



ELSEVIER

ARTICLE ORIGINAL

# Insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique : fréquence, causes et prévention

## Nephrolithiasis-induced ESRD: frequency, causes and prevention

Paul Jungers <sup>a</sup>, Dominique Joly <sup>a</sup>, Frédéric Barbey <sup>b</sup>,  
Gabriel Choukroun <sup>c</sup>, Michel Daudon <sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

<sup>b</sup> Département de médecine interne, division de néphrologie, CHU de Vaudois, Lausanne, France

<sup>c</sup> Service de néphrologie, CHU d'Amiens, hôpital Sud, Amiens, France

<sup>d</sup> Service de biochimie A, département de néphrologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 2 mars 2005 ; accepté le 12 août 2005

### MOTS CLÉS

Lithiase rénale ;  
Insuffisance rénale  
terminale ;  
Maladies héréditaires ;  
Néphrocalcinose ;  
Épidémiologie

**Résumé** La lithiase rénale reste encore une cause trop fréquente – et sous-estimée – d'insuffisance rénale terminale (IRT), fait d'autant plus regrettable qu'une telle évolution est désormais évitable dans la grande majorité des cas. Dans la série de 1391 patients ayant commencé la dialyse de suppléance à l'hôpital Necker entre 1989 et 2000, une lithiase rénale était à l'origine de l'IRT dans 45 cas, soit une prévalence globale de 3,2 %. Les lithiases d'infection représentaient 42,2 % de ces cas, les lithiases calciques 26,7 %, les calculs uriques 17,8 % et les maladies héréditaires 13,3 %. La proportion des IRT d'origine lithiasique a diminué de 4,7 à 2,2 % entre la période 1989-1991 et la période récente 1998-2000, du fait d'une diminution des IRT secondaires à une lithiase d'infection ou à une lithiase calcique. Sur la base de nos observations et des études publiées dans la littérature, il apparaît que la plupart des cas d'IRT survenus chez des patients lithiasiques étaient dus à un diagnostic tardif ou erroné responsable de l'absence ou d'un retard de prise en charge appropriée. En particulier, dans plusieurs cas, le diagnostic d'hyperoxalurie primaire ou de 2,8-dihydroxyadéninurie n'a été porté qu'au stade d'IRT, chez des patients déjà traités par dialyse ou même après échec d'une transplantation rénale, le diagnostic ayant été méconnu en absence d'analyse fiable des calculs et d'explorations métaboliques. En conclusion, l'IRT d'origine lithiasique devrait aujourd'hui être prévenue dans la majorité des cas par un diagnostic étiologique précoce grâce à l'analyse morpho-constitutionnelle des calculs et par l'institution d'un traitement médical préventif approprié et régulièrement suivi.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [michel.daudon@nck.ap-hop-paris.fr](mailto:michel.daudon@nck.ap-hop-paris.fr) (M. Daudon).

**KEYWORDS**

Nephrolithiasis;  
End-stage renal disease;  
Hereditary stone diseases;  
Nephrocalcinosis;  
Epidemiology

**Abstract** Nephrolithiasis still remains a too frequent – and under-appreciated – cause of end-stage renal disease (ESRD), and this is all the more unfortunate since such an untoward course is now preventable in most cases. Among 1391 patients who started maintenance dialysis at Necker hospital between 1989 and 2000, nephrolithiasis was identified as the cause of ESRD in 45 of them, an overall prevalence of 3.2%. Infection stones accounted for 42.2% of cases, calcium stones for 26.7%, uric acid stones for 17.8% and hereditary diseases for 13.3%. The proportion of nephrolithiasis-associated ESRD declined from 4.7% to 2.2% from the 1989-1991 to the 1998-2000 period, as a result of the decreased incidence of ESRD in patients with infection and calcium nephrolithiasis. Based on our observations and on published reports, it emerges that most cases of nephrolithiasis-associated ESRD were due to sub-optimal management (especially in the case of infection or cystine stones) or to late (or erroneous) etiologic diagnosis, precluding early institution of appropriate therapeutic measures. In particular, several patients with primary hyperoxaluria or 2,8-dihydroxyadeninuria were diagnosed while already on dialysis or after unsuccessful kidney transplantation, due to wrong initial diagnosis. In conclusion, thanks to recent advances in diagnosis and management of stone formers, ESRD should now be prevented in the great majority of patients, at the condition of early etiologic diagnosis based on accurate morphoconstitutional analysis of calculi and metabolic evaluation, and early implementation of appropriate preventive medical treatment.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

La lithiase urinaire est, dans la grande majorité des cas, une affection douloureuse mais essentiellement bénigne, du moins dans les formes habituelles de lithiase calcique ou urique idiopathique. Toutefois, certaines formes de lithiase urinaire peuvent conduire à une altération de la fonction rénale et même à l'insuffisance rénale terminale, requérant alors le traitement de suppléance.

Le mécanisme d'altération de la fonction rénale le plus généralement en cause et le mieux connu est l'obstruction de la voie excrétrice, associée ou non à l'infection du haut appareil [1]. Une obstruction prolongée, surtout lorsqu'elle est associée à l'infection du parenchyme rénal, peut conduire à une atrophie progressive des reins [2], les calculs d'infection coralliformes étant le plus souvent en cause [3,4]. Un autre mécanisme, électivement impliqué dans les formes sévères de lithiase liées à une anomalie métabolique héréditaire, est le dépôt de cristaux (faits d'oxalate de calcium, de phosphate de calcium, d'acide urique ou de 2,8-dihydroxyadénine) dans les tubes et dans l'interstitium des reins [5]. L'infiltration du parenchyme rénal par ces cristaux conduit à une néphrite tubulo-interstitielle extensive, d'autant plus dangereuse qu'elle s'ajoute aux conséquences de l'obstruction et de l'infection, et qu'elle peut se développer à bas bruit en dehors même de toute formation de calculs. Par ailleurs, des tubulopathies héréditaires se traduisant par une néphrocalcinose, associée ou non à une lithiase, peuvent également conduire à l'insuffisance rénale [6].

