

ACTUALITES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPEROXALURIE PRIMAIRE

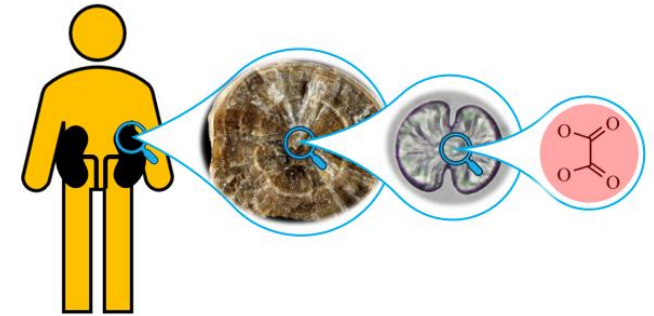
NOUVELLE CLASSE THÉRAPEUTIQUE: LES ARN INTERFÉRENTS

Pr Sandrine Lemoine

Hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon

Service de néphrologie et d'exploration fonctionnelle rénale

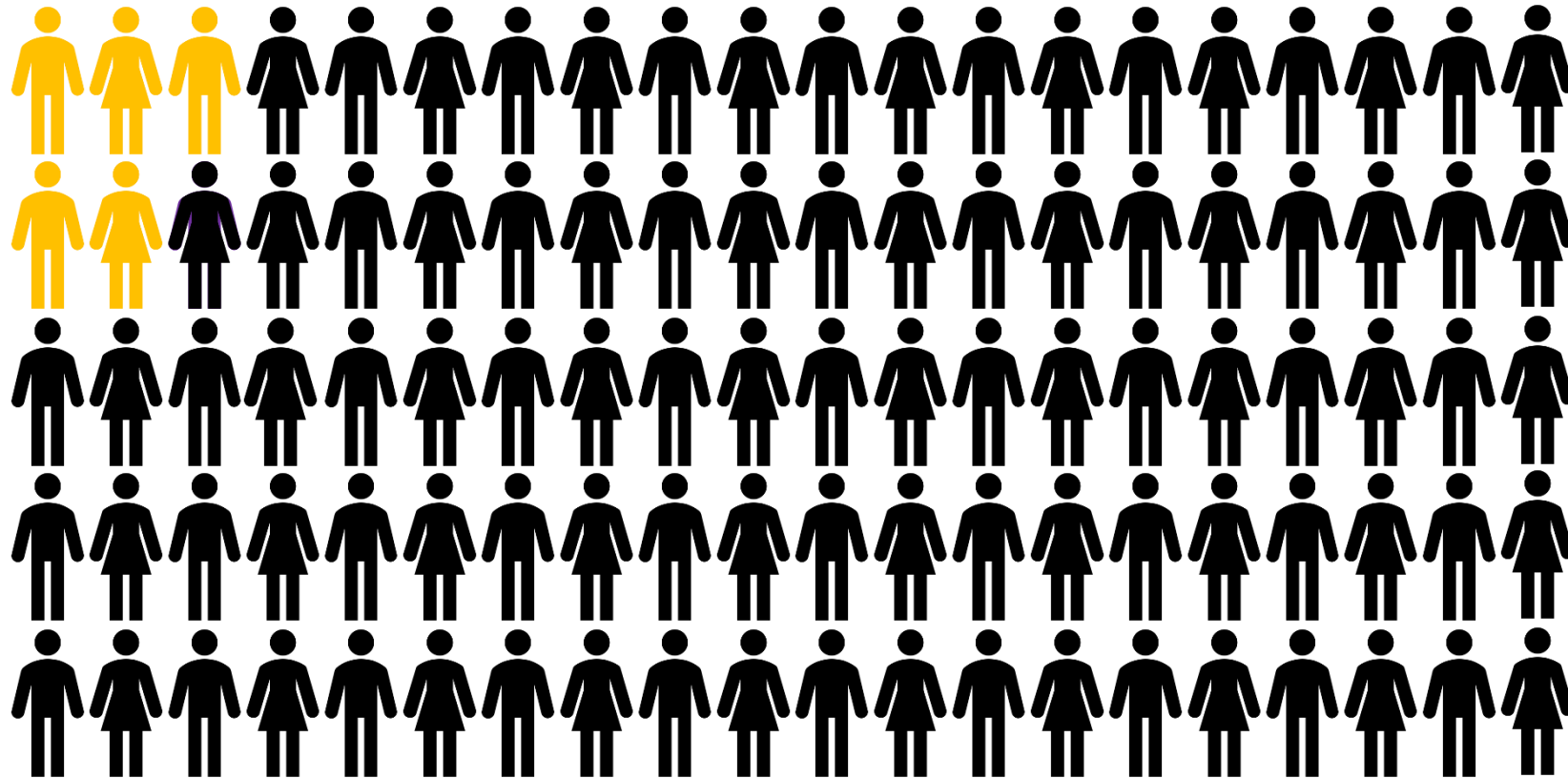
Centre de référence maladies rénales rares – Néphrogones



