



HAL
open science

Lithiase rénale : des mécanismes au traitement médical préventif

Marie Courbebaisse, Caroline Prot-Bertoye, Michel Daudon

► To cite this version:

Marie Courbebaisse, Caroline Prot-Bertoye, Michel Daudon. Lithiase rénale : des mécanismes au traitement médical préventif. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2020, 16, pp.65 - 75. 10.1016/j.nephro.2020.01.001 . hal-03490010

HAL Id: hal-03490010

<https://hal.science/hal-03490010v1>

Submitted on 22 Aug 2022

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

Lithiase rénale : des mécanismes au traitement médical préventif * **Nephrolithiasis: From mechanisms to preventive medical treatment**

Marie Courbebaisse ^{a*,b,c,d,e}, Caroline Prot-Bertoye ^{a,b,g,h,i}, Michel Daudon ^f

^a Service de physiologie-explorations fonctionnelles, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Université de Paris, 75006 Paris, France

^c Inserm, U1151, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^d CNRS, UMR 8253, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^e Institut Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^f Service de physiologie-explorations fonctionnelles, Hôpital Tenon, AP-HP, 75020 Paris, France

^g Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm UMRS1138, 75006 Paris, France

^h Sorbonne Université, Paris, France

ⁱ CNRS, ERL8228, 75006 Paris, France

* Auteur correspondant ; e-mail : marie.courbebaisse@aphp.fr

*Cet article est paru initialement dans EMC-Néphrologie 2017;14(4):1-10 [article 18-040-K-20]. Nous remercions la rédaction d'EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

Résumé

La lithiase rénale est une pathologie fréquente (prévalence de 10 à 12 % en France) et très récidivante. Elle est associée à la maladie rénale chronique et est responsable de 2 à 3 % des cas d'insuffisance rénale terminale, surtout si elle s'associe à une néphrocalcinose et/ou s'inscrit dans le cadre d'une maladie monogénique (1,6 % des lithiases de l'adulte dont 1 % de cystinurie). Afin de comprendre la physiopathologie du processus lithiasique, l'analyse des calculs (morphologique et par spectrophotométrie infrarouge) ainsi qu'une évaluation biologique minimale incluant une cristallurie doivent être réalisées. La lithiase calcique est la forme la plus fréquente (plus de 80 %). Son traitement médical préventif repose sur des règles hygiéno-diététiques simples : hyperdiurèse non alcaline supérieure à 2 litres/j, normalisation des apports calciques (1 g/j à répartir sur trois repas), sodés (6 g/j) et protéiques (0,8-1 g/kg de poids théorique/j), et éviction des aliments riches en oxalate. S'il persiste une hypercalciurie de débit (supérieure à 0,1 mmol/kg de poids théorique/j en régime libre en calcium), il convient d'en explorer le mécanisme par un test de charge orale en calcium. En l'absence d'hyperparathyroïdie primaire, on peut débuter un traitement par diurétique thiazidique, en veillant à prévenir l'hypokaliémie et l'hypocitraturie iatrogènes. Le traitement de la lithiase urique repose sur une hyperdiurèse alcaline (pH urinaire 6,2 à 6,8). L'allopurinol n'est justifié que si l'uricurie dépasse 4 mmol/j. Grâce à un traitement médical bien conduit, on peut espérer un arrêt de l'évolutivité lithiasique dans plus de 80 % des lithiases récidivantes, ce qui en fait l'une des affections rénales les plus accessibles au traitement préventif.

Mots-clés

acide urique ; calcium ; cystine ; lithiase rénale ; oxalate ; struvite

Abstract

Renal lithiasis is a frequent pathology (prevalence ranging from 10% to 12% in France) and a recurrent condition. It is associated with chronic kidney disease and is responsible for 2 to 3% of cases of end-stage renal disease, especially if it is associated with nephrocalcinosis and/or is part of a monogenic disease (1, 6% of lithiasis in adults, including 1% of cystinuria). In order to understand the pathophysiology of the nephrolithiasis, the analysis of stones (morphological and by infrared spectrophotometry) as well as a minimal biological evaluation including crystalluria must be carried out. Calcium nephrolithiasis is the most common form (more than 80%). Its preventive medical treatment relies on simple hygienic dietetics: non-alkaline hyperdiuresis greater than 2 liters/day, normalization of calcium intakes (1 g/day to be distributed over the three meals), restriction of sodium intakes (6 g/day) and of protein intakes (0.8-1 g/kg of theoretical weight/day), and avoidance of foods rich in oxalate. If there is a hypercalciuria (greater than 0.1 mmol/kg of theoretical weight/day with normal calcium intakes), its mechanism should be explored with an oral calcium load test. In the absence of primary hyperparathyroidism, thiazide diuretics can be prescribed, taking care to prevent hypokalemia and iatrogenic hypocitraturia. The treatment of uric acid lithiasis includes alkaline hyperdiuresis (urinary pH 6.2 to 6.8). Allopurinol is only justified if the urinary excretion of uric acid exceeds 4 mmol/day. With a well-managed medical treatment, more than 80% of recurrent lithiasis can be stopped, making nephrolithiasis one of the kidney diseases the more accessible to the preventive medical treatment.

Keywords: calcium; cystine; nephrolithiasis; oxalate; struvite; uric acid

1. Introduction et épidémiologie

La lithiase rénale est une pathologie fréquente qui touche environ 10 % de la population française, avec une nette prédominance masculine (13,6 % des hommes et 7,6 % des femmes) ^[1]. Cette pathologie est encore plus fréquente aux États-Unis, avec un âge d'entrée dans la maladie lithiasique qui semble de plus en plus précoce ^[2]. Dans plus de 80 % des cas, les calculs sont de nature calcique : oxalate de calcium ou, plus rarement, phosphate de calcium, en fait souvent mixtes, oxalophosphocalciques (1 calcul sur 5). La lithiase urique arrive en deuxième position. Les lithiases monogéniques représentent 1,6 % des lithiases de l'adulte (dont 1 % de cystinurie) et 9,6 % des lithiases de l'enfant. La lithiase rénale est une pathologie la plupart du temps sans gravité bien que potentiellement invalidante. Elle récidive dans 50 % des cas cinq ans après un premier épisode. Cependant, elle peut se compliquer d'une maladie rénale chronique ^[3], voire d'une insuffisance rénale terminale, notamment en cas de mauvais contrôle des récidives ou de diagnostic erroné. Elle est responsable de 2 à 3 % des causes d'insuffisance rénale terminale ^[4]. Le traitement médical préventif se justifie du fait de la forte probabilité de récurrence des calculs et de l'impact potentiel de la maladie lithiasique sur la qualité de vie et la fonction rénale des patients.

2. Physiopathologie

La lithiase rénale peut être favorisée par des anomalies métaboliques ou rénales (acquises ou génétiques), des malformations anatomiques, des pathologies digestives, la présence de corps étrangers urinaires, les infections urinaires, à germes uréasiques notamment, et par des erreurs diététiques (*Fig. 1*). Ces anomalies entraînent, par différents mécanismes, une sursaturation de l'urine en une ou plusieurs substances capables de cristalliser et de former des calculs ^[5]. La première étape de la lithogénèse est la formation de cristaux urinaires à partir de substances en concentration excessive dans l'urine en raison soit d'un excès d'apports (alimentation, médicaments), soit d'un excès de production par le métabolisme endogène (hyperoxalurie primaire, 2,8-

dihydroxyadéninurie), ou encore d'un défaut de réabsorption tubulaire (cystinurie, syndrome de perte rénale de calcium ou de phosphate), associé (ou pas) à un faible volume de la diurèse (la diminution du volume entraînant une augmentation de la concentration). Cette sursaturation peut aussi résulter d'un pH urinaire inadéquat qui entraîne une diminution de la solubilité d'une substance alors que sa concentration urinaire est normale (acide urique, phosphate calcique).

Quelle que soit l'anomalie urinaire responsable de la cristallisation (excès de calcium ou d'oxalate), la dilution de l'urine aura toujours l'effet le plus important sur le produit molaire (oxalocalcique, par exemple) et constitue, de ce fait, la première mesure préventive à proposer à tout patient lithiasique.

