



Pr Pierre Cochat

→ HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1

Point d'actualité sur les nouvelles thérapeutiques

. PIERRE COCHAT, ANNE-LAURE LECLERC

Les hyperoxaluries primitives sont transmises sur le mode autosomique récessif ; il s'agit d'affections rares (une naissance sur 120 000 en France) et souvent graves, engageant le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce (Tableau). Le type 1 (HP1), le plus fréquent, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase, ou AGT) dans les peroxysomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs avec ou sans néphrocalcinose. Au fur et à mesure que la fonction rénale diminue du fait de l'atteinte rénale, une surcharge systémique apparaît et n'épargne aucun organe, mais l'essentiel du stockage de l'oxalate est osseux.

Le diagnostic repose sur l'oxalurie, puis le génotypage, car la confirmation du type d'hyperoxalurie est indispensable à la prise en charge et permet le diagnostic prénatal. Le traitement conservateur (pyridoxine, hydratation, inhibiteurs de la cristallisation) est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production d'oxalate, de sorte que la transplantation hépatique et rénale doit être planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les dégâts de la thésaurismose. C'est actuellement le traitement recommandé mais, dans un avenir proche, de nouvelles thérapeutiques pourront probablement remplacer ou compléter la transplantation d'organes. Les hyperoxaluries primitives de type 2 et 3 sont plus rares et ont un phénotype moins sévère.

Certaines perspectives sont séduisantes

L'utilisation d'ARN interférant (short interfering RNA, siRNA) permet de neutraliser spécifiquement –essentiellement par clivage initié par la ribonucléase Dicer– des molécules d'ARN messenger

et donc d'inhiber l'expression du gène d'intérêt. Par ailleurs, le ciblage des hépatocytes requis dans l'HP1 est rendu possible du fait de modifications de l'ARN interférant par conjugaison à la N-acétyl galactosamine.

Ainsi, le blocage enzymatique –nécessairement en amont de l'AGT– peut se faire au niveau de la glycolate-oxydase (GO) (Figure), mais d'autres cibles sont envisageables comme la lactico-déshydrogénase-A (LDH-A), qui permettrait de traiter aussi les hyperoxaluries primitives de type 2. Les premiers essais de blocage de la GO sur des souris AGXT knock-out sont très concluants avec réduction considérable la production d'oxalate. D'autres essais chez les primates ont permis de démontrer que l'augmentation de glycolate qui résulte du blocage de la GO ne semble pas délétère et que la tolérance est jusque-là très bonne. A la différence de la thérapie génique, l'effet obtenu est temporaire et nécessite donc des injections répétées (sous-cutanée ou intraveineuse) à vie, a priori tous les mois, voire moins fréquemment. Chez l'homme, un essai de phase 1 utilisant le lumasiran est actuellement en cours dans plusieurs pays. Si ce traitement s'avère efficace, il est légitime de penser que les indications de transplantation hépatique vont disparaître ou au moins diminuer considérablement, mais les patients pris en charge tardivement nécessiteront encore une transplantation rénale.

Des inhibiteurs chimiques de la glycolate-oxydase seraient potentiellement séduisants. Plus de 4000 composés ont ainsi été testés et deux ont été identifiés comme ayant un effet inhibiteur de la glycolate-oxydase, le dichromate de potassium/sodium et le colistiméthane. Mais le problème du ciblage hépatocytaire n'est pas résolu et il n'y a donc pas d'application clinique potentielle à ce jour.

Des substituts polypeptidiques de l'AGT sont à l'étude sur des modèles cellulaires et sont a priori stables dans le plasma et non immunogéniques, laissant donc entrevoir des applications thérapeutiques intéressantes.

Il apparaît ainsi que la conjugaison de l'AGT au poly(éthylène glycol)-co-poly(L-acide glutamique) peut restaurer ses capacités de détoxification du glyoxylate. Toutefois, le problème du ciblage hépatocytaire persiste et cette piste n'a donc pas encore d'application clinique.

La composante inflammatoire est importante dans l'évolutivité de la néphrocalcinose associée à l'HP1 et il existe une augmentation de production d'IL-1 β sous l'action des médiateurs de l'inflammasome.

