



HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Un livret pour les patients
et leurs familles

AIRG
France

www.airg-france.org

Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients ou les parents d'enfants atteints d'un des trois types d'Hyperoxalurie primitive.

Après avoir informé sur les caractéristiques générales des Lithiases, et particulièrement des Lithiases d'origine génétique, ce livret détaille les aspects cliniques des Hyperoxaluries primitives, leurs conséquences sur les reins et sur l'ensemble de l'organisme ainsi que les différents points de la prise en charge thérapeutique et urologique permettant d'éviter la récurrence de calculs et la survenue de l'oxalose. Il explique les caractéristiques de leur transmission héréditaire et tente de préciser les mécanismes qui contribuent à la formation des calculs. Ces explications doivent permettre de comprendre les raisons du seul traitement curatif, la transplantation du foie et du rein dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Ce livret a pour ambition de donner aux patients, aux parents s'il s'agit d'enfants, une information claire, complète et loyale. Bref, les repères utiles :

- pour vivre avec une Hyperoxalurie primitive ;*
- pour comprendre la nécessité des recommandations et d'une surveillance fréquente, régulière et ininterrompue ;*
- pour faciliter le dialogue entre les patients, les parents, et les enfants eux-mêmes d'une part et les équipes soignantes d'autre part.*

La rédaction de ce livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépourvue de termes trop spécialisés¹ pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardu certains chapitres. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur néphrologue ou leur urologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être.

Quelques mots des rédacteurs : néphrologues, urologues, généticien(ne)s, diététicien(ne)s impliqués durablement dans la médecine d'enfants ou d'adultes, ils ont en commun une longue expérience du suivi des patients atteints d'Hyperoxalurie primitive. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie en France et dans l'ensemble du monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité ce livret et assure sa diffusion, milite depuis plus de 25 ans pour diffuser les savoirs et favoriser la solidarité auprès des patients et le soutien à la recherche dans les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

1. Les termes techniques sont expliqués dans le Lexique à la fin du livret.

SOMMAIRE

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES
SUR LES REINS ET LES VOIES URINAIRES 7

Les reins

Les voies urinaires

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LE FOIE 13

Le foie normal

Ses fonctions

La régénération hépatique

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE 17

Les supports de l'information

La transmission dans les familles

A. DONNÉES GÉNÉRALES SUR LES LITHIASES URINAIRES

QU'EST-CE QU'UNE LITHIASSE ? 32

COMMENT SE FORMENT LITHIASSE URINAIRE
ET NÉPHROCALCINOSE ? 33

Circonstances de survenue de la lithiasse urinaire

La cascade d'événements nécessaires à la formation de calculs

La néphrocalcinose

Néphrocalcinose et lithiasse

QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASSE URINAIRE ? 42

Circonstances de découverte

Quand évoquer l'origine héréditaire d'une lithiasse ?

AFFIRMER LA LITHIASSE URINAIRE. RECHERCHER SA CAUSE 46

Imagerie

Interrogatoire

Examens biologiques

Quelques données sur les examens urinaires

ANALYSE DES CALCULS	53
Etude morphologique	
Analyse physico-chimique des constituants	
PRISE EN CHARGE DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE	57
C'est une urgence. Conduite pratique	
Traiter la douleur	
Les boissons	
Prise en charge médicale après la crise	
Recommandations aux patients	
PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA LITHIASE URINAIRE	64
PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE D'UNE LITHIASE	65
Surveiller le calcul. Préparer le patient	
Lithotritie extra-corporelle	
Urétéroscopie. Urétéronoscopie souple	
Néphrolithotomie percutanée	
Le suivi	