## Fréquence de l'insuffisance rénale d'origine lithiasique

Il n'existe que peu de données publiées sur le développement d'une insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients atteints de lithiase urinaire. Si une IRC modérée et peu évolutive apparaît relativement fréquente, la survenue d'une insuffisance rénale progressive conduisant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) avec nécessité du recours au traitement de suppléance a été beaucoup plus rarement rapportée.

## Prévalence de l'IRC chez les patients lithiasiques

Dans les études portant sur des cohortes étendues de patients lithiasiques, l'IRC apparaît comme une éventualité peu fréquente. Dans la série de Marangella et al. [7], portant sur 171 patients atteints de lithiase calcique idiopathique sévère et multirécidivante, 30 (soit 18 %) avaient une clairance de la créatinine (Ccr) inférieure à 80 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>, mais aucune majoration de l'insuffisance rénale (IR) n'a été observée au cours d'un suivi d'une durée moyenne de 3,5 ans et aucun patient n'a évolué vers l'IRT dans ce délai.

Sur une série de 2000 lithiasiques non sélectionnés étudiés par Gupta et al. [8], seuls 33 (soit 1,7 %) avaient une créatininémie élevée, comprise entre 170 et 650 µmol/l, les deux tiers d'entre eux ayant une lithiase bilatérale le plus souvent coralliforme ; trois de ces patients ont évolué vers l'IRT en un

délai de quatre à cinq ans après l'intervention urologique.

Sur un total de 3266 lithiasiques de toutes causes suivis au cours des trois dernières décennies par le groupe de Coe [2], la Ccr des patients ayant conservé leurs deux reins était normale lors de la prise en charge et aucune diminution significative n'a été relevée au cours d'un suivi de quatre ans en moyenne. En revanche, parmi les 115 patients (3,5 %) ayant perdu un rein du fait de leur maladie lithiasique, une diminution significative, mais modérée, de la Ccr a été observée dans le sexe masculin, et aucune IRT n'est survenue. La durée d'observation relativement courte (six ans en moyenne) explique probablement cette constatation, les auteurs mentionnant qu'une diminution de la Ccr a été observée surtout au-delà de sept à huit ans de suivi.

Parmi les 941 patients consécutifs suivis pour lithiase dans le département de néphrologie de l'hôpital Necker au cours des deux dernières décennies, seule une patiente, atteinte d'un calcul coralliforme d'infection très volumineux développé sur un rein congénitalement unique, a évolué vers l'IRT au terme d'une évolution de 29 ans, sa créatininémie atteignant déjà 239  $\mu\text{mol/l}$  lors de sa prise en charge. Un autre patient, atteint de maladie de Dent, est actuellement au stade d'IR avancée, mais lentement évolutive.

Des perspectives différentes se dégagent de l'analyse de séries sélectionnées portant sur des patients atteints de lithiase, le plus souvent coralliforme, ayant conduit à la perte d'un rein et/ou à une altération de la fonction rénale. Plusieurs publications récentes émanant de services d'urologie ont rapporté les résultats des techniques modernes de traitement des calculs chez ces patients à haut risque. Elles ont montré qu'il n'était pas toujours possible d'éviter l'évolution vers l'IRT, surtout lorsque la fonction rénale était notablement altérée avant le traitement urologique. Dans la série de Teichman et al. [4], qui porte sur 112 patients traités pour lithiase coralliforme et suivis pendant une durée moyenne de 7,7 ans, une dégradation de la fonction rénale a été observée dans 31 cas (28 %), dont sept ont évolué vers l'IRT. Dans l'étude de Chandhoke et al. [9], quatre des 15 patients ayant une créatininémie supérieure à 175  $\mu\text{mol/l}$  ont évolué vers l'IRT. Dans celle de Goel et al. [10], trois des 20 patients ayant une IR sévère (Ccr < 30 ml/min) ont évolué vers l'IRT. Sur 20 patients opérés de lithiase coralliforme compliquée d'une IR sévère (Ccr moyenne de 12 ml/min) rapportés par Singh et al. [11], 14 ont évolué vers l'IRT en un délai inférieur à un an. Au total, ces études montrent que la survenue d'une IR

évolutive progressant vers l'IRT n'est, en réalité, nullement exceptionnelle chez les patients lithiasiques, notamment chez ceux atteints de lithiase d'infection.

### Proportion des IRT d'origine lithiasique chez les dialysés

Une estimation de l'incidence de l'IRT d'origine lithiasique peut être tirée des études portant sur des séries étendues de patients traités par dialyse de suppléance et analysant en détail la nature des néphropathies causales.

#### Données de la littérature

En France, le registre national des dialysés avait identifié une lithiase urinaire à l'origine de l'IRT chez 5,1 % des patients acceptés en dialyse entre 1975 et 1978 [12]. Une enquête épidémiologique prospective réalisée en 1998 auprès de l'ensemble des unités de dialyse d'Île-de-France, dont la population totale était à l'époque de 10,7 millions d'habitants, a montré que sur 1060 patients adultes ayant commencé la dialyse de suppléance entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 1998, soit une incidence de 100 par million de population (pmp), une lithiase urinaire était mentionnée comme cause de l'IRT dans 1,8 % des cas, soit une incidence de 1,8 cas pmp/an [13]. Aux États-Unis, le rapport annuel de 1999 de l'USRDS indique que, parmi 228 332 patients de race blanche ayant commencé le traitement de suppléance entre 1993 et 1997, la cause d'IRT mentionnée était « néphrolithiase, obstruction, goutte » dans 1,5 % des cas, soit une incidence de 2,9 pmp/an [14].

