

Fiche pathologie

HYPEROXALURIE PRIMITIVE

Qu'est-ce que l'hyperoxalurie primitive ?

L'oxalate est un produit du métabolisme hépatique dont la principale voie d'excrétion est le rein. Il se lie avec le calcium pour former l'oxalate de calcium, très peu soluble dans les urines. L'élimination excessive d'oxalate dans les urines ou hyperoxalurie provoque la formation de calculs d'oxalate de calcium dans les reins et les voies urinaires (lithiase urinaire). L'hyperoxalurie peut être secondaire à diverses situations (alimentation, intoxication), ou être d'origine génétique ; elle est alors dite primitive ; c'est la situation la plus fréquente.

Trois types d'hyperoxalurie primitive (1, 2 et 3) sont actuellement connus. La forme la plus sévère (hyperoxalurie primitive de type 1) conduit, non seulement à la destruction des reins, mais aussi à l'accumulation de dépôts d'oxalate dans tous les tissus et organes, appelée oxalose (nom sous lequel cette forme est souvent désignée).

A quelle fréquence trouve-t-on l'hyperoxalurie primitive ?

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1), la plus fréquente, reste une maladie rare (estimée à 1 cas pour 120 000 naissances en France); on évalue à 100 à 150 le nombre de patients atteints en France actuellement. Elle est plus fréquente dans les pays dans lesquels les unions consanguines sont habituelles ; dans ces pays, elle représente une cause fréquente d'insuffisance rénale chez l'enfant.

L'hyperoxalurie primitive est une des principales maladies à rechercher chez tout sujet porteur de lithiase urinaire, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un enfant puisque cette maladie génétique se manifeste habituellement dès le début de la vie.

Les types 2 (HP2) et 3 (HP3) sont beaucoup plus rares ; leur fréquence n'a pas encore été estimée.

Quelles sont les causes et les moyens de transmission de l'hyperoxalurie primitive ?

Quel que soit le type (1,2 ou 3) d'hyperoxalurie primitive, la transmission est récessive autosomique. Trois gènes différents sont respectivement impliqués dans chacun des types. La maladie ne se manifeste que si les deux exemplaires du gène impliqué sont porteurs d'un « variant pathogène » (une « mutation » responsable de maladie), l'un venant du père et l'autre de la mère. Les parents, porteurs chacun d'un seul variant pathogène, sont indemnes de la maladie.

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1), la plus fréquente (85% des cas) et la plus grave, est causée par le déficit d'une enzyme hépatique, l'AGT (alanine: glyoxylateaminotransférase) ; son absence ou son dysfonctionnement empêche la transformation du glyoxylate en glycine, et conduit à une surproduction d'oxalate, qui est excrété dans les urines sous forme d'oxalate de calcium ; celui-ci, insoluble dans l'urine et les tissus, forme des calculs dans les voies urinaires et se dépose sous forme de cristaux dans les reins, puis dans les autres tissus et organes lorsque les reins n'assurent plus leur fonction d'élimination, aboutissant alors à l'« oxalose » proprement dite.

Les deux autres types d'hyperoxalurie primitive, sont plus rares. Le type 2 est dû au déficit de l'enzyme glyoxylate/hydroxypyruvate réductase ou GR/HPR ; il peut conduire à l'insuffisance rénale et se compliquer d'oxalose. Le type 3 est dû au déficit de l'enzyme hydroxy-2-cétoglutarate aldolase ou HOGA ; il se manifeste habituellement par des lithiases récidivantes et l'insuffisance rénale est exceptionnelle.

Dans les 3 formes, la cause de l'anomalie se situe au niveau du foie, où est produit en excès l'oxalate.

Quels sont les symptômes de l'hyperoxalurie primitive ?

L'hyperoxalurie primitive se révèle habituellement tôt dans la vie : avant 25 ans chez 90% des patients, et même avant 5 ans chez 50% d'entre eux.

