalurie

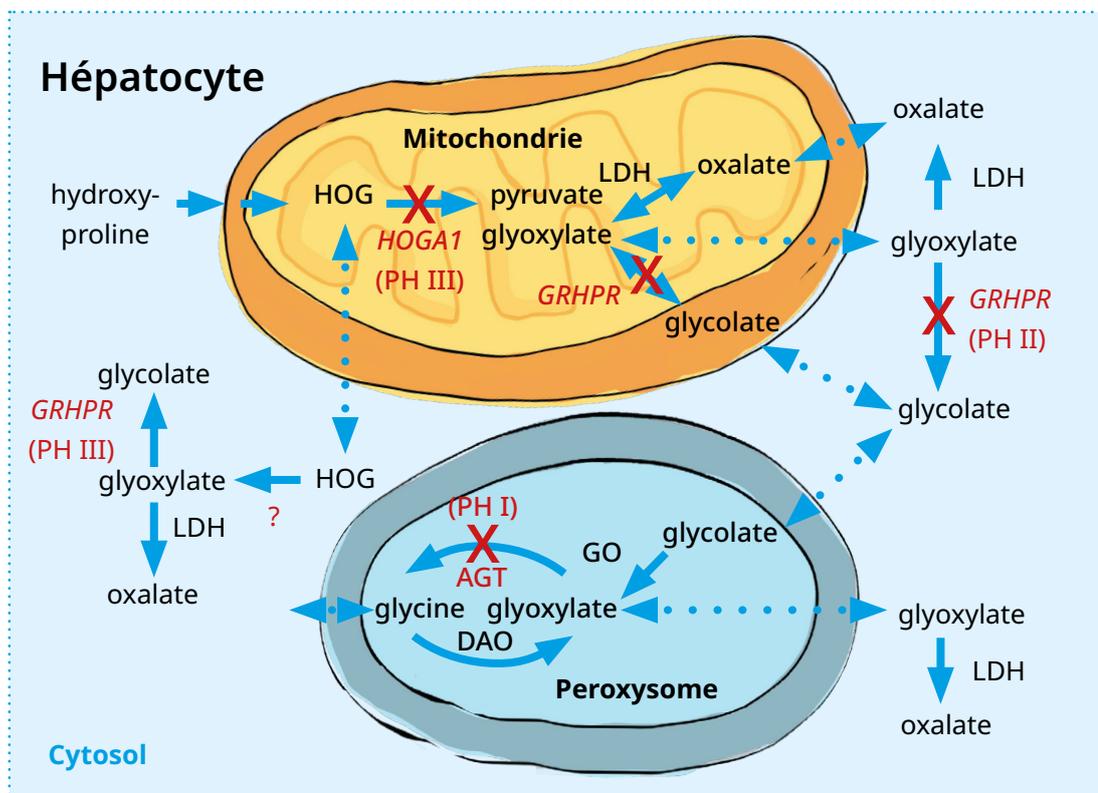


Figure 3 : Réactions primaires du métabolisme du glyoxylate/oxalate dans les cellules du foie humain. X indique le défaut enzymatique dans le PH I (alanine : glyoxylate aminotransférase (AGT), dans le PH II (glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (*GRHPR*), et 4 hydroxy-2-oxo-glutarate aldolase type 1 (*HOGA1*) dans le PH III. Glycolate oxydase (GO), D-amino-oxydase (DAO), lactate déshydrogénase A (LDHA), Diami-no-oxydase (DAO) [modifié selon Hoppe, Néphrologue 2015].

L'hyperoxalurie et l'excrétion élevée de glycolate dans le PH I, sont causées par un manque ou une mauvaise activité ou une mauvaise localisation de l'enzyme alanine:glyoxylate aminotransférase (AGT, gène *AGXT* sur le chromosome 2q37.3). L'AGT est généralement présente dans les peroxysomes du foie (**enzyme** = protéine qui provoque une réaction chimique, **peroxysome** = microorganisme du foie ayant une fonction de détoxification), mais elle est ensuite mal localisée dans les mitochondries (= moteur de la cellule), où elle ne peut pas être active.

Dans le PH II, une activité réduite de la glyoxylate réductase entraîne une hyperoxalurie et une excrétion urinaire accrue d'acide L-glycérique (gène *GRHPR* sur le chromosome 9p11). Depuis 2010, une troisième forme d'hyperoxalurie primaire est connue, qui est causée à un défaut du métabolisme mitochondrial de l'hydroxyproline (Mitochondries = corps cellulaires, qui peuvent être décrits comme le moteur d'une cellule).

Dans le PH III, l'enzyme 4 hydroxy-2-oxo-glutarate aldolase de type 1 (*HOGA1*) est déficiente, ce qui entraîne une excrétion élevée d'hydroxy-oxo-glutarate (HOG), d'hydroxy-oxo-glutarate (DHG) et de 4-hydroxy-cétoglutarate (4OHGlu), outre une Hyperoxalurie extrême (> 1,0 mmol/1,73 m² de surface corporelle (BSA)/24 h, excrétion normale < 0,5

Hyperoxalurie

mmol/1,73m²/24 h) entraîne la formation récurrente de calculs rénaux et/ou une calcification progressive des reins (= néphrocalcinose ou également appelée oxalose) et donc un risque accru de lésions rénales précoces. Chez de nombreux patients atteints d'hyperoxalurie primaire, les reins se détériorent rapidement (= insuffisance rénale) et ils deviennent dépendants de la dialyse. Cela est particulièrement vrai pour les patients atteints de PH I, qui présentent un risque de presque 100 % d'altération permanente de la fonction rénale. Dans le cas du PH II, selon des études récentes (registre OxalEurope), on peut supposer que jusqu'à 50 % de tous les patients développent une insuffisance rénale. Dans le cas de la PH III, des études de registre plus récentes ont révélé qu'environ 20 % des patients présentent une fonction rénale réduite et que les patients peuvent également présenter une insuffisance rénale terminale. L'excrétion urinaire d'oxalate est similaire dans tous les types de PH, à une exception près : les patients atteints de PH I qui sont traités et répondent aux médicaments à base de vitamine B₆ présentent des taux nettement inférieurs. Les niveaux d'oxalate plasmatique sont également comparables dans toutes les formes de PH, mais là encore, ils sont plus faibles chez les patients atteints de PH I qui répondent aux médicaments à base de B₆. Cependant, les données de suivi à long terme doivent être recueillies davantage pour le PH III, car seuls quelques patients adultes sont connus et suivis jusqu'à présent.

On suppose aujourd'hui que ce ne sont pas seulement les calculs rénaux ou la néphrocalcinose, mais plutôt la concentration élevée d'oxalate dans les tubules rénaux (= l'urine primaire produite dans l'unité de filtrage "glomérule" est concentrée dans ce système tubulaire, et les substances importantes pour le corps sont réabsorbées) qui est la cause de la détérioration de la fonction rénale. Dans les reins, le dépôt de cristaux d'oxalate dans le tissu rénal entraîne une réaction inflammatoire, qui se termine finalement par une cicatrisation des reins. Mais les fréquentes procédures invasives d'élimination des calculs rénaux peuvent également contribuer à la perte de la fonction rénale. Par conséquent, seuls les calculs rénaux problématiques doivent être éliminés au moyen de techniques peu invasives.

En cas d'insuffisance rénale, l'oxalate produit en excès n'est plus éliminé par les reins, et par conséquent la valeur de l'oxalate dans le sang et la saturation du sang en calcium-oxalate (CaOx) augmentent de façon dramatique. Si le sang est sursaturé en CaOx, des cristaux se déposent non seulement dans le tissu rénal mais aussi dans presque tous les organes, comme les os (moelle), le cœur ou la rétine (œil).

Ce dépôt général de calcium-oxalate est appelé **oxalose systémique**. Si une oxalose systémique se produit, l'hyperoxalurie primaire devient une maladie multi-organique, qui présente en outre une morbidité et une mortalité élevées.

Il est donc nécessaire de poser un diagnostic à temps et d'instaurer rapidement un traitement afin d'éviter une insuffisance rénale précoce et, par la suite, une oxalose systémique, qui peut même être fatale. Malheureusement, le diagnostic n'est souvent posé que plusieurs années après l'apparition des premiers symptômes. De plus, les dernières

Hyperoxalurie

données des deux grands registres de PH des Rare Kidney Stone Consortiums aux Etats-Unis et du European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) montrent qu'un nombre important de patients ne sont diagnostiqués qu'au de l'insuffisance rénale terminale, ou même seulement après l'échec d'une transplantation rénale isolée.

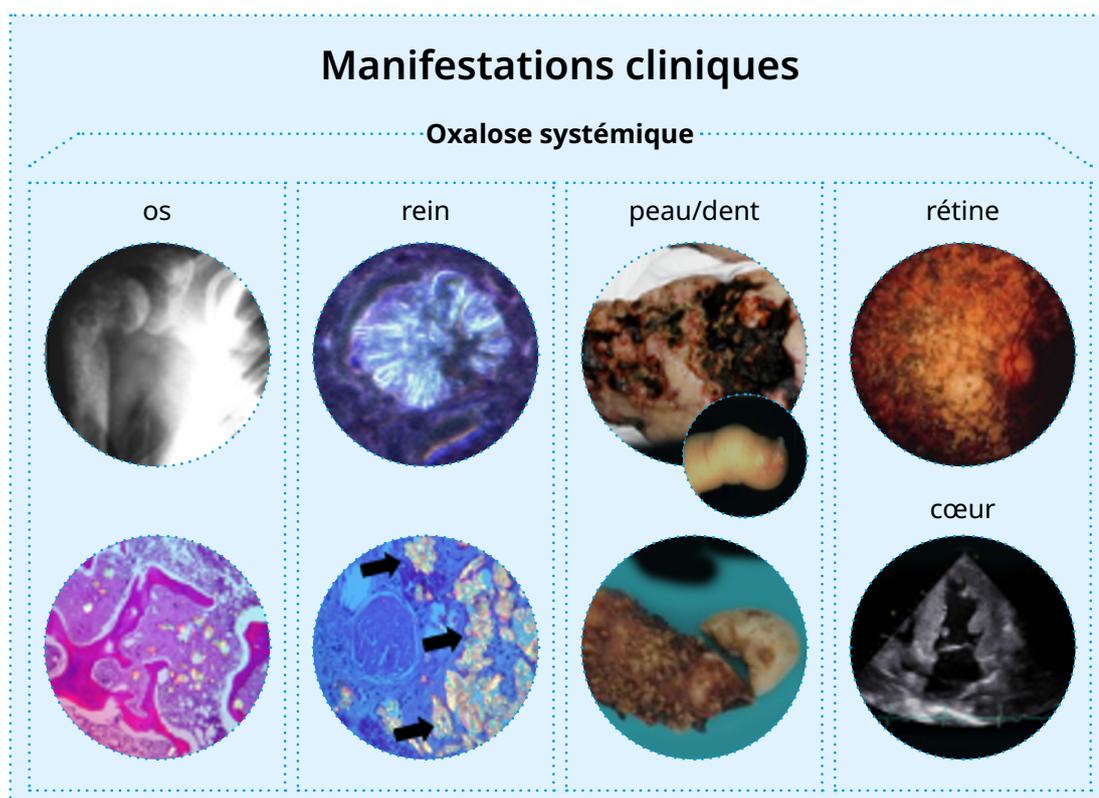


Figure 4: Oxalose systémique = dépôt de cristaux d'oxalate de calcium biréfringents dans toutes les parties du corps, comme les os (ici : l'articulation de l'épaule ainsi que la biopsie de moelle osseuse), les reins (dans le tissu rénal), la peau ou la racine dentaire, ainsi que la rétine et le cœur (de gauche en haut à droite en bas).