Il existe naturellement des inhibiteurs de la cristallisation qui s'opposent aux effets des promoteurs de la cristallisation en formant avec eux des espèces chimiques solubles qui réduisent le risque de cristallisation ou qui empêchent les cristaux de croître ou de s'agréger. Par exemple, le citrate (principal inhibiteur de la cristallisation) forme des complexes solubles avec le calcium, le soustrayant ainsi aux ions oxalates ou phosphates. Il contribue également à réduire la croissance et l'agrégation cristalline en se fixant à la surface des cristaux. Toutefois, dans le cadre de la prévention de la lithiase oxalocalcique, il n'y a pas de réel bénéfice à augmenter la concentration urinaire de citrate si l'on n'a pas, au préalable, réduit la valeur du produit molaire oxalocalcique [6].

3. Exploration d'un patient lithiasique

3.1. Interrogatoire

L'exploration d'une lithiase rénale commence par un interrogatoire bien conduit détaillant la chronologie (âge de début) et l'activité lithiasique (nombre total de calculs formés/nombre d'années d'évolution), le style de vie, les habitudes alimentaires, y compris la prise de compléments alimentaires (vitamine C dont le catabolisme augmente l'oxalurie) [7], les traitements, les antécédents médicaux et chirurgicaux (infections urologiques, corps étrangers et malformations urinaires ; fractures pathologiques pouvant s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de perte rénale de calcium ou de phosphate ; malabsorption digestive, résection iléale étendue, chirurgie bariatrique susceptible d'induire une hyperoxalurie), ainsi que les antécédents familiaux pouvant orienter vers une lithiase monogénique.

En l'absence de malformation urinaire connue, une anomalie congénitale ou acquise des voies urinaires doit systématiquement être recherchée en cas de lithiase rénale récidivante, notamment la présence d'une maladie de Cacchi-Ricci (ou ectasie canaliculaire précalcicelle) [8]. Un uroscanner injecté avec temps tardif (par une équipe expérimentée) doit donc être réalisé au moins une fois au cours de la prise en charge du patient lithiasique récidivant.

En cas de contre-indication (maladie rénale chronique, grossesse), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rénale sans injection peut être réalisée.

3.2. Intérêt de l'analyse du calcul

L'analyse du calcul a un intérêt majeur et doit être effectuée au moins une fois au cours de l'histoire lithiasique, et répétée en cas de récurrence après une longue période sans calculs car la cause peut avoir changé. Après un épisode de colique néphrétique, le patient doit donc tamiser ses urines (en urinant à travers un filtre à café ou à thé) pendant quelques jours afin de tenter de récupérer le calcul qui s'évacue spontanément dans deux tiers des cas. L'analyse du calcul doit être morphotoconstitutionnelle, effectuée dans un laboratoire spécialisé formé à l'analyse morphologique des calculs et disposant de la technique de spectrophotométrie infrarouge. En effet, la forme cristalline et les caractéristiques structurales du calcul sont autant d'informations qui peuvent orienter le diagnostic vers des

causes spécifiques (l'analyse biochimique des calculs ne doit plus être réalisée car elle est trop imprécise). À titre d'exemple, les calculs d'oxalate de calcium majoritaires en weddellite (forme dihydratée) sont essentiellement rattachés à des contextes d'hypercalciuries, tandis que ceux de whewellite (forme monohydratée) sont associés à des hyperoxaluries dont la sévérité se traduit par des modifications de la structure des calculs^[5]. Cette analyse permet ainsi de suspecter d'emblée certaines lithiases monogéniques, mais aussi de repérer les calculs oxalocalciques initiés à partir d'une plaque de Randall, c'est-à-dire d'une calcification papillaire faite de carboxapatite, qui sert de nucléateur à ceux-ci (*Fig. 2*). Ce phénomène, de plus en plus fréquent en France comme aux États-Unis, concerne des patients de plus en plus jeunes^[9].

3.3. Intérêt de la cristallurie

Si le calcul n'a pas été récupéré, la recherche de cristaux dans les urines peut permettre d'établir le diagnostic dans certains cas et oriente très souvent vers les anomalies métaboliques en cause dans la formation du calcul. La cristallurie permet aussi d'évaluer l'activité lithiasique et donc le risque de récurrence. Cet examen s'effectue sur les urines fraîches du matin recueillies à jeun, conservées à température ambiante et transmises au laboratoire dans les deux heures suivant la miction.

Il est important de souligner qu'en cas d'insuffisance rénale terminale liée à une pathologie cristallogène, le diagnostic de la maladie lithiasique sous-jacente peut se faire a posteriori, notamment grâce à la relecture d'une biopsie rénale (rein propre ou greffon) avec analyse par spectrophotométrie infrarouge des cristaux tubulo-interstitiels. Chez un patient transplanté ayant une fonction rénale relativement préservée, l'analyse très simple et peu onéreuse de la cristallurie peut également permettre de redresser le diagnostic.

3.4. Évaluation biologique sanguine et urinaire

Outre l'analyse du calcul, une évaluation biologique minimale (*Tableau 1*) est justifiée dès le premier épisode lithiasique. L'interprétation des résultats peut se faire à l'aide des seuils indiqués dans le *Tableau 2*. Lorsque l'on rapporte les résultats au poids du patient, il faut considérer, notamment en cas de surpoids et d'obésité, le poids théorique et non le poids réel. Noter que la calciurie des 24 heures ne reflète pas les apports calciques mais la somme des entrées calciques d'origine digestive et osseuse.

Les erreurs diététiques sont, dans la moitié des cas, le seul facteur de risque retrouvé, et il est mis en évidence une hypercalciurie de débit uniquement dans environ 40 % des cas de lithiase calcique. Ainsi, lorsque l'on est en présence d'un calcul d'oxalate de calcium monohydraté (témoignant d'une hyperoxalurie de concentration) ou en cas d'absence d'analyse du calcul, et que l'évaluation biologique met uniquement en évidence un volume de diurèse insuffisant et des apports excessifs en sodium, en protéines ou en oxalate (ou des apports calciques insuffisants ou excessifs), un réajustement diététique est alors suffisant. Si le calcul est de nature urique (confirmée par l'analyse par spectrophotométrie infrarouge), il convient de chercher les signes d'une insulino-résistance liée à un syndrome métabolique, voire un diabète de type 2 méconnu, deux conditions associées à un pH urinaire acide du fait d'un défaut d'excrétion urinaire de NH_4^+ et dont la prise en charge dépasse le cadre de la lithiase urinaire^[10]. En cas d'absence de récurrence lithiasique, il n'est pas nécessaire de réaliser une exploration plus approfondie. En cas de récurrence lithiasique alors que le régime est bien suivi, une exploration plus approfondie s'impose (*Fig. 3*). Cette exploration approfondie est par ailleurs nécessaire si l'exploration de première intention a mis en évidence une hypercalcémie ou une hypercalciurie de débit (*Tableau 1*), si la nature des calculs est en faveur d'un processus lithiasique dépendant du calcium ou du phosphate (weddellite, brushite ou carboxapatite majoritaires), et devra être effectuée d'emblée dans certaines circonstances (*Fig. 3*).

En cas d'hypercalcémie, il faut s'assurer de la nature parathyroïdienne (parathormone [PTH] normale ou élevée) ou extraparathyroïdienne (PTH basse) de cette hypercalcémie. En cas d'hypercalciurie de débit, un test de charge orale en calcium (test de Pak-Broadus)^[11] est justifié et doit être réalisé dans un service spécialisé. Il permet notamment de confirmer le diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire normocalcémique^[12] et de préciser le mécanisme de l'hypercalciurie^[13] (Fig. 4).

Enfin, en cas d'hypocitraturie confirmée en l'absence d'infection urinaire et d'hypokaliémie, le patient doit être adressé dans un service de physiologie afin de chercher un trouble de l'acidification de l'urine.

4. Prise en charge médicale

La mise en œuvre d'un traitement médical préventif est indispensable pour prévenir ou limiter les récurrences lithiasiques et éviter, dans certains cas, la survenue d'une maladie rénale chronique, voire d'une insuffisance rénale terminale. En plus des urologues et des néphrologues, la prise en charge de la lithiase rénale implique les médecins traitants, les radiologues et les diététiciens.

4.1. Prise en charge médicale de la lithiase calcique

En cas de processus lithogène oxalo-dépendant (whewellite), une concentration excessive des urines souvent associée à des apports excessifs en oxalates est le plus souvent à l'origine des calculs. En cas de processus lithogène calcium-dépendant (weddelite), une hypercalciurie de débit est souvent présente et doit être recherchée et explorée. Dans les deux cas, les règles hygiéno-diététiques ci-dessous doivent s'appliquer. La prescription de diurétiques thiazidiques ne doit être proposée qu'en seconde intention, en cas de persistance d'une hypercalciurie de débit malgré les conseils diététiques (notamment normalisation des apports sodés et protéiques), après avoir éliminé une hyperparathyroïdie primaire normocalcémique ou une hypercalcémie.

