

LES CALCULS RÉNAUX SONT PARFOIS LE SIGNE D'UNE PATHOLOGIE PLUS GRAVE^{1,2}



Hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) :
maladie lithiasique métabolique aux
conséquences potentiellement dévastatrices²⁻⁴

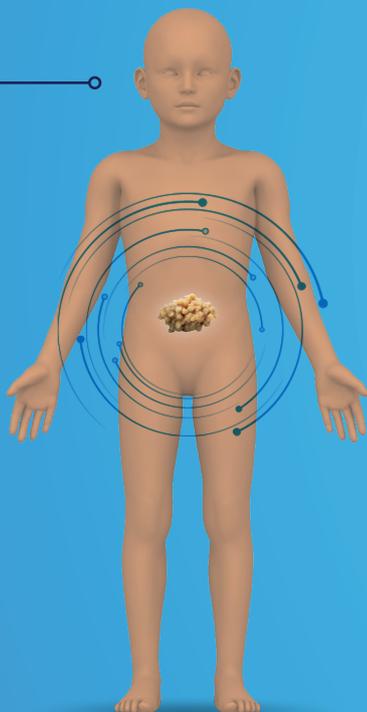
 **Alylam**[®]
PHARMACEUTICALS

Lorsque des patients consultent pour des calculs rénaux, il est possible qu'une maladie lithiasique métabolique en soit la cause^{1,2}

TOUT TABLEAU CLINIQUE INHABITUEL CHEZ DES PATIENTS LITHIASIQUES MÉRITE DES INVESTIGATIONS SUPPLÉMENTAIRES¹ :

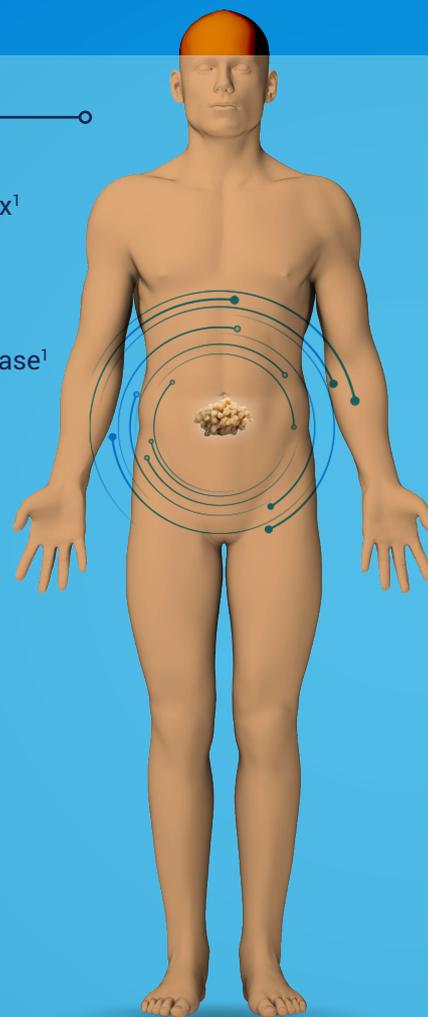
ENFANT OU ADOLESCENT

- Tout calcul^{1,5}
- Antécédents familiaux de lithiase¹



ADULTE

- Calculs récidivants¹
- Calculs multiples ou bilatéraux¹
- Les calculs peuvent être plus gros en moyenne, comme les calculs coralliformes^{1,6-9}
- Antécédents familiaux de lithiase¹
- Composition biochimique (par ex. proportion élevée d'oxalate de calcium monohydraté, de cystine, de xanthine, d'acide urique)^{1,10}

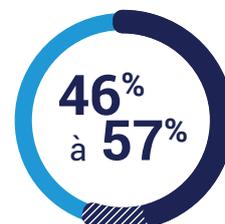


des lithiases pédiatriques sont associées à un trouble du métabolisme¹



L'héritabilité du risque de formation de calculs rénaux^{*,12} est de :

*Selon les estimations fondées d'après des études sur les jumeaux¹²



Près de 100 % des enfants et 10 % des adultes traités par hémodialyse sont atteints d'une maladie rénale héréditaire¹³

