

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hyperoxalurie

Texte du PNDS

Centres de Référence des Maladies Rénales rares

Sous l'égide de la filière ORKiD

Décembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse à destination du médecin traitant.....	6
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 Chez l'enfant	10
3.3.2 Chez l'adulte	11
3.3.3 Autres circonstances de découverte	12
3.3.3.1 Récidive après transplantation rénale	12
3.3.3.2 Diagnostic pré- symptomatique dans le cadre d'un dépistage familial	12
3.3.4 Diagnostics différentiels	12
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	13
3.4.1 Dosage de l'acide oxalique et de ses dérivés	13
3.4.1.1 Acide oxalique urinaire	13
3.4.1.2 Autres métabolites urinaires.....	13
Tableau 1. Référence de l'oxalurie en fonction de l'âge selon les recommandations internationales	13
3.4.1.3 Acide oxalique plasmatique	14
3.4.2 Analyser le calcul	14
3.4.2.1 Recueil du calcul	14
3.4.2.2 Analyse spectrophotométrique du calcul	14
3.4.3 Cristallurie	14
3.4.4 Génétique	15
3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	16
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.7 Conseil génétique	17
4 Prise en charge thérapeutique.....	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	18
4.3.1 Prise en charge médicale	18
4.3.1.1 Traitement conservateur	18
Hyperhydratation	18
Régime alimentaire	18
Le phosphate de pyridoxine (vitamine B6)	18
Le citrate de potassium	19
Les diurétiques thiazidiques	19
Les ARN interférents	19
Tableau 2 : Critères de prescription des ARNi selon les recommandations européennes de 2022.....	20
4.3.1.2 La dialyse	21
4.3.1.3 La transplantation	22

4.3.2	Spécificités pédiatriques	23
4.3.3	Perspectives	23
4.4	Prise en charge du calcul	23
4.4.1	Prise en charge chez l'enfant	23
	▶ Lithotritie Extra Corporelle (LEC)	23
	▶ Endo-urologie	24
	▶ Traitement percutané	24
4.4.2	Prise en charge chez l'adulte	24
	▶ Le traitement par Lithotritie extra corporelle (LEC) :	24
	▶ Urétéroscopie rigide (URS), par voie rétrograde :	25
	▶ Urétéroscopie souple (URSS), par voie rétrograde :	25
	▶ La Néphrolithotomie percutanée (NLPC) :	25
4.5	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	26
4.6	Recours aux associations de patients	26
5	Suivi	27
5.1	Objectifs	27
5.1.1	Objectifs du suivi	27
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	27
5.3	Rythme et contenu des consultations	28
5.4	Examens complémentaires pour le suivi de la maladie	28
5.4.1	Examen clinique	28
5.4.2	Examen biologique	29
	Prélèvements sanguins	29
	Prélèvements urinaires	29
	Analyse des calculs	29
5.4.3	Examens radiologiques	30
	Imagerie rénale	30
5.5	Examens complémentaires pour le suivi des complications de la maladie	30
	Radiologique	30
	Ophthalmologique	30
	Cardiovasculaire	30
5.6	Suivi particulier post-transplantation rénale	30
Annexe 1.	Liste des participants	31
Annexe 2.	Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	32
Annexe 3.	Les différentes formes de citrate de potassium	33
Annexe 4.	Classification morpho-constitutionnelle des calculs selon Michel Daudon	34
Annexe 5.	Spectres infrarouges de la whewellite	35
Annexe 6.	Aspect morphologique des calculs.....	36
Annexe 7.	Cristallurie de whewellite.....	37
Annexe 8.	Apports journaliers recommandés en calcium chez l'enfant.....	38
Annexe 9.	Protocole de prélèvement de la cristallurie et liste des laboratoires pour l'analyse	39
Annexe 10.	Bilan d'extension, rythme et modalités du suivi des patients atteints d'HP1	42

Annexe 11. Suivi des patients avec hyperoxalurie primitive de type 1 traités par ARNi	43
Annexe 12. Cristallurie	44
Références bibliographiques	45

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

Synthèse à destination du médecin traitant

L'**hyperoxalurie primitive (HP)** est une maladie héréditaire du métabolisme aboutissant à une production excessive d'oxalate. Son élimination rénale en grande abondance conduit à l'apparition de calculs d'oxalate de calcium et/ou d'une néphrocalcinose exposant au risque d'insuffisance rénale terminale. La réelle prévalence de la maladie est inconnue. Elle serait estimée entre 1 à 3 par million d'habitants selon la population étudiée. L'incidence serait d'environ 1/100 000 naissances par an en Europe, avec un probable sous-diagnostic des formes les moins sévères. Le mode de transmission est autosomique récessif. Il existe 3 différents types d'hyperoxalurie primitive correspondant à des anomalies dans 3 gènes différents.

Le diagnostic de l'hyperoxalurie repose sur une élévation de la concentration urinaire d'oxalate. L'analyse du calcul (type Ic) permet également de suspecter immédiatement le diagnostic. Cependant la confirmation diagnostique définitive se fera grâce au génotypage, cette confirmation étant indispensable à la prise en charge thérapeutique. Le dosage de l'oxalémie est inutile pour le diagnostic des patients avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) > 30 mL/min/1.73m². L'âge médian de découverte se situe autour de 15-20 ans mais peut varier de la période anténatale à plus de 60 ans. Bien que fréquemment diagnostiquée chez l'enfant, l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) peut également être diagnostiquée tardivement chez l'adulte, chez ceux qui ont un historique de calculs moins nombreux. Cependant dans 50 % des cas, une insuffisance rénale déjà avancée est présente au moment du diagnostic.

Complications de la maladie

L'hyperoxalurie primitive entraîne une maladie lithiasique et une insuffisance rénale. Quand le débit de filtration glomérulaire diminue sous le seuil de 30 mL/min/1.73m², il existe une accumulation plasmatique et tissulaire d'oxalate (oxalose) au niveau des os, des yeux, des vaisseaux et dans d'autres organes, qui explique la gravité de la maladie et le relargage urinaire après une transplantation de rein.

Le traitement

Le traitement conservateur est basé sur une hyperhydratation (plus de 3 litres par jour chez l'adulte), un test de sensibilité à la pyridoxine (vitamine B6) et l'utilisation d'inhibiteurs de cristallisation (citrate). Ce traitement est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production endogène d'oxalate. La prise en charge thérapeutique de l'HP1 a été récemment modifiée par l'arrivée sur le marché des traitements par ARN interférents (ARNi, acides ribonucléiques (ARN) interférents) en 2020. L'alternative à l'ARNi reste la transplantation combinée foie et rein.

Le suivi de la maladie

Le suivi de la maladie comporte à la fois le contrôle de l'évolution de la maladie rénale, l'évaluation de l'oxalose systémique et la prise en charge des complications lithiasiques.

La fonction rénale ainsi que ses complications biologiques associées doivent être surveillées ; la fréquence de ce suivi dépend de chaque patient et du stade de la maladie rénale chronique (MRC).

La surveillance de l'HP1 doit également comprendre le recueil des urines de 24 heures, permettant le contrôle de l'oxalurie mais également des autres facteurs de risque lithogène (volume de diurèse, calciurie, citraturie...). Le recueil sur 24 heures est impératif chez l'adulte et préférable chez l'enfant. La densité urinaire est nécessaire pour contrôler l'efficacité de l'hyperhydratation et peut être surveillée par le patient à l'aide d'une bandelette urinaire, mais n'est plus remboursée. La cristallurie permet d'évaluer le risque de récurrence lithiasique mais n'est pas disponible dans tous les centres.

L'évaluation de l'oxalose systémique est complexe. Il est recommandé de faire un suivi clinique (signes osseux, croissance chez l'enfant) et biologique. L'oxalose systémique peut être suivie

également par le dosage de l'oxalémie en cas de DFG inférieur ≤ 30 mL/min/1.73 m² et par le suivi des marqueurs conventionnels des anomalies minérales et osseuses.

Les examens radiologiques seront réalisés à une fréquence qui dépend de l'activité lithiasique. Une échographie rénale annuelle est un minimum dans cette pathologie. Le scanner basse irradiation sans injection de produit de contraste est à réaliser en cas d'évolutivité, d'échographie d'interprétation difficile ou en préopératoire mais n'est pas systématique. Ce dernier reste utile pour rechercher une néphrocalcinose si l'échographie est négative. Il s'agit d'éviter au maximum la réalisation d'examens d'imagerie irradiants.

Une évaluation initiale comportant bilan thyroïdien, ophtalmologique et cardiologique doit être réalisé au moment du diagnostic. Ensuite cette surveillance doit être annuelle à partir du stade 4 de la MRC ou en fonction de l'évaluation initiale si le DFG est > 30 mL/min/1.73m². La surveillance se fera également en fonction des symptômes du patient (radiographies osseuses ciblées selon la symptomatologie).

Rôle du médecin traitant dans la prise en charge

Le rôle du médecin traitant est d'aider à la surveillance de l'activité lithiasique, d'initier la prise en charge des accidents d'obstruction de l'appareil urinaire, de surveiller la fonction rénale, de contribuer à l'adhérence du patient à son traitement, et de prévenir les accidents de déshydratation qui peuvent faire décompenser l'insuffisance rénale (hydratation au cours des gastro-entérites aiguës ou lors des anesthésies générales avec mise à jeun par exemple).

Les coordonnées des centres de références, de la filière ORKiD et des associations de patients se trouvent dans l'Annexe 2.

Texte du PNDS

1 Introduction

L'hyperoxalurie primitive (HP) est une maladie héréditaire du métabolisme aboutissant à une production excessive d'oxalate, composé peu soluble. Son élimination rénale en grande abondance conduit à l'apparition de calculs d'oxalate de calcium et/ou à une néphrocalcinose exposant au risque d'insuffisance rénale terminale (IRT). L'hyperoxalurie primitive est à l'origine d'environ 1% des cas d'IRT de l'enfant. La réelle prévalence de la maladie est inconnue. Elle est estimée de 1 à 3 par million d'habitants selon la population étudiée. L'incidence serait d'environ 1/100 000 naissances par an en Europe, avec un probable sous-diagnostic des formes les moins sévères. Le mode de transmission est autosomique récessif et la prévalence de la maladie est d'autant plus élevée que la consanguinité dans le pays concerné est élevée. Il existe trois différents types d'hyperoxalurie primitive correspondant à des anomalies dans trois gènes différents codant pour des enzymes hépatiques. Les nouvelles méthodes d'analyses du génome suggèrent que la prévalence est encore plus élevée (1:121 499 pour HP1, 1:196 952 pour HP2, et 1:79 499 pour HP3).

L'HP de type 1 (HP1) est la forme d'hyperoxalurie génétique la plus grave, engageant alors le pronostic rénal et parfois le pronostic vital, notamment dans les formes à début précoce (oxalose infantile). C'est également la plus fréquemment diagnostiquée (environ 80% d'HP1, 10% d'HP2 et 10% d'HP3). L'HP1 résulte d'un déficit enzymatique (alanine-glyoxylate aminotransférase) au niveau des peroxysomes du foie, à l'origine d'une hyperoxalurie qui s'exprime initialement par des lithiases et/ou une néphrocalcinose. Au fur et à mesure que le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, une surcharge systémique (oxalose systémique) apparaît et n'épargne aucun organe, mais l'essentiel de l'accumulation de l'oxalate est osseuse et cardiovasculaire.

Le diagnostic repose sur la mesure de l'oxalurie, puis le génotypage, car la confirmation du type d'hyperoxalurie est indispensable à la prise en charge. Bien que fréquemment diagnostiquée chez l'enfant, l'HP1 peut également être reconnue tardivement chez l'adulte, avec un historique de calculs plus rares, mais, dans 50 % des cas, l'insuffisance rénale est souvent avancée au moment du diagnostic.

Le traitement conservateur (hydratation, pyridoxine, inhibiteurs de la cristallisation) est essentiel et doit être précoce. Aucune méthode de dialyse n'est suffisamment efficace pour compenser la production endogène d'oxalate. La prise en charge thérapeutique de l'HP1 a été améliorée de manière importante par l'arrivée sur le marché des traitements par ARN interférents (ARNi, acide ribonucléique (ARN) interférents) en 2020.

Les hyperoxaluries primitives de types 2 et 3 sont plus rares ; l'IRT est exceptionnelle dans le type 3 alors qu'elle affecte de nombreux patients porteurs du type 2. La fréquence de l'hyperoxalurie de type 2 et 3 est actuellement mal connue et probablement sous-estimée. Les traitements par ARNi sont actuellement en cours d'évaluation dans ces deux formes.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'HP. Ce PNDS a été rédigé par des professionnels connaissant cette maladie rare et qui peuvent vous aider pour la prise en charge de ces patients, éventuellement dans le cadre de RCP nationales. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur. Cette demande doit être sollicitée au titre de maladie métabolique héréditaire nécessitant un traitement prolongé spécialisé.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'hyperoxalurie primitive. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'HP le plus précocement possible.
- Annoncer le diagnostic et informer le patient (et les parents le cas échéant) de l'histoire naturelle de la maladie, de sa prise en charge et de son mode de transmission autosomique récessif.
- Évaluer le retentissement de la maladie sur la fonction rénale et sur l'accumulation systémique d'oxalate.
- Évaluer le retentissement familial, scolaire ou socio-professionnel.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Faire un dépistage intrafamilial (fratrie en particulier) et proposer un conseil génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est généralement évoqué par le pédiatre, l'urologue ou le néphrologue. Le néphropédiatre ou le néphrologue d'adulte doit organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient en sollicitant des spécialistes en fonction des atteintes spécifiques (radiologue, biochimiste ou biologiste, urologue, anesthésiste, urologue pédiatre, radiologue pédiatre, anesthésiste pédiatre, chirurgien de transplantation hépatique ou rénale) et en faisant intervenir les autres professionnels des secteurs sanitaires ou médico-sociaux selon les besoins du patient (généticien ou conseiller en génétique, diététicien, psychologue, médecin scolaire, infirmière scolaire, médecin du travail). Pour les patients diagnostiqués en pédiatrie, il faudra mettre en place un processus de transition afin de préparer le transfert vers une équipe multidisciplinaire de médecins pour adultes. Cette dernière doit être formée à cette maladie rare et coordonnée par un médecin référent (néphrologue le plus souvent).

