

LITHIASE RENALE: DE LA NATURE DU CALCUL A LA CAUSE DE LA MALADIE LITHIASIQUE

Michel DAUDON ¹, Dominique BAZIN ²

¹ Service de Biochimie A, Hôpital Necker, Paris

²LURE, Université Paris-Sud, Orsay

Données épidémiologiques: quelques chiffres

- Prévalence de la lithiase urinaire: 10% de la population
- Environ 120.000 épisodes lithiasiques/an
- Récidive des calculs: 55% des cas
- Formes sévères de lithiases: ~200.000 patients
- Insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique: 2% des patients entrant en dialyse chaque année
- Composition la plus fréquente: oxalate de calcium, ... mais:
 - 75 espèces moléculaires différentes
 - 90 formes cristallines
 - calculs mixtes dans 93% des cas
 - plus de 100 pathologies et facteurs de risque lithogènes

Les principales causes des calculs rénaux

- Mauvaises habitudes alimentaires: défaut de boisson, excès d'apports en protéines animales, en sel, en produits laitiers, en aliments riches en oxalate ou en purines → ~ 60%
- Maladies acquises: hyperparathyroïdie primaire, sarcoïdose, syndrome de Sjögren, diabète → ~ 10%
- Malformations de l'appareil urinaire → ~ 10%
- Infections urinaires et intestinales → ~ 10%
- Maladies génétiques: hypercalciurie familiale, hyperoxalurie primaire, cystinurie congénitale, acidose tubulaire, déficits enzymatiques de la voie des purines, anomalies des canaux chlore, etc. → ~ 5%
- Médicaments → ~ 1%
- Pathologies digestives: maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, insuffisances pancréatiques, etc. → ~ 1%
- Excès d'apports ou déficits vitaminiques: vitamine D, vitamine C, vitamine B12 → ~ 3% ?

NATURE DES CALCULS EN FRANCE

2000-2004

- Oxalates de calcium : 72,0%
- Phosphates de calcium : 14,7%
- Acides uriques : 9,7%
- Struvite : 1,8%
- Autres (cystine, médic...): 1,8%

Une espèce chimique possède souvent **plusieurs formes cristallines** liées à des causes biochimiques et des pathologies différentes

Type Ia



whewellite
= oxalate de calcium monohydraté (C1)
= oxalo-dépendant
(hyperoxalurie = 88%)

oxalate de calcium

Importance de l'espèce cristalline

weddellite
= oxalate de calcium dihydraté (C2)
= calcium-dépendant
(hypercalciurie = 86%)



