



HAL
open science

Néphrocalcinose de l'enfant

Catherine Monet-Didailler, Jean-Francois Chateil, Lise Allard, Astrid Godron-Dubrasquet, Jerome Harambat

► **To cite this version:**

Catherine Monet-Didailler, Jean-Francois Chateil, Lise Allard, Astrid Godron-Dubrasquet, Jerome Harambat. Néphrocalcinose de l'enfant : Nephrol Ther. Néphrologie & Thérapeutique, 2021, 17 (1), pp.58-66. 10.1016/j.nephro.2020.12.001 . hal-03188988

HAL Id: hal-03188988

<https://hal.science/hal-03188988>

Submitted on 13 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Néphrocalcinose de l'enfant*

Nephrocalcinosis in children

Catherine Monet-Didailler^a, Jean-François Chateil^b, Lise Allard^a, Astrid Godron-Dubrasquet^a, Jérôme Harambat^{a*}

^a Service de pédiatrie, Unité de néphrologie pédiatrique, Centre de références des maladies rénales rares, CHU de Bordeaux, place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

^b Service de radiologie et d'imagerie anténatale, de l'enfant et de la femme, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

* Auteur correspondant

E-mail : jerome.harambat@chu-bordeaux.fr

*Cet article est paru initialement dans EMC-Pédiatrie 2018;13(4):1-8 [article 4-084-C-60]. Nous remercions la rédaction d'EMC-Pédiatrie pour son aimable autorisation de reproduction.

Résumé

La néphrocalcinose est définie par des dépôts de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal, en particulier dans les cellules épithéliales des tubules rénaux et dans le tissu interstitiel. Il faut la différencier des néphrolithiases où les dépôts calciques se situent dans les cavités excrétrices rénales. La néphrocalcinose chez l'enfant n'est pas si rare, avec une augmentation de son incidence chez les enfants nés prématurément. Souvent de découverte fortuite, ses étiologies sont multiples et peuvent être classées en fonction du type radiologique de néphrocalcinose : médullaire, corticale ou mixte (diffuse). Les causes principales retrouvées chez l'enfant concernent la néphrocalcinose médullaire et comportent les tubulopathies héréditaires, en particulier l'acidose tubulaire distale et la maladie de Dent, les anomalies métaboliques telles que l'hypercalciurie idiopathique et les hyperoxaluries, et les formes iatrogènes secondaires, notamment aux surdosages en vitamine D. Chez le nouveau-né, il s'agit principalement de l'hypercalciurie du prématuré dont l'origine, multifactorielle, est en grande partie iatrogène. L'hyperoxalurie primitive, qui entraîne une néphrocalcinose diffuse d'apparition précoce et conduit à une insuffisance rénale chronique, ne doit pas être méconnue et systématiquement être recherchée. Afin de pouvoir établir un diagnostic spécifique, il est essentiel de prendre en compte l'anamnèse familiale, le contexte clinique ainsi que les données biologiques complètes. Instituer précocement un traitement étiologique adapté permettrait de prévenir ou de retarder l'évolution vers une insuffisance rénale chronique.

Mots-clés

Acidose tubulaire rénale

Hypercalciurie

Hyperoxalurie

Néphrocalcinose

Tubulopathies héréditaires

Abstract

Nephrocalcinosis is defined by calcium phosphate or calcium oxalate deposits in the kidney parenchyma, particularly in tubular epithelial cells and interstitial tissue. It should be

differentiated from urolithiasis where calcium salts deposits are located in the kidney and urinary tract. The epidemiology of nephrocalcinosis in children is unknown but the condition is not so rare, with an increased incidence in preterm infants. Often detected as an incidental finding, nephrocalcinosis may be classified according to the radiological type: medullary, cortical or diffuse. Nephrocalcinosis in children can be caused by a variety of etiology. The most common causes concern medullary nephrocalcinosis and include hereditary tubular disorders, in particular distal renal tubular acidosis and Dent disease, metabolic disorders such as idiopathic hypercalciuria and hyperoxaluria, and iatrogenic causes such as vitamin D intoxication. In the newborn, the main cause is hypercalciuria of the premature baby, whose multifactorial origin is largely iatrogenic. Primary hyperoxaluria which can lead to early onset nephrocalcinosis and usually to chronic kidney disease should always be considered and further investigated. In order to provide a specific diagnosis, it is essential to take into account the family history, the clinical context and complete laboratory data. Early initiation of an appropriate etiological treatment is recommended and may prevent or delay the progression to chronic kidney disease in some cases.

Keywords

Children

Hereditary tubulopathies

Hypercalciuria

Hyperoxaluria

Nephrocalcinosis

Renal tubular acidosis

1. Introduction

La néphrocalcinose est définie par des dépôts de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal, en particulier dans les cellules épithéliales des tubules rénaux et dans le tissu interstitiel. Même si la néphrocalcinose peut évoluer vers une lithiase rénale, il faut la différencier des néphrolithiases où les dépôts calciques se situent dans les cavités excrétrices rénales. La néphrocalcinose est décrite comme rare chez l'enfant, mais son incidence et sa prévalence sont difficiles à estimer et restent inconnues à ce jour ^[1]. En revanche, une plus grande fréquence du diagnostic est observée chez les enfants nés prématurément ^[2,3]. La découverte d'une néphrocalcinose est le plus souvent fortuite sur un examen radiologique ^[4]. Peu ou pas symptomatique, elle est habituellement sous-diagnostiquée. Ses étiologies sont multiples, même si les anomalies métaboliques d'origine génétique, l'hypercalciurie et l'hyperoxalurie sont les plus fréquentes.

2. Diagnostic

2.1. Présentation clinique

La néphrocalcinose est souvent asymptomatique, avec un âge moyen au diagnostic de 3 ans ^[5,6]. Une cohorte italienne rapporte 24 % de patients asymptomatiques au diagnostic. Dans les autres cas, des signes cliniques frustes ou non spécifiques sont décrits : hématurie microscopique, syndrome polyuro-polydipsique, dysurie, douleurs abdominales, incontinence urinaire, infections urinaires, leucocyturie isolée ^[4,7]. Des cas de retards de croissance ou de développement psychomoteur ont également été décrits dans une série rétrospective allemande ^[6]. La fonction rénale est le plus souvent normale au diagnostic, mais le risque est

d'évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Ce risque dépend essentiellement de l'affection en cause et de sa sévérité.

2.2. Imagerie

L'échographie rénale est l'examen radiologique le plus sensible pour diagnostiquer la néphrocalcinose, en particulier avec l'utilisation de sondes linéaires de haute fréquence, permettant d'obtenir une résolution d'image de qualité et une analyse correcte du parenchyme rénal^[8]. La néphrocalcinose peut être classée selon sa localisation sur le parenchyme rénal. Il existe trois formes : les formes médullaire, corticale ou encore mixte corticomédullaire.