Il existe des signes d'alarme cliniques supplémentaires dont la présence indique probablement une pathologie systémique, lithiasique^{1,3,14-16}

- Anomalies du bilan biochimique urinaire réalisé sur recueil des urines de 24 heures (par ex., oxalate élevé, citrate faible, magnésium élevé, calcium élevé)^{13,14-16}
- Altération de la fonction rénale^{1,3}
- Insuffisance rénale terminale (IRT)^{1,3}
- Néphrocalcinose^{1,3}
- Retard de croissance (nourrissons)^{1,3}
- Dysfonctionnement des tubules rénaux et manifestations connexes (principalement chez l'enfant : déficit de croissance staturale, polyurie, troubles osseux)¹
- Manifestations extrarénales (principalement chez l'enfant) (malformations auditives neurosensorielles, anomalies oculaires, troubles neurologiques)¹



Tests génétiques : Dans le bilan de ces patients, les tests génétiques permettent le cas échéant d'identifier une mutation associée à la formation de calculs rénaux^{1,14}

EXEMPLES DE MALADIES LITHIASIQUES MÉTABOLIQUES^{1,10,17}

Hyperoxalurie	Cystinurie
Hypercalciurie par augmentation d'absorption intestinale	Xanthinurie
Maladie de Dent	Hypouricémie rénale
Hypomagnésémie rénale	Acidose tubulaire rénale distale

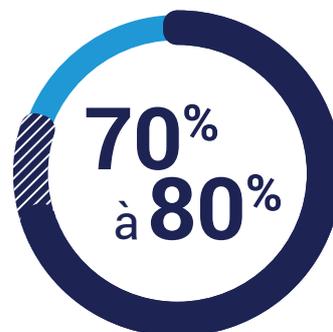
Les calculs rénaux sont la manifestation clinique la plus courante conduisant à un diagnostic d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)¹⁸

BEHIND THE
STONE*

* Derrière les calculs

HP1 : maladie génétique évolutive et potentiellement mortelle qui s'accompagne souvent de calculs rénaux²⁻⁴

Les hyperoxaluries primitives (HP) sont un groupe de maladies génétiques à l'origine d'une surproduction d'oxalate par le foie⁴



de tous les cas d'HP appartiennent au type le plus sévère : l'HP1^{2,4,19}

Bien que la conséquence principale de l'HP1 soit une atteinte rénale, c'est une anomalie génétique hépatique qui en est la cause^{3,4}

- L'HP1 est provoquée par des mutations du gène AGXT qui entraînent un déficit fonctionnel de l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT)^{4,20}
- En l'absence d'AGT fonctionnelle, le glyoxylate - fabriqué par une autre enzyme hépatique, la glycolate oxydase (GO) - est converti en oxalate³
- L'un des aspects les plus dévastateurs de l'HP1 réside dans le fait qu'elle entraîne un déclin progressif de la fonction rénale, aboutissant généralement à une insuffisance rénale terminale (IRT)^{2,4}
 - En outre, il existe un risque potentiel d'oxalose systémique⁴



L'HP1 est une maladie rare, dont la prévalence est d'environ **1 À 3 CAS PAR MILLION DE PERSONNES EN EUROPE ET EN AMÉRIQUE DU NORD**, avec une prévalence plus élevée au Moyen-Orient et en Afrique du Nord^{4,21}

Indépendamment de l'état rénal, un déclin aigu peut survenir soudainement, même dans le contexte d'une maladie qui était auparavant stable^{9,22}

Les manifestations cliniques d'HP1 sont hétérogènes^{2,3}

- Les manifestations cliniques peuvent **apparaître à tout âge**³
- Les patients atteints d'HP1 avec des génotypes identiques, y compris des membres d'une même famille, peuvent avoir des **tableaux cliniques variables et des taux de progression différents**²

LES PATIENTS ATTEINTS D'HP1 PEUVENT PRÉSENTER UNE OU PLUSIEURS DES MANIFESTATIONS CLINIQUES SUIVANTES :