L'excrétion urinaire d'oxalate doit être déterminée dès la survenue d'un premier calcul rénal (chez les enfants), mais aussi lorsque des calculs rénaux sont suspectés ou si l'image échographique ou le scanner montre une calcification des reins (Figure 5), ainsi qu'en cas d'hématurie (= sang dans l'urine). L'oxalate doit également être déterminé chez les patients suspectés d'infections récurrentes des voies urinaires (IVU), traités par antibiotiques, mais sans signes adéquats d'IVU, chez les patients présentant des résultats anormaux à l'échographie, ou chez lesquels des globules blancs (et/ou rouges) sont constamment retrouvés dans les urines. En cas d'hyperoxalurie, une évaluation diagnostique plus poussée est absolument nécessaire.

Hyperoxalurie

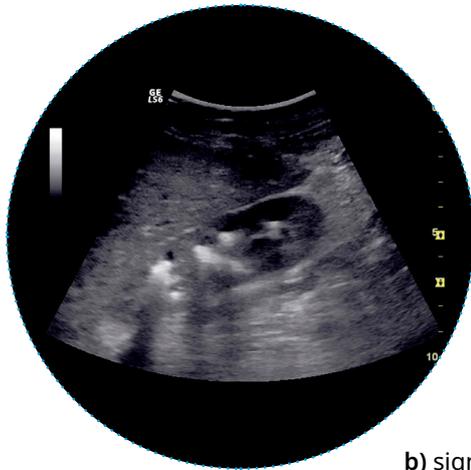
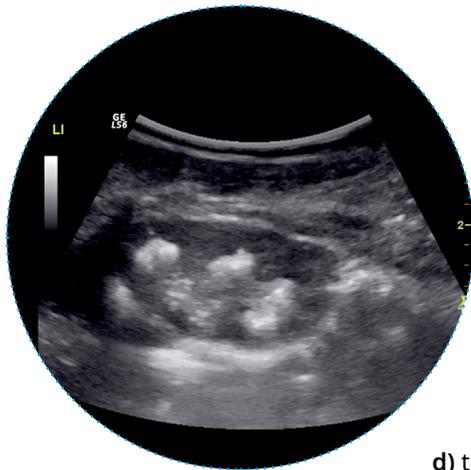
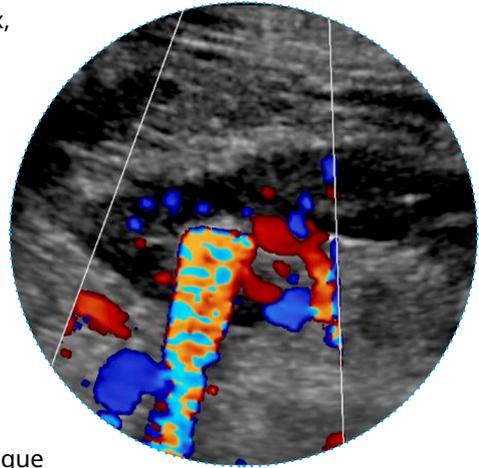


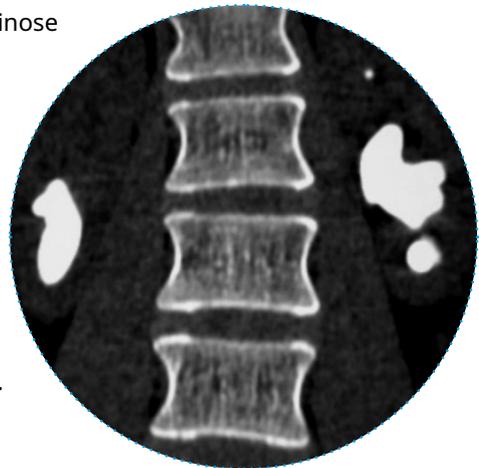
Figure 5: a) Image échographique avec un nombre significatif de calculs rénaux,

b) signe scintillant d'un gros calcul rénal,



c) image échographique montrant une néphrolithiase et une néphrocalcinoze distinctes,

d) tomographie par ordinateur (CT) avec des pierres de staghorn dans le pelvis rénal sur les deux côtés (de patients souffrant de PH I).



Le PH I est assez hétérogène, c'est-à-dire que la maladie diffère dans son évolution. Même des frères et sœurs présentant les mêmes mutations du gène concerné (= mutations, génotype) peuvent présenter une évolution complètement différente de la maladie (= phénotype). La forme infantile de la maladie peut être particulièrement dramatique (= oxalose infantile), ce qui peut déjà conduire à une insuffisance rénale terminale précoce. La maladie est souvent détectée par la formation récurrente de calculs rénaux ou par la présence continue de sang dans les urines. Encore une fois : il est absolument et extrêmement important de procéder à une évaluation plus poussée chez les enfants ayant un premier calcul rénal et chez les adultes ayant des calculs récurrents.

Un calcul rénal est le symptôme d'une maladie, mais pas la maladie elle-même !

L'élimination des calculs rénaux symptomatiques est plutôt simple, mais quoi qu'il en soit, trouver la cause est finalement plus important pour le patient que l'assurance que le prochain calcul pourra être facilement éliminé lui aussi. La possibilité actuelle d'éliminer simplement les calculs peut également s'appliquer à l'hyperoxalurie primaire, mais les passages de calculs rénaux finiront par devenir de plus en plus fréquents si la maladie primaire n'est pas traitée et deviendront ainsi une agonie. Les reins seront alors endommagés à la fois par l'excrétion élevée d'oxalate dans l'urine mais aussi par l'élimination des calculs. Un autre mécanisme important d'endommagement des reins est l'activation permanente d'une réaction inflammatoire dans les reins causée par la concentration élevée d'oxalate dans les tubules rénaux et donc l'absorption d'oxalate dans le tissu rénal.

Si la maladie n'est pas traitée, elle peut rapidement conduire à une insuffisance rénale. Cela s'applique surtout aux patients souffrant de PH I et moins souvent aux autres types de PH. Cependant, nous savons maintenant aussi que les patients atteints de PH III développent une insuffisance rénale terminale. Une simple perte importante de liquide, par exemple à la suite d'une diarrhée, peut entraîner une détérioration évidente de la fonction rénale. Cela signifie, par exemple, que les patients souffrant de PH doivent recevoir une perfusion i.v. plus tôt que les autres patients en cas de perte de liquide. Lors d'un voyage à l'étranger, le patient devrait avoir une carte d'urgence à portée de main, indiquant le diagnostic et décrivant la nécessité d'une intervention précoce (http://ph-europe.net/images/karte_eng.pdf).

Mais même un traitement précoce et adéquat ne signifie pas nécessairement que le patient ne risque pas de développer une insuffisance rénale. Le problème de l'insuffisance rénale est qu'aucune forme de traitement de substitution rénale (= dialyse) ne peut éliminer des quantités suffisantes d'oxalate de l'organisme. Par conséquent, de plus en plus de cristaux de calcium-oxalate se déposent partout dans le corps et provoquent une maladie multisystémique appelée oxalose systémique (= calcification dans toutes les parties possibles du corps) (voir figure 4). Conséquences jusqu'à récemment : la transplantation doit être envisagée le plus tôt possible. Il s'agit avant tout de minimiser l'effet de l'oxalose systémique. Plus la durée de dialyse avant la transplantation est longue, plus l'évolution sera mauvaise après la transplantation (par exemple, dépôt récurrent de calcium-oxalate dans le rein transplanté).

2.2. Hyperoxalurie secondaire

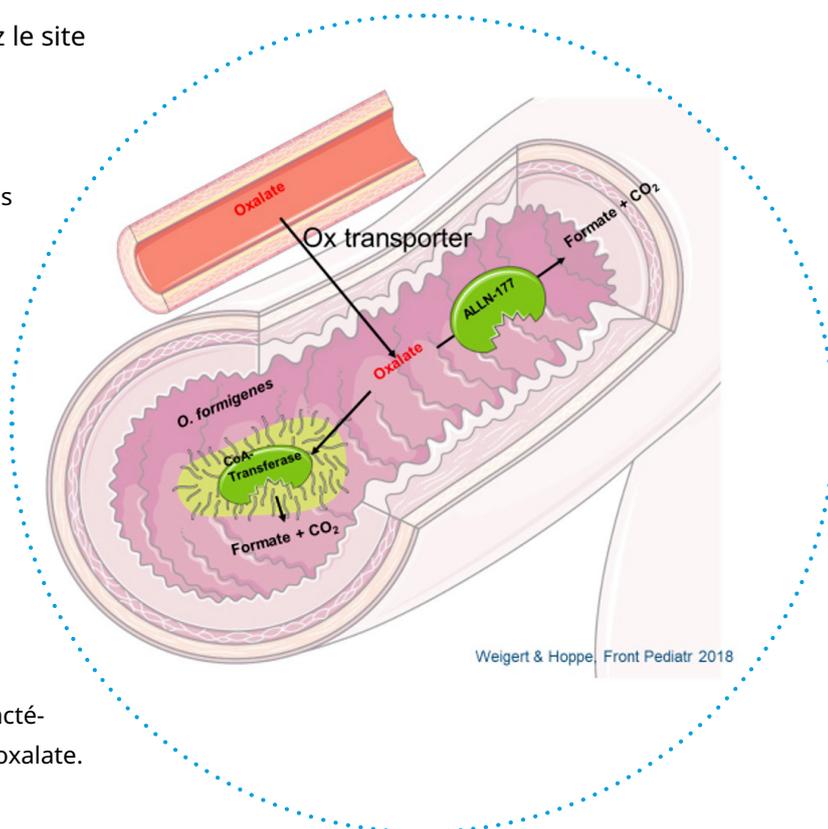
On dit que l'hyperoxalurie est moins grave dans les hyperoxaluries secondaires, mais elle peut aussi atteindre des valeurs $> 1,0 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle/jour et entraîner ainsi la formation récurrente de calculs rénaux ou la calcification progressive des reins. L'hyperoxalurie secondaire est due à une augmentation de l'absorption d'oxalate par l'intestin (entérique, par exemple en cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) ou à une absorption excessive d'oxalate par l'alimentation (alimentaire).

