UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Hôpitaux Universitaire Genève

Approche physiopathologique du diagnostic et du traitement de la lithiase rénale



Dr Thomas Ernandez
Dr Catherine Stoermann

Service de néphrologie
Hôpitaux Universitaires de Genève

21 septembre 2018

Plan

- Introduction
- La colique néphrétique
- Physiopathologie des calculs rénaux (lithogenèse) :
  - Su(pe)rsaturation, métastabilité et nucléation
  - Balance promoteurs-inhibiteurs de la cristallisation
  - Plaque de Randall et autres modèles
- Différentes formes chimiques et cristallines des lithiases urinaires
- Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Introduction

Terminologie

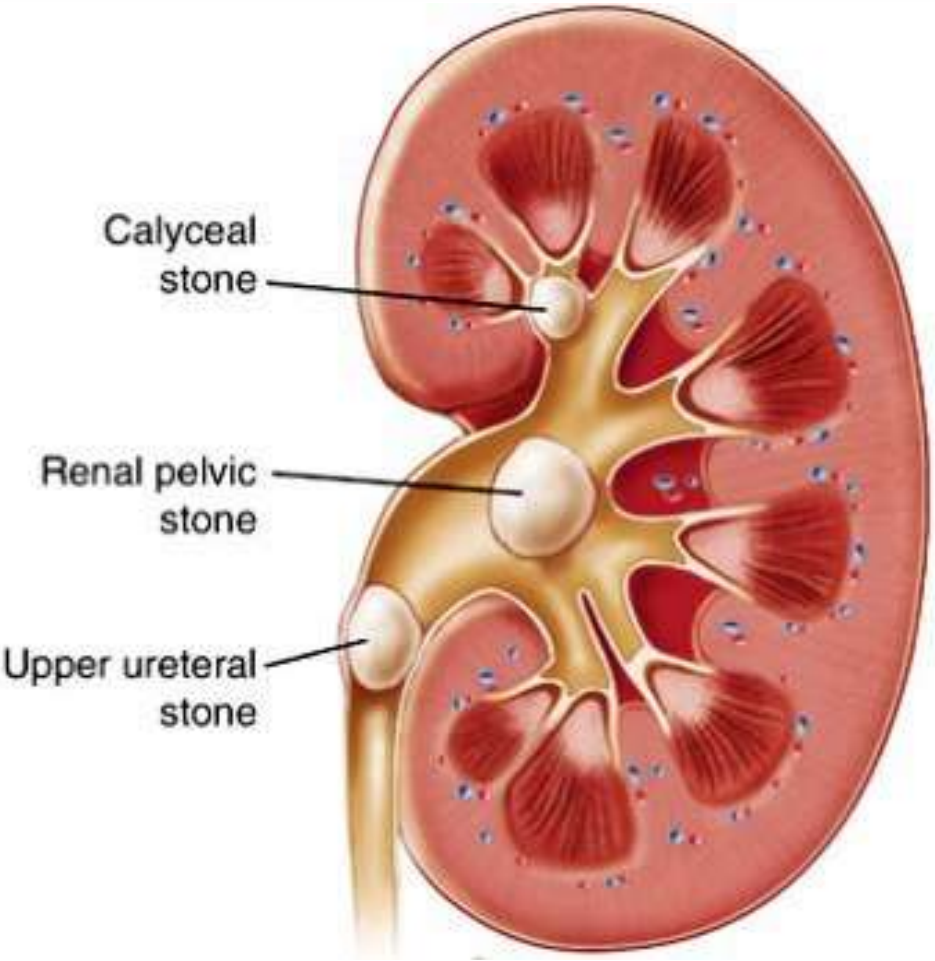
Calcul rénal = lithiase urinaire = néphrolithiase = urolithiase