Toutefois, dans toutes ces enquêtes, aucune précision n'était fournie quant aux types de lithiase en cause.

#### Expérience de l'hôpital Necker

Des données plus complètes sur la part revenant à la lithiase urinaire parmi les causes d'IRT ont été obtenues dans une étude rétrospective portant sur la totalité des patients consécutifs ayant commencé la dialyse de suppléance à l'hôpital Necker entre 1989 et 2000 [5]. Cette étude a permis de déterminer, sur une large base épidémiologique, l'incidence de l'IRT d'origine lithiasique, les types de lithiase en cause et l'évolution de leur fréquence respective. Sur les 1391 patients adultes ayant commencé la dialyse de suppléance au cours de cette période de 12 ans, 45 se sont avérés avoir une lithiase urinaire comme cause exclusive ou prépondérante de leur IRT, soit une proportion de 3,2 %. Sachant que le département de néphrologie de l'hôpital Necker dessert une population d'envi-

**Tableau 1** Fréquence des IRT d'origine lithiasique chez les patients ayant commencé la dialyse de suppléance à l'hôpital Necker entre 1989 et 2000.

	1989-1991	1992-1994	1995-1997	1998-2000
Nombre total d'IRT	316	364	358	353
IRT d'origine lithiasique				
nombre	15 (4,7 %)	13 (3,6 %)	9 (2,5 %)	8 (2,2 %)*
incidence (pmp/an)	4,5	3,5	2,4	2,1*
Types de lithiasie				
• lithiasie d'infection	6	5	4	4
• lithiases calciques	6	4	1	1**
• lithiasie urique	2	2	2	2
• lithiases héréditaires	1	2	2	1

$\chi^2$  global : \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

ron 1,2 million d'habitants de la région parisienne, l'incidence globale de l'IRT d'origine lithiasique dans notre cohorte peut être estimée à 3,1 cas pmp/an.

Chez ces 45 patients (21 hommes, 24 femmes), le type de lithiasie en cause était une lithiasie d'infection dans 19 cas (42,2 %), une lithiasie calcique dans 12 cas (26,7 %), une lithiasie urique dans huit cas (17,8 %) et une maladie héréditaire dans six cas (13,3 %), dont quatre hyperoxaluries primaires et deux cystinuries. Parmi les 12 lithiases calciques, quatre étaient dues à une hypercalciurie, cinq à une maladie de Cacchi-Ricci sévère et bilatérale (associée à une hypercalciurie dans tous les cas et compliquée d'infection urinaire récidivante dans deux cas), deux à une hyperparathyroïdie primaire avec lithiasie bilatérale et néphrocalcinose étendue, et une à une syndrome de Sjögren avec acidose tubulaire distale et néphrocalcinose.

Dix-huit patients (40 %) avaient un seul rein fonctionnel (néphrectomie dans dix cas, atrophie majeure acquise dans six cas, atrophie congénitale dans deux cas). Chez trois patients atteints de lithiasie d'infection, une anomalie anatomique congénitale ou acquise des voies urinaires constituait un facteur aggravant. Près de la moitié des patients atteints de lithiasie d'infection coralliforme bilatérale provenaient de pays sous-médicalisés.

Comme le montre le [Tableau 1](#), la proportion des patients dont l'IRT était d'origine lithiasique a diminué avec le temps, passant de 4,7 % au cours de la période 1989-1991 à 2,2 % au cours de la période 1998-2000 ( $p < 0,05$ ). Ainsi, l'incidence de l'IRT lithiasique a diminué de 4,5 à 2,1 pmp/an entre ces deux périodes, avec une inflexion nette entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> période triennale. Il est à noter que l'incidence de 2,1 cas pmp/an observée au cours de la période 1998-2000 est très voisine de celle de 1,8 pmp/an observée en 1998 dans l'enquête conduite sur l'ensemble de l'Île-de-France [13]. L'incidence des lithiases d'infection est restée in-

changée, de même que celle des lithiases uriques et des maladies héréditaires, tandis que l'incidence des IRT dues à une lithiasie calcique a considérablement diminué, notamment en ce qui concerne les lithiases dues à une hypercalciurie ou à une maladie de Cacchi-Ricci.

Au total, la diminution de moitié de l'incidence de l'IRT d'origine lithiasique au cours des dernières années est encourageante, car elle témoigne de l'effet positif des progrès réalisés au cours des deux dernières décennies dans la prise en charge des patients lithiasiques. Toutefois, cet effet est encore incomplet et cette enquête épidémiologique montre que la lithiasie rénale reste encore trop fréquemment à l'origine d'une IRT nécessitant le recours à la dialyse de suppléance. Ce fait est d'autant plus regrettable que, dans la plupart des cas, une telle évolution aurait pu être évitée au prix d'un diagnostic précoce et d'un traitement médical préventif approprié et bien suivi. Sachant que plus de 7000 patients commencent la dialyse de suppléance en France chaque année, et en se fondant sur une proportion d'IRT de cause lithiasique d'environ 2 %, on peut estimer que près de 150 patients débutent encore annuellement la dialyse en raison d'une lithiasie alors que, dans la majorité de ces cas, l'IRT serait potentiellement évitable.

Il apparaît donc important d'identifier les facteurs responsables du développement d'une IRT chez les patients lithiasiques, afin de pouvoir leur opposer une stratégie préventive efficace.