Elle survient souvent dans les maladies chroniques de l'intestin, notamment chez les patients souffrant de la maladie de Crohn ou chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale sur l'intestin (par exemple, une résection iléocale). Dans ce cas, le calcium est lié à des acides gras au lieu de l'oxalate, ce qui entraîne une plus grande quantité d'oxalate libre qui est ensuite absorbé. L'administration régulière d'antibiotiques peut également entraîner un manque de bactéries intestinales dégradant l'oxalate (par ex. *Oxalobacter formigenes*), et peut donc provoquer des modifications de la flore intestinale avec une absorption accrue d'oxalate. Un test d'absorption de l'oxalate au moyen d'un isotope stable ($[^{13}\text{C}_2]$ oxalate) ainsi qu'une analyse du microbiote peuvent apporter un éclairage supplémentaire sur la nature de l'hyperoxalurie secondaire. Cependant, l'examen répété d'échantillons d'urine de 24 heures sous différents régimes (régime normal, régime à faible puis à forte teneur en oxalate) est une procédure plus facile. Cela permet de bien distinguer, de manière particulièrement simple, l'hyperoxalurie primaire de l'hyperoxalurie secondaire en ambulatoire.

Pour plus d'informations, visitez le site

www.EH-europe.net

Figure 6: Absorption et élimination possibles de l'oxalate dans le tractus intestinal. L'oxalate alimentaire non lié peut être bien absorbé par les transporteurs d'oxalate dans la circulation sanguine. L'oxalate doit ensuite être éliminé par le rein. Il peut également être métabolisé par des bactéries dégradant l'oxalate dans le tractus intestinal, ce qui peut être à la base de l'apparition de l'oxalate. Pour d'éventuelles options thérapeutiques, telles que comme l'administration orale de bactéries avec des enzymes dégradant l'oxalate.



3

Enquête de diagnostic

3. Enquête de diagnostic

Pour mettre en place rapidement un traitement adéquat, il est absolument nécessaire de diagnostiquer l'hyperoxalurie primaire le plus tôt possible. L'enquête diagnostique comprend notamment des analyses d'urine et de sang :

3.1. Analyses d'urine et de sang

3.1.1. Urine

Le diagnostic adéquat d'un patient souffrant de l'un des types actuellement connus d'hyperoxalurie primaire nécessite l'analyse de l'excrétion urinaire d'oxalate ainsi que de glycolate dans le cas du PH I, d'acide L-glycérique dans le cas du PH II et d'hydroxy-oxo-glutarate (HOG), de dihydroxy-glutarate (DHG) ou de 4-hydroxy-cétoglutarate (4OHGlu) lorsque le PH III est suspecté. Tous ces éléments peuvent être simultanément déterminés en routine par chromatographie ionique et gazeuse/spectrométrie de masse ou d'autres méthodes. L'oxalate dans l'urine peut également être mesuré par une méthode enzymatique (oxalate oxydase, Sigma-Kit®). L'échantillon d'urine ou également de plasma doit être conservé avec de l'acide chlorhydrique avant l'analyse (différentes méthodes de conservation par laboratoire pour les échantillons de sang). Des échantillons d'urine ponctuels peuvent également être examinés et sont nécessaires chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. Cependant, plusieurs échantillons doivent être recueillis. En plus de l'oxalate (et des autres paramètres du métabolisme du glyoxylate), la créatinine urinaire est déterminée et les rapports molaires oxalate/créatinine sont ensuite calculés et comparés aux valeurs normales en fonction de l'âge (voir tableau 2). Les enfants prématurés, mais aussi les enfants nés à terme, peuvent présenter les valeurs normales les plus élevées (les rapports sont encore plus élevés dans le cas des préparations pour nourrissons que dans celui de l'allaitement maternel), ce qui doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

L'analyse d'au moins deux ou trois collectes d'urine de 24 heures pour les métabolites liés au PH mais aussi pour d'autres substances formant ou empêchant les calculs (sous différents régimes, alimentation normale, alimentation à faible teneur en oxalate et alimentation riche en oxalate) doit suivre. Ceci est nécessaire pour avoir un bon paramètre de base, car l'excrétion d'oxalate peut fluctuer également chez le patient PH. Avec plus de valeurs de base, un meilleur suivi de l'excrétion d'oxalate sous traitement est possible. D'autres options de traitement (médicaments à faible excrétion de citrate) peuvent également être envisagées. Si l'excrétion d'oxalate et de glycolate est significativement plus élevée que 0,5 mmol/24 h normalisée à 1,73 m² de surface corporelle (> 45 mg/24 h), il n'y aura généralement aucun doute que le diagnostic de PH I est posé, surtout avec une évolution clinique typique. Il en va de même pour le PH II et le PH III leurs profils métaboliques spécifiques en dehors de l'excrétion élevée d'oxalate. Chez environ 25-30% des patients souffrant de PH I, on ne trouve pas d'excrétion élevée de glycolate. Nous recommandons donc également de déterminer l'oxalate et le glycolate dans le sang (plasma).

Hyperoxalurie

Tableau 2: Valeurs normales pour les valeurs urinaires ou plasmatiques. Les paramètres urinaires sont exprimés en excrétion par 1,73 m²/24 h ou en rapports molaires de créatinine. Les valeurs plasmatiques expriment les taux d'oxalate ou de glycolate libres, les valeurs totales (libres et liées aux protéines) sont identiques pour les faibles taux, mais augmentent plus rapidement en cas d'insuffisance rénale. Les valeurs normales de DHG, 4-hydroxy-cétoglutarate et glyoxylate sont en cours d'évaluation.

Plasma		
Oxalate dans le plasma	Tous les groupes d'âge	< 6,3 ± 1,1 µmol/l (oxalate libre)
Glycolate dans le plasma	Tous les groupes d'âge	< 7,9 ± 2,4 µmol/l (supposé)
Collecte d'urine sur 24 heures		
Oxalate dans l'urine de 24 heures	Tous les groupes d'âge	< 0,50 mmol/1,73 m ² /24h < 45 mg/1,73 m ² /24h
Glycolate dans l'urine de 24 heures	Tous les groupes d'âge	< 0,50 mmol/1,73 m ² /24h < 45 mg/1,73 m ² /24h
Acide L-glycérique dans les urines de 24 heures	Tous les groupes d'âge	< 5 µmol/l
Hydroxy-oxo-glutarate dans l'urine de 24 heures	Tous les groupes d'âge	< 10 µmol/1,73 m ² /24h
Contrôles/personnes en bonne santé :		
Oxalate/créatinine	0-6 mois	< 325-360 mmol/mol
	7-24 mois	< 132-174 mmol/mol
	2-5 ans	< 98-101 mmol/mol
	5-14 ans	< 70-82 mmol/mol
	> 14 ans	< 40 mmol/mol
Glycolate/créatinine	0-6 mois	< 363-425 mmol/mol
	7-24 mois	< 245-293 mmol/mol
	2-5 ans	< 191-229 mmol/mol
	5-14 ans	< 166-186 mmol/mol
	> 14 ans	< 99-125 mmol/mol
L-Glycérate/créatinine	0-6 mois	< 14-205 mmol/mol
	7-24 mois	< 14-205 mmol/mol
	2-5 ans	< 14-205 mmol/mol
	5-14 ans	< 23-138 mmol/mol
	> 14 ans	< 138 mmol/mol
HOG/créatinine	Tous les groupes d'âge	< 2,5 µmol/mmol

3.1.2. Plasma (sang)

L'analyse de l'oxalate, du glycolate, de l'acide glycérique et de l'HOG/DHG dans le sang (plasma) doit toujours être effectuée dans le cadre du suivi, mais surtout en cas d'insuffisance rénale. Dans ce cas, la préparation et la conservation de l'échantillon sont très importantes, car de nouveaux oxalates seront rapidement générés, par exemple par la dégradation de la vitamine C, si l'échantillon est préparé de manière incorrecte. Il en résulte des valeurs faussement élevées. Par conséquent, l'échantillon de sang prélevé doit être refroidi directement et ensuite acidifié, tout comme l'échantillon d'urine, mais selon une procédure plus complexe (routine différente selon les laboratoires). L'oxalate plasmatique peut être mesuré au moyen de la chromatographie ionique, de la chromatographie en phase gazeuse. Le glycolate, l'acide glycérique et le HOG (+ DHG et 4OHGlu) sont principalement déterminés par spectrométrie de masse. Les valeurs normales de l'oxalate plasmatique se situent entre 1 et 6 $\mu\text{mol/l}$ selon la référence et la méthode de laboratoire. Dans le cas du PH I, des valeurs d'oxalate plasmatique de $> 10\text{-}20 \mu\text{mol/l}$ sont mesurées dans une fonction rénale encore bonne. Cependant, ces valeurs augmentent déjà rapidement dans les premiers stades de l'insuffisance rénale chronique et atteignent bientôt un niveau qui conduit à une sursaturation du sang en oxalate de calcium (voir ci-dessous). Les patients au stade final de l'insuffisance rénale présentent des valeurs d'oxalate plasmatique supérieures à $60\text{-}110 \mu\text{mol/l}$ (oxalate libre), ce qui permet de savoir combien de temps et à quelle fréquence une thérapie de remplacement rénal (= dialyse) doit être effectuée. Les valeurs d'oxalate plasmatique total (oxalate libre + oxalate lié aux protéines) sont généralement supérieures de 30 %.

L'analyse des autres métabolites peut être intéressante pour le diagnostic, mais ils ne sont pas tous faciles à déterminer. Selon notre expérience, le glycolate est bien mesurable, mais l'acide L-glycérique ainsi que le HOG, le DHG ou le 4OHGlu sont rarement trouvables. La concentration de glycolate dans le sang gagne en intérêt actuellement en raison d'une nouvelle option de traitement (voir traitement par ARNi). Chez un patient souffrant d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, le diagnostic de l'EP par l'analyse des urines ou par la mesure de l'oxalate plasmatique n'est pas toujours sûr. Chez tous les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (avec ou sans PH), la valeur de l'oxalate plasmatique est élevée. Si l'excrétion de l'oxalate par les reins est fortement diminuée en cas d'insuffisance rénale chronique mais néanmoins compensée, l'examen des urines n'est plus un paramètre valable. Cela signifie que de moins en moins d'oxalate est filtré par les reins, et que la valeur de l'oxalate plasmatique augmente donc. Chez les patients souffrant de PH, la valeur de l'oxalate plasmatique est rapidement élevée, mais ici le glycolate plasmatique doit également être déterminé et montrera la preuve de la PH I.