B. LES HYPEROXALURIES PRIMITIVES

LES DIFFÉRENTES FORMES D'HYPEROXALURIES	73
Les Hyperoxaluries primitives	
Les Hyperoxaluries secondaires	
LES ANOMALIES RESPONSABLES	77
Généralités	
Les différentes anomalies	
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE HYPEROXALURIE PRIMITIVE	84
L'Analyse des calculs	
La Cristallurie	
Le diagnostic biochimique	
Le diagnostic génétique	
L'étude enzymatique	
Le diagnostic chez les patients en insuffisance rénale terminale, dialysés ou transplantés	

QU'EST-CE QUE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 ? 89

ASPECTS CLINIQUES DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 93

Aspects cliniques révélateurs
Évolution vers l'insuffisance rénale
Surveillance

ATTEINTES EXTRARÉNALES DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 99

Os et articulations
Moelle osseuse
Œil
Cœur
Vaisseaux sanguins
Peau
Thyroïde
Autres localisations

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I 108

Le traitement conservateur
La prise en charge du petit enfant et du nourrisson
Juger de l'efficacité du traitement conservateur
Situations particulières
La prise en charge lorsque l'insuffisance rénale progresse
La vie quotidienne
La grossesse
La prise en charge des apparentés à risque

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DE L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 139

Ses particularités

TRANSPLANTATION D'ORGANES DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE 1 142

La transplantation foie-rein
La transplantation rénale isolée
La transplantation hépatique isolée « préemptive »
Généralités sur la transplantation d'organes

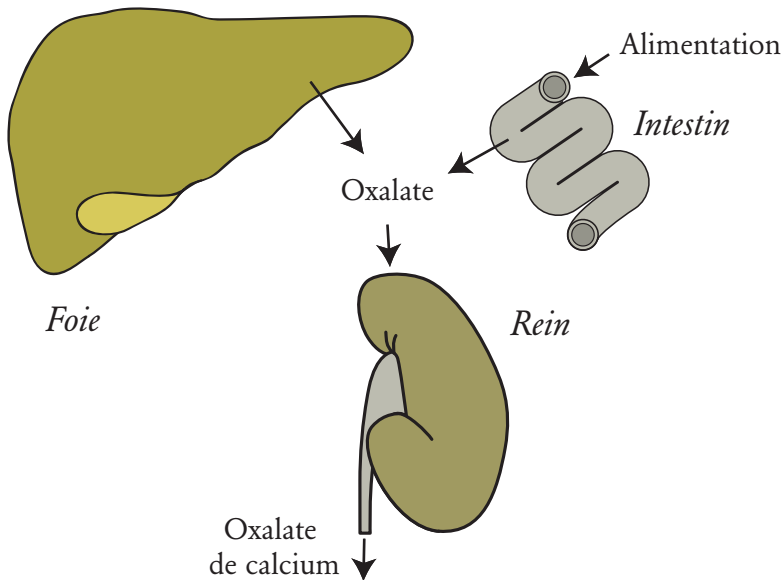
PLACE DE LA DIALYSE DANS L'HYPEROXALURIE PRIMITIVE DE TYPE I	159
HYPEROXALURIES PRIMITIVES DE TYPE 2 ET 3	163
Hyperoxalurie primitive de type 2	
Hyperoxalurie primitive de type 3	
GÈNES, DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE, DIAGNOSTIC PRÉNATAL	166
La transmission dans les familles	
Gènes, protéines et mutations	
Le diagnostic génétique en pratique	
La prise en charge des apparentés asyptomatiques à risque	
Le diagnostic prénatal	
Le diagnostic pre-implantatoire	
PARTICULARITÉS DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT	174
ET LA RECHERCHE ?	178
Transplantation hépato-rénale	
Greffes d'hépatocytes	
Thérapie génique	
Perspectives pharmacologiques	
ANNEXES	188
Fonction rénale	
Encadrement juridique du diagnostic génétique en France	
Encadrement juridique du diagnostic prénatal en France	
Encadrement juridique de la transplantation en France	
Encadrement juridique de la scolarisation de l'enfant atteint de maladie chronique en France	
LEXIQUE	201
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	213

LES DIFFÉRENTES FORMES D'HYPEROXALURIE

Quelles sont les causes de l'hyperoxalurie ?