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Chez l'enfant

L'HP peut se manifester à tout âge, de la naissance à plus de 60 ans. Néanmoins, la plupart des patients présentent leur premier symptôme avant l'âge de cinq ans. Le spectre clinique est large allant de l'oxalose infantile (définie par une IRT avant l'âge de 1 an) à un phénotype léger avec expulsion occasionnelle de calculs à l'âge adulte.

La présentation clinique dépend également du gène impliqué. Il existe en effet 3 types d'HP correspondant à des anomalies de 3 gènes différents. L'HP de type 1 est la plus fréquente et la forme la plus sévère. L'HP de type 2 est moins sévère et d'évolution plus lente et l'HP de type 3 est encore moins sévère avec un âge de révélation plus tardif.

Chez l'enfant, les symptômes peuvent être très divers. Ainsi il existe de nombreux symptômes décrits ci-dessous :

- Symptômes lithiasiques : émission de calcul ou sable dans les urines, douleur abdominale, agitation, infection urinaire, hématurie, néphrocalcinose.
- Symptômes liés à l'insuffisance rénale progressive : retard de croissance, vomissements, troubles alimentaires, pâleur, polyuro-polydipsie ou oligo-anurie, asthénie.
- Symptômes liés à l'oxalose systémique : douleur osseuse, fracture, anémie réfractaire, dépôts de cristaux sous la peau (livedo reticularis, nodule, ulcération), dépôts rétiens, cardiaques (troubles du rythme), vasculaires...

La néphrocalcinose et/ou le(s) calcul(s) urinaire(s) sont parfois découvert(s) fortuitement sur une échographie rénale prescrite pour un autre motif.

Tout calcul ou néphrocalcinose de l'enfant doit faire l'objet d'un bilan étiologique complet recherchant notamment une hyperoxalurie primitive. Il existe par ailleurs un PNDS « lithiase de l'enfant » qui peut aider à l'orientation diagnostique des lithiases urinaires chez l'enfant, www.has-sante.fr.

3.3.2 Chez l'adulte

Bien que la maladie soit plus fréquemment diagnostiquée en pédiatrie, l'HP peut se révéler à l'âge adulte avec, initialement, des degrés de sévérité variables. Le diagnostic est parfois difficile. Il est nécessaire de l'évoquer systématiquement en cas de lithiases récidivantes et/ou de néphrocalcinose, surtout lorsque la fonction rénale est altérée. Il n'est pas rare que certains patients à l'âge adulte présentent une IRT au moment du diagnostic.

Les éléments qui vont orienter vers le diagnostic d'HP chez un patient lithiasique adulte sont les suivants :

- une maladie lithiasique récidivante, souvent bilatérale, qui se manifeste le plus souvent par des épisodes de colique néphrétique, avec une première manifestation souvent ancienne (enfance ou jeune adulte).
- l'existence dans la fratrie d'une maladie lithiasique récidivante parfois associée à une MRC.
- l'existence d'une néphrocalcinose objectivée sur les examens radiologiques (ASP, échographie et surtout scanner).
- l'existence d'une MRC, même modérée, associée à la maladie lithiasique.
- une insuffisance rénale aigue par néphropathie cristalline à dépôts d'oxalate de calcium monohydratés diagnostiquée sur une biopsie rénale ; elle est souvent déclenchée par un épisode de déshydratation, une intervention chirurgicale, etc.
- lors de la réalisation des explorations biologiques, l'identification d'une hyperoxalurie majeure, souvent supérieure à 0.75 mmol/24h dans les types 1 et 2 (pour un seuil définissant l'hyperoxalurie à partir de 0.45 mmol/24h).
- l'identification de très nombreux cristaux de whewellite (oxalate de calcium monohydraté) sur la cristallurie (>200/mm³).
- L'analyse d'un calcul, expulsé spontanément ou non, peut conduire au diagnostic. Un calcul composé de près de 100% de whewellite doit faire évoquer le diagnostic. Un calcul pâle et bourgeonnant de type **1c** selon la classification de Michel Daudon est pathognomonique d'un taux d'oxalate urinaire très élevé et le plus souvent révélateur d'une HP (Annexe 4).
- La découverte de cristaux d'oxalate de calcium dans d'autres prélèvements biologiques (ponction articulaire, BOM, lampes à fente, prélèvements histologiques...)

L'existence d'un de ces critères justifie l'orientation du patient vers une équipe de néphrologie spécialisée dans la maladie lithiasique.

Les patients atteints de HP2 ou HP3 ont la même présentation clinique que les patients atteints de HP1, mais semblent avoir une évolution moins sévère de la maladie.

3.3.3 Autres circonstances de découverte

3.3.3.1 Récidive après transplantation rénale

Du fait de la persistance de l'anomalie enzymatique au niveau du foie, l'hyperoxalurie persiste après transplantation rénale et, est responsable d'évènements lithiasiques sur le greffon rénal. Il peut arriver que le diagnostic soit évoqué précocement après transplantation rénale avec l'apparition rapide d'une insuffisance rénale associée à des dépôts marqués d'oxalate de calcium sur la biopsie rénale (néphrite oxalique aiguë). Il s'agit le plus souvent d'une insuffisance rénale aigue précoce post greffe. Rétrospectivement, la majorité de ces patients ont des antécédents de calculs. Cela souligne la nécessité d'un diagnostic précoce afin que le traitement approprié puisse être initié dès que possible, d'autant que la forme la plus sévère explique 85% des cas.

3.3.3.2. Diagnostic pré- symptomatique dans le cadre d'un dépistage familial

Il est conseillé de réaliser l'analyse génétique des frères et sœurs une fois le diagnostic réalisé dans une fratrie (maladie autosomique récessive).

3.3.4 Diagnostics différentiels

L'hyperoxalurie entérique est une situation clinique qui partage certaines similitudes avec l'HP dans ses manifestations cliniques et biologiques. La maladie lithiasique est souvent très active, récidivante, liée à une hyperoxalurie majeure mais un peu moindre que dans l'hyperoxalurie primitive (entre 0.5 et 1 mmol/24h le plus souvent), avec de nombreux cristaux de whewellite urinaires (cristallurie) et des calculs de morphologie proche du type **1c** décrits ci-dessus (dits de type **1e** ou **1** actif). La MRC peut-être une complication (néphropathie cristalline) mais les lésions radiologiques de néphrocalcinose sont plus rares.

Le diagnostic sera guidé par le contexte clinique de malabsorption digestive qui est responsable de l'hyperoxalurie entérique (absorption accrue de l'oxalate dans le côlon) : résection étendue du grêle (syndrome de grêle court), maladie de Crohn avec résection iléale, grêle radique, insuffisance pancréatique exocrine, mucoviscidose....

L'identification d'une hyperoxalurie entérique justifie également d'une prise en charge spécialisée.

La consommation excessive d'aliments riches en oxalate peut aboutir au développement d'une hyperoxalurie et d'une maladie lithiasique. Plus de 50 % des calculs rénaux sont ainsi liés à une hyperoxalurie. En l'absence de signes d'alerte (maladie lithiasique sévère et récidivante, début dans l'enfance, présence d'antécédents dans la fratrie, anomalie de la morphologie rénale), ces calculs relèvent majoritairement d'une hyperoxalurie d'origine diététique.

L'hyperoxalurie diététique, généralement bénigne, est liée à un régime alimentaire déséquilibré associant une consommation excessive d'aliments riches en oxalate (fruits secs, thé, café, chocolat, épinards) et une faible consommation de calcium (produits laitiers), favorisant l'absorption digestive d'oxalate.

A noter que la prise de vitamine C à fortes doses (sous forme de comprimés de vitamine C ou de compléments multivitaminés) peut être responsable d'une hyperoxalurie majeure et que l'oxalurie doit être recontrôlée après arrêt de la prise de vitamine C.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Dosage de l'acide oxalique et de ses dérivés

3.4.1.1 Acide oxalique urinaire

Le diagnostic biologique d'hyperoxalurie primitive repose sur le **dosage de l'acide oxalique urinaire** (oxalurie) qui doit être préférentiellement réalisé sur un recueil des urines de 24h (dont on validera la complétude en dosant la créatininurie), ou à défaut sur une miction, avec dans ce cas un résultat quantitatif systématiquement rapporté à la valeur de la créatininurie du même échantillon. Il est indispensable d'interpréter le résultat de ce dosage obtenu après acidification des urines (étape réalisée par le laboratoire d'analyse). Les résultats sont rapportés à des intervalles de référence établis en fonction de l'âge, le ratio oxalurie/créatininurie diminuant rapidement dans les premiers mois de vie. D'autre part, dans la mesure où il existe une possible variabilité de l'excrétion d'oxalate, il est important de répéter les dosages en cas de forte suspicion d'HP avec une valeur initiale d'oxalurie dans l'intervalle des valeurs de référence.

Il est recommandé de réaliser ce dosage sur des urines de 24h dès que cela est techniquement possible.

3.4.1.2 Autres métabolites urinaires

Au dosage d'oxalurie peut-être associé un dosage des autres métabolites qui s'accumulent dans les urines dans les différentes variétés génétiques d'hyperoxaluries primitives, soit l'acide glycolique pour l'HP1, l'acide glycérique pour l'HP2 et les acides 4-hydroxyglutamique et/ou 4-hydroxy-2-cétoglutamique pour l'HP3. Le dosage de ces métabolites peut apporter un argument supplémentaire pour le diagnostic d'un des types d'hyperoxalurie primitive mais leur normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic. De plus, peu de laboratoires dosent ces dérivés.

Tableau 1. Référence de l'oxalurie en fonction de l'âge selon les recommandations internationales

	Valeurs de références	HP1	HP2	HP3
		Médiane (Q1, Q3)		
Oxalurie des 24h (corrigée par la surface corporelle (1.73m ²) pour les enfants)	<0.45 mmol/24hr (tout âge)	1.6 (1.0, 2.5)	1.5 (1.1, 2.0)	1.1 (0.9, 1.3)
Spot urinaire	Oxalate/créatinine (µmol/mmol)			
0-6 mois	60-360			
7 mois-2 ans	29-174			
2-5 ans	19-101			
>5-16 ans	<82			
Adultes	<33 (hommes) <45 (femmes)			

(Issu de la recommandation ERKNet : Groothoff et al. Clinical Practice Recommendations for Primary Hyperoxaluria: an expert consensus from ERKNet and OxalEurope, à paraître dans Nat Rev Nephrol)

3.4.1.3 Acide oxalique plasmatique

La mesure de l'oxalémie n'a de valeur que pour un DFG < 30 mL/min/1.73m². L'oxalémie plasmatique peut être également élevée chez les patients en hémodialyse et peuvent atteindre une concentration jusqu'à environ 50 µmol/L. Les dosages doivent ainsi être motivés et interprétés selon le contexte clinique. En d'autres termes, une oxalémie normale chez un patient à fonction rénale normale n'élimine pas le diagnostic d'HP.

3.4.2 Analyser le calcul

3.4.2.1 Recueil du calcul

Lors d'une crise de colique néphrétique, il est important de tamiser les urines afin de recueillir un calcul et de l'analyser, grâce à un filtre spécifique, ou à défaut une compresse, ou un filtre à café (ou un masque). On proposera au patient d'uriner dans un grand verre, de rechercher visuellement des éléments solides, puis de filtrer les urines, ce qui peut simplifier la démarche.

3.4.2.2 Analyse spectrophotométrique du calcul

Dans toute pathologie lithiasique, l'analyse du calcul par des méthodes physiques comme la spectrophotométrie infrarouge (SPIR) est l'un des éléments-clés du diagnostic étiologique (Annexe 5).

En pratique, les calculs provoqués par une HP ont très souvent une morphologie particulière qui correspond au sous-type **1c** de la classification. Sur 128 calculs provenant de patients atteints d'HP analysés dans le Laboratoire des Lithiases de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 123 (96,1%) présentaient les caractéristiques d'une morphologie **1c**, cette morphologie étant très rare en dehors de ce contexte pathologique (0,1%).

Typiquement, le sous-type **1c** se caractérise par une couleur très claire allant du blanc crème au brun-jaune clair avec une surface bourgeonnante (figure 1 A, Annexe 6) et une section très peu organisée localement lâche de couleur claire également (figure 1 B). A l'inverse, le sous-type **1a** correspond à des calculs fortement pigmentés (brun à brun foncé) à surface mamelonnée (figure 2 A) et présentant une section de couleur foncée très organisée et compacte à structure à la fois concentrique et radiale (figure 2 B). Lorsqu'ils grossissent (souvent au-delà de 10 mm), les calculs **1c** peuvent commencer à présenter une structure organisée en périphérie, qui peut ressembler au sous-type **1a** mais de couleur inhabituellement claire (figure 1 C, flèche). Un calcul rendu comme étant de type **1a** n'élimine donc pas le diagnostic.

