Néphrocalcinose bilatérale : l'hyperoxalurie primitive en cause

Deprez T (1), Sempels M (2)

Résumé : L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est une maladie autosomale récessive rare entraînant une hyperproduction d'oxalate par déficit d'une enzyme hépatique : l'alanine-glyoxylate aminotransférase. L'oxalate est une petite molécule peu soluble qui se lie au calcium et forme des dépôts d'oxalate calcique dans l'ensemble de l'organisme : c'est l'oxalose. Son élimination est principalement rénale. Dès lors, les premières manifestations sont souvent d'ordre urinaire et, en l'absence de traitement précoce, la maladie évolue inévitablement vers l'insuffisance rénale terminale. Le seul traitement étiologique a longtemps été la transplantation combinée hépatique et rénale qui restaure une activité enzymatique et remplace les reins défaillants. Cependant, depuis quelques années, de nombreuses recherches sont réalisées à ce sujet et des résultats prometteurs ont déjà vu le jour avec le lumasiran. À partir d'un cas clinique, nous décrivons les différentes options de la prise en charge thérapeutique de l'HP1.

Mots-clés : ***Hyperoxalurie primitive de type 1 - Oxalose - Néphrocalcinose - Lithiase urinaire - Lumasiran***

Bilateral nephrocalcinosis : primary hyperoxaluria involved

Summary : Primary hyperoxaluria type 1 is a rare autosomal recessive disorder leading to oxalate overproduction by deficiency in the liver-specific enzyme alanine-glyoxylate transaminase (AGT). Oxalate is a poorly soluble molecule that binds calcium and deposits in the entire organism leading to oxalosis. Its elimination is mainly carried out by kidneys. Hence the first manifestations are frequently of urinary concern and whitout any early care, progression of the disease to end-stage renal failure cannot be avoided. The only etiological treatment has long been combined liver-kidney transplantation because it restaures enzymatic function and replaces pathological kidneys. However, for a few years now, numerous studies are carried out on this subject and promising results have already been published with a new drug, lumasiran. From a clinical case, we describe the different options for the therapeutic management of primary hyperoxaluria type 1.

Keywords : ***Primary hyperoxaluria type 1 - Oxalosis - Nephrocalcinosis - Urolithiasis - Lumasiran***

Introduction

La prévalence de l'hyperoxalurie primitive (HP) en Europe est de 1 à 3 par million d'habitants (1). Bien qu'en général, la nature des lithiases urinaires soit l'oxalate calcique (OxCa) dans environ deux tiers des cas, une étiologie primitive reste cependant possible, bien que très rare. L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) est la forme la plus fréquente d'HP (80 % des cas) (1). Elle consiste en l'absence ou la réduction importante d'activité de l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), enzyme hépatique peroxysomale catalysant, notamment, la transformation du glyoxylate en glycine. Ce déficit en AGT conduit à l'augmentation du glyoxylate, qui est le substrat de la lactate déshydrogénase (LDH) à la synthèse d'oxalate (Figure 1). Notons qu'une partie de l'oxalate est d'origine exogène; son absorption alimentaire est majorée en cas de malabsorption des lipides (bypass gastrique, pancréatite chronique, maladie inflammatoire de l'intestin, résection grêle), ce qui peut alors être la cause d'une hyperoxalurie secondaire (2).

L'augmentation de l'oxalurie, concentration urinaire en oxalate (OxU), entraîne une sursaturation de l'urine en OxCa et conduit à la formation récurrente de lithiases urinaires.

Les dépôts d'OxCa dans le parenchyme rénal et les tubules rénaux provoquent une néphrocalcinose (NC) qui est à l'origine d'une inflammation et d'une fibrose interstitielle, avec une évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) (3).

L'oxalurie est corrélée au degré de néphrocalcinose et au nombre d'épisodes de lithiases urinaires mais seule la NC semble être un facteur de progression de l'IRC (4).

La NC est souvent asymptomatique, mais elle peut se manifester par une nycturie ou une polyurie. Elle peut être corticale, médullaire ou généralisée. Cependant, la présence d'une NC corticale (3 % des cas) est plus spécifique d'une hyperoxalurie, sans que celle-ci soit pathognomonique. En effet, elle peut également se retrouver en cas de nécrose corticale, glomérulonéprhite chronique ou rejet de greffon rénal (5).