La prise en charge diététique de la lithiase calcique comporte cinq points^[14-16].

Premièrement, il faut maintenir une diurèse comprise entre 2 et 2,5 L/j (ce qui implique une prise de boissons comprise entre 2,5 et 3 L/j), non alcaline, à bien répartir sur les 24 heures, le but étant que les urines soient diluées en permanence, c'est-à-dire que la densité urinaire soit inférieure à 1010^[14] et que la créatininurie à jeun soit inférieure à 10 mmol/L (une créatininurie sur un échantillon urinaire à jeun supérieure à 10 mmol/L est le témoin d'une hydropénie nocturne)^[14,17]. L'objectif de la diurèse sera supérieur à 2,5 L/j en cas de malade de Cacchi-Ricci. Il est à noter que le fait d'augmenter la consommation de fruits et de légumes permet d'augmenter la diurèse ainsi que l'excrétion urinaire de citrate.

Deuxièmement, il faut obtenir la normalisation des apports calciques, c'est-à-dire le maintien d'apports calciques entre 800 mg (en cas d'hyperabsorption digestive de calcium) et 1 g/j (dans les autres cas) chez l'adulte, et 1,2 g/j chez les femmes ménopausées. En effet, un régime pauvre en calcium induit un bilan calcique négatif, peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire, et expose au risque de déminéralisation osseuse. En outre, le calcium étant un chélateur de l'oxalate dans la lumière digestive, un régime pauvre en calcium augmente l'absorption digestive de l'oxalate alimentaire, ce qui augmente l'oxalurie et, par conséquent, le risque de récurrence de calculs oxalocalciques^[18,19]. Il est important que les apports calciques soient bien répartis sur les trois principaux repas afin d'éviter des pics de calciurie trop importants en période post-prandiale.

Troisièmement, il faut restreindre les apports sodés à 6 g/j : ils peuvent être estimés sur un recueil des urines des 24 heures (soit une natriurèse de 100 mmol/j). À noter que les recommandations européennes préconisent des apports en NaCl entre 4 et 5 g/j^[14], mais que cet objectif est difficilement tenable sur le long terme. Une consommation sodée

excessive augmente la calciurie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale du calcium. Notons que la plupart des patients n'ont pas l'impression de consommer trop de sodium et disent ne pas « resaler » alors que leur natriurèse (qui est le reflet des apports) est manifestement importante. Cela est la conséquence d'un contenu élevé en sodium dans de nombreux aliments (conserves, plats cuisinés, pain, pâtisseries industrielles et, bien évidemment, charcuterie, fromages à pâtes dures, biscuits apéritifs, sauce soja).

Quatrièmement, il faut normaliser les apports protéiques entre 0,8 et 1 g/kg de poids idéal et par jour ^[14] : ils peuvent être mesurés sur un recueil des urines des 24 heures à partir de l'urée urinaire (l'urée urinaire exprimée en mmol doit être divisée par 5 pour obtenir l'apport protéique journalier, puis par le poids idéal du patient pour obtenir l'apport protéique journalier rapporté au poids). La consommation excessive de protéines animales augmente la calciurie en stimulant l'absorption digestive du calcium et en stimulant, du fait de l'augmentation de la charge acide, la résorption osseuse. Elle augmente aussi, chez certains patients, la synthèse endogène d'oxalate à partir des aminoacides et, par ailleurs, favorise l'abaissement du pH urinaire, propice à la sursaturation en acide urique de l'urine. Cinquièmement, en cas de lithiase oxalocalcique, il convient de réduire la consommation des aliments riches en oxalate tels que le chocolat, l'oseille, la rhubarbe, les épinards ou les betteraves, ainsi que celle des aliments riches en précurseurs de la synthèse endogène d'oxalate comme l'hydroxyproline abondante dans les produits riches en collagène tels que la gélatine. On sait également que l'oxalurie dépend aussi en grande partie de la synthèse endogène non seulement par les protéines, mais encore bien plus des apports en sucres rapides et en graisses, qui sont en quantité largement supérieure à nos besoins dans l'alimentation moderne. Par ailleurs, un apport excessif en vitamine C (sous forme de suppléments) induit une production endogène d'oxalate et doit absolument être évité.

S'il existe initialement une hypercalciurie de débit (supérieur à 0,1 mmol/kg de poids théorique/j en régime libre) et que celle-ci persiste malgré le respect des règles hygiéno-diététiques, un traitement par diurétique thiazidique peut être débuté ^[20]. Les thiazidiques ne seront introduits qu'en fonction des résultats du test de charge orale en calcium dont le premier objectif est d'éliminer une forme normocalcémique d'hyperparathyroïdie primitive. Il convient alors de surveiller la kaliémie ainsi que la citraturie qui peuvent devenir inférieures à la normale sous thiazides. L'un des moyens de limiter l'hypokaliémie est de prescrire le diurétique thiazidique en combinaison avec un diurétique hyperkaliémiant (amiloride) ou de prescrire du citrate de potassium en cas d'hypocitraturie associée. La réduction de la calciurie par le diurétique thiazidique sera d'autant plus efficace que la normalisation des apports sodés est respectée. On comprend de ce fait que des apports sodés excessifs soient la première cause à rechercher en cas d'inefficacité du thiazide à contrôler l'hypercalciurie et que la présence d'une hypotension, parfois invalidante, puisse en limiter l'observance. Enfin, la présence d'une hypercalciurie de débit dans un contexte de syndrome de perte rénale de calcium ou de phosphate s'associe fréquemment à une déminéralisation osseuse et doit donc faire rechercher des antécédents de fractures pathologiques et une diminution de la taille pouvant être le reflet de fractures vertébrales et inciter à la réalisation d'une ostéodensitométrie ^[21].

Beaucoup de médecins ont peur de favoriser l'apparition d'une lithiase calcique en prescrivant de la vitamine D native. Des travaux récents ont cependant montré qu'un apport de vitamine D native permettant d'augmenter la concentration de 25-OHD de 17 à 35 ng/mL ne modifiait pas la calciurie chez des patients ayant une lithiase calcique ^[22]. Les analyses rétrospectives de la grande étude épidémiologique *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ont par ailleurs montré que des concentrations sanguines élevées de 25-OH D n'étaient pas associées à une plus grande fréquence de la lithiase rénale ^[23]. En revanche, il faut être prudent quant à la forme de la vitamine D (on parle bien ici de vitamine D native et non pas de dérivés actifs hydroxylés sur le

carbone 1), aux doses de vitamine D native (il convient de ne pas induire d'intoxication à la vitamine D et d'éviter les très fortes doses en une prise) ^[24] et aux apports excessifs de calcium (notamment la prescription systématique de calcium chez les patientes ostéoporotiques sans avoir évalué au préalable les apports alimentaires).

En cas de fuite rénale primitive de phosphate (non liée à une augmentation de la concentration circulante de PTH ou de FGF23 mais à une anomalie tubulaire proximale primitive portant sur la réabsorption du phosphate), un traitement par dipyridamole (à la posologie de 75 mg quatre fois par jour compte tenu de la demi-vie courte du produit, posologie à augmenter progressivement) peut être proposé avec une efficacité dans 80 % des cas en ce qui concerne l'augmentation de la phosphatémie et le seuil maximum de réabsorption du phosphate (TmP) selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) ^[25]. Toutefois, aucune donnée publiée n'a montré que le dipyridamole permettait de réduire le risque de récurrence lithiasique. Enfin, en cas de lithiase calcique associée à une hypocitraturie (acidose tubulaire distale incomplète ou complète, traitement par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique), il convient de tenter de normaliser la citraturie en utilisant un traitement par citrate de potassium tout en évitant une alcalinisation excessive de l'urine favorisant la cristallisation phosphocalcique (si le pH urinaire est supérieur à 8). Le traitement par citrate de potassium, utilisé chez des patients avec une acidose tubulaire distale et ayant par conséquent un pH urinaire préexistant élevé, réduit de façon significative le risque de récurrence lithiasique ^[26]. Il est à noter que le citrate de potassium est plus efficace que le citrate de sodium pour la prévention de la récurrence de la lithiase calcique ^[27]. Enfin, l'urate de sodium et l'acide urique peuvent contribuer à la formation de calculs d'oxalate de calcium. Ainsi, en cas de lithiase calcique associée à une hyperuricurie sans autres facteurs favorisants (hypercalciurie, hyperoxalurie, hypocitraturie), un traitement par allopurinol peut aider à réduire le risque de récurrence lithiasique ^[28].