HCL

HOSPICES CIVILS
DE LYON

Epidémiologie

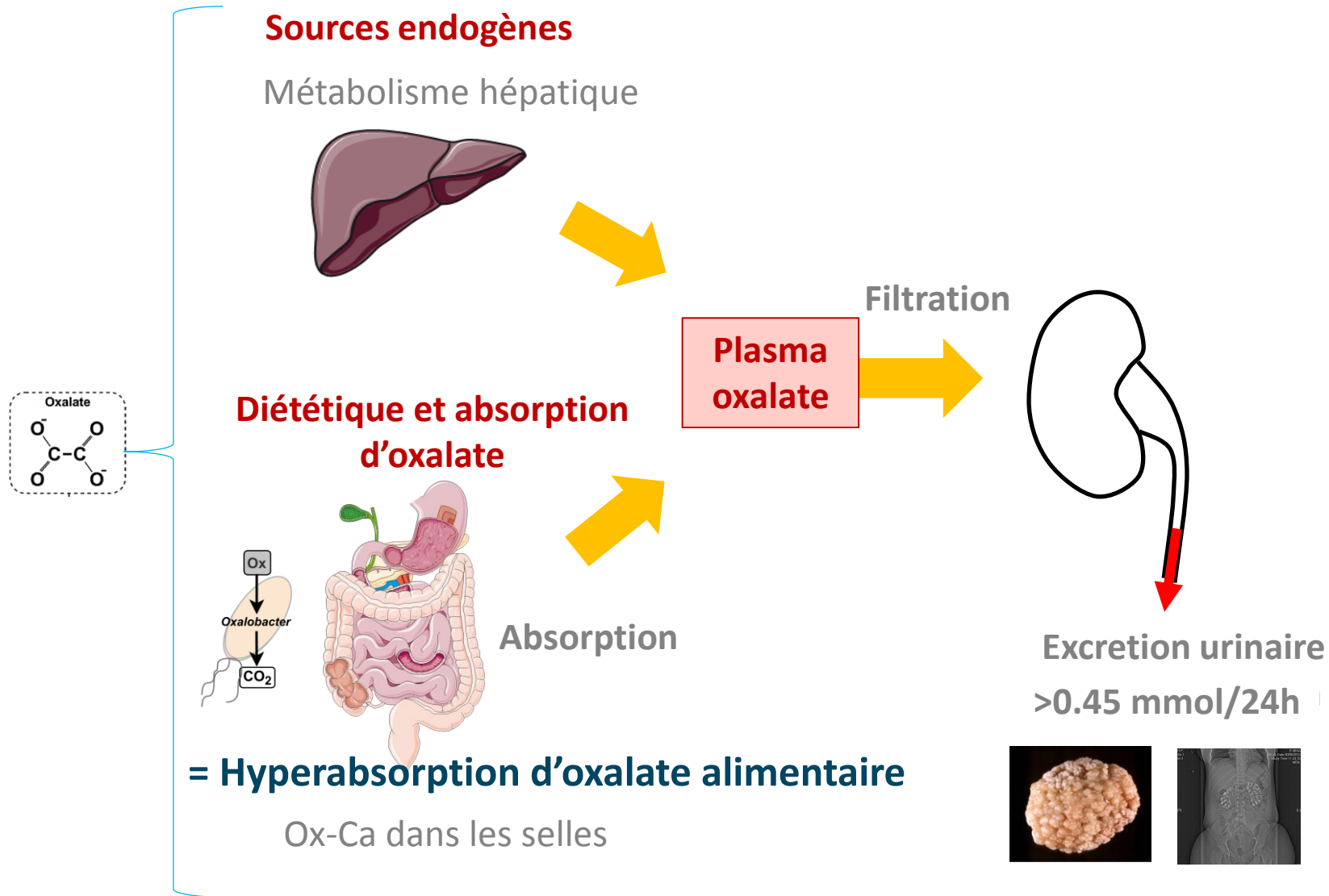


POPULATION GÉNÉRALE

 Whewellite

Whewellite
50% de la maladie lithiasique
5% de la population générale

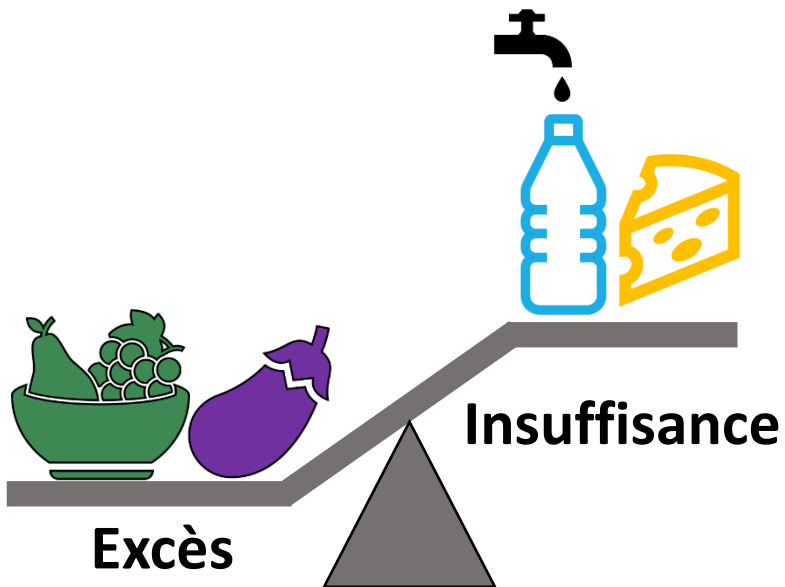
Les différentes causes d'hyperoxalurie



Les différentes causes d'hyperoxalurie

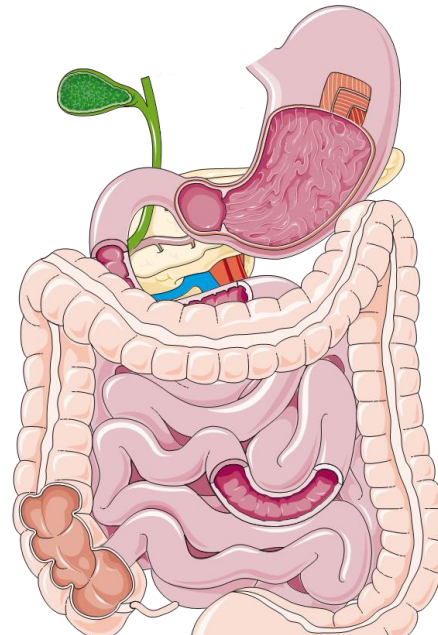
HYPEROXALURIE DIETETIQUE

Déséquilibre alimentaire



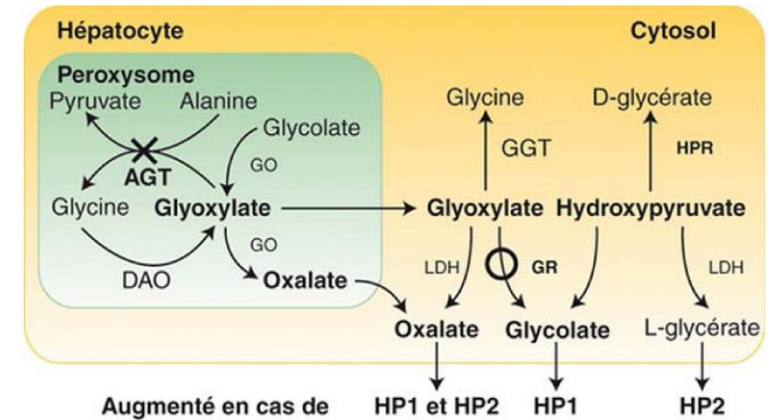
EXCÈS D'ABSORPTION L'hyperoxalurie entérique

Situation de malabsorption

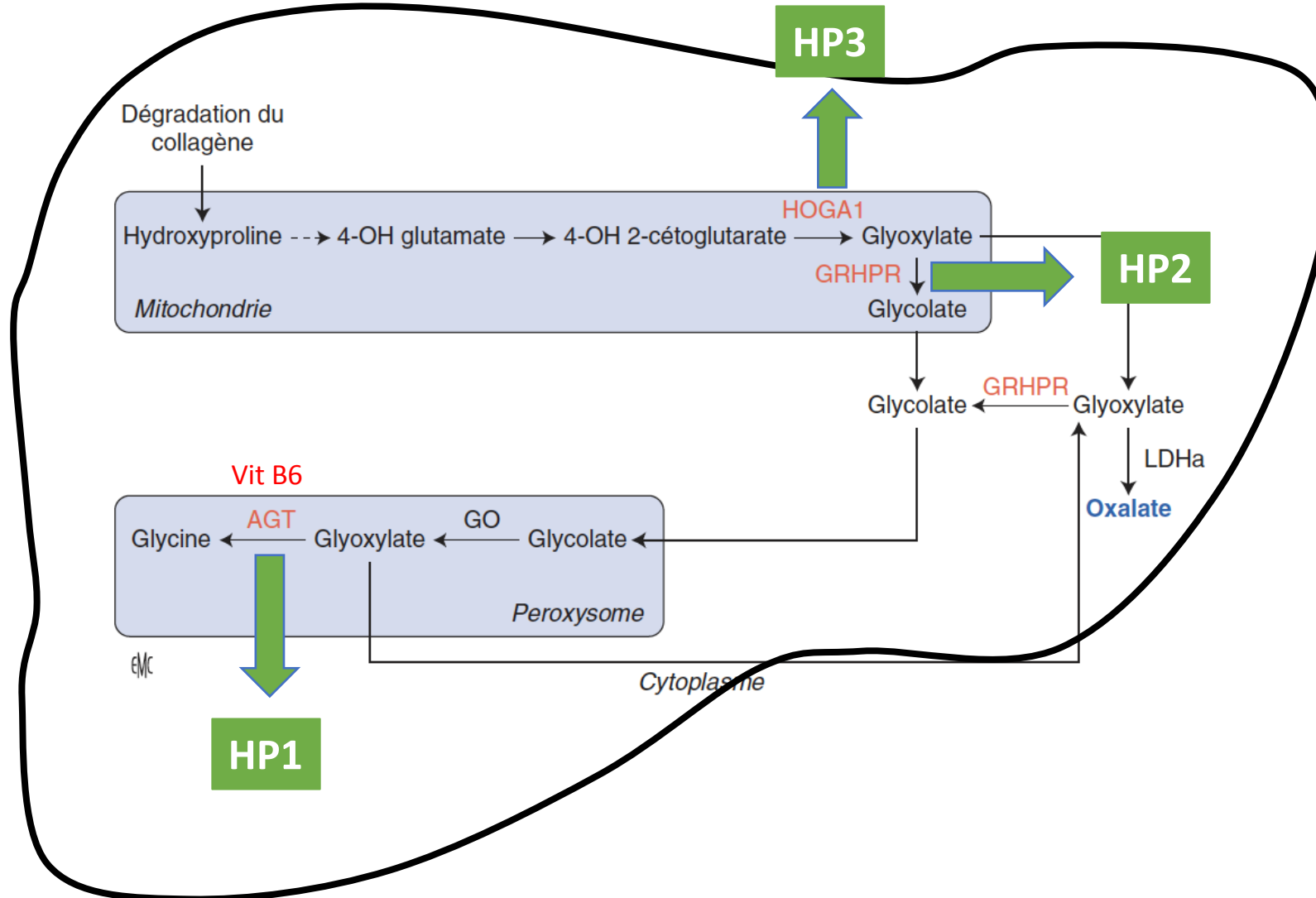


EXCÈS DE PRODUCTION L'hyperoxalurie primaire

Déficit enzymatique génétique



Les différentes hyperoxaluries primaires



Les différentes hyperoxaluries primaires

- **Maladie génétique autosomique récessive**
- Prévalence estimée: 3 pour 1 000 000 vs Prévalence attendue: 1 pour 58 000

	HP1	HP2	HP3
Age de début	Tous les âges mais majoritairement dans l'enfance	Tous les âges	Tous les âges
Présentation	Calculs oxalo-calcique néphrocalcinose insuffisance rénale	Calculs oxalocalciques	Calculs oxalocalciques
Gènes mutés	AGXT	GRHPR	HOGA1
Survie rénale à l'âge de 40 ans	40%	55%	95%
Risques	IRCT quasi 100%	IRCT 25% IRC 50%	IRCT exceptionnelle IRC 50%

Quand penser à une maladie génétique?

... Sur l'analyse du calcul

- Type Ic = hyperoxalurie primaire



- Type IVa2 = acidose tubulaire distale



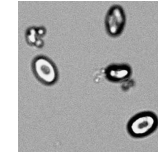
- Type V = cystinurie



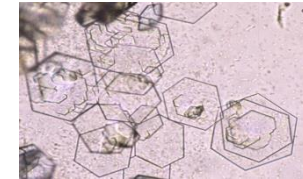
Images Michel Daudon

... Sur l'analyse de la cristallurie

- Whewellite



- Cystinurie



... Sur la radiologie

- Néphrocalcinose



Quand penser à une maladie génétique?... Sur les antécédents

- Début précoce de la lithiase avant 25-30 ans
- Consanguinité des parents
- Antécédents familiaux de lithiase chez les ascendants
- Calculs bilatéraux, multiples, récidivants
- Signes cliniques traduisant une atteinte de fonction des tubules rénaux
- Existence d'une insuffisance rénale débutante
- Cristaux d'oxalate dans des liquides biologiques
 - Signes extra-rénaux spécifiques (oculaires, auditifs, neurologiques, cutanés)

→ Bilan de 2^{ème} intention à réaliser

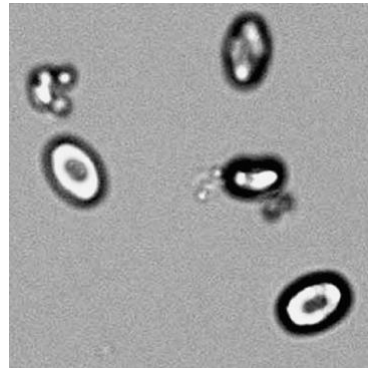
Hyperoxalurie primaire: comment faire un diagnostic?