Chez la majorité des patients, la maladie se manifeste par des calculs rénaux (lithiase rénale), révélés par des douleurs lombaires ou abdominales (qui prennent rarement chez l'enfant le caractère typique de la colique néphrétique), des hématuries (sang dans les urines), ou une infection urinaire.

Le caractère multiple ou récidivant des calculs est très évocateur d'une origine génétique.

L'échographie rénale, systématique devant ces symptômes, montre la présence de dépôts calcaires dans les voies urinaires (calculs rénaux, urétéraux, vésicaux) ou déjà dans le tissu rénal (néphrocalcinose). Une radiographie simple de l'abdomen confirme la nature calcique et la localisation des dépôts, souvent déjà multiples et bilatéraux.

Chez 10% à 30% des patients environ atteints de HP1, la maladie se révèle dans la première année de vie par une insuffisance rénale très précoce (forme infantile), et l'échographie et la

radiographie de l'abdomen montrent des reins déjà presque entièrement calcifiés (néphrocalcinose diffuse).

L'âge des premiers symptômes, les manifestations révélatrices, la date de survenue de l'insuffisance rénale et sa vitesse de progression sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

Quels examens doit-on passer pour le diagnostic ?

Tout calcul, qu'il ait été spontanément éliminé ou extrait au cours d'une intervention urologique, doit être analysé dans un laboratoire de Biochimie spécialisé. Son étude révèle qu'il s'agit d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite), alors que les calculs habituels d'oxalate de calcium (beaucoup plus fréquents), sont constitués d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite).

En l'absence de calcul disponible, la recherche de cristaux (cristallurie) dans les urines fraîchement émises, par un biochimiste spécialisé, peut donner les mêmes informations.

Devant toute lithiase ou néphrocalcinose, le dosage de l'oxalurie doit être réalisé systématiquement, si possible sur les urines des 24 heures, ou, s'il s'agit d'un petit enfant, sur un échantillon d'urine dans lequel l'on étudiera le rapport d'excrétion urinaire de l'oxalate et de la créatinine. L'élimination quotidienne d'oxalates (oxalurie) ne doit pas dépasser 0,5 millimole (mmol) par 24 heures (ou 450 mg) chez un adulte ; les normes chez l'enfant, aussi bien pour l'oxalurie que pour le rapport oxalate/créatinine, dépendent de l'âge. Toutefois, au stade d'insuffisance rénale sévère, les dosages urinaires deviennent ininterprétables.

La découverte d'une hyperoxalurie impose rapidement un avis spécialisé, auprès d'un néphrologue (néphrologue pédiatre s'il s'agit d'un enfant).

Si la suspicion d'une hyperoxalurie primitive est confirmée, le moyen le plus simple d'affirmer le diagnostic est maintenant la recherche d'une mutation pathogène dans l'un des trois gènes impliqués (AGXT d'abord car le plus fréquent, puis HOGA1 et GRHPR). Ce diagnostic génétique s'effectue dans un laboratoire de biologie moléculaire spécialiste de l'hyperoxalurie (en France, au CHU de Lyon), à partir d'un prélèvement de sang. Le diagnostic génétique peut également permettre d'identifier des personnes asymptomatiques dans la famille.

Dans des situations exceptionnelles, si aucun variant pathogène n'est identifié, la mise en évidence du déficit de l'activité de la protéine AGT (ou des protéines HOGA ou GRHPR) sur des cellules hépatiques prélevées par une biopsie de foie peut être justifiée. Mais cet examen lourd est rarement indiqué actuellement.

Du fait de la gravité de l'hyperoxalurie de type 1 et du risque de 25% à chaque grossesse d'avoir un enfant atteint, les parents peuvent souhaiter un diagnostic génétique prénatal lors d'une nouvelle grossesse. Il peut être effectué à partir de l'ADN fœtal recueilli par prélèvement de trophoblaste (ou de villosités choriales) vers la 10-12ème semaine de grossesse, mais il n'est possible que si le (ou les) « variant(s) pathogène(s) » du gène AGTX ont été identifiés préalablement dans la famille.