3.4.3 Cristallurie

Un autre outil d'orientation diagnostique vers une HP auquel il est possible de recourir est l'étude de la cristallurie. Peu de laboratoires (listé en annexe 9) réalisent cet examen (Annexe 9). Lorsque les cristaux de whewellite (Annexe 7) sont nombreux surtout s'ils ne sont pas accompagnés de weddellite, ils orientent vers une hyperoxalurie de forte abondance (ou franche) et justifient la recherche d'une HP.

Les cristaux d'oxalate de calcium monohydratés qui se forment dans les urines sont la résultante d'une sursaturation des urines qui dépend non seulement de la concentration en oxalate, mais aussi de celle du calcium et d'autres ions ou macromolécules de l'urine comme le citrate, le magnésium, le pyrophosphate, les glycosaminoglycanes et les protéines qui tous, par différents mécanismes, peuvent moduler la formation des cristaux.

- Une cristallurie de whewellite doit systématiquement faire suspecter une hyperoxalurie
- Une abondante cristallurie de whewellite de plus de 200 cristaux/mm³ doit conduire à la recherche systématique d'une hyperoxalurie primitive
- Une HP ne s'accompagne pas systématiquement d'une cristallurie positive
- Une cristallurie de whewellite de moins de 200 cristaux/mm³ n'exclut donc pas une hyperoxalurie primitive.

L'étude de la cristallurie peut avoir un intérêt dans le suivi des patients. Pratiquée périodiquement sur la première urine du réveil, elle constitue un examen peu onéreux et non invasif qui peut être répété selon les besoins. L'objectif est de vérifier que les mesures thérapeutiques mises en œuvre sont capables de réduire, voire de faire disparaître la cristallurie qui, pour toutes les espèces de calculs, est le principal moteur de la lithogénèse (liste des centres pratiquants cet examen, Annexe 9).

3.4.4 Génétique

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Le diagnostic d'HP est basé sur la mise en évidence de variations pathogènes ou probablement pathogènes bi-alléliques dans le gène *AGXT* codant l'alanine glyoxylate aminotransférase pour l'HP1, le gène *GRHPR* codant la glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase pour l'HP2 ou le gène *HOGA1* codant la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1 pour l'HP3.

De nombreux variants sont décrits dans ces différents gènes.

Concernant *AGXT*, des variations responsables d'HP1 ont été décrites dans toutes les régions codantes de ce gène mais certaines variations sont particulièrement fréquentes. C'est le cas de la variation pathogène c.508G>A (p.Gly170Arg) responsable d'un adressage de la protéine vers la mitochondrie au lieu du peroxysome, et qui représente environ 30% des allèles mutés. Les autres variations fréquentes sont les variations c.33dup et c.731T>C (p.Ile244Thr) qui représentent respectivement 15% et 6% des allèles toutes origines ethniques confondues. Le variant p.Ile244Thr est le variant majoritaire chez les patients originaires d'Espagne et d'Afrique du Nord.

Il existe une corrélation génotype/phénotype dans l'HP1 avec un impact de la nature des variants sur l'évolution de la maladie et plus particulièrement sur l'âge de survenue de IRT. Le variant p.Gly170Arg est ainsi associé à une évolution moins rapide alors que les patients porteurs de variant non-sens ont un pronostic plus sévère. Une variabilité inter- et intra-familiale est toutefois importante dans l'HP1, suggérant l'implication de gènes modificateurs.

Certains variants, p.Gly170Arg et p.Phe152Ile principalement, sont en général associés à une évolution plus lente, un diagnostic à l'âge adulte, et à une réponse au traitement par pyridoxine (vitamine B6), renforçant la nécessité de réaliser l'étude génétique chez les patients.

Concernant *GRHP* et *HOGA1*, des variations responsables d'HP2 et HP3 ont été également décrites dans toutes les régions codantes de ces gènes avec de variations récurrentes comme la variation c.103del dans le gène *GRHPR*, à l'origine d'une protéine tronquée ; et la variation intronique c.700+5G>T dans le gène *HOGA1* qui représente 50% des allèles mutés.

Compte tenu du nombre plus faible de patients atteints d'HP2 et HP3, aucune relation génotype-phénotype n'est établie pour ces deux types d'HP.

Il arrive qu'aucune mutation ou qu'un seul variant soit retrouvé en cas d'hyperoxalurie. Il peut être intéressant d'en discuter avec un centre expert ou en RCP lithiase nationale ORKiD.

Il n'y a plus de place pour la biopsie hépatique.

3.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Le risque de développer une oxalose systémique quand le DFG baisse en dessous de 30 mL/min/1.73 m² est important, et correspond en pratique à une élévation de l'oxalémie consécutive à la surproduction de l'oxalate hépatique en regard de la réduction des capacités d'élimination rénale (par les reins propres ou par la dialyse au stade d'insuffisance rénale terminale). Il en résulte des dépôts d'oxalate diffus dans les tissus, et notamment l'os, le cœur, les vaisseaux, la rétine, et les organes endocrines (principalement la thyroïde), qui vont avoir un impact majeur sur la morbi-mortalité des patients et leur qualité de vie. Les conséquences de l'oxalose systémique exposent à une anémie, une insuffisance cardiaque, des limitations articulaires, une myopathie, une neuropathie, des troubles de la vue, et des ulcérations cutanées. Un hypogonadisme peut survenir. Enfin, l'atteinte osseuse peut être particulièrement invalidante, avec des douleurs osseuses, des fractures à répétition (en situation de traumatisme basse cinétique) et des déformations osseuses.

Pour les patients parvenus au stade 4 et au-delà, la TSH, un FO, un ECG et une échocardiographie, doivent être répétés chaque année. Pour l'atteinte osseuse, la philosophie est de limiter les irradiations systématiques, et de ne proposer des radiographies ciblées que sur signes d'appel. L'absorptiométrie n'a aucun intérêt.

La survenue des complications, rénales et extra-rénales, leur répétition (obstruction urinaire) ou leur aggravation ont des conséquences psychologiques et socio-économiques considérables, pour les patients et leur entourage familial. L'impact sur la qualité de vie est notable.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Les circonstances de découverte d'une HP peuvent être très différentes selon les individus et les familles : du diagnostic anténatal à une découverte chez l'adulte. Aussi, les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation et se fera après la confirmation du diagnostic.

Elle doit faire l'objet d'une consultation avec un temps et un lieu dédiés, au calme, en présence d'un proche si l'adulte le désire, ou de l'enfant et de ses deux parents si cela est possible, en cas de diagnostic à l'âge pédiatrique.

Elle doit être si possible formulée par un médecin expérimenté dans la maladie. Seront abordés progressivement et souvent en plusieurs étapes : les modes de transmission génétique, les mécanismes physio-pathologiques, la prise en charge médicale et chirurgicale ainsi que les complications possibles (calculs récidivants, accumulation systémique, risque élevé d'IRT, possibilité de dialyse ou de transplantation).

Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille selon son âge : urologue, néphrologue, diététicien, généticien, assistante sociale, psychologue, médecin/infirmière scolaire. Des rendez-vous spécifiques seront programmés selon les demandes et attentes. L'importance de la coordination entre le binôme néphrologue-urologue est primordial dans la prise en charge de la maladie lithiasique et tout patient diagnostiqué en urologie doit avoir un suivi néphrologique régulier.

Le formulaire de prise en charge en Affection Longue Durée (ALD) est complété par le médecin traitant (chez l'adulte, le pédiatre ou néphrologue chez l'enfant) et donné aux patients. L'HP est reconnue au titre des maladies métaboliques héréditaires dans le cadre de l'ALD30 n°17.

Les coordonnées des associations sont données aux de patients ([site internet ORKiD](#)) ou à leurs parents s'il s'agit d'enfants: en France, l'[AIRG](#) (Association pour l'Information et la Recherche dans les maladies Rénales Génétiques) a élaboré un livret dédié à la maladie, accessible par le lien www.airg-france.fr/les-livrets. Il existe également une association européenne de patients concernés par l'hyperoxalurie primaire : PH-Europe, site accessible par le lien <http://www.ph-europe.net>. Ces associations ont pour mission de soutenir les patients et leurs familles, de faciliter leur accès à l'information et l'échange entre les patients ou leurs proches. Elles sont également impliquées dans diverses formes de plaidoyer. Elles peuvent être source d'un grand réconfort pour les patients HP.

3.7 Conseil génétique

L'établissement du génotype des patients atteints HP est nécessaire pour proposer un conseil génétique avec recherche d'hétérozygotes chez les apparentés du cas index, dans les familles à risque. Il est recommandé de proposer un conseil génétique, le génotypage étant le seul moyen d'obtenir un diagnostic de certitude. En effet, les dosages de métabolites pouvant être mis en défaut, notamment chez les individus/patients asymptomatiques. Le conseil génétique est réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée, par un généticien ou un conseiller en génétique.

Enfin, un diagnostic prénatal voire préimplantatoire peut-être proposé dans les familles à risque d'HP1. Cette indication fait l'objet d'une discussion pluridisciplinaire et doit être réalisée dans le cadre d'un CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Mettre en place précocement le traitement conservateur avec hyperhydratation, inhibiteur de cristallisation et test de la sensibilité à la vitamine B6 avant confirmation définitive du diagnostic
- Mettre en place précocement si nécessaire un traitement spécifique par ARNi
- Prévenir et traiter les complications
- Prévenir et traiter les récurrences lithiasiques
- Éduquer le patient (et ses parents s'il s'agit d'un enfant) pour la surveillance et le traitement de la maladie.
- Mettre en place un traitement de suppléance rénale si nécessaire
- Préparer à la transplantation rénale ou à une transplantation combinée foie et rein après optimisation de la prise en charge si nécessaire
- Dans cette maladie orpheline ultra-rare, le traitement doit être coordonné dans un Centre de référence des Maladies rénales rares, ou à défaut un centre de compétence affilié à l'un des Centres de Référence.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Nécessité d'un avis spécialisé du néphrologue adulte ou pédiatre.
- Prise en charge multidisciplinaire médicale et paramédicale coordonnée par le néphrologue avec l'urologue, le radiologue, le biologiste, le diététicien, nutritionniste, médecin généraliste, infirmières, que ce soit en service adulte ou pédiatrique.
- Le médecin scolaire doit être impliqué, notamment pour un Projet d'Accueil Individualisé (PAI), dans le cadre d'une adaptation du repas de l'enfant, de la liberté de ses apports en eau en classe et de l'accès aux toilettes à tout moment.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Prise en charge médicale

4.3.1.1 Traitement conservateur

Il doit être mis en place dès la confirmation du diagnostic. Le but du traitement est d'augmenter au maximum la solubilité de l'oxalate de calcium urinaire, de façon continue, et de réduire la production. Les objectifs de la prise en charge sont d'obtenir une oxalurie < 0.4 mmol/L, une calciurie < 3,8 mmol/L ainsi qu'une oxalurie des 24hrs (ou rapport oxalate/créatinine) la plus proche de la normale.

Hyperhydratation

La prise en charge médicale consiste tout d'abord en une hydratation significative de 2 à 3 L/m² chez l'enfant, 3.5 à 4 L/jour chez l'adulte (afin d'obtenir une diurèse de 3 litres par jour minimum) pour obtenir une dilution continue des urines, sur l'ensemble du nyctémère. Une prise liquidienne abondante le soir avant le coucher est indispensable pour un objectif de pH urinaire bas le matin au lever. Cet objectif d'apports hydriques et de diurèse est souvent difficile à atteindre pour les patients, et nécessite le plus souvent la mise en place d'une gastrostomie chez l'enfant.

Régime alimentaire

Un régime normosodé (6g par jour chez l'adulte, 50 à 75mg/kg/jour chez l'enfant) doit être mis en place afin d'éviter une hypercalciurie associée. La réduction des apports alimentaires en oxalate n'influence que peu l'évolution de l'hyperoxalurie primitive. Il faut maintenir une consommation calcique de l'ordre de 800 mg à 1g chez l'adulte, à bien répartir sur les trois repas afin de chélater l'oxalate alimentaire ; chez l'enfant la consommation calcique sera celle recommandée dans la population générale de même âge (Annexe 8). Il faut également éviter tout précurseur d'oxalate, telle que la vitamine C mais également l'hydroxyproline (bonbons et produits à base de gélatine) et éviter tout régime contenant d'importantes quantités d'oxalate.

Le phosphate de pyridoxine (vitamine B6)

La vitamine B6 est le coenzyme de l'AGT, l'enzyme impliquée dans le HP1. Toutes les variations ne sont pas sensibles de la même manière à la pyridoxine et la vitamine B6. En particulier, elle semble efficace pour réduire l'oxalurie pour les variations p.Gly170Arg et Phe152Ile. Le traitement par vitamine B6 sera donc systématiquement testé en débutant à 5 mg/kg/jour avec une titration en fonction de l'oxalurie (ou de l'oxalémie si le patient est au stade 4 ou davantage de la maladie rénale chronique) et de la tolérance (sommolence, paresthésies...). Si la diminution de l'oxalurie n'atteint pas 30%, la pyridoxine est interrompue. Les patients répondeurs (environ 30 % des patients HP1) doivent poursuivre la pyridoxine au long cours.