Analyse du calcul

Ic



Cristallurie



Biologie

Bilan urinaire:

$U_{ox} > 0,7 \text{ mmol}/24\text{h}/1,73\text{m}^2$

$U_{ox}/U_{cr} > 0,10 \text{ mmol}/\text{mmol}$

Glycolaturie....

Oxalémie

Normale quand $DFG > 45 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Lyon (Dr Cécile Acquaviva)


Génotypage

Séquençage *AGXT*

Lyon (Dr Cécile Acquaviva)
Bordeaux

Le diagnostic: une histoire multi disciplinaire

Crise de colique Urgences 

 Retour à domicile n = 750

Fiche de suivi vers urologie

  **UROLOGIE**

 **IPA**

Appel des patients pour TRI

Cst uro semi-urgente à 1 sem

Cst uro à 1 mois
Vérification imagerie
Prescription bilan bio

Urétroscopie

LEC HEH

Persistance du calcul

Calcul éliminé


Si non fait
- Fuite dans le privé
- AT long pour les autres


 **IPA**

A 2 mois
Interprétation du bilan
conseils aux patients

 **IPA**

A 2 mois
Interprétation du bilan et
analyse du calcul
conseils aux patients

 **RCP**
En fonction du calcul

 **TELEexpertise**
easily Anomalies du bilan
Néphrologie et Exploration fonctionnelle rénale
(bilan de lithiase approfondi, bilan diététique approfondi)

A 6 ou 12 mois
Imagerie
Vérification du bilan

ETP

A 6 ou 12 mois
Imagerie
Vérification du bilan

 **IPA**

Prise en charge individualisé et spécialisé
Surveillance et adaptation des traitements