Figure 7: Bref algorithme de diagnostic dans les hyperoxaluries

Urine/plasma: oxalate (primaire)

- Glycolate
- Acide L-glycérique
- HOG/DHG/4OHGlu

Urine/plasma: oxalate (secondaire)

- Test d'absorption d'oxalate $^{13}\text{C}_2$
- 3 x 24 heures d'urine avec un régime différent (régime normal, faible et élevé en oxalate)

3.1.3. Saturation en oxalate de calcium dans l'urine et le sang

La saturation de l'oxalate de calcium (βCaOx) dans l'urine et le sang peut être calculée à l'aide de programmes informatiques et a été signalée comme un paramètre de suivi supplémentaire chez les patients dont la fonction rénale est normale mais également altérée. Elle est calculée en valeurs absolues et est supérieure à 1 unité relative dans le sang, ou à des valeurs spécifiques à l'âge et au sexe dans l'urine. Bien sûr, l'urine doit être sursaturée en calcium-oxalate, mais il existe un problème spécifique pour les méthodes calculées : l'excrétion urinaire de calcium a tendance à être faible, du moins chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, car une grande partie du calcium est déjà liée à l'oxalate. Cela a un impact sur le calcul chez les patients PH et fournit des valeurs plutôt basses, par rapport aux patients souffrant de maladies idiopathiques des calculs et d'hyperoxalurie. Le calcul de la βCaOx dans le sang est toutefois beaucoup plus fiable et est également corrélé à des taux élevés de Pox. Même aux premiers stades de l'insuffisance rénale, la saturation en oxalate de calcium dans le sang peut être élevée chez les patients souffrant de PH. Cela signifie concrètement que des cristaux d'oxalate de calcium peuvent se déposer n'importe où dans l'organisme dès les premiers stades de la maladie, ce qui entraîne une oxalose systémique. Cette situation doit bien sûr être évitée par tous les moyens et montre une fois de plus qu'un diagnostic et un traitement précoce sont d'une grande importance. Les problèmes de dépôt systémique deviennent évidents dans l'insuffisance rénale terminale. Dans ce cas, par exemple, l'oxalate se dépose de manière importante dans les os, ou dans le muscle cardiaque, ou sur la rétine chez les nourrissons et les jeunes enfants. Une imagerie non invasive doit être utilisée pour reconnaître à temps un dépôt systémique d'oxalate. Des examens spéciaux d'échocardiographie (= échocardiographie de speckle, la souplesse du muscle cardiaque est examinée à différents niveaux) ainsi que des mesures radiologiques, telles que l'imagerie par résonance magnétique des os (IRM), sont utilisés à cet effet. Cela permet de reconnaître les changements précoces dans le cœur et dans les muscles, qui sont les "organes" les plus problématiques. Toutes les autres techniques d'imagerie, par exemple les rayons X ou le scanner, utilisent des radiations ou ne décrivent que tardivement les changements pathologiques. Il est surprenant de constater qu'il n'y a pas de véritable dépôt de CaOx dans le foie, où l'énorme quantité d'oxalate est produite. Cependant, le foie montre beaucoup plus de fibrose ou de cirrhose dans le suivi à long terme, ce qui nécessite plus d'attention !

3.2. Biopsie du foie

La confirmation du diagnostic par une biopsie du foie était utilisée avant que les tests génétiques ne soient disponibles. Aujourd'hui, seul ce dernier est utilisé et même les méthodes permettant de déterminer l'AGT spécifique du foie, par exemple, ne sont plus disponibles dans les laboratoires de dépistage.

3.3. Diagnostic génétique

Un diagnostic de PH I-III fondé sur des données cliniques et biochimiques doit toujours être confirmé par un test définitif, qui est aujourd'hui réalisé de préférence par une analyse mutationnelle ciblée ou par étapes des trois gènes responsables : *AGXT*, *GRHPR* et *HOGA1*. Les tests génétiques pourraient Le génotypage est considéré comme l'étalon-or actuel du

diagnostic car il permet de distinguer rapidement et de manière fiable le type précis de PH. Les informations exactes sur le génotype sont déjà devenues importantes car certaines mutations du gène *AGXT* sont plus susceptibles de répondre à un médicament spécifique (par exemple, un traitement à la vitamine B₆) et sont corrélées à une meilleure survie rénale à long terme. En outre, les données relatives au génotype deviendront encore plus importantes à l'avenir avec les approches de la médecine personnalisée. Ceci est d'autant plus vrai qu'une nouvelle option de traitement, mais très coûteuse (actuellement uniquement pour le PH I), est désormais disponible (voir traitement).

3.4. Diagnostic prénatal/postnatal rapide

Un diagnostic prénatal (= avant la naissance), lorsqu'un cas index est connu au sein d'une famille et qu'il présente une oxalose infantile grave, peut être important. La détermination de l'oxalate dans le liquide amniotique n'est cependant pas un paramètre adéquat pour le diagnostic prénatal. Il est possible de mesurer également tous les métabolites du métabolisme du glyoxylate, qui sont également importants dans l'urine pour le diagnostic, mais le métabolisme maternel "nettoie" le sang du fœtus et des valeurs d'oxalate faussement basses sont donc mesurées dans le liquide amniotique. De même, une biopsie du foie du fœtus est bien sûr considérée comme une manœuvre obsolète et n'est donc pas effectuée.

Un diagnostic rapide est possible grâce à une analyse de l'ADN après un prélèvement de villosités choriales (extraction de cellules de la cavité membranaire), en particulier lorsque des membres connus de la famille ont déjà été décrits. Après un diagnostic prénatal, le conseil génétique des parents qui en découle doit absolument tenir compte de l'hétérogénéité de l'évolution de la maladie. Même en cas de mutations identiques du gène *AGXT* chez des frères et sœurs, des évolutions cliniques complètement différentes peuvent se produire. L'un des patients peut présenter une oxalose infantile, l'autre ne présenter que quelques calculs jusqu'à la fin de l'âge adulte.

Le conseil génétique de nombreuses familles peut s'avérer assez difficile sur la base de ces résultats, car une prédiction précise de l'évolution de la maladie n'est certainement pas possible. Par conséquent, la question se pose de savoir si un examen prénatal a encore un sens, si aucune déclaration sûre n'est possible sur l'évolution de la maladie après la naissance. En outre, il convient de noter que la maladie est aujourd'hui nettement mieux traitable (voir ci-dessous). Un dépistage postnatal rapide pourrait donc être une bonne idée, mais pas seulement dans une famille avec des cas index, il devrait être fait chez tous les nouveau-nés dans le cadre de leur procédure de dépistage de routine, afin qu'un traitement rapide puisse être mis en place, comme pour toutes les autres maladies incluses. Cela peut prévenir l'oxalose infantile et devrait donc en valoir la peine ! En cas de PH au sein d'une famille, tous les autres membres de la famille doivent également être examinés. Cela ne s'applique pas seulement aux frères et sœurs, mais aussi aux parents et aux grands-parents. On obtient parfois des résultats surprenants, par exemple une hérédité verticale (pseudo-dominante) avec la génération des parents également touchée. Le principe s'applique à toutes les personnes concernées : plus le diagnostic est posé tôt, plus on a de chances d'éviter une aggravation délétère de la maladie.

4

Traitement

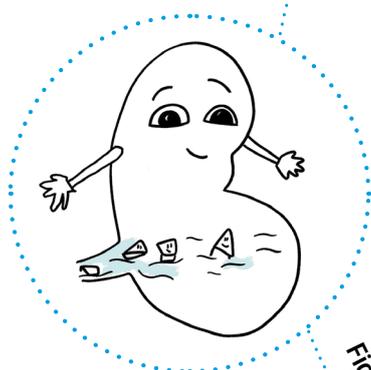
4. Traitement

4.1. Métaphylaxie

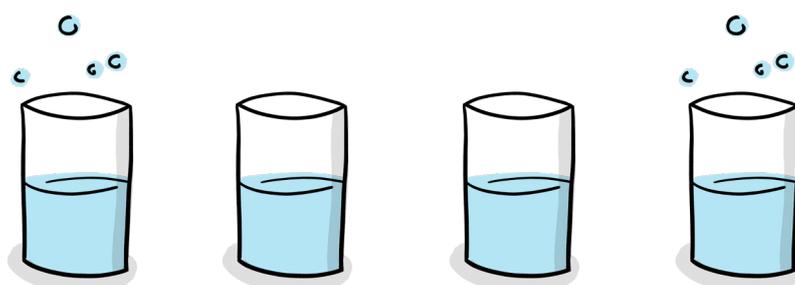
4.1.1. Général

Un apport liquidien quotidien de $> 2-3 \text{ L/m}^2$ de surface corporelle par jour est un premier paramètre important pour améliorer la solubilité de l'oxalate de calcium en augmentant le volume des urines. Il faut rappeler fréquemment les patients pour qu'ils adhèrent même à une mesure aussi simple, mais efficace, car la majorité n'a pas l'habitude de boire une telle quantité de liquide tout au long de la journée.

Chez les nourrissons et les enfants, une sonde gastrique permanente (PEG) peut être envisagée afin de fournir une quantité suffisante de liquide la nuit. En cas de fièvre élevée, de diarrhée sévère ou de perte de liquide due à toute autre raison, une perfusion intraveineuse permanente doit être rapidement mise en place et le patient doit être présenté à un médecin de l'hôpital. Le patient doit toujours avoir sur lui un certificat attestant du diagnostic et les détails du traitement phypour toute question.



Boire beaucoup est important !!!



Tant que l'excrétion urinaire d'oxalate reste élevée, il n'y a pas de véritable succès dans n'importe quel domaine de la santé mesure thérapeutique conservatrice, si aucun apport liquidien adéquat et régulier n'est assuré !

Figure 8: Un apport hydrique régulier tout au long de la journée est absolument nécessaire.

Hyperoxalurie

Tableau 3: Teneur en oxalate de quelques produits alimentaires exemplaires. Il n'y a pas de règles diététiques particulières à respecter, il faut simplement éviter les produits alimentaires ayant une teneur très élevée en acide oxalique, comme les épinards ou la rhubarbe. Chez les patients souffrant d'hyperoxalurie primaire, l'absorption d'oxalate à partir de produits alimentaires est plus faible que chez les personnes en bonne santé. Cela signifie que la proportion d'oxalate d'origine alimentaire est plus faible dans les urines. Si un régime alimentaire très rigide est recommandé au patient PH, la compliance aux traitements vraiment importants ne sera plus la meilleure. Nous renonçons donc à un conseil diététique détaillé, et nous nous contentons de signaler quelques produits alimentaires dont la teneur en oxalate est problématique.