La néphrocalcinose médullaire, dite primaire, est la plus fréquente et correspond à 90 % des cas. Elle est définie par une hyperéchogénicité anormale des pyramides. Elle est le plus souvent liée à des perturbations métaboliques^[9]. Dick et al. ont décrit quatre grades définis selon la topographie de l'hyperéchogénicité au niveau de la pyramide rénale^[10] :

- le grade 0 correspond à l'aspect normal sans néphrocalcinose : les pyramides rénales forment des triangles hypoéchogènes à bases périphériques ; le cortex rénal est plus échogène que les pyramides, tout en étant légèrement hypoéchogène, comparé au foie ;
- le grade 1 est le stade précoce : une bordure hyperéchogène s'observe autour des pyramides, laissant le centre de la pyramide hypoéchogène (*Fig. 1A*) ;
- dans le grade 2, l'hyperéchogénicité envahit progressivement l'ensemble de la pyramide (*Fig. 1B*) ;
- dans le grade 3, la pyramide est franchement très échogène (*Fig. 1C*).

Cette échelle de gradation s'appuie sur la théorie d'Anderson-Carr-Randall concernant la physiopathologie de la néphrocalcinose qui évoque une migration des calcifications de l'interstice rénal vers les canaux collecteurs^[11]. Cette gradation est essentielle pour suivre la progression de la maladie. En effet, les grades augmentent avec la sévérité de la maladie.

La néphrocalcinose corticale, généralement secondaire, est beaucoup plus rare que la néphrocalcinose médullaire. Elle touche la périphérie du rein avec un cortex hyperéchogène (*Fig. 2*). Son étiologie principale est la nécrose corticale.

La néphrocalcinose mixte, corticomédullaire, est qualifiée de diffuse (*Fig. 3*). Elle se retrouve essentiellement chez les patients atteints d'hyperoxalurie où des lithiases rénales sont fréquemment associées. Un artéfact de scintillement est retrouvé en Doppler couleur lorsqu'il existe de véritables lithiases intraparenchymateuses.

Parfois, la néphrocalcinose peut être unilatérale. Elle est alors reliée à la pathologie du rein en question. Des microkystes rénaux ont été décrits en association avec la néphrocalcinose, notamment dans l'acidose tubulaire distale, le syndrome de Bartter ou encore l'excès apparent de minéralocorticoïdes^[12-14].

Les clichés radiographiques tels que l'abdomen sans préparation ne sont pas recommandés en première intention car ils sont beaucoup moins sensibles que l'échographie pour détecter une néphrocalcinose^[15,16]. Cependant, les clichés radiologiques peuvent aider aux diagnostics différentiels et montrer une éventuelle progression ou diminution de la néphrocalcinose dans les cas de dépôts calciques importants.

La tomодensitométrie sans injection est plus spécifique que l'échographie, mais moins sensible aux stades précoces, pour diagnostiquer une néphrocalcinose^[17]. Le compartiment atteint apparaît spontanément hyperdense par rapport au reste du parenchyme rénal. Son coût plus élevé et l'exposition aux rayons X font que les indications sont très limitées chez l'enfant.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a habituellement pas sa place dans le diagnostic de néphrocalcinose en raison de difficultés pour détecter des calcifications par

cette technique. Le développement de nouvelles séquences (UTE, pour *Ultrashort echo time* par exemple, ou encore RM-élastographie), permettant la mise en évidence directe des dépôts calciques, pourrait présenter un apport, toutefois peu compétitif, avec la grande sensibilité de l'échographie chez l'enfant. L'IRM peut avoir un intérêt dans le bilan d'une uropathie associée.

2.3. Étiologies

Une néphrocalcinose peut être diagnostiquée au décours d'une maladie rénale connue ou de découverte fortuite sur un examen radiologique, ou encore de façon plus rare sur des points d'appel cliniques. Il est nécessaire d'identifier son étiologie afin d'éviter l'apparition d'une insuffisance rénale ou d'aggraver une insuffisance rénale préexistante. Il faut alors prendre en compte l'anamnèse familiale, le contexte clinique ainsi que les données biologiques pour pouvoir établir un diagnostic (*Tableau 1*).

Les étiologies sont nombreuses et diverses. Elles peuvent dans un premier temps être classées en fonction du type radiologique de néphrocalcinose (médullaire, corticale ou mixte).

2.3.1. Néphrocalcinose médullaire

Les causes les plus fréquentes rapportées dans la littérature sont les tubulopathies héréditaires, en particulier l'acidose tubulaire distale (néphrocalcinose présente dans 50 à 90 % des cas), l'hypercalciurie idiopathique (5 à 34 % des cas) et les formes iatrogènes secondaires, notamment aux surdosages en vitamine D (5 à 10 % des cas) [5,6,18].

Parmi les néphrocalcinoses médullaires, on peut distinguer trois sous-groupes d'étiologies en fonction du dosage du calcium urinaire et sanguin (*Tableau 2*) :

- hypercalciurie avec hypercalcémie ;
- hypercalciurie avec normocalcémie ;
- hypercalciurie avec hypocalcémie.

Les valeurs de la calciurie varient selon l'âge de l'enfant [19,20] (*Tableau 3*).

2.3.1.1. Hypercalciurie avec hypercalcémie

Les formes iatrogènes sont l'une des premières causes chez l'enfant, notamment la surcharge en vitamine D, en particulier sur des terrains à risque tels que les enfants prématurés [21] ou ceux ayant une hypersensibilité à la vitamine D par mutation du gène *CYP24A1* codant la 24-hydroxylase [22]. Certaines maladies génétiques peuvent, de façon moins fréquente, causer une néphrocalcinose. Le syndrome de Williams et Beuren est rare, son incidence étant de un pour 20 000 naissances [23]. L'anomalie génétique primaire semble être une délétion d'un allèle du gène de l'élastine. La microdélétion avec altération des gènes contigus explique l'hypercalcémie présente à la naissance dans environ 20 % des cas. Ce syndrome associe une dysmorphie faciale (faciès d'elfe), une petite taille, des anomalies cardiovasculaires et une atteinte rénale avec parfois une néphrocalcinose [24]. L'hypercalcémie familiale bénigne ou encore hypercalcémie hypocalciurique familiale, à transmission autosomique dominante, est liée pour l'essentiel à des mutations inhibitrices du gène codant le récepteur sensible au calcium (CaSR), entraînant une diminution de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes et rénales au calcium [25]. Seule la forme homozygote peut donner une forme néonatale précoce, entraînant une hyperparathyroïdie néonatale sévère avec, dans quelques cas, une calciurie particulièrement élevée. L'hypophosphatasie, caractérisée par un défaut de minéralisation osseuse, est due à un déficit de l'activité de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique (TNSALP). La fréquence est de l'ordre d'un cas pour 100 000 naissances pour la forme périnatale, mais elle est probablement plus élevée pour les formes de l'enfant et de l'adulte [1]. Cinq formes cliniques

sont décrites en fonction de la sévérité et de l'âge d'apparition des symptômes. Une néphrocalcinose secondaire à une hypercalciurie peut être retrouvée dans les formes infantiles et juvéniles [26].