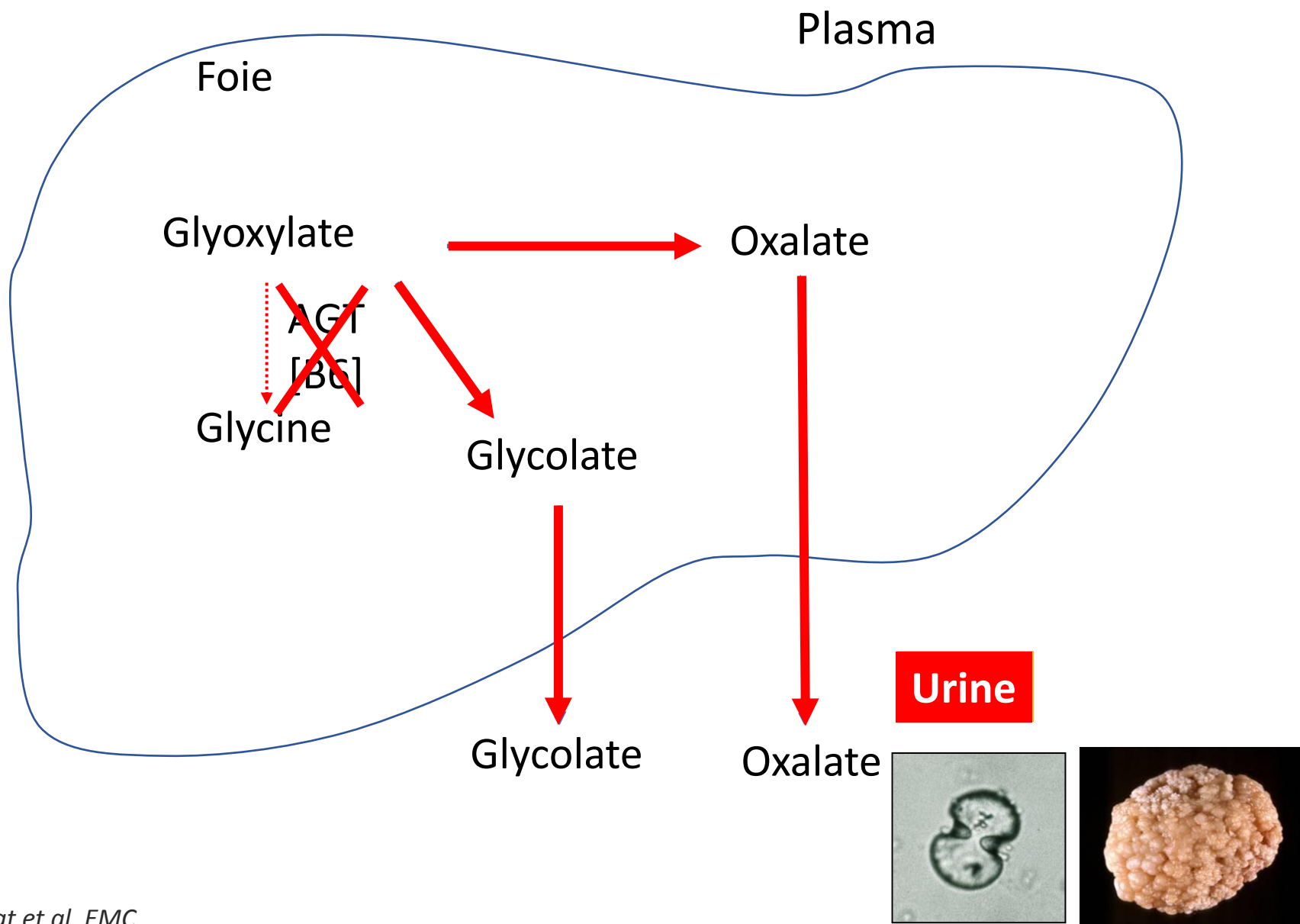
ETP

 **IPA**
Diagnostic éducatif

 **MOCA**
Trajet du calcul
Prescription
bilan
débrouillage

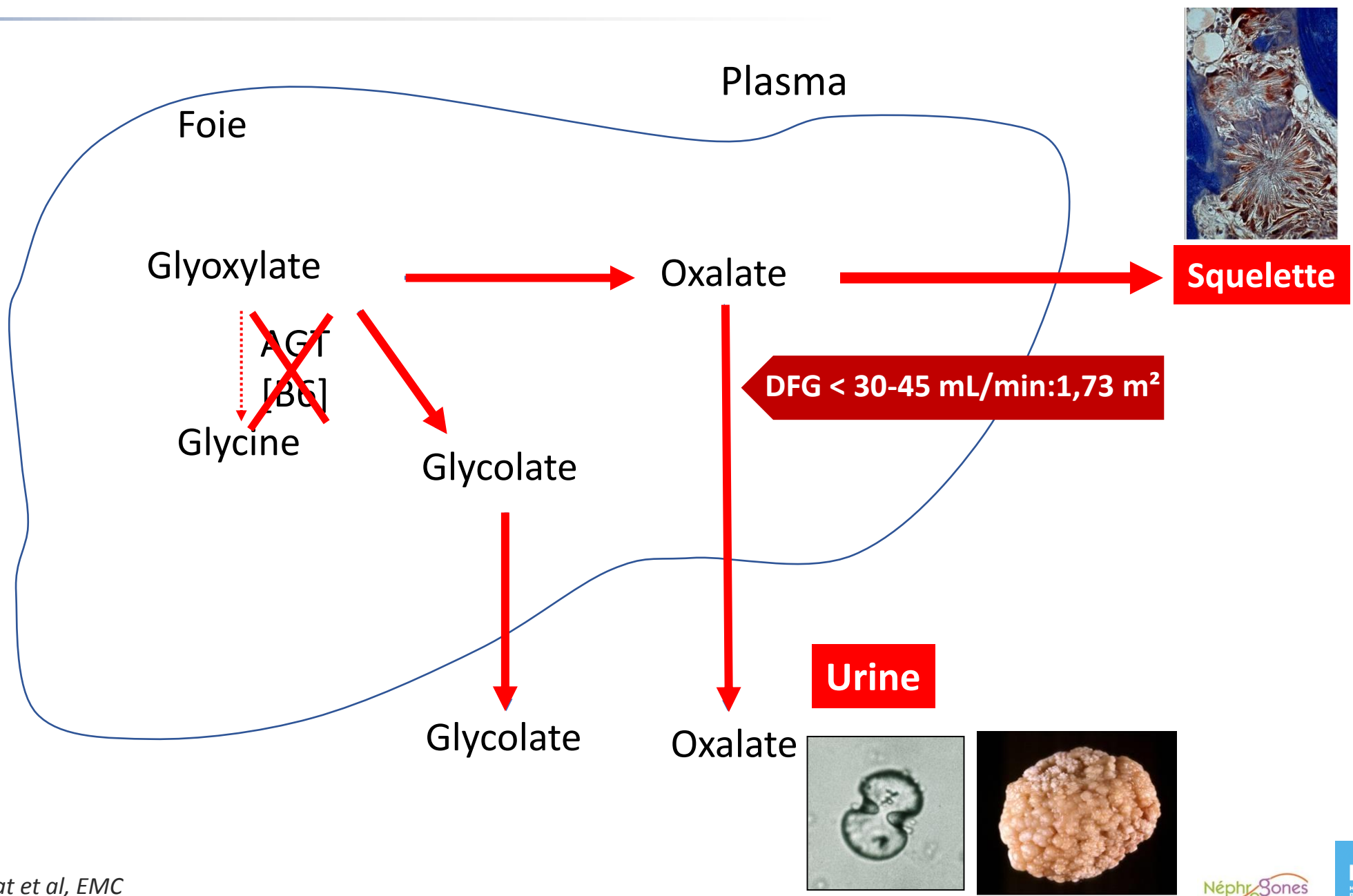
 **IPA**
 **IPA**
Diagnostic éducatif

Evolution naturelle de l'HP1: stade 1



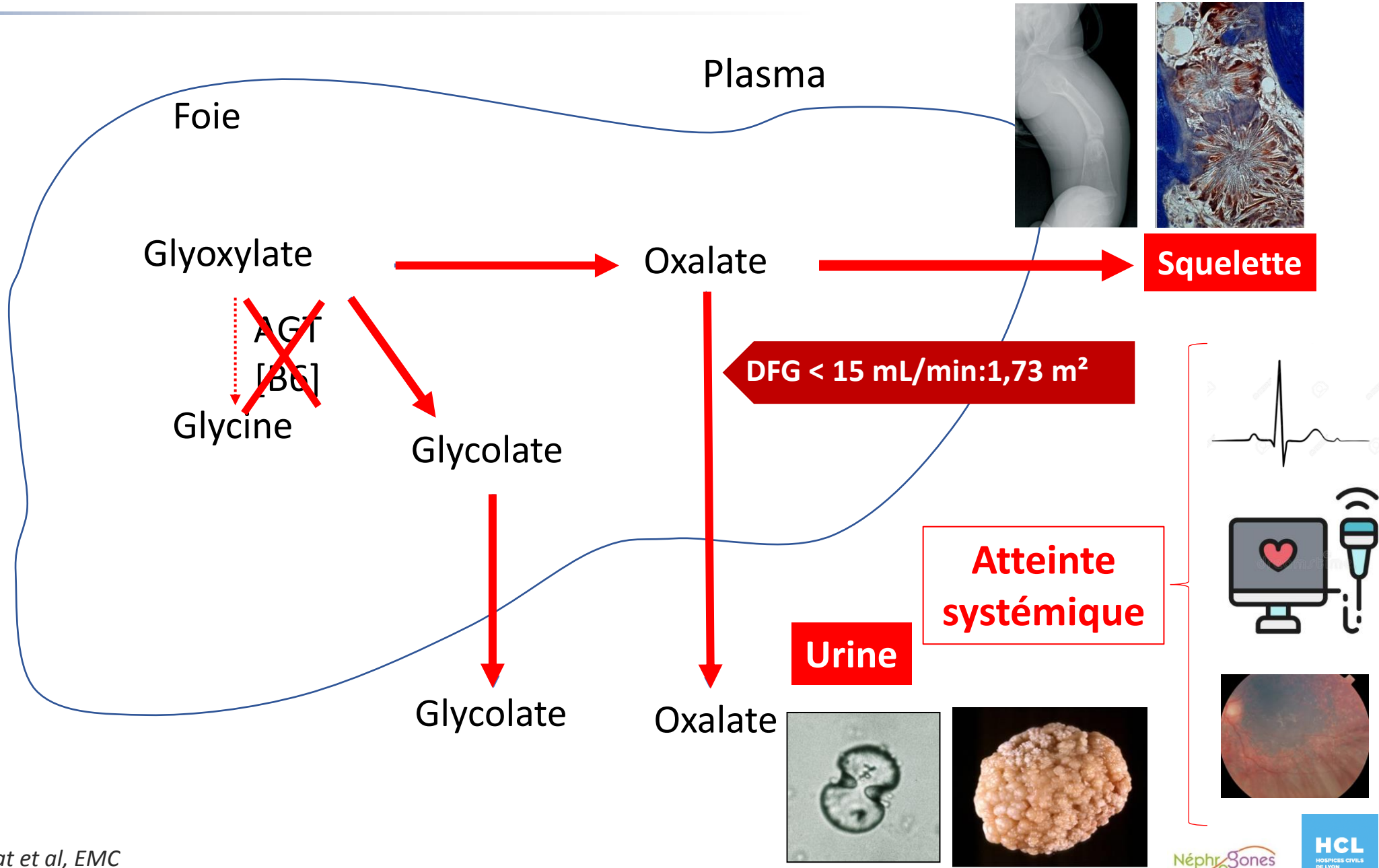
Cochat et al, NEJM, 2013; Cochat et al, EMC

Evolution naturelle de l'HP1: stade 2



Cochat et al, NEJM, 2013; Cochat et al, EMC

Evolution naturelle de l'HP1: stade 3



Cochat et al, NEJM, 2013; Cochat et al, EMC

La prise en charge thérapeutique avant l'avènement des SiRNA



- Hyperhydratation: 3L/m²
- Sur tout le nycthémère

- Vitamine B6 (Pyridoxine)
 - Débuter à 5 mg/kg par jour sans dépasser 20 mg/kg/j
 - Objectif: Diminuer l'excrétion urinaire d'oxalate d'au moins 30%



- Inhibiteurs de cristallisation: citrate de potassium per os
- Attention au potassium !

Mutation

p.Gly170 Arg

p.Ile244Thr

c.33dupC

p.Arg122Stop

p.Phe152Ile

Autres

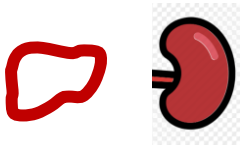
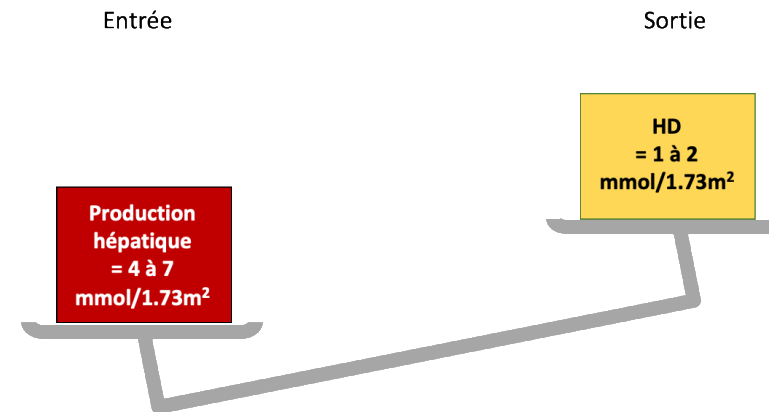
La prise en charge thérapeutique avant l'avènement des SiRNA



- Prise en charge des calculs par un urologue expérimenté
- Privilégier les techniques endoscopiques mini/microinvasives

