

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hyperoxalurie**

Argumentaire

**Centres de Référence des Maladies Rénales rares**

**Sous l'égide de la filière ORKiD**

**Décembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Nérogones. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Hyperoxalurie.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière ORKiD  
[www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Préambule .....	6
Argumentaire et références bibliographiques.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	70
Annexe 2. Liste des participants .....	71
Références bibliographiques.....	72

## Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARNi	Acide Ribonucléique interférent
ASP	Abdomen Sans Préparation
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BOM	Biopsie Ostéo Médullaire
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Périnatal
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DPN	Diagnostic Périnatal
ECBU	Examen CytoBactériologique des Urines
ECG	Électrocardiogramme
FO	Fond d'Œil
HAS	Haute Autorité de Santé
HP	Hyperoxalurie Primitive
HP1	Hyperoxalurie Primitive de type 1
HP2	Hyperoxalurie Primitive de type 2
HP3	Hyperoxalurie Primitive de type 3
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
MRC	Maladie Rénale Chronique
NLPC	Néphrolithotomie percutanée
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatase Alcaline
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

## PNDS Hyperoxalurie

PTH i	ParaThormone dite « intacte »
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SPiR	Spectrophotométrie InfraRouge
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
URS	Urétéroscopie

## Préambule

Le PNDS sur Hyperoxalurie a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire et références bibliographiques

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Cochat, 2012, {9}, International	Recommandation pour le dépistage et pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)	Non	Non	Non	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive	<p>Recommandations non gradées en l'absence d'essai cliniques randomisés due à la rareté de la maladie.</p> <p>Considérer le diagnostic d'HP1 en cas de premier calcul chez l'enfants ou de calculs récurrents chez l'adulte</p> <p>Considérer le diagnostic en cas de néphrocalcinose, notamment en cas de dégradation de la fonction rénale</p> <p>Rechercher l'HP1 en cas de présence de cristaux d'oxalate dans tout fluide ou tissus</p> <p>Les cas index doivent être screenés</p> <p>Pas de screening dans la population générale</p>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>Devant une suspicion d'HP1 chez un patient avec fonction rénale conservée (DFG&gt;30 mL/min) : oxalurie, créatininurie et glycolaturie des 24 heures, en première ligne.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale chronique (IRC) : mesure de l'oxalate plasmatique</p> <p>En cas de test génétique non concluant et de forte suspicion : mesure de l'activité de l'enzyme AGT</p> <p>Test génétique recommandé en cas de présentation phénotypique compatible.</p> <p>Recherche de mutation chez les frères, sœurs et parents en cas de diagnostic dans une famille. Diagnostic pré-natal proposé en cas d'antécédent dans la fratrie</p> <p>Traitement conservateur à mettre en place dès le</p>



Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<p>diagnostic : apports hydrique &gt; 3L/m<sup>2</sup>/24h, si nécessaire avec sonde nasogastrique ou gastrostomie chez les jeunes enfants, vitamine B6 ou pyridoxine à 5 mg/kg, 20 mg/kg au maximum pour réduire l'excrétion d'oxalate de 30%. Inhibition de la cristallisation par alcalinisation par citrate de potassium à 0,1-0,15 g/kg/jour tant que la fonction rénale est préservée</p> <p>Pas de recommandations diététique spécifiques en l'absence d'IRC</p> <p>Intervention chirurgicale sur les calculs non recommandée en l'absence de complication (obstruction, infection ou lithiases multiples symptomatiques)</p> <p>Procédure privilégiée si besoin : voie endoscopique par ureteroscopie.</p> <p>En cas d'IRC terminale, privilégier autant que possible la transplantation pré-emptive et éviter la dialyse.</p>

<b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
						<p>En cas de dialyse, nécessité de haute efficacité avec soit dialyse quotidienne, dialyse nocturne ou combinaison dialyse péritonéale et hémodialyse.</p> <p>Pas de recommandation spécifique de dialyse post-opératoire après la transplantation</p> <p>Transplantation pré-emptive à planifier dès le stade 3B de l'IRC pour éviter les complications à type d'oxalose systémique</p> <p>Transplantation de rein isolée n'est pas recommandée sauf en l'absence d'autre option.</p> <p>Transplantation foie-rein recommandée, en un temps ou séquentielle en fonction des patients/pratiques locales</p> <p>Pas de recommandation de greffe hépatique pré-emptive sauf cas particuliers</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Cochat P., 2013, {10}, France	Description et prise en charge de l'hyperoxalurie primitive	Non	Non	NA	NA	<p><b>Epidémiologie</b> Difficile à évaluer, mais prévalence 1 à 3/ 1 million, et incidence 1/ 120000 naissances par an en Europe. Soit 1 à 2% des patients pédiatriques en IRT.</p> <p><b>Formes d'hyperoxalurie primitive</b> <u>Type 1</u> (mutation AGXT), sous-type le plus sévère: déficit d'une enzyme spécifique du foie (<u>peroxysome</u>), l'alanine glyoxylate aminotransferase (AGT), qui catalyse la transamination du glyoxylate en glycine. Production excessive de glycolate et oxalate. Pour les mutations Gly170Arg and Phe152Ile, bonne réponse à la supplémentation par pyridoxine et meilleur pronostic à long terme ; <u>Type 2</u> (mutation GRHPR), évolution moins sévère que le type 1: déficit en glyoxylate reductase–hydroxypyruvate reductase (GRHPR), qui catalyse la réduction du glyoxylate</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>en glycolate et hydroxypyruvate en D-glycerate. GRHPR est exprimé dans tous le corps, mais en particulier dans le foie (cytosol).</p> <p><u>Type 3</u> (mutation HOGA1) forme la moins sévère: déficit d'une enzyme mitochondriale spécifique du foie, la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase (HOGA). Non clair comment cela entraîne une accumulation d'oxalate. Pas de néphrocalcinose ou d'IRC habituellement.</p> <p><b>Présentation clinique</b>            Age médian de début 5.5 ans (de la naissance à 60 ans).            Avec un début des symptômes qui varie de la néphrocalcinose infantile avec retard de croissance et IRT à quelques lithiases rénales à l'âge adulte. 20 à 50% des patients ont une IRC sévère ou une IRT au diagnostic.            Environ 10% des patients ont un diagnostic lors de la récurrence sur transplantation rénale.            Age médian en dialyse pour les formes pédiatriques : 1.5 an, avec survie du patient à 5 ans</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>de 76% contre 92% dans les autres causes. Age médian d'IRT tout âge confondu : 24 ans.</p> <p>L'insuffisance rénale s'installe progressivement (toxicité tubulaire de l'oxalate, néphrocalcinose, obstruction lithiasique+/- surinfectée).</p> <p>Quand DFG &lt; 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : le rein ne peut plus assurer l'excrétion de l'oxalate, la concentration plasmatique de l'oxalate augmente et dépasse la saturation et par la suite l'oxalate se dépose dans tous les tissus de l'organisme (phase d'oxalose systémique)</p> <p><b>Diagnostic</b></p> <p>*Lithiase composée à 95% d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite). Couleur pale et non homogène.</p> <p>*Cristaux d'oxalate à la biopsie rénale</p> <p>*Dosage de l'oxalate, glycolate et L-glycérate aide au diagnostic et dépendent de l'âge :</p> <p><u>-oxalate sur 24H</u> : &gt;45 mg (0.5 mmol)/1.73 m<sup>2</sup></p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>Sur échantillon : &lt;1 yr : 11.9–207 µg/mg (15–260 µmol/mmol), 1 to &lt;5 yr : 8.7–95.6 µg/mg (11–120 µmol/mmol), 5 to 12 yr : 47–119 µg/mg (60–150 µmol/mmol), &gt;12 yr : 1.6–63.7 µg/mg (2–80 µmol/mmol)</p> <p><u>-glycolate sur 24H</u> : &gt;45 mg (0.5 mmol)/1.73 m<sup>2</sup></p> <p>Sur échantillon : &lt;1 yr : 5.4–47.0 µg/mg (8–70 µmol/mmol), 1 to &lt;5 yr : 4.0–61.4 µg/mg (6–91 µmol/mmol), 5 to 12 yr: 4–31 µg/mg (6–46 µmol/mmol), &gt;12 yr : 2.7–27.0 µg/mg (4–40 µmol/mmol)</p> <p><u>-L-glycérate</u> (spécifique du type 3 si élevé, mais variable) :</p> <p>Sur échantillon : 0 to 5 yr : 12–177 µg/mg (13–190 µmol/mmol), &gt;5 yr : 19–115 µg/mg (22–123 µmol/mmol)</p> <p><u>Pas de dosage plasmatique de l'oxalate si DFG &gt; 30-45ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Dosage doit être supérieur à 50 µmol/l pour faire le diagnostic.</u></p> <p>*Pour faire le diagnostic formel : test génétique : d'abord type 1 car 80% des oxaloses. Si négatif, faire type 1 et 3. Si pas de mutation génétique</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>retrouvée : discuter biopsie du foie pour mesurer activité d'AGT et GRHRP. Si normale, les types 1 et 2 sont éliminés. En cas de maladie familiale connue, on peut faire un test au 1er semestre. Un diagnostic préimplantatoire peut être discuté.</p> <p><b>Prise en charge thérapeutique et suivi</b></p> <p><i>* traitement symptomatique:</i>  <u>2 à 3 L/ 24h/ m2</u>  <u>d'apports hydriques</u> avec nécessité le plus souvent chez l'enfant d'une sonde nasogastrique ou gastrostomie pour répartir les apports sur 24h.  <u>Citrate de potassium pour alcalinisation des urines</u> : 0.10 à 0.15 mg/kg/j, pH visé entre 6.2 et 6.8. Utiliser citrate de sodium en cas d'IRC.  <u>Pyridoxine</u> (seulement pour type 1) en débutant à 5 mg/kg/j (max 20 mg/kg/j), période d'essai de 3 mois : efficace si diminution d'au moins 30% du taux urinaire d'oxalate. Arrêt si inefficace alors que bien pris. Pas de régime alimentaire recommandé en dehors d'une précaution avec les apports</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>riches en oxalate et garder des apports de calcium normaux. <u>Lithotritie extra-corporelle non recommandée</u> (pas efficace, risque de lésions rénales), préférer méthode non invasive type urétéroscopie et laser.</p> <p>* <i>dialyse</i> : Hémodialyse quotidienne + hémodialyse nocturne ou dialyse péritonéale nocturne. Anémie parfois réfractaire due aux dépôts d'oxalate. Risque fracture et cassure de courbe de taille avec accumulation osseuse. <u>Taux d'oxalate plasmatique pré-dialytique visé sous 30 à 45 µmol/l.</u></p> <p>Prise en charge multidisciplinaire. Orienter famille et parents vers association de patients et groupe de paroles.</p> <p>* <i>transplantation</i> : La transplantation hépatique préemptive, avant le stade IV de IRC, semble le choix logique pour éviter les complications systémiques de l'hyperoxalurie de type I, mais pose des questions éthiques liées à la</p>



Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>morbi-mortalité de la procédure. La transplantation rénale seule implique un risque élevé de récurrence (car la production hépatique d'oxalate continue). La transplantation combinée foie-rein semble le meilleur choix pour les patients avec une IRC stade IV. Chez les patients en stade V, la transplantation séquentielle, foie puis rein, permet la protection rénale de nouveaux dépôts d'oxalate. Après transplantation, poursuite hyperhydratation et alcalinisation des urines pendant plusieurs années jusqu'à disparition taux élevé d'oxalate urinaire.</p> <p>Hyperoxalurie type II : moins sévère, transplantation rein seul Hyperoxalurie type III : pas de transplantation, aucun cas d'IRT décrit à ce jour.</p>
Shee K., 2022, {40}, USA	Prise en charge thérapeutique de l'hyperoxalurie primitive : traitement historique, actuel et futures molécules	Non	Non	NA	NA	<p>Hyperoxalurie primitive : maladie rare, autosomique récessive, due à une surproduction d'oxalate au niveau hépatique. L'oxalate est éliminé au niveau rénal sous forme d'oxalate de calcium. En cas d'hyperoxalurie</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>primitive : toxicité rénale, lithiase, néphrocalcinose, évoluant vers la maladie rénale terminale. Au fur et à mesure de la progression de la maladie rénale, l'oxalate est de moins en moins excrété par les reins et s'accumule dans le sang, c'est la phase d'oxalose systémique, c'est-à-dire la présence de dépôts d'oxalate de calcium dans tous les tissus du corps.</p> <p>Le traitement "traditionnel" consiste en un traitement médical conservateur, suivi de la dialyse et la transplantation foie-rein. Des nouvelles thérapeutiques se basent sur les avancées des connaissances biochimiques sur la synthèse et le métabolisme de l'oxalate pour cibler spécifiquement ces voies, dans le but de diminuer l'accumulation et le dépôt de l'oxalate plasmatique dans les tissus.</p> <p><u>Prise en charge traditionnelle : traitement conservateur</u></p> <p><i>-hyperhydratation</i> 3 à 4 l d'eau par jour</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>avec nécessité le plus souvent chez l'enfant d'une sonde nasogastrique ou gastrostomie pour répartir les apports sur 24h.</p> <p><i>-citrate de potassium pour alcalinisation des urine ; orthophosphate</i></p> <p><i>-pyridoxine</i> Seulement pour le type I, en particulier les génotypes GLY170ARg et Phe152Ile (rétablit en partie la fonction de l'AGT)</p> <p><i>-dialyse</i> Privilégier les séances courtes 2-3h tous les jours avec des membranes de haute perméabilité. En cas d'élimination insuffisante de l'oxalate, rajouter la dialyse péritonéale nocturne.</p> <p><i>-transplantation</i> L'unique traitement permettant l'arrêt de la production d'oxalate est la transplantation hépatique. La transplantation combinée foie-rein a montré des meilleurs résultats par rapport à la</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>transplantation rénale isolée (76% survie du greffon rénal à 5 ans vs. 14%). La survie à 5 ans du greffon hépatique est aprox 72%.</p> <p>La transplantation rénale isolée est une solution pour certains patients dont ceux qui ont une bonne réponse à la pyridoxine.</p> <p>La transplantation d'organe implique une morbi-mortalité importante, et le développement de nouvelles thérapies pourraient drastiquement améliorer la vie des patients.</p> <p><u>Nouvelles thérapeutiques :</u></p> <p><u>-réduction substrat (diminution de la production d'oxalate)</u></p> <p><i>*inhibiteurs de la glycolate oxydase</i></p> <p><b>Lumisaran</b> : un ARN interférent qui inhibe spécifiquement l'ARN messenger de la glycolate oxydase au niveau hépatique, permettant de réduire la production d'oxalate. Utilisé avec succès pour l'hyperoxalurie primitive de type I depuis fin 2020. Très bonne tolérance.</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p><i>*inhibiteurs de la LDH</i>  <b>Stiripentol</b> : un antiépileptique utilisé dans le syndrome de Dravet. Etudes cliniques en cours. Résultats mitigés.  <b>Nedosiran</b> : un ARN interférent qui inhibe la LDH. Utilisation aux USA, résultats excellents.</p> <p><u>-augmentation dégradation intestinale</u>            Diminution de l'absorption de l'oxalate intestinal par administration de probiotiques ou enzymes.</p> <p><b>*Oxabact</b> : formulation lyophilisée d'<i>Oxalobacter formigenes</i>, une bactérie présente dans la flore digestive naturelle. Réduction de la concentration plasmatique d'oxalate si utilisée en plus d'une dialyse intensive.</p> <p><b>*oxalate décarboxylase</b> : enzyme purifiée à partir de champignons et bactéries. Pour le moment, testée seulement chez les sujets sains ou atteints d'hyperoxalurie secondaire, a montré une réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate.</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p><u>-thérapie par molécules chaperone</u> Molécules qui peuvent restaurer la conformation des enzymes et les rendre fonctionnelles</p> <p><b>*pyridoxine</b> La vitamine B6 est le coenzyme de l'AGT. Toutes les mutations ne sont pas sensibles de la même manière à la pyridoxine et semble principalement utile pour les mutations Gly170Arg et Phe152Ile.</p> <p><b>*bétaine</b> Surtout si mutation Gly170Arg, Ile244Thr et Phe152Ile.</p> <p><u>Stratégies thérapeutiques en cours de développement :</u> -CRISPR-Cas9 -inhibition de l'inflammasome</p>

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Milliner, 1994, {33}, USA	Evaluation à long terme d'un traitement par orthophosphate et pyridoxine chez des patients atteints d'hyperoxalurie primitive	Etude de cohorte rétrospective Pas de groupe contrôle	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive traités à la Mayo clinic de 1948 à 1991	Non adapté	Non adapté	<p>25 patients inclus. 3 diagnostiqués avant apparition des symptômes par dépistage familial. La majorité des patients avaient des symptômes en rapport avec les calculs. 9 patients avaient une HP1. 5 avaient une HP2 et 11 une forme indéterminée d'HP.</p> <p>Tous les patients ont été traités par orthophosphate et pyridoxine, âge moyen au dernier suivi 24 ans (4-54)</p> <p>Réponse précoce au traitement évaluée chez 21 patients : pour 2 oxalurie revenue à la normale, pour 7 autres l'oxalurie a diminué d'années en années graduellement.</p> <p>Absence d'effets indésirables des traitements (neuropathie ou maladie osseuse).</p> <p>Durant le traitement, 8 ont eu la formation de nouveaux calculs ou la croissance de calculs existants</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>5 patients ont progressé vers l'IRC terminale après respectivement 7,8,11,14 et 23 ans de traitement. 1 patient décédé d'oxalose à 36 ans après chimiothérapie mise en place pour un cancer du sein métastatique. 4 patients sur 5 IRC terminale ont été transplantés : 2 échecs précoces et 2 succès avec poursuite du traitement par orthophosphate et pyridoxine.</p> <p>Parmi 12 patients ayant pu bénéficier d'une évaluation des effets du traitement à court terme : réduction franche de la sursaturation en oxalate de calcium, augmentation de l'inhibition de l'oxalate de calcium et diminution de la cristallurie (p&lt;0,001)</p>
Clifford-Mobley, 2016, {6}, Royaume-Uni	Evaluer la variation biologique de l'excretion d'oxalate chez des patients atteints d'HP	Etude de cohorte rétrospective à partir de patients inclus dans une étude précédente	Patients issus d'une précédente étude clinique randomisée, contrôlée, contre-placebo (OC5-	Non adapté	Non adapté	Coefficient de variation de la créatinurie allant de 2,1 à 39,7% parmi les 31 patients (10,7% en moyenne) sur les 4 recueils. Exclusion des patients ayant un coefficient



