

Exploration métabolique de la maladie lithiasique

DR Parotte Marie-Christine Néphrologie CHR Verviers



Type Ia: oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

La lithiase Urinaire:

- ▶ Affectera 10% de la population
- ▶ 30 à 50 % des cas récidiveront dans les 5 ans
- ▶ 4% des IR terminaux pris en charge en dialyse!

Bilan métabolique:

- ▶ **Biologie à jeun** (urée, créat, PTH, Vit D, Ca total, Ca ionisé, potassium, phosphore, magnésium, acide urique, pH)
- ▶ **Urines de 24h** (urée, créatinine , sodium, potassium ,calcium, magnésium, acide urique, oxalates, citrate)
- ▶ **Echantillon urinaire du matin:** densité Urinaire, culture d'urine, pH urinaire, (cristallurie)

Facteurs lithogènes:

- ▶ Diurèse insuffisante
- ▶ Excès de consommation de sel
- ▶ Excès de consommation de protéines
- ▶ Hypercalciurie
- ▶ Hyperuricurie
- ▶ Hypocitraturie
- ▶ Hyperoxalurie

Facteurs favorisant une lithiase urinaire:

Immobilisation prolongée

Surpoids, diabète, goutte

Syndrome de Sjögren, maladie auto-immune

Mucoviscidose

Maladies intestinales inflammatoires, résection intestinale,

Chirurgie bariatrique

Anomalies anatomiques urologiques congénitales ou acquises

Dérivations urinaires internes ou externes

Infections urinaires

Prise prolongée de certains médicaments

- anti-acides (pastille Rennie)
- inhibiteurs de l' anhydrase carbonique,
- vitamine C
- antiprotéases (VIH)

Critères orientant vers une maladie héréditaire lithogène *(P. Cochat et coll. Rev Prat 1997;47:1554-8)*

- Début précoce, dès l' enfance
- Antécédents familiaux de lithiase rénale
- Consanguinité des parents
- Calculs bilatéraux, multiples et/ou récidivants
- Néphrocalcinose (ou hyperéchogénicité rénale)
- Signes d' atteinte tubulaire
 - cliniques: polyurodipsie, retard de croissance
 - biologiques: acidose, défaut de concentration des urines
- Insuffisance rénale
- signes extra-rénaux spécifiques (oculaires, auditifs, neurologiques, cutanés)

Facteurs d'environnement:

- Séjours en pays chauds
- Travail en atmosphère surchauffée (cuisiniers, fondeurs,...) ou climatisée (cabine d'avion...)
- Professions « exposées »
 - excès d'apports: repas d'affaire...
 - restriction des mictions: chauffeurs de taxis...
- Activités sportives ou physiques intenses

Bilan radiologique:

Méthodes

- ASP (radio-opacité?)
- échographie (calculs, cavités, échogénicité du parenchyme?, néphrocalcinose)
- UIV (état des cavités, morphologie fine)
- uroscanner
- IRM (absence d'irradiation, femme enceinte)

Indications

- diagnostic de colique néphrétique: scanner hélicoïdal sans injection d'iode
- suivi: ASP + échographie
- diagnostic étiologique: UROSCANNER + (UIV : Cacchi-Ricci)

Radio-opacité des calculs

ASP	Radio-opaques	Radio-transparentes
	Oxalates de calcium	Acide urique
	Phosphates de calcium	2,8-DHA
	Struvite (PAM)	Xanthine
	Cystine	Médicaments

Scanner

- Tous les calculs sont opaques en TDM (sauf l'indinavir)
- La densité optique de l'acide urique est plus faible que celle de tous les autres composés naturels
- unités Hounsfield:
 - parenchyme normal ou tumoral: < 70
 - acide urique: 100 - 300
 - oxalates et phosphates de calcium: > 1000

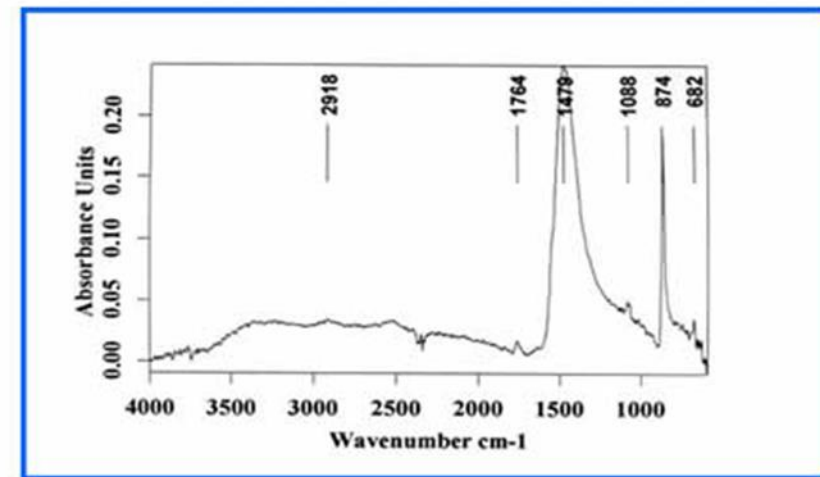
Lithiase urinaire: si on dispose d'un calcul

- ▶ Tout calcul récupéré doit être analysé par la **méthode physique: spectrophotométrie infrarouge**
- ▶ Attention :ne plus faire d'analyse chimique: perte d'informations capitales!!!!!!



Type Ia: oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

2) INFRARED SPECTROSCOPY

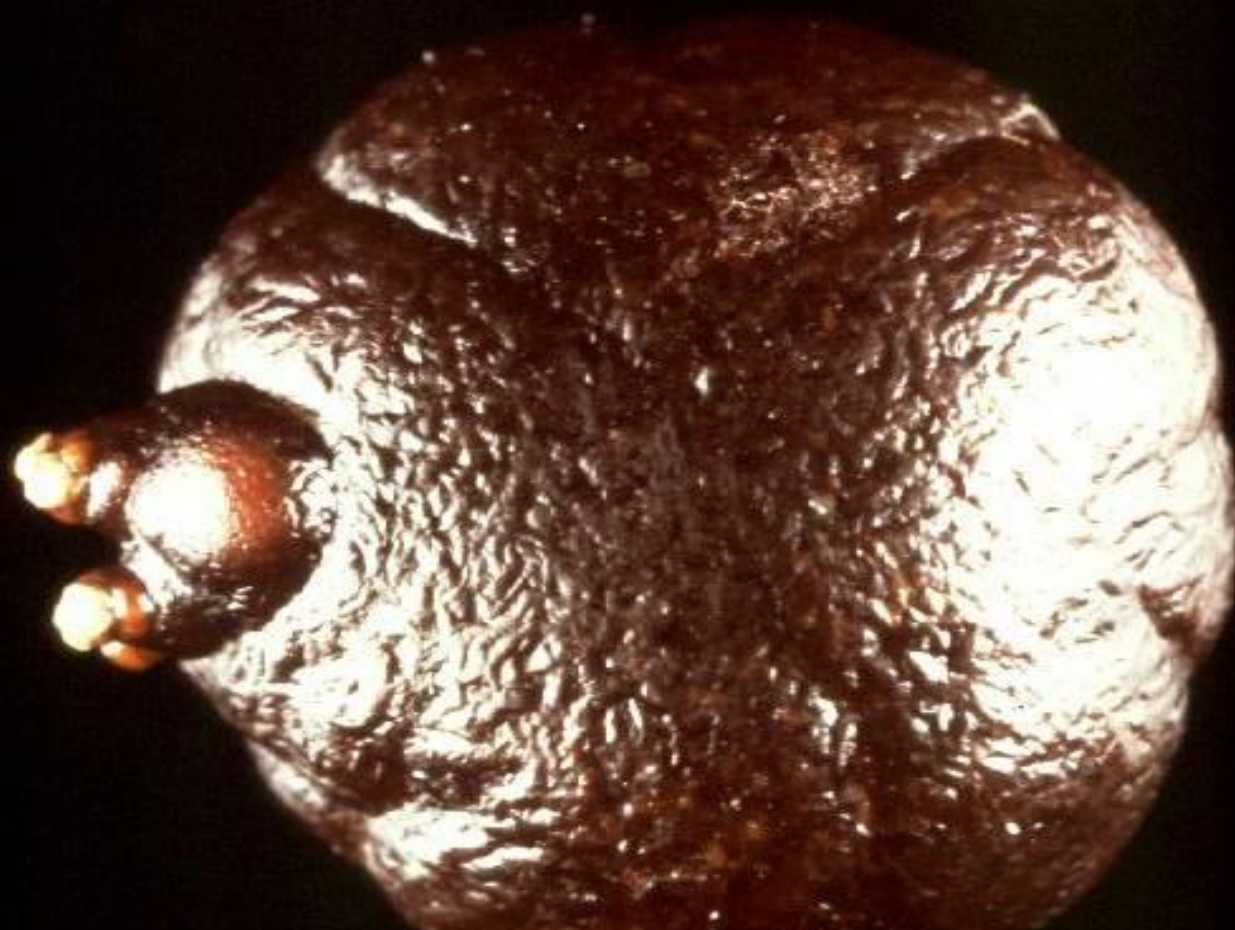


Classification morpho- constitutionnelle des lithiases urinaires: Dr Michel Daudon



Classification morpho-constitutionnelle

Type	sous-type	composition	étiologie
I	Ia, Ib, Id	whewellite	nutritionnelle
	Ic	whewellite	génétique
	Ie	whewellite	absorptive
II	IIa, IIb, Iic	weddellite	métabolique
III	IIIa, IIIb	acide urique	métabolique
	IIIc	urates divers	métab.+pH
	IIId	urate d'ammonium	mixte
IV	IVa, IVa2	carbapatite	inf-et/ou métab.
	IVb	carbapatite + struvite	infectieuse
	IVc	struvite	infectieuse
	IVd	brushite	métabolique
V	Va, Vb	cystine	génétique
VI	VIa, VIb, Vic	calc.+ - protéiques	diverses

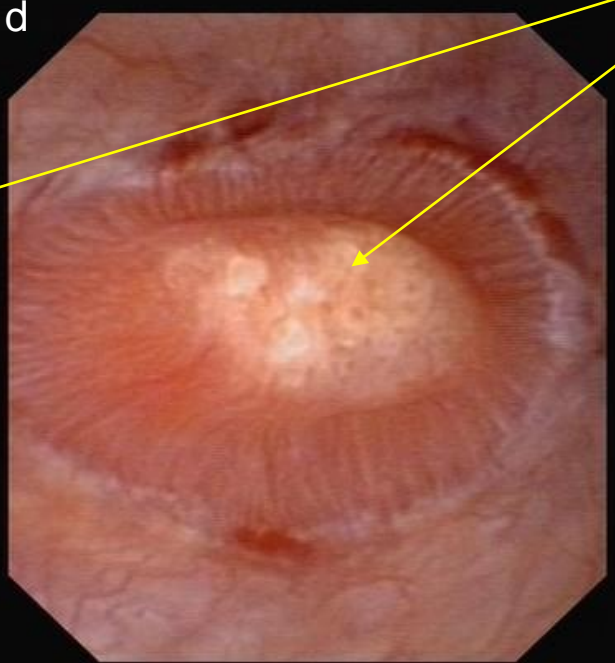


Type Ia: Whewellite (hyperoxalurie de débit ou de concentration)

Oxalate de calcium monohydraté



Type Ia : oxalate de calcium monohydraté, whewellite
avec plaque de randall

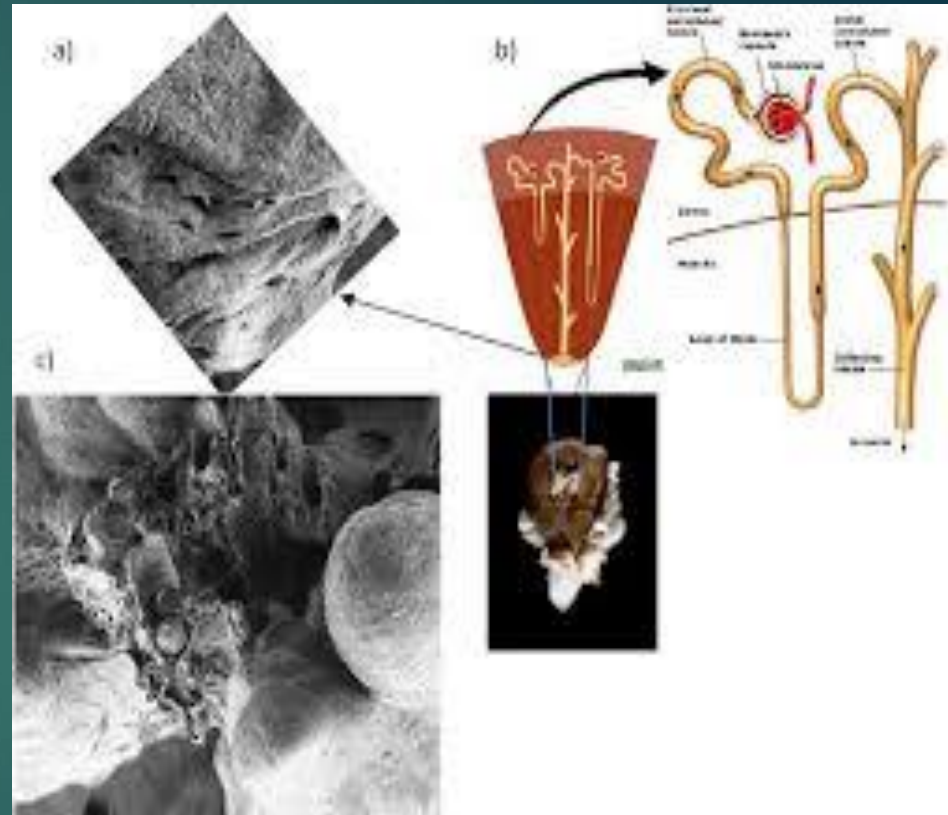
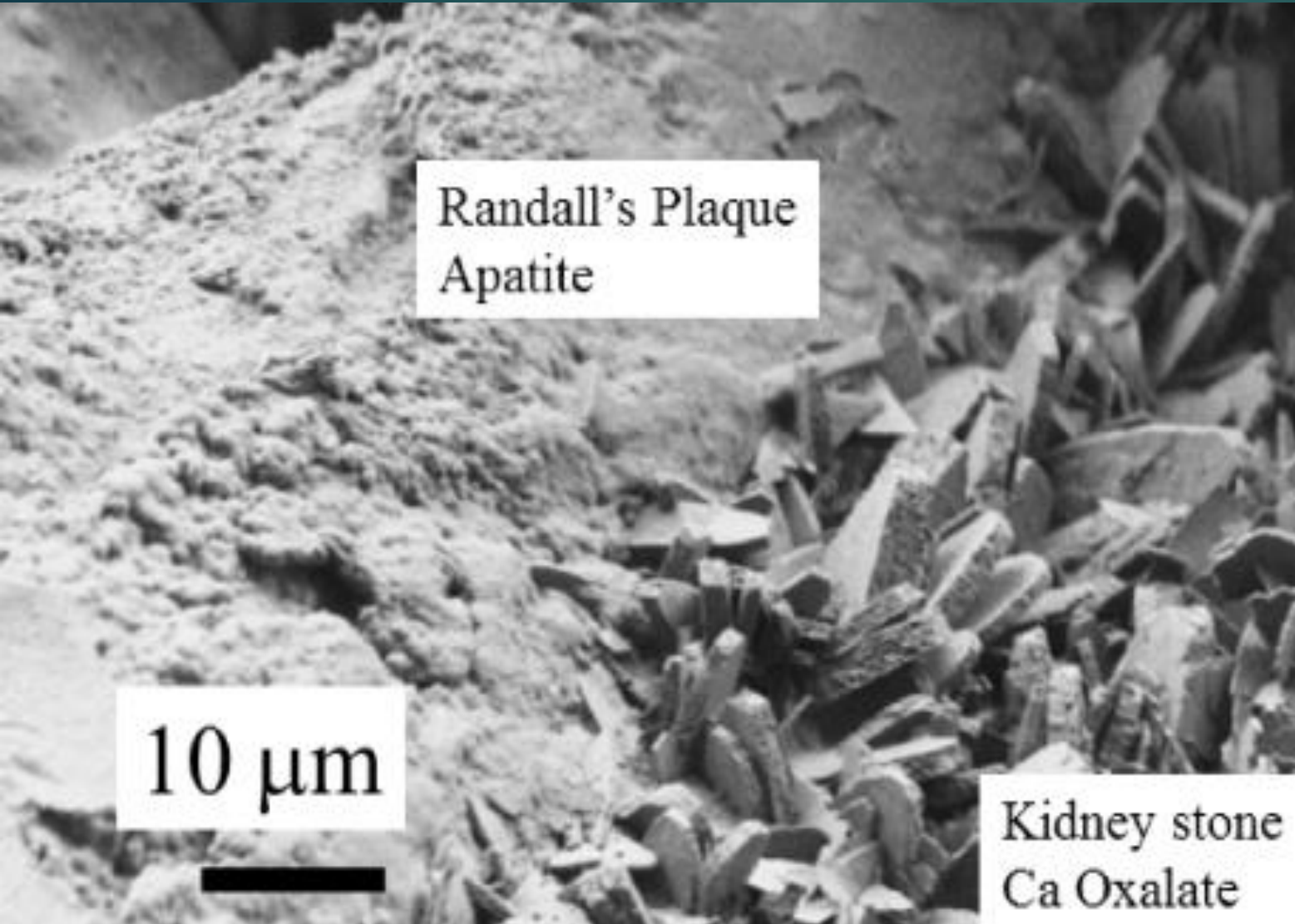


