



Hyperoxalurie PrIMITIVE de type 1

Information importante concernant l'hospitalité

A destination des étudiants

Le 26 juillet 2019 a été publiée au Journal Officiel la loi 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé dite « Ma santé 2022 ».

Entre autres dispositions, cette loi prévoit **la fin des conventions d'hospitalité pour les étudiants en santé.**

En conséquence de cette réglementation, les étudiants en formation initiale assistant à la présente réunion **ne pourront pas bénéficier de l'hospitalité proposée** par Alnylam à cette occasion.

A destination des professionnels de santé

Depuis le 1^{er} octobre 2020, les règles ont changé, avec l'entrée en vigueur du **nouveau dispositif anti-cadeaux** (décret n° 2020-730 du 15 juin 2020 relatif aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé publié au JO du 17 juin 2020)

Notre laboratoire a désormais l'obligation de déposer aux instances ordinales les conventions d'hospitalité signées par l'ensemble des participants au minimum 8 jours avant le déroulé de la réunion.

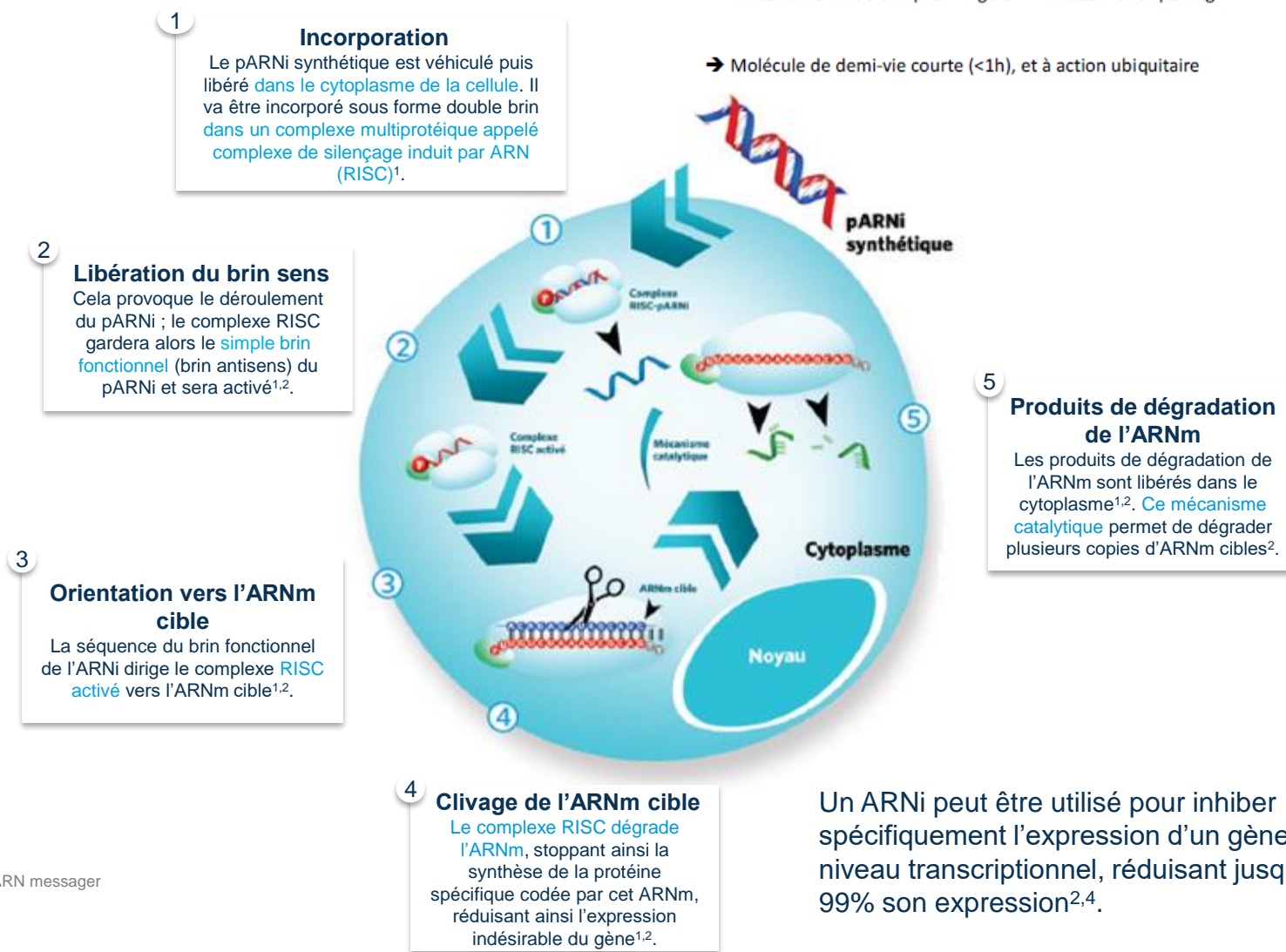
En conséquence, **seules les personnes ayant signé au préalable la convention et ayant été déclarées aux instances** pourront bénéficier de l'hospitalité proposée par Alnylam à cette réunion.

Alnylam, qui sommes-nous ?

- Société de **biotechnologie** américaine fondée en 2002
- Leader dans le **développement de la technologie ARN interférence**
- Découverte **récompensée d'un Prix Nobel en 2006** et s'appuyant sur une **solide plateforme technologique** permettant la synthèse de l'ARNi
- **À l'origine d'une nouvelle classe de médicaments** destinés à des patients disposant d'**options de traitement limitées ou inadaptées**
- **4 domaines thérapeutiques stratégiques :**
 - maladies génétiques
 - maladies cardio-métaboliques
 - maladies hépatiques infectieuses
 - maladies du système nerveux central (SNC) et oculaires

- ARN double brin, type modified RNA
- Cible un ARNm donné
- Mécanisme : RISC complex – Ago 2 + « Watson-Crick pairing »

→ Molécule de demi-vie courte (<1h), et à action ubiquitaire



Un ARNi peut être utilisé pour inhiber spécifiquement l'expression d'un gène au niveau transcriptionnel, réduisant jusqu'à 99% son expression^{2,4}.