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			<p>DB-01) visant à évaluer le traitement par oxalobacter fomigenenes dans l'HP</p> <p>Pour être inclus dans l'étude, nécessité d'avoir 4 recueils urinaires des 24 heures sur 4 semaines consécutives avec un créatininurie entre 88 et 309 <math>\mu\text{mol}/\text{kg}/24\text{h}</math></p> <p>31 patients inclus sur les 44 de l'essai thérapeutique</p>			<p>de variation &gt; 20%, soit 27 patients retenus. Âge médian de 14 ans, 25 HP1, 1 HP2 et 1 HP3. Variation inter-individuelle de 38% pour l'oxalurie et 57,6% pour le ratio oxalate/creatinine urinaire.</p> <p>Variation intra-individuelle d'oxalurie variant entre 0 et 36% avec une moyenne de 14% entre les échantillons</p> <p>Oxalurie significativement plus basse chez les patients traités par pyridoxine (1.40 versus 2.12 <math>\text{mmol}/24\text{h}/1.73\text{m}^2</math>, <math>p = 0.003</math>)</p> <p>La variation d'excrétion d'oxalate était significativement plus élevée chez les patients traités par pyridoxine (15.8 versus 9.6 %, <math>p = 0.028</math>)</p> <p>Grande variation inter-individuelle incitant à une évaluation personnalisée de la valeur de référence et son évolution, si possible avec un maximum de valeurs avant traitement. Permet une évaluation plus précise de l'efficacité du</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						traitement
Hopp, 2015, {19}, USA	Evaluer la corrélation phénotype-génotype dans l'hyperoxalurie primitive au niveau génique et allélique.	Etude de cohorte multicentrique	Patients issus de la cohorte du Rare Kidney Stone Consortium Primary Oxaluria registry. 355 patients issus de 301 familles	Non adapté	Non adapté	<p>355 patients issus de 301 familles. 68,4 % d'HP1, 9,3% HP2 et 11% HP3. Les 11,3% restant ont un phénotype d'HP mais sans mutation retrouvée en séquençage Sanger. 121 mutations retrouvées (83 AGXT, 21 GRHPR, and 17 HOGA1) dont 36 non décrites dans les databases.</p> <p>Sur le plan allélique 50% des HP2 avaient 2 mutations troncantes ce qui était le cas de seulement 14% des HP1 et aucun HP3. Les mutations GRHPR comptaient majoritairement des mutations frameshift (44%) et les mutations d'AGXT plutôt des mutations faux-sens (67%)</p> <p>Age médian début des symptômes 5,2 ans (1,7-15), 22 patients sur 355 décédés et 139 ont évolué vers l'IRC terminale. Les patients HP1 évoluent plus</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>précocément vers l'IRCT que les patients HP2 et HP3. Pas d'IRCT chez les patients sans mutation retrouvée. Patient HP1 ont un taux plus élevé de néphrocalcinose, une oxalurie plus élevée.</p> <p>Parmi les patients HP1, classification en fonction de la combinaison de mutations : troncante, non troncante ou Minor Allele Requiring (MiR) (p.G41R, p.F152I, p.G170R, p.I244T). Les patients avec 2 mutations MiR avaient un début moins précoce et une progression plus lente vers l'IRCT. Egalement une oxalurie plus basse et une citraturie plus élevée (due à probable activité résiduelle de AGT).</p> <p>En cas de mutation MiR p.G170R, la survie rénale est meilleure qu'en cas d'autre mutation MiR (p.G41R, p.F152I, p.I244T). et qu'en l'absence de mutation MiR.</p> <p>Estimation de la prévalence</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>de l'HP en utilisant une base de données publique d'exome sequencing : au sein de la base 22 mutation connues (12 AGXT, 5 GRHPR, and 5 HOGA1) et 20 variants possiblement pathogènes (4 AGXT, 6 GRHPR, and 10 HOGA1) : prévalence estimée à environ 1/58000, prévalence du portage de mutation à estimée à 1/71. Mutations 3 fois moins répandues chez les afro-américains versus américains d'origine européenne. Mutation HP3 aussi répandue que HP1, HP3 probablement sous diagnostiqué du fait de symptômes mineurs.</p> <p>Bénéfice probable un sequencage plus large en cas de calcul d'oxalate de calcium.</p>
Van Woerden, 2003, {43}, Pays bas	Etudier la prévalence et l'évolution des patients HP1 aux pays bas	Etude de cohorte rétrospective multicentrique	Patients HP1 diagnostiqués selon : activité déficiente d'AGT et/ou hyperoxalurie et	Non adapté	Non adapté	57 patients inclus issus de 44 familles, 15 diagnostiqués suite à un dépistage familial. Prévalence calculée à 2,9 / million et incidence à

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			hyperglycolaturie ou hyperoxalémie (en cas d'anurie ou IRC) > 20 fois la norme			<p>0,5/million/an. Age médian de diagnostic 7,3 ans (0-57). Age médian de début des symptômes 6 ans (0-50). IRC terminale chez 10/17 diagnostiqués à l'âge adulte contre 9/40 diagnostiqués à l'âge pédiatrique. 10 en IRCT au diagnostic, tous avec néphrocalcinose évidente. 9 patients symptomatique dès l'enfance. Sur les 27 patients présentant une IRC au diagnostic 19 étaient au stade terminal. Au total, 33/57 patients ont développé une IRC durant le suivi dont 28 une IRCT. Age médian d'IRCT : 30 ans (22,2-37,7). 11 patients décédés des conséquences de l'HP1.</p> <p>17 transplantations de rein isolé, 8 succès avec une médiane de survie des greffons de 2,7 ans (tous perdus de récidence de dépôts d'oxalate). 3 transplantations combinées foie rein : 1 succès, 1 seconde greffe hépatique et 1 seconde greffe rénale.</p> <p>24 patients répondeurs à la</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						pyridoxine, 8 ont finalement développé une IRC dont 5 une IRCT. 11 non répondeurs à la pyridoxine, 8 ont développé une IRC dont 6 une IRCT. Non réponse à la pyridoxine, significativement associé à un risque plus élevé d'IRC en analyse univariée (RR 2,2 IC95 1,1-4,2)
Milliner, 2001, {34}, USA	Comparaison de l'expression phénotypique des HP de type 1 ou 2	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	Patients HP1 ou HP2, fonction rénale conservée au diagnostic DFG > 50 mL/min	Non adapté	Non adapté	12 patients HP1 et 8 HP2. Présentation âge similaire, age de diagnostic similaire et fonction rénale également. Oxalurie plus élevée chez les patients HP1 (p = 0,04) Citraturie, calciurie et magnésurie significativement inférieures chez les patients HP1 vs HP2, respectivement p = 0.0002, p = 0.019, et p= 0.03. Sursaturation en oxalate de calcium des urines supérieure dans l'HP2 (p=0,002). Absence de différence sur les scores de cristallurie entre HP1 et HP2.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Durée moyenne de suivie 10,3 ans pour les HP1 et 18,1 pour HP2, activité lithiasique détectée chez 37% des consultations de suivi pour les patients HP1 contre 7% HP2 (p<0,01). Interventions chirurgicales plus fréquentes chez les HP1. 4 patients HP1 ont évolué vers l'IRC terminale. Au total, HP2 moins sévère que HP1, probablement liée à une plus forte excrétion d'oxalate urinaire.
Harambat, 2010, {17}, France	Etude de corrélation phénotype-génotype dans l'HP1 et évolution à long terme des patients	Etude de cohorte rétrospective multicentrique internationale	Patients HP1 diagnostiqués entre 1993 et 2008 selon : activité AGT<50% sur la biopsie hépatique, mutation d'AGXT ou anomalies urinaires en faveur d'une HP1 chez une apparenté génotypé ou avec déficit d'activité d'AGT	Non adapté	Non adapté	155 patients issus de 129 familles. Sex ratio 1,09 en faveur des hommes. Histoire familiale d'HP1 ou de lithiase dans 56% des cas et consanguinité dans 46%. Durée de suivi moyenne 7±8,7 ans. Age médian de 4 ans à la première manifestation et 7,7 ans au diagnostic. 15 patients (10%) diagnostiqués sur une récurrence sur greffon rénal.  20 décès sur les 155 patients, avec un âge médian de 19 ans (3,5-