Papille normale

a
b
c
d

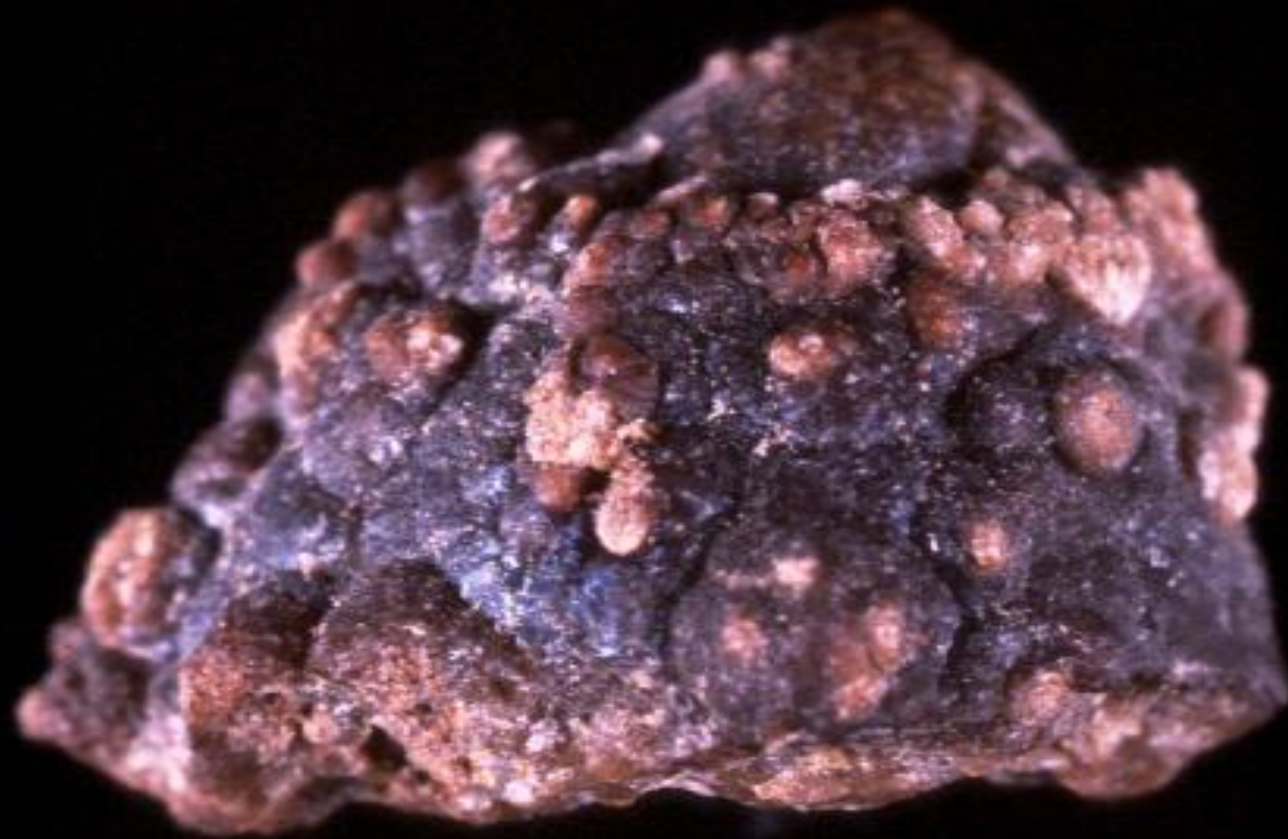
Plaques de Randall







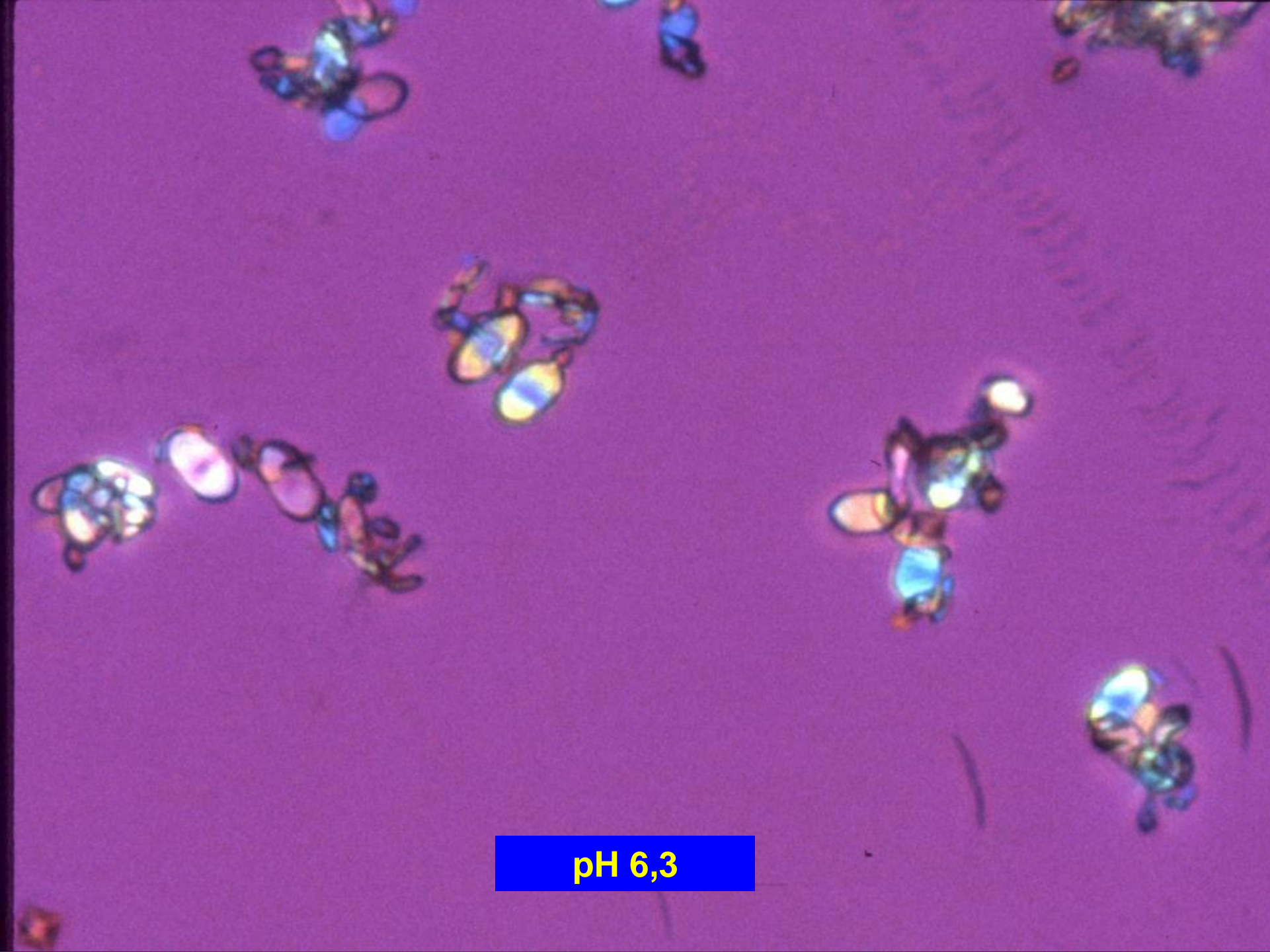
Type Ia: oxalate de calcium monohydraté (whewellite)



**Type Ib : Whewellite oxalate de calcium monohydraté
(hyperoxalurie, conversion cristalline)**



Type Ic : Whewellite oxalate de calcium monohydraté (hyperoxalurie primaire)



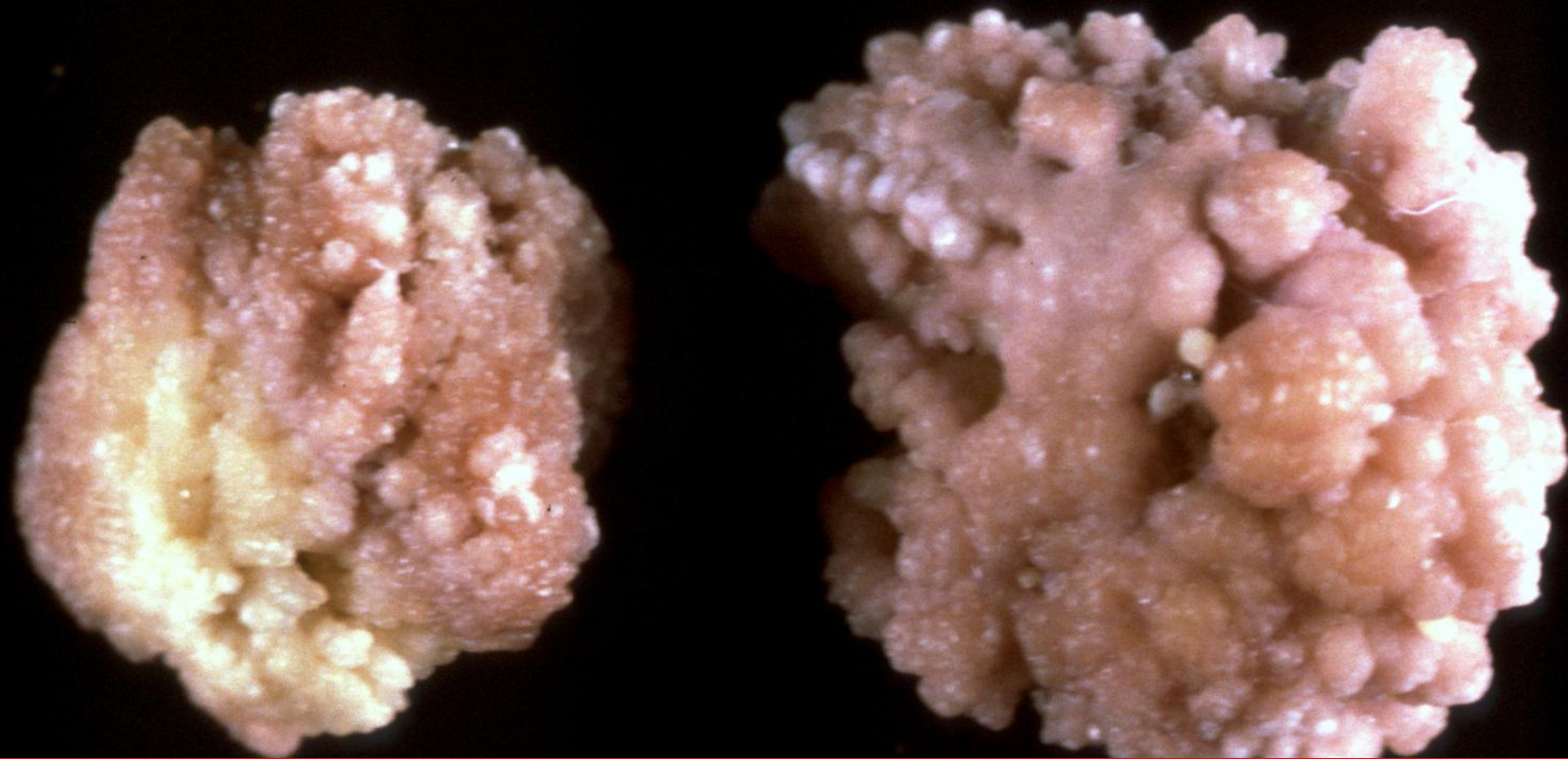
pH 6,3



**Type Id : Whewellite oxalate de calcium monohydraté
(hyperoxalurie+stase anatomique)**

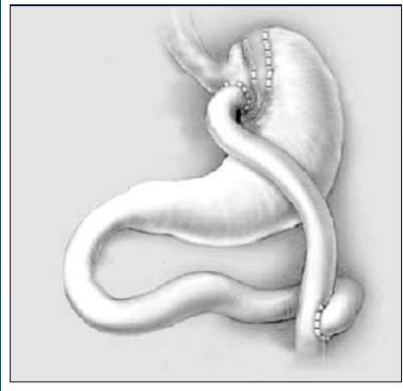


Type Ia: oxalate de calcium monohydraté ,
(confinement anatomique ,stase, faces d'accolement)



**Type Ie : Whewellite oxalate de calcium monohydraté
(hyperoxalurie entérique , grèle court)**

Hyperabsorption entérique d'oxalate



- ▶ Incidence élevée de lithiase oxalo-calcique : 5 à 10%
 - ▶ Entérite Inflammatoire
 - ▶ Résection iléale étendue (grêle court)
 - ▶ Court circuit intestinaux
 - ▶ Pancréatite chronique
 - ▶ Pullulation bactérienne (anse borgne)

- ▶ Augmentation de l'oxalate absorbé et de l'oxalurie

Hyperoxalurie Entérique : mécanismes

- ▶ Colon fonctionnel + résection iléale longue
- ▶ Réduction du calcium intraluminal disponible
- ▶ Augmentation de la perméabilité colique :
action irritante des sels biliaires (modification des
jonctions serrées des cellules épithéliales)
- ▶
 - Pathogénie de la lithiase (diarrhée/oligurie,
acidose/hypocitraturie...)

Lithiase urinaire et maladies intestinales

**Lithiase oxalocalcique:
Hyperoxalurie entérique**



- iléite de Crohn, maladie coeliaque
- Résection iléale (> 1 m)
- Chirurgie bariatrique
- Insuffisance pancréatique exocrine
(mucoviscidose)

(côlon fonctionnel)

**Lithiase urique:
pH urinaire acide, faible diurèse**



- iléostomies
- colectomies

**(exclusion fonctionnelle
du côlon)**

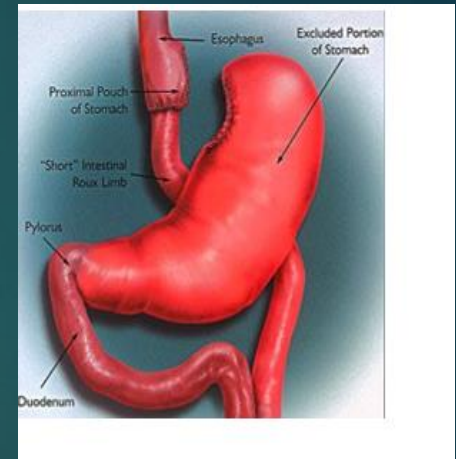
Hyperoxalurie entérique dans la chirurgie bariatrique

27

Urolithiasis risk factors in the bariatric population undergoing gastric bypass surgery.