Lithiases urinaires récurrentes souvent bilatérales²



Calcul rénal chez un enfant³



Néphrocalcinose^{2,4,20}



Retard de croissance (nourrissons et enfants)³



Altération progressive de la fonction rénale d'étiologie inconnue qui évolue généralement vers une Insuffisance rénale terminale^{2,4,20}



Antécédents familiaux de lithiase²⁰



Bien que les calculs rénaux soient la manifestation clinique la plus courante, tous les patients atteints d'HP1 ne sont pas nécessairement lithiasiques^{8,23}

L'HP1 est définie par une altération progressive de la fonction rénale avec une évolution éventuelle vers l'IRT, bien que la vitesse de dégradation soit variable^{3,8,24}

- Dans certains cas, la fonction rénale peut décliner après un seul incident de déshydratation en raison d'une maladie aiguë ou d'une activité physique intense^{9,20,22,24-26}
 - Cela est susceptible de se produire même chez des patients atteints d'une maladie qui était stable auparavant²²

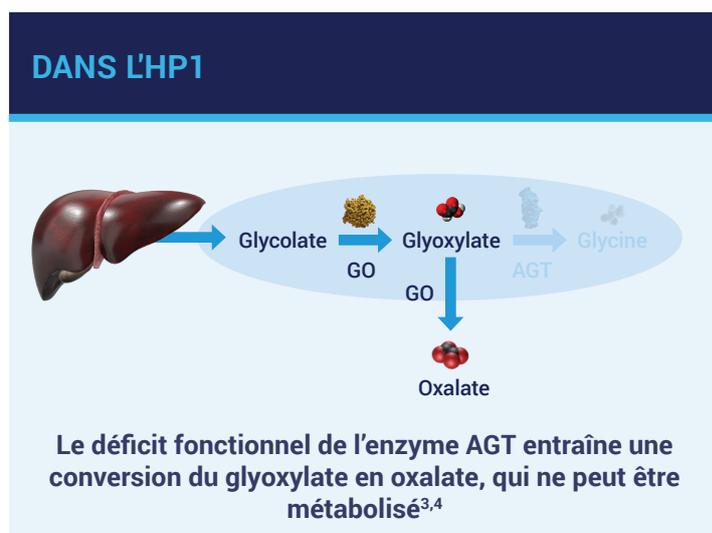
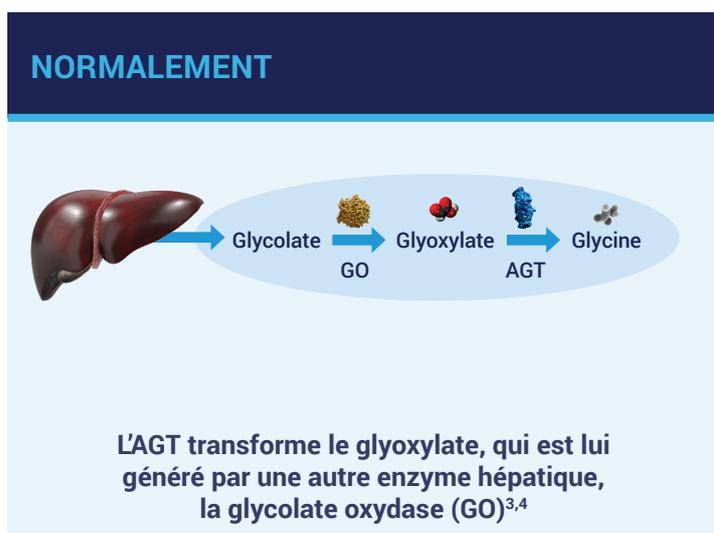
BEHIND THE
STONE*

* Derrière les calculs

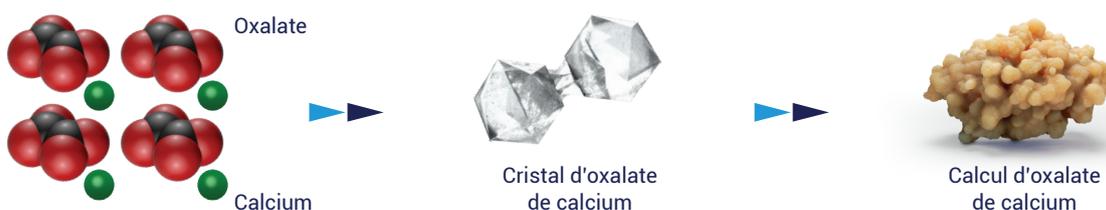
La surproduction continue d'oxalate peut entraîner une atteinte progressive des reins et d'autres organes⁸

