



Pr Pierre COCHAT

Quelques mises au point sur l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)

1 – Quelle place pour la néphrectomie des reins propres ?

Villani V, Gupta N, Elias N, et al. Bilateral native nephrectomy reduces systemic oxalate level after combined liver-kidney transplant: a case-report

Pediatr Transplant 2017; 21: e12901.

La néphrectomie des reins propres est parfois proposée chez les patients atteints d'HP1 afin de limiter les infections associées aux lithiases et la poursuite d'épisodes obstructifs douloureux sur des reins en insuffisance rénale terminale. Chez les patients qui ont une atteinte systémique avancée, la néphrectomie des reins propres peut contribuer significativement à la diminution du stock d'oxalate et ainsi améliorer l'oxalémie et la fonction rénale après transplantation du rein. Toutefois, l'indication doit être argumentée car il s'agit d'un geste chirurgical délicat compte-tenu des fréquents remaniements périrénaux secondaires aux calculs et aux gestes qui ont pu leur être associés.

2 – Peut-on espérer réduire l'excrétion urinaire d'oxalate avec l'administration d'*Oxalobacter formigenes* ?

*Hoppe B, Niaudet P, Salomon R, et al. A randomized Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered *Oxalobacter formigenes* to treat primary hyperoxaluria*

Pediatr Nephrol 2017; 32: 781-90

Oxalobacter formigenes n'est pas pathogène pour l'homme et, lorsqu'il est présent dans le tube digestif, il utilise l'oxalate pour son propre métabolisme et diminue ainsi la charge intestinale en oxalate. L'efficacité d'un tel traitement (Oxabact®) a été évaluée à travers une étude randomisée, en double aveugle utilisant un groupe placebo. Vingt-huit sujets ont été inclus et, après 8

semaines, aucune différence significative n'a été observée entre l'élimination urinaire d'oxalate des sujets traités et des sujets contrôles. Il en était évidemment de même pour l'oxalémie. En revanche, la tolérance du traitement a été bonne. *Oxalobacter formigenes* n'a donc probablement pas sa place dans le traitement des hyperoxaluries primitives où la production d'oxalate est majeure, mais a peut-être un rôle à jouer dans les hyperoxaluries secondaires, notamment intestinales. Des essais thérapeutiques sont envisagés dans ce cadre.

3 – Quid des aliments riches en oxalate ?

Siener R, Hoppe B, Müller SC, et al. Metabolic profile and impact of diet in patients with primary hyperoxaluria.

Intern Urol Nephrol 2018; 50: 1583-9

La quantité d'oxalate intestinal est minime par rapport à la quantité d'oxalate produite par le foie encas d'HP1, mais aucune étude de flux n'est disponible et il ne s'agit que d'une spéculation. Une telle étude a pu être conduite chez 4 patients HP1 en ayant recours à un marquage de l'oxalate absorbé au [¹³C₂], associé à une charge calcique et à une épreuve d'acidification utilisant l'ammonium. La charge calcique est normale chez tous les patients, mais tous présentent une acidose tubulaire distale incomplète. La réduction des apports alimentaires en oxalate s'est avérée efficace, avec réduction de 30 à 40 % de l'oxalurie chez deux patients sur quatre ayant une consommation spontanément élevée en oxalate. En outre, une hyperabsorption intestinale d'oxalate de l'ordre de 12 % a pu être objectivée pour l'un de ces deux patients. Cette étude ne permet pas de conclure compte-tenu du faible effectif, mais incite à réduire la consommation d'aliments riches en oxalate chez ceux qui en consomment spontanément beaucoup (chocolat, vitamine C en grande quantité, fruits secs, oseille, épinards, céleri, poivre, rhubarbe, betteraves rouges cuites, persil).

4 – Comment évaluer la surcharge systémique en oxalate de manière non invasive ?

Bruel A, Bacchetta J, Ginhoux T, et al. Skin microvascular dysfunction as an early cardiovascular marker in primary hyperoxaluria type 1.

Pediatr Nephrol 2019; 34: 319-27

De nombreux examens paracliniques ont été proposés pour évaluer le stock systémique d'oxalate, qui conditionne en partie la stratégie de transplantation d'organes : examen du fond d'œil, imagerie osseuse (scanner, IRM 3T, HRpQCT, etc.), biopsie osseuse, etc. Mais ces méthodes sont souvent invasives ou irradiantes, et leur valeur prédictive est parfois discutable en dehors de la biopsie osseuse qu'il est difficile de proposer, surtout chez l'enfant. L'atteinte artérielle cutanée et la dysfonction endothéliale ont été analysées de manière peu invasive par Doppler-laser avant et après stimulation de la vasodilatation par des agents thermiques ou pharmacologiques (nitroprussiate, acétylcholine), en comparaison avec des témoins sains et insuffisants rénaux pour une autre cause. La capacité de vasodilatation apparaît ainsi très altérée en cas d'HP1 et cette approche s'avère donc intéressante chez les patients dont l'atteinte systémique débute.