Department of Urology, University of California Davis Medical Center, Sacramento, California.

[Wu JN](#), [Craig J](#), [Chamie K](#), [Asplin J](#), [Ali MR](#), [Low RK](#).



Patients underwent serum and urine chemistry tests 1 week before and 6 months after RYGB at a university hospital.

38 patients (7 men and 31 women) submitted samples both before and after RYGB.

The mean patient weight had decreased from 131 kg to 92 kg.

The mean serum creatinine decreased from .83 to .72 mg/dL ($P = .0004$).

Urinary changes known to increase the risk of urolithiasis include a decrease in volume (2-1.5 L/d, $P = .03$), an increase in calcium (139-182 mg/d, $P = .04$), and an increase in oxalate (38-48 mg/d, $P < .001$).

The urinary supersaturation indexes for calcium oxalate (4.9-10.5, $P < .001$) increased.

Vitamine C et oxalate

28

- ▶ Oxalate = Produit terminal de dégradation de l'acide ascorbique
1gr de Vit C > 1mg d'oxalate

- ▶ Vitamine C et oxalurie :

47 patients lithiases calciques recevant 1 g (N = 23) ou 2 g (N = 24) de vitamine C pendant 3 jours et sujets sains (N = 20) recevant 1 g.

**Augmentation significative de l'excretion urinaire d'oxalate dans tous les groupes:
lithiasiques 1 g (50 ± 16 vs. 31 ± 12 mg/24 hours) ou 2 g (48 ± 21 vs. 34 ± 12 mg/24 hours)
et sujets sains (25 ± 12 vs. 39 ± 13 mg/24 hours).**

Baxmann, *Kidney International* (2003) 63, 1066–1071



Vitamine C et oxalate

- ▶ **A 31-year-old African-American man presented to the emergency department at the University Medical Center with a 6-day history of headache and a 3-day history of nausea and vomiting. His history was otherwise unremarkable. He denied any recent travel or use of illicit medications, but admitted to the daily use of vitamin C (500 mg tablets, four to five tablets daily) purchased at a local health food store. The following results of physical examination were normal: sodium, 141 mEq/L; potassium, 4.5 mEq/L; chloride, 103 mEq/L; and CO₂, 15 mEq/L. The BUN level was 22 mg/d, with a creatinine level of 10.1 mg/dL. A urinalysis showed 2+ protein, 2+ blood, and 0 to 2 WBCs per high-power field without crystals or eosinophils. The total creatine phosphokinase level was 72 U/L, with a serum osmolality of 303 mg/dL. The results of a quantitative toxicology screen for ethanol intoxication and ethylene glycol proved negative. Renal ultrasound revealed increased cortical echogenicity of the kidneys measuring 10 cm and 11.6 cm. ... On further inquiry, the patient was able to recall that he had begun taking even larger numbers of vitamin C tablets a few days prior to the onset of symptoms, up to 10 tablets daily (5,000 mg) due to a recent upper respiratory infection.**

*S. Mashour, MD; J. F. Turner, Jr., MD, FCCP;
and R. Merrell, MD, CHEST / 118 / 2 / AUGUST, 2000 561*

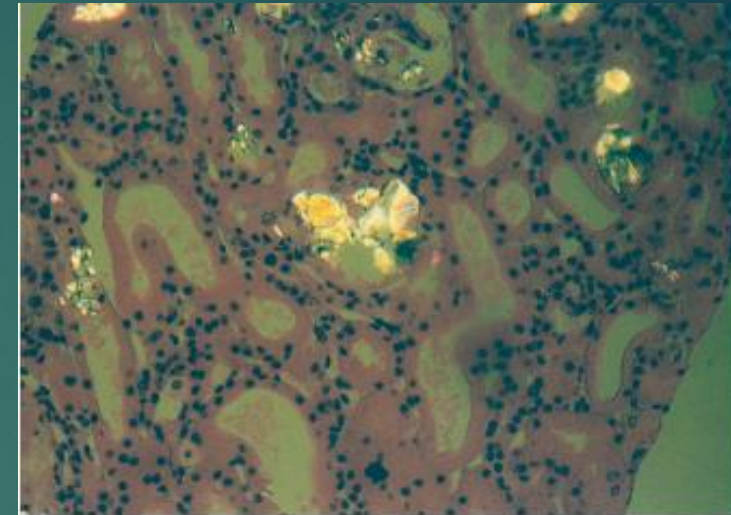
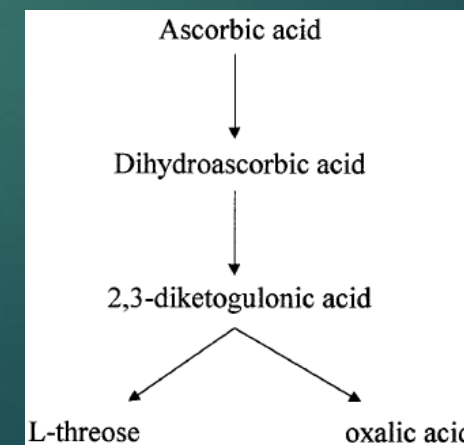


FIGURE 1. Renal biopsy on hospital day 2 demonstrating massive oxalosis using polarized light microscopy (hematoxylin-eosin, ×40).





Type IIa: Weddellite Oxalate de calcium dihydraté (hypercalciurie)



Type IIb : Weddellite (hypercalciurie + hyperoxalurie)

Oxalate de calcium dihydraté

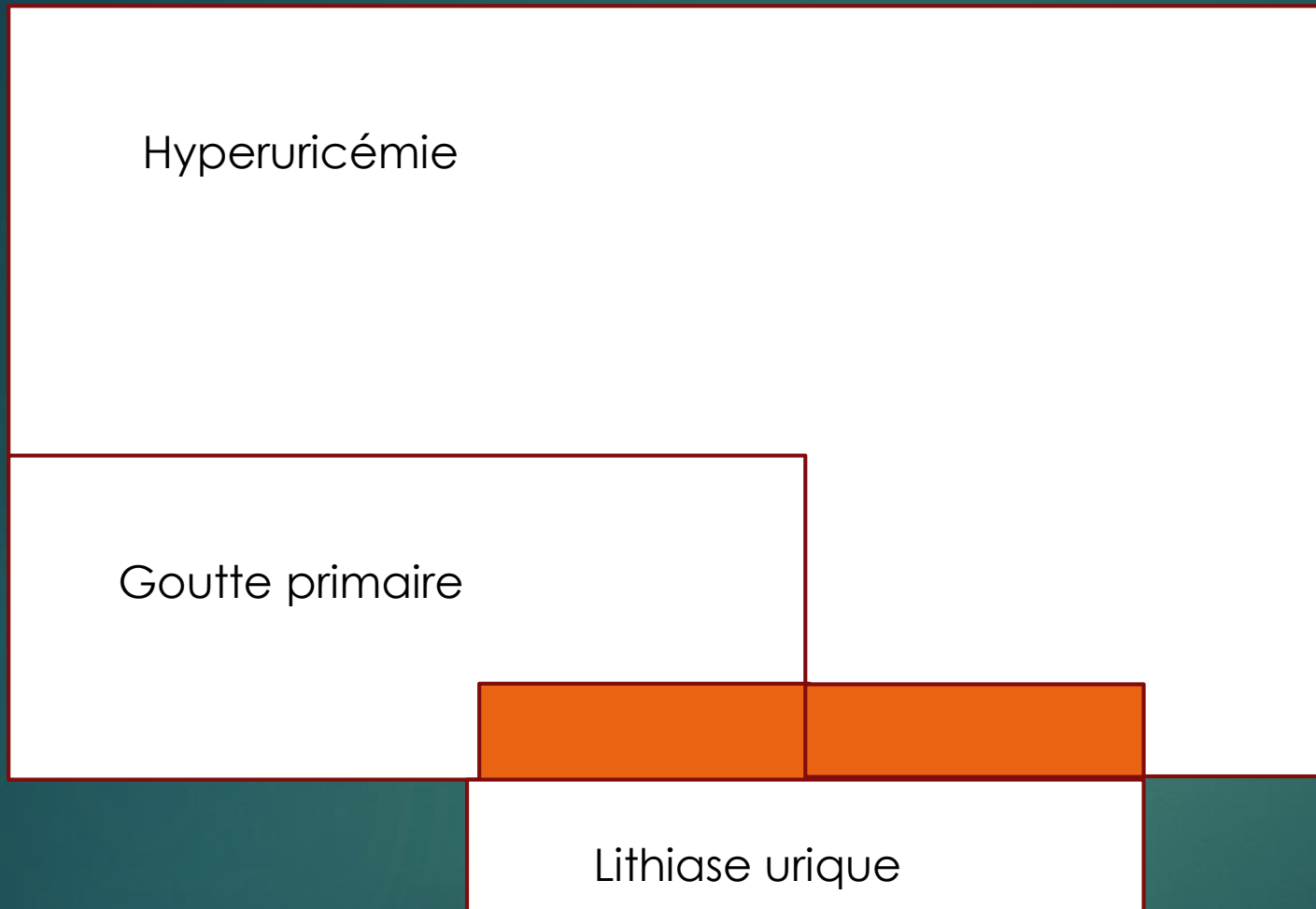




Type IIc : Weddellite (hypercalciurie + Confinement anatomique)

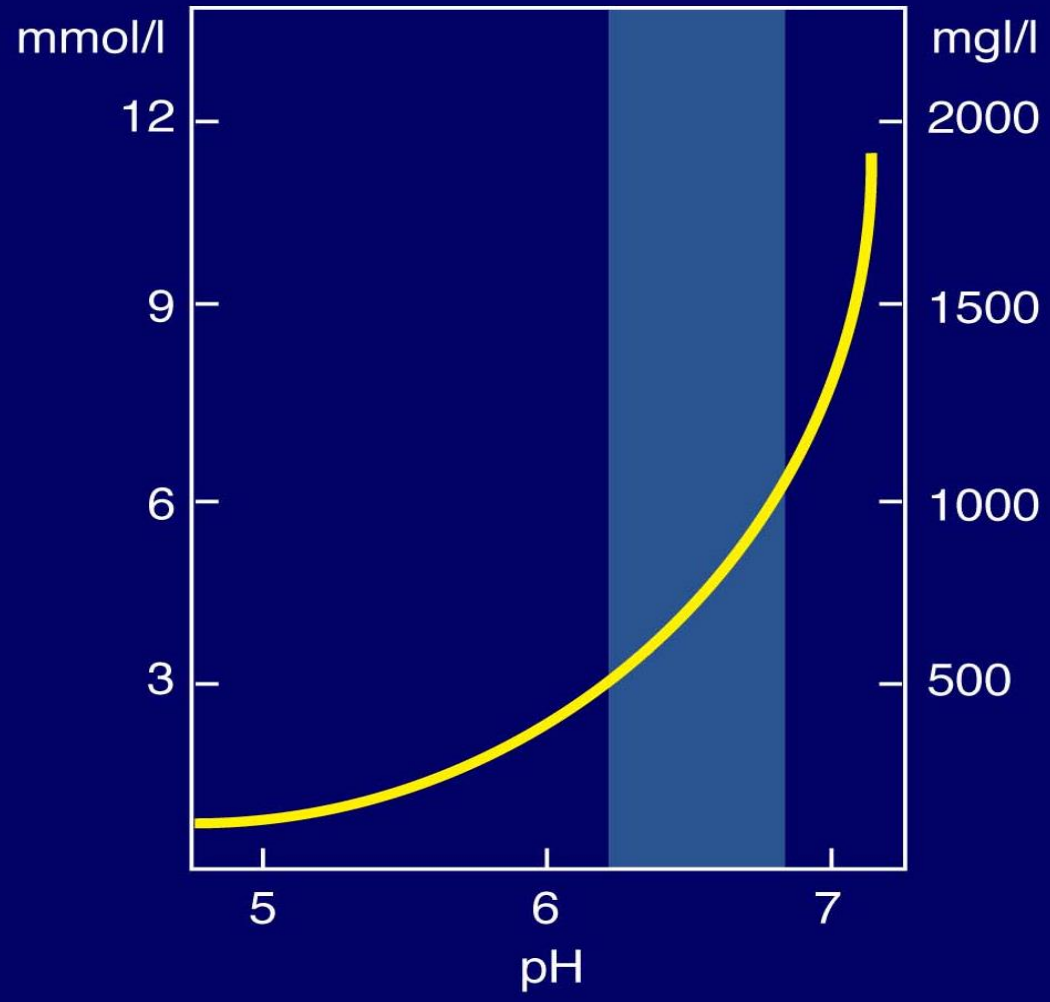
Oxalate de calcium dihydraté



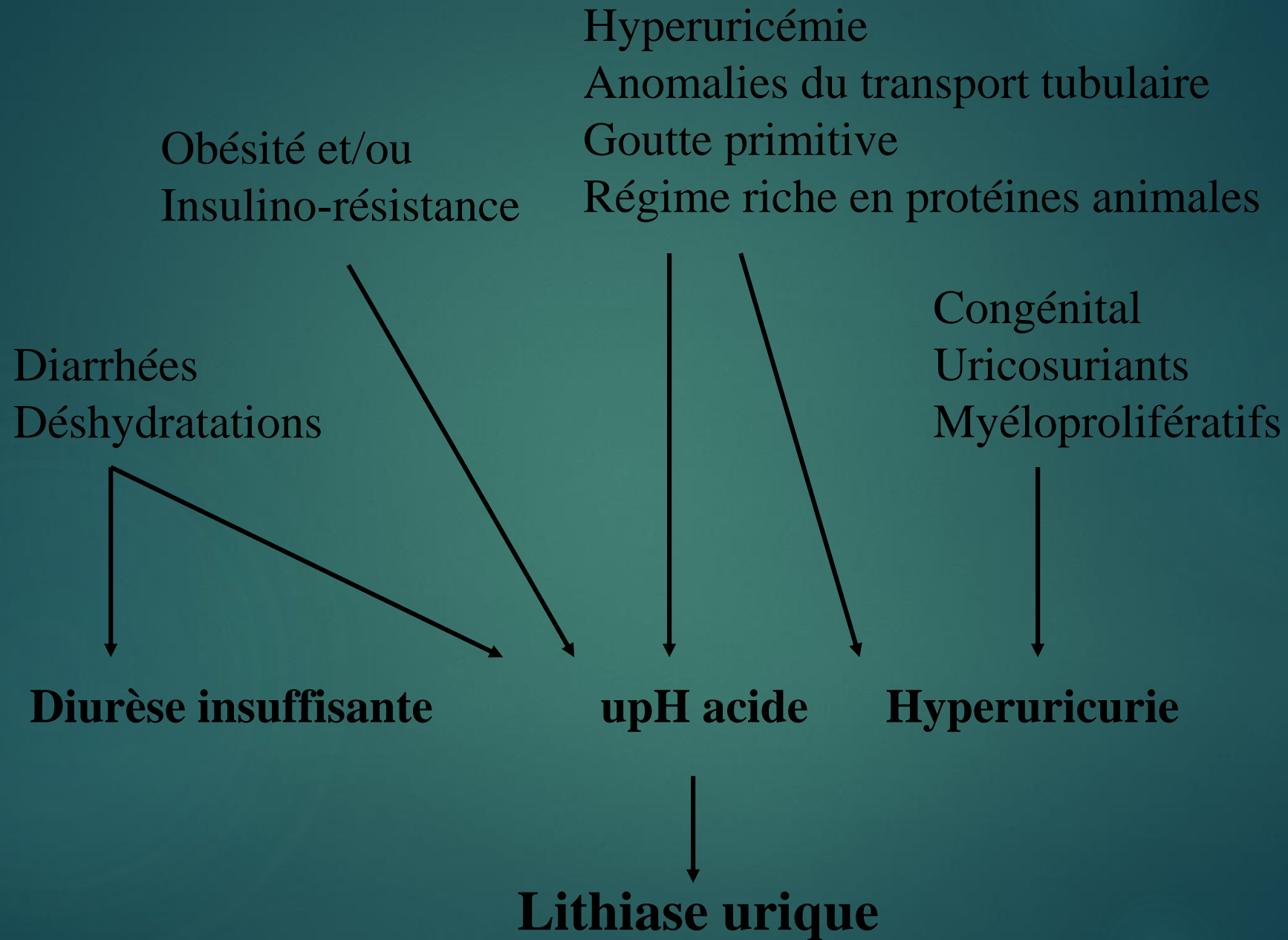
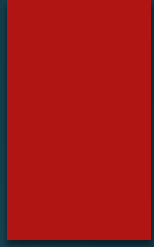
**Type IIIa: acide urique anhydre
(PH urinaire acide, adénome de prostate)**