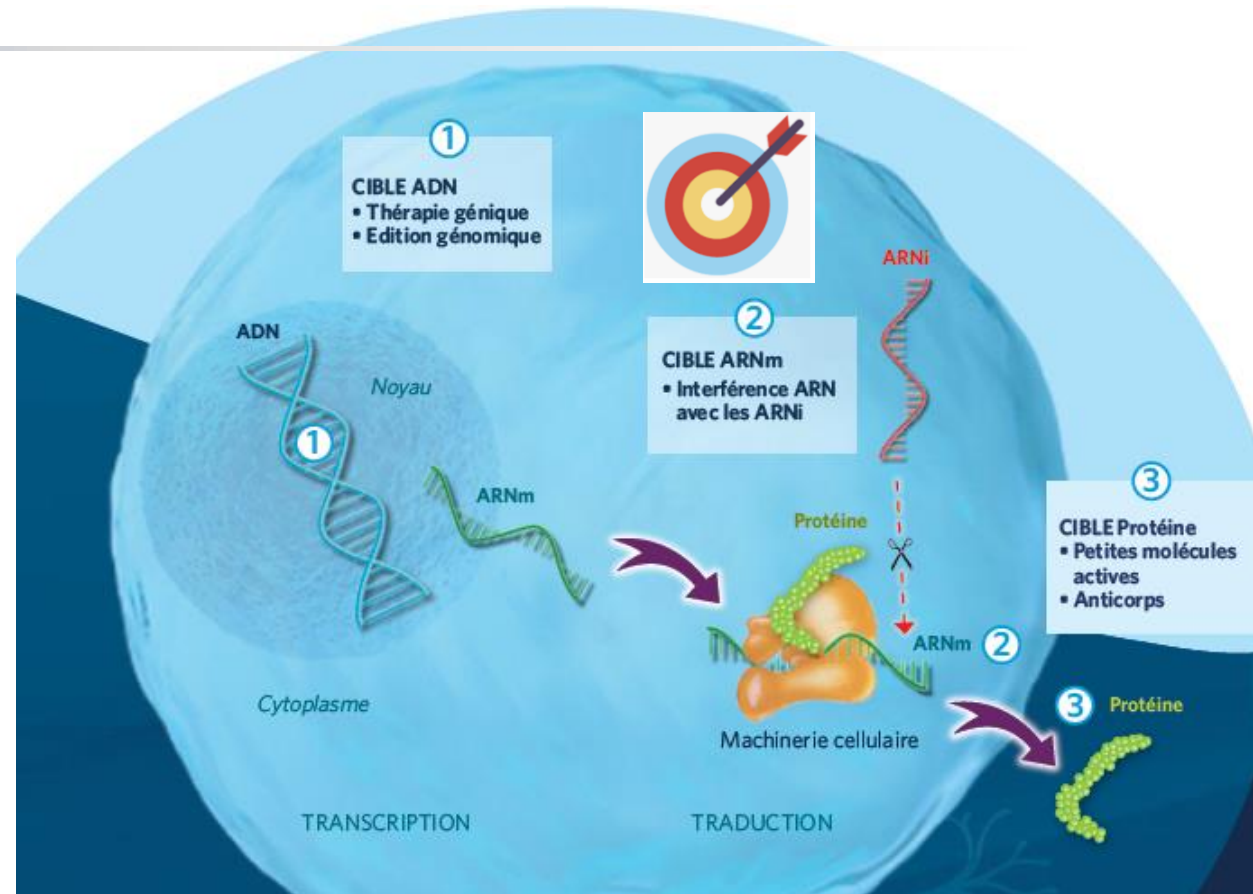


- Traitement de suppléance: prioriser l'hémodialyse quotidienne



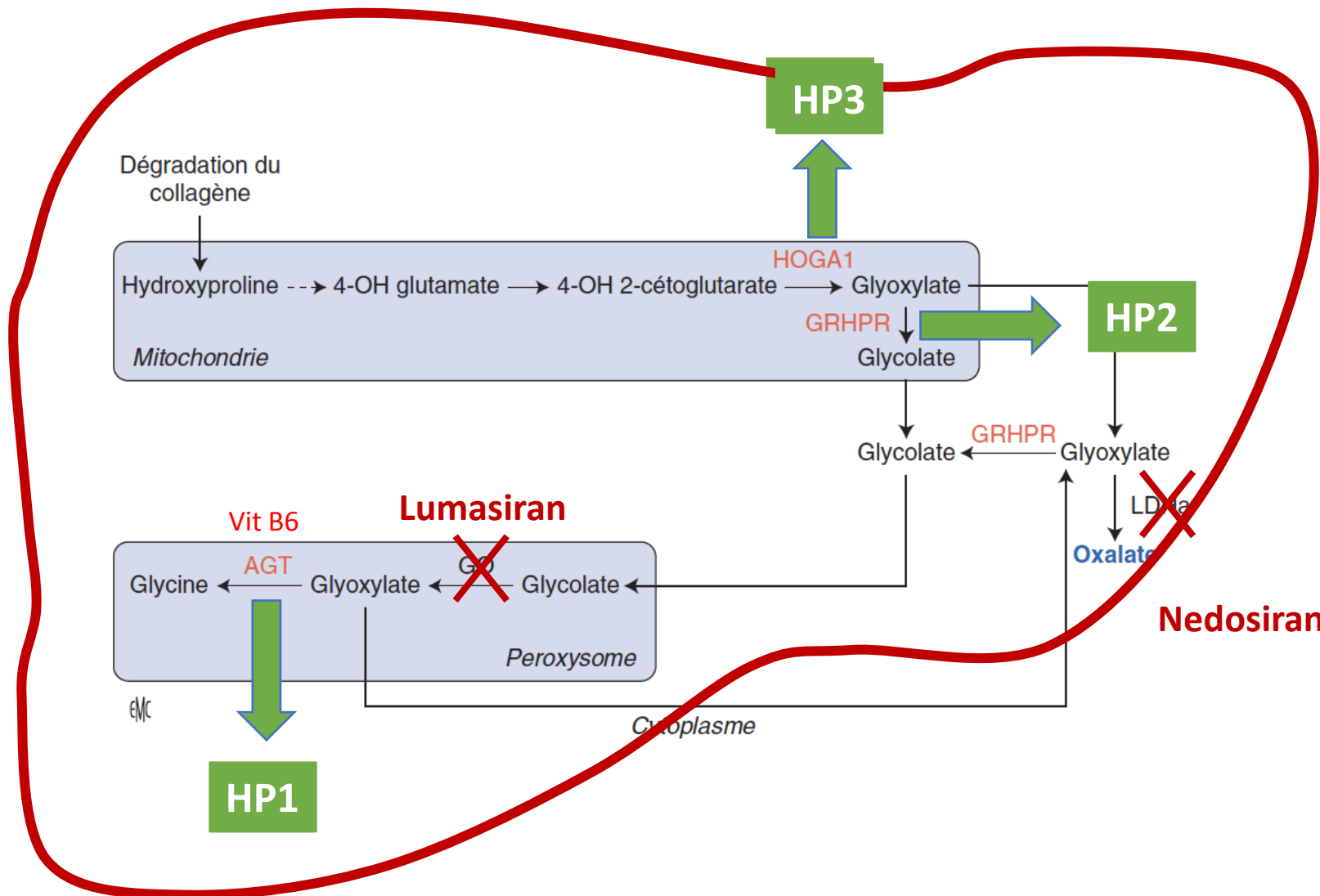
- Transplantation foie/rein séquentielle ou dans le même temps

L'ARN interférent



L'ARNi cible l'ARNm et donc diminution la synthèse protéique du gène cible initial

L'ARNi dans l'hyperoxalurie primaire



1. ARNi: cible l'ARNm complémentaire de l'enzyme à dégrader

2. Cibler uniquement l'hépatocyte

Conjugué GalNAc-pARNi

• Entité chimique unique
 • Ligand GalNAc lié à un pARNi modifié
 • Ciblage efficace du foie
 • Administration SC
 • Validé cliniquement

L'ARNi dans l'hyperoxalurie primaire

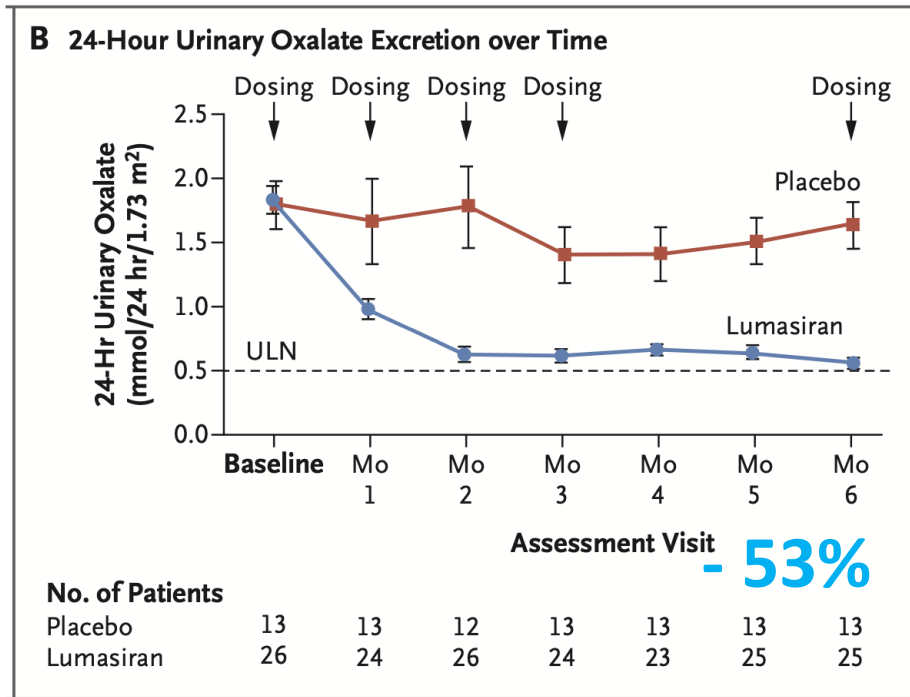
- Bloqueur de la synthèse de la glycolate oxidase: uniquement pour les PH1: **Lumasiran**
- Bloqueur de la synthèse de la lactate déshydrogénase, sur la voie finale commune: **Nedosiran**

→ **Objectif:** diminuer la production d'oxalate par le foie et **éviter la transplantation hépatique**