Augmentation de l'élimination d'oxalate dans les urines.

L'oxalate est un déchet métabolique et sa principale voie d'excrétion est le rein. Il se lie avec le calcium pour former de l'oxalate de calcium, très peu soluble dans les urines. Son élimination excessive dans les urines provoque la formation de calculs dans les reins et les voies urinaires.



L'oxalate normalement éliminé par les urines a une double origine, exogène c'est-à-dire apporté par l'alimentation et endogène c'est-à-dire synthétisé dans le foie. La production endogène est la principale source de l'oxalate éliminé par les urines.

Quelles sont les causes de l'hyperoxalurie ?

L'élimination excessive d'oxalate de calcium dans les urines peut être la conséquence :

- de la production excessive d'oxalate due à une anomalie héréditaire de l'un des trois enzymes dont le déficit est responsable d'une Hyperoxalurie primitive (sujet de ce livret) ;
- d'une maladie acquise ou d'une intoxication, responsables d'une Hyperoxalurie secondaire.

LES HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Jusqu'à présent, trois types sont connus.

Ce sont des maladies lithiasiques (c'est-à-dire produisant des calculs rénaux) chroniques, généralement sévères¹.

Ce sont des maladies héréditaires. Leur transmission dans les familles est autosomique récessive et donc favorisées par la consanguinité. Elles sont dues respectivement à des mutations de l'un des gènes codant pour des enzymes participant au métabolisme de l'oxalate.

Ce sont des maladies rares (1 naissance sur 120.000 en France).

Hyperoxalurie primitive de type¹

C'est la forme d'Hyperoxalurie primitive la plus fréquente (85% des patients).

C'est la forme la plus sévère, évoluant toujours (en l'absence de traitement) vers l'insuffisance rénale terminale.

C'est la plus sévère de toutes les maladies lithiasiques en raison de la survenue, lorsque les reins ne peuvent plus assurer leur fonction d'épuration :

- d'une néphrocalcinose et de lithiases, l'oxalate de calcium se déposant dans les reins ;
- d'une oxalose systémique, l'oxalate de calcium se déposant dans la quasi totalité des organes et tissus.

Le déficit enzymatique responsable a fait l'objet de nombreuses études et est maintenant bien compris.

1. En France, l'Hyperoxalurie primitive est une affection de longue durée (ALD) nécessitant un traitement prolongé ouvrant droit à la prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie (mais seulement pour les soins et les traitements en lien avec la maladie). Lors de l'établissement du protocole de soins ouvrant droit à la prise en charge, le médecin doit cocher la case « ALD 30 liste ». En effet, l'Hyperoxalurie primitive est reconnue au titre des « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ».

Hyperoxalurie primitive de type 2

Elle est plus rare que la précédente (5% des patients en Europe, davantage en Asie). L'évolution est plus lente et moins sévère que la précédente, mais la maladie peut évoluer vers l'insuffisance rénale. L'anomalie génétique et le déficit enzymatique sont maintenant identifiés.

Hyperoxalurie primitive de type 3

L'anomalie génétique responsable n'a été que récemment identifiée. Elle est plus fréquente que l'Hyperoxalurie primitive de type 2 en Europe (10% des patients). Jusqu'à présent l'insuffisance rénale n'a été qu'exceptionnellement rapportée.

LES HYPEROXALURIES SECONDAIRES

Une Lithiase avec hyperoxalurie peut survenir dans différentes situations pathologiques. La quantité d'oxalate éliminée dans les urines est souvent moindre que dans les Hyperoxaluries primitives. L'évolution peut cependant être sévère, progressant parfois vers l'insuffisance rénale terminale.