-  Goutte primaire: incidence de la lithiase urique:10 à 25%
-  Lithiase urique sans goutte:20% sont hyperuricémiques



Courbe de solubilité de l'acide urique



upH acide, insulino résistance, obésité

Maalouf KI 2004, 65: 1422-5

- upH inversement corrélé au poids
 - Indépendant du sexe
 - Partiellement influencé par âge et uCréat
- La résistance à l'insuline liée à l'obésité
 - Baisse uNH_4^+
 - Altère la titration des H^+
 - Altère l'échangeur Na^+/H^+ (NHE_3) du TCP
 - Est un responsable majeur de « goutte + Lt AU »



**Type IIIa: acide urique anhydre
(PH urinaire acide, adénome de prostate)**

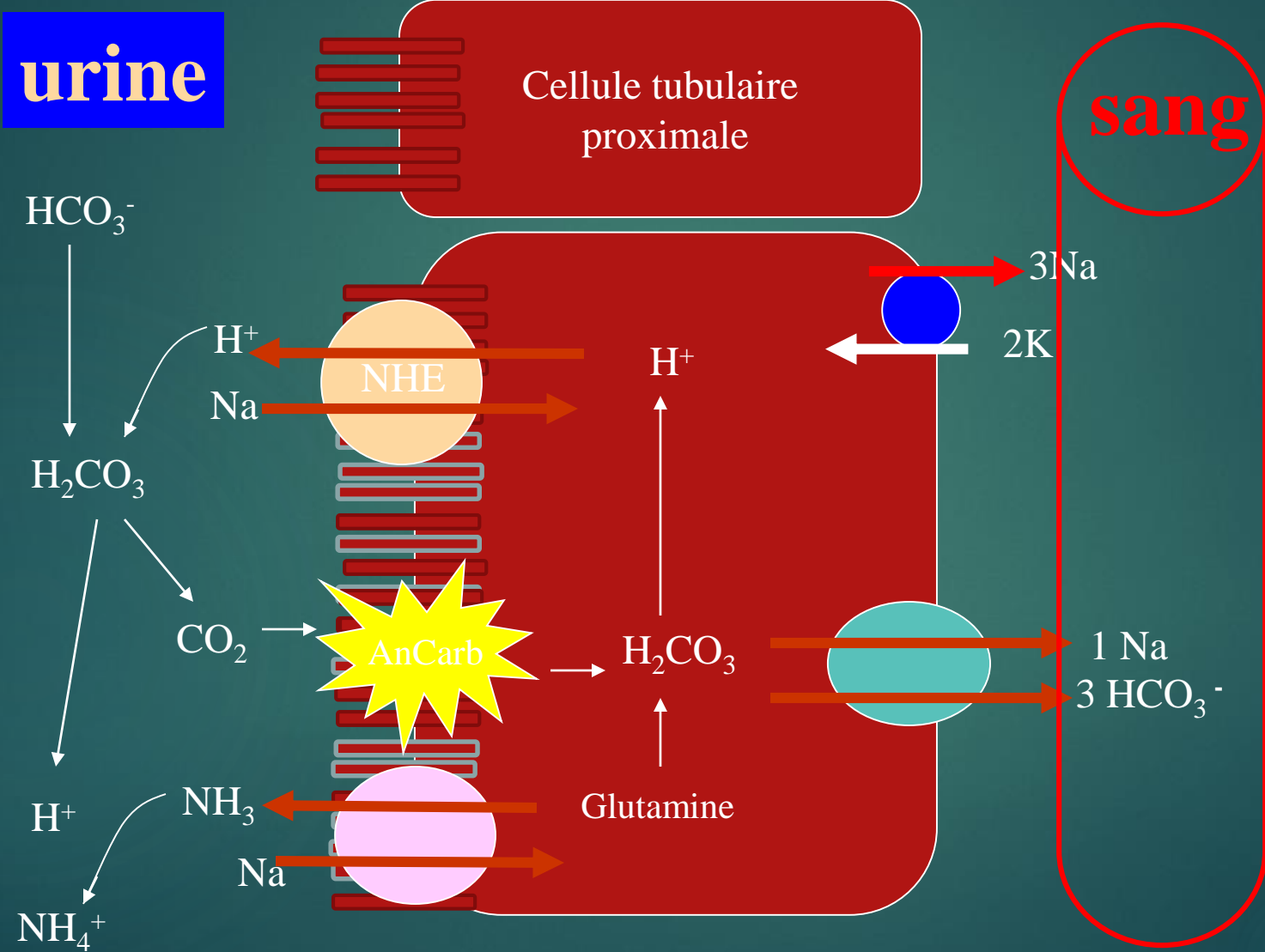


Type IIIa: acide urique anhydre



Type IIIb : acide urique anhydre + acide urique dihydraté
(Défaut d'amoniogénèse rénale)

Echangeur Na-H





**Type IIIc : urates de sodium(hyperuricurie+
alcalinisation thérapeutique ou infectieuse)**



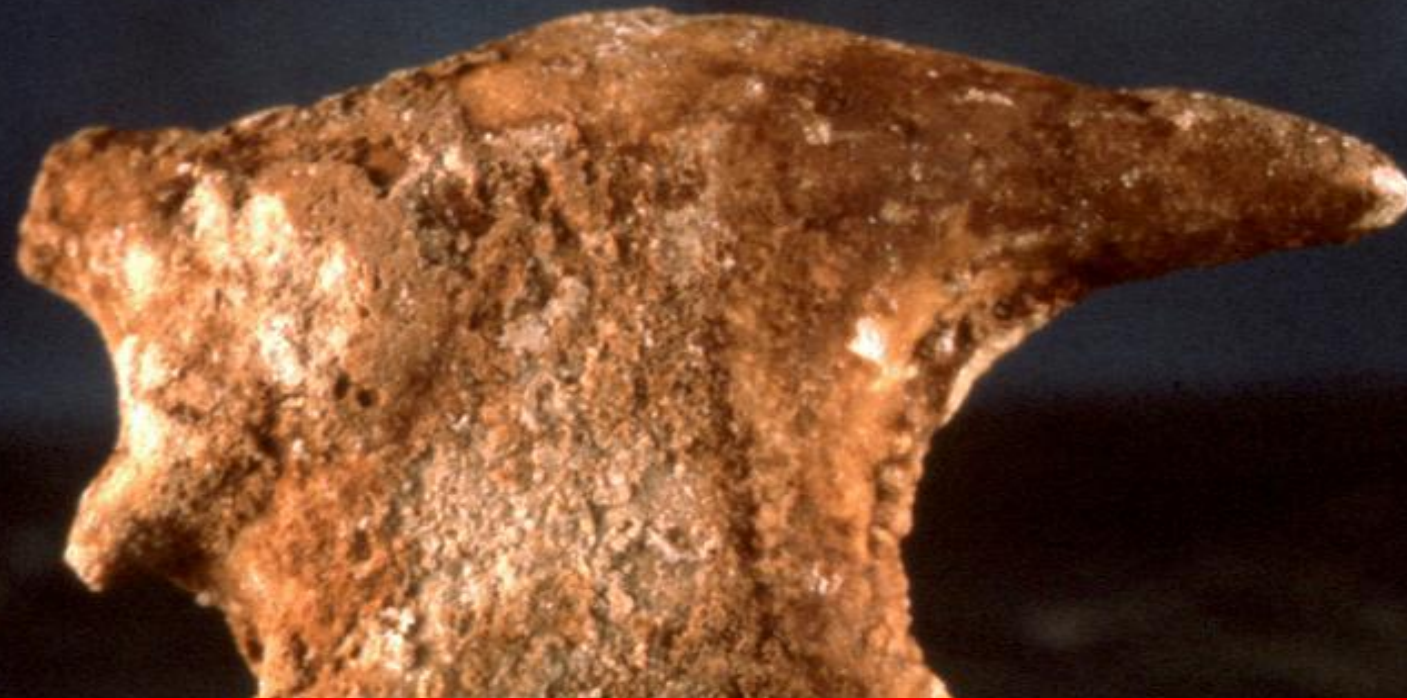
Type IIIId : urates acides d'ammonium (hyperuricurie + perte de bases digestives + diarrhée, laxatifs anorexie)



**Type Iva : carbapatite (Infection urinaire, HPT primaire,
ATD secondaire (diamox, topamax))**

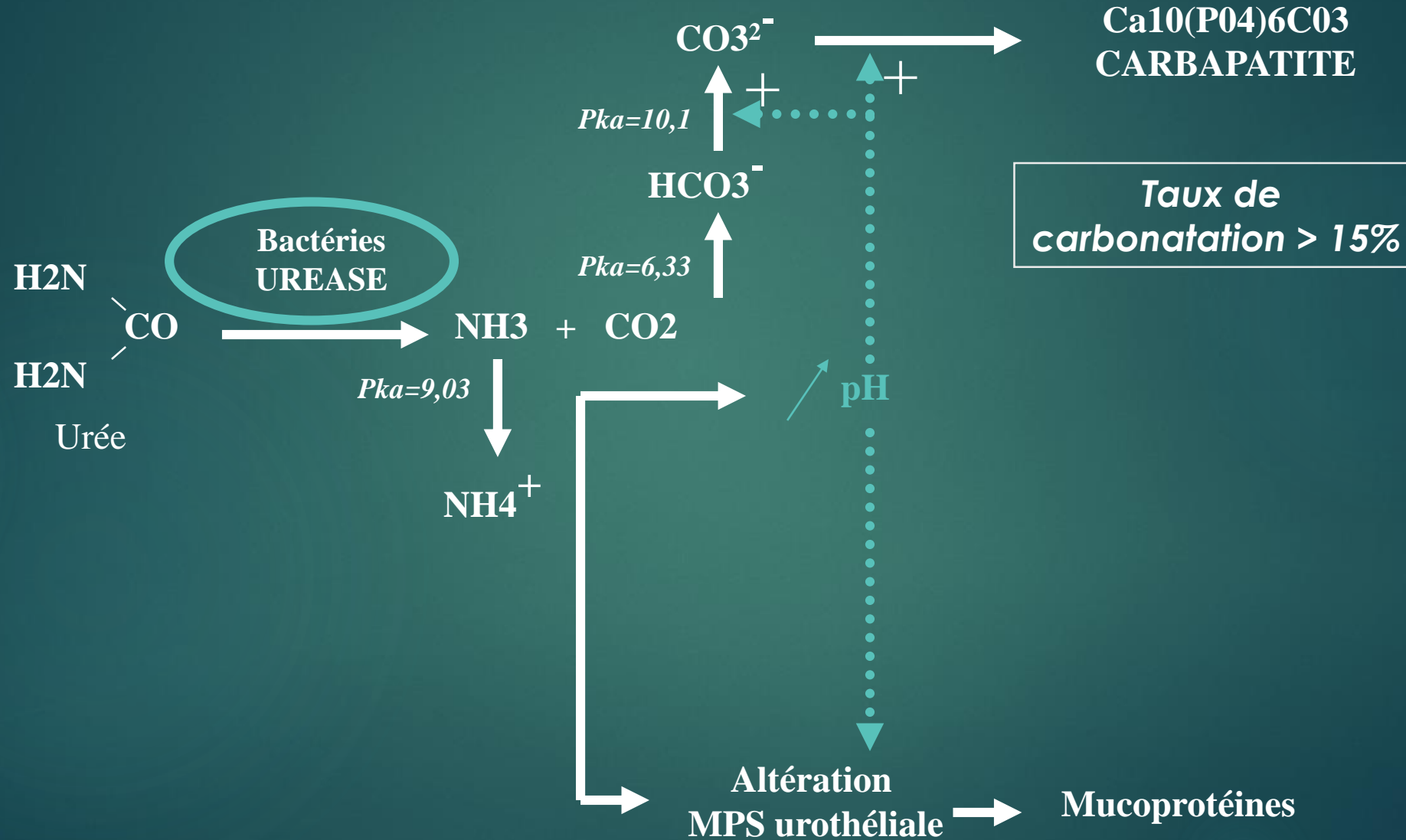


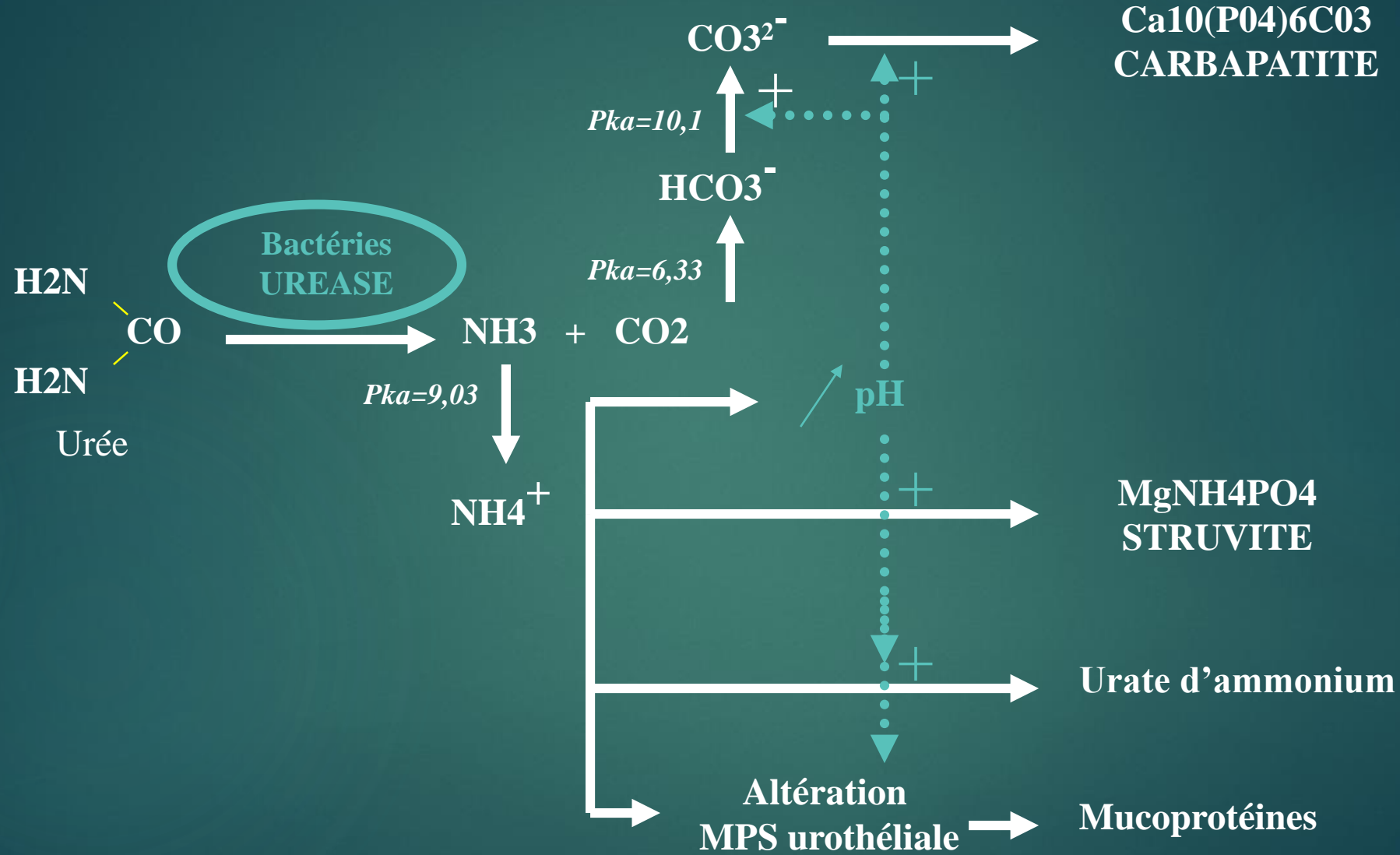
Type IVa2 : carbapatite (ATD primitive ou acquise, Cacchi –Ricci)