Quels sont les organes atteints ?

Toutes les manifestations de l'hyperoxalurie découlent de l'insolubilité de l'oxalate de calcium dans les liquides biologiques (urine, sang...), qui conduit à sa déposition sous forme de cristaux dans les reins, puis dans les autres organes quand l'insuffisance rénale progresse.

Dans l'HP 1, les cristaux d'oxalate insolubles se déposent à l'intérieur et autour des tubules rénaux qui forment l'urine, créant une « néphrocalcinose » qui détruit progressivement les reins, et s'agrègent sous forme de calculs dans les uretères, la vessie ou l'urètre, pouvant obstruer partiellement ou complètement les voies urinaires.

Lorsque les reins sont trop altérés (insuffisance rénale dite « terminale »), ils ne peuvent plus éliminer l'oxalate continuellement produit en excès par le foie porteur de l'anomalie métabolique ; le taux d'oxalate dans le sang (oxalémie) s'élève et l'oxalate de calcium se dépose alors dans d'autres organes : os et articulations, moelle osseuse, rétine, peau, artères, cœur.

Les 2 autres formes (type 2 et type 3) ne semblent pas entraîner d'insuffisance rénale aussi sévère ; l'oxalose est possible dans le type 2, mais pas dans le type 3 semble-t-il.

Comment évolue l'hyperoxalurie primitive ?

Dans l'hyperoxalurie de type 1, en l'absence d'un traitement préventif efficace, l'évolution est donc très grave à terme, aboutissant presque inéluctablement à la destruction des reins et par conséquent à l'insuffisance rénale « terminale », nécessitant les méthodes de remplacement de la fonction rénale (dialyse et greffe) dès l'enfance ou l'adolescence.

Mais ces méthodes elles-mêmes ne sont pas suffisantes, car l'oxalate ne pouvant plus être excrété par les reins et n'étant que très imparfaitement épuré par la dialyse, se dépose dans de nombreux tissus et organes : les os et articulations, atteints en premier lieu, par des dépôts de cristaux qui les fragilisent et entraînent des fractures, la moelle osseuse, la rétine, la peau, les artères qui se calcifient, et le cœur, entraînant des troubles du rythme cardiaque.

La transplantation de rein seul ne fait que ralentir cette évolution car l'oxalate qui continue à être produit par le foie se dépose alors sur le greffon et le détruit progressivement. La double transplantation foie-rein est actuellement le seul traitement permettant de restaurer d'une part l'activité enzymatique normale du foie et d'autre part la fonction d'épuration du rein.

C'est pourquoi, pour éviter de recourir à un traitement aussi lourd, tous les efforts doivent d'abord porter sur un diagnostic précoce et un traitement préventif bien conduit pour éviter la détérioration rénale.

Dans les hyperoxaluries de type 2 et 3, l'évolution semble plus lente et moins sévère. La maladie se manifeste essentiellement par des lithiases récidivantes, mais l'évolution vers l'insuffisance rénale est possible.

Quelles situations de handicap peuvent découler de l'hyperoxalurie primitive ?

Lorsque l'hyperoxalurie ne se manifeste que par des lithiases à répétition, le principal retentissement de la maladie est dû aux symptômes douloureux (crises de « colique néphrétique » ou gêne permanente), et aux mesures préventives nécessitant des boissons abondantes et réparties jour et nuit, particulièrement mal acceptées chez les adolescents. Chez les jeunes enfants, l'hyperhydratation continue nocturne nécessite souvent la pose d'une sonde gastrique ou d'une « gastrostomie ».

La progression de l'insuffisance rénale entraîne fatigue (due à l'anémie) et retard de croissance. Il faut alors envisager la réalisation, le plus rapidement possible, d'une double greffe foie-rein ; cette lourde intervention impose une hospitalisation prolongée et un traitement médicamenteux anti-rejet définitif.