## Facteurs de risque et causes de l'IRT chez les patients lithiasiques

L'analyse des données tirées de notre série de patients ainsi que des observations publiées dans la littérature conduit à la conclusion que les deux facteurs principaux à l'origine d'une IRT chez les patients lithiasiques sont un diagnostic tardif ou erroné de la maladie lithiasique et un traitement



inadéquat ou insuffisant. En pratique, ces deux facteurs sont liés car seul un diagnostic exact et précoce permet l'instauration d'un traitement étiologique efficace, en sachant que certains types de lithiase sont intrinsèquement sévères et comportent un risque particulièrement élevé d'évolution vers l'IRT.

### Diagnostic tardif ou erroné

L'évolution vers l'IRT apparaît rare en cas de calculs calciques ou uriques, au regard du grand nombre de patients atteints de ce type de lithiases. Cette éventualité a été rencontrée en cas d'hypercalciurie sévère, d'hyperparathyroïdie primaire ou d'acidose tubulaire de diagnostic tardif ou en cas de lithiases d'infection ou de lithiases uriques développées à bas bruit et devenues tardivement symptomatiques. Le progrès des explorations biologiques et la détection aisée des calculs grâce à l'échographie devraient permettre aujourd'hui de réduire considérablement le nombre de cas correspondant à ces situations.

En revanche, le risque d'IRT apparaît plus difficile à éviter dans le cas des lithiases liées à des maladies métaboliques ou à des tubulopathies héréditaires, qui exposent électivement au risque de méconnaissance diagnostique et d'altération de la fonction rénale [5,6].

Les erreurs innées du métabolisme le plus souvent en cause sont l'hyperoxalurie primaire (HOP) et le déficit en adénine phosphoribosyltransférase (APRT), ce dernier responsable d'une lithiase de 2,8-dihydroxyadénine(2,8-DHA). Dans la plupart des cas ayant conduit à l'IRT, le retard au diagnostic était dû à l'absence d'examen des calculs (ou de la cristallurie), ou à un diagnostic erroné fondé sur leur analyse chimique, alors que l'examen morphologique des calculs associé à l'identification des composants par spectrophotométrie infrarouge aurait permis immédiatement d'orienter le diagnostic [15-17].

Dans ces deux maladies, il n'est pas rare que le diagnostic n'ait été porté que très tardivement, chez des patients parvenus au stade majeur de l'IRC ou même déjà en dialyse, voire après rejet d'un transplant rénal. Cette éventualité a été observée à plusieurs reprises chez des patients atteints d'HOP [18,19] ou de lithiase de 2,8-DHA [20-25]. Le cas le plus désolant est celui, rapporté récemment par Eller et al. [26], d'un patient parvenu à l'âge de 34 ans à sa quatrième transplantation rénale du fait de la destruction des greffons successifs faute d'un traitement adéquat par l'allopurinol.

Outre ces cas d'IRC lentement progressifs, des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) constituant la

manifestation révélatrice de la maladie ont été rapportés chez des patients atteints de ces types de pathologie. Leur évolution a été le plus souvent irréversible, en l'absence de diagnostic rapide fondé sur l'examen de la cristallurie. Tel a été le cas chez plusieurs patients atteints de pancréatite chronique d'origine éthylique avec stéatorrhée et hyperabsorption intestinale d'oxalate, à l'occasion d'épisodes aigus de déshydratation entraînant une précipitation massive d'oxalate de calcium monohydraté [27]. De même, plusieurs cas de déficit en APRT ont été révélés par une IRA [28]. Dans une observation française récente, le diagnostic ayant été porté rapidement grâce à l'étude de la cristallurie, l'institution du traitement par l'allopurinol a permis d'obtenir la réversibilité partielle de l'IRA [29].

Ces observations illustrent l'intérêt diagnostique de l'étude de la cristallurie, tant dans les situations d'IRA de cause inexpliquée, que dans l'enquête étiologique des lithiases, en particulier lorsqu'aucun calcul (ou fragment calculeux) n'est disponible pour l'analyse [15,16].

Les principales formes de maladies lithiasiques, héréditaires ou acquises, exposant au risque de développement d'une IRT sont rappelées dans le **Tableau 2**.

### Traitement inadéquat ou insuffisant

Les lithiases d'infection sont la cause la plus fréquente d'IRT d'origine lithiasique rapportée dans la littérature, surtout en cas d'atteinte coralliforme, bilatérale ou touchant un rein fonctionnellement unique [3,4,8]. Toutefois, la plupart des cas d'IRT ont été observés chez des patients dont la lithiase d'infection s'était développée avant la période moderne de traitement des calculs ou n'ayant pas bénéficié d'un traitement adéquat. Actuellement, les progrès de l'imagerie et du traitement urologique permettent un diagnostic et une prise en charge de ces calculs à un stade plus précoce, avant qu'ils aient atteint un développement coralliforme et aient entraîné la constitution de lésions parenchymateuses irréversibles. De ce fait, les cas d'IRT secondaires à une lithiase d'infection devraient devenir exceptionnels.