D'autres pathologies responsables de néphrocalcinose sont plus fréquentes chez l'adulte, mais quelques cas sont décrits dans l'enfance. L'hyperparathyroïdie primaire entraîne une néphrocalcinose chez 5 à 10 % des patients [27]. Elle résulte de l'élévation de la parathormone (PTH) entraînant une hypercalciurie et une élévation du taux de vitamine D sérique. Une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est à rechercher de façon systématique. La sarcoïdose, qui touche essentiellement le jeune adulte, est rare chez l'enfant. Une hypercalciurie est présente dans 30 à 50 % des cas. Elle est liée à une production excessive de calcitriol (1-25-dihydroxyvitamine D) par les macrophages, qui provoque une augmentation de la réabsorption intestinale de calcium [28]. Une autre maladie granulomateuse est décrite spécifiquement chez le nouveau-né : la cytotéonécrose [29]. Lors d'une hypoxie, chez le bébé à terme ou post-terme, il se produit une cristallisation des graisses avec une réaction granulomateuse responsable d'un excès de calcitriol qui provoque une hypercalcémie avec une hypercalciurie.

2.3.1.2. Hypercalciurie avec normocalcémie

L'hypercalciurie idiopathique est considérée comme l'une des causes les plus fréquentes d'hypercalciurie chez l'enfant. L'origine reste probablement multifactorielle, avec notamment une hyperabsorption intestinale et une fuite tubulaire de calcium [30]. Chez la moitié des patients, des antécédents familiaux d'hypercalciurie sont retrouvés, suggérant une susceptibilité génétique. Cependant, cela reste un diagnostic d'élimination à évoquer devant une hypercalciurie isolée.

Les causes génétiques, et notamment les troubles métaboliques héréditaires, restent au premier plan des étiologies des néphrocalcinoses médullaires (*Tableau 4*). Les acidoses tubulaires rénales regroupent l'ensemble des affections où le rein n'est pas capable d'abaisser le pH urinaire par défaut de réabsorption de bicarbonate ou défaut de sécrétion d'ions H⁺ [31]. Parmi les acidoses tubulaires rénales héréditaires, l'acidose tubulaire distale ou de type 1 est la plus fréquente et est associée à une néphrocalcinose dans la majorité des cas [32]. Le mécanisme physiopathologique implique l'acidose métabolique, l'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie, ainsi que l'hypocitraturie. La transmission peut être récessive ou dominante selon la mutation. Il existe également des formes idiopathiques (primaire) et des formes secondaires. Une autre tubulopathie héréditaire de transmission autosomique récessive, le syndrome de Bartter, est définie par une alcalose hypokaliémique et une perte de sel, et peut s'accompagner d'une hypercalciurie secondaire à un défaut de réabsorption du sodium dans la branche large de Henlé. On retrouve la néphrocalcinose essentiellement dans la forme anténatale et la forme infantile. D'autres maladies génétiques peuvent s'accompagner d'une hypercalciurie : la maladie de Dent [33] et l'hypomagnésémie-hypercalciurie familiale [34] sont des formes graves de néphrocalcinose pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique, puis terminale. Le syndrome de Lowe, la tyrosinémie [35], la cystinose [36], la glycogénose de type 1, la maladie de Wilson [37] sont des maladies associées à un degré variable d'hypercalciurie lié à un syndrome de Fanconi pouvant conduire à une néphrocalcinose. Une néphrocalcinose a également été décrite dans de rares situations dans d'autres maladies génétiques telles que le syndrome de Beckwith-Wiedemann [38], le pseudo-hypo-aldostéronisme ou le rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie [39].

Outre les causes génétiques, il existe des causes iatrogènes de néphrocalcinose telles que les traitements prolongés par corticothérapie ou encore les suppléments en vitamine D dans les rachitismes hypophosphatémiques ou vitamino-résistants.

Enfin, il a déjà été montré que la néphrocalcinose était associée à la prématurité et au petit poids de naissance pour le terme [40,41]. Plusieurs facteurs de risque expliquent cette association. D'une part, la néphrogenèse n'est achevée que vers la 35^e-36^e semaine de gestation et, ensuite, persiste un processus de maturation morphologique et fonctionnelle. Les enfants nés prématurés présentent alors une immaturité rénale qui se traduit par une hypercalciurie, une diminution de la capacité de réabsorption du bicarbonate, un pH urinaire relativement alcalin (favorisant la précipitation phosphocalcique) et une hypocitraturie. D'autre part, les apports caloriques sont majorés pour obtenir une croissance satisfaisante, ce qui augmente l'excrétion urinaire d'oxalate [42,43]. Enfin, de nombreux enfants prématurés sont traités par furosémide dans le cadre de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque. Des auteurs ont rapporté que près de 20 % des enfants prématurés traités par furosémide présentaient une néphrocalcinose [44,45]. Les diurétiques thiazidiques entraînent l'inhibition de la réabsorption de NaCl au niveau de l'anse ascendante large de Henlé, ce qui diminue la réabsorption de calcium. L'évolution de la néphrocalcinose se fait en général vers une résolution spontanée. Cependant, certaines études montrent une persistance dans 15 à 20 % des cas après 7,5 années d'évolution [46,47].

2.3.1.3. Hypercalciurie avec hypocalcémie

L'hypocalcémie autosomique dominante est définie par des mutations activatrices du gène codant le récepteur sensible au calcium (CaSR) [48]. Le CaSR contrôle la sécrétion de PTH et l'excrétion urinaire du calcium en réponse aux variations des taux de calcium sérique. Les mutations gain de fonction entraînent alors une réponse exagérée du CaSR aux taux de calcium sanguin ayant pour conséquence une hypoparathyroïdie et une hypocalcémie modérée. Cependant, l'activation du CaSR inhibe la réabsorption du calcium et du magnésium au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henlé, à l'origine d'une calciurie élevée et de lithiases ou de néphrocalcinose.