Hyperoxalurie par apports alimentaires excessifs en oxalates

Les erreurs alimentaires importantes sont rarement mises en cause. Les apports alimentaires comme la rhubarbe ou de grandes quantités d'épinards peuvent être une source importante d'oxalate pour l'organisme. Les autres végétaux classiquement riches en oxalate sont l'oseille, les bettes, les caramboles, le thé et les fruits secs (noix diverses). Le cacao, notamment sous forme de chocolat noir est une source alimentaire majeure d'oxalate dans les pays occidentaux. Enfin, les comprimés de vitamine C représentent une source indirecte d'oxalate. Normalement, l'oxalate présent dans le tube digestif est réabsorbé par la paroi de l'intestin et passe ensuite dans le sang. La faible quantité d'oxalate alimentaire effectivement absorbée par l'intestin est le fruit de deux facteurs, d'une part la présence d'*Oxalobacter formigenes* qui dégrade l'oxalate et d'autre part la présence de calcium apporté par l'alimentation.

*Hyperoxalurie par disparition d'*Oxalobacter formigenes**

Oxalobacter formigenes est une bactérie non pathogène présente dans le côlon. Elle a comme particularité de dégrader près de 50 % de l'oxalate apporté par l'alimentation. Sa destruction provoque l'augmentation de la quantité d'oxalate dans le tube digestif et donc l'augmentation de son absorption intestinale.

La destruction de la bactérie peut être provoquée par la prise prolongée d'antibiotiques. C'est la situation rencontrée au cours d'une maladie génétique, la mucoviscidose, une antibiothérapie prolongée étant rendue nécessaire par les infections pulmonaires répétées.

De ces faits a résulté l'idée de colonisation à long terme du tube digestif par *Oxalobacter formigenes* dans le but d'augmenter la destruction de l'oxalate dans l'intestin. Cette approche thérapeutique n'a jusqu'à présent pas donné de résultats positifs dans l'Hyperoxalurie primitive de type 1.

Hyperoxalurie par absorption anormale des graisses

Normalement, la présence de calcium dans l'alimentation est à l'origine de complexes oxalo-calciques dans le tube digestif qui ne peuvent être absorbés par la paroi intestinale, et sont par conséquent éliminés dans les selles.

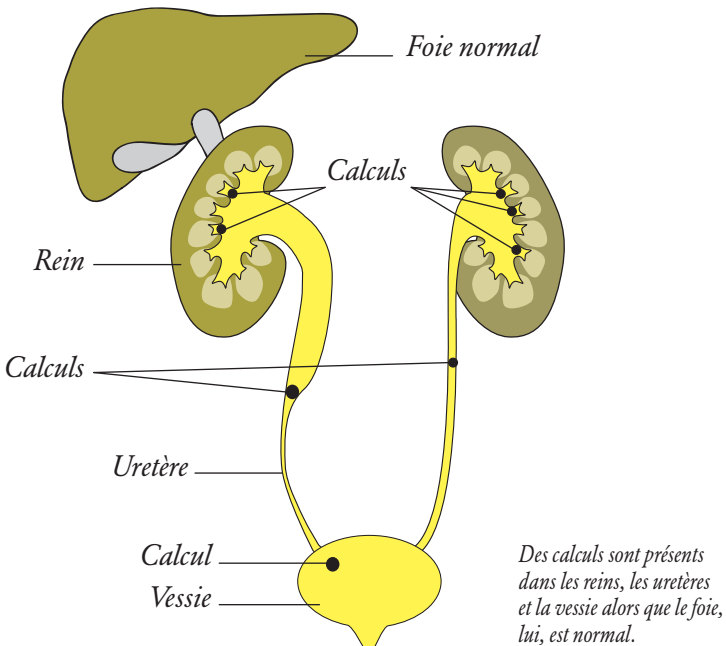
S'il y a des acides gras « libres » dans le côlon, ils se lient avec le calcium, permettant à l'oxalate de ne pas être éliminé par les selles et d'être absorbé par la paroi intestinale.