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; SNC, système nerveux central ; pARNi, petit ARNi ; ARNm, ARN messager

1. Tai W, Gao X. Adv Drug Deliv Rev. 2017;110-111:157-168;
2. Bumcrot D, et al. Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-719;
3. Dominska M, Dykxhoorn DM. J Cell Sci. 2010;123 (Pt 8):1183-1189;
4. de Fougères A, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(6):443-453

3 inventions majeures au service des patients

1

PLATEFORME
permettant de
synthétiser des
ARNi
complémentaires
de l'ARNm à
dégrader

2

VECTEURS
permettant
d'amener les ARNi
spécifiquement
aux hépatocytes
avec des
injections IV ou
sous-cutanées

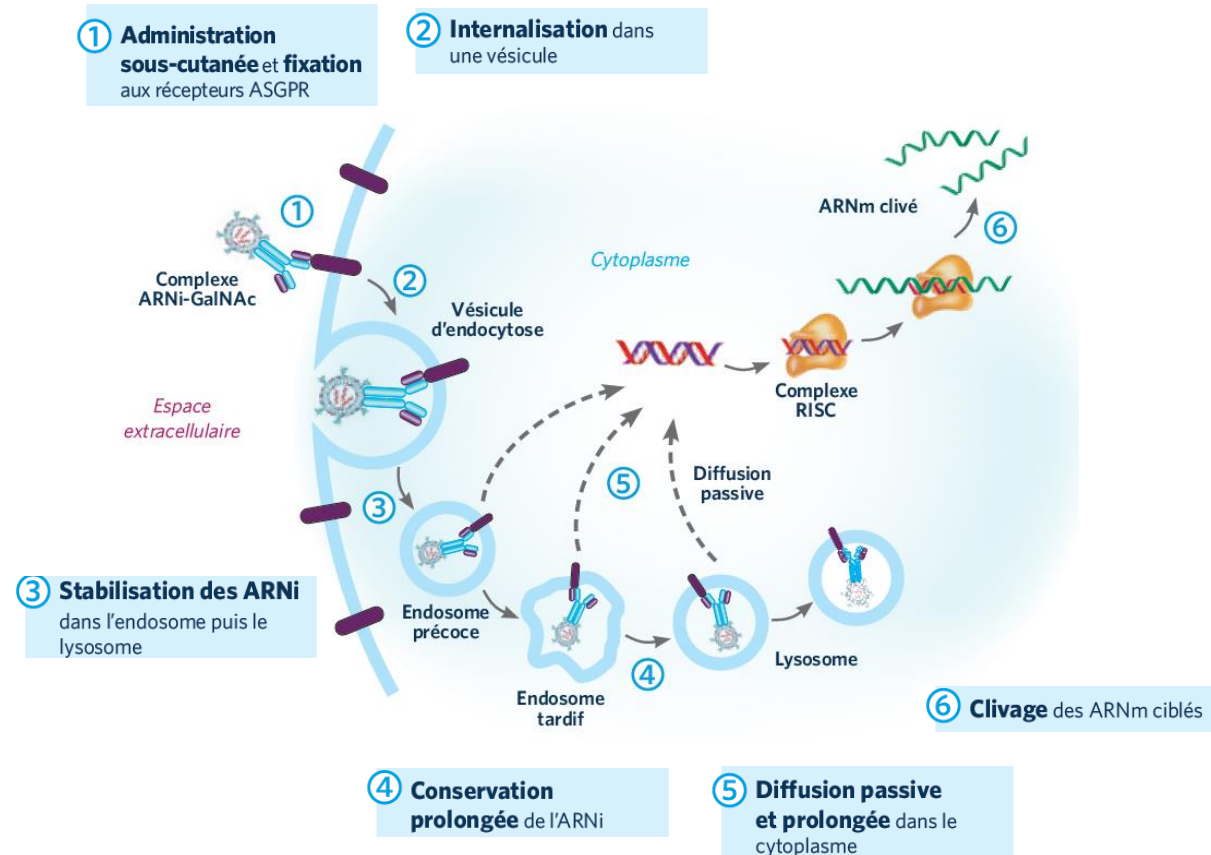
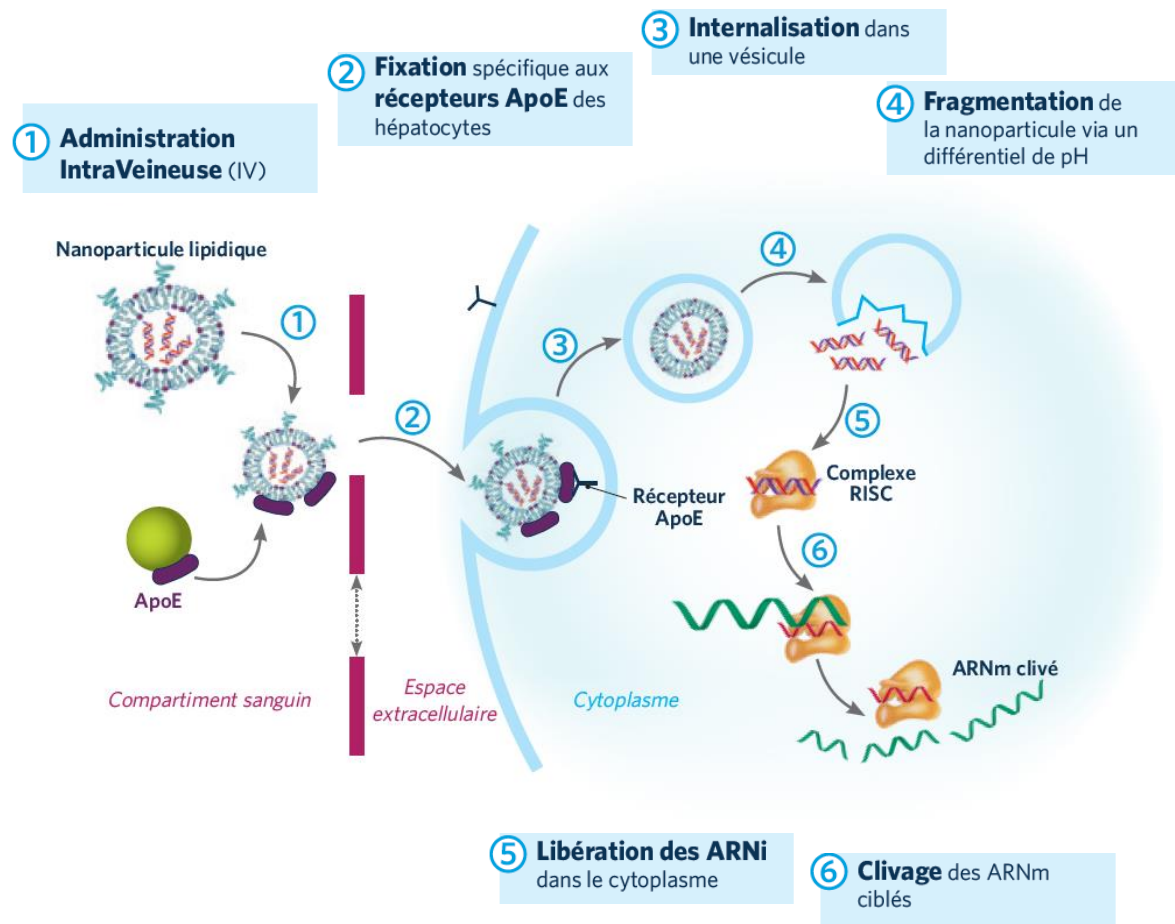
3