Type IIa

Type Ic



whewellite = oxalate de calcium monohydraté
= hyperoxalurie primaire



oxalate de calcium

Grosses lames quadratiques

Type IIb



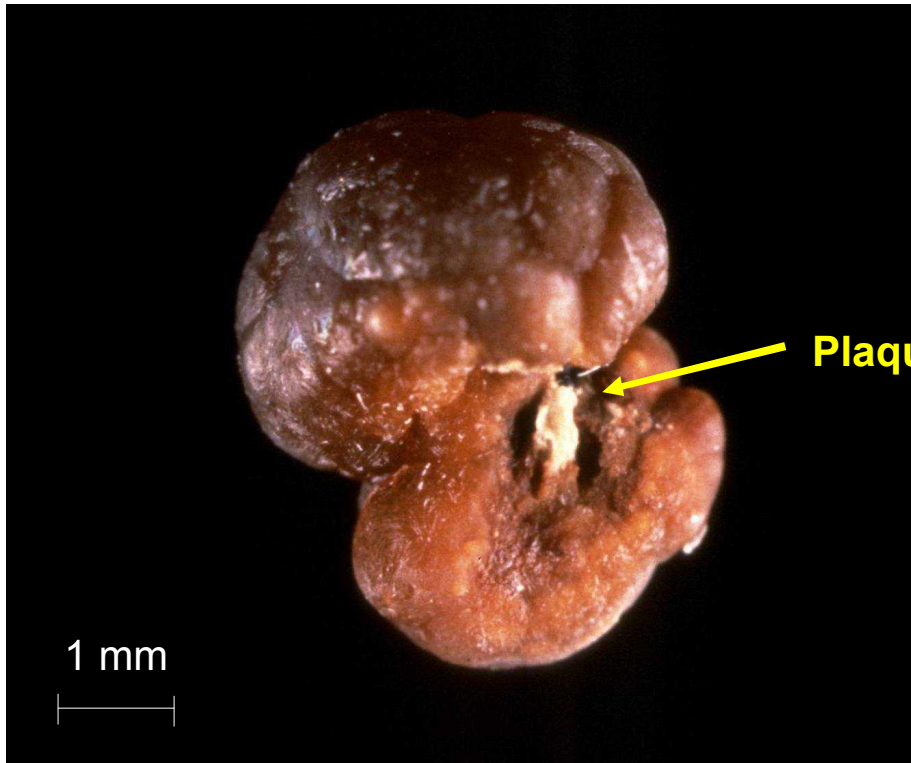
3 mm

Importance de la morphologie

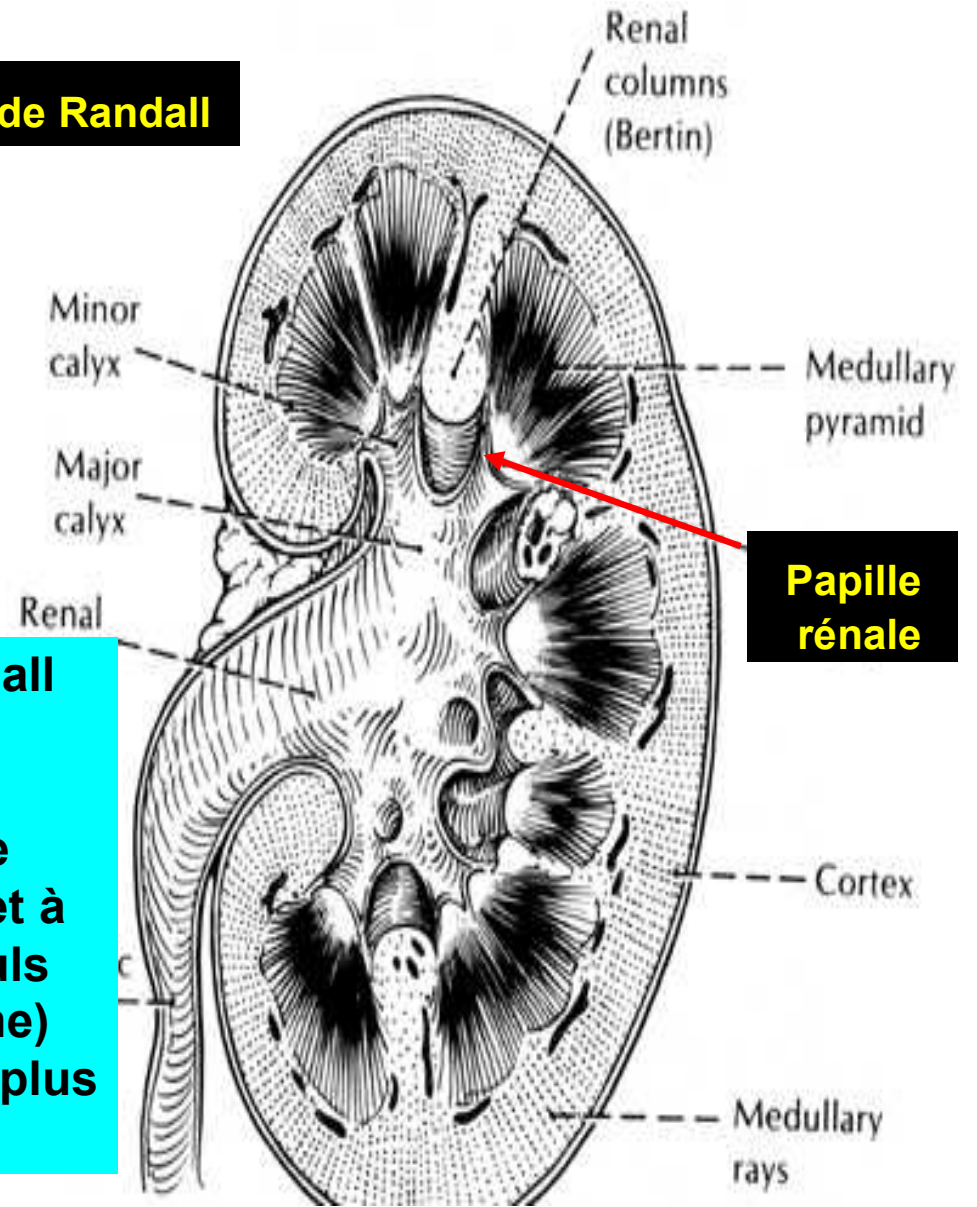
weddellite →

Hypercalciurie + hyperoxalurie +/- hypocitraturie

Un processus lithogène
particulier: la plaque de Randall

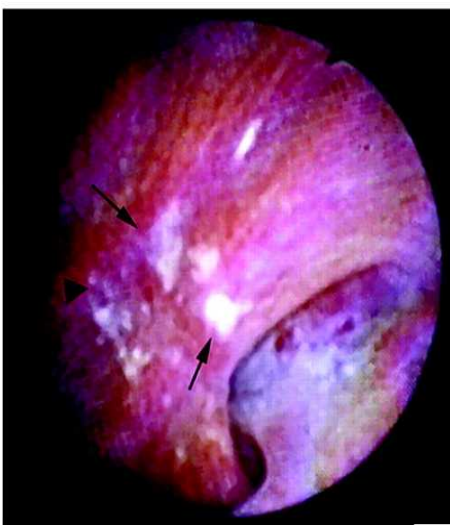


Plaque de Randall



Papille rénale

Calcifications papillaires



- 1- Décrites par Randall en 1936 (17%)
- 2- De plus en plus fréquentes chez le lithiasique (74%) et à l'origine des calculs (25% chez l'homme)
- 3- Sujets de plus en plus jeunes

ORIGINE DES PLAQUES DE RANDALL

La morphologie des plaques semble indiquer que tous les calculs papillaires ne relèvent pas du même mécanisme:

- formation trans-épithéliale ou intratubulaire (environnements biochimiques différents)
- processus pathologiques divers: rôle de l'**hypercalciurie**, des traitements par la vitamine D, de la néphrotoxicité des ions oxalate, de l'infection urinaire, etc

=>Intérêt des techniques issues du rayonnement synchrotron et des grands instruments pour étudier les relations métaux-phases cristallines, métaux-macromolécules, interface cristaux-épithélium, ...

L'enjeu épidémiologique est important puisque près de 25% des calculs se forment aujourd'hui sur une calcification papillaire

INTERET DE L'ETUDE DES METAUX DANS LES CALCULS

- Rôle **inhibiteur** de cristallisation: **Zn, Al, Fer (III)**
- Rôle **catalytique**, potentiellement initiateur du processus cristallogène: **Si**
- Rôle de **stabilisants** de phase empêchant la transformation de certaines formes en espèces cristallines potentiellement plus agressives par leur taille ou leur morphologie: **Mg/PACC**