Les patients HP2 ou HP3 ne sont pas sensibles à la vitamine B6.

Le citrate de potassium

Le citrate est un inhibiteur de la cristallisation. Il faudra être vigilant lors de la prescription du citrate de potassium en cas d'insuffisance rénale, du fait du risque d'hyperkaliémie. Le citrate de potassium est un traitement qui peut être prescrit en poudre (gélules ou sachets) issues d'une préparation officinale. Les gélules peuvent être dissoutes dans l'eau ou avalées à raison de 2 à 4 g/L d'eau. Il est recommandé une administration pendant le repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale. Les différentes formes de citrate de potassium sont indiquées dans l'Annexe 3. La posologie initiale de citrate de potassium pourra être, par exemple, de 4 g/j à diluer dans 1,5 à 2 litres d'eau, à répartir sur l'ensemble du nyctémère.

Il faut préciser sur l'ordonnance : « Préparation magistrale à visée thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente existante, donc remboursable » afin de limiter les problèmes de remboursement. Si une difficulté est rencontrée pour obtenir le remboursement du citrate de potassium en préparation magistrale, il faut saisir le médecin conseil de l'assurance-maladie.

Le but du citrate n'est pas d'alcaliniser les urines car la cristallisation de l'oxalate de calcium est indépendante du pH urinaire.

Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques peuvent être utilisés s'il existe une hypercalciurie de débit significative > 4mg/kg/jour ou dans des situations critiques comme la récurrence post-greffe pour limiter au maximum la calciurie et si le patient respecte le régime pauvre en sel (ils seront inefficaces si les apports sodés sont élevés).

Les ARN interférents

Le Lumasiran, un nouveau traitement par ARN interférent (ARNi) a reçu l'AMM en novembre 2020 pour le traitement de l'HP1 en Europe et aux USA.

Il s'agit d'un ARNi qui inhibe spécifiquement l'ARN messenger de la glycolate oxydase hépatique, aboutissant à réduire la production d'oxalate, et diminuant l'oxalurie (ou le rapport oxalurie/créatininurie) d'environ 60 %. Dans son avis, la HAS lui a conféré un SMR (service médical rendu) important et une ASMR III (amélioration du service médical rendu). L'ARNi s'injecte par voie sous cutanée une fois par mois les 3 premiers mois, puis à partir du 4^{ème} mois, à raison d'une injection tous les 3 mois. Il n'y a pas de contre-indication au traitement et sa tolérance à moyen terme est excellente, néanmoins on ne dispose pas de données à long terme pour l'instant, notamment de critères cliniques pertinents (réduction de la production de lithiase urinaire, impact sur la dégradation de la fonction rénale, ou les manifestations cliniques au stade de l'oxalose systémique), ainsi que d'informations sur la qualité de vie. Il s'agit d'un médicament extrêmement coûteux et nous proposons que les indications soient discutées en RCP nationale ORKiD ou avec un médecin spécialiste de la pathologie.

Il n'y a actuellement pas de traitement par ARNi validé pour les HP de type 2 et 3.

Un 2^{ème} traitement par ARNi est en cours d'évaluation (Nedosiran). Ce traitement est également efficace dans la prise en charge pour diminuer l'abondance de l'oxalurie dans l'HP de type 1 mais pour l'instant les résultats semblent décevants dans l'HP de type 2.

Les recommandations européennes de 2022 ont proposé des critères de prescription de ces ARNi, en essayant de balancer les disponibilités et les indications dans les différents pays, comme résumé dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Critères de prescription des ARNi selon les recommandations européennes de 2022

	Description	Début	1ère analyse & critères d'arrêt	6 analyses mensuelles pendant 5 ans & critères d'arrêt
Groupe A Vitamine B6 - DFGe>30 mL/min/1.73m²)	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, résistance à la B6, et UOx > 1.5 ULN + phénotype clinique de maladie lithiasique active et/ou néphrocalcinose et/ou IRC avec DFG > 30 ml/min/1.73 m ²	Nous recommandons de commencer le traitement	Mois 6 : Uox > 1,5 UL OU moins de 30 % de réduction Uox OU détérioration de l'état clinique tel qu'évalué par le comité OU SAE	SAE OR détérioration de l'état clinique, lié à l'ARNi
Groupe B Vitamine B6 + DFGe >30 mL/min/1.73m²)	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, sensibilité partielle à la B6 + phénotype clinique de maladie lithiasique active et/ou néphrocalcinose et/ou IRC avec DFG > 30 ml/min/1.73 m ²	Nous suggérons de commencer le traitement, en fonction des caractéristiques du patient	Mois 6 : Uox >1.5 UL OR moins de 30% de réduction Uox OU détérioration de l'état clinique tel qu'évalué par le comité OU SAE	SAE OR détérioration de l'état clinique, lié à l'ARNi
Groupe C (Vitamine B6 - DFGe <30 mL/min/1.73m²)	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, résistance à la B6, et DFG < 30 ml/min/1.73 m ²	Nous recommandons de commencer le traitement	Mois 6 : diminution de Pox < 20 % par rapport à la valeur initiale de Pox OU détérioration de l'état clinique tel qu'évalué par le comité OU SAE	Diminution de Pox < 20 % par rapport à la valeur initiale : arrêtez le traitement ; Diminution de Pox <30 % : discussion SAE OR détérioration de l'état clinique, lié à l'ARNi
Groupe D (Vitamine B6 + DFGe <30 mL/min/1.73m²)	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, sensibilité à la B6, et DFG < 30 ml/min/1.73 m ²	Nous suggérons de commencer le traitement sur la base des données cliniques après 3 mois d'observation sous traitement VB6 complet, avec un suivi mensuel du DFG pour discuter d'un passage à l'ARNi en cas d'aggravation rapide de la fonction rénale	Mois 6 : diminution de Pox < 20 % par rapport à la ligne de base diminution de Pox OU détérioration de l'état clinique telle qu'évaluée par le comité OU SAE	Diminution de Pox < 20 % : arrêter le traitement Diminution de Pox < 30 % : discussion SAE OU détérioration de l'état clinique, lié à l'ARNi
Groupe E (pas de diagnostic génétique, DFGe <30 mL/min/1.73m²)	Patients suspects HP1 au stade d'IRT, avec POx > 80 µmol/L en dialyse et > 10	Nous recommandons de commencer le traitement – surveiller les niveaux de Pox tous les mois	Mois 6 : diminution de Pox < 20 % OU détérioration de l'état clinique telle qu'évaluée par le comité OU SAE	Non applicable

	µmol/L en pré-dialyse, en attente de confirmation génétique		Arrêter si le diagnostic d'HP n'est pas confirmé génétiquement	
Groupe F (aucune maladie clinique en cours)	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, résistance à la B6, et UOx > 1.5 ULN + pas de signes cliniques d'évolution de la maladie	Nous suggérons de commencer le traitement chez les adultes, recommandons de commencer le traitement chez les enfants	Mois 6 : Uox > 1,5 UL OU moins de 30 % de réduction Uox OU détérioration de l'état clinique tel qu'évalué par le comité OU SAE	SAE OU détérioration de l'état clinique, lié à l'ARNi
Groupe G Vitamine B6 complètement sensible	Patients, quel que soit âge, avec HP1 génétiquement confirmée, sensibilité totale à la B6 (normalisation UOx sous B6) + phénotype clinique de maladie lithiasique active et/ou néphrocalcinose et/ou IRC avec DFG > 30 ml/min/1.73 m ²	Nous ne recommandons pas de commencer le traitement	Non applicable	Non applicable

(Issu de la recommandation ERKNet : Groothoff et al. Clinical Practice Recommendations for Primary Hyperoxaluria: an expert consensus from ERKNet and OxalEurope, à paraître dans Nat Rev Nephrol)

4.3.1.2 La dialyse

L'extraction de l'oxalate plasmatique par l'hémodialyse ne permet pas de contre balancer la surproduction d'oxalate et doit donc n'être considéré que comme un traitement que temporaire, le plus bref possible, dans l'attente d'une transplantation. L'objectif d'oxalémie pré-dialytique doit être < 50-60 µmol/L (ce qui est difficile à atteindre en cas d'oxalose systémique).

La dialyse pourra être débutée un peu plus tôt que dans les autres MRC de stade 5, en prenant en compte, le taux d'oxalémie, des signes systémiques d'oxalose et les facteurs sociaux.

L'emploi d'une membrane de haut flux est recommandé avec un débit sanguin maximal. Surtout, une dialyse intensive est recommandée, en privilégiant 5 à 6 séances hebdomadaires courtes (2 à 3 heures par séance). En dépit de ce traitement intense, l'extraction extra-corporelle d'oxalate reste inférieure à 50 % de la production endogène. On peut éventuellement proposer une hémodialyse la journée et une dialyse péritonéale la nuit chez les enfants diagnostiqués très jeune parfois dès la période néonatale en IRT, mais cette stratégie est extrêmement impactante et délétère pour la qualité de vie du patient (et de sa famille).

L'avènement des ARNi va probablement changer l'évolution des oxaloses systémiques en dialyse, les résultats des essais cliniques sont attendus pour répondre à cette question cruciale dans l'HP1.

Les patients traités par dialyse pour HP doivent être pris en charge dans un centre familial de la maladie, ou à défaut avec le soutien d'un tel centre pour ajuster l'intensité de l'hémodialyse à l'oxalémie de fin de dialyse.

4.3.1.3 La transplantation

Les modalités de la transplantation sont étroitement tributaires du type génétique sous-jacent, donc de l'enzyme défectueuse, et des conséquences rénales et systémiques de la maladie.

- Dans l'HP1, le métabolisme défectueux du glyoxylate est restreint à l'hépatocyte : avant l'ère de l'ARNi, seule la transplantation hépatique guérissait la maladie métabolique. La greffe rénale isolée était associée à un taux de récurrence élevé sur le greffon. Par conséquent, la greffe combinée du foie et d'un rein, ou une greffe séquentielle du foie puis du rein, ont été considérées comme le traitement de référence chez la majorité des patients en insuffisance rénale avancée ou terminale. L'individualisation de la stratégie de greffe est indispensable car le phénotype de HP1 est très hétérogène, y compris dans une même famille, et chez des patients partageant la même variation génétique. Le débat sur le moment optimal n'est pas tranché. Cependant les recommandations européennes de 2022 ont proposé une stratégie de traitement, en fonction de la disponibilité ou non d'un ARNi au long cours après la greffe.
- En post-transplantation immédiate, la mobilisation d'oxalate à partir des dépôts systémiques est élevée, avec un risque de néphropathie oxalique aigue sur le greffon rénal, et une perte éventuellement précoce et complète de fonction rénale. Pour se protéger de ce risque systémique beaucoup d'équipes de transplantation appliquent drastiquement après la greffe les principes du traitement conservateur (hyperhydratation, citrate, maintien de la vitamine B6, et maintien d'une hémodialyse intensive si l'oxalémie est notablement élevée), avec une diminution très progressive de ces précautions selon les concentrations d'oxalémie observés. L'oxalurie peut rester élevée plusieurs mois voire plusieurs années.

Si l'ARNi tient ses promesses pour éviter la progression de l'insuffisance rénale, l'indication de greffe du foie ou d'un rein va être nettement réduite en France où le traitement médicamenteux est disponible, à condition que ce traitement spécifique soit débuté tôt, donc qu'un diagnostic précoce ait été établi.

Pour les patients en insuffisance rénale avancée et traité par ARNi, une transplantation rénale isolée sera en théorie possible, par donneur décédé ou donneur vivant. En post-greffe immédiat, le relargage d'oxalate à partir du stock systémique persistant, les principes du traitement conservateur détaillé plus tôt (hyperhydratation, citrate, vitamine B6 si indiqué, et peut-être hémodialyse intensive si l'oxalémie est notablement élevée) devront être maintenus tant que l'oxalurie reste élevée de manière similaire à ce qui était fait dans les transplantations combinées foie/rein. L'ARNi sera conservé à vie, et le relargage d'oxalate pourrait perdurer plusieurs années. Une unique observation isolée d'évolution favorable a pour l'instant été publiée, mais aucune donnée à long terme n'est actuellement disponible, et l'on ne peut exclure que la mobilisation massive de l'oxalate tissulaire post-greffe n'aboutisse à une récurrence de la maladie sur le greffon, en dépit des précautions mentionnées.

- Dans le HP2, le déficit enzymatique n'est pas restreint au foie, et la greffe rénale isolée est le traitement usuel de l'insuffisance rénale terminale, avec une proportion faible mais incontestable de perte du greffon par récurrence de néphrite oxalique.
- Dans le HP3, l'insuffisance rénale sévère est exceptionnelle.

4.3.2 Spécificités pédiatriques

Les principes de prise en charge chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. A noter cependant quelques particularités. L'hyperhydratation nécessite le plus souvent la mise en place d'une gastrostomie. En cas d'oxalose infantile et d'hémodialyse quotidienne, des hypophosphatémies peuvent être observées, qui nécessite d'être supplémentées pour éviter des anomalies supplémentaires de la minéralisation osseuse. Enfin, la question d'une prévention possible des oxaloses infantiles par traitement précoce par ARNi dans les familles pour lesquelles un dépistage familial a été réalisé, est posée.

4.3.3 Perspectives

La recherche est actuellement en plein essor. Des essais cliniques sont encore en cours pour le traitement ARNi par Nedosiran, un inhibiteur de la lactate déshydrogénase, enzyme responsable de la production finale de l'oxalate.