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>47,2). Survie cumulée de 95% à 10 ans, 56% à 30 ans et 74% à 50 ans. Seul facteur associé à la mortalité : HP1 infantile (RR 5,3 IC95% 1,6-18,2). Survie rénale cumulée 81% à 10 ans, 59% à 20 ans, 41% à 30 ans et 10% à 50 ans.</p> <p>97 transplantation réalisées (40 rein seul, 52 foie-rein, 5 foie seul) parmi 72 patients. Chez les patients rein seul, 83% de perte de greffon liées à la récurrence de l'oxalurie, médiane de survie des greffons 11 mois. Sur les 52 transplantation combinées, 65% avaient des greffons fonctionnels après une durée médiane de suivi de 5 ans. 11 décès reportés.</p> <p>Analyse génétique disponible chez 140 patients, 52 mutations différentes identifiées. Mutation p.Gly170Arg retrouvée chez 36 patients (26%), 24 hétérozygotes composites et 12 homozygotes. Mutation p.Ile244Thr retrouvée chez 20% des patients. Mutation</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						p.Gly170Arg montrant un phénotype moins sévère avec une survenue de l'IRCT retardée significativement par rapport aux autres mutations. Au sein des patients mutés p.Gly170Arg, les patients homozygotes évoluaient moins vite vers l'IRCT que les hétérozygotes.
Hoppe, international, {21}, 2022	Evaluer la tolérance et la sécurité du Nedosiran, ARN interférent avec l'ARNm du gène LDHA	Essai thérapeutique de phase 1 randomisé	Volontaires sains (groupe A), patients HP de type 1 et 2 (groupe B) DFG > 30 mL/min	Groupe A : 1 dose des 5 évaluées de Nedosiran ou d'un placebo en augmentation à chaque injection (0.3, 1.5, 3.0, 6.0, puis 12 mg/kg) Groupe B : (après validation de la sécurité dans le groupe A) : 1 des 3 doses de Nedosiran étudiées et retenues (1.5, 3.0, ou 6.0 mg/kg.)	Effets indésirables	25 volontaires sains (groupe A) et 18 patients HP (groupe B, 15/18 HP de type 1).  Pas d'effets indésirables graves dans le groupe A traité par Nedosiran, effets indésirables non-graves considérés non imputables au traitement  Dans le groupe B effets indésirables rapportés chez 17/18 patients donc 11 considérés liés au traitement. 5 classés sérieux donc aucun attribué au traitement (pyélonéphrite, appendicite, lithiase)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Réactions au site d'injection chez 13,3% du groupe A contre 27,8% dans le groupe B</p> <p>Pharmacocinétique : Cmax atteint à un temps médian de 6 à 12 heures après injection. Demi-vie plasmatique entre 4,6 et 13,8 heures</p> <p>Diminution moyenne à J57 (fin de l'étude) de l'excrétion urinaire d'oxalate dans le groupe B : 55% (22-100%) après une seule dose de Nedosiran (33% de patients atteignaient une oxalurie normale)</p> <p>D'après le modèle de simulation utilisé la dose de 160 mg de nedosiran fixe et mensuelle permettrait d'atteindre une oxalurie proche de la normale</p>
Sas, USA, {38}, 2021	Description des paramètres cliniques, biologiques et échocardiographiques d'une population de la patients HP de type 1	Etude rétrospective observationnelle	Patients recrutés via le registre « Rare Kidney Stones Consortium », enregistrés	Aucune	Non adapté	19 patients inclus dont 2 ayant récupéré une fonction rénale ont été exclus de l'analyse.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	en hémodialyse chronique		comme HP 1. Hémodialisés chroniques avec 2 dosages d'oxalémie minimum après 3 mois de dialyse et avant la fin de la dialyse éventuelle			<p>A la prise en charge, 16 patient en hémodialyse et 1 en dialyse péritonéale + hémodialyse.</p> <p>Mediane de jours en dialyse 4,3/semaine (3-6), temps median 17,4 heures de dialyse par semaine (7,5-36) .</p> <p>Oxalémie plasmatique médiane toujours &gt; 50 µmol/L et stable durant le suivi</p> <p>8/17 patients avaient des symptômes d'oxalose systémique.</p> <p>Sur les 17 patients, 13 ont eu une échographie cardiaque sur la période d'étude. Corrélation observée entre l'oxalémie et le strain global du ventricule gauche (p&lt; 0,05)</p> <p>Role délétère sur la fonction ventriculaire gauche de niveaux d'oxalémie élevée en dialyse, avec potentielle aggravation avec le temps</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Stone H.K., 2021, {42}, USA	Illustrer l'importance d'évoquer le diagnostic d'hyperoxalurie primitive chez les patients avec une maladie rénale chronique au stade terminal, sans étiologie certaine	Case report + review littérature	Un patient atteint d'hyperoxalurie primitive diagnostiqué après la transplantation rénale	NA	NA	Diagnostic de maladie rénale chronique au stade terminal chez un enfant de 5 ans. Echographie rénale au diagnostic : reins de petite taille, hyperéchogènes, dédifférenciés, absence de lithiase et de néphrocalcinose. Transplantation rénale à l'âge de 7 ans. Ascension de la créatinine à partir de J2. Biopsie du greffon à J5 et J15: présence de cristaux intra tubulaires d'oxalate. Dosage de l'oxalate plasmatique 58.8 µmol/l (norme <1.9 µmol/l). Analyse génétique : mutation AGXT , confirmant la diagnostic d'hyperoxalurie primitive de type I. Le patient a été traité par hémodialyse intensive et Lumisaran (en plus de l'hyperhydratation, pyridoxine, citrate de potassium). La dialyse a pu être sevrée à 4 mois de la transplantation. A 5 mois de l'introduction du Lumisaran, le taux d'oxalate urinaire avait baissé de 65.9%. La

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>tolérance du traitement a été excellente, à part l'apparition d'une acidose métabolique supplémentée.</p> <p>En général, le diagnostic d'hyperoxalurie primitive est fait devant des lithiases à répétition, une néphrocalcinose, et/ou la découverte de maladie rénale chronique.</p> <p>Ce cas clinique illustre le fait que l'hyperoxalurie primitive peut avoir une présentation atypique et que le diagnostic peut se faire après récurrence de la maladie sur le greffon rénal. 14 autres cas similaires ont été décrits dans la littérature et seulement 3 greffons étaient encore fonctionnels à 6 mois. Dans le cas présenté, la perte précoce du greffon a été empêchée grâce à un traitement agressif associant hémodialyse intensive, hyperhydratation et l'utilisation du Lumisaran, une nouvelle molécule qui réduit la production d'oxalate (ARN interférent</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						qui inhibe spécifiquement l'ARN messager de la glycolate oxydase au niveau hépatique)
Le Dudal M., 2019, {24}, France	Etudier si le stiripentol diminue la production d'oxalate au niveau hépatique, en inhibant la LDH	Etude <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> + un cas clinique	-cultures cellulaires -modèles animaux (rat) -une patiente pédiatrique			<p>Le stiripentol est un antiépileptique utilisé dans le syndrome de Dravet. Il a été montré que le Stiripentol diminue la production de lactate par l'enzyme LDH5 au niveau neuronal <i>in vitro</i>. Cette enzyme est aussi impliquée dans la production hépatique d'oxalate. Les auteurs ont voulu tester si le Stiripentol pourrait donc diminuer la production hépatique d'oxalate et son excrétion urinaire.</p> <p><u>Etudes in vitro</u> Le Stiripentol baisse la production d'oxalate par les hépatocytes en inhibant la LDH5.</p> <p><u>Etudes in vivo</u> Le Stiripentol baisse la concentration urinaire d'oxalate chez le rat. Le Stiripentol a un effet protecteur sur le rein, chez les rats exposés à l'éthylène glycol. Le Stiripentol a un effet</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>protecteur contre la néphropathie induite par l'oxalate de calcium chez le rat (réduction de cristaux urinaires d'oxalate monohydraté, meilleure fonction rénale).</p> <p><u>Etudes chez l'humain</u> Diminution de l'excrétion urinaire d'oxalate chez les enfants traités par Stiripentol pour un syndrome de Dravet (comparés à un groupe d'enfants du même âge suivis pour une cystinurie).</p> <p><u>Cas clinique</u> Patiente de 17 ans atteinte d'hyperoxalurie primitive de type I avec fonction rénale normale mais lithiases à répétition. Traitement par Stiripentol. Décroissance rapide de la concentration urinaire d'oxalate. Absence d'effets indésirables.</p> <p>Au total, ces résultats préliminaires sont encourageants et le Stiripentol devrait être testé lors des essais cliniques.</p>
Martin-Higuera C., 2021, {28},	Evaluer l'efficacité du Stiripentol chez les	Série de cas	2 patients atteints d'hyperoxalurie	Administration Stiripentol	-excretion urinaire oxalate	<u>Patient 1</u> Diagnostic à l'âge de 2 ans