La prise en charge de la lithiase oxalodépendante secondaire à une hyperoxalurie entérique représente un cas particulier. L'hyperoxalurie entérique est due à des troubles de l'absorption intestinale des graisses dans l'intestin grêle alors que le côlon est présent et fonctionnel (entéropathies inflammatoires, pancréatite chronique, résection iléale étendue, chirurgie bariatrique) ^[29]. La malabsorption des graisses augmente la concentration des acides gras libres qui captent les ions calcium et magnésium, limitant la complexation de l'oxalate par ces cations divalents et augmentant ainsi la quantité d'ions oxalates libres disponibles pour être absorbés au niveau du côlon. En outre, les sels biliaires non absorbés augmentent l'absorption colique de l'oxalate. Il en résulte une hyperoxalurie pouvant atteindre 1 mmol/j contrastant avec une calciurie et une magnésurie basses, dans de l'urine de faible volume avec une hypocitraturie importante. Le traitement de l'hyperoxalurie entérique repose sur la correction de la malabsorption des graisses (régime pauvre en graisse saturée, apport de triglycérides à chaîne moyenne ne captant pas les ions divalents et n'augmentant pas la perméabilité colique, cholestyramine permettant de capter les sels biliaires) et sur le traitement symptomatique de la diarrhée chronique. Un apport en calcium de l'ordre de 1 à 2 grammes par jour, à répartir sur les trois repas, est indiqué pour complexer les ions oxalates dans la lumière intestinale. Il convient également de corriger un éventuel déficit en vitamine B6, susceptible de majorer l'oxalurie. Enfin, il faut limiter les apports en oxalates ^[30], diluer les urines et corriger l'hypocitraturie par des apports en citrate de potassium (à adapter à la tolérance digestive).

Un autre mécanisme peut être responsable d'une hyperabsorption digestive d'oxalate : les bactéries dégradant l'oxalate à l'intérieur du tube digestif telles qu'*Oxalobacter formigenes* peuvent être détruites par les antibiothérapies itératives. Ainsi, 50 % des patients atteints de mucoviscidose présentent une hyperoxalurie, et au moins 3 à 6 % présentent une

lithiase, ce qui est un taux supérieur à celui observé chez des sujets sains du même âge [31].

4.2. Prise en charge médicale de la lithiase urique

L'acidité urinaire est le facteur de risque principal de la survenue de la lithiase urique. La prise en charge médicale de la lithiase urique (calcul d'acide urique pur et calcul mixte d'acide urique et d'oxalate de calcium) nécessite donc le maintien d'une diurèse supérieure à deux litres par 24 heures, mais aussi une augmentation du pH de l'urine, avec comme objectif un pH urinaire compris entre 6,2 et 6,8 pour le traitement médical préventif, et 7 à 7,2 pour la dissolution de calculs d'acide urique (pur) en place.

Afin de surveiller l'efficacité du traitement alcalinisant, il est utile de demander au patient de mesurer son pH urinaire à l'aide de papier pH à différents moments de la journée. La mesure du pH urinaire sur les urines de 24 heures peut ne pas refléter de façon adéquate les variations nyctémérales du pH urinaire et les périodes d'acidité urinaire maximale, et ne doit donc pas être utilisée pour la titration du traitement alcalinisant. En outre, en contact avec l'air sur une période prolongée (24 heures), le bicarbonate contenu dans l'urine se dissocie en CO_2 et H_2O : le CO_2 peut s'évaporer librement et le pH urinaire mesuré ne reflétera alors plus la moyenne des pH urinaires du nyctémère. Le fait de trop alcaliniser les urines (pH urinaire supérieur à 8) expose au risque de formation de cristaux de phosphate de calcium ou d'urates (insolubles en milieu alcalin) et doit donc être évité. L'urine peut être alcalinisée à l'aide d'eaux minérales riches en bicarbonate (eau de Vichy® ou La Salvetat®, moins riche en bicarbonate mais qui présente l'avantage d'être pauvre en sodium) ou de bicarbonate de sodium dilué dans l'eau de boisson. Le citrate de potassium permet également d'alcaliniser l'urine sans apporter de sodium (disponible en France sous forme de préparation officinale et de Lithosolv®). Le Lithos® (citrate de potassium et de magnésium) est également un complément alimentaire ayant des propriétés antilithogènes. Enfin, les aliments riches en purines doivent être évités (abats, gibiers, fruits de mer, thon, anchois, sardines, légumes secs), de même que la consommation excessive de boissons sucrées riches en fructose (sodas) qui sont en grande partie associées à la progression de l'obésité observée dans de nombreux pays, mais aussi d'une surproduction endogène d'acide urique. Si une excrétion urinaire d'acide urique supérieure à 4 mmol/j persiste malgré les règles hygiéno-diététiques, un traitement hypo-uricémiant (allopurinol) peut être envisagé. Enfin, une prise en charge globale du patient est nécessaire, incluant la recherche et le traitement d'un syndrome métabolique, voire d'un diabète de type 2 [6].

4.3. Prise en charge médicale de la lithiase d'infection à germes uréasiques

Les calculs d'infection peuvent se développer, souvent de façon insidieuse, sous forme de calculs coralliformes pouvant induire une insuffisance rénale. Les germes uréasiques – principalement *Proteus* (76 %), *Pseudomonas* (8 %), *Providencia* (6 %) et *Klebsiella* (5 %) – sont responsables d'une hydrolyse de l'urée ($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$) qui entraîne la libération de NH_3 secondairement titré en NH_4^+ provoquant une forte alcalinisation de l'urine ainsi que la formation de calculs de struvite (phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté) et la libération de CO_2 qui s'oxyde en ions carbonates, ce qui explique que le taux de carbonatation des calculs d'infection soit élevé. Noter que certaines souches d'*Escherichia coli* sont capables de synthétiser transitoirement une uréase codée par un plasmide.

Le diagnostic biologique d'une lithiase d'infection repose sur trois critères : cristallurie positive à cristaux de struvite, bactériurie à germes uréolytiques, pH urinaire supérieur à 7,5. Les caractéristiques du calcul orientant vers une origine infectieuse sont : la présence (même en très faible quantité) de struvite. En l'absence de struvite, un taux de

carbonatation supérieur à 15 % atteste l'implication d'un germe uréasique dans la lithogénèse.

Pour être pleinement efficace, le traitement de la lithiase d'infection doit atteindre un quadruple but : éradication totale des calculs, qui sont un réservoir de germes, sans altérer le parenchyme rénal ; correction des anomalies anatomiques responsables de la stase urinaire ; dépistage et traitement des anomalies métaboliques sous-jacentes associées ; et éradication complète et durable de l'infection urinaire par une antibiothérapie adaptée au germe isolé, à bonne diffusion tissulaire, à pleine dose pendant 15 jours, puis à demi-dose pendant deux ou trois mois sous surveillance de l'examen cytobactériologique des urines, jusqu'à disparition stable de toute bactériurie et de toute leucocyturie. En l'absence de germe identifié, le traitement antibactérien est adapté à la sensibilité habituelle des *Proteus*.

Les germes non uréasiques impliqués dans les infections urinaires (*E. coli* notamment) sont capables d'induire la précipitation de cristaux de carbapatite et d'altérer l'urothélium, favorisant ainsi l'adhérence des cristaux. Par ailleurs, ces germes consomment le citrate, induisant ainsi une hypocitraturie qui diminue le pouvoir inhibiteur de l'urine à l'égard de la croissance et de l'agrégation cristallines [5].