Alimentation	Teneur en oxalate mg/100 g		Teneur en oxalate mg/100 g
Fruits		Pains	
Bananes	0,7	Pain de seigle	0,9
Pommes	1,5	Pain blanc	4,9–8,6
Oranges	6,2	Sweets	
Fraises	15,8	Marmelade (confiture)	4,5–10,8
Groseilles à maquereau	19,3	Poudre de cacao	623
Légumes		Boissons	
Asperges (bouillies)	1,7	Café	1,0
Patates douces	280–570	Poudre de café	57–230
Haricots (frais)	43,7	Bière	1,7
Betterave rouge (bouillie)	96,8–121	Vin	3,1
Epinards (bouillis)	356–780	Thé (2 min.)	7,0–10,8
Rhubarbe	537	Feuilles de thé	375–1450

La prise régulière de grandes quantités de vitamine C, qui est l'un des principaux précurseurs de l'oxalate, doit être évitée. De nombreux cas d'hyperoxalurie secondaire sont décrits, qui ont même conduit à des dépôts maximaux de CaOx dans la peau et dans d'autres tissus. En cas de cystinurie, une autre maladie congénitale des calculs, la vitamine C était, pour une raison quelconque, administrée de manière thérapeutique. Dans de nombreux cas, l'hyperoxalurie était induite par des quantités élevées de vitamine C, ce qui peut être absolument problématique.

Le traitement médicamenteux de l'hyperoxalurie primaire repose sur plusieurs piliers, qui sont utilisés en fonction du centre de traitement :

4.1.2. Pyridoxine = vitamine B₆

L'Alanine:Glyoxolate Aminotransférase (AGT), l'enzyme défectueuse du PH I, a besoin de la vitamine B₆ comme co-enzyme. Chez certains patients, l'administration quotidienne de vitamine B₆ (surtout chez les patients où l'AGT se trouve dans le mauvais composant de la cellule hépatique) conduit à une réduction, parfois même à une normalisation complète de l'excrétion d'oxalate. Étant donné que même une minuscule réduction de l'excrétion d'oxalate représente une amélioration significative, il convient de commencer une tentative thérapeutique chez chaque patient en augmentant progressivement les doses de B₆ de 5 à 20 mg/kg de poids corporel par jour. Chez certains patients, même une petite quantité (20 mg) suffit pour obtenir un effet sur la production d'oxalate et donc sur l'excrétion, tandis que chez d'autres, un dosage maximal est nécessaire. Une tentative thérapeutique comprend une dose initiale de 5 mg/kg de poids corporel/jour en deux prises individuelles, suivie d'une analyse d'urine environ 3-4 semaines après le début du traitement. Cela permet de prouver un éventuel succès thérapeutique, tandis que la posologie peut être adaptée par paliers de 5 mg/kg de poids corporel/jour si la diminution de l'excrétion d'oxalate n'est pas satisfaisante. Si aucune diminution de l'excrétion d'oxalate n'a même été atteinte après avoir atteint la posologie finale, le traitement est interrompu afin d'améliorer la compliance du patient aux mesures thérapeutiques ultérieures. Les effets secondaires connus de la thérapie B₆ à haute dose sont la paresthésie (= picotements) dans les mains et les pieds, et une nette sensibilité au toucher. Une agitation accrue chez les enfants a également été signalée. Les taux sériques de vitamine B₆, qui devraient être nettement supérieurs à la normale, peuvent être déterminés pour un contrôle thérapeutique !

Aujourd'hui, la mutation du patient est déterminante pour la mise en place ou non d'un traitement par B₆. S'il est vraiment efficace, c'est le médicament le moins cher et le plus facile à utiliser pour normaliser ou presque les taux d'oxalate urinaire et plasmatique. Même chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique ou en phase terminale, le traitement doit être instauré pour des génotypes spécifiques, par exemple lorsque l'AGT ne se trouve pas dans le bon organite de la cellule hépatique. Les patients peuvent alors, s'ils y sont sensibles, soit améliorer leur fonction rénale (en cas d'IRC), soit être transplantés par une greffe de rein isolée.

4.1.3. Médicaments à base de citrate alcalin

Le but de la thérapie avec les citrates alcalins est de réduire la saturation urinaire en calcium-oxalate. Le citrate forme des complexes solubles avec le calcium, ainsi moins de calcium est disponible pour se lier à l'oxalate et l'urine présente une saturation plus faible pour le CaOx. Dans le foie, le citrate est converti en bicarbonate et conduit ainsi à un état métabolique alcalin (valeur de pH plus élevée dans le sang et l'urine), tandis qu'une plus grande quantité de citrate est sécrétée avec l'urine (non nécessaire pour maintenir le pH sanguin dans une bonne fourchette). Dans une étude pilote et une étude à long terme chez des patients souffrant d'hyperoxalurie primaire sous traitement au citrate alcalin, ce médicament a permis une stabilisation de la fonction rénale, une réduction de la vitesse de passage des calculs rénaux et/ou un moindre degré de calcification rénale.

Hyperoxalurie

La posologie du citrate alcalin est de 0,1-0,15 g/kg de poids corporel par jour (0,3-0,5 mmol/kg) d'une préparation contenant du citrate de sodium et/ou de potassium. Chez la majorité des patients, qui ont bien coopéré pendant une période d'observation de plusieurs années, avant tout la fonction rénale est restée stable, voire s'est améliorée. Les meilleurs paramètres de contrôle pour les patients les moins compliants sont finalement la clinique (forte augmentation des passages de calculs rénaux), une excrétion urinaire réduite de citrate ou un pH acide de l'urine.

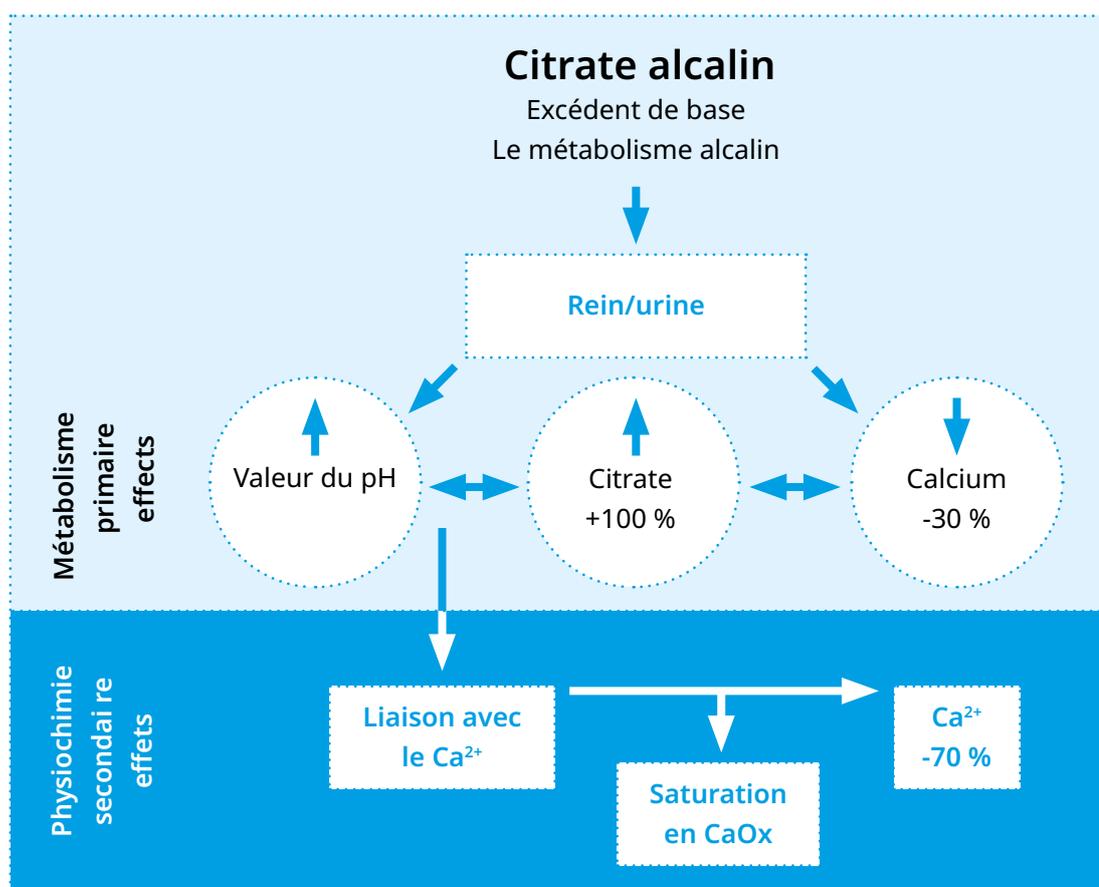


Figure 9: Mode d'action du traitement au citrate alcalin.

4.1.4. Autres inhibiteurs de la cristallisation de l'oxalate de calcium

Dans son efficacité, l'orthophosphate est également comparable au citrate alcalin. En outre, l'administration de magnésium est recommandée. Ces deux substances entraînent une bonne inhibition de la cristallisation du calcium-oxalate. Par exemple, chez les patients souffrant de passages récurrents de calculs rénaux, un effet favorable du magnésium sur la saturation urinaire en CaOx a été constaté.

4.1.5. Les thérapies nouvelles et futures

Une nouvelle approche thérapeutique est la thérapie par interférence ARN (ARNi). Cette approche fonctionne au niveau de la traduction de l'ARN messager (ARNm). Les petites molécules synthétiques d'ARN double brin (petits ARN interférents, siARN) se lient à un

Hyperoxalurie

complexe protéique cytoplasmique (complexe de silençage induit par l'ARN, RISC), qui dégrade de manière hautement spécifique l'ARNm ciblé et empêche ainsi sa traduction dans la protéine correspondante. Cela rend le placement de fausses informations sur le site qui produit normalement une protéine enzymatique impliquée dans le métabolisme de l'oxalate (dans le foie). Si cela n'est pas produit, la production d'oxalate dans le foie peut être considérablement réduite, voire complètement bloquée.