L'HP1 est une maladie génétique autosomique récessive causée par des mutations du gène AGXT^{3,4}

- Les mutations du gène AGXT entraînent une perturbation dans la voie de l'enzyme hépato-spécifique AGT, qui est normalement impliquée dans la transformation du glyoxylate^{3,4}
- La surproduction d'oxalate est le résultat direct d'une altération de la transformation du glyoxylate par AGT³



DANS L'HP1 LA FORMATION DE CRISTAUX EST CONSÉCUTIVE À LA SURPRODUCTION D'OXALATE^{3,8}



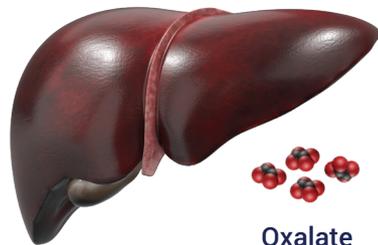
Dans les reins, l'oxalate se lie au calcium, avec pour effet la formation de cristaux d'oxalate de calcium³

Ces cristaux se fixent aux tissus rénaux, où ils s'agrègent pour former des calculs rénaux ou conduire à une néphrocalcinose⁸

L'HP1 peut être fatale, le décès résultant souvent des complications de l'IRT et/ou de l'oxalose systémique^{3,8}

SURPRODUCTION D'OXALATE PAR LE FOIE

La surproduction d'oxalate par le foie et l'accumulation qui en découle peuvent se traduire par une inflammation et un **déclin progressif de la fonction rénale**⁸

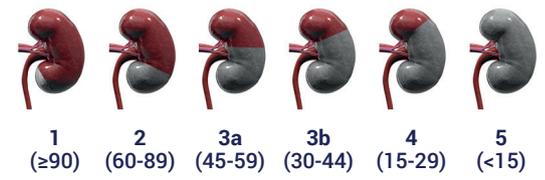


Oxalate

Urolithiase⁴

Néphrocalcinose⁴

Oxalose systémique^{3,4}

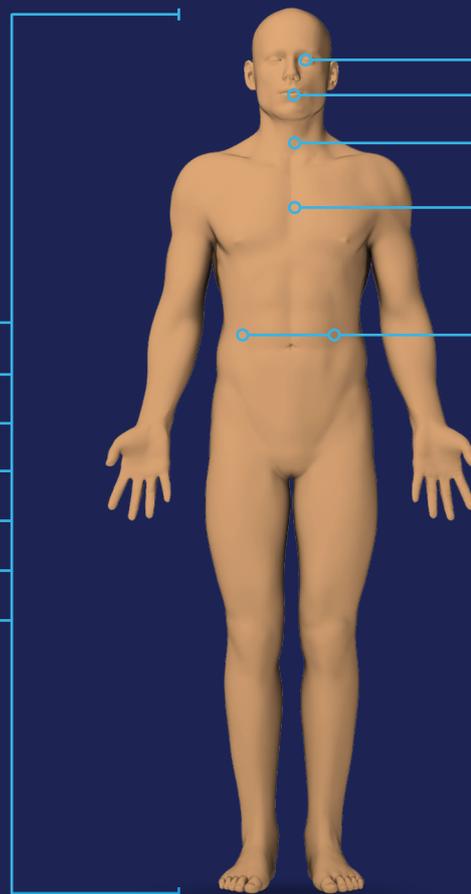


Stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC)²⁷
(plage de DFG [ml/min/1,73 m²])

OXALOSE SYSTÉMIQUE

Une oxalose systémique peut survenir lorsque les reins sont incapables d'excréter efficacement l'oxalate⁸