De même, le traitement des lithiases calciques secondaires à une hypercalciurie idiopathique, à une hyperparathyroïdie primaire, une acidose tubulaire distale ou une maladie de Cacchi et Ricci est aujourd'hui bien codifié et le développement d'une IR ne s'observe guère qu'en cas de diagnostic tardif ou erroné, ou de défaut d'application des règles du traitement médical préventif [30]. Les cas d'IRT imputables à une lithiase urique sont principale-

**Tableau 2** Principales causes de lithiase exposant au risque d'IRT.

Pathologies héréditaires	Pathologies acquises
Hyperoxaluries primaires <sup>a,b</sup>	Hyperoxalurie entérique <sup>b</sup>
Acidoses tubulaires distales primitives <sup>a,b</sup>	Acidose tubulaire distale secondaire <sup>a</sup> (Sd de Sjögren, maladies auto-immunes)
Hypercalciuries idiopathiques sévères	Hyperparathyroïdie primaire <sup>a</sup>
Hyperparathyroïdie familiale (NEM1)	Intoxication par la vitamine D <sup>a</sup>
Maladie de Cacchi-Ricci étendue <sup>a</sup>	Sarcoïdose <sup>a</sup>
Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine <sup>b</sup>	Lithiase urique sévère
Syndrome de Lesch-Nyhan <sup>b</sup>	Lithiase d'infection
Cystinurie	Pyélite incrustante
Lithiase récessive liée à l'X (maladie de Dent) <sup>a</sup>	Uropathies malformatives
Syndrome de Bartter anténatal <sup>a</sup>	Vessie neurologique
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose <sup>a</sup>	Dérivations urinaires internes
Syndrome oculocérébro-rénal de Lowe <sup>a</sup>	Dérivations urinaires externes

<sup>a</sup> Néphrocalcinose fréquemment associée.<sup>b</sup> Infiltration cristalline du parenchyme rénal.

ment observés en l'absence d'alcalinisation permanente des urines et de surveillance échographique régulière [31].

Deux types de pathologies posent, à l'inverse, des problèmes thérapeutiques difficiles même lorsque le diagnostic est établi : la cystinurie, et l'hyperoxalurie primaire de type 1. De même, un groupe de tubulopathies héréditaires rares, ayant en commun d'évoluer fréquemment vers la néphrocalcinose et l'IRT, telles que la maladie de Dent [32], l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose [33] et le syndrome oculocérébro-rénal de Lowe [34,35], outre les difficultés de leur diagnostic, n'ont pas encore de traitement pleinement efficace.

## Prévention de l'insuffisance rénale

L'évolution défavorable de la lithiase vers l'IRT, bien que rare dans l'absolu, reste encore trop fréquente, car elle pourrait être désormais prévenue dans la grande majorité des cas au prix d'un traitement médical préventif institué suffisamment tôt et régulièrement suivi, ce qui implique un diagnostic précoce et exact.

## Diagnostic étiologique précoce : importance primordiale de l'analyse des calculs

Un des principaux dangers de méconnaître une forme de lithiase secondaire à une cause définie exigeant un traitement spécifique est d'accepter trop facilement le diagnostic de lithiase calcique ou urique banale, en l'absence d'exploration étiologique appropriée, voire faute de toute exploration. En effet, s'il est légitime de se limiter en première intention à une exploration simple chez un patient

ayant sa première manifestation lithiasique à l'âge adulte, une exploration approfondie s'impose d'emblée dans les situations faisant soupçonner une forme plus sévère de lithiase.

## Critères cliniques d'orientation

Un certain nombre de critères cliniques doivent attirer l'attention et orienter vers l'hypothèse d'une forme sévère de lithiase et, notamment, d'une maladie métabolique génétiquement transmise [36]. Ils sont rappelés dans le [Tableau 3](#).

Une lithiase ayant débuté précocement, dès l'enfance, impose impérativement la recherche d'une cause métabolique, surtout si elle est bilatérale et associée à une hyperéchogénéicité rénale. Toutefois, cette règle doit être élargie à toute lithiase ayant débuté avant l'âge de 30 ans car l'expression clinique des lithiases héréditaires n'est pas constamment aussi précoce. Sachant que certaines formes génétiques de lithiase d'évolution potentiellement grave peuvent rester très longtemps asymptomatiques ou se révéler, même après 30 ans, par une lithiase d'apparence clinique banale, une règle de bonne pratique est de faire analyser tout premier calcul par des méthodes phy-

**Tableau 3** Critères orientant vers une forme sévère de lithiase métabolique.

Début précoce, dès l'enfance
Antécédents familiaux de lithiase rénale
Consanguinité des parents
Calculs bilatéraux, multiples et/ou récidivants
Néphrocalcinose associée
Signes traduisant une atteinte tubulaire : polyurodipsie, retard statural (chez l'enfant)
Existence d'une insuffisance rénale
Signes extrarénaux spécifiques

siques fiables ou, si le calcul n'est pas disponible, d'étudier la cristallurie du patient.

La constatation radiologique d'une néphrocalcinose a une valeur d'orientation considérable. En dehors des causes d'hypercalcémie (hyperparathyroïdie primaire ou familiale, sarcoïdose, intoxication à la vitamine D) et de la maladie de Cacchi-Ricci, elle oriente vers une des causes indiquées dans le [Tableau 2](#) (HOP de type 1 ou 2, acidoses tubulaires primitives ou acquises, maladie de Dent et autres tubulopathies proximales lithogènes). Une hyperéchogénicité rénale sans image radioopaque suggère un déficit en APRT ou une hyperuricémie familiale. Chez le nourrisson et le jeune enfant, une polydipsie, un retard de croissance attirent immédiatement l'attention sur la possibilité d'une atteinte tubulaire, de même que l'existence de signes extrarénaux spécifiques (oculaires, auditifs, neurologiques ou osseux, notamment). Une élévation de la créatininémie que n'explique pas le passé obstructif ou infectieux est un signe d'alerte majeur.