Des troubles de l'absorption des graisses au niveau de l'intestin grêle, alors que le côlon est normal, peuvent être dus à :

- des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grêle ;
- des résections étendues de l'intestin grêle ;
- certaines des interventions chirurgicales du tube digestif, actuellement proposées pour traiter l'obésité (ce qu'on appelle la « chirurgie bariatrique »).

LES ANOMALIES RESPONSABLES DES HYPEROXALURIES PRIMITIVES

Les manifestations cliniques provoquées par l'élimination urinaire excessive d'oxalate, c'est-à-dire lithiase urinaire, néphrocalcinose, insuffisance rénale, concernent les reins et les voies urinaires. Ce sont les anomalies de trois enzymes hépatiques qui sont respectivement responsables d'une production excessive d'oxalate. Mais le foie, lui, ne présente aucune pathologie.



GÉNÉRALITÉS

Le foie et sa fonction de détoxification

Le foie a un rôle majeur dans l'organisme : il prélève, stocke, transforme les éléments nutritifs permettant de couvrir les besoins énergétiques et la synthèse d'éléments nécessaires à la croissance et au développement. En outre, il a une fonction de détoxification, ce processus par lequel des substances toxiques d'origine interne ou externe, potentiellement dangereuses, sont inactivées (voir Chapitre Le foie).

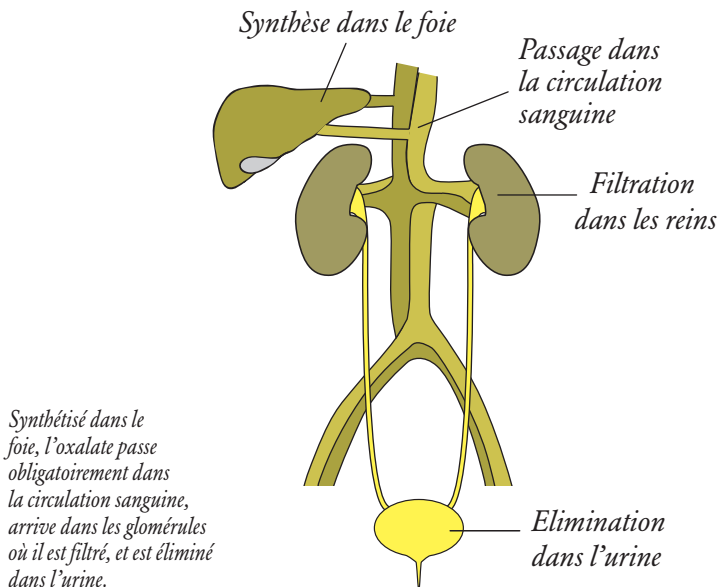
L'oxalate

C'est une substance toxique

L'oxalate est soluble lorsqu'il se combine avec du citrate, du phosphore, du sodium, du potassium ou du magnésium. Il devient insoluble lorsqu'il se combine avec du calcium. Sa capacité à se combiner au calcium en fait un redoutable déchet qui, sous forme d'oxalate de calcium, peut facilement se cristalliser ce qui conduit à la lithiase urinaire et à se déposer dans le tissu rénal ce qui provoque une néphrocalcinose.

Comment est-il éliminé ?

L'oxalate ne peut pas être assimilé par l'organisme.



D'où vient normalement l'oxalate excrété dans les urines ?

Il provient de deux sources.

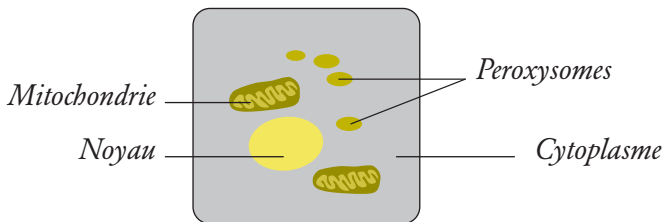
1. Il est inévitablement apporté par les aliments d'origine végétale. Normalement la quantité ingérée est faible. Elle est cependant variable ; un pic d'hyperoxalurie peut survenir quelques heures après un repas.
2. L'oxalate est synthétisé dans le foie, plus précisément dans les cellules hépatiques appelées hépatocytes. Les différentes étapes de cette synthèse, les organites de l'hépatocyte dans lesquelles elle a lieu, les enzymes responsables et les voies métaboliques ont été progressivement identifiés ces dernières années. Mais pas mal d'inconnues persistent encore.