**AMÉLIORATIONS
CHIMIQUES**
permettant
d'allonger la durée
de diffusion des
ARNi de
l'endosome au
cytoplasme

Deux approches pour transporter les ARNi au cytoplasme des hépatocytes

D'une 1^{ère} génération de vecteurs avec les LNP^{1,2}

À une 2^{ème} génération avec les GalNAc^{1,3}



Anylam, un modèle d'innovation

Centré sur 4 domaines thérapeutiques stratégiques :

● Maladies génétiques ● Maladies cardio-métaboliques ● Maladies infectieuses ● Maladies du système nerveux central

	PHASE PRÉCOCE	PHASE 2/3	COMMERCIALISÉ OU EN COURS D'ENREGISTREMENT ¹
Amylose héréditaire à transthyrétine ²			●
Porphyrie hépatique aiguë ³			●
Hyperoxalurie primitive de type 1 ⁴			●
Hypercholestérolémie			●
Amylose héréditaire à transthyrétine*			●
Amylose à transthyrétine*		●	
Amylose à transthyrétine*		●	
Maladie de Stargardt*		●	
Hémophilie*		●	
HP1 sévère / calculs rénaux récurrents*	●	●	
Pathologies médiées par le complément*		●	
Déficit en alpha-1-antitrypsine*	●		
Hépatite B*	●		
Hypertension*	●		
NASH*	●		
Maladie d'Alzheimer : angiopathie amyloïde cérébrale*	●		
Goutte*	●		

1. Inclus les demandes de commercialisation soumises ; 2. Approuvé aux USA et au Canada dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) et en Europe, au Japon et dans d'autres pays dans le traitement de l'hATTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ; 3. Approuvé aux USA, au Brésil et au Canada pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et en Europe et au Japon pour le traitement de la PHA chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ; 4. Approuvé aux USA, en Europe et au Brésil pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge. *N'est approuvé pour aucune indication et les conclusions concernant la sécurité ou l'efficacité du médicament n'ont pas été établies.

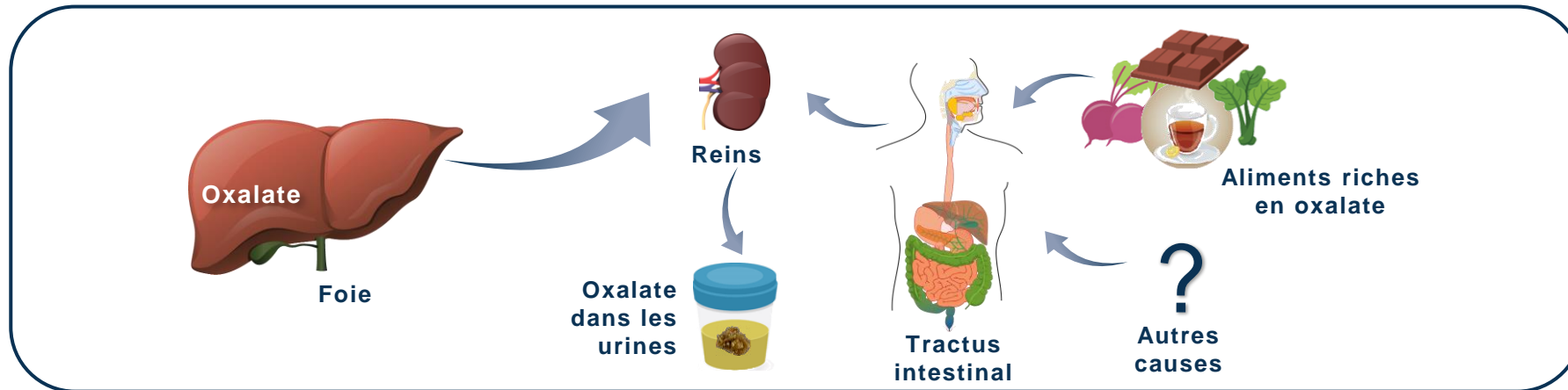
Les hyperoxaluries : un excès d'excrétion urinaire d'oxalate

HYPEROXALURIE PRIMITIVE

- Causée par des **mutations génétiques rares autosomiques récessives** entraînant une **surproduction d'oxalate** par le foie¹
- Trois types classifiés selon le déficit enzymatique²:
 - **Type I** est le plus **sévère** et compte pour **80%** des cas
 - Type II pour 10% des cas
 - Type III pour 10% des cas

HYPEROXALURIE SECONDAIRE

- **Absorption intestinale accrue** de l'oxalate³
- Plusieurs causes :
 - **Entérique** à cause de désordres intestinaux (MICI, résection iléale, insuffisance pancréatique exocrine)^{3,4,5}
 - **Diététique** à cause d'un régime alimentaire riche en oxalate ou des apports calciques faibles^{3,5}
 - **Médicamenteuse** par prise d'acide ascorbique (vitamine C) à forte dose ou décolonisation intestinale en *Oxalobacter formigenes* par antibiothérapies⁵
 - **Intoxication** à l'éthylène glycol⁵
 - **Idiopathique** d'origine inconnue⁴



MICI, maladie inflammatoire chronique de l'intestin

1. Cochat P et al. *N Engl J Med*. 2013;369:649-658;

2. Rare Clinical Diseases Research Network. <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/rksc/PH-Registry>. Accessed June 14, 2018;