- PEAU^{8,28}
- VAISSEAUX SANGUINS⁸
- OS⁸
- MOELLE OSSEUSE³
- ARTICULATIONS²⁸
- MUSCLES²⁹
- NERFS PÉRIPHÉRIQUES³



- RÉTINE^{8,28}
- DENTS²⁹
- THYROÏDE³⁰
- CŒUR^{8,28}
- REINS³

Au fur et à mesure du déclin de la fonction rénale, l'excrétion d'oxalate est compromise et les cristaux d'oxalate de calcium se déposent dans les tissus de tout l'organisme⁸

BEHIND THE STONE*

* Derrière les calculs

L'HP1 reste sous-diagnostiquée en pratique clinique^{8,31-34}

- Historiquement, l'HP1 est peu suspectée pour les raisons suivantes : ^{8,31,32,34}
 - une symptomatologie non spécifique ou commune avec d'autres maladies³²
 - une progression initiale sans symptômes⁸
- Chez l'adulte, le **délai médian** entre le début des manifestations cliniques et le **diagnostic** est de **5,5 ans**³³



des patients atteints d'HP1 ne sont probablement pas diagnostiqués comme tels^{*34}

*Les données de prévalence sont limitées

Les manifestations cliniques ne sont pas toujours identifiées.⁸

En outre, il arrive qu'elles ne soient pas considérées comme évocatrices d'une HP1, ce qui retarde parfois le diagnostic jusqu'à l'IRT^{31,35-38}

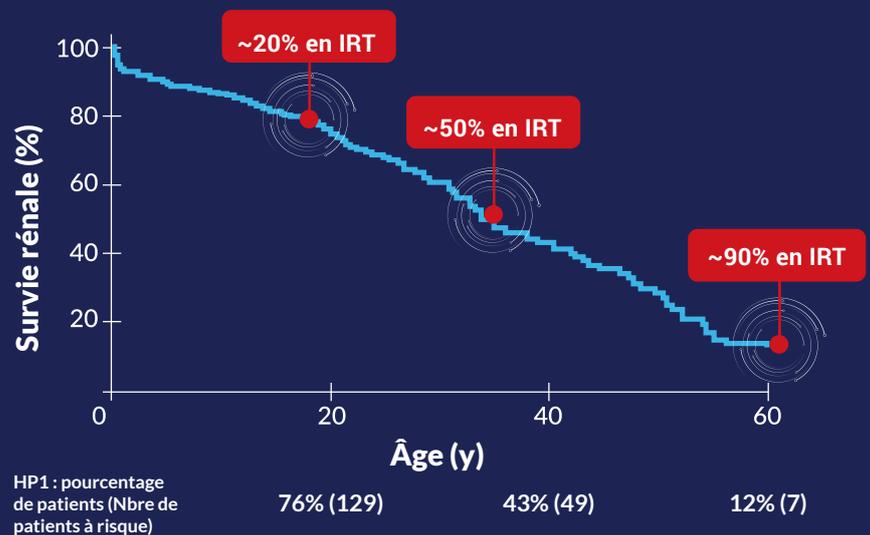
- Fréquemment, les patients atteints d'HP1 présentent déjà une atteinte rénale irréversible lors du diagnostic : **jusqu'à 70 % des diagnostics chez l'adulte sont posés après évolution de l'HP1 vers l'IRT**^{31,35-38}
- Une **récidive après transplantation rénale** (ou perte du greffon) peut même survenir **avant l'établissement d'un diagnostic concluant**^{25,34}

Le déclin progressif vers l'IRT se produit au fil du temps^{*,34}

- **À l'âge adulte (18 ans), 20 % des patients auront évolué vers une IRT**³⁴
- **À la quarantaine, 50 % des patients auront évolué vers une IRT**³⁴
- **À 60 ans, presque tous les patients auront évolué vers une IRT**³⁴

*Mauvaise survie rénale dans l'HP1, d'après une étude rétrospective incluant 247 patients atteints d'HP1 issus du registre du Rare Kidney Stone Consortium³⁴

Figure adaptée de Hopp K, et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2015;26:2559-2570



Compte tenu de la nature héréditaire de la maladie, il est essentiel de dépister tous les proches parents d'un patient atteint d'HP1^{3,8}

Le diagnostic d'HP1 peut être simple si l'on sait ce qu'il faut rechercher^{20,30}