Le diagnostic d'HP est posé en moyenne 5 ans après les premières manifestations (5). Nous observons que la NC est présente au diagnostic dans 48 % des cas d'HP (6) et l'insuffisance rénale terminale dans 20 % des cas. Rarement (7 % des cas), le diagnostic est posé face à la récurrence d'une néphropathie après transplantation rénale (7). Lorsque la fonction rénale décline et que le débit de filtration

(1) Étudiant Master 3 Médecine, ULiège, Belgique.
(2) Service d'urologie, CHU Liège, Belgique.

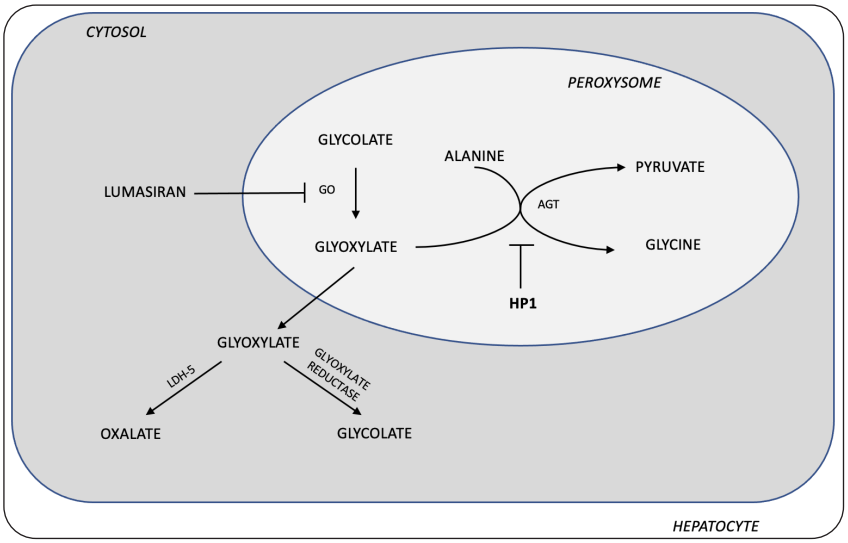

Figure 1. Voies métaboliques aboutissant à la formation d'oxalate dans l'hyperoxalurie primitive de type 1

Dans l'HP1, le déficit en AGT conduit à l'augmentation du glyoxylate, qui est le substrat de la lactate déshydrogénase (LDH) à la synthèse d'oxalate. Il en résulte une surproduction de ce dernier. Le lumasiran agit en interférant avec la synthèse de l'enzyme glycolate oxydase (GO), résultant en une diminution de synthèse de l'oxalate et une augmentation du glycolate.

glomérulaire (DFG) se limite à 30-45 ml/min/1,73m², l'oxalémie, qui est la concentration plasmatique en oxalate (OxP), augmente. Quand celle-ci dépasse 30 µmol/L, des dépôts systémiques surviennent et entraînent une oxalose de nombreux tissus (rétine, os, myocarde, vaisseaux sanguins, peau) (3, 8).

Présentation du cas clinique

Une dame de 41 ans arrive en Belgique et se présente à l'hôpital dans un contexte d'anurie sur IRC de stade 5, en hémodialyse depuis deux mois. L'anamnèse rapporte un antécédent unique de lithiase urinaire sans autre événement particulier et l'analyse des urines révèle un rapport d'acide oxalique à 221 mmol/mol de créatinine pour des valeurs normales inférieures à 65 mmol/mol de créatinine. Une analyse génétique met en évidence une mutation homozygote pGly170Arg dans le gène AGXT, correspondant à une hyperoxalurie primitive de type 1. Pendant de nombreuses années, la patiente est traitée par pyridoxine, citrate de magnésium, hyperhydratation et hémodialyse tri-hebdomadaire.

Une tomodensitométrie abdominale laisse suspecter une néphrocalcinose bilatérale généralisée (Figure 2) et, neuf ans après le diagnostic d'HP1, la patiente bénéficie d'une transplantation. Des facteurs anatomiques limitants et l'importance du stock tissulaire d'oxalate ont conduit à la décision de réaliser une transplantation séquentielle hépato-rénale. Douze mois de dialyse intensive ont séparé la transplantation hépatique de la transplantation rénale.