2.3.2. Néphrocalcinose mixte

Elle concerne pour l'essentiel l'hyperoxalurie qui peut être diagnostiquée par le dosage de l'oxalate dans les urines [49] (*Tableau 3*).

Il existe deux types d'hyperoxalurie, l'hyperoxalurie primitive et celle secondaire (*Tableau 2*). L'hyperoxalurie primitive est une maladie rare de transmission autosomique récessive liée à une anomalie du métabolisme du glyoxylate [50]. Le type 1 est le plus fréquent (85 % des cas). Il résulte d'un déficit hépatocytaire en alanine-glyoxylate aminotransférase par mutation du gène *AGXT*, à l'origine d'une production massive d'oxalate. Les manifestations cliniques peuvent survenir à tout âge, mais débutent généralement avant l'âge de 5 ans, avec l'apparition d'une néphrocalcinose d'abord médullaire puis mixte, de lithiases, et d'une insuffisance rénale chronique puis terminale [51]. L'hyperoxalurie primaire de type 2 résulte du déficit de l'enzyme glyoxylate/hydroxypyruvate réductase (GRHPR), qui conduit normalement l'hydroxypyruvate à la formation de D-glycérate. La suppression de cette voie entraîne une concentration urinaire augmentée d'oxalate et de L-glycérate. Elle est beaucoup plus rare que le type 1 et ses manifestations cliniques sont moins sévères [52]. La néphrocalcinose est également moins fréquente que dans le type 1. L'hyperoxalurie de type 3 est due au déficit de l'enzyme hydroxy-2-cétoglutarate aldolase (HOGA) et se manifeste habituellement par des lithiases récidivantes et occasionnellement par une néphrocalcinose [53].

L'hyperoxalurie secondaire est une cause rare de néphrocalcinose chez l'enfant. Elle est aussi appelée hyperoxalurie entérique, secondaire à une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate exogène, chez des patients souffrant de malabsorption, que ce soit dans le cadre d'une pancréatite chronique, d'une chirurgie bariatrique ou d'une affection de l'intestin grêle (maladie inflammatoire digestive de type Crohn ou après résection étendue du grêle). Chez les malades de la mucoviscidose, la disparition dans la flore intestinale d'*Oxalobacter formigenes*, bactérie commensale qui dégrade l'oxalate, entraîne une augmentation de la réabsorption de l'oxalate exogène et favorise l'hyperoxalurie.

D'autres pathologies peuvent entraîner une néphrocalcinose mixte telles que certaines glomérulonéphrites chroniques évoluées avec atteinte tubulo-interstitielle secondaire ou les intoxications (ingestion d'éthylène glycol ou anesthésie au méthoxyflurane). Bien que décrites à tous âges, les intoxications à l'éthylène glycol surviennent fréquemment chez l'enfant en raison du goût sirupeux de ce dialcool [54].

2.3.3. Néphrocalcinose corticale

Les nécroses corticales aiguës peuvent être responsables d'une néphrocalcinose corticale avec des aspects linéaires en « coquille d'œuf » ou en « toile d'araignée » caractéristiques. Une thrombose des veines rénales peut également aboutir à une néphrocalcinose corticale (Tableau 2).

2.4. Diagnostics différentiels

Plusieurs affections peuvent altérer l'échostructure rénale de manière semblable à la néphrocalcinose, mais sans ses dépôts de calcium caractéristiques. Une hyperéchogénicité rénale peut être observée dans la tubulopathie aiguë transitoire néonatale qui consiste en des dépôts intratubulaires de la protéine de Tamm-Horsfall (uromoduline), mais aussi au cours de certaines infections, notamment à *Candida albicans* (dépôts de mycélium), bien que l'on décrive plutôt un aspect de *fungus ball*, de la polykystose rénale récessive ou dominante, avec, dans les deux cas, une augmentation de la taille des reins, ou encore au cours de la drépanocytose. Enfin, la maladie de Cacchi et Ricci, ou reins médullaires en éponge, qui se caractérise par une dilatation des canaux collecteurs rénaux de Bellini dans la région précaliciale des pyramides rénales, est rarement rapportée chez l'enfant. Il est à noter également qu'un aspect de lésions microkystiques peut parfois être confondu avec une néphrocalcinose.

3. Évolution et traitement

La réversibilité de la néphrocalcinose médullaire est difficile à prévoir. Elle dépend de la pathologie initiale et de la sévérité. En revanche, les néphrocalcinoses corticale et mixte sont souvent irréversibles. La surveillance est essentiellement échographique. Des études rapportent une aggravation dans environ 40 % des cas, une stabilisation dans 40 % des cas et une diminution dans 20 % des cas [5,6]. Aucun examen d'imagerie ne permet toutefois un suivi évolutif très fiable de la néphrocalcinose (l'échographie étant trop subjective, la tomodensitométrie trop irradiante).

Il n'existe pas de traitement spécifique de la néphrocalcinose. En revanche, la maladie causale doit toujours être identifiée et traitée pour éviter l'extension de la néphrocalcinose et l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

La prévention est la principale et la plus importante des thérapeutiques. Il existe plusieurs principes thérapeutiques communs quelle que soit l'affection en cause. La base du traitement repose sur un abaissement de la concentration urinaire du soluté en excès. L'hyperhydratation est de règle, sur la base de 2 à 3 L/m² par 24 heures, ainsi qu'un régime

diététique normocalcémique mais hyposodé car l'apport de sodium inhibe la réabsorption tubulaire du calcium et majore ainsi la calciurie.

Les inhibiteurs de la cristallisation, tels que le citrate (de magnésium ou de potassium) peuvent avoir un rôle. Le citrate est métabolisé en bicarbonate dans le foie, entraînant une augmentation du pH urinaire, ce qui résulte en une inhibition de la réabsorption du citrate dans les tubules rénaux. Le citrate se lie dans les urines avec le calcium et forme un complexe soluble qui diminue la précipitation du calcium avec d'autres substances. L'excrétion urinaire du calcium peut être diminuée de 30 %, réduisant la progression de la néphrocalcinose [55].

Dans les cas d'hypercalciurie persistante, le recours à un diurétique thiazidique est parfois utile en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium dans le tubule proximal. Pour l'hyperoxalurie primaire de type 1, le traitement conservateur peut être efficace sur la survie rénale, mais la transplantation combinée foie/rein reste le traitement de choix. L'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques telles que les ARNi devrait révolutionner la prise en charge et le pronostic de l'hyperoxalurie primaire de type 1.