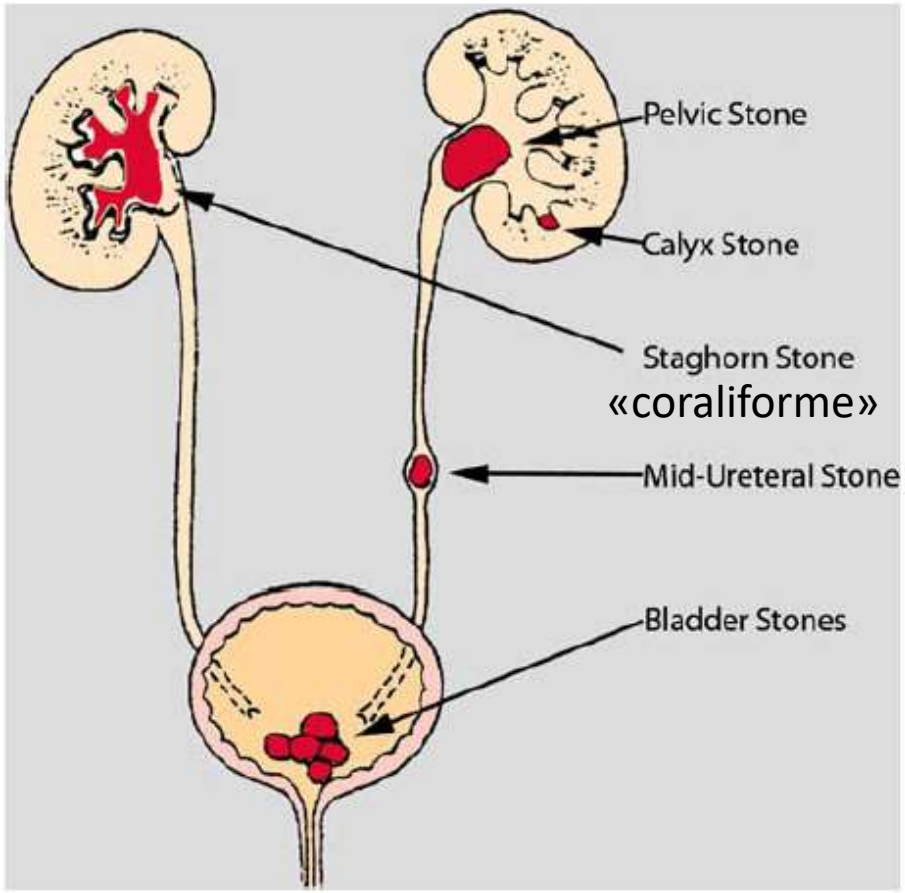
Epidémiologie

- Colique néphrétique, un problème fréquent :
  - Env. 10% des gens au cours de leur vie
  - F << H
  - Récurrent : 10-20% l'année suivante, 40% à 5 ans
  - 700'000 – 1 million consultations urgentes aux USA en 2009
  - 985 consultations urgentes aux HUG en 2010
  - 10'000 hospitalisations/an en CH (25'000/an en UK)
- Coûts importants :
  - Directs et indirects
  - 3 milliards USD en 2009 aux USA (coûts directs)
    + 3 millions de jours de travail manqués