La plus grande partie de l'oxalate excrété dans les urines est d'origine endogène. Une très petite quantité vient du régime alimentaire.

La synthèse de l'oxalate

Où se passe la synthèse ?

Dans la cellule hépatique.



Sur ce schéma sont seulement représentés deux des organites de la cellule : ceux qui jouent un rôle dans le métabolisme de l'oxalate, c'est-à-dire les peroxysomes et les mitochondries. Les peroxysomes sont des petites vésicules sphériques, contenant des enzymes, présentes dans le cytoplasme de toutes les cellules ; elles sont très abondantes dans les hépatocytes. Les peroxysomes sont chargés de la détoxification cellulaire. Les mitochondries, reconnaissables par leur double membrane et par leurs crêtes, sont également nombreuses dans les cellules. Elles sont spécifiquement chargées de plusieurs fonctions : le métabolisme de l'oxygène, source d'énergie, et quelques réactions enzymatiques.

D'où provient l'oxalate ?

L'oxalate provient de la transformation irréversible du glyoxylate sous l'action d'une enzyme, la lactate déshydrogénase (LDH), abondante dans le cytoplasme de la cellule hépatique.

Le glyoxylate

Le glyoxylate est la plaque tournante du métabolisme de l'oxalate.

Il peut être facilement converti en oxalate. Mais normalement, cette production est limitée. Grâce à une stratégie de protection mise en jeu dans le peroxy-some, dans la mitochondrie et aussi dans le cytoplasme, seule une petite partie du glyoxylate est normalement transformée en oxalate éliminé dans les urines.

Ce que l'on sait maintenant

Les Hyperoxaluries de type 1, 2 et 3 sont respectivement dues à un déficit de l'activité d'une enzyme :

- l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) ;
- la glyoxylate/hydroxypyruvate réductase (GRHPR) ;
- la 4-hydroxy-2-cetoglutarate aldolase (HOGA).

On sait aussi que ces déficits sont provoqués par des mutations du gène correspondant (Voir chapitre Gènes).

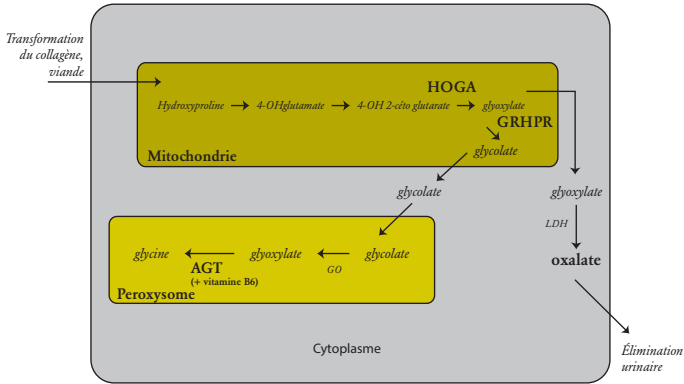
Comme le montrent les deux schémas suivants, le glyoxylate est issu :

- du cycle du glyoxylate dans les peroxysomes,
- et du métabolisme de l'hydroxyproline dans les mitochondries (transformation du collagène et des protéines d'origine animale).

Normalement, l'AGT n'est présente que dans le peroxy-some de la cellule hépatique. Par conséquent, le peroxy-some, riche en AGT, joue un rôle crucial dans la détoxification du glyoxylate. Il protège le cytoplasme de l'accumulation de glyoxylate et de sa transformation secondaire en oxalate.