Enfin, il existe actuellement de nombreux travaux de recherche autour du rôle de l'activation de l'inflammasome, suggérant que son inhibition pharmacologique pourrait être une cible thérapeutique, notamment dans la néphrocalcinose et les néphropathies cristallines [56].

4. Conclusion

Du fait de sa rareté et de son caractère paucisymptomatique, la néphrocalcinose est souvent méconnue ou de diagnostic tardif chez l'enfant. Afin de pouvoir établir un diagnostic spécifique, il est alors essentiel de prendre en compte l'anamnèse familiale, le contexte clinique ainsi que les données biologiques complètes. Instituer précocement un traitement étiologique permettrait de prévenir ou de retarder l'évolution vers une insuffisance rénale chronique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Alon US. Nephrocalcinosis. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:160-5.
- [2] Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010;25:221-30.
- [3] Short A, Cooke RW. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991;66:412-7.
- [4] Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:403-13.
- [5] Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr* 2009;98:1628-31.
- [6] Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1016-21.
- [7] Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011;80:1278-91.
- [8] Jequier S, Kaplan BS. Echogenic renal pyramids in children. *J Clin Ultrasound* 1991;19:85-92.
- [9] Daneman A, Navarro OM, Somers GR, Mohanta A, Jarrin JR, Traubici J. Renal pyramids: focused sonography of normal and pathologic processes. *Radiographics* 2010;30:1287-307.

- [10] Dick PT, Shuckett BM, Tang B, Daneman A, Kooh SW. Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children. *Pediatr Radiol* 1999;29:68-72.
- [11] Patriquin H, Robitaille P. Renal calcium deposition in children: sonographic demonstration of the Anderson-Carr progression. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1253-6.
- [12] Besouw MT, Bienias M, Walsh P, Kleta R, Van't Hoff WG, Ashton E. Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:987-96.
- [13] Watanabe T, Tajima T. Renal cysts and nephrocalcinosis in a patient with Bartter syndrome type III. *Pediatr Nephrol* 2005;20:676-8.
- [14] Moudgil A, Rodich G, Jordan SC, Kamil ES. Nephrocalcinosis and renal cysts associated with apparent mineralocorticoid excess syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;15:60-2.
- [15] Cramer B, Husa L, Pushpanathan C. Nephrocalcinosis in rabbits-correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function. *Pediatr Radiol* 1998;28:9-13.
- [16] Schumacher R, Klingmuller V, Reither M. Status of sonography versus roentgen and computed tomography in the diagnosis of nephrocalcinosis. *Rofo* 1984;141:75-9.
- [17] Manz F, Jaschke W, van Kaick G, Waldherr R, Willich E. Nephrocalcinosis in radiographs, computed tomography, sonography and histology. *Pediatr Radiol* 1980;9:19-26.
- [18] Mantan M, Bagga A, Viridi VS, Menon S, Hari P. Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:829-33.
- [19] Hoppe B, Jahnen A, Bach D, Hesse A. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. *J Urol* 1997;158:557-9.
- [20] De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol* 1992;6:149-57.
- [21] Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, Carlier MC, Picaud JC, Claris O. Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés : une série de 16 cas. *Arch Pediatr* 2017;24:817-24.
- [22] Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.
- [23] Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1993;46:271-4.
- [24] Cote G, Jequier S, Kaplan P. Increased renal medullary echogenicity in patients with Williams syndrome. *Pediatr Radiol* 1989;19:481-3.
- [25] Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl. 1):13-7.
- [26] Salles JP. Clinical forms and animal models of hypophosphatasia. *Subcell Biochem* 2015;76:3-24.
- [27] Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017;32:2157-70.
- [28] Adams JS, Singer FR, Gacad MA, Sharma OP, Hayes MJ, Vouros P. Isolation and structural identification of 1.25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:960-6.
- [29] Ladoyanni E, Moss C, Brown RM, Ogboli M. Subcutaneous fat necrosis in a newborn associated with asymptomatic and uncomplicated hypercalcemia. *Pediatr Dermatol* 2009;26:217-9.
- [30] Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:729-45.
- [31] Santos F, Ordonez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Pena H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:2099-107.

- [32] Alexander RT, Cordat E, Chambrey R, Dimke H, Eladari D. Acidosis and urinary calcium excretion: insights from genetic disorders. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3511-20.
- [33] Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, Kahila D, Treard C, Baudouin V. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int* 2016;90:430-9.
- [34] Godron A, Harambat J, Boccio V, Mensire A, May A, Rigotherier C. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:801-9.
- [35] Forget S, Patriquin HB, Dubois J, Lafortune M, Merouani A, Paradis K. The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings. *Pediatr Radiol* 1999;29:104-8.
- [36] Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbe A, Cherqui S, Goodyer P. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl. 4):iv87-94.
- [37] Hoppe B, Neuhaus T, Superti-Furga A, Forster I, Leumann E. Hypercalciuria and nephrocalcinosis, a feature of Wilson's disease. *Nephron* 1993;65:460-2.
- [38] Goldman M, Shuman C, Weksberg R, Rosenblum ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2003;142:206-8.
- [39] Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol* 2017;[Epub ahead of print].
- [40] Hoppe B, Duran I, Martin A, Kribs A, Benz-Bohm G, Michalk DV. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol* 2002;17:264-8.
- [41] Narendra A, White MP, Rolton HA, Alloub ZI, Wilkinson G, McColl JH. Nephrocalcinosis in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F207-F213.
- [42] Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int* 2000;58:2102-10.
- [43] Hoppe B, Hesse A, Neuhaus T, Fanconi S, Forster I, Blau N. Urinary saturation and nephrocalcinosis in preterm infants: effect of parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1993;69:299-303.
- [44] Pope JC, Trusler LA, Klein AM, Walsh WF, Yared A, Brock JW 3rd. The natural history of nephrocalcinosis in premature infants treated with loop diuretics. *J Urol* 1996;156:709-12.
- [45] Gimpel C, Krause A, Franck P, Krueger M, von Schnakenburg C. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int* 2010;52:51-6.
- [46] Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, Zonderland HM, Holscher HC, Wolterbeek R. Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Pediatrics* 2007;119:468-75.
- [47] Porter E, McKie A, Beattie TJ, McColl JH, Aladangady N, Watt A. Neonatal nephrocalcinosis: long-term follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F333-F336.
- [48] Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis* 2004;44:963-86.
- [49] Leumann EP, Dietl A, Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. *Pediatr Nephrol* 1990;4:493-7.
- [50] Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J. Hyperoxaluria primitive. *Nephrol Ther* 2011;7:249-9.