#### Analyse morphoconstitutionnelle des calculs

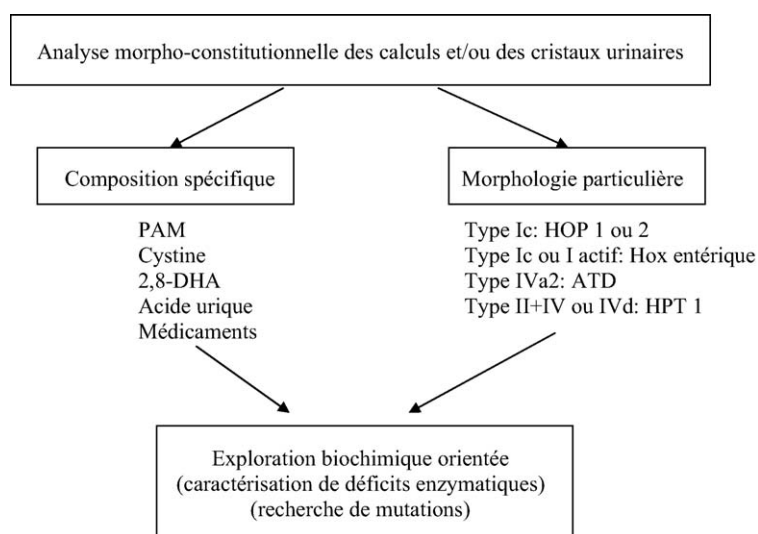
L'identification précoce et fiable de la nature de la maladie lithiasique repose en premier lieu sur l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs [15,37], complétée par une exploration métabolique orientée par la connaissance de la nature des calculs ([Fig. 1](#)).

La composition du calcul, identifiée par spectrophotométrie infrarouge, suffit à affirmer le diagnostic lorsqu'elle révèle que les calculs sont faits de cystine, de 2,8-dihydroxyadénine ou de xanthine. La présence de phosphate ammoniomagnésien.

gnésien, même non majoritaire, indique une infection présente ou passée par un germe possesseur d'une uréase. Ailleurs, la composition des calculs faits d'oxalate de calcium ou de phosphate de calcium n'est pas spécifique, mais leur morphologie particulière possède une forte valeur d'orientation. Tel est le cas dans les HOP, où la morphologie des calculs d'oxalate de calcium monohydraté de type Ic est pratiquement pathognomonique [38]. Cet aspect se retrouve également en cas d'hyperoxalurie entérique avec oxalurie très élevée. Dans plusieurs cas d'HOP diagnostiqués au stade d'IRT, l'examen rétrospectif des calculs émis par les patients montrait cette morphologie qui, si elle avait été reconnue et correctement interprétée, aurait permis un diagnostic beaucoup plus précoce. Une morphologie de calculs phosphatiques de type IVa2 a été constamment associée, dans notre expérience, à un trouble d'acidification tubulaire distal, congénital ou acquis.

Au total, l'examen morphoconstitutionnel des calculs apporte des éléments irremplaçables pour le diagnostic étiologique des lithiases, tout particulièrement dans leurs formes les plus sévères. Cette analyse est d'autant plus justifiée que près de 2 % des 40 000 calculs analysés au laboratoire Cristal correspondaient à des formes sévères de lithiasie, d'origine génétique.

Lorsqu'aucun calcul (ou fragment) n'est disponible pour l'analyse, l'examen morphologique des cristaux urinaires au microscope à polarisation, complété si besoin par spectrophotométrie infrarouge, permet également d'établir rapidement le diagnostic. En effet, dans les formes actives de lithiasie, la cristallurie est pratiquement perma-



**Figure 1** Schéma d'exploration étiologique des patients lithiasiques.

PAM : phosphate ammoniomagnésien ; 2,8-DHA : 2,8-dihydroxyadénine ; HOP 1 ou 2 : hyperoxalurie primaire de type 1 ou de type 2 ; Hox : hyperoxalurie ; ATD : acidose tubulaire distale ; HPT 1 : hyperparathyroïdie primaire.

Les examens mentionnés entre parenthèses sont indiqués dans des cas particuliers.

nente et souvent abondante. La présence de cristaux spécifiques (2,8-DHA, whewellite, cystine, acide urique, struvite, urate d'ammonium) affirme la présence de la pathologie correspondante et oriente ainsi les explorations biochimiques. Des lames en couleurs montrant la morphologie des divers types de cristaux urinaires sont disponibles [16]. L'envoi à un centre de référence des cristaux séparés par centrifugation des urines ou la transmission de photographies des cristaux en lumière blanche et en lumière polarisée peut aider à leur identification en cas de doute. L'intérêt de la cristallurie comme reflet du risque de récurrence lithiasique a été récemment montré [39].

Il n'est pas exceptionnel que l'on soit amené à remettre en cause le diagnostic étiologique chez un patient atteint d'IR avancée, voire même déjà dialysé, et à évoquer la possibilité d'une maladie métabolique lithogène lorsque l'histoire lithiasique n'explique pas, à elle seule, le développement d'une IR sévère, ou en présence d'une néphropathie interstitielle de cause mal définie. L'examen clé est ici la biopsie rénale avec examen en microscopie infrarouge d'une coupe du fragment biopsique [40]. La mise en évidence d'un infiltrat interstitiel abondant fait de 2,8-DHA ou d'oxalate de calcium permet d'affirmer le diagnostic, respectivement de déficit en APRT ou d'HOP. Cette reconnaissance, même tardive, du diagnostic est d'une importance capitale, car elle permet l'institution du traitement par l'allopurinol dans le cas du déficit en APRT et le choix de la stratégie future de transplantation en cas d'HOP, évitant ainsi le risque de perte du greffon rénal, qui est très élevé lorsque les mesures thérapeutiques spécifiques de la maladie causale ne sont pas appliquées.

### Diagnostic biochimique, enzymatique et génétique

La connaissance de la nature des calculs et des cristaux urinaires permet d'orienter à bon escient les explorations biologiques.

