

→ HYPEROXALURIE PRIMITIVE : points d'actualité en 2020

JUSTINE BACCHETTA, ANNE-LAURE LECLERC
Centre de référence des maladies rénales rares Néphrogones
Groupe de travail européen OXALEUROPE
Hospices Civils de Lyon & Université de Lyon
Hôpital Femme Mère Enfant, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
justine.bacchetta@chu-lyon.fr - Tel: 04 27 85 61 30

Déclarations de liens d'intérêt : JB est oratrice et consultante pour Alnylam, ALL est investigatrice des essais cliniques Alnylam et Dicerna.

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 1**). 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 type 1 (HP1), le plus fréquent, résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase, ou AGT) dans les peroxyosomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des calculs récidivants, bilatéraux, précoces, 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 (Figure 1). Le traitement conservateur (hyperhydratation, pyridoxine pour les formes pyridoxino-sensibles, 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 idéalement planifiée avant le stade d'insuffisance rénale avancée, pour limiter les dégâts de la thésaurismose. C'est actuellement le traitement recommandé mais une révolution est en cours dans ces pathologies, permettant d'espérer qu'à moyen terme de nouvelles thérapeutiques pourront remplacer ou compléter la transplantation d'organes. Les données des essais thérapeutiques sont effectivement très prometteuses, et on peut imaginer que dans le futur, la double transplantation foie/rein sera remplacée par une transplantation rénale isolée couplée à un traitement par ARN interférent.

Les hyperoxaluries primitives de type 2 et 3 sont plus rares et ont un phénotype moins sévère, même si l'insuffisance rénale chronique (et même terminale)

peut également survenir chez ces patients, cependant moins fréquemment que dans le type 1.

ARN interférent : bientôt en prime time !

L'utilisation d'ARN interférent (short interfering RNA, siRNA) permet de neutraliser spécifiquement 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 pour diminuer la production d'oxalate, peut se faire au niveau de la glycolate-oxydase (GO, lumasiran) ou de la lactate déhydrogénase (LDH-A, nedosiran) sur la voie finale commune (**Figure 2**). Les premiers essais de blocage de la GO sur des souris AGXT knock-out ont été très concluants avec une 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-cutanées à vie, avec une fréquence mensuelle, voire trimestrielle dans certains cas). Chez l'homme, des essais cliniques sont actuellement en cours avec le lumasiran et le nedosiran, avec des résultats préliminaires qui apparaissent très prometteurs (en cours de publication). Le lumasiran est actuellement disponible en France dans le cadre d'une ATU compassionnelle (Autorisation Temporaire d'Utilisation). 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, et notamment les enfants avec insuffisance rénale terminale néonatale.

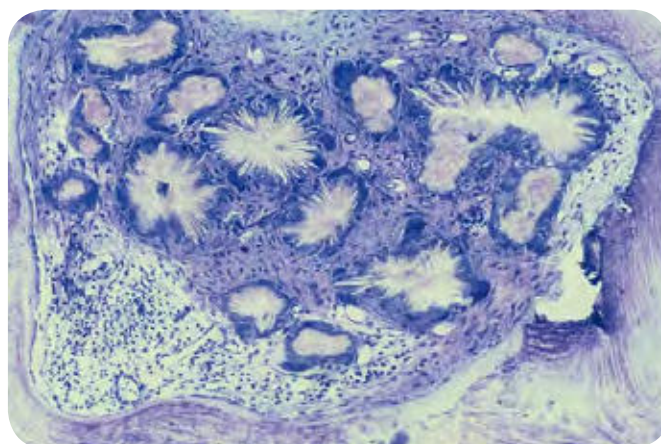
Tableau 1 : Les trois types d'hyperoxalurie primitive