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Allemagne	patients atteints d'hyperoxalurie primitive		primitive type I		-oxalate plasmatique	<p>et demi. Lithiases à répétition, surinfections, augmentation de la créatinine plasmatique et de l'oxalate plasmatique. Introduction Stiripentol pendant 10 semaines. Pas de diminution significative de l'excrétion urinaire de l'oxalate et du taux d'oxalate plasmatique. Arrêt du traitement. Pas de modification significative des paramètres à 3 mois après l'arrêt.</p> <p><u>Patient 2</u> Diagnostic à l'âge de 3 mois. IRA anurique. Hémodialyse+dialyse péritonéale. Pyridoxine. Introduction Stiripentol pendant 17 semaines. Absence de baisse significative du taux plasmatique d'oxalate pré-dialytique. Arrêt du traitement.</p> <p>Au total, le Stiripentol n'a pas réduit de façon importante la production d'oxalate chez ces 2 patients. Les interactions</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						médicamenteuses (chez les patients atteints du syndrome de Dravet : valproate, clobazam ; chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive : pyridoxine, médicaments de la maladie rénale chronique) pourraient impacter ces résultats. Des études pharmacocinétiques sont nécessaires.
Singh P., 2022, {41}, USA	Description phénotypique des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type III, en comparaison avec les types I et II	Etude rétrospective de cohorte	497 patients atteints d'hyperoxalurie primitive, inscrits dans le registre Rare Kidney Stone Consortium PH	NA	NA	497 patients atteints d'hyperoxalurie primitive : 62 type III, 384 type I, 51 type II. Diagnostic : 463 étude génétique, 27 biopsie hépatique, 7 profil biochimique.  Les patients atteints d'hyperoxalurie primitive type III : -âge médian au diagnostic 4.9 ans, vs. 11 ans pour le type I et 9.5 ans pour le type II -89% avaient des lithiases rénales au moment du diagnostic ; nombre d'événements lithiasiques au cours du suivi similaire entre les 3 groupes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>-7% avaient une néphrocalcinose au diagnostic, vs. 26% pour le type I et 16% pour le type II</p> <p>-avaient la plus faible concentration plasmatique médiane en oxalate : 2.1 µmol/L vs. 12.5 µmol/L pour le type I et 4.3 µmol/l pour le type II (norme : &lt;1,6 µmol/l)</p> <p>-avaient la plus faible concentration urinaire en oxalate : 1.1 mmol/1.73m<sup>2</sup>/24h vs 1.6 pour le type I et 1.5 pour le type II</p> <p>-avaient la concentration urinaire la plus élevée en calcium : 111.6 mg/1.73m<sup>2</sup>/24h vs 51.4 pour le type I et 98.2 pour le type III</p> <p>-l'analyse des calculs retrouvait : 31% oxalate de Ca monohydraté, 27% oxalate de Ca monohydraté et dihydraté, 23% oxalate de Ca monohydraté, dihydraté et phosphate de Ca</p> <p>-avaient une meilleure fonction rénale au diagnostic avec un DFG</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>médian à 96 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, vs. 48 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pour le type I et 83 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pour le type II</p> <p>-à l'âge de 40 ans, 97.1% patients n'avaient pas progressé vers l'IRT, vs. 36.2% pour le type I et 65.8% pour le type II</p> <p>-chez les patients 40-60 ans : 1/7 avaient une MRC stade 3</p> <p>Au total : les patients type III</p> <p>*lithiases précoces, activité lithiasique importante au cours de la vie</p> <p>*peu de néphrocalcinose</p> <p>*préservation d'une bonne fonction rénale, surtout par rapport aux type I et II, mais le suivi régulier et à vie est indispensable</p>
Hoppe B., 2021, {22}, Allemagne	Evaluer l'efficacité (baisse de l'oxalate plasmatique) de l'Oxabact ( <i>Oxalobacter formigenes</i> , OC5) chez les patients atteints	Etude expérimentale randomisée ouverte	12 patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I (diagnostic par analyse génétique) en IRT en dialyse	Administration Oxabact par voie orale, 2 fois par jour	Principal : Réduction de la concentration plasmatique d'oxalate  Secondaires : Impact sur la fonction cardiaque,	12 patients inclus. Patients en dialyse (depuis minimum 8 mois) avec concentration oxalate plasmatique pré-dialytique >40 µmol/l. Protocole dialytique stable durant l'étude. 11 patients traités par pyridoxine.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	d'hyperoxalurie primitive type I		Comparés à une cohorte historique de 8 patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I en dialyse		détection <i>O.formigenes</i> au niveau des selles, effets indésirables	<p>La cohorte historique : 8 patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type I, en dialyse.</p> <p>Phase initiale : 6 semaines traitement OC5 Période washout : 4 semaines Phase de 'continuation', durée maximum de 36 mois : 8 patients (un perdu de vue, 2 transplantés, un effet indésirable sévère). 5/8 patients ont pris le traitement OC5 pendant 24 mois.</p> <p>Résultats : *baisse de la concentration plasmatique d'oxalate sous traitement OC5 pendant 24 mois : la concentration moyenne d'oxalate plasmatique est passée de 146.7 <math>\mu\text{mol/l}</math> à 119.75 <math>\mu\text{mol/l}</math> à 12 mois et à 94.6 <math>\mu\text{mol/l}</math> à 24 mois. Chez les 8 patients inclus dans la phase de 'continuation' : baisse importante de la concentration plasmatique d'oxalate chez 4 patients, baisse modérée chez 2</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>patients, augmentation chez un patient et pas de changement chez un patient. Baisse de la concentration plasmatique d'oxalate chez les 5 patients qui ont complété 24 mois de traitement.</p> <p>*<i>Oxalobacter formigenes</i> indétectable au niveau des selles des patients à l'inclusion. Détectable durant l'étude.</p> <p>*Amélioration de la fonction cardiaque avec augmentation de la FEVG de 50.2% à l'inclusion à 59.8% à 12 mois et 59.4% à 24 mois et amélioration de la global longitudinal strain.</p> <p>*Bonne tolérance de l'OC5. Effets indésirables probablement liés au traitement : diarrhée, hématochézie, flatulence, infection gastro-intestinale.</p> <p>Au total : le traitement par OC5 (en association avec la dialyse et le traitement conservateur) a été associé</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						avec la baisse de la concentration plasmatique d'oxalate et une amélioration de la fonction cardiaque, suggérant ainsi que la progression de l'oxalose systémique a été stoppée.
Heron V., 2021, {18}, Australie	Etudier l'évolution des patients atteints d'hyperoxalurie ayant reçu une transplantation rénale seule ou combinée rein-foie	Etude retrospective de cohorte	Tous les patients adultes atteints d'hyperoxalurie, transplantés rein seul ou foie-rein en Australie et Nouvelle Zeelande entre 1965 et 2015.  Population 'contrôle' : patients adultes transplantés pour une néphropathie de reflux pendant la même période.	NA	Principal : perte du greffon =durée (jours) entre la transplantation et le retour en dialyse/nouvelle transplantation  Secondaires : DFG, rejet aigu, décès avec un greffon fonctionnel	19 transplantations (dont 5 combinées foie-rein) chez 16 patients atteints d'hyperoxalurie. Contrôle : 57 transplantations chez 57 patients atteints de néphropathie de reflux.  Résultats : <u>*perte du greffon</u> -47% patients hyperoxalurie et 28% patients néphropathie de reflux -survie du greffon à un an et 5 ans chez les patients atteints d'hyperoxalurie : 82.3% et 46.7% vs. 92.7% et 78.7% chez les patients ayant une néphropathie de reflux -la survie du greffon a augmenté chez les patients atteints de néphropathie de reflux au cours du temps :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>64.7% chez les patients transplantés avant 1990, 85.7% chez les transplantés entre 1990-2005 et 87.5% chez les transplantés après 2005 ; la survie du greffon est restée médiocre chez les patients atteints d'hyperoxalurie : 33.3% chez les patients transplantés avant 1990, 66.7% chez les transplantés entre 1990-2005 et 33.3% chez les transplantés après 2005</p> <p>-cause de la perte du greffon chez les patients atteints d'hyperoxalurie : récurrence de la maladie sur le greffon ; chez les patients atteints de néphropathie de reflux : dysfonction chronique du greffon</p> <p>→en analyse de sous-groupe : moins bonne survie du greffon chez les patients atteints d'hyperoxalurie transplantés rein seul ; survie du greffon comparable chez les patients transplantés foie-rein, ou dans la première année après le début de la</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>dialyse.</p> <p><u>*fonction du greffon</u>                      -DFG médian à 12 mois : 36ml/min/1.73m2 chez les patients atteints d'hyperoxalurie vs. 51 ml/min/1.73m2 chez les patients atteints de néphropathie de reflux</p> <p><u>*rejet aigu</u>                      -11% dans le groupe hyperoxalurie, 16% dans le groupe néphropathie de reflux</p> <p><u>*décès</u>                      -survie à un an et 5 an plus basse dans le groupe hyperoxalurie (85.7% et 63.5% vs. 96.4% et 88.7%)                      -la survie des patients à 5 ans a augmenté dans le groupe néphropathie de reflux au cours du temps : 77.8% chez les patients transplantés avant 1990, 85.7% chez les transplantés entre 1990-2005 et 100% chez les transplantés après 2005 ; la survie à 5 ans ne s'est pas amélioré chez les patients atteints</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						d'hyperoxalurie : 57.1% chez les patients transplantés avant 1990, 66.7% chez les transplantés entre 1990-2005 et 66.7% chez les transplantés après 2005.
Garrelfs S., 2021, {14}, Pays-Bas	Evaluer l'efficacité et la sécurité du Lumisiran chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I	Etude expérimentale prospective randomisée de phase III  ILLUMINATE-A	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I (diagnostic génétique) âgés de plus de 6 ans avec un DFG > 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Administration Lumasiran 3 mg/kg M0 M1 M2 M3 et M6 vs. Placebo	Primaire : % *réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate à M6  Secondaires : *réduction absolue de l'excrétion urinaire d'oxalate à M6 ; *% réduction du rapport oxalurie/créatininurie à M6 ; *% de patients ayant une excrétion urinaire d'oxalate <1.5xN à M6 ; *réduction absolue de la concentration plasmatique d'oxalate	39 patients inclus dans 8 pays.  Randomisation : 26 patients Lumasiran 13 patients Placebo  Age médian 14 ans (6-60).  Critère jugement principal : -la réduction de l'excrétion urinaire d'oxalate sur 24h : 53.5% plus importante chez le groupe traité par Lumasiran vs. Placebo  Critères jugement secondaires : - la réduction du rapport oxalurie/créatininurie sur échantillon urinaire : 51.8% plus importante chez le groupe traité par Lumasiran vs. Placebo - excrétion urinaire d'oxalate <1.5xN à M6 :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>84% des patients traités par Lumasiran, 0% patients traités par Placebo</p> <p>-baisse de 39.5% de la concentration plasmatique d'oxalate chez les patients traités par Lumasiran</p> <p>Effets indésirables : 85% groupe Lumasiran vs 69% groupe Placebo.</p> <p>Très bonne tolérance du Lumasiran. Effet indésirable plus fréquent : réactions au site d'injection (38% patients).</p>
Deesker L., 2022, {11}, Pays-Bas	Description de l'évolution des patients atteints d'oxalose infantile (définie comme l'installation d'une IRT avant l'âge d'un an dans le cadre de l'hyperoxalurie primitive type I)	Etude rétrospective de cohorte	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I avec oxalose infantile	NA	NA	<p>95 patients identifiés dans le registre européen OxalEurope, entre 1980 et 2018.</p> <p>Suivi médian 3.6 ans (1.1-9.7).</p> <p><u>Symptômes et diagnostic</u></p> <p>Age médian 0.4 ans (0.3-0.6).</p> <p>*néphrocalcinose 66/81 patients</p> <p>*lithiase 10/71</p> <p>*IRT 84/94</p> <p>Diagnostic génétique : 89 patients. Diagnostic biochimique 2 patients. Diagnostic sur biopsie</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>hépatique un patient. Chez les 3 patients : test génétique non retrouvé. Un patient perdu de vue.</p> <p><u>Génotype</u> 49 mutations AGXT retrouvées. Mutations les plus fréquentes : c.731T&gt;C (9.5%), c.508G&gt;A (13%), c.33dupC (19%).</p> <p><u>Survie des patients</u> Durant le suivi, 27/89 décédés. Amélioration de la survie depuis l'an 2000 : -14/26 patients nés avant 2000 (54%) -13/63 patients nés après 2000 (21%) Age médian au moment du décès 1.4 ans (0.6-2). 69% survie à 5 ans.</p> <p><u>Oxalose systémique</u> 56 patients évalués : 54 avaient une oxalose systémique. Dépôts d'oxalate : rétine (43/54), os (34/54), cœur (11/54).</p> <p><u>Dialyse</u></p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Données disponibles chez 51 patients : 32 en DP, 15 en HD, 4 DP+HD.</p> <p><u>Transplantation</u> Données disponibles chez 87 patients : 66/87 transplantation. Age médian lors de la première transplantation 1.7 ans (1.3-2.9). 42 transplantations foie-rein et 23 foie seul (projet séquentiel foie, puis rein), une transplantation rein seul (diagnostic HP I fait après la greffe). Réduction médiane de la concentration d'oxalate plasmatique : 72% à une semaine et 81% à 6 mois après transplantation combinée foie-rein vs. 48% et 59% après transplantation foie seul.</p> <p><u>Divers</u> Grande variabilité phénotypique intrafamiliale, chez des patients avec le même génotype</p>
Sas DJ., 2022, {39}, USA	Evaluer l'efficacité et la sécurité du	Etude expérimentale prospective phase III	Patients atteints d'hyperoxalurie	Administration Lumasiran	Critère de jugement principal :	18 patients inclus dans 5 pays.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	Lumisaran chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I	ILLUMINATE-B	primitive type I (diagnostic génétique) âgés de moins de 6 ans avec un DFG > 45ml/min/1.73m <sup>2</sup> si âge >12 mois ou DFG normal si âge <12 mois.	-patients <10kg : 6 mg/kg 3 fois par mois puis 3 mg/kg par mois -patients 10-20kg : 6 mg/kg 3 fois par mois puis 6 mg/kg 4 fois par mois -patients >20 kg : 3 mg/kg 3 fois par mois puis 3mg/kg 4 fois par mois	% réduction du rapport oxalurie/créatininurie à M6  Secondaires : *réduction absolue de l'excrétion urinaire d'oxalate à M6 ; * patients ayant une excrétion urinaire d'oxalate <1.5xN à M6 ; *diminution de la concentration plasmatique d'oxalate	Age 3-72 mois. Poids 6.2-24.3 kg  72% réduction du rapport oxalurie/créatininurie sur échantillon urinaire à M6 *84% réduction chez les patients <10kg *69% réduction chez les patients 10-20 kg *70 % réduction chez les patients >20 kg  9/18 patients : excrétion urinaire d'oxalate <1.5xN à M6  Réduction de la concentration plasmatique d'oxalate : 31.7%  Très bonne tolérance. Effets indésirables : réactions au site d'injection, céphalée.  Etude qui confirme les résultats ILLUMINATE-A chez les enfants de moins de 6 ans.
Bacchetta J., 2015, {2},	Description de l'atteinte osseuse	Non	NA	NA	NA	Dépôts d'oxalate au niveau osseux à partir d'un DFG