Il existe également des données préliminaires *in vitro* et *in vivo* chez des modèles animaux sur l'utilisation du Stiripentol, un antiépileptique utilisé dans le syndrome de Dravet qui inhibe également la lactate déshydrogénase. Quelques cas d'utilisation chez l'enfant de ce traitement ont également été publiés. Un essai clinique est en cours pour le Stiripentol mais sans AMM pour l'instant pour l'HP.

4.4 Prise en charge du calcul

4.4.1 Prise en charge chez l'enfant

Les symptômes liés à la présence de calculs urinaires sont souvent peu spécifiques chez le nourrisson ou le petit enfant (vomissements, douleurs abdominales chroniques, pleurs, ...) et plus typiques chez le grand enfant et l'adolescent (colique néphrétique, hématurie, etc). Des lithiases urinaires chez l'enfant peuvent être découvertes en contexte aigu, en cas de pyélonéphrite obstructive, colique néphrétique ou plus exceptionnellement anurie et insuffisance rénale en raison de calculs obstructifs bilatéraux. La découverte d'une infection urinaire chez l'enfant doit faire réaliser une échographie rénale. Ces dernières situations nécessitent une prise en charge chirurgicale initiale en urgence pour dériver les urines (mise en place de sonde double J ou néphrostomie) avant de traiter secondairement médicalement et/ou chirurgicalement les calculs.

Différents critères devront être appréciés avant la prise en charge urologique en pédiatrie : taille du calcul, nombre de calculs, localisation (intra rénal, urétéral, vésical) et surtout l'âge, le poids et les pathologies sous-jacentes.

► Lithotritie Extra Corporelle (LEC)

La LEC (lithotritie extra corporelle) permet grâce à des ondes de choc de fragmenter les calculs dans les cavités rénales, sous anesthésie générale chez l'enfant, quel que soit son âge. Le repérage du ou des calculs est fait sous échographie et/ou amplificateur de brillance. Un ECBU stérile est requis avant l'intervention. Une hyperhydratation par voie intraveineuse est habituellement prescrite en post opératoire facilitant l'évacuation des calculs par hyperdiurèse sous surveillance médicale. Plus la taille du calcul est grande plus le nombre de procédures est élevé. Le taux de réussite de patients sans lithiase résiduelle (sans fragment résiduel, SFR) diminue en cas de calculs d'hyperoxalurie primitive.

► Endo-urologie

L'urétéroscopie (URS) souple permet de fragmenter les calculs dans les voies urinaires avec une fibre laser et nécessite du matériel adapté à la taille de l'enfant et l'expertise de l'urologue pédiatre. Ce traitement est proposé en première intention pour les calculs urétéraux. Il est aussi utilisé pour traiter les calculs rénaux en cas d'échec de LEC pour des calculs métaboliques, ou en cas de calculs multiples.

► Traitement percutané

La néphrolithotomie percutanée (NLPC) permet la fragmentation de volumineux calculs pyéliqués et caliciels chez l'enfant, grâce à la miniaturisation du matériel d'endo-urologie. Elle permet une approche plus directe des calculs mais nécessite la ponction percutanée des cavités rénales sous échographie et amplificateur de brillance pour la mise en place d'une gaine d'accès et d'un néphroscope. L'urétéroscopie et la NLPC pédiatrique nécessitent une expertise chirurgicale dans un centre expert.

Les indications sont prioritairement définies en fonction de la localisation et de la taille du ou des calculs en cas d'HP. Pour les calculs pyéliqués ou caliciels de moins de 10 mm, la LEC est indiquée en première intention. Pour les calculs pyéliqués ou caliciels de 10 à 20 mm, ou en cas d'échec de LEC, l'urétéroscopie est proposée en première intention. Si ces calculs sont multiples, on peut faire la NLPC ou l'URS. Pour les calculs urétéraux, l'URS est largement indiquée en première intention si le calcul est situé dans l'uretère lombaire au-dessus des vaisseaux iliaques ; en revanche, les calculs de l'uretère pelvien peuvent être extraits par URS avec ou sans fragmentation laser. Les calculs vésicaux sont souvent accessibles par cystoscopie, sauf en cas de calculs de grandes tailles (> 20 mm) pour lesquels une chirurgie mini-invasive peut être préférée.

Le faible nombre de cas de lithiase urinaire en pédiatrie, et a fortiori dans le contexte de maladie métabolique rare, nécessite une expertise chirurgicale et la prise en charge adaptée et pluridisciplinaire (urologue, néphrologue, radiologue et anesthésiste pédiatres) dans un centre pédiatrique de référence, ainsi qu'un suivi au long cours.

4.4.2 Prise en charge chez l'adulte

La prise en charge d'une colique néphrétique est classique, commune aux différents contextes lithiasiques et ne sera pas détaillée dans ce chapitre. Il conviendra de distinguer des calculs de la néphrocalcinose. Une échographie normale n'élimine pas une néphrocalcinose (scanner éventuellement basse irradiation, sans injection est nécessaire)

Chez les patients hyperoxaluriques les indications de traitement chirurgical ne diffèrent pas par rapport aux autres patients lithiasiques. Cependant il s'agit en général de calculs résistants aux ondes de choc ou à la fragmentation. La stratégie de traitement du ou des calculs reposera donc sur la notion (renseignée sur une analyse de calcul expulsé) ou la suspicion (contexte clinique avec densité élevée au scanner (1200-1700 UH)) de nature d'oxalate de calcium monohydraté. Cependant l'analyse de la densité ne permet pas de distinguer de manière fiable la nature oxalo-calcique du calcul.

Par ailleurs un contexte d'HP fait courir un risque de récurrences et d'interventions urologiques multiples au cours de la vie.

► Le traitement par Lithotritie extra corporelle (LEC) :

Il s'agit du traitement des calculs par ondes de choc externes, ne requérant pas nécessairement d'anesthésie, sous repérage radioscopique et/ou échographique. C'est un traitement non invasif, les fragments étant ensuite éliminés spontanément par le patient, par les voies naturelles.

La particularité des calculs d'oxalate de calcium monohydraté est leur dureté, traduite d'ailleurs par leur densité au scanner, et leur potentielle résistance à la LEC. Une fragmentation est toutefois

possible mais potentiellement source de fragments volumineux d'élimination spontanée plus complexe.

Ce traitement peut être proposé en première intention car il reste peu invasif. Dans les recommandations internationales, il est recommandé de limiter la LEC aux calculs de moins de 2 cm au niveau rénal et de 1 cm au niveau urétéral. Les calculs situés dans le calice inférieur, de par leur position déclive, ont moins de chances de s'éliminer et représentent une moins bonne indication. En cas d'échec de fragmentation après 2 séances, il est recommandé d'envisager un traitement endoscopique.

Les limites de la LEC reposent sur les facteurs de moins bonne réponse (obésité, calcul caliciel inférieur, ...) ou les contre-indications (traitement anticoagulant non arrêté, grossesse, certaines pathologies du squelette...). Un tamisage des urines après LEC est recommandé pour obtenir des fragments à analyser (SPIR).

► **Urétéroscopie rigide (URS), par voie rétrograde :**

Il s'agit d'une intervention endoscopique par les voies naturelles (voie rétrograde) réalisée sous anesthésie générale, en dehors et à distance de toute phase infectieuse. Elle s'adresse aux calculs de siège urétéral symptomatiques ne s'éliminant pas spontanément et/ou lorsqu'une LEC n'est pas réalisable. La fragmentation peut être effectuée aux ondes balistiques ou au laser (Holmium ou Thulium) et l'extraction effectuée à l'aide d'un panier de Dormia.

► **Urétéroscopie souple (URSS), par voie rétrograde :**

Il s'agit d'une intervention endoscopique rétrograde par les voies naturelles, sous anesthésie générale en dehors et à distance de toute infection des voies urinaires. Elle est indiquée pour les calculs de siège rénal de 5 à 20 mm, symptomatiques ou à risque de complication. Ce traitement est indiqué en cas d'échec ou de mauvaise indication de la LEC. La fragmentation est alors réalisée à l'aide d'un Laser Holmium ou Thulium. Les fragments ainsi obtenus peuvent être extraits pour les plus volumineux, les plus petits pouvant s'éliminer spontanément. Au-delà de 20 mm, un traitement en centre expert est souhaitable, et s'il est retenu, plusieurs temps opératoires peuvent s'avérer nécessaires.

► **La Néphrolithotomie percutanée (NLPC) :**

Les recommandations préconisent un traitement par NLPC pour les calculs plus volumineux, supérieurs à 20 mm.

Il s'agit d'un traitement plus invasif, par ponction rénale et dilatation d'un trajet trans pariétal pour permettre l'introduction d'un endoscope rigide directement dans le rein. Le traitement se fait sous anesthésie générale. L'avantage de cette technique est une extraction optimisée de fragments volumineux ou d'origine infectieuse.

On distingue la NLPC classique (10 mm de diamètre) qui utilise une fragmentation par sonde à ultrasons et/ou balistique, de la mini NLPC dont le diamètre est près de deux fois plus petit et qui utilise une fragmentation Laser Holmium / Thulium ou également une sonde à ultrasons et/ou balistique miniaturisée.

Certaines équipes expertes combinent les techniques d'URSS et de NLPC (standard ou mini) en un seul temps pour optimiser les chances d'obtenir un état « sans fragment ».

Les interventions chirurgicales peuvent être un facteur déclenchant de néphropathie cristalline aiguë et doivent être indiquées avec parcimonie et encadrées d'un renforcement des mesures préventives en collaboration avec l'anesthésiste.

4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

La principale difficulté du traitement médical est l'obtention d'une observance prolongée. L'hyperdiurèse est très contraignante et nécessite chez l'enfant un PAI (boisson, accès aux toilettes, régime alimentaire). Elle doit faire l'objet d'une attention particulière afin qu'elle soit bien répartie sur l'ensemble du nyctémère.

L'apprentissage de la couleur et du volume des urines pour surveiller la dilution des urines est indispensable, ainsi que le maintien d'un régime normosodé et normoprotidique tant pour la prise en charge de la maladie lithiasique que de la MRC.

A noter qu'il est possible pour le patient de surveiller la dilution de ses urines grâce à une bandelette urinaire, une densité urinaire (ou SG pour *specific gravity*) inférieure à 1005 sur les urines du matin correspondant à une diurèse de plus de 3 litres par jour.

Outre le fait de permettre au patient de devenir acteur principal de son traitement préventif tout au long de sa vie, l'éducation thérapeutique (ETP) devra également répondre aux besoins des patients concernant par exemple la gestion du stress et de la douleur, l'acceptation de la maladie, sans oublier l'insertion professionnelle. Il est important de pouvoir proposer des ateliers sur ces aspects psycho-sociaux dans la prise en charge de la maladie chronique.

Le Bilan Éducatif Partagé (ou diagnostic éducatif) doit permettre de cerner les besoins individuels du patient afin de l'orienter sur les ateliers qui lui seront utiles au sein d'un programme d'ETP.

Les interactions entre les patients (et leurs parents lorsqu'il s'agit d'enfants), mais aussi avec les professionnels de santé hors du temps de soin, sont également à privilégier, comme par exemple des journées nationales dédiées aux personnes atteintes et à leur entourage (films sur youtube).

Une mauvaise adhérence au traitement conduirait rapidement à la destruction rénale définitive. Pour cette raison, le passage de la prise en charge en pédiatrie vers la médecine d'adultes doit être soigneusement préparé par un programme de transition.

A ce jour, Il n'y a pas de programme d'ETP dédié à l'hyperoxalurie primitive. Les patients peuvent être pris en charge dans d'autres programmes incluant des malades avec des pathologies similaires (insuffisance rénale chronique, transplantation...). Il existe des ETP dédiés en insuffisance rénale chronique pédiatrique et en transplantation rénale pédiatrique, auxquels les enfants et adolescents avec HP1 peuvent participer.

4.6 Recours aux associations de patients

L'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques AIRG (www.airg-france.fr) fournit des informations aux patients sur la l'HP et organisent régulièrement des journées d'information en partenariat avec l'association LUNNE (Lithiases UriNaires NEtwork), association mixte patients-soignants spécialisée dans la prévention des récurrences et dans l'élaboration d'outils ETP. Il existe également une association européenne de patients avec hyperoxalurie primaire : <http://www.ph-europe.net>.

Un podcast « rare à l'écoute » dédié à la maladie rare est également disponible en libre écoute sur youtube avec un chapitre dédié à [l'hyperoxalurie primitive](#).

- Podcast « [Qu'appelle-t-on Hyperoxalurie Primitive ?](#) »
- Podcast « [Diagnostiquer l'Hyperoxalurie Primitive](#) »
- Podcast « [Vivre avec une Hyperoxalurie Primitive](#) »
- Podcast « [Hyperoxalurie Primitive : le rôle de l'urologue](#) »
- Podcast « [Prendre en charge l'Hyperoxalurie Primitive](#) »

5 Suivi

5.1 Objectifs

5.1.1 Objectifs du suivi

L'objectif du suivi médical est de prévenir la récurrence des événements lithiasiques mais surtout le développement de la néphrocalcinose et de la MRC.