Dans les pays dans lesquels la transplantation foie-rein n'est pas possible, un traitement par dialyse intensive (péritonéale ou hémodialyse) s'impose, mais les complications extra-rénales deviennent invalidantes du fait de l'oxalose systémique, dont la dialyse ne peut empêcher le développement. Les localisations extra-rénales des dépôts d'oxalate de calcium sont sources de handicaps : douleurs, raideurs articulaires, fractures, déformations osseuses ; diminution des capacités visuelles ; calcifications des différentes couches de la peau ; obstruction artérielle par des calcifications ; troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque.

Quels sont les traitements à suivre ?

Traitement préventif

Le but du traitement préventif (ou « conservateur ») est d'éviter, en particulier dans l'HP1, d'atteindre le stade nécessitant la double transplantation, en intervenant dès la découverte de la maladie pour au minimum stabiliser et au mieux empêcher la déposition des cristaux d'oxalate de calcium dans le rein. Dans cette optique, une bonne information du patient ou des parents sur les risques de récurrence des calculs et d'insuffisance rénale terminale est particulièrement importante, afin d'obtenir leur complète adhésion aux mesures thérapeutiques et à la surveillance indispensable.

Jusqu'ici, le seul traitement actuellement utilisable pour diminuer la production d'oxalate est la pyridoxine ou vitamine B6. Elle agit comme "cofacteur" de l'enzyme manquante dans l'HP1, et dans certains types de mutation où l'enzyme est encore présente, elle peut augmenter son activité et diminuer la production d'oxalate. Une diminution de l'oxalurie d'au moins 30% après un mois est nécessaire pour conclure à son efficacité, observée chez 20 à 30% des patients.

D'autres substances sont à l'étude, par exemple pour augmenter l'élimination intestinale de l'oxalate grâce à des bactéries (*Oxalobacterformigenes*) dégradant l'oxalate, administrées par voie orale. Mais ces traitements ont peu de chance d'être efficaces à eux seuls, étant donné l'énorme hyperproduction d'oxalate. C'est aussi pourquoi la réduction de l'apport alimentaire d'oxalate (abondant dans le chocolat, le thé, la rhubarbe, l'oseille, les épinards) est d'un intérêt mineur qui ne justifie pas des restrictions alimentaires contraignantes.

Depuis peu, cependant, un espoir est né avec le développement d'un régulateur de l'ARN ou « ARN interférent » capable d'inhiber spécifiquement une enzyme (glycolate-oxydase) qui permet la fabrication du glyoxylate, précurseur de l'oxalate. Cette molécule, dont la capacité à diminuer l'oxalurie chez l'animal a été démontrée, est en cours d'essai chez des patients atteints d'HP1.

Les mesures préventives les plus efficaces sont celles qui visent à empêcher la précipitation de l'oxalate dans les reins et l'urine. La plus importante est la dilution maximale de l'urine par hyperhydratation ; mais cela n'est bien sûr possible que si les reins fonctionnent encore et sont capables d'éliminer de grandes quantités d'eau. Pour que l'urine soit en permanence suffisamment diluée, il faut en effet assurer à tout moment (jour et nuit), un apport d'eau abondant (3 à 4 litres par m² de surface corporelle par 24h, soit de 1,5 litre pour un enfant de 10 kg, jusqu'à 5 litres pour un adulte de 70 kg). Le volume de boissons doit être augmenté s'il fait chaud, lors des efforts physiques, des longs voyages.

Lorsque l'enfant est trop jeune pour se réveiller plusieurs fois la nuit pour boire, il est nécessaire d'administrer au moins la moitié de l'apport d'eau quotidien la nuit, en continu par un système de pompe, à travers une sonde intragastrique ou directement dans l'estomac grâce à une "gastrostomie". Tout arrêt de l'hyperhydratation, par exemple à l'occasion d'une maladie aiguë intercurrente ou d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, peut aboutir à la précipitation brutale de l'oxalate dans les reins et à une insuffisance rénale parfois définitive. Il est par conséquent essentiel de prévenir tous les médecins appelés à soigner les patients atteints d'hyperoxalurie, en particulier chirurgiens et anesthésistes, que l'apport d'eau obligatoire doit être donné par voie veineuse si la voie orale est impossible.