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
France	dans l'hyperoxalurie primitive					<p>&lt;45-30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.</p> <p><u>Symptômes</u>  <i>Douleurs osseuses, fractures</i> (notamment au niveau du col fémoral), <i>déformations, retard de croissance.</i>            Présence des signes radiologiques même en l'absence de symptômes.  <i>Anomalies dentaires.</i></p> <p><u>Imagerie</u>            -radiographies standard : bandes métaphysaires denses, lucidité métaphysaire submarginale, sclérose de la diaphyse adjacente, déformations, résorption subpériostale, augmentation de la densité osseuse au niveau vertébral et de la crête iliaque</p> <p>-densité minérale osseuse volumétrique            *études comparants des enfants en dialyse atteints d'HP I vs. enfants en dialyse pour d'autres causes vs. contrôles sains : architecture désorganisée</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>de l'os trabéculaire chez les enfants HP I.</p> <p><u>Biologie</u>                      FGF23 plus élevé chez patients HP type I en pré-dialyse vs. patients en pré-dialyse pour d'autres causes → reflet de l'activation des ostéocytes par les cristaux d'oxalate.</p> <p><u>Biopsie osseuse</u>                      Biopsie de la crête iliaque = le test de référence pour l'évaluation osseuse, mais examen invasif. Présence de cristaux d'oxalate de calcium en forme d'étoile, entourés de macrophages.</p>
Mandrile G., 2022, {26}, ErKNET Guideline Workgroup on Hyperoxaluria	Etudier la corrélation genotype-phenotype chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive ; discuter l'impact thérapeutique des certains génotypes	Non	NA	NA	NA	<p><u>Hyperoxalurie primitive type I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-80% des patients atteints d'hyperoxalurie primitive</li> <li>-déficit glyoxylate aminotransferase (AGT). Mutations AGTX.</li> <li>-phénotype le plus sévère</li> <li>-70% patients développent une insuffisance rénale</li> <li>-présentation clinique très</li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>variable : de la forme infantile (IRT&lt;1 an avec oxalose systémique) à des formes tardives (âge adulte) d'insuffisance rénale</p> <p>-&gt;200 mutations AGTX ; mutations les plus fréquentes : c.731T&gt;C, c.508G&gt;A, c.33dupC</p> <p>-la pyridoxine (vit B6) est le cofacteur de l'AGT ; 10-20% patients normalisent leur sécrétion urinaire d'oxalate après traitement par pyridoxine, 30% ont une réponse partielle, 50-60% ne répondent pas</p> <p>-mutations AGTX sensibles à la pyridoxine : p.G170R et p.F152I ; d'autres sont en cours d'étude : p.G47R, p.I56N, p.G161R/S/C ; mutations qui ne seraient pas sensibles à la pyridoxine : p.I244T, p.G41R, p.G82E</p> <p>-possible intérêt à utiliser des dérivés de la pyridoxine : pyridoxal, pyridoxamine</p> <p>-grande variabilité intrafamiliale : patients de la</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>même famille ayant le même génotype, avec une évolution de la maladie très différente</p> <p><u>Hyperoxalurie primitive type II</u></p> <p>-10% des patients atteints -déficit glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase. Mutations GRHPR</p> <p>-évolution moins sévère que le type I</p> <p>-25% patients développent une insuffisance rénale</p> <p><u>Hyperoxalurie primitive type III</u></p> <p>-10% des patients atteints -déficit 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase. Mutations HOGA.</p> <p>-évolution la plus favorable</p> <p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>-possible si le couple le souhaite</p> <p>-biopsie des villosités choriales à 10-12 SA</p> <p>-diagnostic génétique non recommandé chez le partenaire d'un sujet hétérozygote si couple non-</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						consanguin.
Garrelfs S., 2019, {15}, OxalEurope Consortium	Description de l'évolution de la maladie chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type II	Etude rétrospective de cohorte multinationale (registre OxalEurope)	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive type II inclus dans le registre OxalEurope	NA	NA	<p>101 patients inclus (75 familles) dans 11 pays.</p> <p>Age médian au moment des premiers symptômes : 3.2 ans (1-11.3).</p> <p>Symptômes au diagnostic : lithiases (82.8%), néphrocalcinose (35.1%), infections urinaires à répétition (32.1%).</p> <p>Age médian au moment du diagnostic : 9 ans (2-32 ans). 18 patients diagnostiqués par screening familial, dont 14 asymptomatiques.</p> <p>Diagnostic confirmé par analyse génétique chez tous les patients.</p> <p>34 mutations GRHPR identifiées, dont 18 nouvelles mutations.</p> <p>Absence de corrélation génotype-phénotype.</p> <p>Dosage urinaire de l'excrétion d'oxalate : le dosage sur recueil des 24h plus sensible que le dosage sur échantillon urinaire (10% des dosages</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>sur échantillon urinaire sont revenus dans les normes). Il est recommandé de faire au moins 2 recueils urinaires des 24h (oxalurie/créatininurie mmol/1.73m<sup>2</sup>/24h).</p> <p>Suivi médian : 12.8 ans. 12/101 patients perdus de vue. 22/89 patients : IRT à un âge médian de 40.4 ans (15.6-74.8). 23/89 avaient une insuffisance rénale chronique non-terminale. 4 patients (IRT) avaient des manifestations d'oxalose systémique (1 rétine, 3 cœur et os). Tous les patients ont reçu un traitement conservateur : hyperhydratation &gt;3l/m<sup>2</sup> et alcalinisation des urines par citrate de potassium. 15 patients transplantés : 10 transplantations rénales isolées (dont 4 patients ont eu une 2<sup>ème</sup> greffe) et une transplantation combinée foie-rein. 7/22 patients avec une IRT sont décédés au cours du suivi : tous</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>transplantés rénaux. Le patient transplanté foie-rein : décès à un an post Tx (sepsis).</p> <p>Au total, ces données contredisent les données des études précédentes qui évoquaient l'évolution bénigne de l'hyperoxalurie primitive de type II. Plus de la moitié des patients dans cette cohorte avaient une maladie rénale chronique, et une morbi-mortalité élevée en cas de transplantation.</p>
Martin-Higuera C., 2021, {29}, OxalEurope Consortium	Description de l'évolution de la maladie chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type III	Etude rétrospective de cohorte multinationale (registre OxalEurope)	Patients atteints d'hyperoxalurie primitive type III inclus dans le registre OxalEurope	NA	NA	<p>95 patients inclus.</p> <p>Age médian au moment des premiers symptômes : 1.8 ans (0.17-48).</p> <p>Age médian au moment du diagnostic : 6 ans (0.25-79.2).</p> <p>Suivi médian de 6 ans.</p> <p>Le symptôme le plus fréquemment rapporté : lithiases, suivi par néphrocalcinose et infections urinaires.</p> <p>Tous les patients (69/95) chez qui il y avait des</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>informations sur la maladie lithiasique durant le suivi ont été atteints de lithiase, dont 72% des patients de moins de 3 ans.</p> <p>10% de tous les patients et 21.5% des patients de moins de 1 an avaient une néphrocalcinose.</p> <p>Lors du dernier suivi au cours des 10 dernières années, disponible chez 56/95 patients : 46.4% MRC stade I, 16.1% MRC stade II, 3.6% MRC stade III et 1.8% MRC stade IV et V. Corrélation significative entre le DFG et la concentration urinaire d'oxalate.</p> <p>Diagnostic confirmé par analyse génétique chez tous les patients.</p> <p>37 mutations HOGA retrouvées.</p> <p>Les valeurs médianes de la concentration plasmatique d'oxalate étaient similaires aux valeurs retrouvées chez les patients atteints d'HP type II et HP type I non sensible à la pyridoxine.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Les valeurs médianes de la concentration urinaire d'oxalate étaient similaires aux valeurs retrouvées chez les patients atteints d'HP type II et HP type I non sensible à la pyridoxine.</p> <p>Les concentrations urinaires de calcium et citrate étaient plus élevées chez les patients plus jeunes, mais dans les limites de la normale.</p> <p>Tous les patients ont reçu un traitement conservateur par hyperhydratation et alcalinisation urinaire.</p> <p>Un grand nombre de patients ont eu des procédures urologiques dans le cadre de la prise en charge de la maladie lithiasique : lithotritie, néphrolithotomie percutanée, urétérostomie, chirurgie ouverte et néphrectomie (un cas).</p> <p>Au total : morbidité importante chez les patients atteints d'HP type III. Lithiases récurrentes et maladie rénale chronique.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pfau A., 2021, {36}, Allemagne	<p>Etudier la relation entre la concentration plasmatique d'oxalate et la mortalité cardiovasculaire chez les patients en hémodialyse chronique</p> <p>* L'oxalate fait partie des toxines urémiques qui s'accumulent le plus chez l'insuffisant rénal chronique. L'oxalate est un trigger potentiel d'inflammation systémique et complications cardiovasculaires.</p>	Etude rétrospective de cohorte, multinationale (analyse post-hoc de l'étude 4D)	Patients adultes diabétiques type II, en hémodialyse chronique	Dosage 'rétrospectif' oxalate plasmatique, sur les prélèvements faits une semaine avant la randomisation des patients pour l'étude 4D, en pré-dialyse	Etudier si la concentration élevée d'oxalate plasmatique est associée avec une surmortalité chez les patients hémodialisés	<p>Analyse post-hoc de l'étude 4D.</p> <p>Patients adultes, diabétiques type II, en hémodialyse.</p> <p>Pas de diagnostic d'hyperoxalurie primitive ou secondaire.</p> <p>1108 patients ont eu un dosage de l'oxalate plasmatique.</p> <p>La concentration médiane d'oxalate était 42.4 <math>\mu\text{M}</math> (chez l'adulte sain la concentration plasmatique d'oxalate : 1-3 <math>\mu\text{M}</math> ; chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive ou secondaire : 80-125 <math>\mu\text{M}</math>).</p> <p>Patients stratifiés par quartiles en fonction de la concentration plasmatique d'oxalate : Q1 &lt;29.6 <math>\mu\text{M}</math>, Q2 29.7-42.3 <math>\mu\text{M}</math>, Q3 42.4-59.6 <math>\mu\text{M}</math>, Q4 &gt;59.7 <math>\mu\text{M}</math>.</p> <p>Forte corrélation entre la concentration plasmatique d'oxalate et la NT-proBNP.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Suivi médian des patients 4 ans.</p> <p>L'incidence des événements cardiovasculaires combinés : élevée chez les patients ayant une concentration élevée d'oxalate plasmatique. Les patients Q4 avaient un risque 40% plus important d'avoir un événement cardiovasculaire, par rapport aux patients Q1, et un risque 62% plus important de mort subite.</p> <p>L'oxalate est une toxine urémique qui s'accumule dans l'insuffisance rénale et son élévation représente un nouveau facteur de risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients en hémodialyse chronique. Les stratégies de baisse de la concentration plasmatique d'oxalate chez ce groupe de patients pourraient améliorer leur pronostic cardio-vasculaire.</p>