Type Ivb: carbapatite +-Struvite :
(HPT primaire, Infection urinaire à germes uréasiques)

La Lithiase infectieuse: Physiopathologie



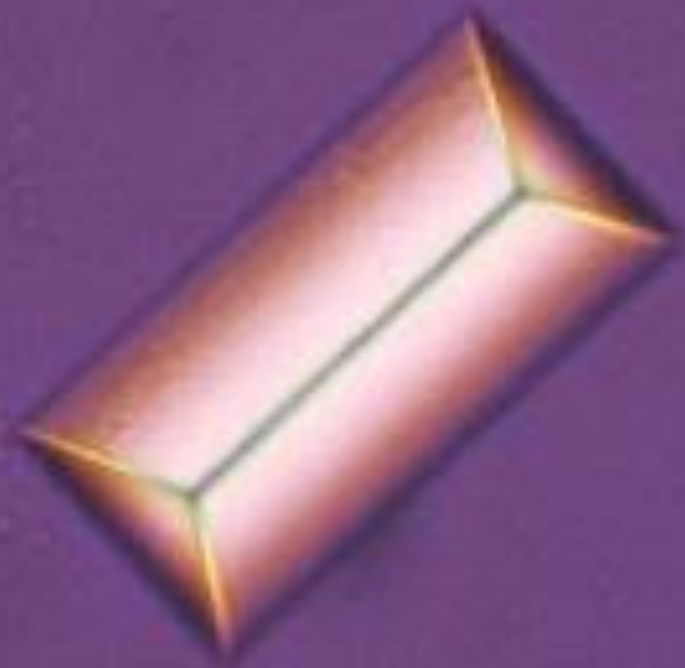


Les germes uréasiques

	<u>Fréquence</u>	<u>Activité uréasique</u>	<u>Milieus Spéciaux</u>	<u>ATB</u>	
Protéus	76 %	90-100 %			
Pseudomonas aéruginosa	8 %	32 %		Nombreuses Résistances (CMI, Pouvoir inhibiteur)	
Providencia <i>alcalifaciens</i> <i>stuartic</i>	6 %	90-100 %			
Klebsiella pneumoniae	5 %	63 %			
<u>Autres</u>	5 %				
Serratia <i>marcescens</i> <i>liquefaciens</i>		29 % 5 %			
Staphylococcus <i>aureus</i> <i>épidermidis</i>		80 % 88 %			
Corynébactérium D2		100 %	+		Vanco
Uréaplasma uréaliticum		100 %	+		Cyclines



Type Ivc : Struvite (infection urinaire à germe uréasique)



pH 7,8



Type Ivd: brushite

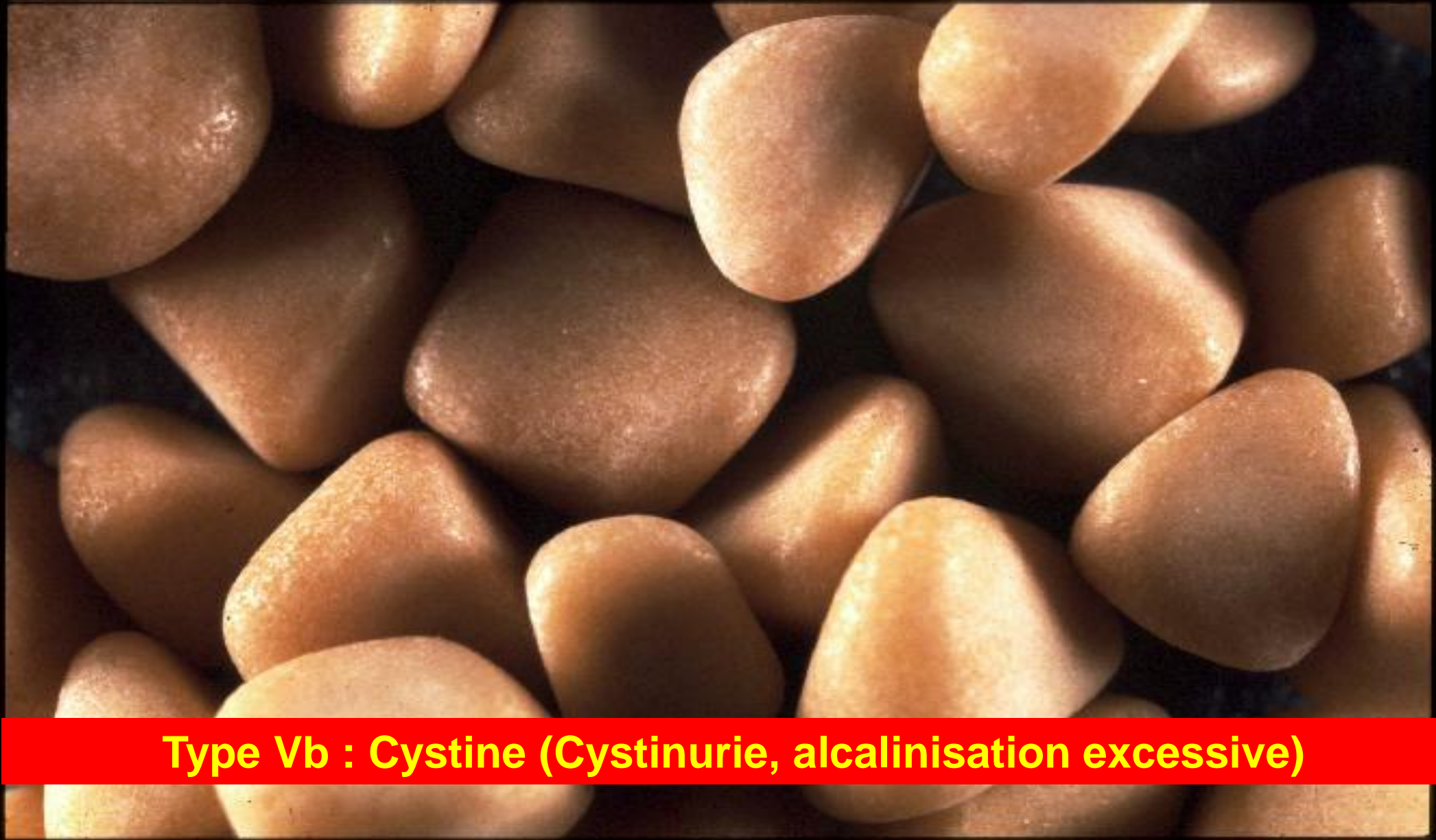
(HPT1, Sarcoidose , diabète phosphaté , Cacchi-Ricci)



Type Va : Cystine (Cystinurie-lysinurie congénitale)



pH 6,2



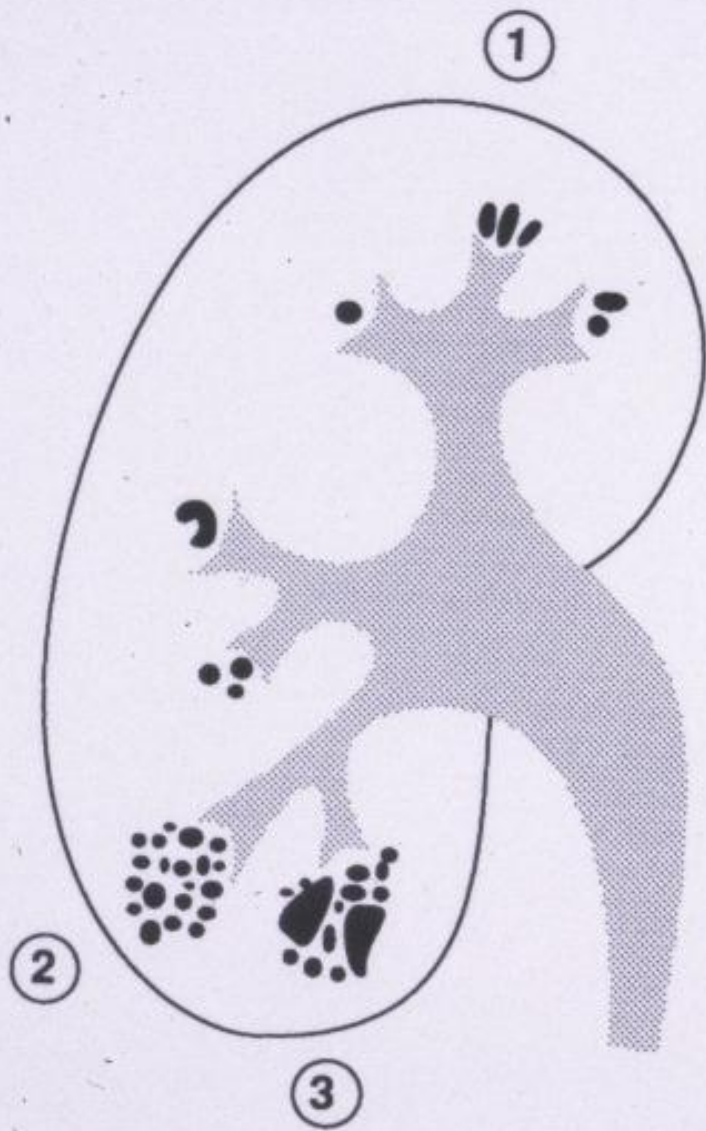
Type Vb : Cystine (Cystinurie, alcalinisation excessive)



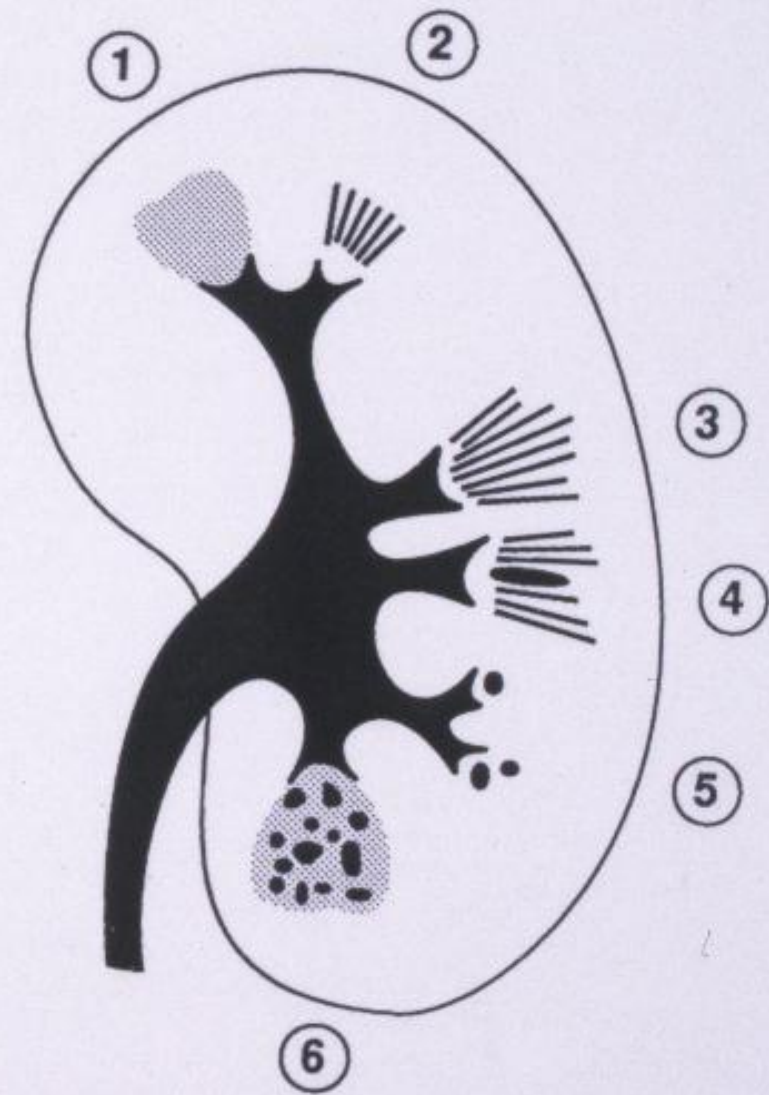
Type VIa : protéines, matrice molle (PN chronique)



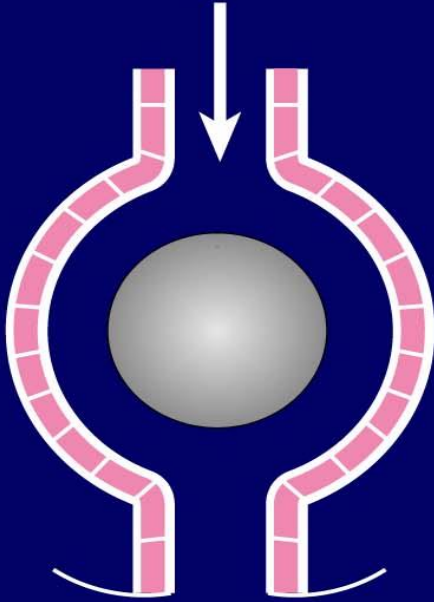
**Calculs éliminés par un patient atteint
d'une maladie de cacchi - ricci**