Dans le décours de la transplantation, un relargage important du pool d'oxalate a pu être mis en évidence par l'augmentation de l'OxP et de l'OxU et par la présence de cristaux d'oxalate calcique mono-hydratés (whewelitte) et di-hydratés (weddelite) dans les urines, suggestifs d'une hyperoxalurie et d'une hypercalcémie, respectivement. Notons également un volume cristallin global d'oxalate calcique à 3.480 µm³/mm³, témoin d'un risque important de récidive de néphropathie au niveau du greffon. En effet, dix mois après la transplantation rénale, plusieurs lithiases urinaires calcifiées ont été mises en évidence dans le greffon. La plus importante, de 7 mm de grand axe, se localisait au niveau des calices inférieurs (Figure 3). Aucune dilatation pyélo-calicielle ou altération de la fonction rénale n'a été objectivée. Ces lithiases, par ailleurs asymptomatiques, n'ont pas nécessité de traitement urologique supplémentaire, mais impliquent une surveillance attentive.

Discussion

La prise en charge de l'HP1 est avant tout d'ordre hygiéno-diététique et médicamenteuse. Cependant, le seul traitement étiologique a longtemps été la transplantation combinée hépatique et rénale. D'autres stratégies de transplantation existent (transplantation séquentielle hépato-rénale, transplantation rénale isolée et transplantation hépatique préemptive, c'est-à-dire en l'absence d'IRC et de signes d'oxalose). Elles ont, cependant, des indications bien

Figure 2. CT-scan abdominal en coupe coronale (A) et transversale (B)

Néphrocalcinose bilatérale généralisée; importante calcification des deux reins, de densité similaire au tissu osseux. Ostéocondensation des plateaux vertébraux et épaississement trabéculaire grossier. Probable composante d'oxalose et d'ostéodystrophie rénale.

Figure 3. CT-scan abdominal en coupe coronale

Lithiase calcifiée calicielle inférieure (flèche) au niveau du greffon rénal situé en fosse iliaque gauche. La lithiase de 7 mm de grand axe, n'est pas obstructive.

précises. Depuis un peu plus d'un an, le lumasiran (Oxlumo®, Alnylam®), un nouveau traitement par acide ribonucléique interférant (ARNi), est arrivé sur le marché. Ce médicament inhibe la glycolate oxydase, une des enzymes clefs de la synthèse hépatique d'oxalate. Son efficacité nous amène à penser que l'indication de la transplantation hépatique dans l'HP1 devrait disparaître.

Traitement médical

Une hydratation importante (3 L/24h/1,73m²) est cruciale pour la prévention de la néphropathie. Le but est de maintenir une oxalurie inférieure à 0,4 µmol/L (9).

Un régime limitant les aliments riches en acide oxalique pourrait être bénéfique : chocolat, oseille, épinards, rhubarbe, persil, carambole, cacahuètes, thé noir et l'acide ascorbique qui est un précurseur de l'oxalate (3). Cependant, le rôle de la diététique est mineur puisqu'en cas d'HP1, seulement 5 à 10 % de l'oxalate sont d'origine exogène (10). Par ailleurs, l'Association Européenne d'Urologie (EAU) recommande l'utilisation de citrate de potassium à la dose de 0,1 à 0,15 mg/kg/jour ou de citrate de magnésium à la dose de 200 à 400 mg/jour (11). Ces composés inhibent la cristallisation de l'oxalate en se liant au calcium pour former des complexes solubles (3).

Le pyridoxal phosphate, forme active de la pyridoxine (vitamine B6) et cofacteur de l'AGT, favorise la transformation du glyoxylate en glycine plutôt qu'en oxalate (9). Un traitement par pyridoxine 5 à 20 mg/kg/jour est efficace chez environ un tiers des sujets permettant, chez ces patients, une réduction d'au moins 30 % de l'OxU (3, 11). En cas d'inefficacité ou de transplantation hépatique, cette molécule est arrêtée (10).

Stratégies de transplantation

Parmi les différentes stratégies de transplantation, la transplantation combinée hépatique et rénale demeure le traitement étiologique standard de l'HP1 depuis sa première réalisation en 1985. Il est nécessaire d'envisager cette intervention avant l'apparition d'une IRC de stade 4, afin d'éviter les complications liées à l'oxalose (9). Après la transplantation, survient une mobilisation des dépôts tissulaires d'oxalate qui

maintient des taux d'OxP et d'OxU élevés. Avec une décroissance moyenne de 0,35 mmol/24h par an (6), l'OxU prend en moyenne 14 mois pour se normaliser mais ce délai peut aller jusqu'à 10 ans (12).