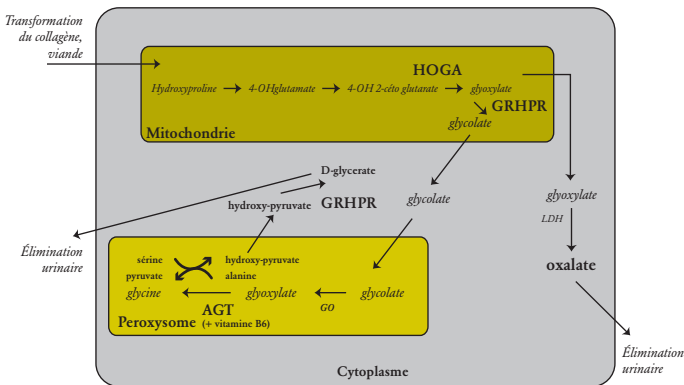
Les deux schémas montrent la complexité des voies normales du métabolisme du glyoxylate dans la cellule hépatique¹. Ils montrent le rôle des trois enzymes dont les anomalies sont respectivement responsables des trois types d'Hyperoxaluries primitives. Ils montrent aussi les lieux d'action des autres enzymes comme la glucose oxydase (ou GO) et la lactate déshydrogénase (ou LDH) qui jouent un rôle important dans ce métabolisme.

1. Ces voies métaboliques n'ont été que progressivement comprises. Plusieurs des étapes ont été découvertes par les études concernant les Hyperoxaluries primitives. La compréhension du déficit en HOGA fait encore l'objet de nombreux travaux.



Ce premier schéma a pour but de préciser le métabolisme de l'hydroxyproline dans la mitochondrie.

1. L'hydroxyproline se transforme en 4 hydroxy-2-céto-glutarate qui devient du glyoxylate sous l'action de l'enzyme HOGA. Puis, sous l'action du second enzyme, la GRHPR, le glyoxylate est réduit en glycolate. Le glycolate entre dans le peroxysome.
2. Dans le peroxysome, le glycolate est transformé en glyoxylate par une enzyme, la glucose oxidase (GO). Le glyoxylate est ensuite « détoxifié » par l'AGT.
3. Seule une petite quantité de glyoxylate est transformée en oxalate par la lactate déshydrogénase (LDH).



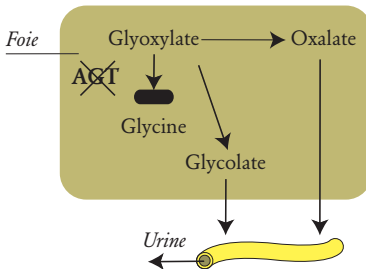
Ce second schéma complète le précédent en précisant le cycle du glyoxylate dans le peroxysome.

1. L'enzyme AGT transforme (comme son nom l'indique : alanine-glyoxylate aminotransférase) non seulement le glyoxylate en glycine, mais aussi l'alanine en pyruvate. Cette réaction nécessite un cofacteur, la pyridoxine (la vitamine B6) pour avoir une activité maximale.
2. Ce schéma montre que l'enzyme GRHPR agit également dans le cytoplasme pour contrôler la production d'oxalate, transformant l'hydroxypyruvate en D-glycérate normalement éliminé dans les urines.

LES DIFFÉRENTES ANOMALIES

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 1 ?

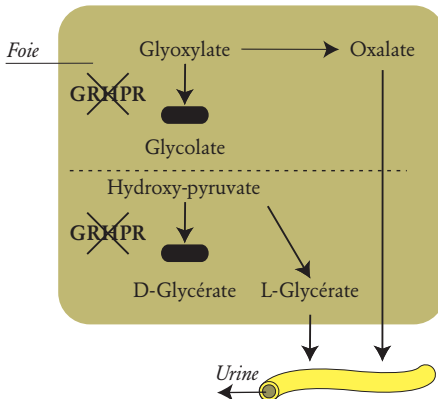
Normalement, l'AGT n'est présente que dans le peroxyosome de la cellule hépatique. Le peroxyosome, riche en AGT, joue un rôle crucial dans la détoxification du glyoxylate. Il protège le cytoplasme de l'accumulation de glyoxylate et de sa transformation secondaire en oxalate. Le déficit de l'enzyme AGT mène à une dysfonction du cycle du glyoxylate dans le peroxyosome.