- Surveiller l'observance des règles hygiéno-diététiques, notamment la diurèse
- Surveiller l'activité lithiasique et les risques de récurrences (cristallurie, oxalurie)
- Surveiller la fonction rénale, le risque de néphrocalcinose
- Surveiller les autres complications de la maladie notamment les complications de l'accumulation systémique d'oxalate
- Surveiller les complications du traitement
- Évaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socioprofessionnel au cours du suivi
- Le dernier objectif est de convaincre les patients, à l'adolescence notamment, qu'il s'agit d'un traitement « à vie » afin de prévenir la progression de la maladie rénale et les complications extra-rénales

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le néphropédiatre ou le néphrologue vont assurer la coordination de l'équipe multidisciplinaire prenant en charge les patients. Selon le degré de sévérité de la maladie, les professionnels impliqués dans le suivi des patients et de leur famille pourront être :

- Un urologue ou urologue pédiatre, qui participeront à la prise en charge chirurgicale en particulier le traitement des lithiases rénales
- Différents spécialistes en fonction des besoins : ophtalmologue, afin d'évaluer les dépôts oculaires d'oxalate ; cardiologue, si oxalose systémique
- Radiologue, biochimiste ou biologiste, anesthésiste, chirurgien de transplantation hépatique ou rénale, généticien ou conseiller en génétique. En effet l'intervention des biologistes est cruciale non seulement pour le diagnostic mais également pour le suivi. Le dosage de l'oxalurie nécessite une approche pré-analytique stricte pour être fiable et doit être réalisé dans un laboratoire spécialisé. Par ailleurs la cristallurie est un outil de suivi à forte valeur pronostique
- Un diététicien afin de prescrire un régime adapté.
- Un orthophoniste afin de prévenir les troubles de l'oralité chez les nourrissons.
- Un psychomotricien afin de prévenir les troubles du développement psychomoteur chez les nourrissons et les jeunes enfants en dialyse intensive et hospitalisés de manière itérative ; chez l'enfant plus âgé et l'adolescent, l'école à l'hôpital est également nécessaire.
- Un assistant social afin de mettre en place les différentes mesures sociales existantes et adaptées à leur situation : dossier MDPH, AJPP.
- Un psychologue, s'ils le souhaitent afin de prévenir l'impact et le retentissement de la maladie chronique dans le développement de l'enfant et sa famille, ou du patient adulte

Le relais en ville en alternance permet d'optimiser la prévention de la récurrence, notamment en surveillant le maintien d'une diurèse abondante. Ce suivi est important également pour les adaptations thérapeutiques, surtout en cas de MRC associée, pour la surveillance radiologique et biologique et pour la prise en charge des événements aigus (colique néphrétique par exemple).

5.3 Rythme et contenu des consultations

La majorité des patients sont suivis en consultation tous les 3 à 6 mois. Le rythme du suivi est toutefois très variable d'un patient à l'autre. En fonction de l'âge, de la situation clinique, du stade de la MRC, et du type de traitement mis en place, le rythme du suivi pourra être plus rapproché (tous les 1 à 3 mois) ou au contraire plus espacé (tous les 12 mois). La dégradation de la fonction rénale peut nécessiter un recours à l'épuration extra-rénale et une transplantation d'organe qui implique une prise en charge et un suivi spécifique. Chaque consultation doit comporter un examen clinique complet et un certain nombre d'examens complémentaires.

La surveillance porte principalement sur les apports hydriques et le volume de la diurèse des 24h, la dilution des urines, l'excrétion urinaire d'oxalate et si possible sur l'absence de cristaux dans les urines du matin.

La fonction rénale doit être régulièrement estimée et si besoin mesurée.

L'absence de progression ou d'apparition des dépôts d'oxalate est appréciée régulièrement par les méthodes d'imagerie : échographie et radiographie des voies urinaires, par un examen ophtalmologique et une échocardiographie. Selon la symptomatologie, des radiographies osseuses et consultations rhumatologiques peuvent être proposées.

Le dernier objectif est de convaincre les patients, à l'adolescence notamment, qu'il s'agit d'un traitement « à vie » afin de prévenir la progression de la maladie rénale et les complications extra-rénales. Une mauvaise adhérence au traitement accélère la dégradation de la fonction rénale. Pour cette raison, le passage de la prise en charge en pédiatrie vers la néphrologie adulte doit être soigneusement préparé par un programme de transition.

Le suivi urologique dépendra de l'activité de la maladie lithiasique.

5.4 Examens complémentaires pour le suivi de la maladie

Le rythme et les modalités du suivi proposé en cas d'hyperoxalurie primitive sont détaillés dans l'Annexe 10.

5.4.1 Examen clinique

Chez l'enfant

- Reporter la taille et le poids sur les courbes de croissance chez les nourrissons (tous les 1 à 3 mois), les jeunes enfants de moins de 3 ans (tous 3 mois) et les enfants plus grand (tous les 6 mois) jusqu'à la fin de la croissance.
- Calculer la vitesse de croissance annuelle.
- Mesure du périmètre crânien tous les 3 mois chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans.

Chez tous

- Couleur des urines pour monitorer l'observance de l'hyperhydratation et densité urinaire sur la bandelette urinaire.
- Examen physique pour rechercher des signes de maladie osseuse.

5.4.2 Examen biologique

Les examens biologiques devront être renouvelés plusieurs fois par an, tous les 3 à 12 mois et selon la situation clinique, le stade de MRC, et le type de traitement. Ces examens comprennent :

Prélèvements sanguins

- Ionogramme et créatininémie, et les paramètres associés au retentissement d'une éventuelle MRC (NFS, calcémie, phosphatémie, etc).
- Oxalate plasmatique uniquement si MRC stade 4, 5 ou 5D : Le dosage de l'oxalémie doit être réalisé dans un même laboratoire pour un suivi longitudinal.
- TSH et thyroxine (T4) : au moins une fois par an
- Bilan hormonal : Il faut rester attentif au risque d'hypogonadisme chez les adolescents et les adultes) et prendre l'avis d'un endocrinologue si nécessaire.

Prélèvements urinaires

Le recueil sur 24h est impératif chez l'adulte et préférable chez l'enfant. Il permettra de doser :

- L'oxalurie : ce dosage de l'oxalurie doit idéalement être réalisé dans un même laboratoire pour un suivi longitudinal. Il faut être vigilant car les normes changent en fonction du kit de dosage.
- Les autres facteurs pro-lithogène (natriurèse, urée urinaire, calciurie, uricurie) et protecteur (volume urinaire, citraturie).
- La densité urinaire pour contrôler l'hyperhydratation, à défaut la couleur des urines.
- La cristallurie permet d'évaluer le risque de récurrence lithiasique. Il existe en effet une corrélation entre la fréquence des cristalluries positives et le risque de récurrence des calculs. De plus, la quantité de cristaux de whewellite présents dans l'urine des patients atteints d'hyperoxalurie primitive est probablement un bon reflet de l'activité de la maladie.

Analyse des calculs

L'analyse des calculs expulsés doit être systématiquement réalisée, même si des analyses de calculs antérieurs ont été réalisées. En effet, des infections urinaires ou des traitements peuvent modifier leur morphologie et leur composition, donnant des informations essentielles.

5.4.3 Examens radiologiques

Imagerie rénale

La fréquence de réalisation des examens radiologiques dépend de l'activité lithiasique. Une échographie rénale annuelle est un minimum. Le scanner basse irradiation sans injection de produit de contraste est à réaliser en cas d'évolutivité, d'échographie d'interprétation difficile ou en préopératoire mais n'est pas systématique. Il s'agit en effet d'éviter au maximum la réalisation d'examens d'imagerie irradiants.

Chez l'adulte : un scanner avec opacification des voies urinaires (uroscanner) devra être réalisé au moins une fois dans la vie de chaque patient adulte **si la fonction rénale le permet**, afin d'analyser les voies excrétrices urinaires, et d'étudier la morphologie rénale et des voies urinaires, en cas de prise en charge urologique (recherche d'une stase, de diverticule ou de syndrome de jonction).

5.5 Examens complémentaires pour le suivi des complications de la maladie

Radiologique

Radiographie ciblée en cas de symptomatologie osseuse.

Ophthalmologique

Un suivi ophtalmologique pourra être proposé au diagnostic. La fréquence de surveillance dépendra du résultat initial et de l'évolution globale de la maladie. Pour les patients avec un DFG < 30 mL/min/1.73 m² ou en dialyse, le FO est à réaliser plus régulièrement, à raison d'environ une fois par an.

Cardiovasculaire

Un suivi cardiologique avec la réalisation d'une échographie cardiaque et d'un ECG pourra être proposé au diagnostic. La fréquence de surveillance dépendra du résultat initial et de l'évolution globale de la maladie. Pour les patients avec un DFG < 30 mL/min/1.73 m² ou en dialyse, le suivi cardiologique est à réaliser plus régulièrement, à raison d'environ une fois par an.

5.6 Suivi particulier post-transplantation rénale

Même si l'apparition de nouveaux traitements comme les ARNi va potentiellement modifier la prise en charge en permettant probablement d'éviter la transplantation hépatique chez certains patients, la transplantation rénale est une situation à risque de précipitation d'oxalate de calcium intrarénale et de perte du greffon.

Pour les patients transplantés hépatiques, le relargage d'oxalate peut perdurer de nombreuses années après la transplantation et il est indispensable que le suivi métabolique de la maladie continue d'être pris en charge par un spécialiste de l'HP. Immédiatement après la transplantation rénale, la cristallurie doit être surveillée plusieurs fois par semaine et sera espacée progressivement après quelques semaines. Le suivi pourra se faire par le dosage de l'oxalurie en parallèle. Le traitement conservateur (hyperdiurèse, pyridoxine, citrate de potassium) devra être poursuivi tant que l'oxalurie reste au-dessus des normes.

Dans le cadre d'un traitement par ARNi, un suivi spécifique post greffe par un néphrologue connaissant la pathologie lithiasique est importante en complément d'un suivi habituel de la post-transplantation pour poursuivre la prise en charge de la maladie et adapter le traitement conservateur (diurèse abondante, citrate de potassium, diurétiques thiazidiques, Lumasiran). La surveillance inclura l'analyse des paramètres urinaires de 24h de l'oxalurie, de la citraturie, de la calciurie, et l'analyse de la cristallurie sur échantillon urinaire (Annexe 11).

Annexe 1. 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

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Des centres de référence :

➤ **NEPHROGONES**

Responsable : Dr Aurélia Bertholet-Thomas

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex

Tel: 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68

➤ **SORARE**

Responsable : Pr Chauveau

330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09

Tel : Enfants : 05 34 55 86 64. Responsable : Pr Stéphane Decramer

Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00

Email : decramer.s@chu-toulouse.fr

Services pédiatriques de Bordeaux : Pr Harambat 05 57 82 28 28

Montpellier : Pr Morin 04 67 33 64 28

Limoges : Pr Guigonis 05 55 05 63 58

➤ **MARHEA**

Responsable : Pr Salomon

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tel : 01 44 49 44 63

Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

Des centres de compétence et autres :

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur www.orphanet.org
- Filière de santé maladies rénales rares : www.filiereorkid.com
- Coordonnées des associations de professionnels :
APNP : association des personnels de néphrologie pédiatrique <https://www.sneproped.org/>
SNP : Société de néphrologie pédiatrique : www.sfndt.org
- Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

Des associations de patients

- **AIRG -France**: Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : <http://www.airg-france.fr>
- **LUNNE** : Lithiases UriNaires Network : www.lunne.fr

Annexe 3. Les différentes formes de citrate de potassium

En préparation magistrale sous forme de poudre à diluer dans l'eau ou de gélule (préciser sur l'ordonnance : « préparation officinale magistrale, en absence de spécialité médicale équivalente, à visée thérapeutique, donc remboursable »)
Selon les caisses le remboursement est parfois refusé.

En complément alimentaire sous forme de comprimé non remboursable (Lithosolv®, 1 gramme de citrate de potassium par comprimé).

L'Urocit-K® (comprimé) peut également être obtenu après une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU nominative) auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

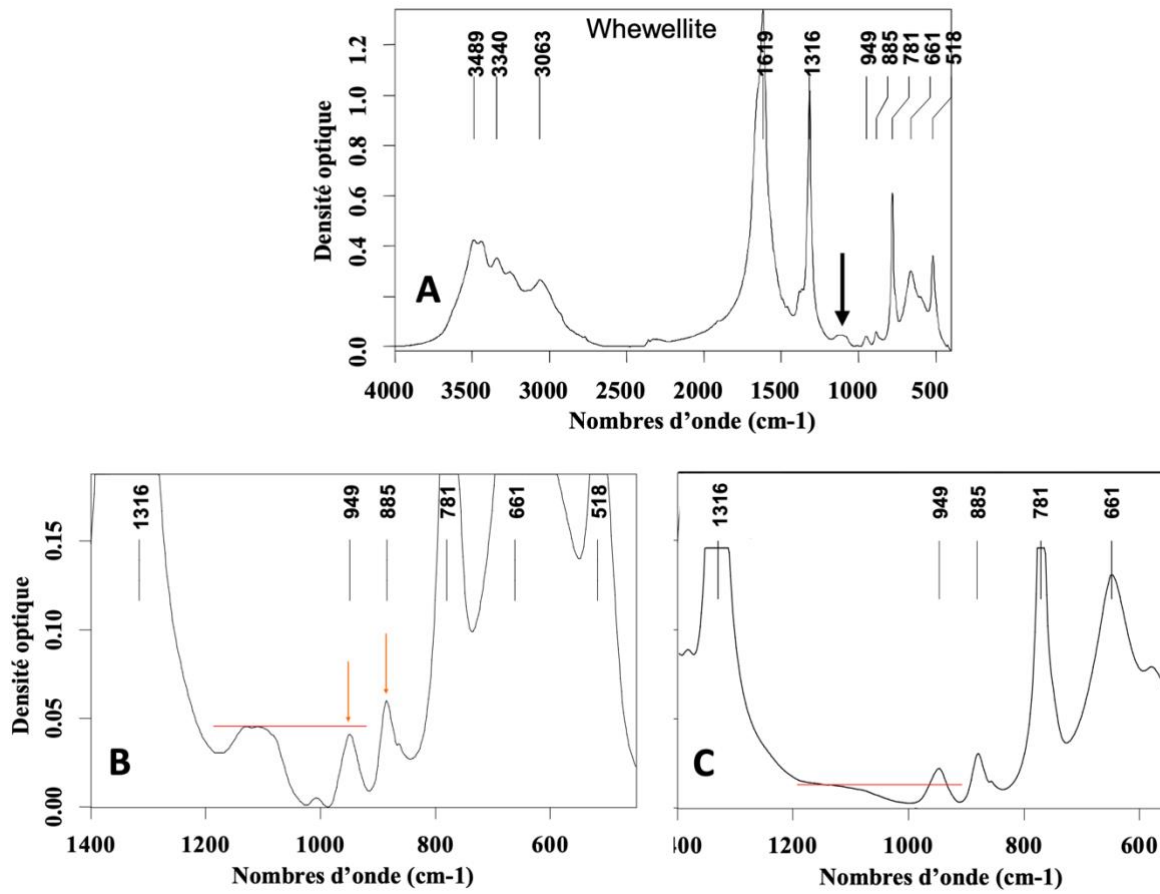
Il existe également des associations de citrate de sodium et de citrate de potassium :

- le Foncitril® (association de citrate de potassium, de citrate de sodium et d'acide citrique) : forme la moins recommandée,
- l'Alcaphor® (association de citrate de potassium, de citrate de sodium et de trométamol).