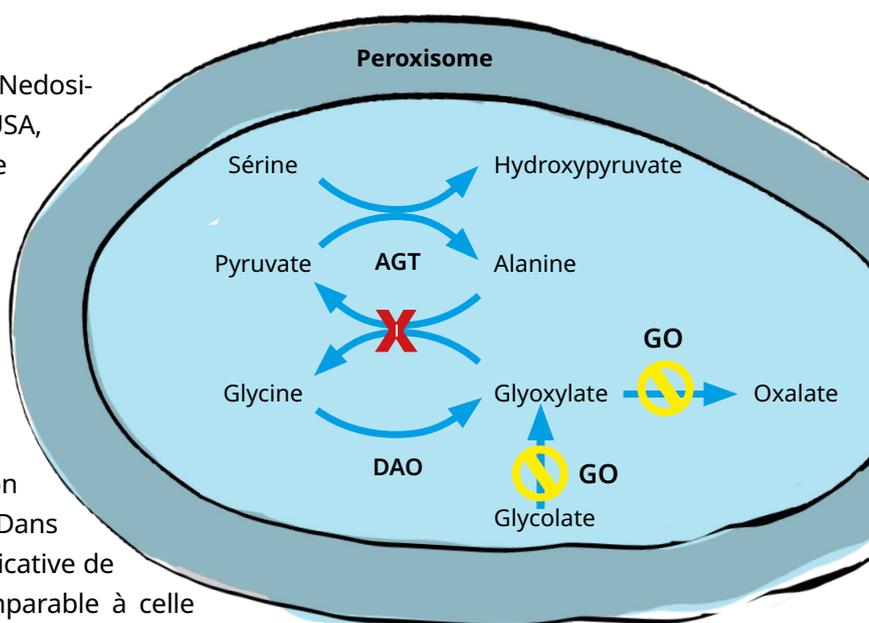
En d'autres termes simples, le médicament ARNi bloque temporairement une enzyme spécifique du métabolisme du glyoxylate/oxalate, ce qui réduit la production endogène d'oxalate et donc soit l'excrétion d'oxalate dans l'urine (en cas de fonction rénale stable), soit l'oxalate plasmatique (dans le sang) chez les patients sous dialyse. Un premier médicament ARNi, Oxlumo® (Lumasiran, Alnylam Pharmaceuticals, USA), est désormais autorisé et peut être prescrit depuis janvier 2021 dans certains pays européens (Autriche, France, Allemagne, Suisse, Espagne, Luxembourg, Pologne et Bulgarie, ainsi qu'en Russie, Israël, Qatar et aux USA). Oxlumo® cible l'ARNm de la glycolate oxydase (GO) et empêche ainsi sa traduction chez les patients atteints de PH I. Cela réduit la production de glyoxylate (c'est-à-dire le précurseur de l'oxalate) et donc aussi la production d'oxalate. L'administration sous-cutanée d'Oxlumo® chez des volontaires sains, a permis de bloquer environ 80 % de l'ARNm correspondant sans effets secondaires rélevant. Chez les patients PH I, l'excrétion urinaire d'oxalate a été réduite en moyenne de 68%. En raison du mécanisme thérapeutique, les patients ont montré une augmentation de l'excrétion urinaire de glycolate ou de la concentration sanguine de glycolate, cependant, il est actuellement considéré comme une substance inoffensive pour le corps. Actuellement, dans les pays où Oxlumo® n'a pas encore reçu l'approbation finale des agences médicales, le traitement peut être demandé à Alnylam.

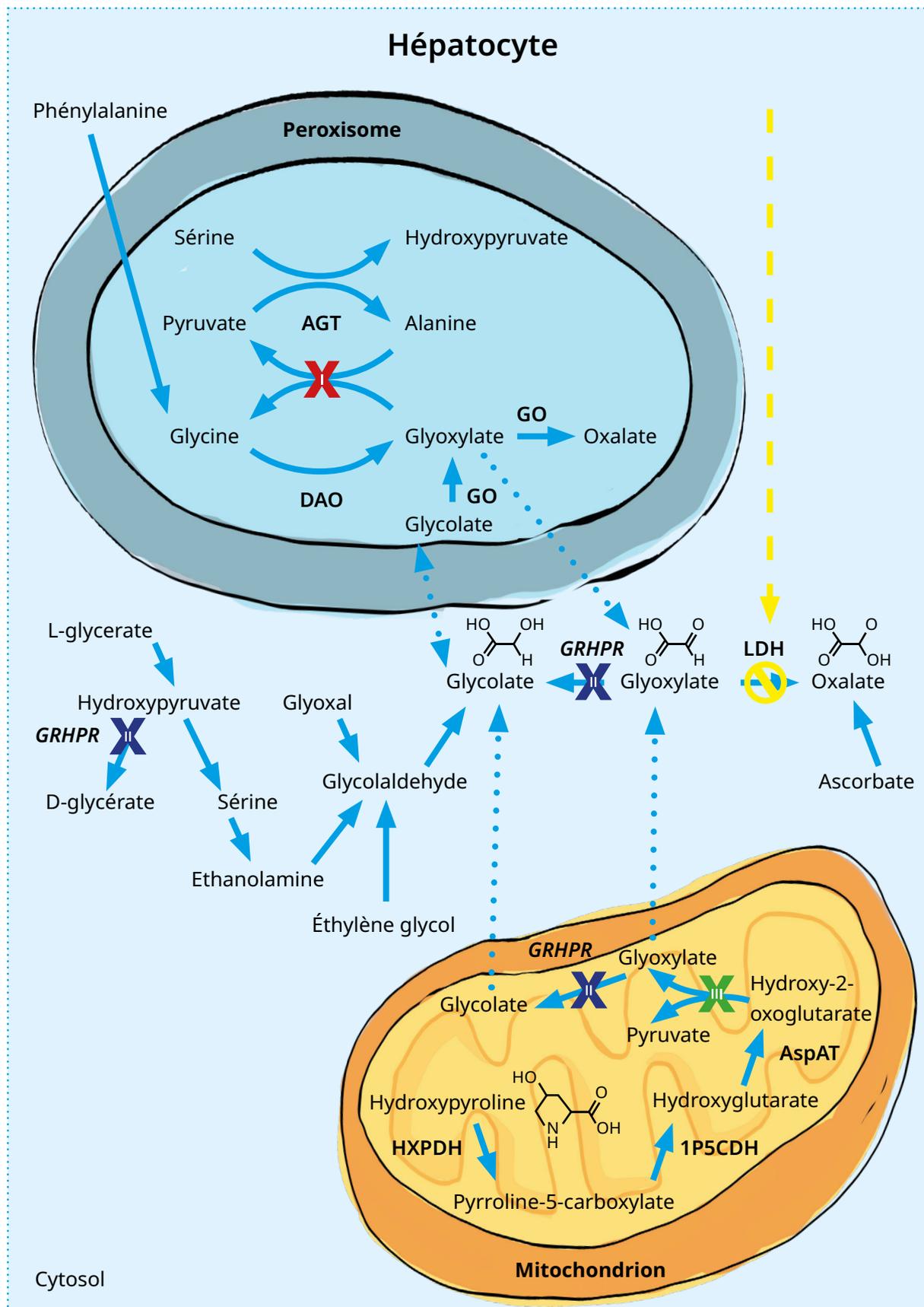
Un autre médicament ARNi, Nedosiran® (Dicerna Pharmaceuticals, USA,

filiale de NovoNordisk) interfère avec l'étape finale de la production d'oxalate, la traduction de la lactate déshydrogénase A (LDHA) spécifique du foie, empêchant ainsi la conversion du glyoxylate en oxalate dans les trois types de PH. Cette société a également terminé son enregistrement (PH I, Rivfloza®). Dans

cette étude, une diminution significative de l'excrétion urinaire d'oxalate, comparable à celle d'Oxlumo®, a été trouvée chez les patients atteints de PH I,

cependant, il n'y avait pas de résultat clair chez les patients atteints de PH II. La raison de ce résultat doit être évaluée plus en détail. Les résultats d'une étude pilote chez les





Hyperoxalurie

patients atteints de PH III montrent une diminution de l'excrétion urinaire d'oxalate, mais cela est maintenant évalué plus en détail dans le cadre d'une étude plus approfondie. Bien sûr, il est raisonnable de discuter de la question de savoir si chaque patient atteint de PH I doit être traité avec un médicament ARNi. Il existe des preuves fondamentales que les patients atteints de PH I traités à la vitamine B₆ qui répondent complètement au traitement n'ont pas besoin de traitement supplémentaire, du moins ceux dont la fonction rénale est stable. Pour les patients qui ne répondent que partiellement au traitement ou dont l'excrétion urinaire d'oxalate n'a pas changé, une évaluation personnalisée est nécessaire. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et chez ceux qui sont sous dialyse, la sensibilité à la vitamine B₆ peut également être définie (baisse des taux sanguins d'oxalate et de glycolate), de sorte qu'il peut également ne pas être nécessaire de recourir à un traitement par ARNi chez les patients sensibles. Dans tous les autres cas, cependant, le traitement par ARNi doit être commencé dès que possible. Mais, surtout chez les patients sous dialyse, il faut être prudent dans l'interprétation des données. L'oxalate plasmatique (sanguin) n'est peut-être pas le meilleur substitut de la réponse au traitement, car il peut rester élevé, en fonction de la dissolution de l'oxalate déposé dans le système. Par conséquent, des procédures d'imagerie doivent également être réalisées pour évaluer l'amélioration de la situation et pour décider finalement si la transplantation hépatique peut être évitée, car l'ARNi (ou la vitamine B₆) fonctionne de manière adéquate. Cependant, dans tous les cas, veuillez contacter votre médecin traitant pour discuter des possibilités de traitement dans votre cas ou celui de votre enfant.

L'inflammation chronique du rein causée par les cristaux de CaOx fait également l'objet de recherches actuelles. On a récemment découvert que l'"Inflammasome" est un composant important du processus d'inflammation. Il s'agit d'un complexe protéique situé dans le cytosol des macrophages, qui est sécrété après activation et déclenche l'enzyme caspase-1. Celle-ci active ensuite les cytokines IL-1 β et IL-18. Cela attire davantage de macrophages et de lymphocytes, qui soutiennent le processus d'inflammation, et qui conduisent à la formation de granulomes et finalement à la fibrose rénale. En d'autres termes, les cristaux d'oxalate absorbés par le tissu rénal déclenchent un processus d'inflammation qui conduit ensuite à des lésions chroniques et donc à une cicatrisation des reins. Le CRID-3, une substance qui supprime cette réaction inflammatoire, a considérablement retardé la progression chez les souris qui développent une telle cicatrisation des reins à cause d'une alimentation riche en oxalate. Avant que les cristaux de CaOx puissent pénétrer dans le tissu rénal, ils sont liés à la surface des petits tubuli rénaux. Le récepteur du TNF (facteur de nécrose tumorale) semble y contribuer, puisque les animaux ne développent aucun dépôt de CaOx sans ce récepteur (des examens sur des animaux doublement knock-out l'ont montré). Dans le modèle de souris, le bloqueur du récepteur du TNF, le R-7050, a retardé la progression de la néphrocalcinose (calcification des reins) et donc aussi la cicatrisation des reins.