L'ionogramme plasmatique et urinaire, le dosage du calcium, du magnésium, du phosphore et de l'acide urique dans le sang et l'urine, ainsi que la détermination du pH urinaire, de la citraturie et de l'oxalurie font partie de toute exploration approfondie en cas de lithiase calcique, notamment chez l'enfant. Des dosages particuliers sont indiqués en cas de suspicion d'HOP (glycolaturie et L-glycératurie) ou de tubulopathie proximale (dosage de la bêta-2-microglobuline et de l'alpha-1-microglobuline, éléments du syndrome de Fanconi, dosages du calcitriol et de la PTH).

Le diagnostic de déficit en APRT ou de syndrome de Lesch-Nyhan peut être confirmé par la détermi-

nation de l'activité des enzymes correspondantes. La caractérisation du déficit en AGT, dans l'HOP de type 1, nécessite le recours à la biopsie hépatique, bien que celle-ci puisse être évitée lorsque des mutations spécifiques sont mises en évidence.

Les progrès considérables de la génétique moléculaire permettent, aujourd'hui, l'identification de mutations caractéristiques dans la plupart des maladies lithogènes héréditaires, qu'il s'agisse d'erreurs innées du métabolisme ou de tubulopathies congénitales [6].

Au total, l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs et des cristaux urinaires, suivie d'une exploration biologique ciblée combinant judicieusement les techniques aujourd'hui disponibles, devrait désormais permettre un diagnostic étiologique précoce et exact de toutes les maladies lithiasiques, avec pour conséquence l'institution d'un traitement préventif efficace.

### Traitement médical préventif

L'évolution vers l'insuffisance rénale peut être prévenue dans la quasi-totalité des cas grâce à un traitement préventif approprié, institué précocement et poursuivi régulièrement.

Toutefois, le traitement de certaines formes de lithiases héréditaires, heureusement rares, est difficile et expose à des échecs, du fait de la difficulté d'obtenir une observance prolongée des mesures contraignantes qu'il exige, notamment le maintien d'une hyperdiurèse nuit et jour, comme dans les cystinuries sévères et, surtout, dans les HOP. La difficulté est à son maximum chez l'enfant qui, ne souffrant habituellement d'aucune douleur, est peu motivé pour accepter les mesures préventives nécessaires. Le jeune enfant refuse de boire quand il n'a pas soif et l'adolescent ne veut pas se singulariser. Dans les cas où l'hyperdiurèse est vitale, comme dans l'HOP, il est parfois nécessaire de mettre en place une sonde gastrique chez les jeunes enfants [41].

Le traitement de la cystinurie repose sur l'hyperdiurèse et l'alcalinisation poussée des urines, associées si besoin à un sulfhydryle [42,43]. Ce traitement est astreignant mais efficace lorsqu'il est maintenu avec régularité [44]. La surveillance de la cristallurie avec détermination du volume cristallin nous est apparue utile pour guider l'ajustement du traitement [45]. En cas d'HOP de type 1, il est fondamental de tester la réponse du patient à la pyridoxine, sachant que, chez les sujets répondeurs (20 à 30 % des cas), ce traitement peut obtenir une diminution très marquée, voire une normalisation de l'oxalurie [18,41,46].

Dans tous les cas, la prise en charge thérapeutique, pour être pleinement efficace, requiert une



étroite coopération entre urologues, néphrologues et biologistes, permettant une analyse précise des facteurs de risque, une définition de la stratégie thérapeutique et une surveillance efficace de l'évolution. Un suivi clinique et biologique régulier, d'autant plus rapproché que la maladie lithiasique est plus sévère, est la condition indispensable d'une bonne observance du traitement. Le patient doit être clairement informé de la nature de sa maladie et des modalités de son traitement. Il doit avoir connaissance du résultat des examens biologiques de contrôle et de leur signification. L'adhésion d'un patient à des mesures diététiques ou médicamenteuses contraignantes et à suivre au long cours ne peut être obtenue sans une motivation tirée d'une information claire sur les facteurs de risque en cause dans son cas particulier et de la rationalité des mesures à leur opposer.

Dans la pratique, la conduite du diagnostic et du traitement des patients atteints de maladie lithiasique sévère pose des problèmes difficiles, justifiant leur prise en charge par des équipes spécialisées disposant de l'ensemble des techniques de laboratoire nécessaires et de l'expérience de ces pathologies relativement rares. En particulier, une prise en charge en milieu pédiatrique spécialisé ou en collaboration étroite avec un service de néphrologie pédiatrique est hautement souhaitable chez les enfants atteints de lithiase, pour leur donner les meilleures chances d'un diagnostic précoce et d'un traitement optimal.

## Conclusion

La lithiase urinaire reste une cause encore trop fréquente d'IRT, alors que cette évolution pourrait être aujourd'hui évitée dans la grande majorité des cas, au prix d'un diagnostic précoce et d'un traitement préventif approprié et régulièrement suivi. L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs et de la cristallurie est primordiale pour identifier la nature de la maladie lithiasique et orienter l'exploration biologique. Grâce aux progrès de nos moyens diagnostiques et thérapeutiques, la fonction rénale des patients peut désormais être préservée chez la majorité des patients lithiasiques. Toutefois, le risque d'IRT reste élevé dans certaines maladies métaboliques et dans certaines tubulopathies héréditaires. Une meilleure connaissance des formes potentiellement sévères de lithiases et une plus grande attention portée au diagnostic étiologique devraient aujourd'hui permettre d'éviter l'évolution vers l'IRT chez la plupart des patients lithiasiques.

