

L'hyperoxalurie primaire est une maladie autosomique récessive, dont le symptôme principal est la lithiase urinaire, dûe à un trouble du métabolisme du glyoxylate menant une production excessive d'oxalate.

3 gènes sont identifiés, touchant des enzymes:

- type 1: AGT1 - alanine glyoxylate aminotransférase
- type 2: GR - glyoxylate réductase
- type 3: HOGA - hydroxy-oxoglutarate aldolase

### Présentation clinique

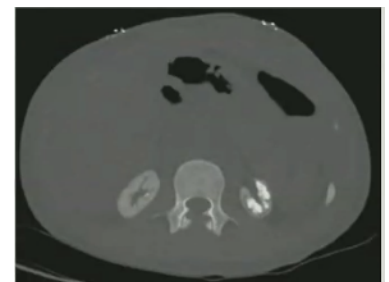
Urolithiase, néphrocalcinose, oxalose systémique...insuffisance rénale terminale précoce pour laquelle une greffe rénale simple est insuffisante (dégénération rapide). Le traitement standard est un greffe combinée foie-rein

### Examens complémentaires



N'est pas un calcul d'oxalate habituel. Dû à la rapidité de l'accumulation, celui-ci est beige, alors qu'ils sont habituellement noirs. La forme du cristal au microscope est ovale plutôt qu'en sablier.

L'accumulation de calcium dans le rein est visible au CT:



Le phénotype du type 1 est le plus sévère, avec une survie rénale de 50% à 34 ans, 50% sont donc à cet âge sous dialyse ou transplantés. La prévalence est de 1-3 /1'000'000...mais probablement sous-estimée pour les type non-1.

Le lumasiran inhibe l'enzyme glycolate oxydase (GO), qui est également responsable d'une réaction glyoxylate → oxalate. Il agit directement sur l'expression de cette enzyme.

L'étude du jour, publiée dans le NEJM est un essai clinique randomisé contrôlé de phase 3, multicentrique (16 sites, 8 pays, 39 patients...). Le ratio est de 2:1 au vu de la rareté de la maladie.

Critères d'inclusion: > 6ans, diagnostic génétique HP de type 1, eGFR > 60 ml/min, Oxalurie >700 mmol/24h, pas d'oxalose systémique (car indication à la transplantation)

### Critères de jugement:

- primaire: % de baisse de l'oxalurie à 6 mois
- secondaires: diminution absolue, ↓ rapport urinaire oxalate/créatinine, % de patients avec une oxalurie <1.5x la norme supérieure à 6 mois, diminution de la fonction rénale à 6 mois.

## Résultats

Les patients ont un âge moyen de 14 ans et plus de la moitié ont <18ans. L'eGFR moyen est de 80 ml/min...

Avec une administration par mois pendant 3 mois puis tous les 6 mois, la baisse de l'oxalurie est visible dès deux mois et se maintient au cours du temps. La fonction rénale ne diminue pas et reste dans les normes.

Tous les résultats sont statistiquement significatifs: 65% de baisse de l'oxalurie sur 24h et une différence de 50% comparé au placebo.

Les effets secondaires principaux sont les réactions au site d'injection (démangeaison, rougeur, douleur), sans effets secondaires sévères ni atteinte hépatique.

## Conclusion

Lumasiran diminue efficacement l'oxalurie lors d'une HP de type 1, et est bien toléré.

Limitation: Pour l'instant c'est un bénéfice biochimique, le bénéfice sur la fonction rénale et l'oxalose systémique est encore à démontrer..

L'autorisation de mise sur le marché apparaît en 2020.

## **Les traitements par ARN interférents**

Ce n'est pas une technologie nouvelle. Le principe d'hybridation d'un brin d'ARNm avec un brin d'ADN libre est connu depuis les années 70.

Dans les années 90, Fire et Mello ont découvert les ARNs non-codants qui ciblent des ARNm pour en contrôler la traduction (prix Nobel 2006).

Le principe: L'ARN se copie sur un brin d'ADN (transcription), pour pouvoir sortir du noyau et coder pour former une protéine dans le cytoplasme (traduction)

Les ARN interférents (iARN) ne contiennent pas de code permettant de traduire une protéine. Ils prennent une forme particulière à leur formation et, après être sortis du noyau, rejoignent un complexe protéique (RISC), pour déstabiliser un brin d'ARNm cible, afin d'inhiber la traduction et enclencher la destruction de celui-ci.

L'ARN interférent synthétique (siARN) peut également rejoindre le complexe RISC et cibler un ARNm pour empêcher la traduction d'une protéine spécifique.

Le premier traitement de ce genre apparaît sur le marché en 2018, pour le traitement de l'amyloïdose (patisiran). La grande difficulté est la stabilisation du brin de siARN, ainsi que le choix du vecteur pour cibler les bonnes cellules.

Pour le lumasiran, l'ajout d'un sucre sur le siARN permet l'attache à un récepteur sur la paroi cellulaire qui enclenche l'endocytose, ce qui permet une administration sous-cutanée.

Sur les deux dernières années, beaucoup de médicaments de cette classe sont entrés en développement, et la liste du laboratoire Anylan (créateur du patisiran et lumisiran) ne cesse de s'allonger...

Le problème principal est celui du coût, avec, pour le lumasiran, une fiole à 68'000 euros soit, pour 7 doses à 3 mg/kg, un coût de 952'000 euros la première année et de 544'000 euros/an dès la deuxième année...



1/100

*Humour*