- **Promoteur direct** de cristallisation par sa nature, son abondance et son affinité pour certains anions: **Ca, Mg**
- **Marqueurs** de processus pathologiques: **Sr** et calcium, plaques de Randall
- **Rôle néphrotoxique** au niveau cellulaire: **Cd, Hg, Pb**
=> altération épithélium
- **Incorporation fortuite** liée à leur teneur dans le milieu et à leur similitude de charge notamment

PREMIERS RESULTATS

- Cent calculs analysés => Sept métaux identifiés (hors Ca et Mg): Fe, Cu, Pb, Zn, Sr, Rb, Se
- Teneur moyenne dans calculs comprise entre 5 ppm pour Se et 3000 ppm pour Sr.
- Différences significatives selon la composition cristalline:
 - teneur en métaux plus élevée dans calculs calciques
 - différence selon:
 - l'espèce chimique: Zn et Sr plus abondants dans calculs phosphocalciques que dans calculs oxalocalciques
 - l'espèce cristalline: Zn et Sr plus abondants dans CA vs Wd (espèces « Ca-dépendantes) et plus faibles dans Wh
 - teneur en Rb plus élevée dans calculs infectieux
 - Se présent uniquement dans calculs de cystine
 - Pb plus faible dans calculs à croissance rapide (Br, AU, Cys)

CONCLUSION

- L'évolution épidémiologique de la lithiase rénale et de ses causes représente un enjeu de santé publique
- Certains processus pathologiques lithogènes fréquents sont encore mal compris (néphrocalcinoses, plaques de Randall, ...)
- Collaborations multidisciplinaires nécessaires pour améliorer notre compréhension des processus de biocristallisation et, dans l'avenir, leur identification à l'échelle individuelle, offrant ainsi la possibilité d'une meilleure prévention primaire ou de leur récurrence