4.4. Prise en charge médicale des maladies lithiasiques monogéniques

Les maladies lithiasiques monogéniques sont rares et doivent faire l'objet d'une prise en charge spécialisée [32]. Leur diagnostic ne doit pas être méconnu car il s'agit souvent de formes sévères de lithiase pouvant induire une maladie rénale chronique, voire une insuffisance rénale terminale (Fig. 5). Elles doivent être suspectées devant une lithiase ayant un début précoce, des antécédents familiaux ou une consanguinité, des signes rénaux (néphrocalcinose, protéinurie de bas poids moléculaire dans la maladie de Dent, perte rénale de magnésium dans les maladies des jonctions serrées dues aux mutations des claudines 16 et 19, hypocitraturie dans les acidoses tubulaires génétiques, etc.) et extrarénaux (surdité dans certains types d'acidose tubulaire distale, atteinte oculaire liée aux mutations de la claudine 19, dépôts oxalocalciques systémiques dans les hyperoxaluries primaires, etc.). En complément de l'hyperdiurèse, dont l'objectif est ici de 3 litres par jour, certains traitements spécifiques doivent être proposés aux patients le plus tôt possible afin d'éviter ou de retarder la progression vers la maladie rénale chronique : hyperdiurèse alcaline [33] – avec un objectif de densité urinaire à 1005 et de pH urinaire à 7,5 – dans la cystinurie (l'utilisation des dérivés sulfhydrylés devrait pouvoir être évitée si l'hyperdiurèse alcaline atteint les cibles requises) ; allopurinol dans la 2,8-dihydroxyadéninurie [34] ; essai de traitement par fortes doses de vitamine B₆ (cofacteur de l'alanine glyoxylate aminotransférase [AGT], enzyme hépatique déficitaire) dans l'hyperoxalurie primaire de type 1 [35], en plus des mesures thérapeutiques de base comme le citrate de potassium pour complexer le calcium et réduire la sursaturation oxalocalcique urinaire. La physiopathologie et la prise en charge de ces trois pathologies lithiasiques d'origine monogénique sont détaillées ci-après. Ces trois pathologies et leur traitement spécifique respectif ne doivent pas être méconnus des néphrologues : en effet, la cystinurie est la plus fréquente des lithiases monogéniques ; la 2,8-dihydroxyadéninurie conduit vers l'infiltration microcristalline du parenchyme rénal et l'insuffisance rénale terminale en l'absence de traitement spécifique qui offre un excellent pronostic ; enfin, l'hyperoxalurie primaire est la plus grave des lithiases monogéniques.

4.4.1. Cystinurie

La cystinurie est la plus fréquente des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques. Les calculs de cystine comptent pour 10 % des calculs de l'enfant et 1 % de ceux de l'adulte. Elle est due à un défaut des mécanismes de transport qui assurent la réabsorption de la cystine et des acides aminés dibasiques au niveau du tube contourné

proximal et de l'intestin ^[33]. Le défaut de réabsorption tubulaire entraîne une excrétion urinaire anormalement élevée de ces aminoacides. La cystine étant très peu soluble, surtout au pH acide de l'urine dans la partie distale des néphrons, il en résulte la formation répétée de calculs cystiniques. Dans sa forme classique, la cystinurie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique sa fréquence dans les populations à forte consanguinité. L'incidence des homozygotes est de l'ordre de 1 sur 20 000 naissances en France. La cystinurie classique correspond à des mutations du gène *SLC3A1*, situé sur le chromosome 2, qui code pour la protéine rBAT. Plus récemment, une transmission partiellement dominante a été reconnue. Elle correspond à des mutations du gène *SLC7A9* situé sur le chromosome 19. Ce second gène code pour une sous-unité qui interagit avec la sous-unité codée par le gène *SLC3A1* pour former le canal transporteur actif. Sur la base de ces données, la classification traditionnelle de la cystinurie, fondée sur le phénotype des hétérozygotes, a été remplacée par une classification génotypique. Cette dernière distingue deux types de cystinurie (A et B) de fréquence sensiblement égale. Le type A se définit par la présence de deux mutations sur le gène *SLC3A1* et le type B par la présence de deux mutations sur le gène *SLC7A9*, en sachant que le risque de lithiase est également élevé chez les homozygotes dans les deux types. En effet, l'excrétion urinaire de cystine est similaire chez les homozygotes des deux types, atteignant en moyenne 3000 $\mu\text{mol/j}$ (720 mg/j), mais elle diffère chez les hétérozygotes : elle est beaucoup plus faible dans le type A que dans le type B, soit en moyenne 100 contre 700 $\mu\text{mol/j}$. Ainsi, les hétérozygotes de type B sont exposés au risque de lithiase, tandis que ceux de type A ne le sont pas. Il est à noter qu'il existe une augmentation transitoire de la cystinurie dans la période néonatale, dont il convient de tenir compte pour le diagnostic. La lithiase rénale est la seule expression clinique de la cystinurie, le déficit du transport intestinal n'ayant aucune conséquence. Elle peut se manifester dès les premières années de la vie, mais souvent seulement au cours de la deuxième ou de la troisième décennie. Les calculs de cystine sont volontiers multiples et bilatéraux, très récidivants, et peuvent envahir l'ensemble des cavités pyélocalicielles, prenant un aspect pseudocoralliforme. La cystinurie conduit fréquemment à une altération de la fonction rénale (un quart des patients adultes ont un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m²) ^[36], mais rarement à l'insuffisance rénale terminale. La maladie ne récidive jamais sur le greffon après transplantation rénale.

Le traitement médical préventif a pour but d'augmenter la solubilité de la cystine dans l'urine, qui est très faible, à pH inférieur à 6, mais atteint environ 500 mg/L à pH 7,5. Le traitement de base repose ainsi sur l'hyperdiurèse (supérieure à 3 L/j) maintenue nuit et jour, et sur l'alcalinisation active des urines par le bicarbonate de sodium (8 à 12 g/j) ou, mieux, par le citrate de potassium, dilué dans une grande quantité d'eau. Il est à noter que le citrate de potassium a l'avantage, par rapport au bicarbonate de sodium, de ne pas augmenter la natriurèse (qui augmente de façon modérée le débit de cystinurie). La suppression des aliments très riches en méthionine (notamment les œufs) ainsi que la limitation des apports sodés sont également indiquées. Lorsque ces mesures sont insuffisantes à prévenir la formation de nouveaux calculs, il peut se discuter la prescription d'un dérivé sulfhydrylé (D-pénicillamine ou tiopronine) à posologie progressivement croissante, la moitié de la dose étant prise au coucher, car la nuit est la période où la concentration urinaire de la cystine est la plus élevée. Seule la tiopronine a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Les effets indésirables des dérivés sulfhydrylés sont nombreux (cutanés, dysgueisie, pancytopenie, protéinurie, etc.) et doivent être surveillés de façon rapprochée à l'introduction du traitement. La principale difficulté du traitement médical préventif est d'obtenir une observance prolongée. Elle est facilitée par des consultations rapprochées, avec contrôle échographique, automesure du pH urinaire (avec une cible entre 7,5 et 8) ^[37] et de la densité des urines du lever (l'objectif

est d'avoir en permanence une densité urinaire $\leq 1,005$) [37] et, surtout, recherche d'une cristallurie avec détermination du volume cristallin de cystine.

L'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG) a publié un livret à destination des patients cystinuriques qui peut être d'une aide précieuse.

4.4.2. 2,8-dihydroxyadéninurie

Le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT), maladie à transmission autosomique récessive, se traduit par une accumulation de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA). Il en résulte une excrétion urinaire anormalement élevée de ce métabolite très peu soluble, responsable d'une lithiase radiotransparente, et une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux de 2,8-DHA, responsable d'une néphropathie tubulo-interstitielle pouvant conduire à l'insuffisance rénale terminale en l'absence de traitement approprié [34]. Les calculs ont une morphologie particulière et donnent un spectre infrarouge spécifique. La cristallurie est constamment présente tant que la fonction rénale est conservée, les cristaux de 2,8-DHA ayant un aspect généralement sphérique avec une croix et une couronne noires caractéristiques en lumière polarisée. Ces aspects morphologiques donnent immédiatement la clé du diagnostic. Le déficit enzymatique peut être confirmé par le dosage de l'activité enzymatique dans les érythrocytes, effondrée chez les sujets homozygotes symptomatiques et diminuée chez les collatéraux asymptomatiques qui peuvent ainsi être dépistés. En revanche, les méthodes chimiques d'analyse des calculs confondent constamment la 2,8-DHA avec l'acide urique, erreur dont les conséquences peuvent être dramatiques.

En effet, à la différence de l'acide urique, la 2,8-DHA est très peu soluble quel que soit le pH urinaire, si bien que l'alcalinisation des urines est totalement inefficace. Le traitement repose exclusivement sur une hyperdiurèse non alcaline et sur l'allopurinol (200-300 mg/j chez l'adulte ou 5-10 mg/kg/j chez l'enfant), qui supprime la surproduction de 2,8-DHA et prévient l'évolution vers l'insuffisance rénale. On conçoit alors combien sont consternantes les observations de patients ayant évolué jusqu'à l'insuffisance rénale terminale faute d'avoir bénéficié assez tôt de ce traitement par suite de la confusion avec une lithiase urique, en l'absence d'examen adéquat des calculs ou de la cristallurie. Dans la littérature, plusieurs observations ont été rapportées de patients dont le diagnostic n'a été porté qu'après le début de la dialyse de suppléance, voire même après échec d'une transplantation rénale, l'examen en microscopie infrarouge d'une biopsie du transplant montrant une infiltration du parenchyme du greffon par des cristaux de 2,8-DHA. Chez plusieurs patients, la maladie s'est révélée par une insuffisance rénale aiguë due à la précipitation intratubulaire massive de cristaux de 2,8-DHA à l'occasion d'un épisode aigu de déshydratation ou d'hypovolémie.