En association avec l'hyperhydratation, la solubilisation maximale de l'oxalate de Ca fait appel au citrate de sodium ou de potassium au goût souvent peu apprécié (en particulier des enfants), ou à défaut le bicarbonate de sodium ou de potassium, plus facilement disponible et mieux accepté. Ce traitement doit être réparti sur les 24h (avec une partie de la dose la nuit).

Traitement urologique

Le traitement médical, même bien conduit, ne peut pas traiter les calculs déjà formés. Un traitement urologique peut être nécessaire et doit être confié à des urologues expérimentés. Le traitement endoscopique doit être privilégié. La lithotritie extracorporelle et la chirurgie ouverte sont à éviter autant que possible.

La dialyse

Aucune technique de dialyse ne peut éliminer suffisamment l'oxalate de calcium ; aussi ses indications sont limitées à la préparation à une greffe ou à l'impossibilité de réaliser celle-ci. C'est un traitement très lourd puisqu'il est nécessaire de dialyser intensivement (hémodialyses quotidiennes, hémodialyse couplée à la dialyse péritonéale nocturne).

La transplantation combinée foie-rein

Cette double transplantation doit être préparée suffisamment tôt dans l'évolution de l'insuffisance rénale, avant la dialyse si possible, afin d'éviter la survenue des atteintes extra-rénales de l'oxalose systémique. Elle impose la prise d'un traitement immunosuppresseur antirejet indispensable tout au long de la vie.

La double transplantation peut être réalisée dans le même temps, avec les organes d'un donneur décédé, ou de manière « séquentielle » : d'abord la greffe de foie, précédée d'une hépatectomie totale pour supprimer la surproduction d'oxalate, puis la greffe rénale quand le stock d'oxalate a été éliminé par une dialyse intensive. Les stratégies chirurgicales et l'utilisation éventuelle d'un donneur vivant (en cas de greffe séquentielle) doivent être discutées au cas par cas par des équipes multidisciplinaires et hautement qualifiées. Les résultats sont encourageants, même chez le petit enfant.

Comment surveille-t-on l'hyperoxalurie primitive ?

Le bon suivi du traitement préventif, élément essentiel du pronostic futur, doit être vérifié régulièrement. La fréquence des consultations de surveillance varie en fonction de l'âge et de la sévérité et de l'évolution.

La surveillance porte principalement sur les apports hydriques et le volume de la diurèse des 24h, la dilution des urines, et si possible sur l'absence de cristaux dans les urines du matin. La fonction rénale doit être régulièrement surveillée.

L'absence de progression ou d'apparition des dépôts d'oxalate est appréciée régulièrement par les méthodes d'imagerie : échographie et radiographie des voies urinaires (et des os et articulations en cas d'insuffisance rénale) et par les examens oculaire et cardiaque.

En effet, si ce traitement conservateur est parfaitement réalisé, l'expérience montre qu'il peut éviter l'apparition de tout dépôt détectable dans les reins d'enfants atteints traités depuis la naissance, empêcher la progression des dépôts chez les patients traités plus tardivement, et ainsi éviter le développement de l'insuffisance rénale. Mais il s'agit d'un traitement « à vie » ; le risque essentiel, du moins chez l'adolescent et le jeune adulte, est le refus des contraintes qu'il représente et la mauvaise observance du traitement, qui conduirait rapidement à la destruction rénale définitive. Pour cette raison, le passage de la prise en charge en Pédiatrie vers la médecine adulte doit soigneusement préparé.

Rédaction :

Dr Marie-France GAGNADOUX (Paris, Necker), Dr Laurence HEIDET (Paris Necker), Dr Micheline LEVY (Paris Necker), Pr Pierre COCHAT (Lyon)