L'évaluation des antécédents familiaux et médicaux d'un patient contribue utilement à l'identification d'une HP1^{20,23}



Compte tenu de la nature évolutive de la maladie, un diagnostic et une prise en charge précoces sont essentiels en cas d'HP1^{8,20}

DIAGNOSTIC D'HP1

CHEZ LES PATIENTS AVEC FONCTION RÉNALE PRÉSERVÉE

- Une analyse d'urines sur 24 heures est susceptible d'étayer la suspicion d'hyperoxalurie primaire en révélant des **concentrations élevées d'oxalate**, un signe biochimique caractéristique de la maladie^{14,20,30}
- Excrétion d'oxalate urinaire normale (tous âges) : $< 0,50 \text{ mmol} (< 45 \text{ mg})/1,73 \text{ m}^2/\text{jour}^2$

CHEZ LES PATIENTS AVEC FONCTION RÉNALE ALTÉRÉE

- Le bilan diagnostique d'une HP1 inclut un **dosage de l'oxalate plasmatique**, une approche différente de celle utilisée chez les patients dont la fonction rénale est préservée^{9,20,39,40}
- Les valeurs d'oxalémie varient en fonction de la méthode de dosage utilisée et doivent être comparées aux valeurs de référence du laboratoire

INDÉPENDAMMENT DE L'ÉTAT RÉNAL



- Les tests **génétiques** sont importants car ils sont susceptibles d'établir un **diagnostic spécifique d'HP1** avec une sensibilité et une spécificité élevées^{20,41}
- L'identification de mutations du gène AGXT confirme une HP1²⁰

L'American Urological Association (AUA) et European Hyperoxaluria Consortium OxalEurope recommandent de procéder à des tests génétiques afin de confirmer un diagnostic d'HP1^{14,20}

BEHIND THE
STONE*

* Derrière les calculs

Les options de prise en charge thérapeutique ont pour objectif de retarder le déclin progressif de la fonction rénale⁴

Les stratégies thérapeutiques de la maladie contribuent à **limiter les dégâts en réduisant la formation de calculs et les dépôts de cristaux d'oxalate de calcium dans les reins**, ce qui souligne toute l'importance d'un diagnostic et d'une intervention précoces^{2,4,39}

OPTIONS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE



Hyperhydratation⁴

- L'apport quotidien recommandé en liquide est de plus de **2 à 3 litres par mètre carré de surface corporelle**⁴
- Afin de garantir une dilution constante de l'urine chez les nourrissons, la pose d'un tube de gastrostomie peut s'avérer nécessaire⁴



Administration à forte dose de pyridoxine et d'inhibiteurs de la cristallisation de l'oxalate de calcium tels que le citrate alcalin^{4,20}

- Très peu de patients atteints d'HP1 sont des répondeurs complets à la vitamine B6 et un sous-ensemble de patients présentent une réponse partielle, bien que les données soient limitées, avec un seul essai prospectif publié à ce jour (n = 12)^{3,20,42}



Stratégies de dialyse intensive au-delà des méthodes classiques³

- La **dialyse** sert soit de préparation avant la transplantation, soit de traitement d'appoint après une transplantation foie-rein³
- Afin de réduire les concentrations d'oxalate plasmatique, les patients atteints d'HP1 avec fonction rénale altérée peuvent nécessiter **jusqu'à 6 séances d'hémodialyse par semaine**, qui doivent parfois être associées à une dialyse péritonéale continue^{3,20,43,44}
- La dialyse intensive est insuffisante pour baisser de façon consistante la concentration plasmatique d'oxalate^{4,43}

Les options de prise en charge ci-dessus traitent rarement la physiopathologie sous-jacente de l'HP1 et la plupart sont insuffisantes pour compenser la surproduction d'oxalate^{3,20,43}



Jusqu'à présent, la **transplantation hépatique** était le seul moyen de mettre un terme à la surproduction d'oxalate. **Avec les traitements par ARN interférents, l'indication de cette greffe pourrait disparaître.**⁴⁷