4.4.3. Hyperoxalurie primaire

L'hyperoxalurie primaire, bien que rarissime, est l'une des formes les plus sévères de maladie lithiasique, en particulier l'hyperoxalurie primaire de type 1 par déficit en AGT. Dans 25 % des cas, un traitement par fortes doses de pyridoxine (vitamine B6), cofacteur de l'AGT, permet de ralentir significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et doit donc toujours être testé en cas d'hyperoxalurie primaire de type 1. Un patient est jugé répondeur si l'on obtient une baisse d'au moins 30 % de l'oxalurie après plusieurs semaines de traitement à doses maximales de vitamine B6. Chez les patients non répondeurs, la maladie progresse inexorablement en l'absence de traitement conservateur vers l'accumulation progressive d'oxalate de calcium dans les reins et dans tous les organes (cœur, moelle osseuse, parois artérielles, rétine, etc.), réalisant une oxalose et conduisant à une insuffisance rénale terminale aggravée par de multiples complications extrarénales qui font de l'hyperoxalurie primaire de type 1 une véritable

maladie systémique. Un traitement conservateur bien conduit est indispensable pour ralentir cette évolution. Les deux mesures capitales sont le maintien d'une hyperdiurèse bien répartie sur l'ensemble du nyctémère, soit au moins 3 L par 24 heures chez l'adulte et 2 L/m² par 24 heures chez l'enfant (si besoin par sonde nasogastrique pendant la nuit chez le jeune enfant) et la réduction aussi complète que possible de la calciurie (qui est, ici, le facteur limitant de la précipitation oxalocalcique) par un thiazidique. L'apport de citrate, d'orthophosphate et de magnésium constitue une mesure adjuvante pour inhiber la cristallisation. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse intensifiée ou même l'hémodiafiltration ou l'hémodialyse quotidienne ne peuvent suffire à éliminer la quantité d'oxalate produite chaque jour, si bien que l'oxalose s'aggrave avec, en particulier, accumulation d'importantes quantités d'oxalate dans les os.

La transplantation rénale isolée est très souvent un échec du fait de la précipitation massive d'oxalate de calcium provenant des réserves osseuses dans le greffon. Elle ne peut se concevoir que dans les formes sensibles à la pyridoxine qui, dans ces cas, doit être poursuivie après la transplantation. Le traitement optimal est la double transplantation hépatique et rénale qui seule est capable de corriger le déficit enzymatique et de supprimer la surproduction d'oxalate. La biopsie hépatique est indiquée pour faire la preuve de l'existence du déficit en AGT, seul justiciable du traitement par transplantation hépatique. L'idéal est de procéder à cette double transplantation après la durée la plus courte possible de dialyse et, si possible, de manière préemptive. La transplantation hépatique seule, effectuée avant que la fonction rénale ne soit trop altérée, est le traitement de remplacement enzymatique logique et a donné des succès, mais elle pose des problèmes éthiques et psychologiques difficiles. Le coût financier et surtout humain de ces traitements est considérable, et souligne de toute évidence la nécessité d'un diagnostic précoce, permettant la mise en œuvre de tous les moyens susceptibles de préserver la fonction rénale. Il est à noter que la production excessive d'oxalate persiste tant que le foie malade est en place, ce qui implique la nécessité d'une hépatectomie totale préalable à la transplantation d'un foie (ou d'une portion de foie) sain, qui constitue le seul traitement de remplacement enzymatique actuellement disponible. Même en cas de transplantation combinée hépatique et rénale, qui met fin à la surproduction d'oxalate, le greffon rénal est menacé par l'élimination massive des quantités importantes d'oxalate de calcium accumulées dans l'organisme (notamment dans les os) qui se produit dès la reprise de fonction du greffon et se poursuit pendant plusieurs semaines. Il est alors de la plus haute importance de maintenir une dilution maximale des urines par une hyperdiurèse entretenue par le furosémide et d'abaisser la concentration du calcium urinaire par un thiazidique (qui compense l'effet hypercalciuriant indésirable des diurétiques de l'anse). L'ajustement des apports hydriques, très délicat, est considérablement aidé par la détermination quotidienne du volume cristallin de l'oxalate de calcium dans les urines dès le premier jour et pendant les premières semaines suivant la transplantation. Un diagnostic prénatal de l'hyperoxalurie primaire de type 1 est aujourd'hui possible à partir d'un prélèvement d'ADN obtenu par biopsie d'une villosité chorionique entre la neuvième et la douzième semaine de gestation ou par ponction amniotique à la seizième semaine de gestation. Compte tenu de la gravité de la maladie, un conseil génétique est indispensable à toute famille dont un membre est connu comme atteint d'hyperoxalurie primaire.

5. Conclusion

Dans tous les cas, l'analyse du calcul ou, à défaut, l'étude de la cristallurie est d'une aide précieuse au diagnostic de la lithiase rénale. Une évaluation biologique doit être réalisée dès le premier épisode lithiasique. La mise en place d'un traitement préventif dans tous les types de lithiases est indispensable. Ce traitement doit respecter trois principes : identifier les facteurs favorisant la lithiase, respecter une gradation raisonnable en fonction de la

sévérité de la lithiase, et surveiller l'adhésion du patient au traitement en demandant un recueil des urines des 24 heures. Grâce à un traitement médical bien conduit, on peut espérer un arrêt de l'évolutivité lithiasique dans plus de 80 % des lithiases récidivantes, ce qui en fait l'une des affections rénales les plus accessibles au traitement préventif.

Déclaration de liens d'intérêts

Marie Courbebaisse et Caroline Prot-Bertoye déclarent avoir obtenu un financement pour un projet de recherche clinique de la part du laboratoire Biohealth, Italie, et avoir participé à une étude financée par le laboratoire Advicenne, France.

Michel Daudon n'a pas transmis de déclaration de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol* 2005;39:209-31.
- [2] Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012: a repeated cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:488-96.
- [3] Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2069-75.
- [4] Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. Insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique : fréquence, causes et prévention. *Nephrol Ther* 2005;1:301-10.
- [5] Daudon M. Lithogénèse. *EMC Urologie* 2013;6:4:1-13[Article 18-104-A-20].
- [6] Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase urinaire. Paris: Médecine-Sciences, Lavoisier; 2012.
- [7] Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003;170:397-401.
- [8] Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, Bonfante L, D'Angelo A, Antonello A. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006;69:663-70.
- [9] Letavernier E, Vandermeersch S, Traxer O, Tligui M, Baud L, Ronco P. Demographics and characterization of 10,282 Randall plaque-related kidney stones: a new epidemic? *Medicine* 2015;94:e566.
- [10] Zerifi R, Bahlous A, Marakchi O, Daudon M, Bartagi Z, Abdelmoula J. Metabolic syndrome: pathophysiology and impact on lithogenesis. *Ann Biol Clin* 2008;66:9-17.
- [11] Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975;292:497-500.
- [12] Maruani G, Cornière N, Nicolet L, Baron S, Courbebaisse M, Renaud S. Primary hyperparathyroidism. *Rev Med Interne* 2013;34:605-13.
- [13] Courbebaisse M, Souberbielle JC. Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations. *Nephrol Ther* 2011;7:118-38.
- [14] Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, Seitz C. Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology; 2015. www.uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
- [15] Ziemba JB, Matlaga BR. Guideline of guidelines: kidney stones. *BJU Int* 2015;116:184-89.
- [16] Sfoungaristos S, Gofrit ON, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1209-18.