Les études : LUMASIRAN

■ LUMASIRAN (HP1): ILLUMINATE A

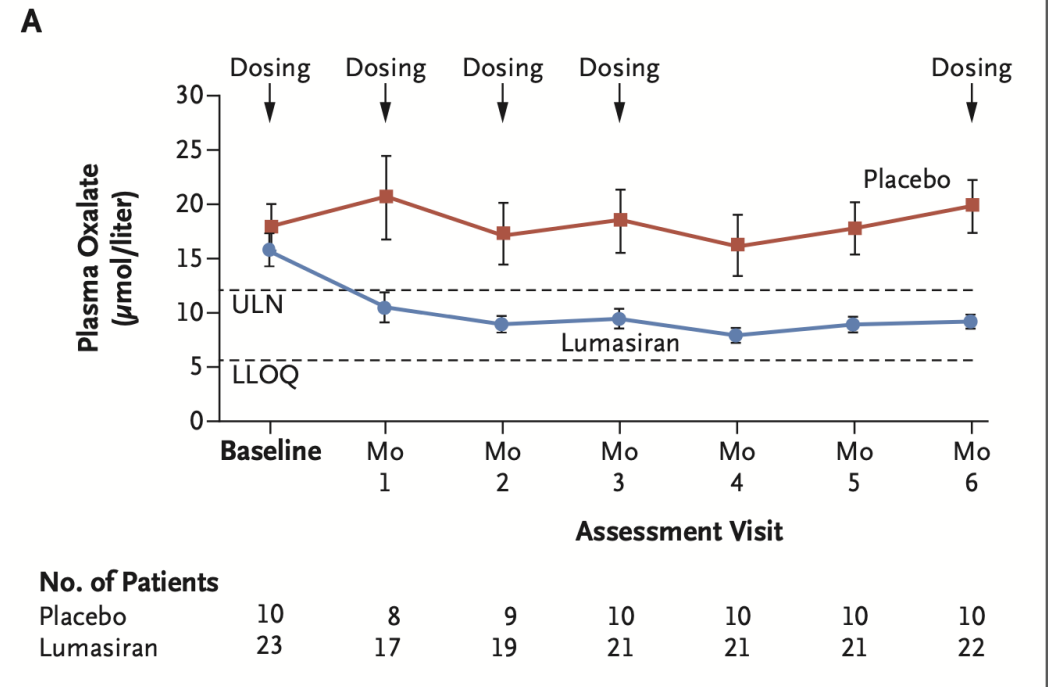
- ✓ 39 patients (26 sous Lumasiran vs 13 placebo)
- ✓ DFG moyen 83 vs 79 mL/min/1,73m²
- ✓ 54 % enfant vs 61 %



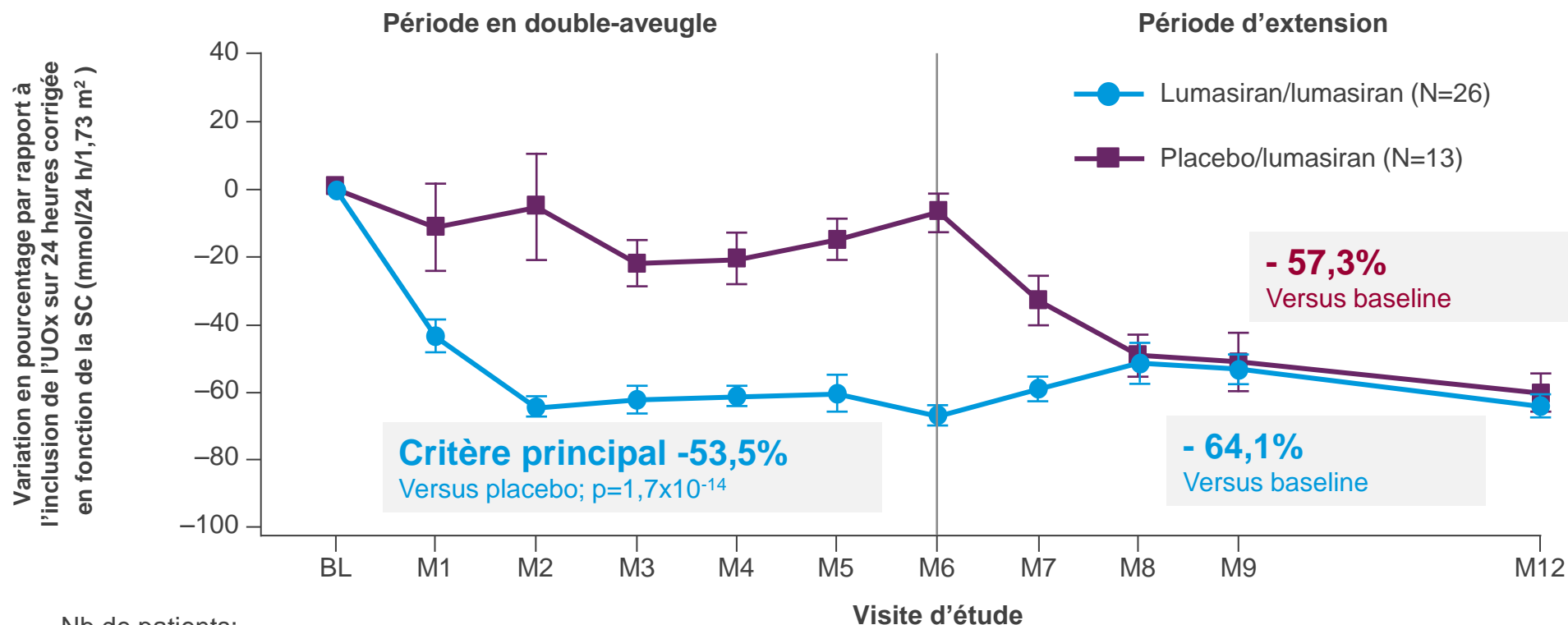
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1



ILLUMINATE-A Période d'extension : variation en pourcentage du taux d'oxalate urinaire sur 24 heures







Data cut-off: 1 May 2020. Data in the graph are means \pm SEM.
 BSA, body surface area; M, Mois; SEM, standard error of mean; UOx, urinary oxalate.
 McGregor T et al. OxalEurope Meeting 2020. Presentation.

Les études en cours: LUMASIRAN

- ✓ **LUMASIRAN (ILLUMINATE-B)** : Patients < 6 ans
- ✓ **LUMASIRAN (ILLUMINATE-C)** en IRC avancée et HD

Comment prescrire le Lumasiran ?

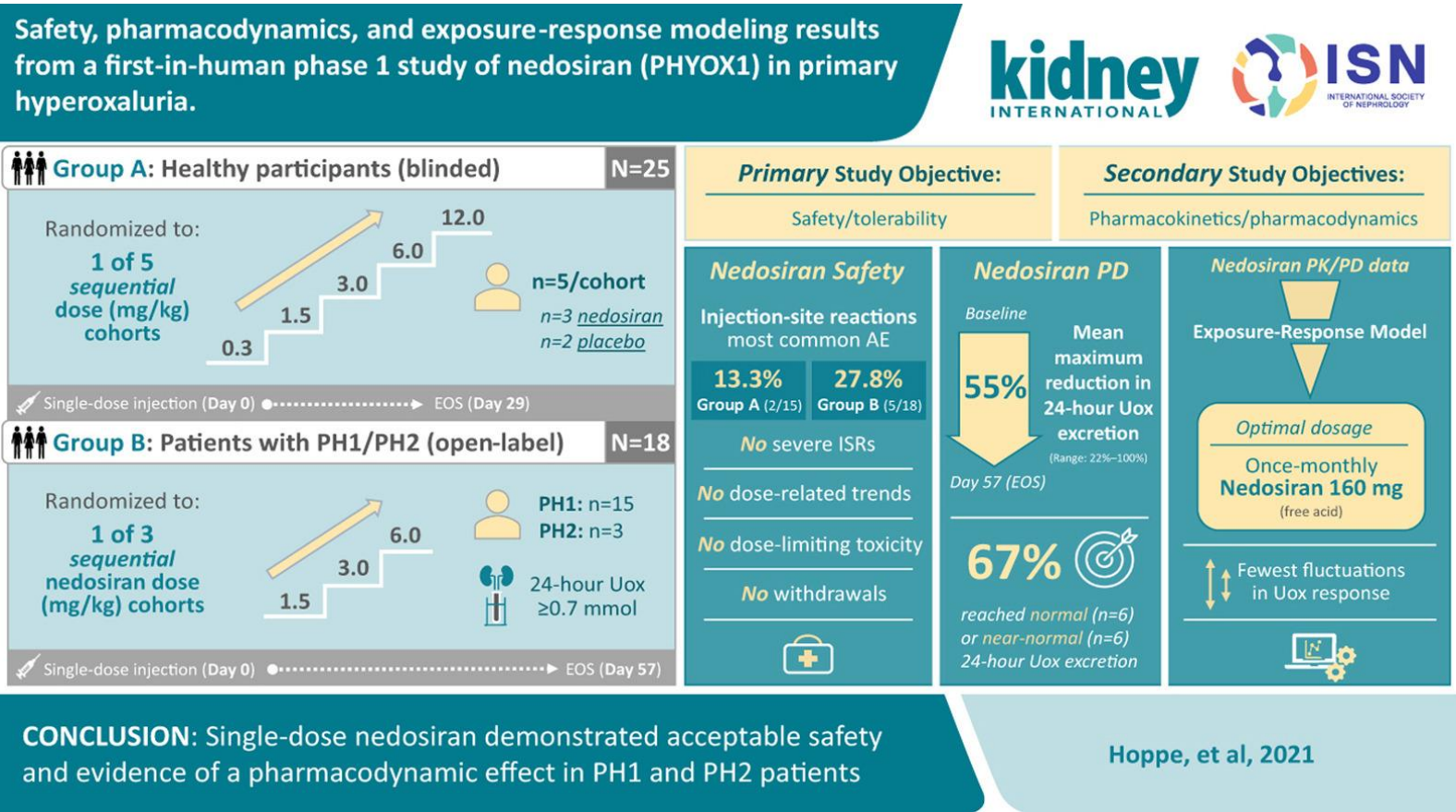
- OXLUMO® 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable (lumasiran), injection sous-cutanée, a été **approuvé par l'EMA le 19 novembre 2020**.
- La Commission de Transparence considère que OXLUMO® (lumasiran) est un traitement de première intention dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 chez les patients de tous âges. Il est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.
- Médicament soumis à **prescription hospitalière**.
- Prescription réservée aux spécialistes en **néphrologie et en pédiatrie**.

