

Revue Médicale Suisse

Importance de l'analyse du calcul dans l'exploration de la lithiase rénale

Auteur : J.-D. Graf et E. Féraille

Numéro : 2289
Sujet: Néphrologie

L'analyse du calcul est la première phase de la recherche des causes de la lithiase urinaire, dans le but d'éviter les récives. Elle permet parfois de poser un diagnostic, et contribue le plus souvent à orienter l'exploration vers les examens les plus appropriés. Pour être fiable, l'identification des composants du calcul doit être effectuée selon une méthode physique (par exemple spectrophotométrie infrarouge). Cet article rapporte la découverte d'une lithiase de 2,8-dihydroxy-adénine révélant une déficience génétique chez un patient adulte. Il passe ensuite en revue les principaux types de lithiases et leurs étiologies, en mettant l'accent sur l'importance d'une identification exacte des espèces moléculaires et cristallines constituant le calcul.

Dans les pays industrialisés, la lithiase urinaire a pratiquement triplé de fréquence au cours des cinq dernières décennies, pour atteindre une prévalence de 4 à 12% selon la population considérée.^{1,2} Cette explosion est due exclusivement à une augmentation de la prévalence de la lithiase oxalo-calcique, qui dépend pour une grande part de facteurs nutritionnels.^{3,4} Actuellement, l'oxalate de calcium est le composant majoritaire de 66% des calculs analysés, alors que 17% sont constitués de phosphate de calcium et 10% d'acide urique.²

La lithiase rénale est récidivante dans 60% des cas. Elle peut entraîner une morbidité importante, et parfois même une altération de la fonction rénale. Or on dispose aujourd'hui de mesures prophylactiques adaptées à chaque type de lithiase.^{1,5} Encore faut-il qu'un diagnostic étiologique correct ait été posé.

L'analyse du calcul est un élément essentiel de ce diagnostic. Effectuée selon des méthodes adéquates, elle fournit des informations exclusives non seulement sur la situation actuelle, mais sur l'histoire de la maladie lithiasique et sur les conditions qui ont déterminé la genèse du calcul.^{6,7} Dans certains cas, elle permet à elle seule de poser un diagnostic fiable. Le plus souvent, elle contribue au diagnostic en orientant le clinicien vers des examens complémentaires.

Malheureusement, la valeur irremplaçable de ce «document» pathologique n'est pas toujours reconnue et, soit par fatalisme, soit par manque d'information, le calcul est encore trop souvent perdu, jeté ou conservé comme un simple souvenir.

Dans cet article, nous partirons d'un cas illustrant l'importance d'une identification correcte de la composition du calcul, pour ensuite élargir la discussion aux corrélations établies entre les différents types de calculs urinaires et les étiologies associées.

Méthodes

Il est enfin admis que les méthodes d'analyse «chimiques», utilisant des kits conçus pour l'analyse de calculs, ne fournissent qu'une information incomplète, et parfois même totalement erronée.⁶ En Suisse, l'OFAS ne reconnaît à juste titre que les méthodes physiques, dont les plus courantes sont la spectrophotométrie infrarouge et la diffractométrie des rayons X. Ces deux méthodes fournissent des données fiables sur les espèces moléculaires composant le calcul, et sur leur forme cristalline. Il est toutefois essentiel d'effectuer en parallèle une étude de la morphologie fine du calcul, qui peut fournir des informations complémentaires importantes.

Présentation de cas

Un patient de 40 ans, avec antécédents lithiasiques (diagnostiqués comme uriques) depuis l'enfance, se présente aux admissions après l'apparition d'une douleur aiguë au niveau du flanc droit. L'anamnèse révèle un état fébrile et des frissons, associés à une loge rénale droite très douloureuse. Un CT-scan met en évidence un rein droit atrophique avec calcul coralliforme. Une scintigraphie rénale révèle une fonction du rein gauche à 90% et du rein droit à 10%. La culture d'urine est stérile. Face à cette situation, le patient subit une néphrectomie droite. Le calcul coralliforme, analysé par spectrophotométrie infrarouge, se révèle constitué de 2,8-dihydroxyadénine, ce qui suggère un déficit héréditaire de l'enzyme APRT (adénine phosphoribosyl transférase). Un dosage de l'APRT sanguine ne met en évidence aucune activité détectable, ce qui est compatible avec un état homozygote de l'anomalie responsable du déficit en APRT. Un traitement par allopurinol et régime pauvre en purines est institué, associé à un apport de boissons élevé.

Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine

Cette lithiase particulièrement rare est due à un déficit héréditaire d'adénine phosphoribosyl transférase (APRT). Dans le cas normal, l'adénine résultant du catabolisme des purines est recyclée en AMP par l'action de l'enzyme APRT. Chez l'individu homozygote pour la déficience en APRT, cette transformation n'a pas lieu et une partie de l'adénine est oxydée par l'action de la xanthine oxydase. Le produit de cette oxydation (2,8-dihydroxyadénine) est éliminé par le rein, mais sa très faible solubilité le fait cristalliser dans les voies urinaires et provoque la formation de calculs, avec un risque d'aboutir à une insuffisance rénale terminale.⁸

L'expressivité de la déficience chez les homozygotes est assez variable. Certains individus restent asymptomatiques, alors que la majorité souffre de lithiases récidivantes dès la petite enfance.⁸ Les hétérozygotes ont un taux sanguin d'APRT réduit à environ 25% du taux normal. A part quelques rares exceptions, l'état hétérozygote ne s'accompagne pas de lithiase.⁸

Si l'identification de la 2,8-dihydroxyadénine en spectrophotométrie infrarouge est évidente, les méthodes chimiques (kits) la confondent avec l'acide urique. Cette confusion est probablement à l'origine de l'identification erronée des premiers calculs du cas présenté plus haut.

Contrairement à la lithiase d'acide urique, celle de 2,8-dihydroxyadénine ne peut pas être traitée par alcalinisation des urines, étant donné que la solubilité de cette dernière reste très basse dans la zone de pH comprise entre 5 et 8. En revanche, l'administration d'allopurinol, accompagnée d'une bonne hydratation et de mesures diététiques (régime ovo-lacto-végétarien) permet de prévenir les récurrences.^{1,5}

Autres lithiases

Par une analyse des corrélations entre la composition et la morphologie des calculs, d'une part, et les étiologies associées, d'autre part, et ceci sur de grandes séries, Daudon^{6,7} a pu établir une clé faisant correspondre à chaque type de calcul ses causes

étiologiques principales. Le tableau 1 présente un résumé de ces correspondances.

Lithiase de cystine

Comme dans le cas de la dihydroxyadénine, la découverte d'un calcul de cystine permet de poser le diagnostic d'une maladie héréditaire. La *cystinurie*, due à un défaut de réabsorption tubulaire de la cystine (et des acides aminés dibasiques), peut rester ignorée pendant des décennies, et n'être révélée que par une première crise lithiasique. Il est alors essentiel que le calcul soit correctement identifié, même si la cystine y coexiste avec d'autres composants. La lithiase cystinique se caractérise par un taux élevé de récurrence, et peut entraîner des complications sévères (obstruction, infection, insuffisance rénale terminale).¹

Outre l'analyse du calcul et la recherche de cristaux dans le sédiment urinaire, le diagnostic de cystinurie est établi (ou confirmé) sur la base du taux urinaire de cystine. L'état hétérozygote, qui se caractérise par un taux intermédiaire entre l'état normal et l'état homozygote mutant, n'aboutit que rarement à la formation de calculs de cystine.¹

Les récurrences lithiasiques peuvent être prévenues par une diurèse abondante, une alcalinisation des urines, un régime appauvri en méthionine et, si nécessaire, un traitement par un composé sulfhydrylé (α-mercaptopropionylglycine, D-pénicillamine).^{1,5}