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lien Y-H., 2013, {25}, USA	La néphropathie aigüe à oxalates peut être induite par un régime basé sur la consommation exclusive des jus de fruits ou légumes (juicing)	Case report	Un patient	NA	NA	<p>Juicing= régime basé sur la consommation exclusive des jus de fruits ou légumes pendant une période d'environ 3-10 jours, dans le but de 'détoxifier' l'organisme.</p> <p>Cas d'un patient qui a fait un programme de 'juicing' prolongé, pendant 6 semaines. Le patient a développé une néphropathie aigüe à oxalates et a été hémodialysé transitoirement. Co-facteurs : apports vit C importants (2,5 gr/jour), apports insuffisants de calcium, MRC stade III.</p> <p>Absorption intestinale d'oxalate : transporteur apical SLC26a6 et transporteur basolatéral SLC26a1. L'oxalate est absorbé par voie para cellulaire. Les 2 facteurs qui déterminent l'absorption : le gradient d'oxalate lumen-sang et le flux d'eau. En cas de régime riche en oxalate, le gradient augmente, ainsi</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						que le flux d'eau, car les aliments sont consommés sous forme de jus.
Garrelfs S., 2021, {16}, Pays-Bas	<p>Evaluer la synthèse endogène d'oxalate chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type I</p> <p>*en routine : utilisation de la concentration plasmatique d'oxalate et de l'excrétion urinaire d'oxalate, qui ne sont pas des méthodes optimales pour déterminer la production endogène d'oxalate :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Excrétion urinaire d'oxalate : variabilité intra individuelle d'un jour à l'autre</li> <li>- difficultés des recueils urinaires des 24h</li> <li>- en cas d'oxalose systémique l'excrétion urinaire ne reflète pas seulement la production endogène</li> </ul>	Etude prospective randomisée, ouverte	Deux groupes : patients atteints d'hyperoxalurie primitive et volontaires sains	<p>Infusion continue combinée d'isotopes stables d'oxalate, glycolate et glycine, après 3 jours de régime pauvre en oxalate et 12 heures de jeûne.</p> <p>Prélèvements sang horaires : oxalate et glycolate mesurés à l'aide d'une nouvelle technique de chromatographie en phase gazeuse -spectrométrie de masse.</p>	<p>Mesurer la production endogène d'oxalate</p> <p>Contribution du glycolate à la production endogène d'oxalate et de glycine</p>	<p>8 patients HP type I (5 sensibles à la pyridoxine et 3 non-sensibles). 8 volontaires sains.</p> <p>Production endogène d'oxalate plus importante chez les patients HP I non-sensibles à la pyridoxine. Le glycolate est une source importante d'oxalate chez les patients malades, mais non chez les volontaires sains. %Conversion glycolate--&gt;glycine réduit chez les patients HP I non-sensibles à la pyridoxine.</p> <p>Au total : la méthode isotopique est une méthode précise pour quantifier la production endogène d'oxalate et présente des avantages par rapport aux méthodes utilisées en routine : excrétion urinaire d'oxalate et dosage plasmatique de l'oxalate.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	mais le relargage provenant de différents organes - impossibilité de faire un recueil urinaire chez les patients anuriques.					
Hoppe B., 1999, {20}, USA	Comparer la concentration plasmatique d'oxalate et la saturation en oxalate de calcium chez des patients pédiatriques dialysés pour hyperoxalurie primitive type I vs. autres causes	Etude prospective	Patients pédiatriques en dialyse, atteints d'hyperoxalurie primitive type I comparés à des patients pédiatriques en dialyse pour d'autres causes	Dosages : Oxalate plasmatique (Pox), calcul de la saturation en oxalate de calcium ( $\beta\text{CaOx}$ )	Différences entre les 2 groupes étudiés	40 patients inclus : 7 atteints d'HP type I et 33 en IRT pour d'autres causes. Hémodialyse : 6/7 patients HP I et 22/33 patients non HP I. Dialyse péritonéale chez les autres enfants.  Pox et $\beta\text{CaOx}$ : valeurs élevées chez tous les patients, par rapport à des contrôles sains. Pox élevée x2.8 chez patients HP I vs. non HP I. $\beta\text{CaOX}$ élevée x3 chez les patients HP I vs. non HP I. Le plasma est resté supersaturé chez les patients HP I avant et après les séances d'hémodialyse vs. seulement 2 patients non HP I. Pox et $\beta\text{CaOx}$ stables chez les patients non HP I vs. baisse chez les patients HP I après intensification programme dialyse.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Durant le suivi : 11 transplantations rénales chez les patients non HP I. Pox et <math>\beta</math>CaOx se sont normalisées 2 à 3 semaines plus tard.</p> <p>2 transplantations combinées foie-rein chez les patients HP I. Pox et <math>\beta</math>CaOx : valeurs élevées à 240 jours post transplantation.</p>
Marangella M., 1991, {27}, Italie	Impact de l'hémodialyse chronique sur la concentration plasmatique d'oxalate et la saturation en oxalate de calcium chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive type I vs. patients atteints d'autres pathologies	Etude prospective, randomisée, ouverte	Patients en hémodialyse chronique. Un groupe contrôle de volontaires sains.	Mesure de la concentration plasmatique d'oxalate de calcium (Pox) et calcul de la saturation en oxalate de calcium ( $\beta$ CaOx)	Différences entre les 2 groupes et le groupe contrôle	<p>28 patients en hémodialyse inclus : 5 patients HP I et 23 patients non HP I. 8 volontaires sains.</p> <p>Dosages sang : avant la séance de dialyse, à la fin de la séance de dialyse, 48 après la fin de la séance de dialyse.</p> <p>Pox chez les sujets sains : 3.8 (1.4-5.8).</p> <p>Pox pré-dialytique chez les patients non HP I : 49.8 <math>\mu</math>mol/l, avec <math>\beta</math>CaOx à 1.</p> <p>Pox pré-dialytique chez les patients HP I : 170 <math>\mu</math>mol/l, avec <math>\beta</math>CaOx dépassant la saturation x3.</p> <p>Chez les patients HP I : valeurs supérieures à la</p>