3. Bhasin B et al. *World J Nephrol*. 2015;4:235-244;

4. Nazzari L et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:375-382.

5. Muji, A. et al, *Rev Med Suisse* 2015; vol. 1. no. 463, 493 - 498

Épidémiologie de l'HP1^{1,2}

DÉFINITION

L'HP1 est une maladie génétique **autosomale récessive** due à une mutation du gène *AGXT*, codant pour l'AGT, un enzyme du **métabolisme du glyoxylate**. Elle est caractérisée par une **surproduction d'oxalate** à l'origine d'une altération de la fonction rénale et éventuellement d'une **insuffisance rénale**¹

- **Les symptômes** sont causés par la **néphrocalcinose** et les **dépôts d'oxalate** dans les autres organes, comme les os, les yeux, la peau et le cœur.^{1,2}

L'HP1 DANS LE MONDE

INCIDENCE ESTIMÉE³ :
8 à 10 nouveaux cas
par an en France



PRÉVALENCE ESTIMÉE¹ :
1-3 / 1 000 000
dans le monde



- La **prévalence réelle de l'HP est inconnue** en raison d'un **sous-diagnostic important**¹
- L'HP1 représente **1 à 2 % des MRC stade 5 de l'enfant**¹
- La **prévalence augmente** dans les zones à **forte consanguinité** (10 % en Afrique du Nord et Moyen-Orient)²

5 à 10 % des patients reçoivent un diagnostic d'hyperoxalurie primitive (HP) lors d'une **récidive de la maladie après transplantation rénale**^{1,3}

IRT, insuffisance rénale terminale ; HP1, hyperoxalurie primitive de type 1 ; MRC, maladie rénale chronique ; HP, hyperoxalurie primitive

1. Cochat P et al. N Engl J Med. 2013;369:649-658;

2. Cochat P, et al, Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1729–1736,

3. www.insee.fr

4. Van der Hoeven SM et al. Nephrol Dial Transplant. 2012 Oct;27(10):3855-62

Présentation des Hyperoxaluries Primitives

L'hyperoxalurie primitive (HP) est un groupe de **maladies métaboliques génétiques rares** caractérisées par une **production excessive d'oxalate**, un **métabolite insoluble** qui n'est pas dégradé et qui doit être éliminé par les reins. Produit en excès, il ne peut plus être éliminé par les reins et devient toxique



Chez les patients atteints d'HP1, une **mutation du gène AGXT** entraîne un métabolisme inefficace du glyoxylate, qui sera alors converti en oxalate.



Chez ces patients il y a une **surproduction d'oxalate par le foie**. L'oxalate va alors **s'accumuler dans les reins**, organe principal de son excrétion.



L'oxalate se lie au calcium dans les reins, formant des **cristaux d'oxalate de calcium** excrétés dans les urines. L'oxalate de calcium est hautement insoluble et son accumulation entraîne une **néphrocalcinose et des calculs**



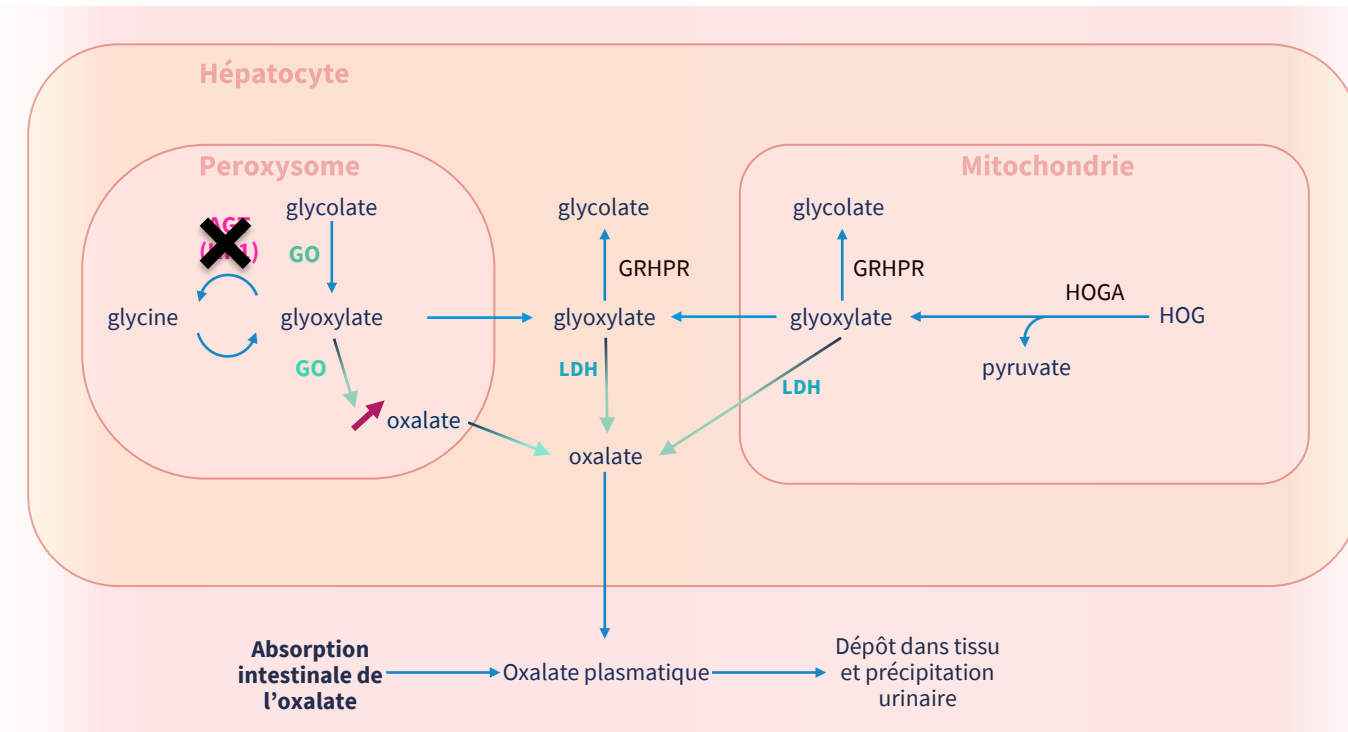
La toxicité liée à la néphrocalcinose et aux calculs conduit progressivement à une **insuffisance rénale**. Au fur et à mesure que la fonction rénale se dégrade l'oxalate n'est plus excrété de façon efficace et peut **s'accumuler dans le plasma**



Quand les taux plasmatiques dépassent le seuil de saturation, l'oxalate de calcium se dépose dans différents tissus du corps entraînant une **oxalose systémique**