Afin de réduire les stocks d'oxalate, une néphrectomie bilatérale lors de la transplantation pourrait permettre de réduire le risque de récurrence, mais cette pratique est controversée (8).

Une alternative intéressante est de réaliser une transplantation hépatique suivie d'une transplantation rénale dans un second temps. Cette technique aiderait à réduire les réserves d'oxalate et donc à diminuer le risque de récurrence au niveau du rein allogreffé, mais cette théorie est également controversée car l'oxalémie peut encore rester élevée pendant des années (13, 14).

Néanmoins, en termes de survie du greffon rénal, aucune différence significative n'a été démontrée entre la transplantation combinée et la transplantation séquentielle (15).

La transplantation séquentielle hépato-rénale est indiquée lorsqu'une transplantation combinée d'emblée est impossible pour des raisons anatomiques ou bien lorsqu'un greffon rénal n'est pas disponible car nécessitant une compatibilité plus importante (15, 16).

La transplantation rénale isolée peut être une option chez des patients présentant une bonne réponse à la pyridoxine (mutation Gly170Arg ou Phe152Ile) car elle évite les risques liés à la transplantation hépatique (3). Cependant, l'absence de traitement étiologique dans ce cas est liée à un haut risque de récurrence au niveau du greffon rénal. Ceci était déjà décrit par Klauwers en 1969 (17).

En 2012, une étude européenne a comparé le taux de survie rénale suite à une transplantation combinée hépato-rénale pour HP1, suite à une TRI (Transplantation rénale isolée) pour HP1 et suite à une TRI pour une autre cause. La survie rénale à 5 ans est meilleure après transplantation combinée (76 %) qu'après transplantation rénale isolée (14 %), mais elle reste plus faible qu'après transplantation rénale chez des sujets non atteints d'HP1 (85 %) (12). Des chiffres similaires ont été décrits par une étude française qui démontrait une meilleure survie du greffon et du patient ainsi qu'un taux de rejet plus faible suite à une transplantation combinée hépato-rénale par rapport à une transplantation rénale isolée (16).

Une transplantation hépatique préemptive peut être envisagée lorsque l'on constate des signes de progression de la maladie (apparition d'une NC, diminution du DFG) (18).

Recherches actuelles

En novembre 2020, la Commission Européenne a autorisé la mise sur le marché du lumasiran. Il s'agit d'un nouveau traitement par ARNi, qui va cibler et inhiber l'ARN messager (ARNm) censé être traduit en glycolate oxydase. Cela entraîne une diminution du glyoxylate (précurseur de l'oxalate) et une majoration de son substrat, le glycolate qui est un composé plus soluble (19) (Figure 1).

Différents essais cliniques de phase III ont été réalisés :

- L'étude ILLUMINATE A, incluant des patients de plus de six ans atteints d'HP1, a démontré que 84 % des patients ayant reçu le lumasiran ont normalisé, ou presque normalisé, le taux d'OxU après six mois de traitement (20).
- L'étude ILLUMINATE-B, incluant des enfants de moins de six ans atteints d'HP1, a démontré une diminution similaire de l'oxalurie et, de plus, une amélioration de la NC chez 44 % (8/18) des enfants après six mois de traitement (21).
- L'étude ILLUMINATE-C, incluant des patients de tout âge avec une HP1 avancée (GFR < 45 ml/min/1,73m²), avec des résultats positifs non encore publiés (réduction subtantielle des concentrations plasmatiques d'acide oxalique selon un communiqué de presse).

Un autre ARNi est également en cours d'étude de phase III (NCT04042402). Il s'agit du nédosiran, molécule ciblant l'ARNm censé être traduit en LDH de type 5 (enzyme transformant le glyoxylate en oxalate) (14).