<b>Tableau 3. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						<p>saturation même à la fin de la dialyse.</p> <p>Au total : chez les patients en dialyse non HP I, le liquide extra cellulaire n'est pas saturé en CaOx, et ils ne semblent pas à risque de développer une oxalose systémique.</p>

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	1991 - 2022
Langues retenues	Français - Anglais
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	44

### Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Sandrine LEMOINE et le Pr Justine BACCHETTA, Centre de référence des maladies rénales rares et phosphocalciques – Néphrogones

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Sandrine Lemoine, néphrologue, Lyon
- Pr Justine Bacchetta, néphropédiatre, Lyon
- Pr Olivia Boyer, néphropédiatre, Paris
- Pr Emmanuel Letavernier, néphrologue adulte, Paris
- Dr Cécile Acquaviva-Bourdain, Pharmacienne, Lyon
- Pr Jérôme Harambat, néphropédiatre, Bordeaux
- Dr Michel Daudon, Biologiste des Hopitaux, Paris
- Dr Christophe Almeras, Chirurgien Urologue, Toulouse
- Dr Annabel Paye-Jaouen, Chirurgienne viscérale et urologue pédiatrique, Paris
- Dr Guillaume Jeantet, néphrologue, référent PNDS, Montpellier
- Dr Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris
- Mr Tarik Attout, PhD, Chargé de Mission de Coordination ORKiD, Paris.

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Dominique Chauveau, néphrologue, Toulouse
- Dr François Nobili, néphropédiatre, Besançon
- Pr Marie Courbebaisse, néphrologue, Paris
- Pr Stéphane Decramer, néphropédiatre, Toulouse
- Dr Lucile Figueres, néphrologue adulte, Nantes
- Dr Rosa Vargas-Poussou, pédiatre généticien, coordonnatrice de centre expert, Paris
- Mr Jerome Defazio, patient-expert association de patients, AIRG-France, Paris
- Pr Bruno Moulin, néphrologue adulte, Strasbourg
- Pr Bertrand Knebelmann, néphrologue adulte, Paris
- Dr Robert Novo, néphropédiatre, Lille
- Dr Olivier Dunand, néphropédiatre, La Réunion
- Dr Valeska Bidault, chirurgienne viscérale et urologue pédiatrique, Paris
- Mme Céline Mounyeres, diététicienne, Paris

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS Hyperoxalurie ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la Filière ORKiD ([www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

## Références bibliographiques

1. Ariceta G, Barrios K, Brown BD, Hoppe B, Rosskamp R, Langman CB. Hepatic Lactate Dehydrogenase A: An RNA Interference Target for the Treatment of All Known Types of Primary Hyperoxaluria. *Kidney Int Rep.* avr 2021;6(4):1088-98.
2. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr.* mai 2022;29(4):312-25.
3. Bacchetta J, Boivin G, Cochat P. Bone impairment in primary hyperoxaluria: a review. *Pediatr Nephrol.* janv 2016;31(1):1-6.
4. Bacchetta J, Farlay D, Abelin-Genevois K, Lebourg L, Cochat P, Boivin G. Bone impairment in oxalosis: An ultrastructural bone analysis. *Bone.* déc 2015;81:161-7.
5. Baum MA, Langman C, Cochat P, Lieske JC, Moochhala SH, Hamamoto S, et al. PHYOX2: a pivotal randomized study of nedosiran in primary hyperoxaluria type 1 or 2. *Kidney Int.* 22 août 2022;S0085-2538(22)00631-7.
6. Clifford-Mobley O, Sjögren A, Lindner E, Rumsby G. Urine oxalate biological variation in patients with primary hyperoxaluria. *Urolithiasis.* août 2016;44(4):333-7.
7. Cochat P, Cheyssac E, Sellier-Leclerc AL, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J, Tanné C, et al. Hyperoxalurie. EMC - Néphrologie Elsevier Masson SAS. 2019;
8. Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J. Hyperoxalurie primitive. *Néphrologie & Thérapeutique.* juill 2011;7(4):249-59.
9. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* mai 2012;27(5):1729-36.
10. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 15 août 2013;369(7):649-58.
11. Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G, Oosterveld MJS, Cochat P, Deschênes G, et al. Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. *Kidney Int Rep.* juill 2022;7(7):1608-18.
12. Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochim Biophys Acta.* oct 2013;1832(10):1776-83.
13. Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, Hulton SA, Magen D, Harambat J, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2021;16(7):1025-36.
14. 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.* 1 avr 2021;384(13):1216-26.
15. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, Erger F, Groothoff JW, Beck BB, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int.* déc 2019;96(6):1389-99.
16. Garrelfs S, van Harskamp D, Peters-Sengers H, van den Akker C, Wanders R, Wijburg F, et al. Endogenous Oxalate Production in Primary Hyperoxaluria Type 1 Patients. *J Am Soc Nephrol.* 22 oct 2021;ASN.2021060729.
17. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int.* mars 2010;77(5):443-9.
18. Heron VC, Kerr PG, Kanellis J, Polkinghorne KR, Isbel NM, See EJ. Long-Term Graft and Patient Outcomes Following Kidney Transplantation in End-Stage Kidney Disease Secondary to Hyperoxaluria. *Transplant Proc.* avr 2021;53(3):839-47.
19. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* oct 2015;26(10):2559-70.
20. Hoppe B, Kemper MJ, Bökenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. *Kidney Int.* juill 1999;56(1):268-74.
21. Hoppe B, Koch A, Cochat P, Garrelfs SF, Baum MA, Groothoff JW, et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* mars 2022;101(3):626-34.
22. Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, Banos A, Lindner E, Herberg U. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study. *Nephrol Dial Transplant.* 23 juill 2021;36(8):1464-73.
23. Joher N, Moktefi A, Grimbert P, Pagot E, Jouan N, El Karoui K, et al. Early post-transplant recurrence of



oxalate nephropathy in a patient with primary hyperoxaluria type 1, despite pretransplant lumasiran therapy. *Kidney Int. janv 2022*;101(1):185-6.

24. Le Dudal M, Huguet L, Perez J, Vandermeersch S, Boudierlique E, Tang E, et al. Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning. *J Clin Invest. 4 avr 2019*;129(6):2571-7.

25. Lien YHH. Juicing is not all juicy. *Am J Med. sept 2013*;126(9):755-6.

26. Mandrile G, Beck B, Acquaviva C, Rumsby G, Deesker L, Garrelfs S, et al. Genetic assessment in primary hyperoxaluria: why it matters. *Pediatr Nephrol. 13 juin 2022*;

27. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, Daniele PG, Sammartano S, Cosseddu D, et al. Serum calcium oxalate saturation in patients on maintenance haemodialysis for primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal diseases. *Clin Sci (Lond). oct 1991*;81(4):483-90.

28. Martin-Higueras C, Feldkötter M, Hoppe B. Is stiripentol truly effective for treating primary hyperoxaluria? *Clin Kidney J. janv 2021*;14(1):442-4.

29. Martin-Higueras C, Garrelfs SF, Groothoff JW, Jacob DE, Mochhala SH, Bacchetta J, et al. A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int. sept 2021*;100(3):621-35.

30. Méaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C, Harambat J, Allard L, Bacchetta J. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. *Pediatr Nephrol. avr 2022*;37(4):907-11.

31. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H, Hulton SA, Acquaviva C, Bacchetta J, et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry. *Kidney Int Rep. févr 2022*;7(2):210-20.

32. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis. 14 juill 2022*;S0272-6386(22)00771-5.

33. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med. 8 déc 1994*;331(23):1553-8.

34. Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative

features of types I and II. *Kidney Int. janv 2001*;59(1):31-6.

35. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int. mai 2005*;67(5):1704-9.

36. Pfau A, Ermer T, Coca SG, Tio MC, Genser B, Reichel M, et al. High Oxalate Concentrations Correlate with Increased Risk for Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol. sept 2021*;32(9):2375-85.

37. Rumsby G, Cochat P. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med. 28 nov 2013*;369(22):2163.

38. Sas DJ, Enders FT, Gunderson TM, Mehta RA, Olson JB, Seide BM, et al. Natural History of Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters of a Primary Hyperoxaluria Cohort on Long Term Hemodialysis. *Front Med (Lausanne). 2021*;8:592357.

39. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med. mars 2022*;24(3):654-62.

40. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria - historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol. mars 2022*;19(3):137-46.

41. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, Cogal AG, Hasadsri L, Oglesbee D, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant. 25 avr 2022*;37(5):869-75.

42. Stone HK, VandenHeuvel K, Bondoc A, Flores FX, Hooper DK, Varnell CD. Primary hyperoxaluria diagnosed after kidney transplant: A review of the literature and case report of aggressive renal replacement therapy and lumasiran to prevent allograft loss. *Am J Transplant. déc 2021*;21(12):4061-7.

43. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant. févr 2003*;18(2):273-9.

44. Violier P, Boyer O, Berthaud R, Dorval G. Treatment with stiripentol in a patient with primary hyperoxaluria type 1: lesson for the clinical nephrologist. *J Nephrol. avr 2022*;35(3):1049-51.