Poids ≥ 20 kg	DOSE DE CHARGE 3.0 mg/kg par mois pendant 3 mois			DOSE DE MAINTENANCE (3 ^e mois et après) 3.0 mg/kg par mois							
	Mois	J0	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Mois 7	Mois 8	Mois 9
											

Les études en cours: NEDOSIRAN

✓ NEDOSIRAN (HP1, HP2) PHYOX1

- ☐ Cohorte A pour test de sécurité, pharmacodynamique et pharmacocinétique
- ☐ Cohorte B: Etude ouverte de patients PH1 ou PH2 avec différentes doses (1,5 – 3 – 6 mg/kg) SC



Hoppe, Kidney international, 2022

Les études en cours: NEDOSIRAN

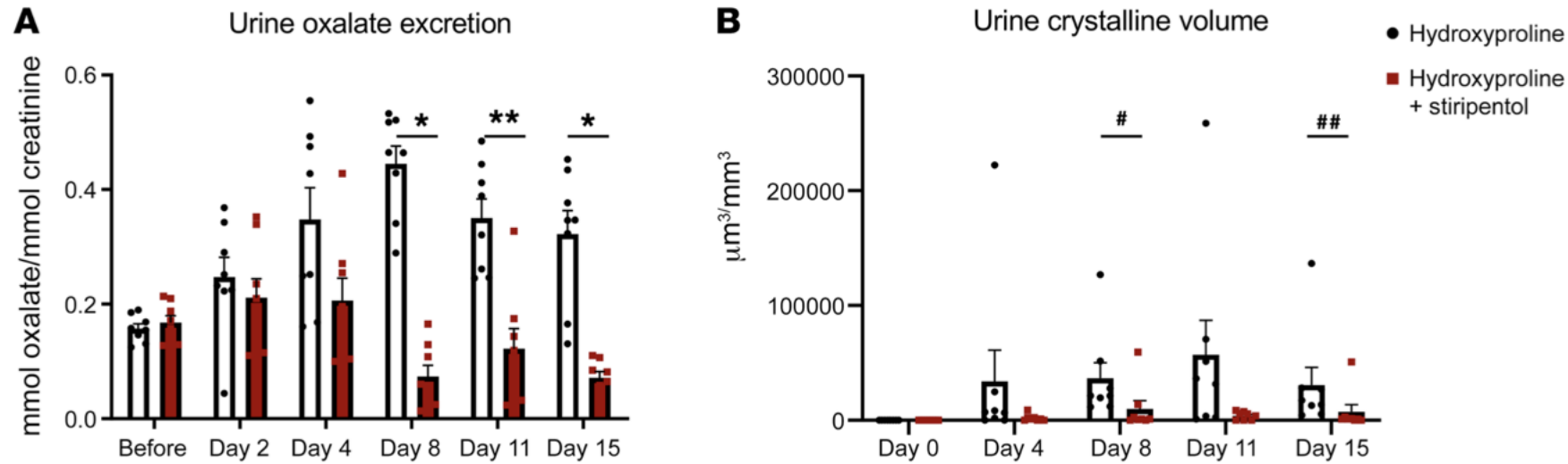
✓ NEDOSIRAN (HP1, HP2) PHYOX2

PO2538 Poster kidney Week nov 2021

- Design:
 - Etude vs placebo, double aveugle, multicentrique pour évaluer efficacité, sécurité et tolérance du nedosiran sur 6 mois de patients âgés de plus de 6 ans
- Patients:
 - PH1 (29 patients) et PH2 (6 patients) -- 23 Nedosiran et 12 placebo
 - DFG moyen 89.5 ± 37.5 mL/min/1.73 m² nedosiran vs 82.0 ± 30 mL/min/1.73 m² placebo
- Résultats
 - **- 57 % de réduction de l'oxalurie des 24h pour le nedosiran vs placebo** (p<0.0001).
 - 50% des participants avaient une oxalurie normale à J90 dans le groupe nedosiran (0% groupe placebo) (p=0.0025)
 - PH2 cohort (5 nedosiran, 1 placebo): 2/5 participants ont eu une réduction de l'Ox entre D90 and D180.
- Effets secondaires principaux: rougeur au point d'injection

Autres alternatives ? Le stiripentol

✓ Stiripentol : Etude in vitro et in vivo chez le rat

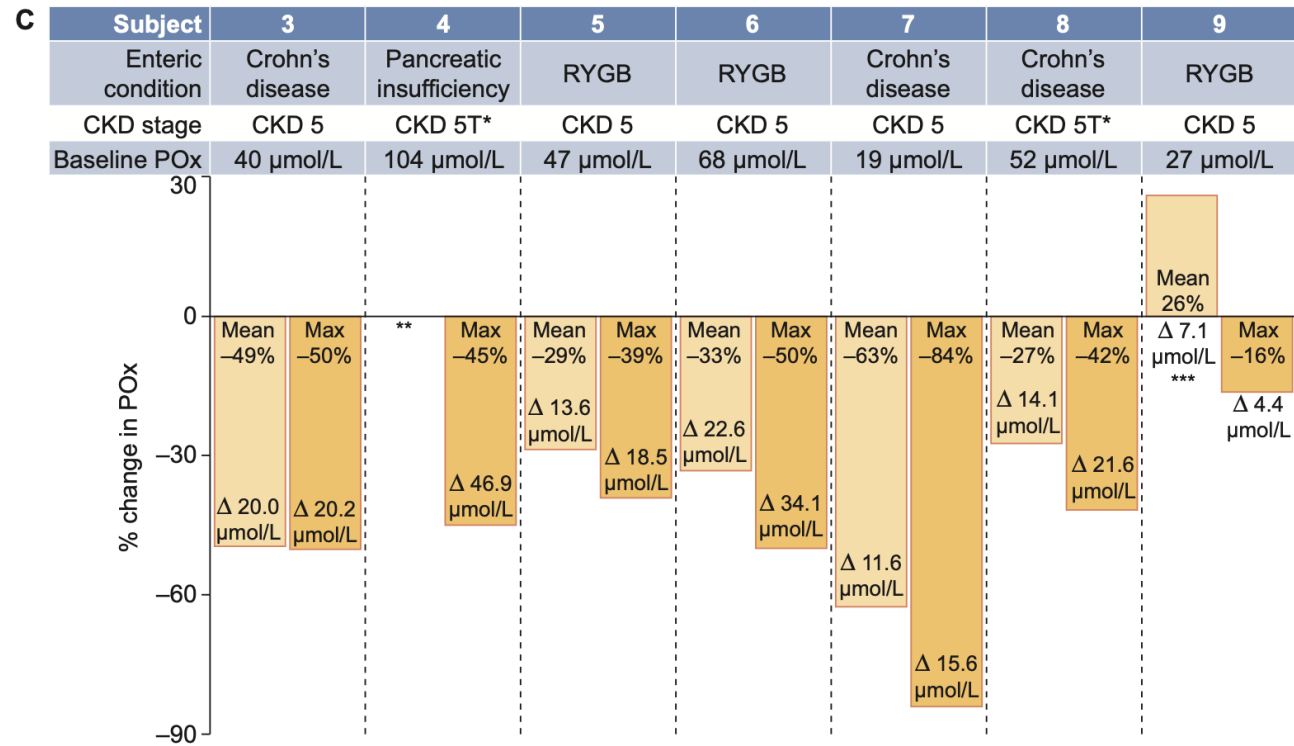


Le Dudal, JCI, 2019

✓ Essai clinique en cours: NCT03819647: Evaluation of the Efficacy of Stiripentol (Diacomit) as Monotherapy for the Treatment of Primary Hyperoxaluria

Autres alternatives ? Reloxaliase

- ✓ Reloxaliase = oxalate decarboxylase
- ✓ Etude pilote
- ✓ catalyse la conversion de l'oxalate en dioxyde de carbone



Pfau, NDT, 2011

Hyperoxalurie entérique
eGFR < 45 mL/min/1.73m²
Pox > 5 µmol/L

→ Essai de phase 3 qui vient de s'arrêter à l'analyse intermédiaire

Algorithme

eGFR > 90
mL/min/1.73m²

??