## Références

- [1] Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:233-43.
- [2] Worcester E, Parks JH, Josephson MA, Thisted RA, Coe FL. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003;64:2204-13.
- [3] Streem SB. Long-term incidence and risk factors for recurrent stones following percutaneous nephrostolithotomy or percutaneous nephrostolithotomy-extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol* 1995;153:584-7.
- [4] Teichman JM, Long RD, Hulbert JC. Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. *J Urol* 1995;153:1403-7.
- [5] Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004;44:799-805.
- [6] 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.
- [7] Marangella M, Bruno M, Cosseddu D, Manganaro M, Triccerri A, Vitale C, et al. Prevalence of chronic renal insufficiency in the course of idiopathic recurrent calcium stone disease: risk factors and patterns of progression. *Nephron* 1990;54:302-6.
- [8] Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, Stoller ML. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. *J Urol* 1994;152:1086-90.
- [9] Chandhoke PS, Albala DM, Clayman RV. Long-term comparison of renal function in patients with solitary kidneys and/or moderate renal insufficiency undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 1992;147:1226-30.
- [10] Goel MC, Ahlawat R, Kumar M, Kapoor R. Chronic renal failure and nephrolithiasis in a solitary kidney: role of intervention. *J Urol* 1997;157:1574-7.
- [11] Singh I, Gupta NP, Hemal AK, Aron M, Dogra PN, Seth A. Efficacy and outcome of surgical intervention in patients with nephrolithiasis and chronic renal failure. *Int Urol Nephrol* 2001;33:293-8.
- [12] Degoulet P, Reach I, Rozenbaum W, Aime F, Devries C, Berger C, et al. Société de néphrologie, programme dialyse informatique. VI. - Survie et facteurs de risque. *J Urol Nephrol* (Paris) 1979;85:909-62.
- [13] Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Île-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:2000-6.
- [14] System USRD. II. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999;34:S40-50.
- [15] Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol* 2004;98:31-6.
- [16] Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin* (Paris) 2004;62:379-93.
- [17] Ceballos-Picot I, Perignon JL, Hamet M, Daudon M, Kamoun P. 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis, an under-diagnosed disease. *Lancet* 1992;339:1050-1.
- [18] Marangella M. Transplantation strategies in type 1 primary hyperoxaluria: the issue of pyridoxine responsiveness. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:301-3.
- [19] Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D. End-stage renal failure in primary hyperoxaluria type 2. *N Engl J Med* 1994;330:1690.

- [20] Glicklich D, Gruber HE, Matas AJ, Tellis VA, Karwa G, Finley K, et al. 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: report of a case first diagnosed after renal transplant. *Q J Med* 1988;68:785-93.
- [21] Simmonds H, Van Acker KJ, Sahota AS. 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis. *Lancet* 1992;339:1295-6.
- [22] Fye KH, Sahota A, Hancock DC, Gelb AB, Chen J, Sparks JW, et al. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency with renal deposition of 2,8-dihydroxyadenine leading to nephrolithiasis and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1993;153:767-70.
- [23] Gagne ER, Deland E, Daudon M, Noel LH, Nawar T. Chronic renal failure secondary to 2,8-dihydroxyadenine deposition: the first report of recurrence in a kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 1994;24:104-7.
- [24] de Jong DJ, Assmann KJ, De Abreu RA, Monnens LA, Van Liebergen FJ, Dijkman HB, et al. 2,8-Dihydroxyadenine stone formation in a renal transplant recipient due to adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Urol* 1996;156:1754-5.
- [25] Brown HA. Recurrence of 2,8-dihydroxyadenine tubulointerstitial lesions in a kidney transplant recipient with a primary presentation of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:998-1000.
- [26] Eller P, Rosenkranz AR, Mark W, Theurl I, Laufer J, Lhotta K. Four consecutive renal transplantations in a patient with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin Nephrol* 2004;61:217-21.
- [27] Wharton R, D'Agati V, Magun AM, Whitlock R, Kunis CL, Appel GB. Acute deterioration of renal function associated with enteric hyperoxaluria. *Clin Nephrol* 1990;34:116-21.
- [28] Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, Hjaltadottir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001;38:473-80.
- [29] Hoffmann M, Talaska A, Bocquet JP, Le Monies de Sagazan H, Daudon M. Insuffisance rénale aiguë et 2,8-dihydroxyadéninurie. *Nephrologie* 2004;25:297-300.
- [30] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale : diagnostic et traitement. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1999.
- [31] Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002;168:1307-14.
- [32] Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998;53:3-17.
- [33] Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Ronnefarth G, Boswald M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872-81.
- [34] Sliman GA, Winters WD, Shaw DW, Avner ED. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome. *J Urol* 1995;153:1244-6.
- [35] Tricot L, Yahiaoui Y, Teixeira L, Benabdallah L, Rothchild E, Juquel JP, et al. End-stage renal failure in Lowe syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1923-5.
- [36] Cochat P, Jouvenet M, Pellet H, Feber J, Martin X, Divry P. Les maladies héréditaires responsables de lithiase rénale. *Rev Prat* 1997;47:1554-8.
- [37] Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993;7:1081-104 (discussion 104-6).
- [38] Daudon M, Estepa L, Lacour B, Jungers P. Unusual morphology of calcium oxalate calculi in primary hyperoxaluria. *J Nephrol* 1998;11(Suppl 1):51-5.
- [39] Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67:1934-43.
- [40] Estepa-Maurice L, Hennequin C, Marfisi C, Bader C, Lacour B, Daudon M. Fourier transform infrared microscopy identification of crystal deposits in tissues: clinical importance in various pathologies. *Am J Clin Pathol* 1996;105:576-82.
- [41] Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999;55:2533-47.
- [42] Chow GK, Streem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156:1576-8.
- [43] Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:945-50.
- [44] Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419-23.
- [45] Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31:207-11.
- [46] Hoppe B, Leumann E. Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:754-6.

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®