Physiopathologie de l'HP1 : erreur innée du métabolisme du glyoxylate

La cause sous-jacente de l'HP1 est un **déficit** d'une enzyme du peroxysome spécifique du foie : l'alanine-glyoxylate aminotransférase (**AGT**)



- **L'AGT** est localisée dans le peroxysome, où elle est responsable de la métabolisation du glyoxylate en glycine
- Quand l'AGT est **déficiente**, le glyoxylate ne peut plus être métabolisé dans le peroxysome
- Le glyoxylate est alors **converti en oxalate**
- L'oxalate n'est pas métabolisé et sera **éliminé essentiellement par les reins**

Une présentation clinique hétérogène

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



**Lithiases urinaires récurrentes
souvent bilatérales**



**Calcul rénal
chez un enfant**



Néphrocalcinose



**Retard de croissance
(nourrissons et enfants)**



**Altération progressive
de la fonction rénale**



**Histoire familiale
de lithiase**



Bien que les patients adultes ont souvent des antécédents de calculs sporadiques, plus de **50%** d'entre eux présentent une **insuffisance rénale avancée au moment du diagnostic**.

Une maladie évolutive

Les patients atteints d'HP1 présentent fréquemment une atteinte rénale irréversible lors du diagnostic¹

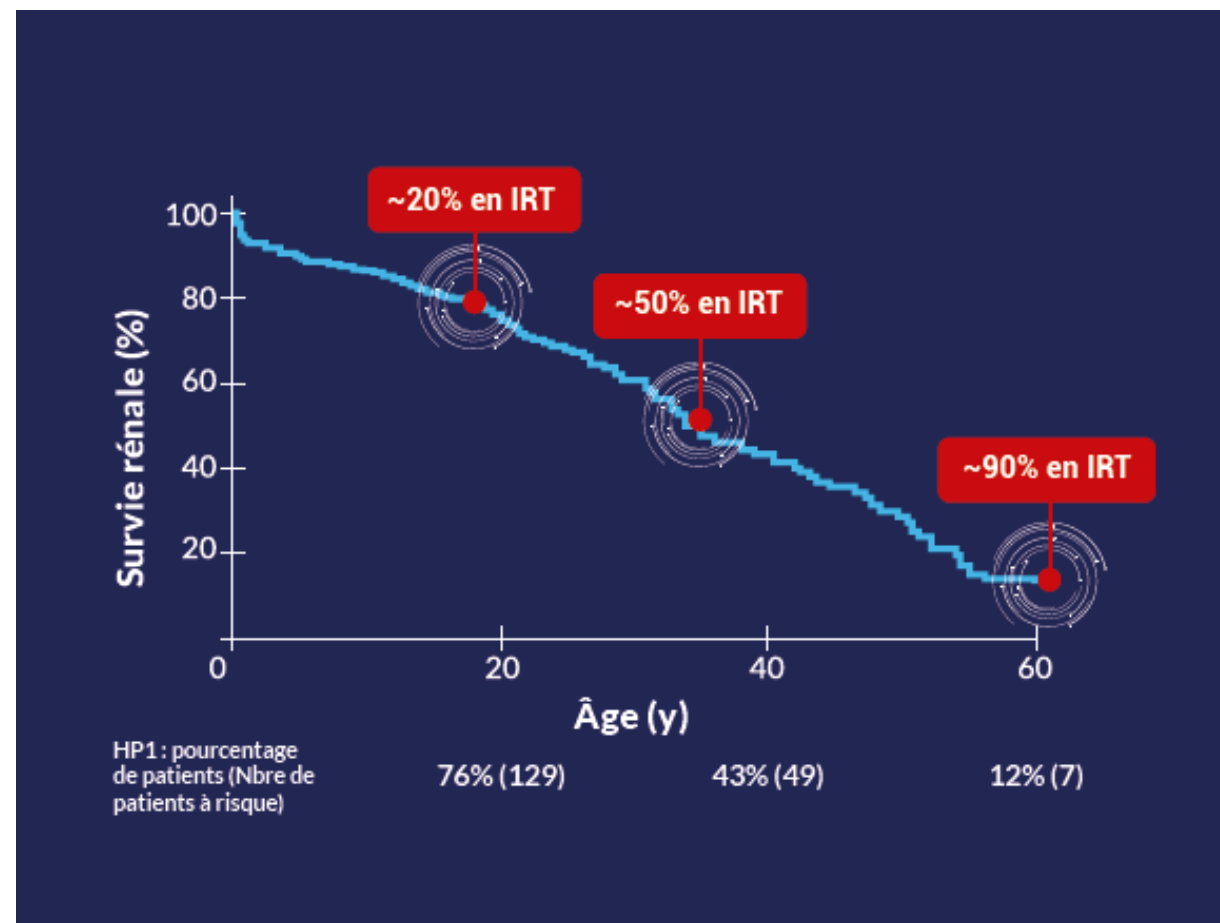
Chez l'adulte, le délai médian entre le début des manifestations cliniques et le diagnostic est de 5,5 ans²

Le déclin progressif vers la MRC stade 5 se produit au fil du temps^{*1}

- À l'âge adulte (18 ans), 20 % des patients auront évolué vers une MRC stade 5
- À la quarantaine, 50 % des patients auront évolué vers une MRC stade 5
- À 60 ans, presque tous les patients auront évolué vers une MRC stade 5

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

Figure adaptée de Hopp K, et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:2559-2570¹