Lithiases urique et uratique

Dans 90% des cas, les calculs d'acide urique sont composés de la forme anhydre, pure ou majoritaire en association avec la forme dihydratée.² Le principal facteur impliqué dans la lithiase urique est l'hyperacidité urinaire (pH < 5,5), souvent accompagnée d'une diurèse insuffisante.^{1,9} Cette lithiase survient fréquemment en l'absence d'hyperuricurie, d'hyperuricémie ou de maladie goutteuse.¹ La prévention des récurrences se fait principalement par alcalinisation des urines, augmentation de la diurèse et réduction de la consommation de protéines animales.^{1,9}

Les calculs d'urate d'ammonium se forment dans un contexte très différent de celui de la lithiase urique. En particulier, le pH urinaire est supérieur à 6,5.⁵ Il est donc essentiel que les deux espèces moléculaires ne soient pas confondues. La présence d'urate d'ammonium dans un calcul peut révéler deux situations bien distinctes : une infection urinaire à germes porteurs d'uréase, ou un apport insuffisant en phosphates en raison de malnutrition, de diarrhée chronique ou d'abus de laxatifs.¹ Dans le second cas, l'excès d'ions ammonium provient d'une hyperammoniogenèse rénale en réponse à une diminution de capacité de production d'acidité titrable par manque de phosphates.^{1,5} Fréquente dans le tiers-monde, cette lithiase est devenue rare dans les pays industrialisés.

Lithiase de phosphate ammoniaco-magnésien

La présence de phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) indique l'implication d'une infection à germes porteurs d'uréase (*Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) dans la genèse du calcul. Généralement, la carbapatite est associée à la struvite dans ces lithiases. L'implication de bactéries dépourvues d'uréase (*Escherichia coli*, par exemple) dans la formation de calculs de carbapatite (sans struvite) est encore controversée.⁷

Lithiase phospho-calcique

La lithiase phospho-calcique se présente principalement sous la forme de deux espèces moléculaires : la carbapatite et la brushite. Dans la majorité des cas, la carbapatite (phosphate de calcium carbonaté) est associée à l'oxalate de calcium dihydraté, et signe

une hypercalciurie. Lorsqu'elle est associée à la struvite (phosphate ammoniaco-magnésien), elle indique une infection urinaire.

Si l'origine infectieuse est exclue, un calcul de phosphate de calcium pur ou majoritaire (associé à l'oxalate de calcium) permet d'orienter le diagnostic vers une lithiase calcique secondaire, résultant d'une acidose tubulaire, d'une hyperparathyroïdie primaire ou d'un défaut de réabsorption tubulaire des phosphates.^{5,7} Une identification exacte des composants du calcul et une bonne estimation de leurs proportions sont donc importants pour le diagnostic.

Les calculs de brushite (phosphate acide de calcium) sont beaucoup moins fréquents que ceux de carbapatite (1% contre 15%).²

Lithiase oxalo-calcique

La lithiase oxalo-calcique est de loin la plus fréquente dans les pays industrialisés. Les nombreuses recherches qu'elle a suscitées ont fini par produire une image relativement claire de cette pathologie complexe. Multifactorielle par excellence, la lithiase oxalo-calcique dépend à la fois de facteurs prédisposants, probablement génétiques, de facteurs nutritionnels, et de leurs interactions.^{1,11} Cette évolution des connaissances a permis de corriger certaines erreurs passées résultant de la prise en compte d'un seul facteur.³

Les travaux de Daudon^{6,7} montrent que les calculs d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite) sont préférentiellement associés à l'hypercalciurie, comme ceux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) le sont à l'hyperoxalurie, alors qu'un type morphologique particulier de ces derniers (type Ic) est pathognomonique d'une affection rare, l'hyperoxalurie primaire ou oxalose.⁶ Ainsi, même pour les lithiases les plus courantes, l'analyse du calcul ne doit pas être négligée.