5 – Quelle qualité de vie après transplantation combine hépatique et rénale ?

Schmaeschke K, Lezius S, Grabhorn E, et al. Health-related quality of life after combined liver and kidney transplantation in children.

Pediatr Transplantation 2017;21: e12902

Une étude monocentrique conduite à Hambourg a évalué la qualité de vie (QdV) chez 23 enfants après transplantation foie-rein : 13 HP1 et 10 polykystoses rénales autosomiques récessives (PKR). L'échelle utilisée était PedsQL 4.0 et la comparaison a été faite avec des enfants sains, mais aussi les données de la littérature concernant les transplantés du foie ou du rein, de manière isolée. Globalement, il n'y a pas de différence significative entre PH1 et PKR, mais la QdV est moins bonne par rapport aux enfants non greffés, notamment en ce qui concerne l'activité physique et le fonctionnement scolaire, ainsi que le score global de QdV. Il en est de même pour les enfants greffés d'un seul organe.

6 – Qu'attendre des nouvelles orientations thérapeutiques avec l'ARN interférent ?

Van't Hoff W, Cochat P, Groothoff J, et al. Safety and efficacy of lumasiran, an investigational RNA interference (RNAi) therapeutic, in adult and pediatric patients with primary hyperoxaluria type 1.

International Society of Nephrology, Melbourne, April 12-15, 2019.

Vingt patients (âge moyen 14,9 ans, extrêmes 6-43) ayant une filtration glomérulaire > 45 mL/min pour 1,73 m² ont été traités par lumasiran (une injection sous-cutanée tous les 1 à 3 mois) dans le cadre d'une étude internationale randomisée contre placebo. La tolérance du traitement est bonne (aucun effet indésirable significatif imputable au traitement) et l'efficacité sur l'excrétion d'oxalate est majeure : diminution moyenne de l'oxalurie à J28 de 66 %, et réduction maximale de 75 % par rapport à l'oxalurie avant traitement ; 83% des patients recevant 3 mg/kg ont normalisé leur oxalurie (<0.46 mmol/1,73m² par 24h). D'autres essais sont en cours, notamment chez les enfants de moins de 6 ans et chez les patients ayant une filtration glomérulaire < 45 mL/min pour 1,73 m². Les excellents résultats obtenus doivent être consolidés mais laissent penser que ce traitement pourra traiter de nombreux sujets pris en charge précocement et remplacer la transplantation hépatique. La transplantation rénale conservera sa place chez les patients diagnostiqués tardivement.

Les risques associés au rein unique

Poggiali IV, Simões e Silva AC, Vasconcelos MA, et al. A clinical predictive model of renal injury in children with congenital solitary functioning

kidney. Pediatr Nephrol 2018

Une étude nord-et-sud américaine a suivi une cohorte de 162 enfants ayant un rein unique congénital (dysplasie multikystique, hypodysplasie rénale et agénésie rénale) en s'attardant sur le risque de développer une protéinurie, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale

chronique à l'âge de 10 ans. Le modèle prédictif (Cox) a été construit à partir d'un suivi médian de 8,5 ans. Trois variables indépendantes s'avèrent déterminantes : créatininémie initiale > 45 µmol/L, survenue d'infections urinaires à répétition, et taille insuffisante du rein controlatéral au moment du diagnostic.

C'est aussi l'occasion de rappeler un article plus ancien sur le risque traumatique dans le contexte de rein unique. Un rapport de la *National Athletic Trainers' Association High School Injury Surveillance Study* faisait état de 23666 blessures chez 4,4 millions d'athlètes. Parmi ces accidents, seulement 18 ont concerné le rein : aucun n'a été considéré comme grave et aucun n'a nécessité d'intervention chirurgicale ; la plupart étaient dus au football. Il n'y a donc aucun argument pour limiter l'activité sportive des enfants porteurs d'un rein unique.

Grinsell MM, Butz K, Gurka MJ, et al. Sport-related kidney injury among high school athletes.

Pediatrics 2012 ; 130 : e40-e45.