Sans injection : Calculs précalicieus++



Avec injection



Facteurs locaux

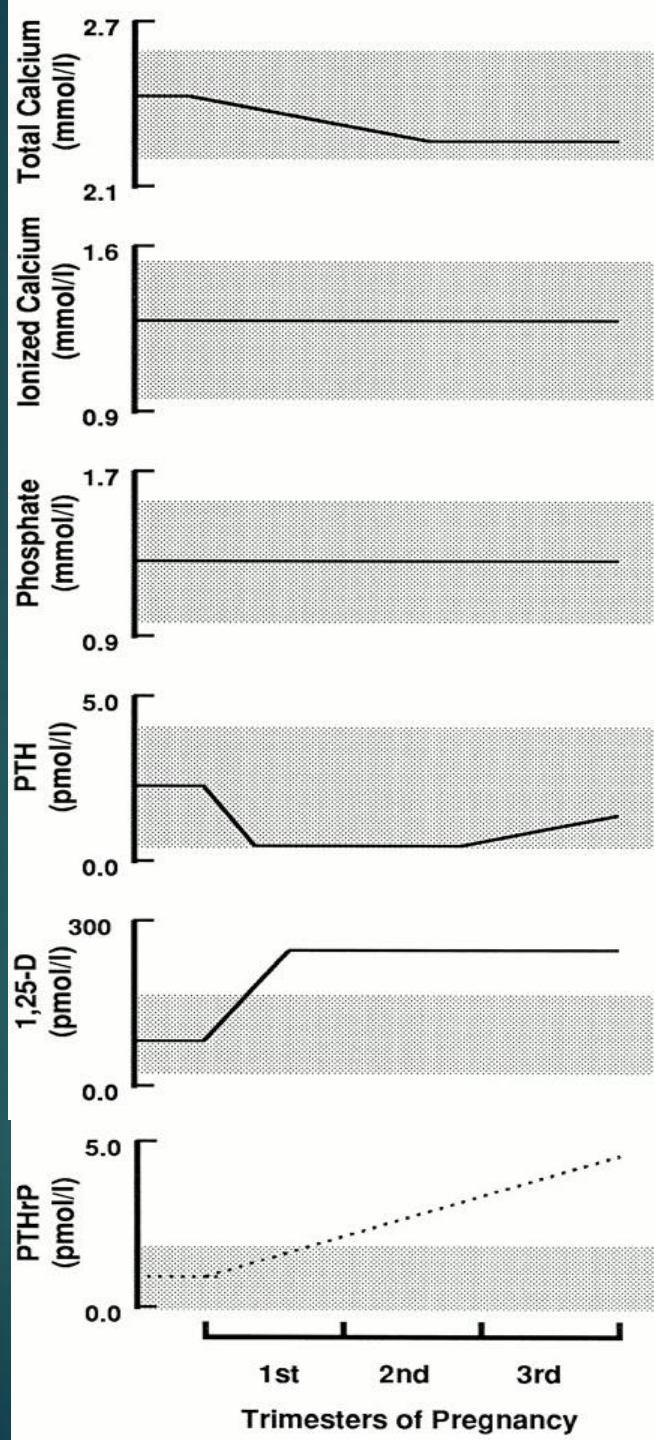
- Ralentissement du flux urinaire
- Altérations de l'épithélium (déficit localisé d'acidification distale)

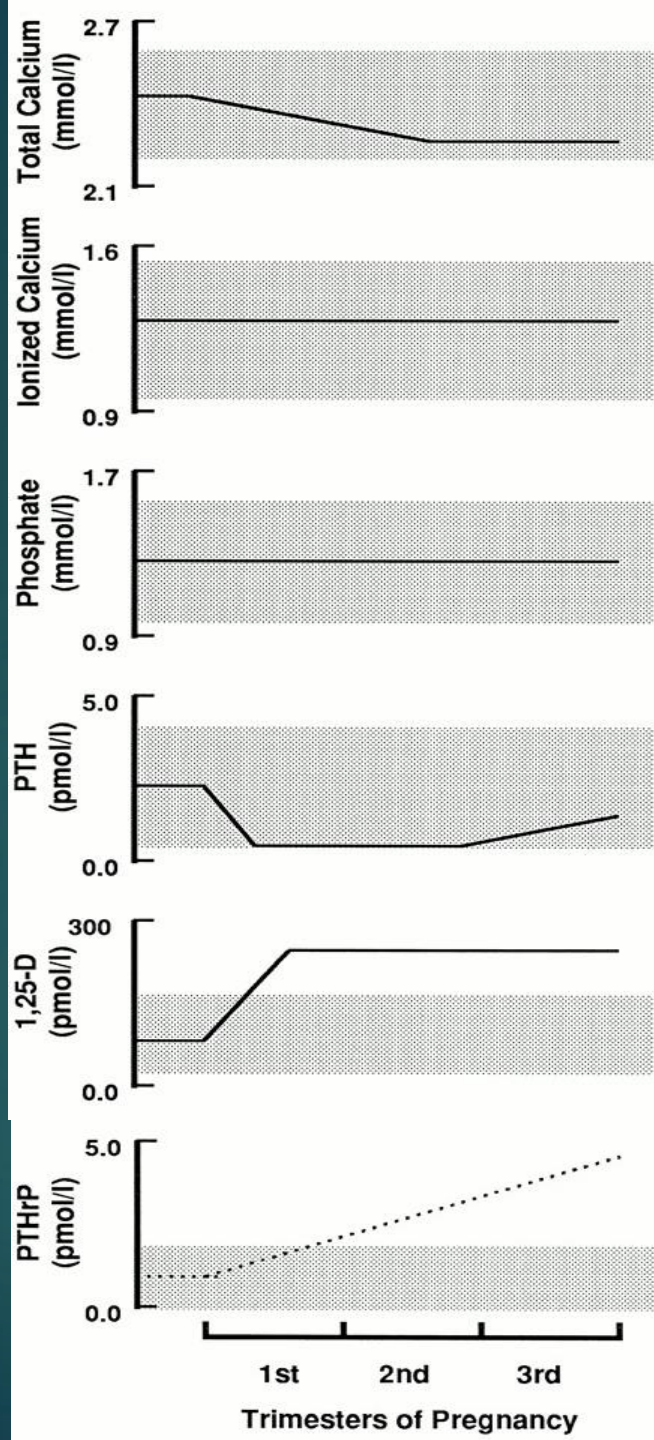
Facteurs généraux

- Faible diurèse
- Hypercalciurie, hyperuricurie, hyperoxalurie
- Hypocitraturie



**Lithiase médicamenteuse d'indinavir (crixivan)
(Non visible au scanner)**





↑ VEC → ↓ Réabsorption TCP



↓ Réabsorption rénale
 ↑ Absorption Intestinale
 ↑ Résorption osseuse

↑ Calciurie



Influence du stade de la grossesse

	< 12 SA	12-24 SA	>=25 SA	P
OxCa	38,9	31,7	14,7	<0,05*
C1	27,8	26,8	4,9	<0,01*
C2	11,1	4,9	9,8	NS
PhCa	50,0	56,1	63,4	NS
CA	44,4	51,2	61,0	NS
▶ C2	37,5	42,8	28,0	NS
▶ OCP	12,5	28,6	32,0	<0,0001
PI.Rand.	11,1	4,9	0	<0,05

Lithiase urinaire de l'enfant

Principales étiologies

- ▶ Lithiases «urologiques»
 - ▶ malformations
 - ▶ infection
- ▶ Lithiases «métaboliques»
 - ▶ hypercalciuries,
 - ▶ hyperoxaluries,
 - ▶ cystinurie
 - ▶ lithiases puriques
 - ▶ anomalies urinaires transitoires
(diurèse insuffisante, excès nutritionnels, immaturité tubulaire: prématuré)
- ▶ Lithiases iatrogènes (toxiques ou médicamenteuses)

Série Necker (n=1449)

Maladies génétiques (n=138)

Elles représentent près d'1 calcul sur 10 chez l'enfant

- ▶ Cystinuries: 63
- ▶ Hyperoxaluries primaires: 49
- ▶ Acidoses tubulaires distales: 7
- ▶ Hypercalciurie familiale : 3
- ▶ Déficit en APRT : 4
- ▶ Glycogénoses: 2
- ▶ Maladie de Dent: 2
- ▶ Mucoviscidose: 2
- ▶ Syndrome de Lesch-Nyhan: 1
- ▶ Déficit en xanthine déshydrogénase: 1
- ▶ Autres: 4

Lithiase urinaire de l'enfant

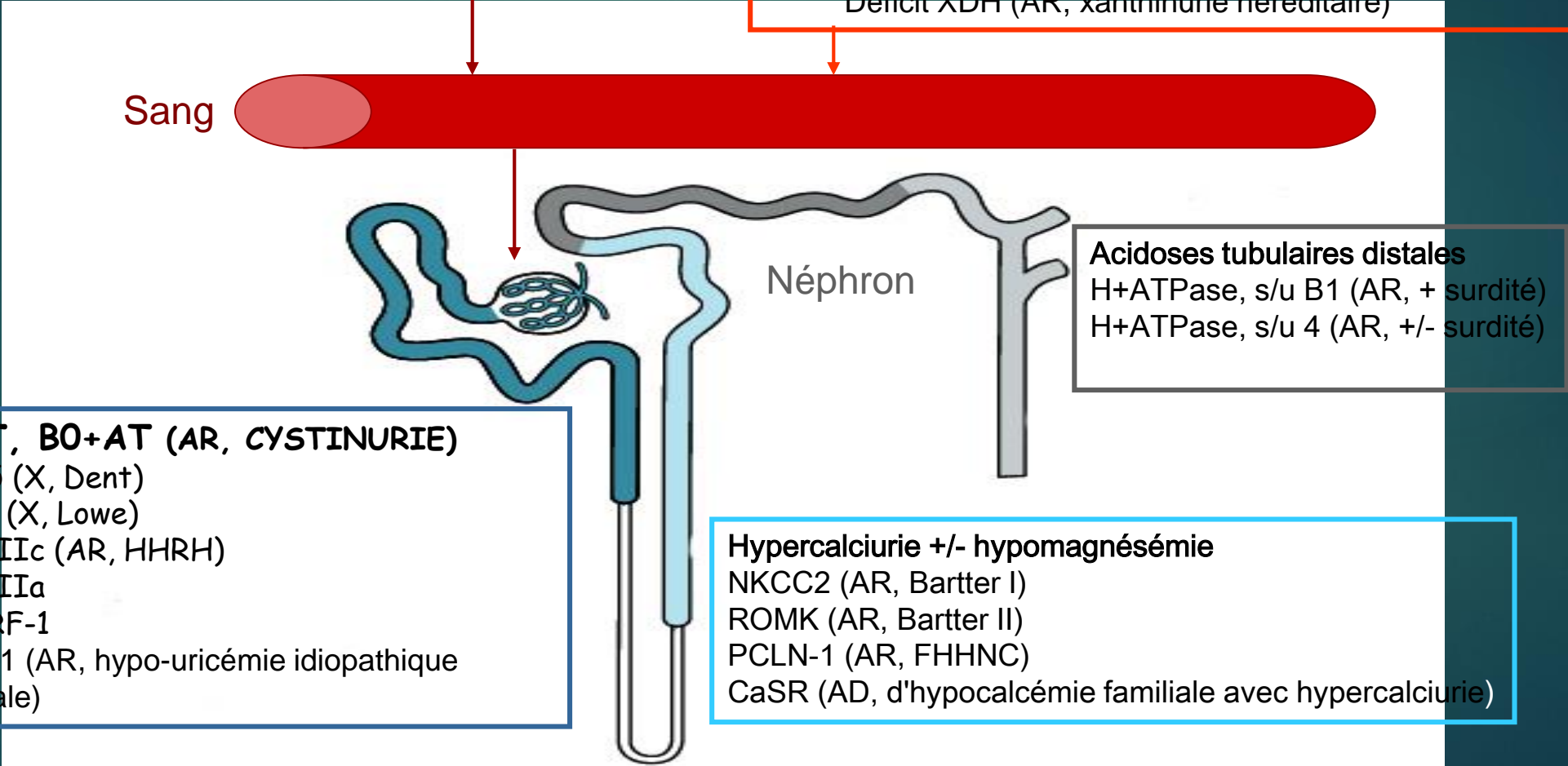
Orientation vers une origine génétique:

- ▶ Début précoce, dans la petite enfance
- ▶ Histoire familiale de lithiase
- ▶ Consanguinité parentale
- ▶ Calculs multiples, récidivants et/ou bilatéraux
- ▶ Néphrocalcinose associée (échographie)
- ▶ Symptômes rénaux associés :
polyurie, acidose, insuffisance rénale
- ▶ Symptômes extrarénaux: retard de croissance++, surdité ...

LITHIASES MONOGENIQUES *(Paul Jungers, Néphrologie et Thérapeutique, 2008)*

Hyperoxaluries primaires
AGT (AR, HOPI)
GRHPR (AR, HOPII)

Erreurs innées du métabolisme des purines
Déficit HGPRT (X, Lesch-Nyhan)
Hyperactivité PRPPS (X)
Déficit APRT (AR, 2,8-dihydroxyadéninurie)
Déficit XDH (AR, xanthinurie héréditaire)