En tant qu'approche curative, la thérapie génique ou la nouvelle méthode CRISPR/Cas sont actuellement évaluées. Dans la thérapie génique, les vecteurs SVac (vecteur = véhicule de transport), un vecteur recombinant du virus SV40 du polyome du macaque,

Hyperoxalurie

transportent l'information saine du gène affecté vers le foie. Cette méthode est sans danger pour l'homme, car le virus ne peut pas se multiplier et ne provoque pas de réaction immunitaire. Dans le modèle animal, il a été démontré que le SVac appliqué par voie intraveineuse conduisait à une expression du gène souhaité dans le foie. Étant donné que les gènes affectés par le PH sont plus ou moins spécifiques au foie, cette approche pourrait effectivement être curative pour les patients. Dans la méthode CRISPR/Cas, une information défectueuse est remplacée par une information saine (figure 10, modifiée à partir de Weigert et al, Expert Opinion in Emerging Drugs, Volume 23, Issue 4, 2018). De nombreux autres développements viennent actuellement ajouter des idées plus intéressantes, voire déjà des études de phase 1. Les traitements par petites molécules, par voie orale, par exemple, ou les approches par cellules souches pluripotentes, peuvent ici être mentionnés. Peut-être que lors de la prochaine édition de cette brochure, nous ajouterons quelques informations supplémentaires. Cependant, tous les médicaments intestinaux, qu'il s'agisse de bactéries dégradant l'oxalate ou de préparations d'enzymes dégradant l'oxalate, n'ont pas réussi jusqu'à présent à prouver leur efficacité dans l'HP. Ils peuvent cependant constituer un traitement complémentaire possible à l'ARNi (ou après une transplantation) chez les patients souffrant d'oxalose systémique sévère.

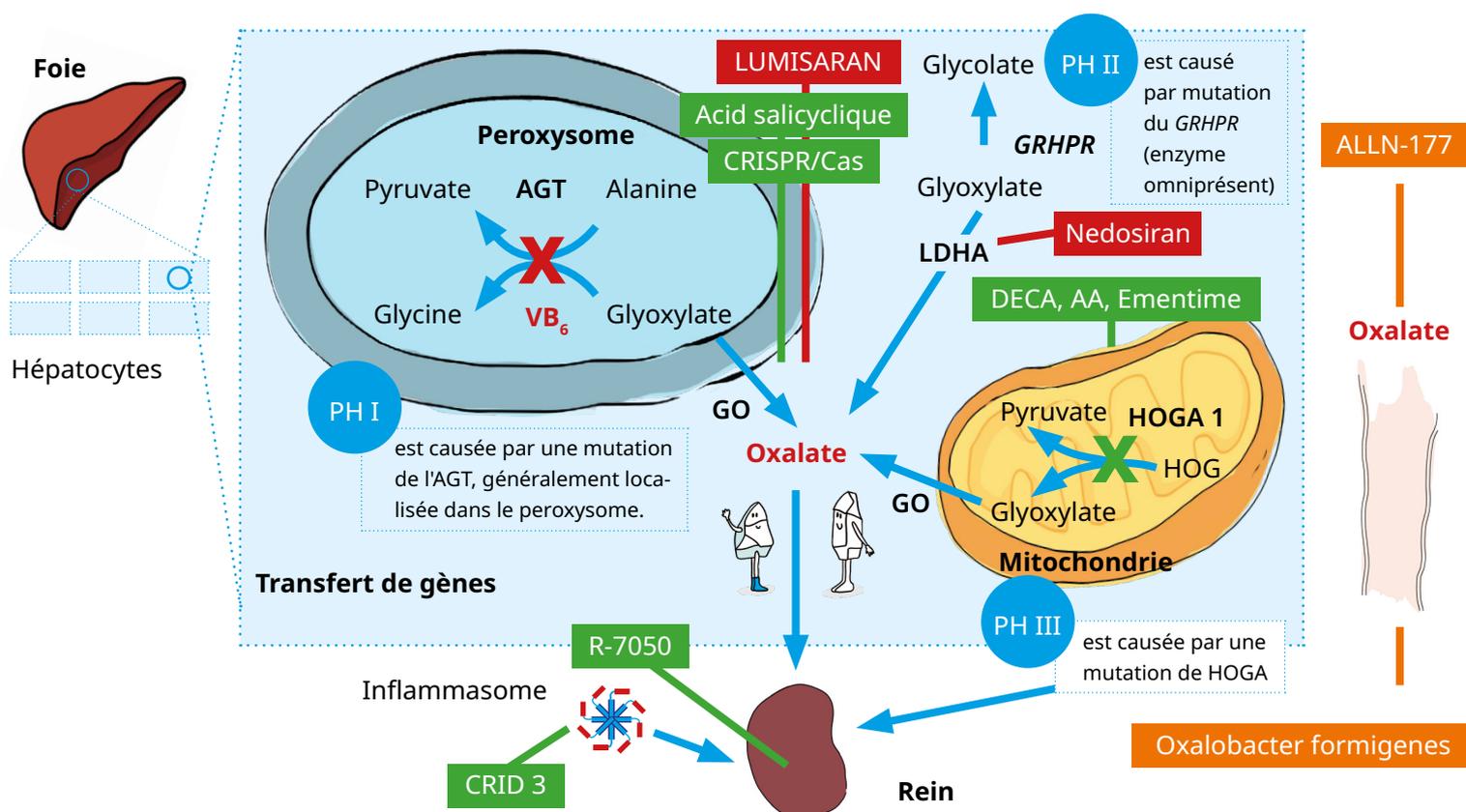


Figure 10: Vue d'ensemble des pathomécanismes sous-jacents des PH I-III et représentation schématique des nouvelles thérapeutiques possibles pour les hyperoxaluries primaires. PH I résulte d'une mutation du gène *AGXT* (codant pour l'alanine:glyoxylate aminotransférase), PH II d'une mutation du gène *GRHPR* (pour la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase), et PH III d'une mutation du gène *GRHPR*. Gène *HOGA1* (4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1). Chaque sous-type conduit

Hyperoxalurie

à une accumulation d'oxalate, qui doit être éliminée par le rein. Les alternatives thérapeutiques possibles (rouge : traitement établi, ici B₆), orange : traitement en cours d'étude clinique, vert : future option thérapeutique) : 1) lumisaran (Oxlumo) un médicament ARNi, supprime la glycolate oxydase (GO), moins d'oxalate est produit, 2) nedosiran, un autre médicament ARNi, bloque la lactate déshydrogénase A (LDHA) spécifique du foie, ce qui entraîne également une réduction de la production d'oxalate, 3) ALLN-177 est une oxalate décarboxylase enzymatique microbienne recombinante, qui dégrade l'oxalate dans les intestins, 4) *O. formigenes* est une bactérie anaérobie, qui utilise l'oxalate comme source d'énergie ; 4) *O. formigenes* est une bactérie anaérobie qui utilise l'oxalate comme source d'énergie ; elle dégrade l'oxalate dans l'intestin et active un transporteur intestinal d'oxalate, ce qui entraîne une sécrétion active d'oxalate sanguin dans la lumière intestinale, 5) CRID-3 inhibe la voie du NLRP3-inflammasome, ce qui prévient le développement de la fibrose rénale, 6) R-7050, un bloqueur des récepteurs du TNF, empêche l'adhésion des cristaux d'oxalate de calcium dans le tube proximal, 7) le DECA, l'acide amino oxy acétique et l'Emetine empêchent l'entrée de l'AGT dans les mitochondries, 8) les molécules dérivées de l'acide salicylique, qui inhibent également l'enzyme GO, 9) CRISPR/Cas réduisant la production de glyoxylate par édition du gène GO, 10) les vecteurs AVV, SVac par expression fonctionnelle du gène dans le foie.

4.2. Traitement du passage des calculs rénaux

Le passage récurrent de calculs urinaires représente un problème majeur de l'hyperoxalurie primaire. Un calcul obstruant les voies urinaires, par exemple un calcul dans l'uretère, rend nécessaire une intervention chirurgicale, qui doit être aussi minimale que possible. Toutefois, l'ablation d'un calcul par voie chirurgicale ne doit être envisagée que pour les calculs obstructifs ou en cas de présence massive de calculs dans le(s) rein(s) et de fréquents passages douloureux de calculs rénaux, ainsi qu'en cas de calculs secondaires infectés. Les calculs rénaux, qui ne sont pas bloquants ou asymptomatiques, peuvent être laissés sur place.



Figure 11: Granules de pierre après écrasement par ondes de choc d'un calcul staghorn dans le bassin rénal gauche chez une fille de 9 ans souffrant d'hyperoxalurie primaire de type I (perte de la fonction rénale après ESWL).

Figure 12: Tomographie par ordinateur d'un calcul de staghorn dans le bassin rénal gauche chez un patient de 16 ans souffrant de PH I. Le calcul de staghorn s'est développé en très peu de temps en raison d'une mauvaise observance du traitement. La pierre de staghorn a été retirée chirurgicalement.



Traitement aigu

Dans une situation aiguë, une analgésie adéquate est nécessaire jusqu'à et même après la confirmation du diagnostic par imagerie. En cas de symptômes persistants ("status colicus"), l'insertion d'une attelle urétérale ou une néphrostomie percutanée (cathéter placé dans le rein depuis l'extérieur) pour une décompression ou une élimination primaire du calcul - si cela est techniquement raisonnable et possible - est nécessaire. En cas d'obstruction de haut grade avec rétention urinaire consécutive dans le rein et/ou valeurs de rétention croissantes (insuffisance rénale), un drainage urinaire très rapide est indiqué. En cas d'infection et de stase urinaire et/ou de septicémie (fièvre, leucocytose, augmentation de la CRP), un drainage urinaire d'urgence est nécessaire [6]. Secondairement - après le traitement de l'infection/sepsie - on procède à l'extraction du calcul.

Thérapie par les pierres

L'extraction active des calculs est indiquée pour les calculs symptomatiques, les calculs staghorniques, les calculs dont la taille augmente clairement et les calculs infectieux. Elle doit être effectuée dans des centres disposant d'un équipement adapté aux enfants et d'une expertise appropriée (lithotripsie extracorporelle par ondes de choc = ESWL, néphrolithotomie percutanée = PCNL, mini-PCNL, uréthro-téno-scopie = URS, "chirurgie" intrarénale rétrograde = RIRS et extraction ouverte des calculs).

Élimination spontanée des calculs/thérapie d'expulsion médicale (MET)

La majorité des petits calculs (<5-7mm) passent spontanément. Après une thérapie aiguë pour les coliques, la thérapie d'expulsion médicale (MET) peut également être utilisée avec succès chez les enfants et les adolescents, par exemple avec la tamsulosine.