- [51] Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 2010;77:443-9.
- [52] Kemper MJ, Muller-Wiefel DE. Nephrocalcinosis in a patient with primary hyperoxaluria type 2. *Pediatr Nephrol* 1996;10:442-4.
- [53] Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C. Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am J Hum Genet* 2010;87:392-9.
- [54] Monet C, Richard E, Missonnier S, Rebouissoux L, Llanas B, Harambat J. Hyperoxalurie et néphrocalcinose secondaires à une intoxication à l'éthylène glycol. *Arch Pediatr* 2013;20:863-6.
- [55] Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T, Blau N. Efficacy of oral citrate administration in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl. 8):14-6.
- [56] Anders HJ, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M, Foresto-Neto O, Steiger S, Desai J. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int* 2018;93:656-69.

Tableau 1
Néphrocalcinose de l'enfant : conduite du bilan étiologique

Antécédents	Terme de naissance Échographies anténatales Maladie chronique connue Antécédents familiaux de néphrocalcinose, de lithiases ou de maladies rénales Consanguinité parentale
Contexte clinique	Âge de découverte Médicaments en cours, supplémentation vitaminique Régime diététique/hydratation Immobilisation Croissance staturopondérale
Examen clinique	Pression artérielle Douleurs abdominales Signes fonctionnels urinaires Hématurie macroscopique Bandelette urinaire Développement psychomoteur Atteinte auditive, atteinte oculaire
Imagerie	Échographie rénale en première intention avec ou sans TDM si besoin
Bilan urinaire	ECBU Électrophorèse des protéines urinaires Créatinine, urée, potassium, sodium, calcium, oxalate, phosphore (taux de réabsorption du phosphore), citrate, magnésium pH et densité urinaire
Bilan sanguin	Urée, créatinine, sodium, potassium, chlore, réserve

	alcaline, magnésium Calcémie totale, calcium ionisé, phosphore, albumine PTH, 25-OH vitamine D, phosphatases alcalines pH
--	--

TDM : tomodensitométrie ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; PTH : parathormone.

Tableau 2

Étiologies des néphrocalcinoses médullaires, mixtes et corticales.

Néphrocalcinose médullaire		
Hypercalciurie avec hypercalcémie	Hyperparathyroïdie primaire	
	Autres étiologies endocriniennes	Syndrome de Cushing Insuffisance surrénalienne Hyper/hypothyroïdie
	Iatrogène	Hypervitaminose D Hypervitaminose A Corticothérapie
	Lyse/résorption osseuse	Immobilisation prolongée Métastases ostéolytiques Néoplasies malignes
	Hypersensibilité à la vitamine D par mutation de <i>CYP24A1</i>	
	Syndrome de Williams et Beuren	
	Hypercalcémie hypocalciurie familiale	
	Hypophosphatasie	
	Maladie granulomateuse	Sarcoïdose Cytostéatonécrose
Hypercalciurie avec normocalcémie	Hypercalciurie idiopathique	
	Acidose tubulaire rénale	Acidose tubulaire distale de type 1
	Tubulopathies héréditaires	Syndrome de Bartter Maladie de Dent Syndrome de Lowe Hypomagnésémie familiale Cystinose Tyrosinémie Glycogénose de type 1 Maladie de Wilson Pseudo-hypoaldostéronisme Beckwith-Wiedemann Rachitisme

		hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie
	Prématurité	
	Iatrogène	Furosémide
Hypercalciurie avec hypocalcémie	Hypocalcémie autosomique dominante	
Néphrocalcinose mixte		
Hyperoxalurie primitive	Hyperoxaluries primitives de types 1, 2 et 3	
Hyperoxalurie secondaire	Mucoviscidose Maladie de Crohn Grêle court Pancréatite chronique	
Glomérulonéphrites chroniques	Syndrome d'Alport	
Toxiques	Méthoxyflurane Éthylène glycol	
Néphrocalcinose corticale		
	Nécrose corticale aiguë	
	Thrombose des veines rénales	

Tableau 3

Néphrocalcinoses de l'enfant : valeurs normales du calcium et de l'oxalate urinaires

Âge	Calcium/créatinine		Oxalate	
	Concentration urinaire (mmol/mmol)	Excrétion urinaire (mmol/kg/24 h)	Concentration urinaire (mmol/mmol)	Excrétion urinaire (mmol/1,73 m ² /24 h)
< 6 mois	< 2,4	< 0,15	< 0,36	< 0,5
7-12 mois	< 1,7	< 0,15	< 0,23	< 0,5
1-2 ans	< 1,5	< 0,15	< 0,18	< 0,5
3-5 ans	< 1,1	< 0,15	< 0,10	< 0,5
5-7 ans	< 0,7	< 0,15	< 0,08	< 0,5
> 7 ans	< 0,6	< 0,15	< 0,08	< 0,5
> 14 ans	< 0,6	< 0,15	< 0,04	< 0,5

Tableau 4

Principales maladies héréditaires associées à une néphrocalcinose : caractéristiques génotypiques et phénotypiques

Tubulopathies héréditaires	Transmission	Gènes	Protéines	Caractéristiques biologiques
Hypersensibilité à la	AR	<i>CYP24A1</i>	Vitamine D 24-	Hypercalcémie Hypercalciurie

vitamine D			hydroxylase	↑ 1-25-OH vitamine D PTH basse
Hypercalcémie hypocalciurie familiale	AD	<i>CASR</i> (mutations inactivatrices)	CASR	Hypercalcémie Calciurie normale PTH élevée
Hypophosphat asie (formes néonatale et infantile)	AR	<i>ALPL</i>	TNSALP	Hypercalcémie Hypercalciurie PAL diminuées
Acidose tubulaire distale				Hypercalciurie Acidose hyperchlorémique
Autosomique dominante	AD	<i>SLC4A1</i>	AE1	Hypokaliémie Hypocitraturie
Récessive sans surdité	AR	<i>ATP6V0A4</i>	H + ATPase	pH urinaire > 6,5
Récessive avec surdité	AR	<i>ATP6V1B1</i>	H + ATPase	
Maladie de Dent	XR	<i>CLCN5</i>	CLC5	Hypercalciurie Protéinurie tubulaire Hypocitraturie Hyperphosphaturie Hypophosphorémie Syndrome de Fanconi
Syndrome oculo-c�rebro- rénal de Lowe	XR	<i>OCRL1</i>	PiP2	Hypercalciurie Syndrome de Fanconi Acidose métabolique Hyperchlorémique
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie	AR	<i>CLDN16</i>	Claudine 16	Hypomagnésémie Hypermagn�surie Normocalc�mie Hypercalciurie PTH élevée
		<i>CLDN19</i>	Claudine 19	
Syndrome de Bartter				Hypercalciurie Alcalose métabolique
Type 1	AR	<i>SCL12A1</i>	NKCC2	Hypokaliémie
Type 2	AR	<i>KCNJ1</i>	ROMK	Natriurèse �lev�e
Type 3	AR	<i>CLCNKB</i>	CLC-kb	Hypomagn�s�mie
Type 4	AR	<i>BSND</i>	Barttine	Normokali�mie (type 2)

Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie	AR	<i>SLC34A3</i>	NaPi-IIc	Hypercalciurie Hypophosphorémie Hyperphosphaturie ↑ 1-25-OH vitamine D
Hypocalcémie autosomique dominante	AD	<i>CASR</i> (mutations activatrices)	CASR	Hypercalciurie Hypocalcémie PTH basse Hyperphosphaturie
Hyperoxalurie primitive :				Hyperoxalurie Hyperglycolaturie L-glycératurie
Type 1	AR	<i>AGXT</i>	AGT	
Type 2	AR	<i>GRHPR</i>	GH/HPR	
Type 3	AR	<i>HOGA1</i>	HOGA	

XR : transmission récessive liée à l'X ; AR : autosomique récessive ; AD : autosomique dominante ; PTH : parathormone ; PAL : phosphatase alcaline

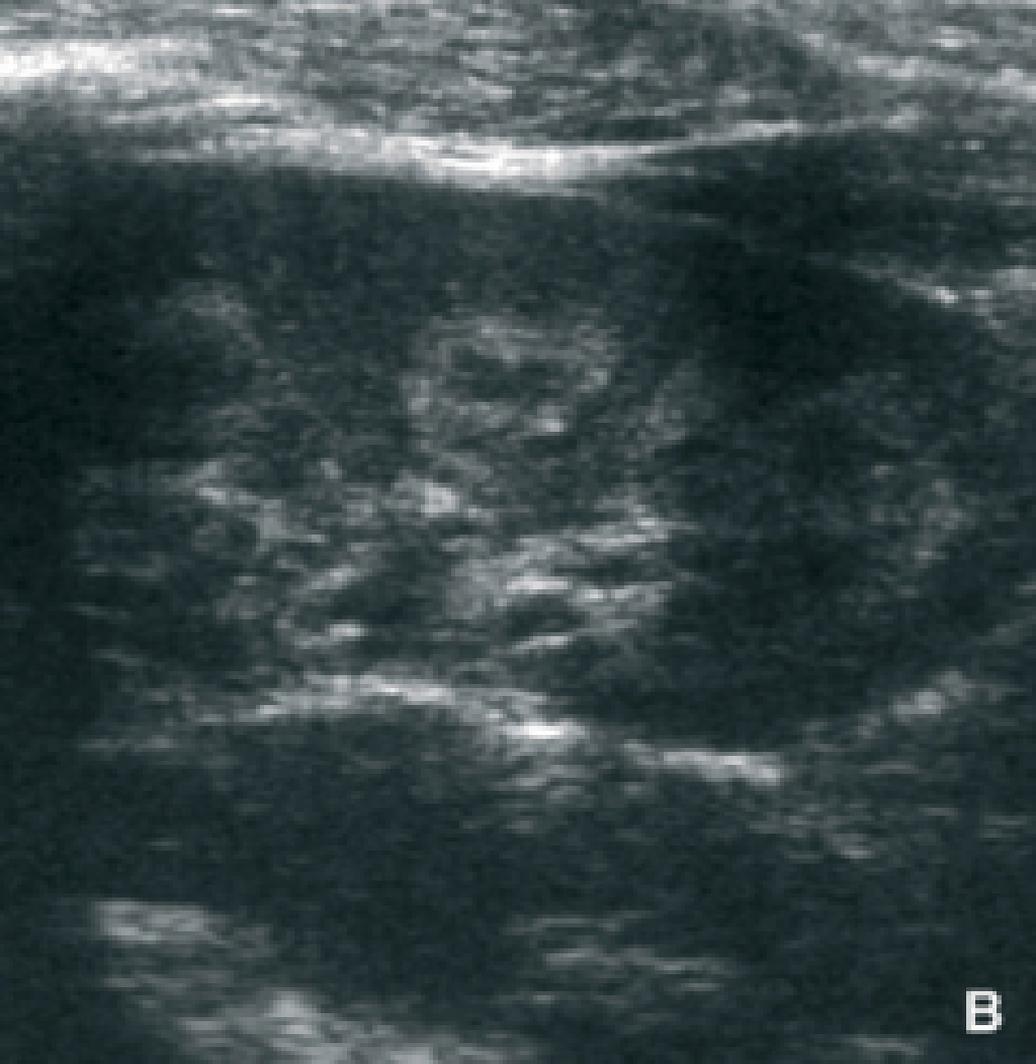
Figure 1. Différents aspects de néphrocalcinose médullaire. **A.** Néphrocalcinose médullaire de grade 1 chez un nouveau-né prématuré atteint d'une dysplasie bronchopulmonaire traitée par furosémide et corticoïdes (flèches). **B.** Néphrocalcinose médullaire de grade 2 avec liseré hyperéchogène autour des pyramides dans le cadre d'une hypercalciurie idiopathique. **C.** Néphrocalcinose médullaire de grade 3 dans le cadre d'une acidose tubulaire distale chez un nourrisson de 2 mois.

Figure 2. Néphrocalcinose corticale. Thrombose de la veine rénale chez un nouveau-né. **A.** Stade initial montrant une hypertrophie rénale, un parenchyme hétérogène et une augmentation de l'index de résistance artérielle en Doppler pulsé (astérisque). **B.** Un mois et demi plus tard : atrophie rénale progressive avec hyperéchogénicité corticale (flèches).