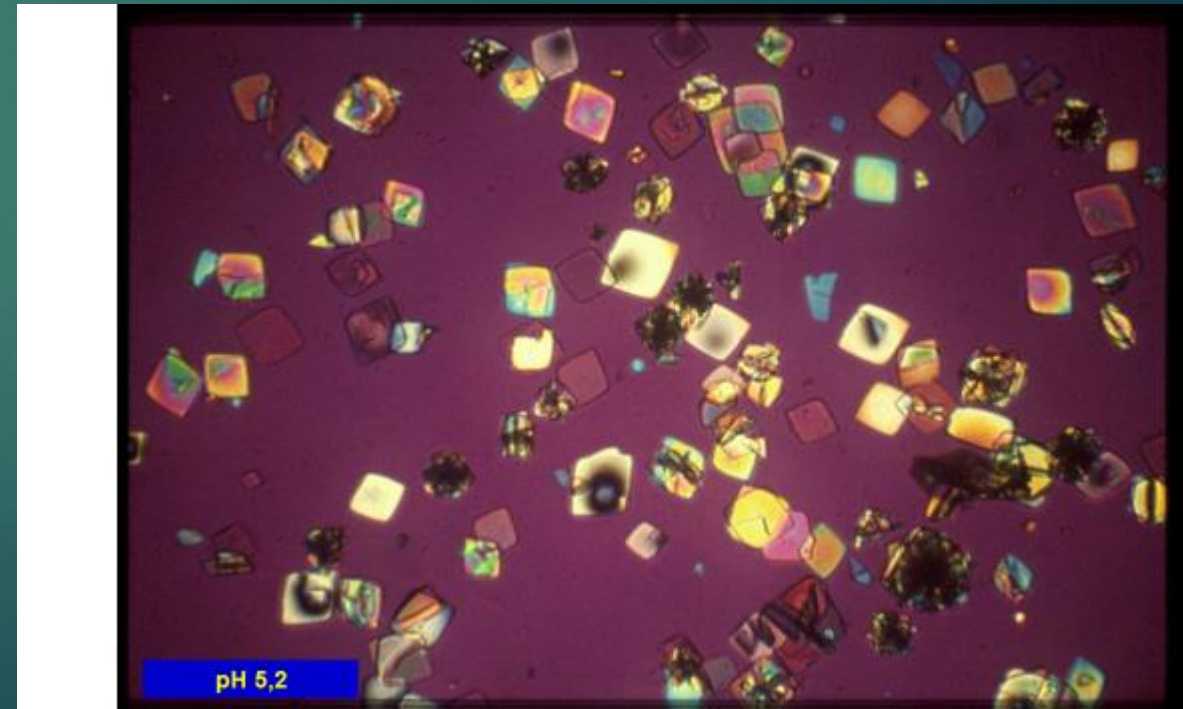


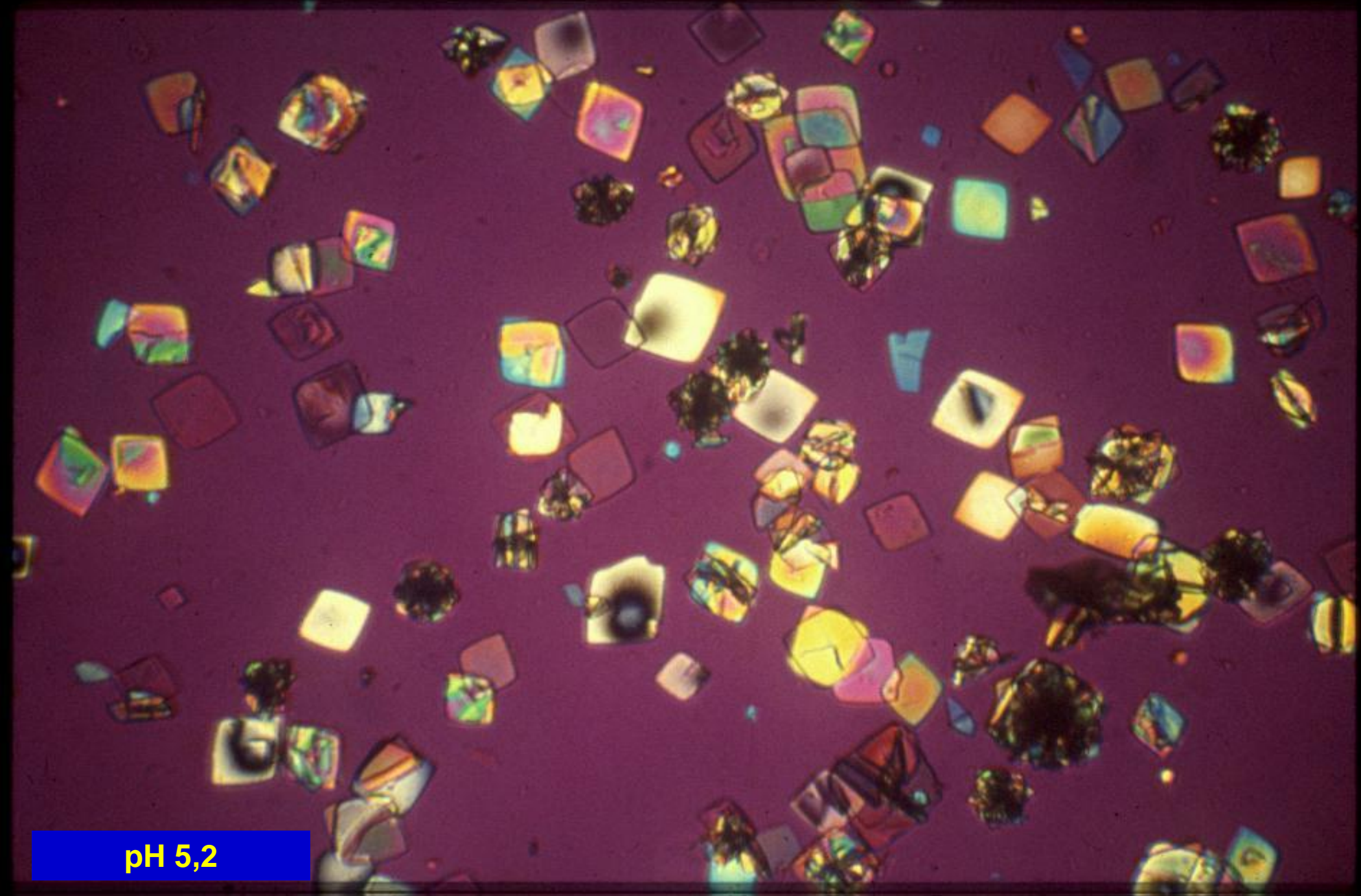
Lithiases monogéniques : 1,6% (80% cystinurie) chez l'adulte et 9,6% chez l'enfant

Lithiase urinaire: si on ne dispose pas d'un calcul

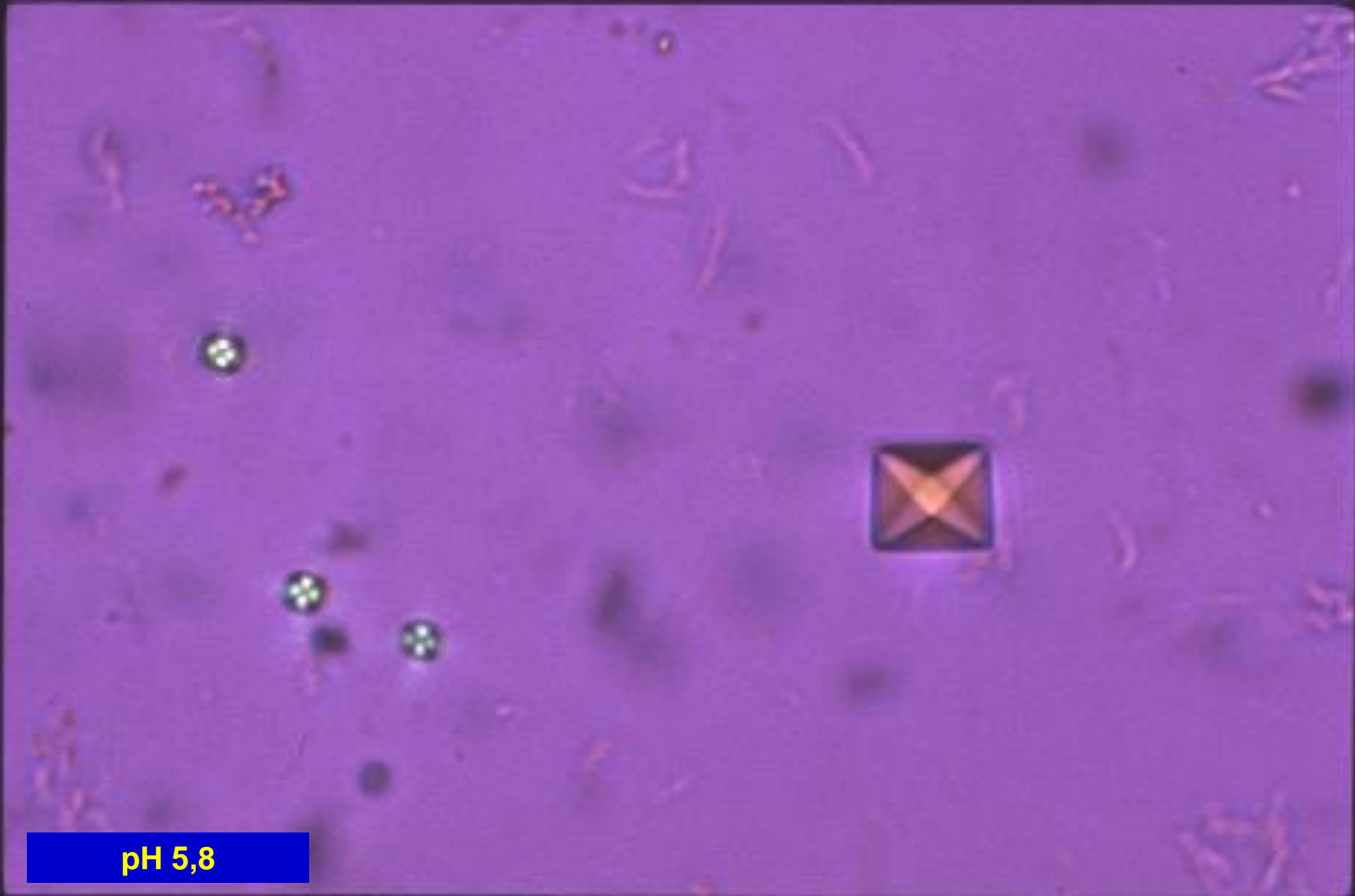
Etude de la cristallurie sur urine fraîche:

patient à jeun,
GFR > 40 ml/min,
première ou deuxième urine du matin,
prélèvement effectué sur place au labo,
conservé à 37°,
analysé dans les deux heures.
(Stop Allopurinol 10 jours avant)