Annexe 4. Classification morpho-constitutionnelle des calculs selon Michel Daudon

Sous-type morphologique	Composants principaux	Étiologies
Type I		
Ia	Whewellite	Hyperoxalurie intermittente liée à : <ul style="list-style-type: none"> - Un déficit hydrique : cause la plus fréquente - Une consommation importante d'aliments riches en oxalates - Une consommation importante d'aliments riches en hydroxyproline, induisant une synthèse hépatique d'oxalates - De faibles apports en calcium, provoquant une augmentation de l'absorption intestinale de l'oxalate
Ib	Whewellite	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperoxalurie modérée - Situation de stase - Conversion cristalline de weddellite en whewellite
Ic	Whewellite	Hyperoxalurie primaire
Id	Whewellite	Hyperoxalurie associée à une situation de stase
Ie	Whewellite	Hyperoxalurie entérique
Type II		
Ila	Weddellite	Hypercalciurie idiopathique
Ilb	Weddellite + Whewellite	Association hypercalciurie idiopathique et hyperoxalurie modérée
Ilc	Weddellite	Hypercalciurie, avec obstruction anatomique
Type III		
IIIa	Acide urique anhydre	pH urinaire acide associé à une hyperuricurie et à une situation de stase
IIIb	Acide urique anhydre + acide urique dihydraté	pH urinaire acide +/- associé à une hyperuricurie (diabète, syndrome métabolique notamment)
IIIc	Urates dont urate acide d'ammonium	pH urinaire alcalin : <ul style="list-style-type: none"> - Infections urinaires à germes uréasiques - Alcalinisation thérapeutique trop forte
IIId	Urate acide d'ammonium	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées chroniques d'origine infectieuse associées à une malnutrition - Abus de laxatifs
Type IV		
IVa1	Carbapatite	<ul style="list-style-type: none"> - Hypercalciurie - Infections urinaires
IVa2	Carbapatite + protéines	<ul style="list-style-type: none"> - Acidose tubulaire distale - Troubles de l'acidification
IVb	Carbapatite + autre phosphate de calcium ou struvite	Infections urinaires
IVc	Struvite	Infections urinaires à germes uréasiques
IVd	Brushite	Hypercalciurie, hyperparathyroïdie primaire
Type V		
Va	Cystine	Cystinurie
Vb	Cystine + carbapatite	Cystinurie avec alcalinisation thérapeutique

Annexe 5. Spectres infrarouges de la whewellite



Annexe 6. Aspect morphologique des calculs

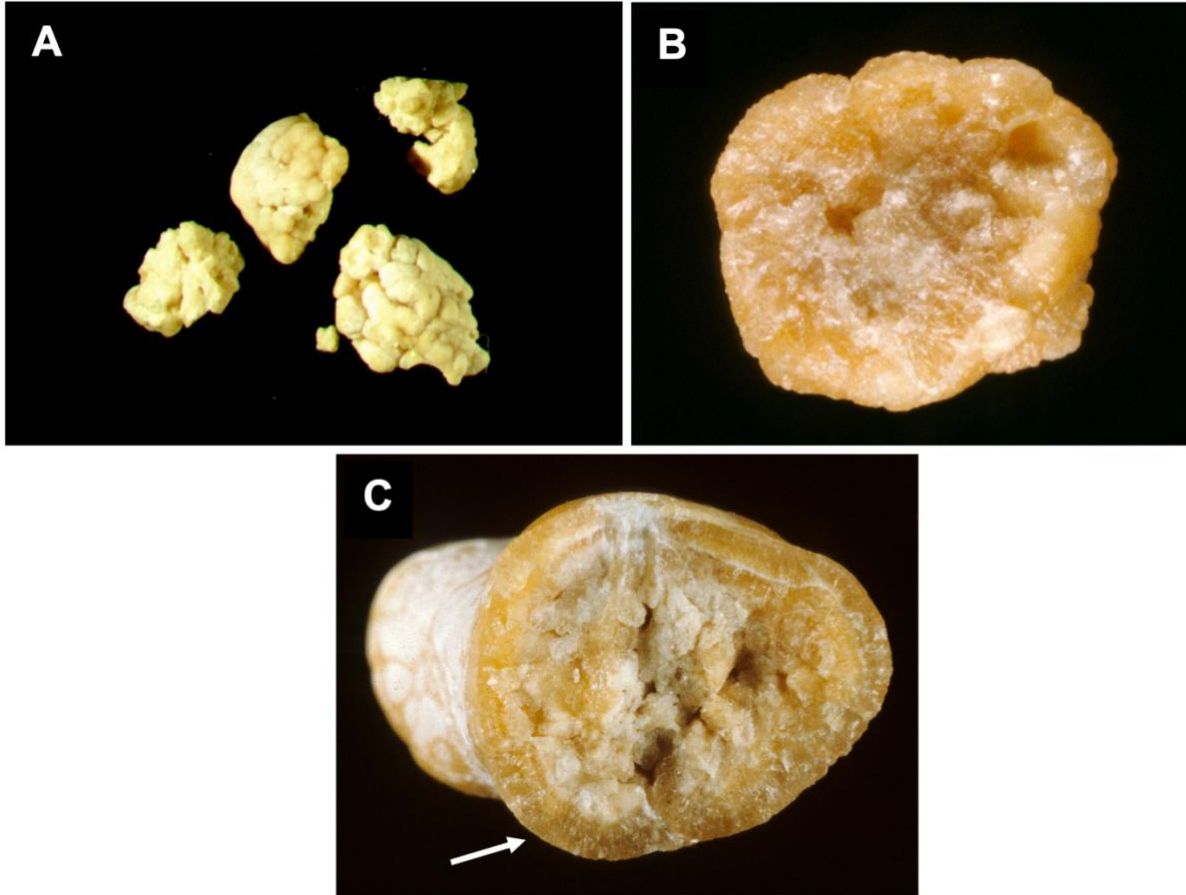


Figure 1. Aspect morphologique des calculs de sous-type Ic.

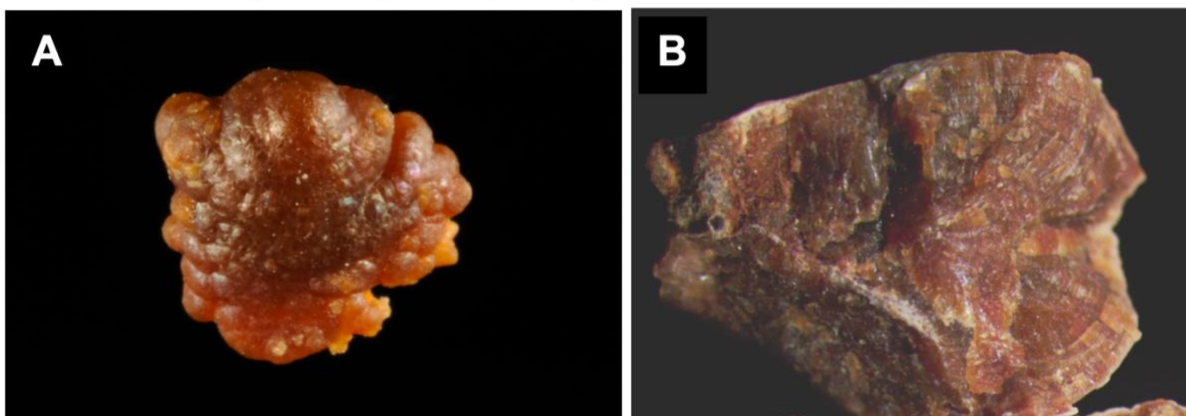
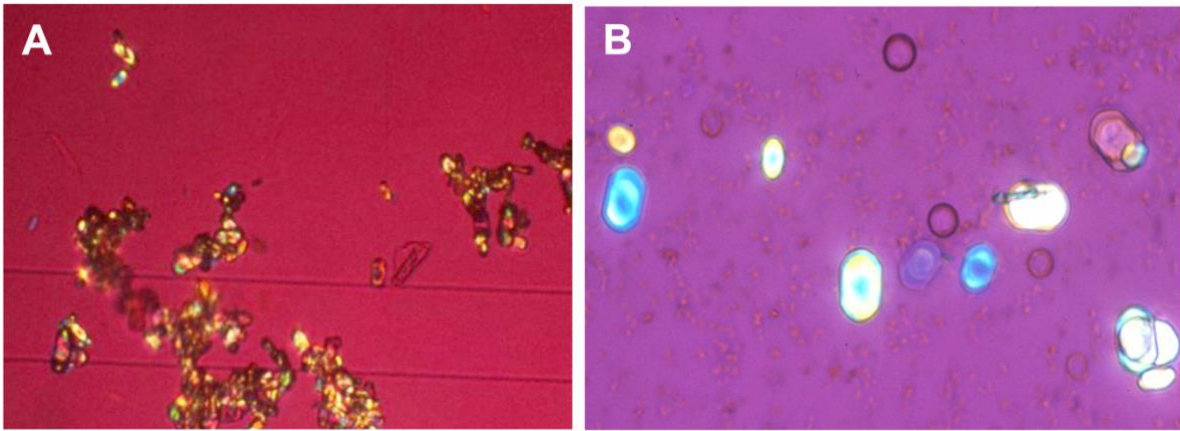


Figure 2. Aspect morphologique des calculs de whewellite de sous-type Ia

Annexe 7. Cristallurie de whewellite



Annexe 8. Apports journaliers recommandés en calcium chez l'enfant

Recommandations EFSA 2017	Apports calciques quotidiens (mg/jour)
7–11 mois	280
1–3 ans	450
4–10 ans	800
11–17 ans	1150

Selon les recommandations de l'EFSA (European Food Safety Authority, 2017).

Annexe 9. Protocole de prélèvement de la cristallurie et liste des laboratoires pour l'analyse

► Protocole de prélèvement

Choix du prélèvement

Il est très important pour effectuer une étude de la cristallurie. En raison de l'instabilité de l'urine, on ne doit jamais utiliser les urines de 24 heures. Il est préférable de choisir un prélèvement recueilli à distance des repas pour éviter que ceux-ci n'aient une influence excessive sur la cristallurie observée.

C'est pourquoi on privilégie la cristallurie de l'urine du réveil qui, de plus, reflète le degré de dilution des urines, notamment pendant la période nocturne. Cette urine doit être acheminée rapidement au laboratoire et examinée dans les deux heures suivant la miction. Une urine fraîche peut également convenir si celle-ci est recueillie à distance des repas. En pratique, il faut recueillir idéalement l'intégralité de la miction dans un flacon propre de capacité suffisante (500 ml ou 1 L) qui peut être refermé de manière étanche (bouchon à vis) après le recueil. En cas d'échantillon simple, il faudra penser à l'homogénéiser.

Conservation du prélèvement

Idéalement, l'urine devrait être conservée à 37°C jusqu'au moment de l'examen, ce qui est en pratique difficile à faire. L'effet de la température reste limité si le prélèvement est examiné dans les deux ou trois heures suivant la miction sous réserve d'une température restant au-dessus de 20°C.

En cas de suspicion de maladie génétique, le délai d'analyse peut être allongé et la cristallurie envoyée à un laboratoire spécialisé.