Le blocage d'IL-1 β par l'anakinra chez la souris permet de réduire les altérations tissulaires et d'améliorer la fonction rénale, ce qui peut représenter une piste thérapeutique chez l'homme, mais dont les indications sont certainement ponctuelles.

D'autres approches thérapeutiques ont déçu

La transplantation hépatique auxiliaire a l'avantage de ne pas imposer l'hépatectomie totale, mais la production d'oxalate par le foie propre restant est

majeure et ne permet pas l'amélioration escomptée ; elle est donc contre-indiquée car expose aux risques l'immunosuppression sans bénéfice métabolique.

Oxalobacter formigenes est une bactérie anaérobie saprophyte de la flore intestinale qui dégrade l'oxalate alimentaire. De ce fait, un essai basé sur l'ingestion de gélules contenant de grandes quantités d'*Oxalobacter formigenes* a été conduit mais sans résultat significatif sur l'oxalurie ou l'oxalémie.

La *pyridoxamine* peut chélater des précurseurs de l'oxalate et a montré son efficacité sur des modèles animaux, mais sa tolérance et son efficacité chez l'homme ne sont pas validées.

Certaines petites molécules, capables de diffuser largement dans les cellules, agissent comme chaperonnes et permettent aux protéines mutées nouvellement synthétisées de recouvrer une conformation tridimensionnelle normale. Ces molécules chaperonnes peuvent trouver des applications dans les anomalies de conformation des protéines, comme c'est le cas pour certains génotypes d'HP1.

Toutefois, outre l'effet chaperonne que l'on peut d'ailleurs attribuer au phosphate de pyridoxine, aucun résultat significatif n'a été publié à ce jour.

Tableau : Les trois types d'hyperoxalurie primitive

TYPE	PHÉNOTYPE OMIM	FRÉQUENCE EN EUROPE	ALLÈLE MUTÉ	DÉFICIT ENZYMATIQUE	SURVIE RÉNALE À L'ÂGE DE 40 ANS
1	259900	85 %	AGXT	Alanine-glyoxylate aminotransférase 1	40 %
2	260000	5 %	GRHPR	Glyoxylate/hydroxypyruvate reductase	80 %
3	613616	10 %	HOGA1	4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase	95 %

RECHERCHE

La greffe d'hépatocytes a été initiée à partir d'un modèle murin *Agxt*^{-/-} en associant irradiation hépatique et expression de HGF (*hepatic growth factor*). L'injection d'hépatocytes d'animaux *Agxt*^{+/+} est réalisée par voie intrasplénique, permettant un taux de colonisation hépatocytaire de plus de 90 % après 24 semaines. Cette repopulation cellulaire permet une diminution de l'oxalurie et une réduction de la cristallurie.

Chez l'homme, cela peut représenter une solution d'attente à la transplantation hépatique, mais l'amélioration observée n'est que transitoire et nécessite en outre une immunosuppression non dénuée de risque.

La thérapie génique est séduisante dans ce contexte et la transduction de l'AGT dans des hépatocytes a permis quelques résultats encourageants sur des modèles murins.

Toutefois, dans le cas particulier de l'HP1, indépendamment des difficultés liées à la multiplicité des mutations, les vecteurs actuels ne permettent pas d'obtenir un taux de transfection suffisant ni les moyens d'assurer un adressage péroxysomal sélectif, et son application en pathologie humaine est encore lointaine.

Actuellement, la limitation de la transduction est principalement liée à l'immunogénicité des vecteurs viraux mais des travaux récents utilisant un nouveau vecteur simien recombinant (SV40) peut ouvrir de nouvelles perspectives car a priori non immunogène chez l'homme.

Pour conclure, l'hyperoxalurie primitive de type 1 reste une affection gravissime dont le diagnostic est trop souvent retardé, même s'il est assez simple à confirmer lorsqu'il a été évoqué.

Le traitement est lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société. De nombreuses perspectives de recherche sont néanmoins engagées, avec des espoirs thérapeutiques légitimes à court terme. ■

Pierre Cochat, Anne-Laure Leclerc

- Centre de référence des maladies rénales rares Néphrogones
- Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon
- Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
- pierre.cochat@chu-lyon.fr
- Tél. : 04 27 85 61 25

Figure : Dégradation hépatocytaire du collagène : voies métaboliques affectées en cas d'hyperoxalurie