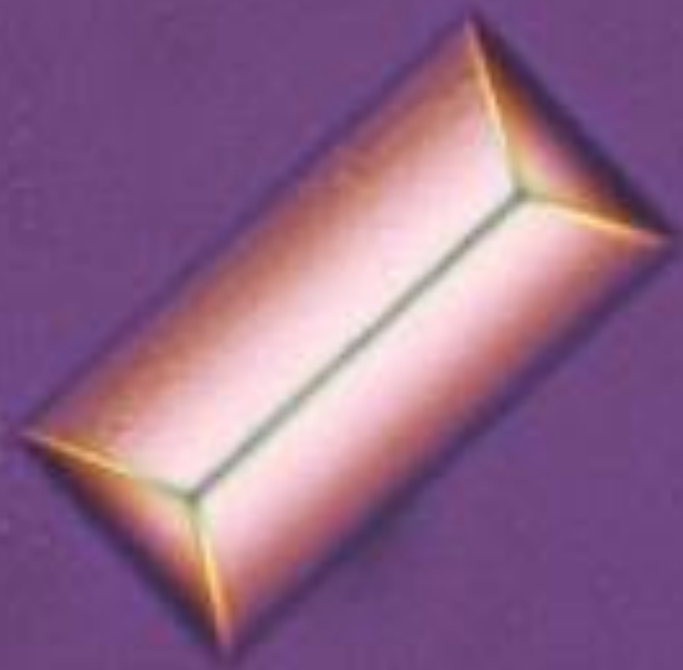
pH 5,2



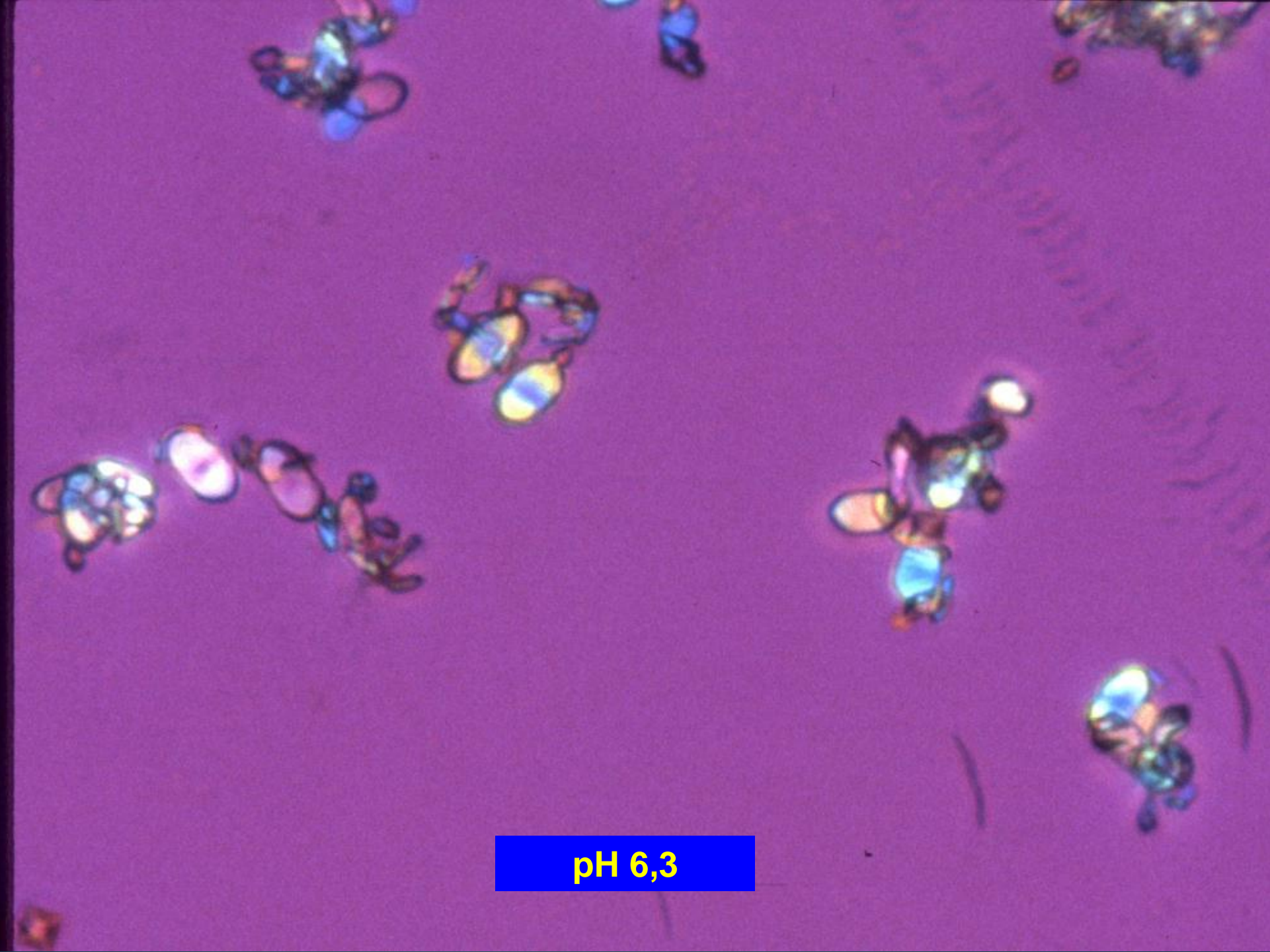
pH 5,8



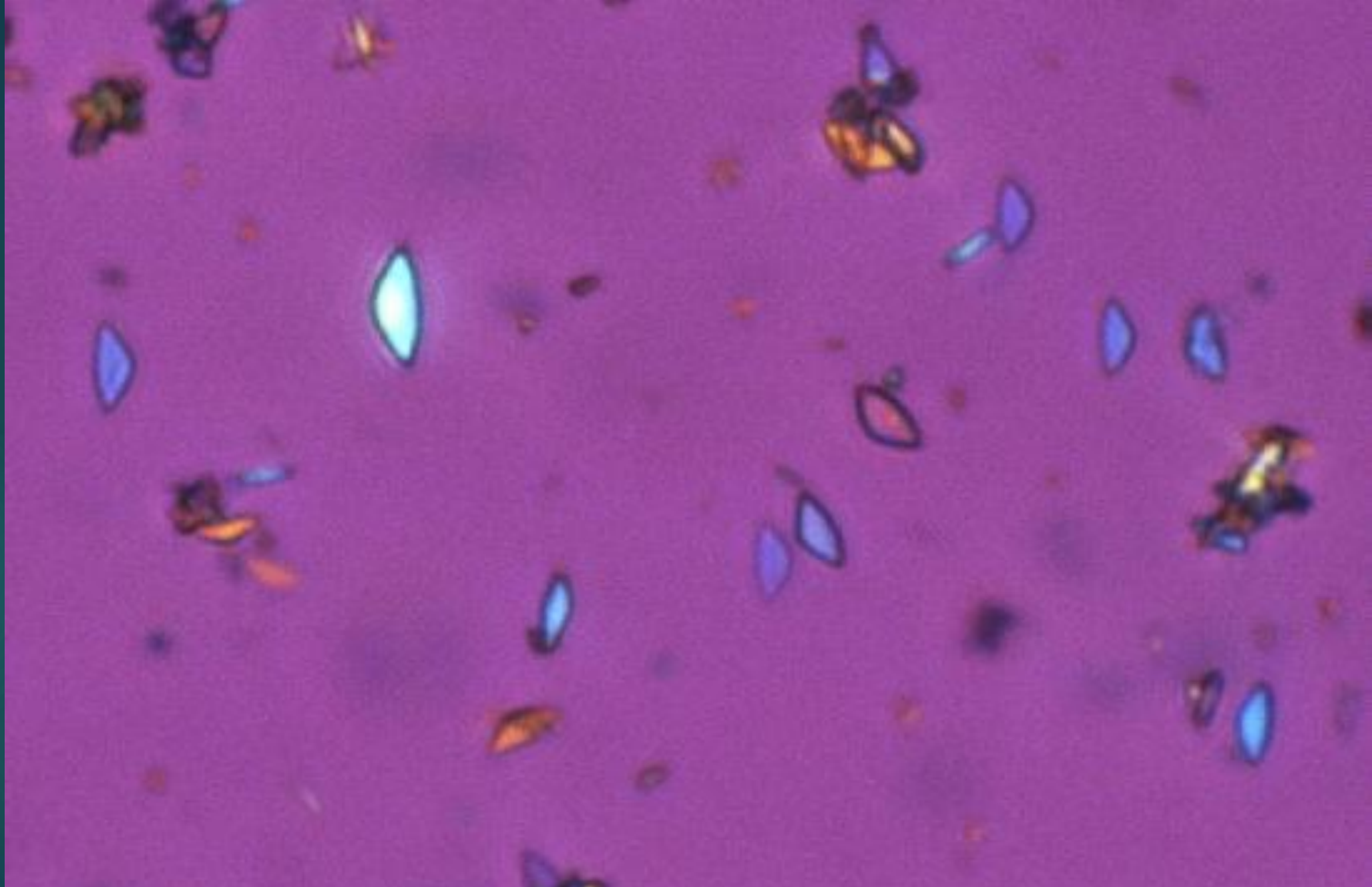
pH 6,2



pH 7,8



pH 6,3



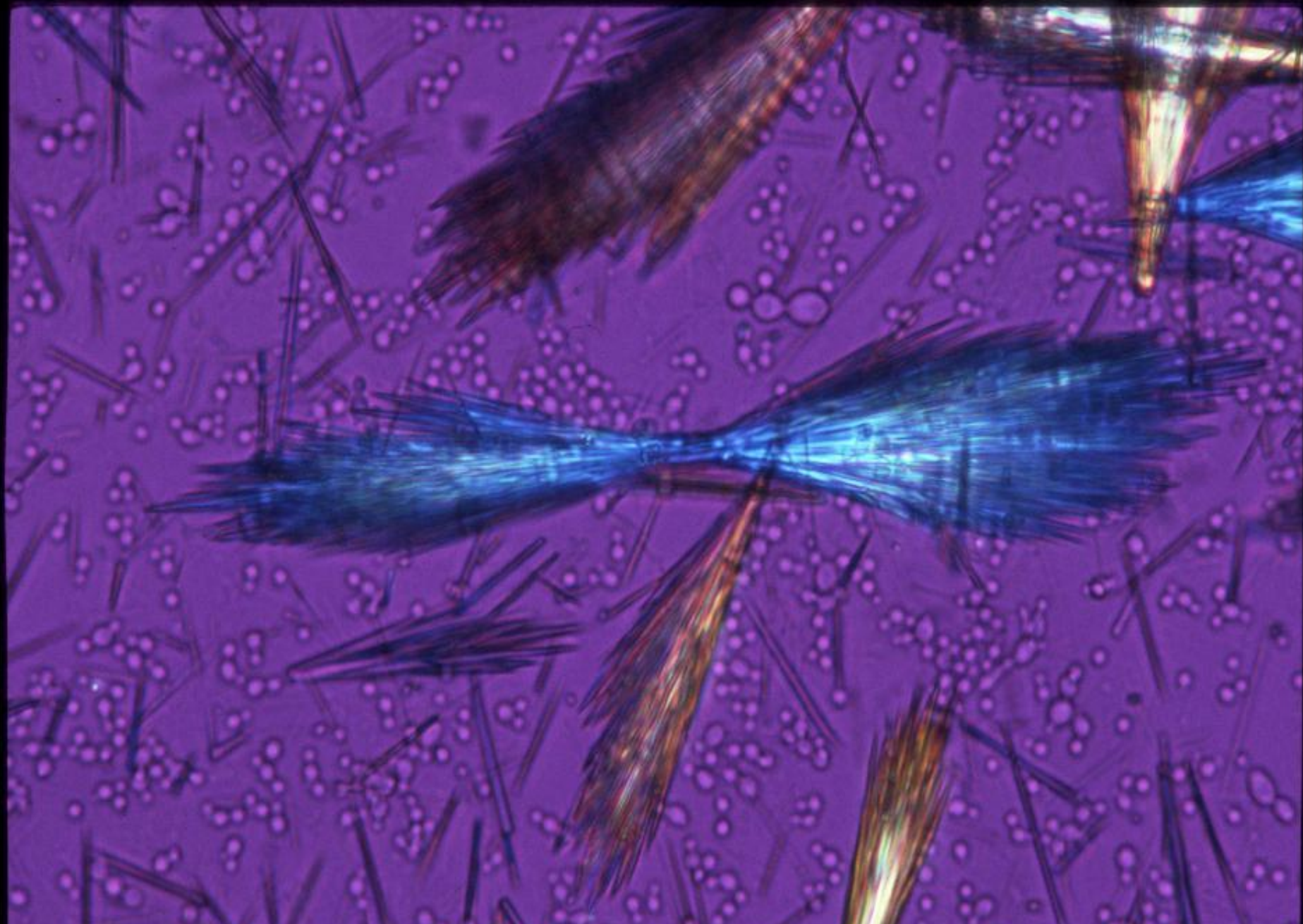
pH 6,0

A microscopic image showing a central cluster of biological structures, possibly a microorganism or a small plant, with a yellowish-green color. The background is a light purple or pinkish hue. Several elongated, rod-like structures are scattered throughout the field of view. A blue box in the bottom left corner contains the text "pH 4,9".

pH 4,9



Quinolone



Ampicillines

Lithiase urinaire: quel régime? (régime DASH)

- ▶ Boire de l'eau (diurèse > 2l/J)



- ▶ Manger des produits laitiers 2 à 3 unités/J



- ▶ Fruits frais et légumes frais à volonté



Lithiase urinaire: consommer avec modération

- ▶ Stop Sodas, alcool, jus de fruits industriels
- ▶ Limiter le sel à 7g/J
- ▶ Viande/poisson : max 150g/J
- ▶ Oxalates: (cacao, chocolat noir, rhubarbe, cresson, épinards, bettes, betteraves, sésame, carambole, thé longuement infusé, compléments en vitamine C)
- ▶ (Cystinurie: régime pauvre en méthionine)



Lithiase rénale quel traitement?

Diminuer la calciurie : *diurétiques thiazidiques*

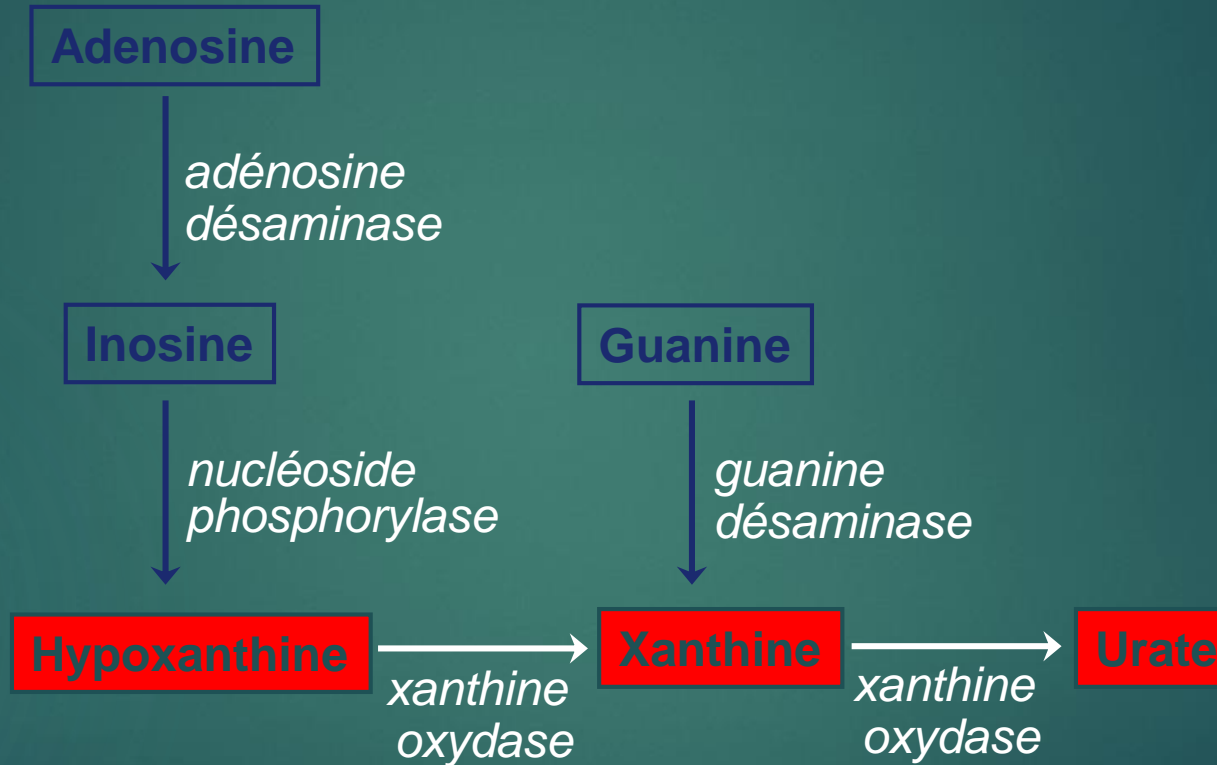
Diminuer l'uricurie : *hypo-uricémiants*

Améliorer la citraturie ou modifier le ph urinaire :
Citrate de potassium , uralytU@, bicarbonate de sodium

Diminuer l'absorption des oxalates : *carbonate de calcium, citrate de calcium, Questran@, Oxalobacter Formigenes*

Formation d'acide urique :

Métabolisme des purines



Acide Urique: quand Uricémie normale

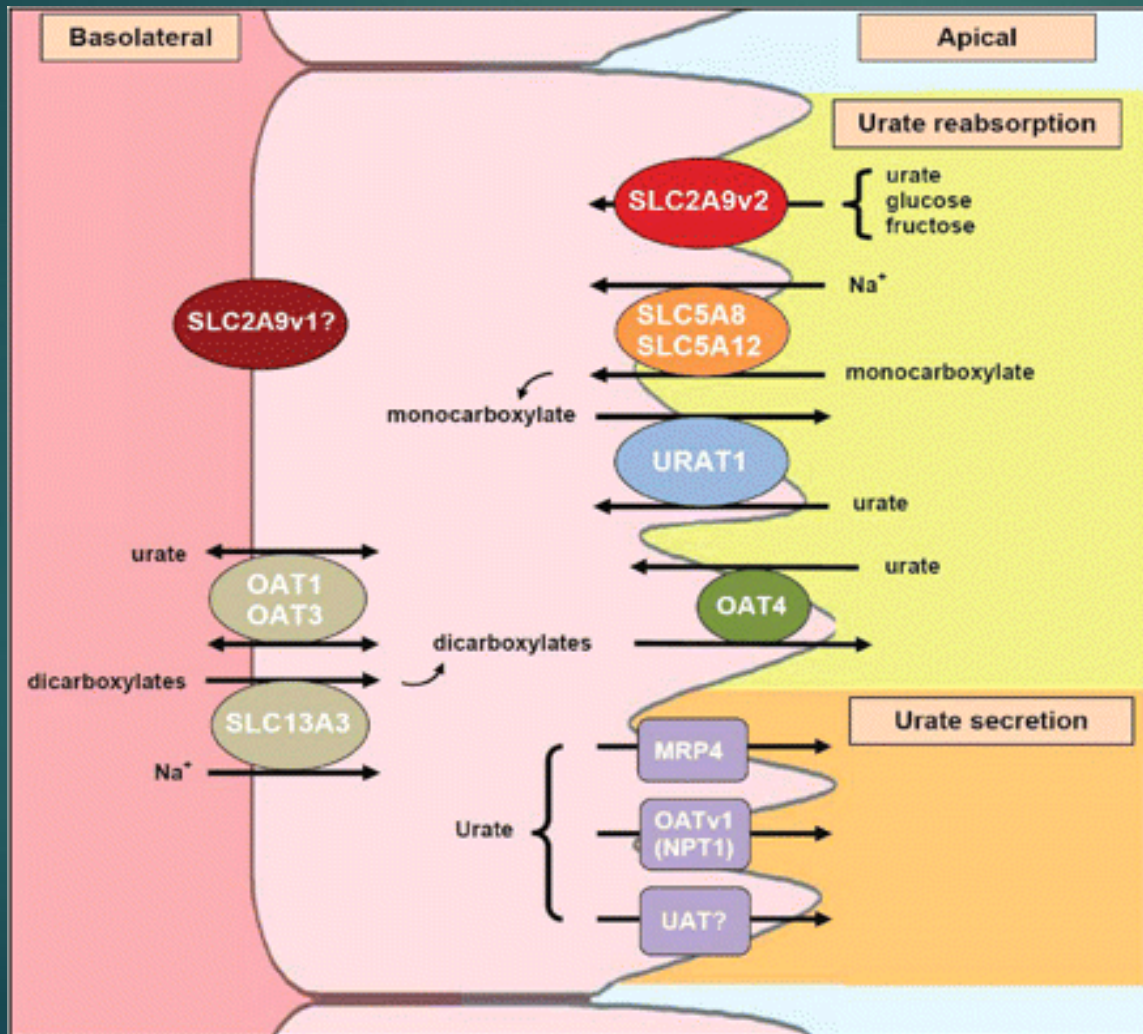
- ▶ 60% de l'activité anti-oxydante du plasma
 - ▶ Chélate le fer
 - ▶ Empêche Oxydation des LDL, inactivation de la SOD
- ▶ Débarrasse des radicaux libres
 - ▶ Peroxynitrites
 - ▶ OH° , superoxyde O_2° , O_2 singulet

Acide Urique: quand Uricémie élevée

Devient pro- oxydant

- ▶ Lésions inflammatoires et oxydantes des adipocytes
- ▶ Inhibe
 - ▶ Release de NO endothélial, insulino-dépendant
 - ▶ Réduit la captation de glucose par les myocytes
 - ▶ Et donc contribue à l'insulino-résistance
- ▶ Cristaux Na-urate ↗inflammasome NALP3

*Uricémie et uricurie sont modulées par
 Le polymorphisme génétique du
 Transporteur du FRUCTOSE, *SLC 2A9*
 Qui influence aussi la réabsorption de l'acide
 urique



**SLC2A9—a fructose transporter
 identified as a novel
 uric acid transporter**
Lel MPT et al
 NDT 2008 23 (9): 2746-2749.

EULAR GUIDELINES

Acute gout management

Oral colchicine and/or NSAIDs are first line agents

High doses of colchicine lead to side effects and low doses (0.5 mg 3 x daily) may be sufficient in some patients

Intra-articular corticosteroid injection is safe and effective

ULT in patients with

- Recurrent attacks
- Arthropathy
- Tophi
- Radiographic changes

Target sUA below 6 mg/dl (0.36 mmol/l)

Start allopurinol at 100 mg/day and increase by 100 mg every 2-4 weeks until sUA target levels are reached.

Other xanthine oxidase inhibitors are alternative options in case of toxicity due to allopurinol

Colchicine (0.5-1 mg/day) and/or NSAID during first months

▶ EULAR

définit des guidelines précises dans le traitement de la goutte chronique fixant un

objectif thérapeutique = sUA <6

mg/dl¹

-"The therapeutic goal of urate lowering therapy is to promote crystal dissolution and prevent crystal formation. This is achieved by maintaining the serum uric acid below the saturation point for monosodium urate (≤ 6 mg/dl or ≤ 0.36 mmol/l) "

	<u>FEBUXOSTAT</u>	<u>ALLOPURINOL</u>
Structure chimique	non-purinique	purinique
Mécanisme d'inhibition	Se lie fortement au site enzymatique pour inhiber la XO	Agit comme un substrat et a une faible compétitivité d'inhibition de la XO
Sélectivité	Absolue pour XO	Non spécifique inhibe la XO + d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme purinique/pyrimidique
Métabolisme	Principalement hépatique	Largement métabolisé en oxypurinol , un métabolite à longue demi-vie d'action (jusqu'à 30h)
Élimination	Rénale et intestinale	Principalement rénale

En conclusion:

- ▶ Pour tout calcul proposer une **analyse physique (spectrophotométrie infrarouge)**
- ▶ Le calcul a une histoire à vous raconter!
- ▶ Ne plus proposer d'analyse chimique du calcul! (perte d'informations capitales!)

La prise en charge du patient lithiasique= équipe multidisciplinaire

- ▶ Néphrologue et néphrologue pédiatre (bilan métabolique , traitement et suivi)
- ▶ Laboratoire (spectrophotométrie infrarouge, cristalluries, test de pak,...)
- ▶ Diététicienne (régime spécifique personnalisé et adapté)
- ▶ Urologues (LEC, Uretéroscopies, JJ,...)
- ▶ Généticiens
- ▶ Radiologues(échographie, scanner)
- ▶ Médecins traitants
- ▶ Associations de patients (cystinurie, HOP, maladies rares)