Laboratoires

Région Auvergne-Rhône-Alpes

- Laboratoire BOUVIER-HACHE, 3-5, Petite Rue des Tanneries, 42300 ROANNE
- Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, GHE HFME , 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX
- Fédération de Biochimie et Biologie Spécialisée, Hôpital E. HERRIOT, Place d'Arsonval, 69437 LYON CEDEX 03
- Laboratoire de Biologie, Hôpital Lyon-Sud, 69495 PIERRE-BENITE

Région Bourgogne-Franche-Comté

- Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU, 2, rue Angélique du Coudray, 21070 DIJON CEDEX
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier, 2, Rue du Dr Flamand, 25209 MONTBELIARD
- Laboratoire FERRAND 13, rue de Charleville, 58000 NEVERS
- Laboratoire BOUCICAUT, 136, Avenue Boucicaud, 71106 CHALON SUR SAONE
- Service de Biologie, Centre Hospitalier, 7, Quai de l'Hôpital, 71321 CHALON SUR SAONE
- Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier, Boulevard Louis Escande, 71018 MACON Cedex

Région Bretagne

- Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU, 5, Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX
- SELARL CASTEL-BIOLOGIE, 10, Boulevard P. et J. Gourdel, 35410 CHATEAUGIRON

Région Centre-Val-de-Loire

- Laboratoire de Biologie, Hôpital Louis Pasteur, B.P. 30407, 28018 CHARTRES CEDEX
- Medibio site Oréliance - 755 avenue Jacqueline Auriol 45770 SARAN.

Région Grand-Est

- Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée, Hôpitaux Civils, 1, Place de l'Hôpital, 67091-STRASBOURG CEDEX
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier, 64, Avenue du Pr Leriche, 67504 HAGUENAU Cedex
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Louis Pasteur, 39, Avenue de la Liberté, 68024 COLMAR Cedex
- Fondation de la Maison du Diaconat, Laboratoire multi-sites – Site Diaconat, 14, boulevard Roosevelt, 68067 MULHOUSE CEDEX
- L.A.B.M. du Bollwerk, 4, Avenue Roger Salengro, 68100 MULHOUSE
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier de Troyes, 101, Avenue Anatole France, 10003 TROYES
- Laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène, CHU de Reims, Avenue du Général Koenig, 51092 REIMS CEDEX
- Laboratoire GILLARD, 27, Rue du Clou dans le Fer, 51100 REIMS
- Laboratoire de Biochimie A, Hôpital Central, 29, Av. de Lattre-de-Tassigny, 54000 NANCY
- Laboratoire Central de Biologie, C.H.R. METZ-THIONVILLE, Hôpital Bel-Air, 57312 THIONVILLE CEDEX

Région Hauts de France

- Laboratoire diagno-vie, Dr krystel decrucq, 17 rue de la digue, 59000 LILLE 03.20.44.42.24

Région Ile-de-France

- Fédération de Biochimie, GH Pitié-Salpêtrière, 47-83, Bd de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13
- Service de Biochimie A, Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15
- Hopital Tenon, Explorations fonctionnelles multidisciplinaires, 4 rue de la chine 75970 PARIS CEDEX 20, 01 56 01 66 56 (nouvelle adresse en 2022)

Région Nouvelle-Aquitaine

- Laboratoire BIOGAM, 30 Place Gambetta, 33010 BORDEAUX CEDEX
- Laboratoire de Biochimie - Secteur de Biochimie spécialisée, Hôpital Pellegrin, C.H.R.U. de Bordeaux, Place Amélie Léon Raba, 33076 BORDEAUX CEDEX
- Laboratoire LEYMARIE-LABRO-CHAMBON, 13, Avenue Pierre Sémard, 19100 BRIVE
- BIOLYSS-LBM MERVEILLE-AUPETIT, 2bis, avenue Garibaldi, 87000 LIMOGES
- Laboratoire de Biochimie A, Centre Hospitalier SAINT-LOUIS, Avenue du Docteur Schweitzer, 17019 LA ROCHELLE CEDEX

Région Occitanie

- Laboratoire de Biologie Cellulaire, Hôpital Purpan, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 TOULOUSE Cedex
- Service des Explorations Fonctionnelles, CHU de Rangueil, 1 avenue du Pr Jean Poulhès, 31400 TOULOUSE Cedex
- Service de Biochimie, CHU Lapeyronie, 325, Avenue Doyen Guiraud, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
- Laboratoire d'Anatomie Pathologie, Centre Hospitalier Caremeau, Place du Professeur Debré, 30029-NIMES CEDEX 9
- Laboratoire de la Primaube, 7, Avenue de Rodez, 12450 LA PRIMAUBE
- Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier, 1, Rue Combarel, 12000 RODEZ
- BIOLAB 81-LAM CAMEL, 40, Boulevard de Strasbourg, 81000 ALBI
- L.B.M. ODENT-SOUQUET, 1, rue Elie Rossignol, 81600 GAILLAC

Région Pays de la Loire

- L.A.B.M. GRANDJEAN-LEBRETON, 7, Rue de la Loire, 44430 LE LOROUX BOTTEREAU
- L.A.B.M. DECIRON, 24, Rue Pape Carpentier, 72200 LA FLECHE

PNDS Hyperoxalurie

- Laboratoire C+BIO, 51, avenue du Général de Gaulle, 72400 – LA FERTE BERNARD

Région Provence-Alpes-Côte-D'azur

- Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE CEDEX 5
- Centre d'Examens de Santé, Espace Santé Social, 7, rue Pertinax, 06000 NICE
- Laboratoire Central, Hôpital Princesse Grâce, Avenue Pasteur, 98012 MONACO Cedex
- L.A.B.M. BILLIEMAZ, 9, Boulevard de Strasbourg, 83000 TOULON
- L.A.B.M. AYGLON, Le Val Gardénias, 44 montée Saint Michel, 83150 BANDOL

Annexe 10. Bilan d'extension, rythme et modalités du suivi des patients atteints d'HP1

Évaluation	Type et fréquence des examens de suivi
Biologique spécifique	<ul style="list-style-type: none"> Oxalate et créatinine urinaire (de préférence sur urines de 24h) tous les 3 à 12 mois selon la situation clinique, le stade de MRC, et le type de traitement Oxalate plasmatique uniquement si MRC stade 4, 5 ou 5D : tous les 3 à 12 mois selon la situation clinique, le stade de MRC, et le type de traitement Volume urinaire, calcium urinaire peuvent être utiles à mesurer tous les 6 à 12 mois Cristallurie sur les urines fraîches du matin (sur une miction) analysées dans les deux heures : bon indicateur pronostique du risque de récurrence lithiasique, peut être mesuré tous les 6 à 12 mois
Néphrologique (lithiase/néphrocalcinose, fonction rénale)	<ul style="list-style-type: none"> Échographie rénale et des voies urinaires : au minimum tous les 12 mois avant les stades 5D de MRC pour évaluer Un suivi plus rapproché (tous les 3 à 6 mois) peut être indiqué selon l'échographie initiale ou la survenue de complication lithiasique et leur traitement Éviter au maximum la réalisation d'examens d'imagerie irradiants Le suivi de la fonction rénale (estimée par le DFG) et des anomalies métaboliques associées doit correspondre aux recommandations en vigueur (Guide HAS Maladie rénale chronique de l'adulte ; PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant) : tous les 3 à 12 mois si MRC stade 2-4, tous les 1-3 mois si MRC stade 5
Croissance et métabolisme osseux	<ul style="list-style-type: none"> Reporter la taille et le poids sur les courbes de croissance chez les nourrissons (tous les 1 à 3 mois), les jeunes enfants de moins de 3 ans (tous 3 mois) et les enfants plus grand (tous les 6 mois) jusqu'à la fin de la croissance Calculer la vitesse de croissance annuelle Mesure du périmètre crânien tous les 3 mois chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 3 ans
	<ul style="list-style-type: none"> Calcium, phosphore, PTHi, PAL, et bicarbonate : tous 1 à 12 mois selon la situation clinique, le stade de MRC, et le type de traitement 25OH vitamine D : au minimum tous les 12 mois Examen physique pour rechercher des signes de maladie osseuse Radiographies ciblées en cas de symptomatologie osseuse (douleurs importantes, déformations, suspicion fracture) tout en limitant au maximum les examens d'imagerie irradiants)
Ophthalmologique	<ul style="list-style-type: none"> Examen du fond d'œil (FO) : une fois au diagnostic chez tous les patients ; un suivi annuel dans les formes infantiles ou au stade 4-5 Un suivi plus rapproché peut être indiqué selon le résultat du FO initial ou la survenue de complications oculaires de la maladie
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Échocardiographie : au moins une fois au diagnostic chez tous les patients ; un suivi annuel dans les formes infantiles ou au stade 4-5 Un suivi plus rapproché peut-être indiqué selon l'échocardiographie initiale
Endocrinologique	<ul style="list-style-type: none"> TSH et thyroxine (T4) une fois au diagnostic chez tous les patients notamment dans les formes infantiles ou au stade 4-5 Savoir qu'il existe un risque d'hypogonadisme chez les adolescents et les adultes

(Issu de la recommandation ERKNet : Groothoff et al. *Clinical Practice Recommendations for Primary Hyperoxaluria: an expert consensus from ERKNet and OxalEurope*, à paraître dans *Nat Rev Nephrol*)

Annexe 11. Suivi des patients avec hyperoxalurie primitive de type 1 traités par ARNi

Patients avec hyperoxalurie primitive de type 1 aux stades de MRC 1 à 3 :

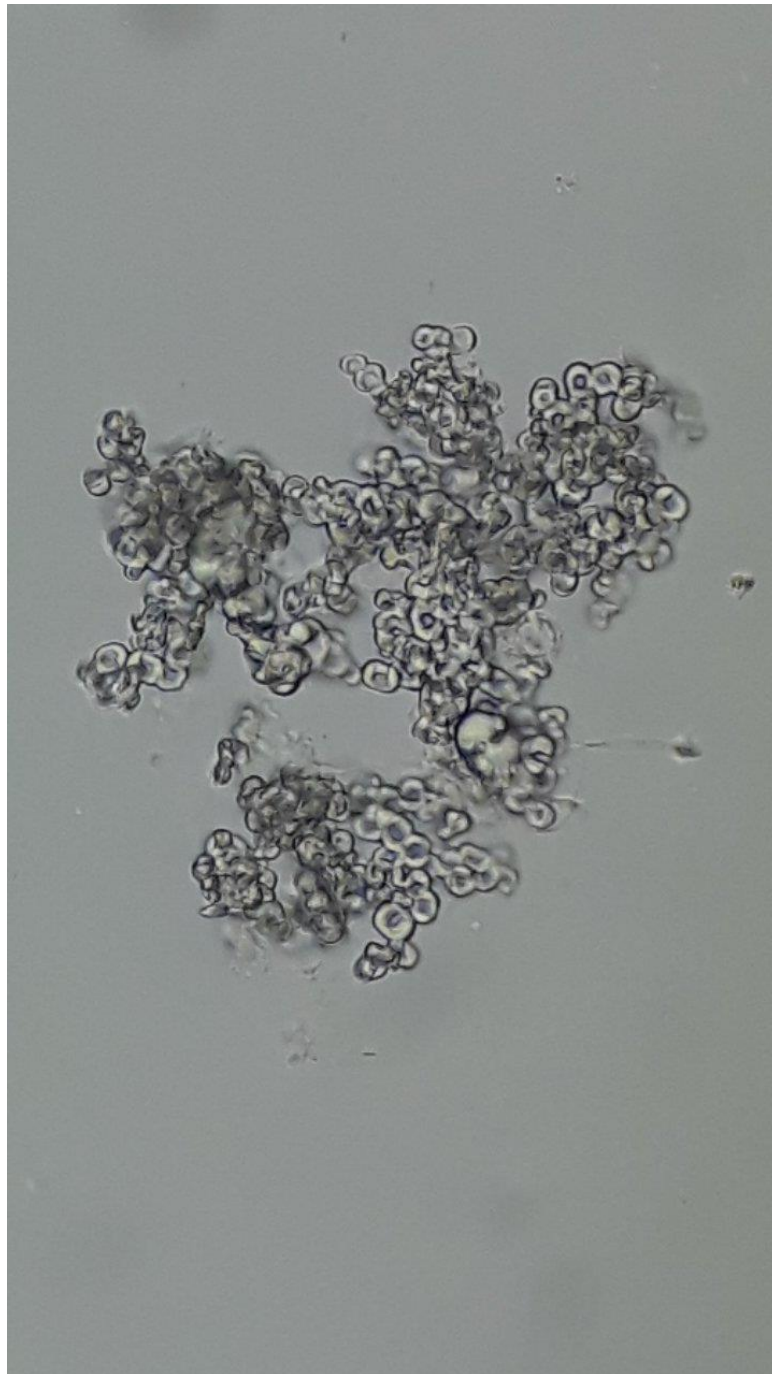
- tous les 3 à 6 mois la première année de traitement puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans puis tous les 12 mois : diurèse de 24 h, oxalate urinaire, calcium urinaire, créatinine urinaire, fonction rénale (DFG estimé), ionogramme, transaminases
- FO, échocardiographie, imagerie osseuse (fréquence selon symptomatologie)

Patients avec hyperoxalurie primitive de type 1 aux stades de MRC 4, 5 et 5D :

- tous les 3 mois : oxalate plasmatique, fonction rénale (DFG estimé), ionogramme, transaminases et autres complications biologiques de la maladie rénale chronique
- tous les ans : TSH, FO, échocardiographie, imagerie osseuse (fréquence selon symptomatologie)

Patients transplantés rénaux (stade 5T) : même suivi que les stades de MRC 1 à 3 sauf à la phase post transplantation immédiate où la cristallurie doit être monitorée plusieurs fois par semaine et sera espacée progressivement après quelques semaines. Le suivi pourra se faire par le dosage de l'oxalurie en parallèle.

Annexe 12. Cristallurie



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.

PNDS Hyperoxalurie