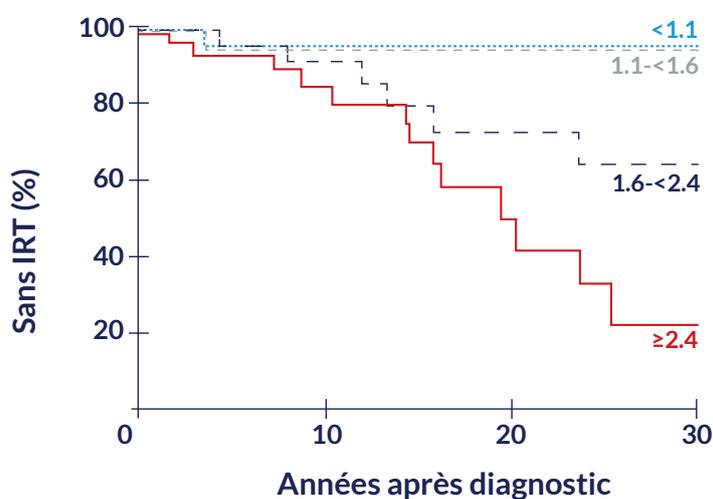


Lorsqu'un patient est diagnostiqué d'HP1, il est possible qu'il soit déjà en IRT. **La greffe rénale** garde sa place chez les patients dont le **diagnostic est tardif**, mais elle pourra probablement être **différée chez ceux dont la fonction rénale est modérément altérée.**^{3,4,20,47}

Il est essentiel de réduire la surproduction d'oxalate^{45,46}

Les concentrations urinaires d'oxalate sont le facteur prédictif principal de l'évolution de l'HP1 pour les patients.⁴⁵ Une faible excrétion urinaire s'est avérée prédictive d'une amélioration de la survie rénale dans une étude rétrospective incluant 192 patients atteints d'HP1 issus du registre du Rare Kidney Stone Consortium⁴⁶

DES CONCENTRATIONS D'OXALATE URINAIRE ÉLEVÉES SONT ASSOCIÉES À UNE ÉVOLUTION PLUS RAPIDE VERS L'IRT*,⁴⁶



Parmi les patients qui ne présentaient pas d'IRT au moment du diagnostic, les estimations de la survie rénale ont été les plus faibles chez les patients avec une excrétion d'oxalate urinaire (UOx) $\geq 2,4$ mmol/1,73 m²/24 heures (HR = 3,4 [IC à 95 % : 1,4-7,9] ; p = 0,005)⁴⁶

UOx (mmol/1.73 m ² /24 heures)	Estimation de la survie (nbre de patients à risque)			
<1.1	100 (42)	96 (7)	96 (1)	
1.1-<1.6	100 (42)	95 (8)	95 (5)	95 (2)
1.6-<2.4	100 (42)	91 (19)	73 (10)	65 (6)
≥ 2.4	100 (42)	85 (19)	42 (6)	23 (2)

Figure adaptée de Zhao F, et al. J Am Soc Nephrol. 2016;11:119-126



ENVISAGER UN DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DE VOS PATIENTS en cas de suspicion d'une maladie lithiasique métabolique telle que l'HP1^{2,4}