La grande majorité des lithiases oxalo-calcique est classée dans la catégorie dite idiopathique. Parmi les facteurs importants pour la genèse de ces lithiases, l'hyperoxalurie, l'hypercalciurie, l'hyperuricurie, l'hypocitraturie et l'acidité urinaire sont tous dépendants de facteurs nutritionnels, plus particulièrement d'une alimentation riche en protéines animales et pauvre en fibres.¹⁰ Cependant, la réponse de la calciurie à un apport protidique élevé (calculé à partir du débit de l'urée urinaire) semble être plus marquée chez les lithiasiques hypercalciuriques que chez les témoins,^{4,11} suggérant que les habitudes alimentaires ne font que révéler une prédisposition propre à cette catégorie de patients. Paradoxalement, une augmentation de l'apport alimentaire en calcium, dans certaines limites, semble diminuer le risque de lithiase oxalo-calcique.³

Les calculs d'oxalate de calcium comprennent parfois les deux formes cristallines (mono- et dihydratée), ce qui peut être expliqué par l'action de plusieurs facteurs dont l'expression varie au cours du temps.⁷

Lithiases médicamenteuses

Certains médicaments sont susceptibles de cristalliser dans les tubules rénaux, et de provoquer une insuffisance rénale ou une lithiase. L'analyse du calcul permet alors d'identifier le médicament responsable et/ou ses métabolites, associés parfois à d'autres composants de l'urine. Actuellement, l'indinavir est l'une des substances les plus fréquemment impliquées dans les lithiases médicamenteuses,^{12,13} alors que des antibactériens (sulfadiazine, amoxicilline, etc.) sont trouvés occasionnellement. La fréquence des calculs contenant un médicament a été estimée à 0,5% dans une série française.¹³

Conclusion

Cette brève présentation des types principaux de lithiases ne peut rendre compte de toute la diversité des calculs analysés. Beaucoup de calculs sont constitués de plusieurs composants dont les proportions et la répartition entre le noyau et la périphérie varient en fonction de l'évolution de la composition de l'urine. Par conséquent, chacun de ces calculs est un cas particulier, dont la «dissection» permet de retracer l'histoire de la maladie lithiasique. Il faut donc accorder à ce document unique l'importance qu'il mérite.

S'il est vrai que la majorité des calculs se révèlent constitués d'oxalate de calcium, il n'est bien entendu pas possible d'exclure, avant analyse, la présence d'autres composants. Il est donc essentiel de soumettre chaque calcul à une analyse complète, dont le résultat permettra d'orienter les recherches vers un bilan métabolique ou vers d'autres investigations spécialisées. W

Bibliographie : 1 Jungers P, Daudon M, Le Duc A. Lithiase urinaire. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1989. 2 Daudon M, Donsimoni R, et al. Sex and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. Urol Res 1995 ; 23 : 319-26. 3 Curhan GC. Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation. Miner Electrolyte Metab 1997 ; 23 : 261-4. 4 Leonetti F, Dussol B, et al. Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 : 617-22. 5 Hesse A, Tiselius HG, Jahnen A. Urinary stones : Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. Basel : Karger, 1997. 6 Daudon M. Comment analyser un calcul et comment interpréter le résultat. Eurobiologiste 1993 ; 27 : 35-46. 7 Daudon M. Approche de la néphrolithiase par l'analyse du calcul. Med Hyg 1995 ; 53 : 565-73. 8 Simmonds HA. 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. Clin Chim Acta 1986 ; 160 : 103-8. 9 Riese RJ, Sakhae K. Uric acid nephrolithiasis : Pathogenesis and treatment. J Urol 1992 ; 148 : 765-71. 10 Hess B, Jaeger P. Nouveautés en matière de biomarqueurs diagnostiques pour la néphrolithiase calcique. Med Hyg 1995 ; 53 : 559-62. 11 Jungers P, Daudon M, et al. Corrélations entre apports protéique et sodé et calciurie chez les lithiasiques calciques. Néphrologie 1993 ; 14 : 287-90. 12 Daudon M, Estépa M, et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. Lancet 1997 ; 349 : 1294-5. 13 Dao NQ, Daudon M. Infrared and Raman spectra of calculi. Paris : Elsevier, 1997.

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
www.medhyg.ch

L'adresse de cet article est :
www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=20338