- [17] Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-43.
- [18] von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1567-73.
- [19] Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
- [20] Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011;79:385-92.
- [21] Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Girón-Prieto MS, Poyatos-Andujar A, Garrido-Gomez J, Zuluaga-Gomez A. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2012;40:709-16.
- [22] Leaf DE, Korets R, Taylor EN, Tang J, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:829-34.
- [23] Tang J, McFann KK, Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4385-9.
- [24] Cavalier E, Thervet E, Courbebaisse M. Vitamin D and kidney diseases. *Press Med* 2013;42:1391-7.
- [25] Prié D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1264-9.
- [26] Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol* 1985;134:20-3.
- [27] Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CY. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. *Kidney Int* 1983;24:348-52.
- [28] Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386-9.
- [29] Tarplin S, Ganesan V, Monga M. Stone formation and management after bariatric surgery. *Nat Rev Urol* 2015;12:263-70.
- [30] Froeder L, Arasaki CH, Malheiros CA, Baxmann AC, Heilberg IP. Response to dietary oxalate after bariatric surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2033-40.
- [31] Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1-11.
- [32] Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Inherited monogenic kidney stone diseases: recent diagnostic and therapeutic advances. *Nephrol Ther* 2008;4:231-55.
- [33] Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:424-34.
- [34] Bollée G, Harambat J, Bensman A, Knebelmann B, Daudon M, Ceballos-Picot I. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1521-7.
- [35] Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369:649-58.
- [36] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F. CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:842-51.
- [37] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Jais JP, Lillo-Le Louët A. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. *BJU Int* 2019;124:849-61.

Tableau 1.
Examens biologiques de première intention à réaliser chez tout patient ayant une lithiase rénale

Sang	Urines des 24 heures	Urines du réveil
Créatinine	Créatinine	pH
Calcium	Calcium	Densité
Acide urique	Acide urique	Cristallurie
Glucose	Urée	ECBU
	Sodium	

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

Tableau 2.
Interprétation des résultats de l'exploration biologique de première intention chez un patient lithiasique^a

Calcémie	$\geq 2,6$ mmol/L	Évocateur d'une hyperparathyroïdie primaire
Calciurie	$\geq 0,1$ mmol/kg/24 h $\geq 3,8$ mmol/L	Hypercalciurie de débit Hypercalciurie de concentration
Uricurie	≥ 4 mmol/24 h $\geq 2,5$ mmol/L	Hyperuricurie de débit Hyperuricurie de concentration
Urée urinaire	$\geq 5,5$ mmol/kg/24 h	Excès d'apports en protéines
Natriurèse	≥ 120 mmol/24 h	Excès d'apports en sodium
Diurèse	< 2 L/24 h	Diurèse insuffisante
pH urinaire (urines du matin)	$< 5,5 > 6,5$	Acidité urinaire excessive pH anormalement élevé
Densité urinaire (urines du matin)	$> 1\ 015$	Hydropénie nocturne
Créatininurie	$0,16 \pm 0,03$ mmol/kg/j (femme) $0,20 \pm 0,03$ mmol/kg/j (homme)	

^a Un gramme de chlorure de sodium (apports alimentaires) correspond à 17 mmol de sodium (mesuré dans les urines des 24 heures). L'excrétion urinaire d'urée sur les urines des 24 heures, multipliée par 0,21 si l'urée urinaire est exprimée en millimoles ou par 3,5 si l'urée est exprimée en grammes, permet d'estimer les apports protidiques en grammes par jour. La créatininurie doit systématiquement être demandée pour tout recueil des urines des 24 heures car elle permet de valider si le recueil est correct, excessif ou incomplet.

Figure 1. Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cristallisation et la formation des calculs. Ca : calcium ; P : phosphate.

Figure 2. Exemple de calculs calciques. **A.** Calcul d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite, de morphologie la, lié à une hyperoxalurie diététique et nucléée sur une

plaque de Randall de carbapatite (petit dépôt blanc au centre du calcul). **B.** Calcul d'oxalate de calcium monohydraté, de morphologie Ic, induit par une hyperoxalurie primaire de type I par déficit hépatique en alanine glyoxylate aminotransférase (AGT). **C.** Calcul d'oxalate de calcium dihydraté ou weddellite, de type IIa, associé à une hypercalciurie de débit. **D.** Calcul de carbapatite, de morphologie IVa1, provoqué par une hypercalciurie avec oxalate urinaire normal bas dans un contexte d'infection urinaire. **E.** Calcul de carbapatite, de morphologie IVa2, morphologie rencontrée dans les acidoses tubulaires distales (ici : acidose tubulaire distale acquise dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren).

Figure 3. Arbre décisionnel de l'exploration d'un patient lithiasique. L'exploration approfondie doit comporter les examens biologiques suivants :

- dans le sang à jeun : calcémie, calcium ionisé sérique (uniquement si l'analyse peut être réalisée dans de bonnes conditions préanalytiques et analytiques), phosphatémie, magnésémie, ionogramme sanguin, avec bicarbonatémie, créatininémie, glycémie, uricémie, concentrations sériques de parathormone (PTH), de 25(OH)-vitamine D (25-OHD) (indispensable pour interpréter la concentration sérique de PTH et écarter une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance en vitamine D), calcitriol (1,25(OH)₂ vitamine D), et TSH (l'hyperthyroïdie induit une hypercalciurie d'origine résorptive) ;
- sur un échantillon urinaire du matin à jeun : densité urinaire, créatininurie (afin de dépister une hydropénie nocturne), calciurie, phosphaturie. La phosphaturie sur échantillon urinaire à jeun doit être dosée en même temps que la phosphatémie, la créatinémie et la créatininurie, afin de calculer la capacité maximale de transport du phosphate rapportée au débit de filtration glomérulaire (TmPO₄/DFG) à l'aide du nomogramme de Walton et Bijvoet (la phosphaturie des 24 heures reflète les entrées digestives et osseuses de phosphate et ne permet en aucun cas de statuer sur le mécanisme d'une hypophosphatémie, et seul un TmPO₄/DFG abaissé permet de confirmer l'origine rénale d'une hypophosphatémie) ;
- sur les urines de 24 heures : sodium, urée, créatinine, calcium, acide urique, oxalate, ammonium, magnésium, citrate (noter que l'infection urinaire et l'hypokaliémie sont les premières causes d'hypocitaturie et qu'il convient pour les traiter de mesurer la citraturie ; en outre, le fait de mettre trois cuillères à soupe d'Hexomédine® dans le pot de recueil avant de débiter celui-ci permet d'éviter la contamination bactérienne des urines et la consommation du citrate par les bactéries), protéinurie totale et albuminurie (afin de rechercher notamment une protéinurie tubulaire évocatrice d'un syndrome de Dent).

Figure 4. Interprétation du test de charge orale en calcium. Le test de charge calcique est réalisé dans des conditions de régime pauvre en calcium. Des échantillons sanguins (calcémie totale, calcium ionisé sérique, phosphatémie, concentration de parathormone [PTH] et de calcitriol) et urinaires (calcium, phosphate, créatinine) sont prélevés à jeun, puis 2 heures après une charge orale en calcium. La résorption osseuse nette est appréciée à partir du rapport calciurie/créatininurie à jeun. L'absorption digestive de calcium est évaluée à partir de la variation de rapport de calciurie (calciurie/créatininurie après charge orale moins calciurie/créatininurie avant charge orale). Ces variables permettent de différencier une hypercalciurie absorptive isolée d'un syndrome de perte rénale de calcium ou d'une hypercalciurie liée à un diabète phosphaté. **A.** Hypercalciurie absorptive. L'hyperabsorption digestive de calcium (souvent associée à une hypercalcitriolémie constitutionnelle) entraîne une élévation de la calcémie post-prandiale avec diminution adaptée de la concentration de PTH et diminution de la réabsorption tubulaire de calcium. En effet, la PTH est une hormone qui augmente la réabsorption rénale de calcium. **B.** Hypercalciurie rénale. L'hypercalciurie peut également être liée à une diminution primitive de la réabsorption tubulaire de calcium, entraînant une diminution

de la calcémie (restant dans les normes basses) et une hyperparathyroïdie secondaire afin de maintenir la calcémie normale. L'hyperparathyroïdie a pour conséquence une hypercalcitriolémie et donc une hyperabsorption digestive de calcium d'une part, et une augmentation de la résorption osseuse d'autre part, ces deux mécanismes entretenant également l'hypercalciurie. Le « syndrome de perte rénale de calcium » associe ainsi une hypercalciurie résorptive et absorptive. Le cas de l'hyperrésorption osseuse (non représenté ici) comme anomalie primitive entraînant une hypercalciurie à jeun par augmentation des entrées de calcium venant de l'os dans le milieu extracellulaire est difficile à distinguer de la perte rénale primitive de calcium. En cas d'hyperrésorption osseuse isolée, la calcémie est plus volontiers normale/normale supérieure et la PTH a tendance à être freinée et il n'y a donc pas d'hypercalciurie absorptive. **C.** Perte rénale de phosphate. En cas de fuite rénale primitive de phosphate (non liée à une augmentation de la concentration circulante de PTH ou du FGF23 mais à une anomalie tubulaire proximale portant sur la réabsorption du phosphate), il existe une hypophosphatémie qui entraîne une hypercalcitriolémie réactionnelle (afin de faire augmenter la phosphatémie par augmentation de l'absorption intestinale de phosphate). L'hypercalcitriolémie a également pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, responsable d'une hypercalciurie absorptive, et une diminution de la PTH ayant elle-même pour conséquence une diminution de la réabsorption tubulaire de calcium, ces mécanismes ayant pour conséquence une hypercalciurie.