Références : 1. Ferraro PM, D'Addressi A, Gambaro G. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):811-820. 2. Hoppe B. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):467-475. 3. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>. Updated November 30, 2017. Accessed September 17, 2018. 4. Cochat P, Rumsby G. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649-658. 5. Hoppe B, Kemper MJ. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:403-413. 6. Jendeberg J, Geijer H, Alshamari M, Cierznia B, Lidén M. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4775-4785. 7. Carrasco A Jr, Granberg CF, Gettman MT, Milliner DS, Krambeck AE. *Urology.* 2015;85(3):522-526. 8. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. *Kidney Int.* 2009;75(12):1264-1271. 9. Leumann E, Hoppe B. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1986-1993. 10. Sperling O. *Mol Genet Metab.* 2006;89(1-2):14-18. 11. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenbauer D, Smeulders N, van't Hoff W. *BMC Nephrology.* 2017;18(36):1-8. 12. Goldfarb DS, Avery AR, Beara-Lasic L, Duncan GE, Goldberg J. *Kidney Int Rep.* 2019;4(4):535-540. 13. Devuyt O, Knowers NVAM, Remuzzi G. *Lancet.* 2014;383(9931):1844-1859. 14. American Urological Association. <https://www.auanet.org/guidelines/kidney-stones-medical-mangement-guideline>. Published 2014. Accessed April 17, 2019. 15. Zuckerman JM, Assimos DG. *Rev Urol.* 2009;11(3):134-144. 16. Konrad M, Hou J, Weber S, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):171-181. 17. Worcester EM, Coe FL. *Prim Care.* 2008;35(2):369-vii. 18. Hoppe B, Langman CB. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:986-991. 19. Rare Kidney Stone Consortium. <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>. Published July 2015. Accessed April 17, 2019. 20. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1729-1736. 21. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235-244. 22. El-Reshaid K, Al-Bader D, Madda JP. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(3):606-609. 23. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(10):1923-1942. 24. Jamieson NV. *Am J Nephrol.* 2005;25:282-289. 25. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P. *Int J Nephrol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748001>. Published June 16, 2011. Accessed November 15, 2018. 26. Tintillier M, Pochet JM, Cosyns JP, Delgrange E, Donckier J. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):155-157. 27. Drawz P, Rahman M. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):ITC1-ITC16. 28. Falk N, Castillo B, Gupta A, McKelvy B, Bhattacharjee M, Papisozomenos S. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(3):328-331. 29. Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(7):340. 30. Ben-Shalom E, Frishberg Y. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(10):1781-1791. 31. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, et al. *Kidney Int.* 2010;77:443-449. 32. Hulton SA. *Int J Surg.* 2016;36:649-654. 33. van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3855-3862. 34. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2559-2570. 35. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin JC, Wijburg FA. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:273-279. 36. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiella P, et al; for OxalEurope Consortium. *Kidney Int.* 2014;86(6):1197-1204. 37. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. *Am J Nephrol.* 2005;25:290-296. 38. Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, et al. *Nephrol Ther.* 2017;13(3):176-182. 39. Raju DL, Cantarovich M, Brisson ML, Tchervenkov J, Lipman ML. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(1):e1-e5. 40. Mayo Clinic Laboratories. <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/81408>. Accessed September 20, 2019. 41. Williams EL, Bagg EA, Mueller M, Vandrovcova J, Aitman TJ, Rumsby G. *Mol Genet Genomic Med.* 2015;3(1):69-78. 42. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:468-477. 43. Cochat P, Fargue S, Harambat J. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:590-593. 44. Plumb TJ, Swee ML, Filaus JA. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1155-1159. 45. Liebow A, Li X, Racie T, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:494-503. 46. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. *Clin J Am Nephrol.* 2016;11:119-126. 47. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, et al. *Kidney Int Rep.* 2020 Sep 24;5(2):2136-2145

Alnylam France SAS, et les autres entités de Alnylam, agissant en tant que responsables de traitement, traiteront de manière indépendante vos données à caractère personnel pour répondre à leurs besoins professionnels légitimes, pour remplir leurs obligations contractuelles ainsi que pour se conformer à leurs obligations légales et réglementaires (par exemple aux fins de divulgation de transparence). A cet égard, Alnylam transférera vos données personnelles à des tiers prestataires de services, agissant en tant que responsables du traitement de données pour le compte d'Alnylam, ainsi qu'à tout organisme réglementaire ou gouvernemental et à toute autorité compétente habilitée à les recevoir. Ces tiers ou destinataires seront situés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, Alnylam mettra en place les garanties appropriées pour assurer la pertinence et la sécurité du traitement de vos données à caractère personnel. Vous avez le droit d'accéder, de compléter ou de rectifier les informations qui vous concernent en envoyant une demande par courrier électronique à EUDataprivacy@alnylam.com. Vous pouvez également, sous certaines conditions, vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel - sauf lorsque ces données sont utilisées dans le cadre des obligations d'Alnylam en matière de transparence telles que prévues à l'article L.1453-1 du code de la santé publique -, ou demander l'effacement ou la portabilité de vos données. Pour plus d'informations sur les pratiques d'Alnylam en matière de confidentialité, veuillez lire notre politique de confidentialité figurant sur notre site Internet <https://www.alnylam.com/alnylam-france/>.