D'autres traitements visant à diminuer la production d'oxalate chez les patients atteints d'HP ont également fait l'objet d'études, mais ils ne sont actuellement pas indiqués dans la prise en charge de cette pathologie (8, 10) : pyridoxamine (chélateur du glycolate), facteurs bactériens (dérivés d'*Oxalobacter formigenes*), chlorure de dequalinium (DECA), stiripentol, thérapie génique afin d'intégrer le gène AGXT au niveau de l'ADN des hépatocytes,… (22).

Implication clinique

Étant donné l'hétérogénéité de la maladie et la complexité à évaluer l'importance des stocks tissulaires d'oxalate, il est difficile d'établir une stratégie standard de prise en charge. Cependant, comme pour la prévention secondaire de la plupart des lithiases d'oxalate calcique,

la prise en charge hygiéno-diététique de l'HP1 devrait associer une hydratation importante, des apports en oxalate limités et un inhibiteur de la cristallisation.

De plus, l'idéal serait d'instaurer, le plus précocement possible, un traitement sous-cutané mensuel par lumasiran. En cas d'IRC de stade 4 ou 5, l'objectif sera de réduire au maximum le pool d'oxalate avant transplantation rénale et ce, par introduction du lumasiran.

Enfin, avec l'arrivée des nouveaux traitements, il semble justifié de dépister l'HP1 chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale idiopathique.

Conclusion

L'hyperoxalurie primitive est une pathologie très rare mais très morbide et probablement sous-diagnostiquée. La prise en charge de l'HP est complexe et il n'existe pas de réelle stratégie standard. Le plan de traitement est donc individualisé à chaque patient afin d'optimiser au maximum la survie et la qualité de vie au long cours. Les recherches menées ces dernières années révolutionnent la prise en charge de ces patients. En effet, l'efficacité du lumasiran nous amène à penser que l'indication de la transplantation hépatique dans l'HP1 devrait disparaître. De nouvelles études s'intéressant à la survie, la qualité de vie et la récurrence après transplantation rénale sont à développer. Comparer ces résultats à ceux des précédentes stratégies thérapeutiques serait intéressant.

Bibliographie

1. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;**58**:925-43.
2. Nasr SH, D'Agati VD, Said SM, et al. Oxalate nephropathy complicating Roux-en-Y Gastric Bypass: an underrecognized cause of irreversible renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;**3**:1676-83.
3. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;**75**:1264-71.
4. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2015;**87**:623-31.
5. Kurt-Sukur ED, Özçakar ZB, Fitöz S, Yilmaz S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: a cause for infantile renal failure and massive nephrocalcinosis. *Klin Paediatr* 2015;**227**:293-5.
6. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 2005;**25**:290-6.
7. Stone HK, VandenHeuvel K, Bondoc A, et al. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplant : A review of the literature and case report of agressive renal replacement therapy and lumasiran to prevent allograft loss. *Am J Transplant* 2021;**21**:4061-7.
8. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol* 2006;**21**:1075-81.
9. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:1729-36.
10. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, et al. Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther* 2011;**7**:249-59.
11. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. EAU Guidelines 2021:48. ISBN 978-94-92671-13-4
12. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;**7**:458-65.
13. Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, et al. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: a winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant* 2015;**19**:E1-6.
14. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney Int Rep* 2020;**5**:2136-45.
15. Xiang J, Chen Z, Xu F, et al. Outcomes of liver-kidney transplantation in patients with primary hyperoxaluria: an analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *BMC Gastroenterol* 2020;**20**:208.
16. Compagnon P, Metzler P, Samuel D, et al. Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transpl* 2014;**20**:1475-85.
17. Klauwers J, Wolf PL, Cohn R. Failure of renal transplantation in primary oxalosis. *JAMA* 1969;**209**:551.
18. Perera MT, Sharif K, Lloyd C, et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:354-9.
19. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: first approval. *Drugs* 2021;**81**:277-82.
20. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P et al. Lumasiran, an RNAI therapeutic for primary hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;**384**:1216-26.
21. Sas DJ, Magen D, Hayes W, ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. Genet Med. 2021 Dec 7:S1098-3600(21)05376-4. doi: 10.1016/j.gim.2021.10.024.
22. Devresse A, Godefroid N, Kanaan N. Révolution thérapeutique en cours dans l'hyperoxalurie primaire de Type 1. *Louvain Médical* 2021;**140**:166-71.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Sempels M, Service d'Urologie, CHU Liège, Belgique.

Email : maxime.sempels@chuliege.be