Le déficit de l'enzyme AGT provoque une production excessive d'oxalate et de glycolate. Il en résulte une élimination accrue d'oxalate et de glycolate.

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 2 ?

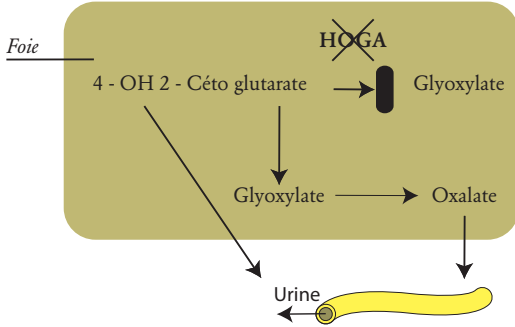
Le déficit de l'activité de l'enzyme GRHPR entraîne une hyperproduction d'oxalate et de L-glycérate. Mais il n'y a pas d'excrétion élevée de glycolate notée dans l'Hyperoxalurie de type 1.



Le déficit de l'enzyme GRHPR dans la mitochondrie, empêchant la transformation du glyoxylate en glycolate, provoque l'hyperproduction de glyoxylate et donc d'oxalate qui sera éliminé dans les urines. Dans le cytoplasme, la voie de l'hydroxypyruvate vers le D-glycérate étant bloquée, l'hydroxypyruvate est transformé en L-Glycérate également éliminé dans les urines.

Que se passe-t-il dans l'Hyperoxalurie de type 3 ?

La réduction de la fonction de l'enzyme HOGA, impliqué dans le métabolisme de l'hydroxyproline, entraîne la production excessive d'oxalate et de 4-hydroxy-cétoglutarate.



Le déficit de l'enzyme HOGA, bloquant la transformation de l'hydroxyproline en glyoxylate, provoque l'hyperproduction de 4-OH-céto glutarate qui d'une part sera éliminé dans les urines et d'autre part entraîne l'hyperproduction d'oxalate, éliminé massivement dans les urines.

ASSOCIATION AIRG-FRANCE

FAIRE UN DON / ADHÉRER

L'AIRG-France s'est engagée dans une grande aventure :

- Briser la terrible chaîne de l'hérédité
- Redonner l'espoir aux familles
- Chercher à retarder l'évolution de la maladie

**POUR SOUTENIR NOTRE COMBAT,
NOUS AVONS BESOIN DE VOUS ET DE VOTRE GÉNÉROSITÉ**

Nos adhérents bénéficient :

- de publications mises à disposition (Revue Néphrogène, livrets...);
- d'une info-lettre ;
- des dernières informations concernant les avancées de la Recherche ;
- de rencontres privilégiées avec des néphrologues de renom à l'occasion de la journée annuelle ou de réunions en région ;
- de la possibilité d'être mis en relation avec des familles touchées par la même maladie.

Pour adhérer

<http://www.airg-france.fr/faire-un-don-adherer/>

ou par courrier :

AIRG-France BP 78 - 75 261 PARIS CEDEX 06
en précisant vos Nom, Prénom et adresse

**SI VOUS AVEZ UN PEU DE TEMPS,
SI VOUS SOUHAITEZ VOUS ENGAGEZ DANS LE BÉNÉVOLAT**

Contactez-nous :

airg.permanence@orange.fr

ou par courrier :

AIRG-France BP 78 - 75 261 PARIS CEDEX 06