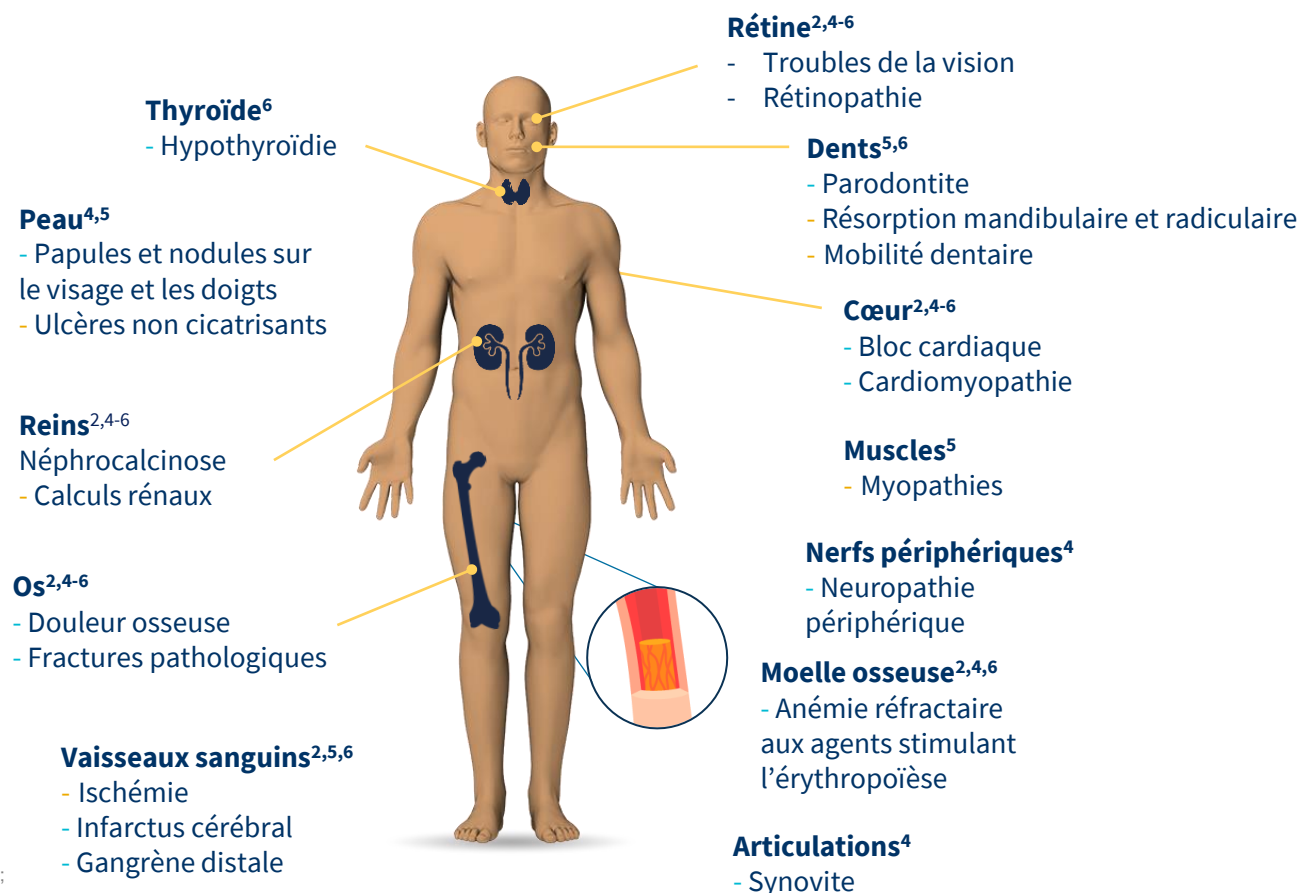
L'oxalose systémique : dépôt d'oxalate dans de multiples organes

À mesure que la fonction rénale diminue, l'excrétion d'oxalate est compromise et les **taux plasmatiques d'oxalate dépassent le seuil de saturation**. Les cristaux d'oxalate de calcium vont alors se **déposer dans de multiples tissus** et provoquer des **atteintes multisystémiques**. Ce stade de la maladie est appelé **l'oxalose systémique**^{1,2}

Le décès est causé par la MRC de stade 5 ou par des complications de l'oxalose¹

Les dépôts calciques vont préférentiellement s'accumuler là où la **concentration en calcium est la plus élevée**²

➤ **Les os sont le site de dépôts de CaOx le plus commun**



MRC, maladie rénale chronique

1. Cochat P et al. *N Engl J Med*. 2013;369:649-658;

2. Milliner DS et al. In: GeneReviews[®] [updated Nov 30, 2017]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283>. Accessed June 18, 2018;

3. National Kidney Foundation. Estimated Glomerular Filtration Rate. Disponible sur <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr>

4. Hoppe B, et al. *Kidney Int*. 2009;75(12):1264-1271.

5. Lorenz EC, et al. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 ;15(7) :340.

6. Ben-Shalom E, Frishberg Y. *Pediatr Nephrol*. 2015 ;30(10) :1781-1791.

Quand suspecter une HP1 ?

Evaluation clinique et radiologique (échographie)



1. Considérer un diagnostic d'HP1 chez **tout enfant présentant un premier calcul rénal** et chez tout **adulte** présentant des **calculs récidivants** et/ou **bilatéraux**.



2. Considérer un diagnostic d'HP1 chez tous les patients présentant une **néphrocalcinose**, en particulier associée à un **déclin du DFG**.

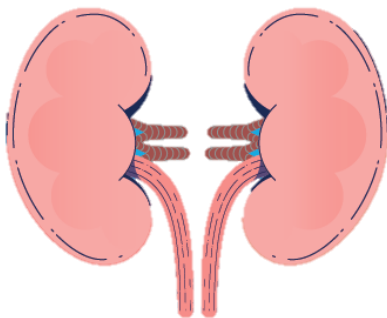


3. Considérer un diagnostic d'HP1 en **présence de cristaux d'oxalate** (oxalate de calcium monohydraté) dans tout liquide biologique ou tissu.
4. Dépister tous les **apparentés** du premier degré d'un cas index.

Diagnostic

Evaluation biochimique¹

*Si le patient a une fonction rénale préservée
(DFG \geq 30 ml/min/1,73m²) :*



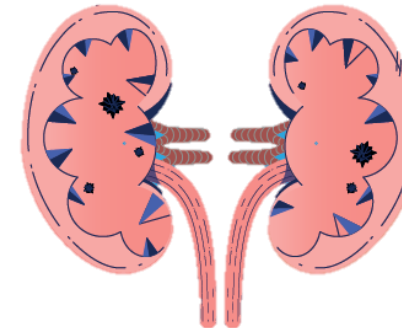
Doser l'oxalate dans les urines de 24h.

L'oxalurie est considérée trop élevée si **elle dépasse** :

- **0,5 mmol/1,73m²/24h**
- **250 μ mol/L d'urine**
- **100 mmol/mol de créatininurie²**

→ L'oxalurie réalisable aussi bien à l'hôpital qu'en laboratoire de ville (B30)

*Si le patient a une fonction rénale altérée
(DFG < 30 ml/min/1,73m²) :*



Doser l'oxalate plasmatique.