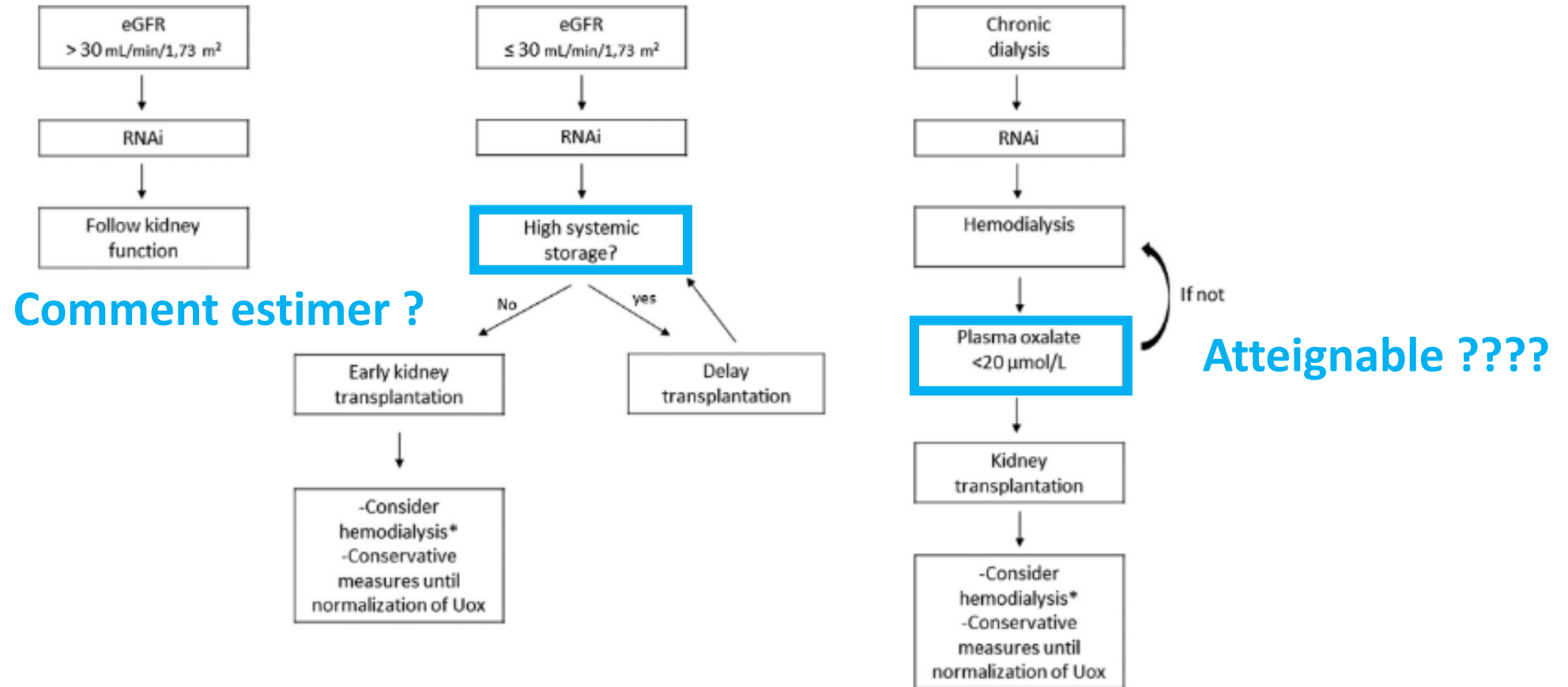


Figure 3. New strategies for management and kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1 patients with chronic kidney disease in the era of RNA interference (RNAi) drugs. *If delayed graft function and/or important systemic involvement. eGFR, estimated glomerular filtration rate; Uox, urine oxalate concentration.

Comment estimer la surcharge oxalique?

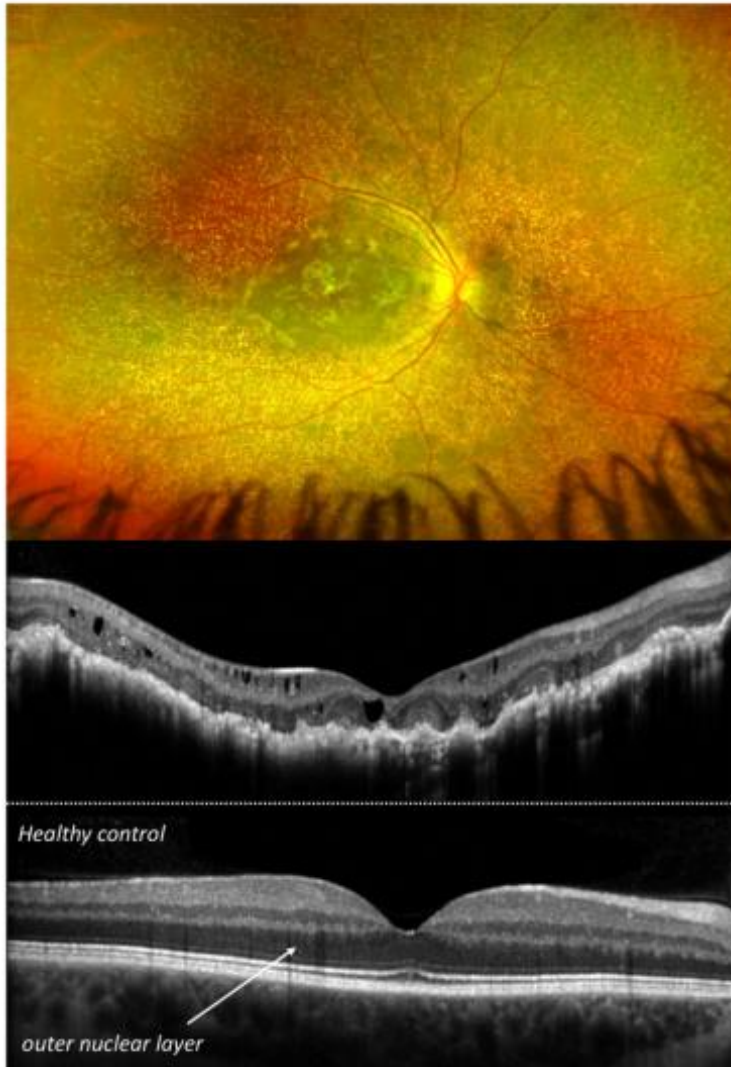
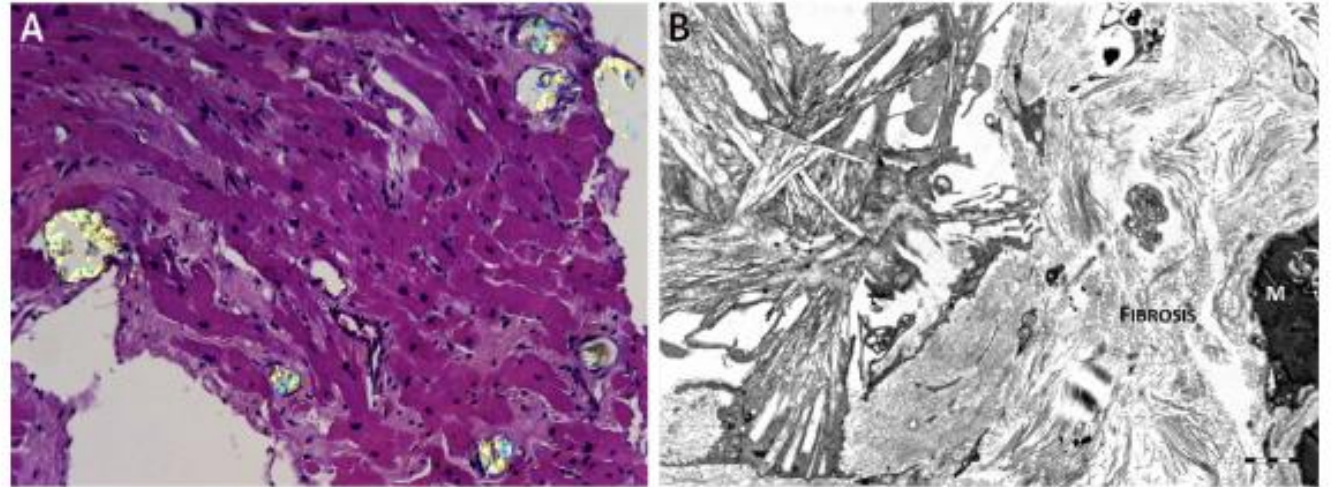


FIGURE 1: Pseudo-colour fundus image (top) and optical coherence tomography (OCT) (middle) of an infantile primary hyperoxaluria type 1 patient with severe retinal alterations and oxalate deposits. For comparison, OCT of a healthy control is shown (bottom).

Birtel, NDT, 2022

FIGURE 1 Oxalate Crystals in Light and Electron Microscopy



(A) Hematoxylin and eosin staining: the endomyocardial biopsy shows multiple clusters of oxalate crystals that exhibit spontaneous birefringence on light microscopy. The ultrastructural study (B) demonstrates the crystal aggregation of oxalate. M – myocyte.

Di Toro, JACC, 2021

Bilan extensif

Bilan ophtalmo

Bilan cardiaque

Bilan osseux → biopsie osseuse ?

Bilan vasculaire/neurologique

En conclusion

- L'hyperoxalurie primaire est une maladie génétique rare mais sévère
- N'oublions pas les fondamentaux !
 - Diurèse
 - Pyridoxine
 - Objectif oxalurie < 250 umol/L
- Changement de paradigme dans la prise en charge avec l'apparition des SiRNA
- Très bons résultats des nouveaux traitements
- Lumasiran maintenant disponible
- Stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient

Hyperoxalurie primaire problème diagnostique ou thérapeutique ?



ORKid FILIÈRE ORPHAN
KIDNEY
DISEASES

Pour info contacter: lisa.condamine@chu-lyon.fr