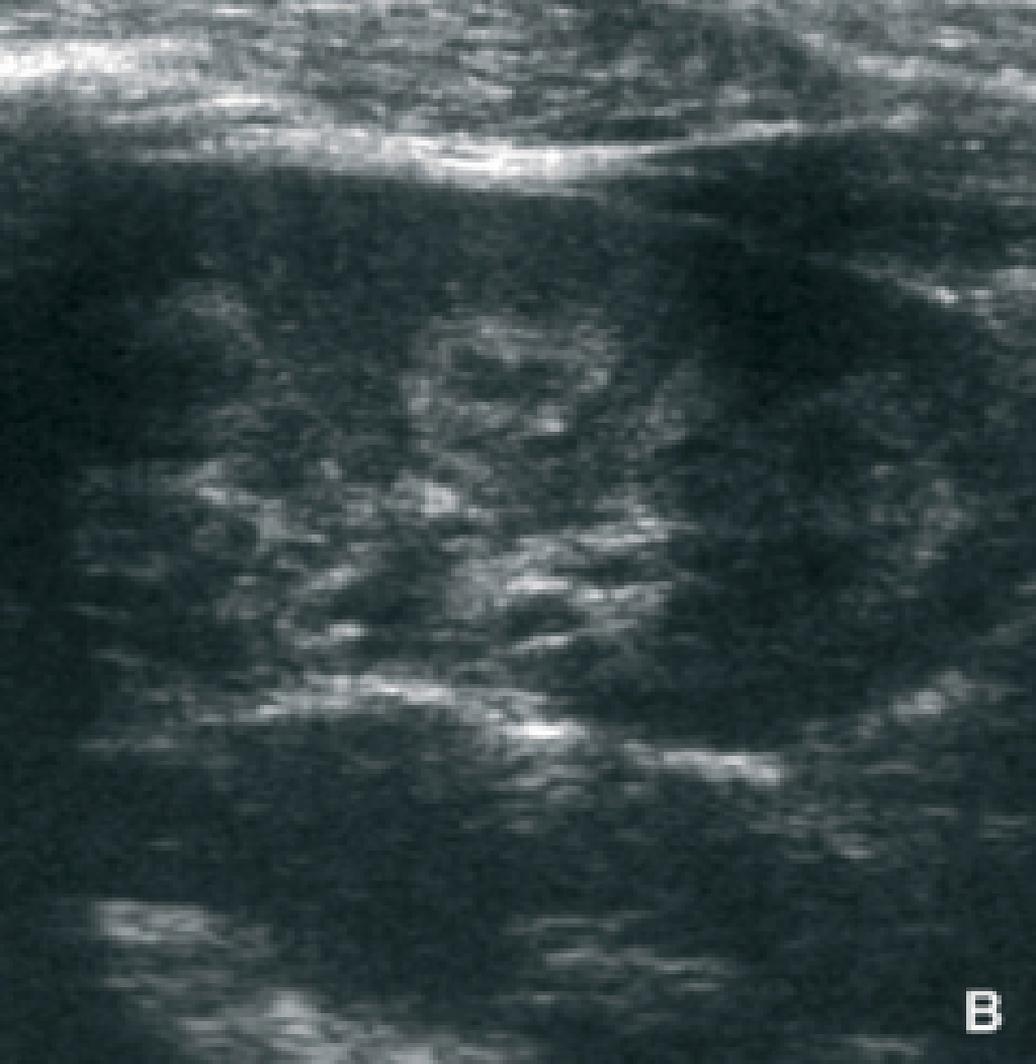
Figure 3. Néphrocalcinose médullaire sur hyperoxalurie, sévère, avec lithiases intrarénales, artéfact de scintillement en échographie-Doppler et diminution de l'épaisseur du cortex.



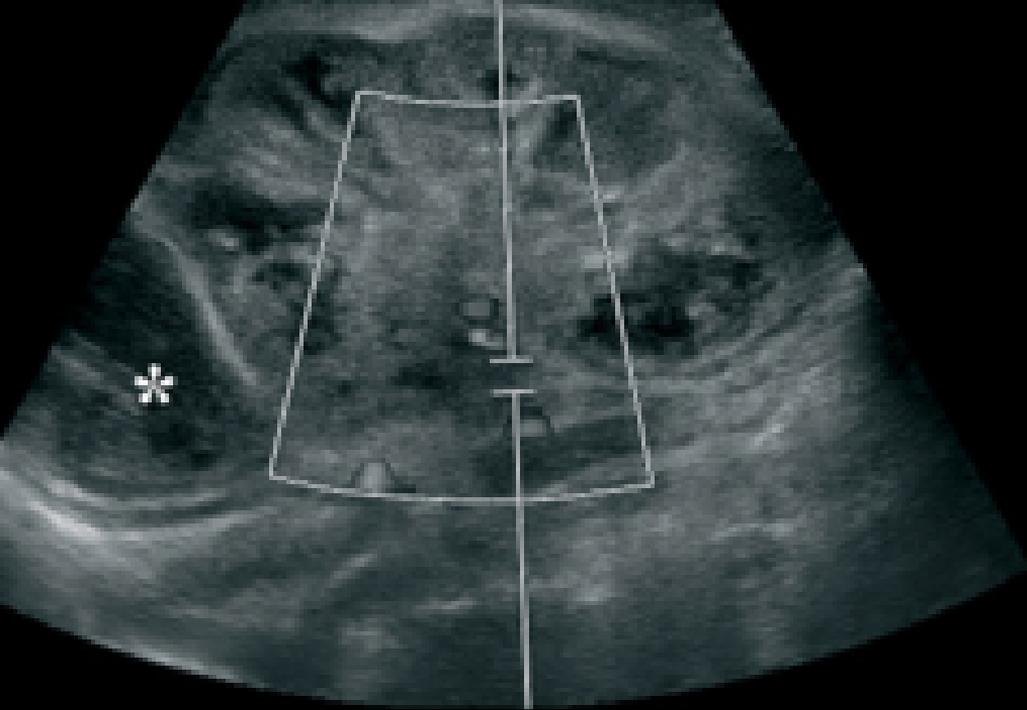
A



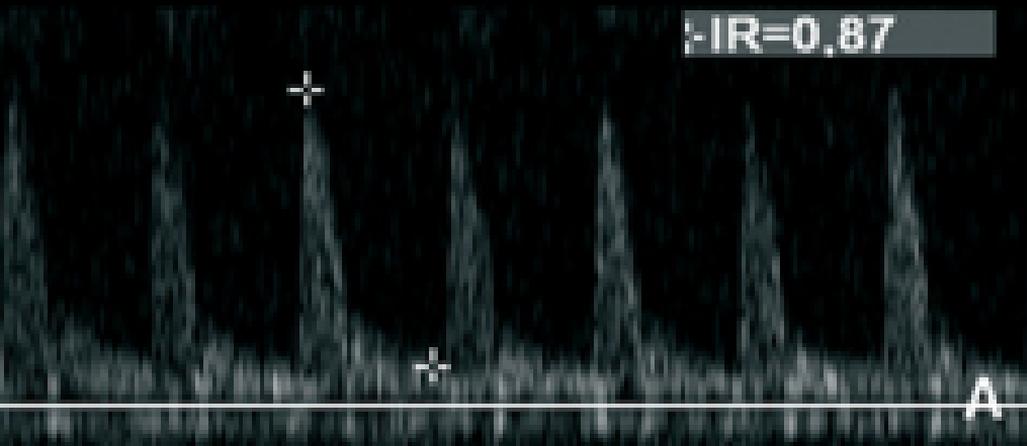
B



B



IR=0,87



A



B