Les **valeurs d'oxalémie varient** en fonction de la méthode de dosage utilisée et doivent être **comparées aux valeurs de référence du laboratoire**

→ Oxalémie réalisable au CHU de Lyon ou dans certains laboratoires de ville

DFG, débit de filtration glomérulaire ; CHU, centre hospitalier universitaire

1. Cochat P, et al. Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1729–1736 Transplant (2012) 27: 1729–1736

2. Cochat P, et al. Bull. Acad. Natle Méd., 2017, 201, nos 7-8-9, 1361-1375

Exclure une hyperoxalurie secondaire

- **Hyperoxalurie diététique :**
 - **Régime alimentaire riche en oxalate** (chocolat, oseille, rhubarbe, épinards, aubergine, poivron, pomme de terre...)
 - **Apports calciques faibles** (à l'origine d'une hyperabsorption digestive de l'oxalate par défaut de chélation par le calcium alimentaire)



- **Prise d'acide ascorbique** (vitamine C) à forte dose (compléments)
- **Hyperabsorption entérique d'oxalate** (maladies inflammatoires chroniques intestinales, résection iléale, chirurgie bariatrique, insuffisance pancréatique...)
- Décolonisation intestinale en **Oxalobacter formigenes** (antibiothérapies itératives)
- **Intoxication** à l'éthylène glycol

Dépistage

Tests génétiques



1. **Faire un génotypage** chez les patients présentant un phénotype évocateur d'HP1.
2. Proposez **SYSTÉMATIQUEMENT** un conseil génétique chez tout patient présentant un phénotype évocateur d'HP1
3. **Dépistez** tous les **apparentés du 1er degré** du cas index
 - Réalisez une évaluation biologique et échographique dans la fratrie du cas index
 - Réalisez un génotypage chez les parents du cas index
4. Proposer un **diagnostic prénatal** aux parents ayant un enfant atteint.

→ **Le génotypage de l'AGXT est réalisé aux CHU de Lyon et Bordeaux à ce jour**

Prise en charge

Traitement conservateur



1. Initier un traitement conservateur dès qu'un diagnostic d'HP1 a été évoqué.

- **Hyperhydratation** : au moins 3L/m² par 24h
- Utilisation d'une **sonde nasogastrique ou gastrostomie** chez les jeunes enfants pour garantir une hydratation adéquate sur 24h.
- **Administration de vitamine B6** (pyridoxine) en commençant à la dose de 5 mg/kg par jour sans dépasser 20 mg/kg par jour visant à diminuer l'excrétion urinaire d'oxalate d'au moins 30%.
- **Solubilisation de l'oxalate de calcium** grâce à du citrate de potassium per os à une dose de 0,10-0,15 g/kg de poids par jour (0,3-0,5 mmol/kg) tant que la fonction rénale est préservée.



2. Ne pas prévoir de régime alimentaire particulier autre que les éventuels régimes prévus dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique

Prise en charge

Prise en charge chirurgicale

1. **N'entreprendre aucune chirurgie** chez les patients **HP1** avec lithiase non compliquée, sauf en cas d'obstruction, d'infection ou de lithiases urinaires multiples.
2. Toujours privilégier les techniques **endoscopiques mini/micro-invasives** pour gérer les lithiases urinaires.

Dialyse

1. **Éviter toute forme de dialyse** chaque fois que cela est possible.
2. Si la dialyse est requise, **priorité à l'hémodialyse quotidienne**
3. **Attention à l'aggravation de l'oxalose systémique** (aggravation des dépôts d'oxalate dans les organes, incluant les os, la moelle osseuse, les vaisseaux sanguins, les yeux ou encore le cœur)