Thérapie interventionnelle des pierres

Le choix de la procédure thérapeutique doit tenir compte de la taille et de la forme du calcul, du nombre et de la localisation de la masse de calculs, ainsi que de l'anatomie des voies urinaires (de l'enfant). En principe, toutes les procédures actuelles de traitement invasif des calculs peuvent être utilisées. L'ESWL n'est pas ici la meilleure procédure dans les PH, bien que le taux de réussite globalement plus élevé chez les enfants puisse justifier une tentative de traitement. Ce meilleur taux de réussite est en partie dû à la capacité de transport accrue de l'uretère de l'enfant pour les fragments de calculs. Les calculs plus gros jusqu'aux calculs d'épanchement peuvent être traités avec succès de cette manière. Cependant, même chez les enfants et les adolescents, le taux d'élimination des calculs diminue avec l'augmentation de leur taille. La nécessité d'une anesthésie générale dépend, entre autres, de l'âge, de la localisation du calcul, mais aussi du lithotripteur utilisé. En revanche, dans le cas de la PH, les patients présentant des séances de néphrocalcinose semblent présenter un risque accru d'altération de la fonction rénale. Par conséquent, l'ESWL peut être utilisé comme procédure préparatoire, par exemple pour fissurer un calcul, qui n'était pas praticable par un urétéroscopie, mais autrement devrait être évité. La disponibilité d'instruments miniaturisés (mini-PCNL, ultra-mini-PCNL ou micro-PCNL) a conduit à une augmentation significative de l'utilisation des techniques endoscopiques

chez les enfants et les adolescents. Non seulement le PCNL mais aussi la URS se sont avérés relativement sûrs et efficaces chez les enfants. Outre les dispositifs semirigides de URS, les urétéro-réoscopes flexibles pour la réparation endoscopique des calculs et la RIRS sont de plus en plus utilisés avec de bons taux de réussite et des taux de complication acceptables dans les centres spécialisés.

Aujourd'hui, l'indication d'une procédure chirurgicale ouverte est rarement posée, par exemple lorsque la correction d'une anomalie anatomique sous-jacente à la formation du calcul est effectuée simultanément, en particulier chez les très jeunes enfants présentant des anomalies complexes. Une procédure ouverte peut également être nécessaire en cas de limitation orthopédique du positionnement due à des malformations prononcées.

4.3. Dialyse

Aucune forme de traitement de substitution rénale n'est en mesure d'éliminer une quantité suffisante d'oxalate. Cela signifie que la valeur de l'oxalate sanguin augmente, ce qui induit une saturation sanguine accrue pour l'oxalate de calcium et assez rapidement une sursaturation du sang avec des dépôts de cristaux de CaOx correspondants dans tous les tissus. Chez l'adulte comme chez l'enfant, l'élimination (clairance) de l'acide oxalique est meilleure avec l'hémodialyse (HD) qu'avec la dialyse péritonéale (DP), avec ~ 115 ml/min. x 1,73m² de surface corporelle par HD contre seulement ~5-8 ml/min. pour la DP. Chez les adultes, les valeurs de clairance pour la dialyse péritonéale sont inférieures de 50% à celles des enfants (4,0 +/- 0,5 ml/Min.). La meilleure clairance chez les enfants s'explique par la plus grande surface péritonéale par rapport à la surface corporelle.

Le taux hebdomadaire d'élimination de l'acide oxalique est égal dans les deux méthodes de dialyse (thérapie standard : hémodialyse 3 x 5 h et dialyse péritonéale ambulatoire avec une solution de glucose à 2,3%, quantité de remplissage de 40 ml/kgKG et 4 changements de poches par jour). Environ 6-9 mol d'oxalate sont éliminés chaque semaine chez les patients souffrant de PH I. Ainsi, le taux d'élimination hebdomadaire des deux thérapies de remplacement rénal est clairement inférieur à la production endogène d'oxalate d'environ 4-7 mmol par jour. Chez les patients souffrant de PH II, il semble y avoir un meilleur taux d'élimination de l'acide oxalique, le taux moyen d'élimination est de 1,1 mol d'oxalate/24 h (0,8 mol/24 h pour l'acide L-glycérique) en dialyse péritonéale ambulatoire, comparé à seulement 0,3 mol d'oxalate/24 h chez les patients (adultes) souffrant de PH I.

Pour la préparation chirurgicale des patients en vue d'une transplantation (voir ci-dessous), l'oxalique doit être éliminé autant que possible de l'organisme afin de maintenir la charge systémique d'oxalique aussi faible que possible. l'hémodialyse doit être augmentée à 6 x 3-4 h/semaine ou plus afin d'éliminer autant que possible l'acide oxalique de l'organisme avant la transplantation. Une combinaison d'hémodialyse et de dialyse péritonéale peut également être envisagée à ce moment-là. Cependant, la quantité d'oxalate éliminée est encore insuffisante, de sorte que de plus en plus d'oxalate se dépose dans les tissus.

4.4. Transplantation

La transplantation hépatique guérit le défaut enzymatique de la PH I et, par conséquent, la transplantation hépatique/rénale séquentielle ou combinée et la transplantation hépatique préventive sont des procédures possibles. La transplantation combinée foie/rénale est la méthode de choix, en particulier dans les cas d'insuffisance rénale terminale et chez les patients qui ne répondent pas à la vitamine sans oxalose systémique sévère. La transplantation hépatique préventive peut être une option chez un patient dont la fonction rénale décline plus rapidement, mais il est difficile de choisir le moment de cette procédure et une transplantation rénale séquentielle peut être nécessaire par la suite. Chez les patients atteints d'oxalose infantile, une transplantation séquentielle foie/rénale, basée sur des raisons anatomiques (par exemple, petite taille, vaisseaux inadéquats pour l'anastomose), mais aussi sur une oxalose systémique sévère, doit être envisagée pour éviter une récurrence rapide de l'oxalose dans le greffon rénal. La transplantation rénale isolée peut être envisagée chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale tardive et/ou un génotype sensible. Cette procédure a récemment été décrite comme étant équivalente en termes de résultats à long terme par rapport aux procédures de transplantation combinées. Par conséquent, des décisions personnalisées sur les procédures de transplantation sont nécessaires, encore plus maintenant, compte tenu des nouvelles options pharmacologiques.

Dans le cas du PH II, la transplantation rénale isolée est la méthode de transplantation de choix. Bien que le suivi actuel du petit groupe de patients atteints de PH II qui sont transplantés soit bon, des patients présentant un dysfonctionnement du greffon lié à l'oxalate ou un suivi problématique, qui rendent nécessaire une transplantation hépatique ultérieure, sont décrits. Chez les patients atteints de PH III, aucune donnée sur les procédures de transplantation n'est actuellement disponible.

Une transplantation chez un patient souffrant d'hyperoxalurie primaire ne doit être effectuée que dans les cas suivants un centre qui est vraiment spécialisé dans cette

4.5. Conclusion

L'excrétion d'oxalate urinaire doit être analysée chez chaque patient présentant un calcul rénal ou une calcification des reins. Si une hyperoxalurie est trouvée, l'analyse de tous les autres para-mètres de la voie du glyoxylate doit suivre pour distinguer le primaire du secondaire, mais aussi le type spécifique de l'hyperoxalurie primaire. Un diagnostic précoce d'un patient souffrant d'hyperoxalurie primaire peut aujourd'hui prévenir une évolution clinique problématique.

Gardez ce diagnostic à l'esprit chez tous les patients présentant des calculs rénaux d'oxalate de calcium (récurrents) ou une néphrocalcinose sévère !

Un diagnostic précoce de l'hyperoxalurie primaire est obligatoire!

4.6. Groupes d'entraide, centres d'entraide

Des groupes de soutien aux patients bien organisés ont été créés en Europe (www.ph-europe.net), mais aussi localement en Allemagne (www.PH-Selbsthilfe.org), aux Pays-Bas, en Espagne (<https://asociacionaphes.wordpress.com/>) et aux États-Unis (www.ohf.org). Tous les sites web contiennent des informations importantes dans la langue spécifique du pays, mais en six langues différentes chez PH Europe !



et

En Europe, un groupe de scientifiques a rejoint le Consortium européen sur l'hyperoxalurie (www.oxalEurope.com). Outre une base de données européenne, la plus importante au monde, il existe des projets de recherche communs.

O | X | A | L | E | U | R | O | P | E

Aux États Unis, il convient de mentionner avant tout le Centre d'hyperoxalurie du consortium sur les calculs rénaux rares (<http://www.mayoclinic.org/nephrology-rst/hyperoxaluriacenter.html>). Il dispose également d'une base de données de patients, organisée conjointement avec l'OHF.

Glossary

Alcalose

Valeur élevée du pH dans le sang et l'urine

Autosomique récessif

Le chromosome que le patient a reçu de sa mère et de son père doit posséder la même modification d'un gène spécifique pour être affecté.

Clearance

Élimination d'une substance par les reins ou par l'appareil de dialyse.

Prélèvement de villosités

chorioniques Extraction des cellules de la cavité membranairew

Chromosomes

Structures contenant des gènes et donc des informations génétiques.

Colonisation

Population

Hétérozygote composé

Deux mutations différentes sur les deux chromosomes

Dialyse

Traitement de substitution rénale

Enzyme

Une protéine qui conduit une réaction chimique.

ESWL

Abréviation de lithotrypsie extracorporelle par ondes de choc = Broyage des pierres au moyen d'ondes ultrasonores provenant de l'extérieur
Information génétique sur un chromosome

Gene

Informations génétiques sur un chromosome

Génotype

Certaines mutations sur un gène déterminant la maladie

Hématurie

Sang dans les urines

Transplantation d'hépatocytes

Transfusion de cellules hépatiques dans la grande veine hépatique

Hétérozygote

Une seule mutation sur un chromosome

Homozygote

Une même mutation sur chacun des deux chromosomes

Hyperoxalurie

Augmentation de la sécrétion d'oxalate dans l'urine

Absorption intestinale de

l'oxalate Absorption de l'oxalate dans l'intestin

Biopsie du foie

Extraction de tis3s6us du foie pour gagner du matériel (analyse microscopique, analyse des défauts enzymatiques)

Métaphylaxie

Traitement (notamment le contrôle post-cure et les thérapies post-cure)

Néphrocalcinose Calcification

des reins, c'est-à-dire dépôt de cristaux d'oxalate de calcium dans le tissu rénal.

Peroxisome/emitochondri

e Composants individuels de la cellule hépatique

Phénotype Progression d'une maladie/apparition

Polymorphismes Occurrence

d'une variante génétique dans une certaine population

Polymorphismes et microsatellites

Paramètre utile pour l'analyse des mutations sur des gènes particuliers

Prénatal

Avant la naissance

Oxalose systémique

dépôts d'oxalate dans tous les tissus du corps

Urolithiase

Maladie des calculs rénaux