Figure 5. Principales maladies monogéniques associées à une lithiase rénale et/ou à une néphrocalcinose. AR : transmission autosomique récessive ; AD : transmission autosomique dominante ; X : transmission liée à l'X ; HHRH : *hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria* ; FHHNC : *familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis* ; HOPI et II : hyperoxalurie primaire (de types 1 et 2) ; AGT : alanine glyoxylate aminotransférase ; GRHPR : glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase ; HGPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase ; PRPPS : phosphoribosyl pyrophosphate synthétase ; APRT : adénine phosphoribosyl transférase ; XDH : xanthine déshydrogénase ; rBAT, B0+AT : deux sous-unités du transporteur de la cystine ; CLCN5 : échangeur H^+/Cl^- ; OCRL1 : *Lowe oculocerebrorenal syndrome protein* ; NaPi : cotransporteur sodium/phosphate ; NHERF1 : protéine à 2 domaines PDZ exprimée dans le tubule proximal, liant NaPi et le récepteur de la parathormone (PTH) et modulant ainsi la réabsorption rénale du phosphate ; URAT1 : transporteur d'urate de type 1 ; CaSR : récepteur sensible au calcium ; NKCC2 : cotransporteur $Na^+-K^+-2Cl^-$; ROMK : canal potassium ; AE1 : échangeur chlore/ HCO_3^- ; H^+ ATPase : pompe à proton (s/u = sous-unité). * : lithiase et néphrocalcinose (NC) possible ; ** : NC seule ; *** : lithiase et infiltration microcristalline non calcique ; absence d'étoile : lithiase seule.

Concentration = quantité des précurseurs/volume urinaire

↑ Quantité des précurseurs dans l'urine : **Ca + oxalate et/ou phosphate, acide urique, cystine, médicaments**
↑ **des entrées dans le milieu extracellulaire**
↑ **apports** : oxalate, calcium, purines, médicaments
↑ **absorption digestive** : Ca, oxalates
↑ **résorption osseuse** : libération de Ca et de P
↑ **production endogène** : oxalates (hyperoxalurie primaire, vitamine C), purines
↓ **réabsorption rénale** : Ca, P, cystine

↓ **Volume urinaire important pour tous les types de calculs**

Rôle du pH urinaire : pH alcalin
↑ solubilité : acide urique et cystine
↓ solubilité : phosphate de calcium

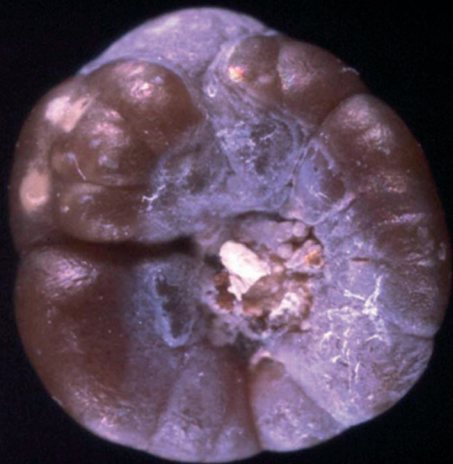
↓ **Inhibiteurs de la cristallisation** : hypocitraturie, hypomagnésurie

Sursaturation
→ cristallisation
→ calcul

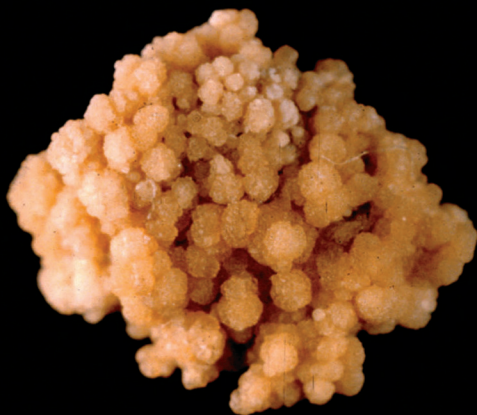
Malformations urinaires induisant une stase urinaire

Infections urinaires

Corps étranger urinaire



A



B



C



D



E

**Premier calcul ou
récidive espacée**

**Exploration de
première intention**

- Lithiase pédiatrique et de l'adulte jeune
- Multirécidivante, bilatérale
- Maladie rénale chronique, rein unique
- Néphrocalcinose
- Intervention urologique invasive passée ou à prévoir
- Pathologies associées évocatrices (hyperoxalurie entérique, colite inflammatoire, syndrome sec, etc.)

- **Faible diurèse**
- **Erreurs diététiques :**
excès d'apports sodés, protéiques,
en oxalates; apports calciques
insuffisants ou excessifs

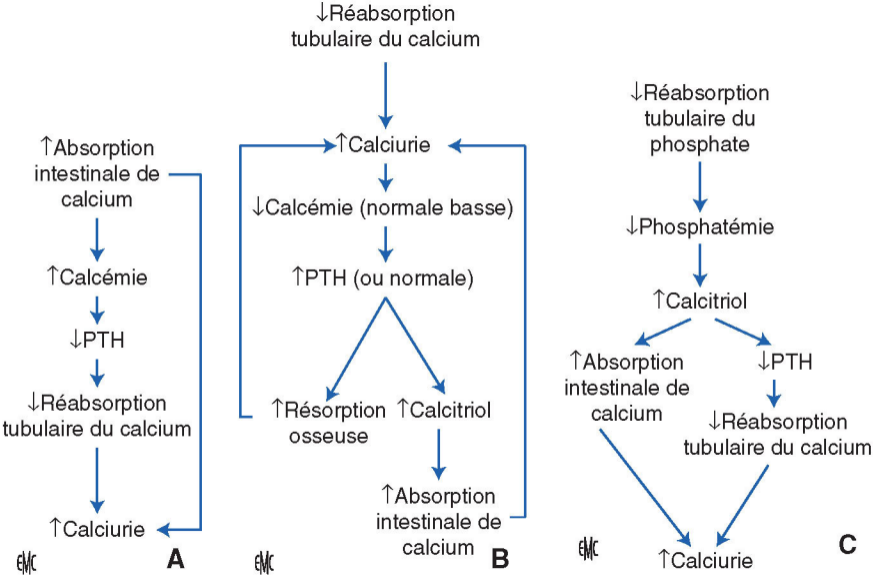
- **Hypercalcémie**
- **Hypercalciurie de débit**
- **Type du calcul :**
lithiase calcium-dépendante (weddelite)
ou phosphate-dépendante (brushite +
carbapatite), IVa2

**Réajustement
diététique**

Succès

Échec

**Explorations
approfondies**



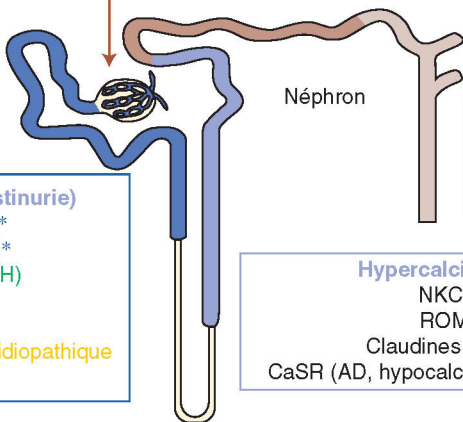
Hyperoxaluries primaires

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)

Sang



Néphron

rBAT, B0 + AT (AR, cystinurie)

CLCN5 (X, Dent)*
OCRL1 (X, Lowe)*
NaPi-IIc (AR, HHRH)
NaPi-IIa (AD)
NHERF-1 (AD)

URAT1 (AR, hypo-uricémie idiopathique familiale)

Acidoses tubulaires distales

H⁺ATPase, s/u B1 (AR, + surdité)*
H⁺ATPase, s/u 4 (AR, ± surdité)*
AE1 (AD, pas de surdité)*

Hypercalciurie + hypomagnésémie

NKCC2 (AR, Bartter I)**
ROMK (AR, Bartter II)**
Claudines 16 et 19 (AR, FHHNC)**
CaSR (AD, hypocalcémie familiale avec hypercalciurie)*