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 %

Associations de patients

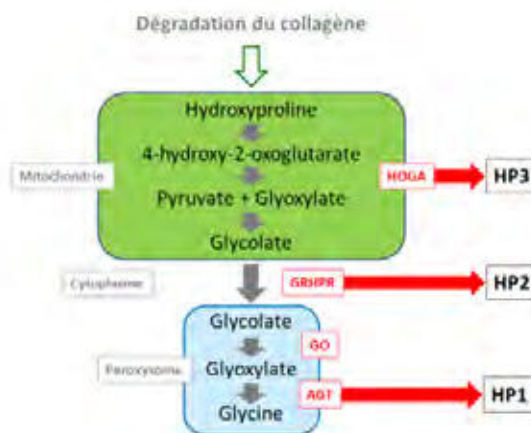
Il existe une association européenne de patients souffrant d'hyperoxalurie génétique (www.ph-europe.net). De nombreuses informations sur les hyperoxaluries génétiques, ainsi que des témoignages de patients à différents stades de la maladie, sont disponibles sur ce site. Cette association, en lien avec le Pr Bernd Hoppe (Bonn, Allemagne), a organisé une réunion virtuelle pour les patients le 19 septembre 2020 en utilisant la technologie ZOOM. L'objectif était de présenter à la fois les nouveaux traitements (ARN interférents, Oxalobacter formigenes, et autres pistes thérapeutiques en cours de développement) et les données récentes obtenues par le consortium européen de chercheurs et cliniciens (OXALEUROPE) sur l'hyperoxalurie de type 3. Toutes les présentations ont été diffusées en ligne dans cinq langues différentes: anglais, français, espagnol, italien et allemand. Toutes les présentations resteront sur le site Internet de PH-Europe. Cette manifestation a été un grand succès, avec 66 participants, parmi lesquels quatre patients français, venant de nombreux pays : Algérie, Allemagne, Brésil, Espagne, Etats-Unis, France, Grèce, Israël, Italie, Pakistan, Pologne et Royaume-Uni. Lors de cet événement, un appel à candidature a été lancé pour un patient francophone qui serait intéressé à participer au conseil scientifique européen des patients souffrant d'hyperoxalurie primitive. Pour conclure, l'hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie orpheline encore sous-diagnostiquée chez l'adulte, qui devrait être évoquée chez tout patient présentant des lithiases bilatérales et/ou précoces et/ou récidivantes, des antécédents familiaux lithiasiques et une néphrocalcinose (et ce d'autant plus qu'il existe une insuffisance rénale associée). Quand la fonction rénale est conservée, un simple examen d'urine (oxalate/créatinine urinaire) permet d'orienter le diagnostic. Quand la fonction rénale est altérée, le dosage de l'oxalémie circulante guidera le diagnostic. L'analyse génétique confirmera le diagnostic, et affinera le type d'hyperoxalurie. Le traitement (est) était lourd pour les patients, pour leur entourage et pour la société, mais la révolution des ARN interférents permet d'entrevoir des espoirs thérapeutiques légitimes à court terme.

Figure 1 : dépôts osseux d'oxalate de calcium dans l'os



Les cristaux d'oxalate, en forme d'étoiles, sont situés dans la moelle osseuse, au contact du tissu osseux. Ils sont entourés par une réaction inflammatoire. Cette atteinte médullaire explique l'anémie souvent sévère observée chez les patients avec hyperoxalurie primitive en dialyse.

Figure 2 : Dégradation hépatocytaire du collagène : voies métaboliques affectées en cas d'hyperoxalurie



AGT : alanine glyoxylate aminotransférase

GO : glycolate-oxydase

GRHPR : glyoxylate/hydroxypyruvate reductase

HOGA : 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase

Les ARN interférents peuvent agir à différents niveaux : en bloquant la GO (lumasiran) ou en bloquant la lactate déshydrogénase sur la voie finale commune (nedosiran). L'objectif de ces deux agents thérapeutiques est de diminuer la production hépatocytaire de l'oxalate qui est toxique pour l'organisme, en déviant la voie des collagènes vers des voies « accessoires » non toxiques.