Prise en charge

Traitements spécifiques

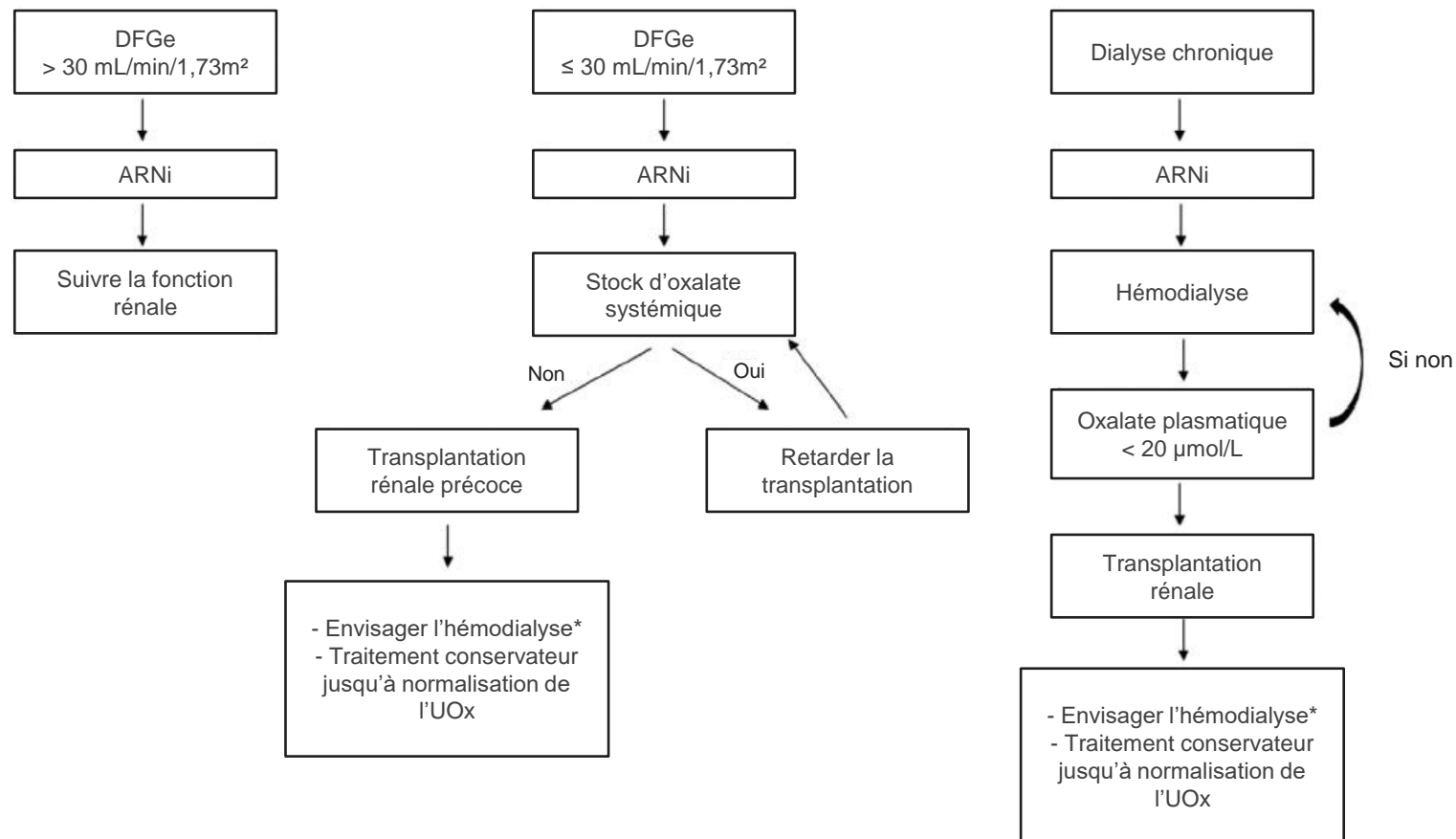


Jusqu'à présent, la **transplantation hépatique** était le seul moyen de mettre un terme à la surproduction d'oxalate. **Avec les traitements par ARN interférents, l'indication de cette greffe pourrait disparaître.**



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.**

Séquence de traitements



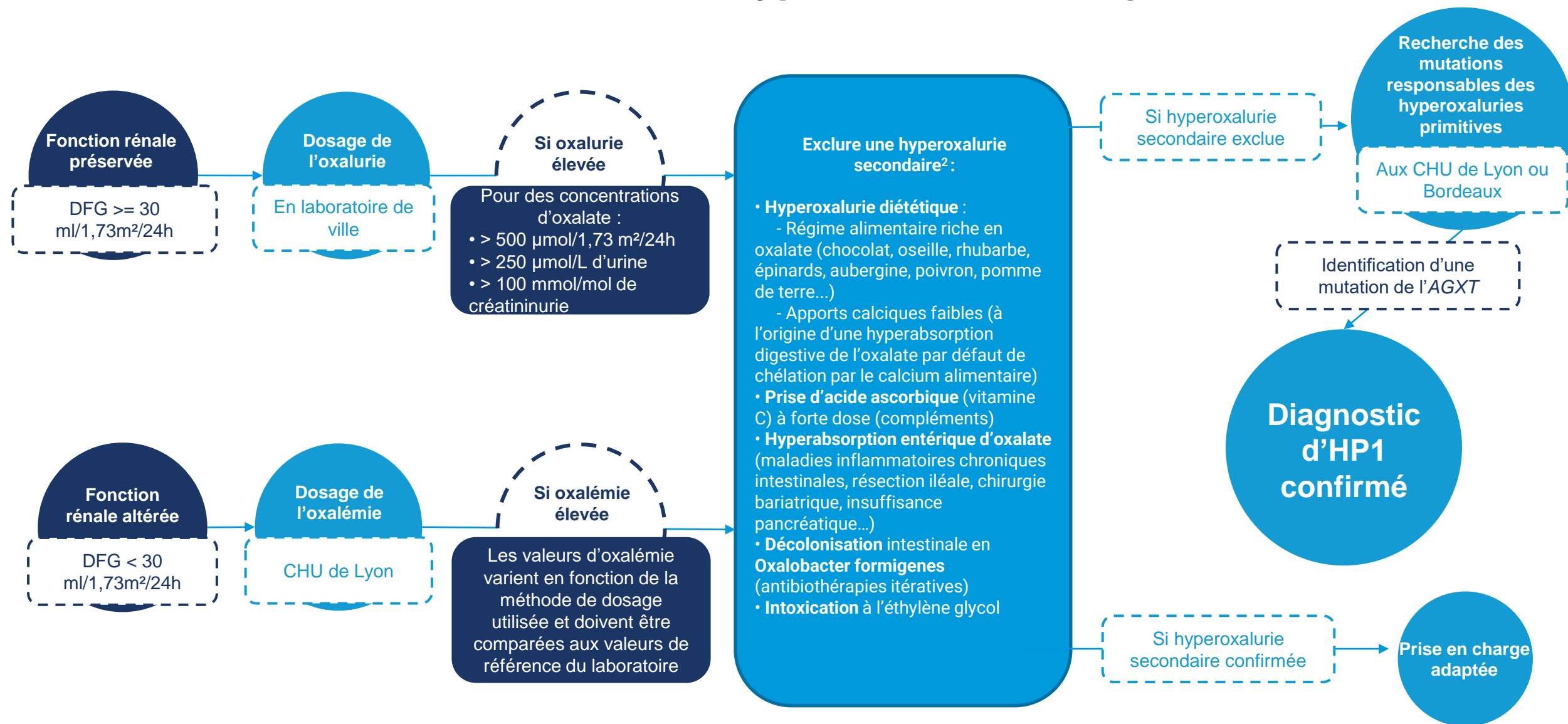
Nouvelles stratégies de prise en charge et de transplantation rénale chez les patients HP1 selon le stade de MRC dans l'aire des ARN interférents. Adapté de Devresse A, Cochat P, Godefroid N, et al. *Kidney Int Rep.* 2020 Sep 24;5(12):2136-2145

*En cas de retard de reprise de la fonction rénale par le greffon et/ou si atteinte systémique importante ; HP1, hyperoxalurie primitive de type 1 ; MRC, maladie rénale chronique ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; ARNi, acide ribonucléique interférent ; UOx, oxalate urinaire

En résumé

- L'HP1 est une **maladie génétique** autosomique récessive, encore **sous-diagnostiquée**
- Tout **calcul chez un enfant** ou des calculs **récidivants et/ou bilatéraux chez l'adulte** doivent faire suspecter une HP1
- Lors d'une suspicion d'HP1, il est nécessaire de **doser l'oxalurie** si la **fonction rénale** du patient est **préservée**, ou **l'oxalémie si la fonction rénale est altérée**
- L'HP1 est une **maladie évolutive**, menant à l'insuffisance rénale terminale voire à une oxalose systémique
- De **nouveaux espoirs thérapeutiques** permettent d'éviter les greffes hépatiques

En résumé : conduite à tenir en cas d'hyperoxalurie ou d'hyperoxalémie¹



HP1, hyperoxalurie primitive de type 1

1. Cochat P et al. N Engl J Med 2013;369: 649-58.

2. Muji, A. et al, Rev Med Suisse 2015; vol. 1. no. 463,493 - 498