Ernandez et al. RMS. 2013
Pickard et al. Lancet. 2015

La colique néphrétique





Andrew Evan. Pediatr Nephrol 2010

< 5mm : > 90% passage spontané

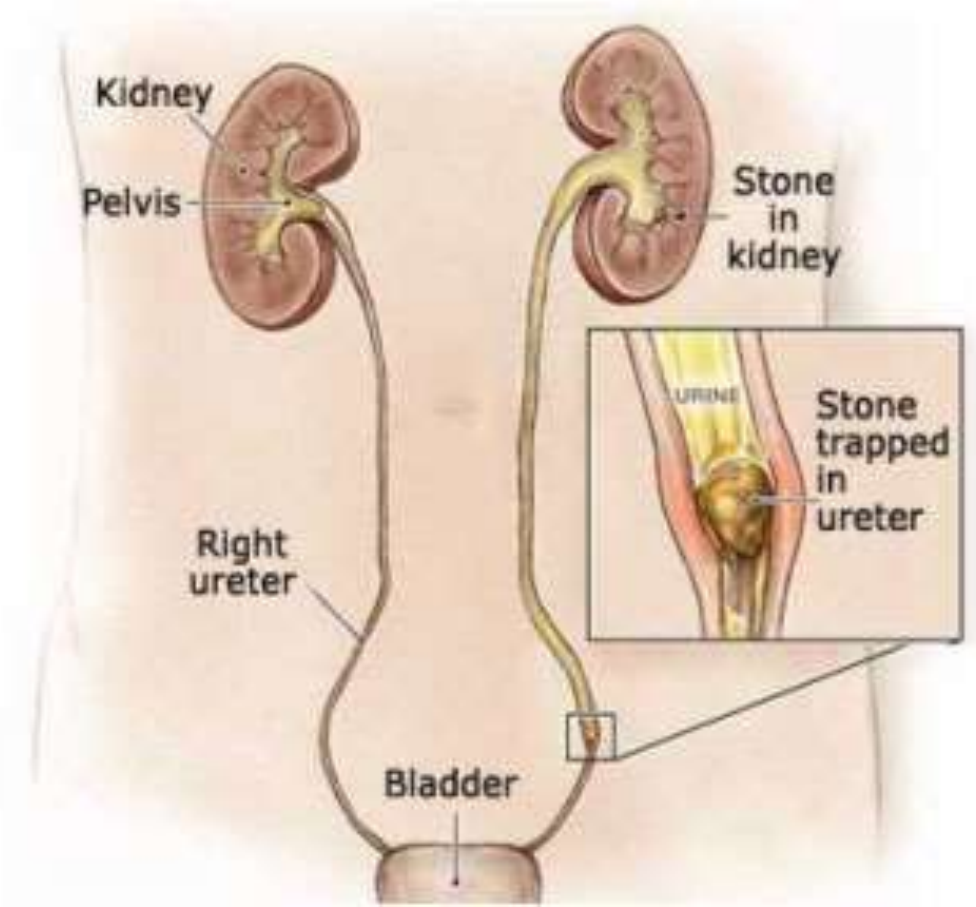
5-7mm : 50%

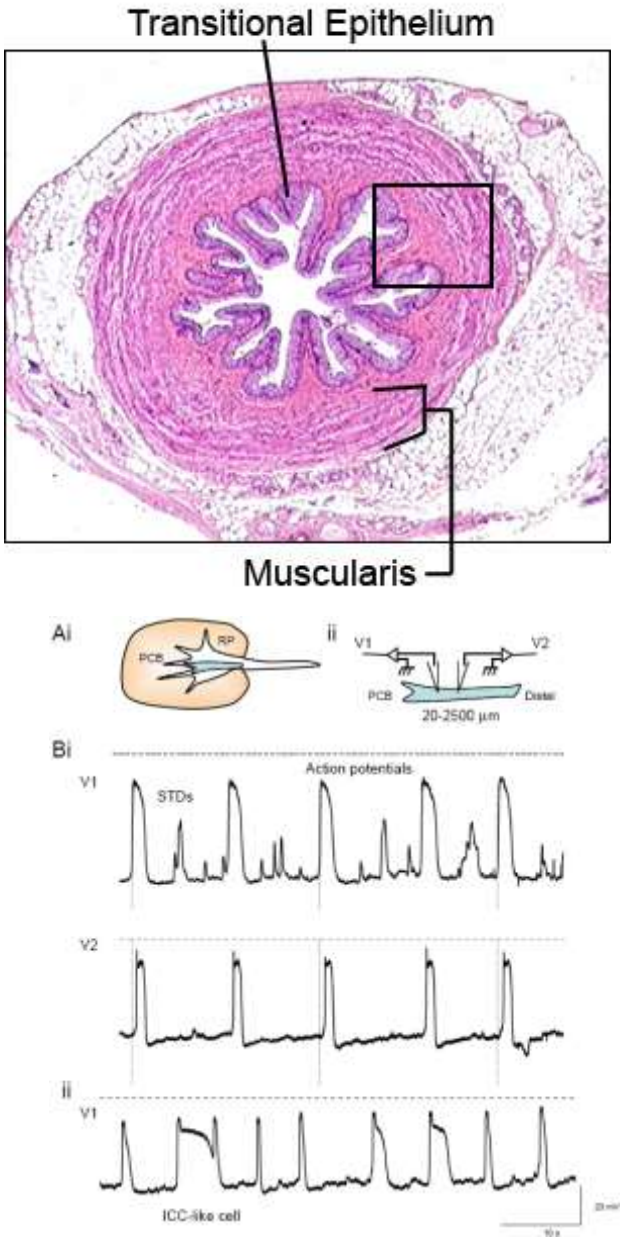
>7mm : <10%

(lithotritie EC = ondes de choc, ou urétérorénoscopie)

La colique néphrétique

Symptôme cardinal = douleur intense





La colique néphrétique

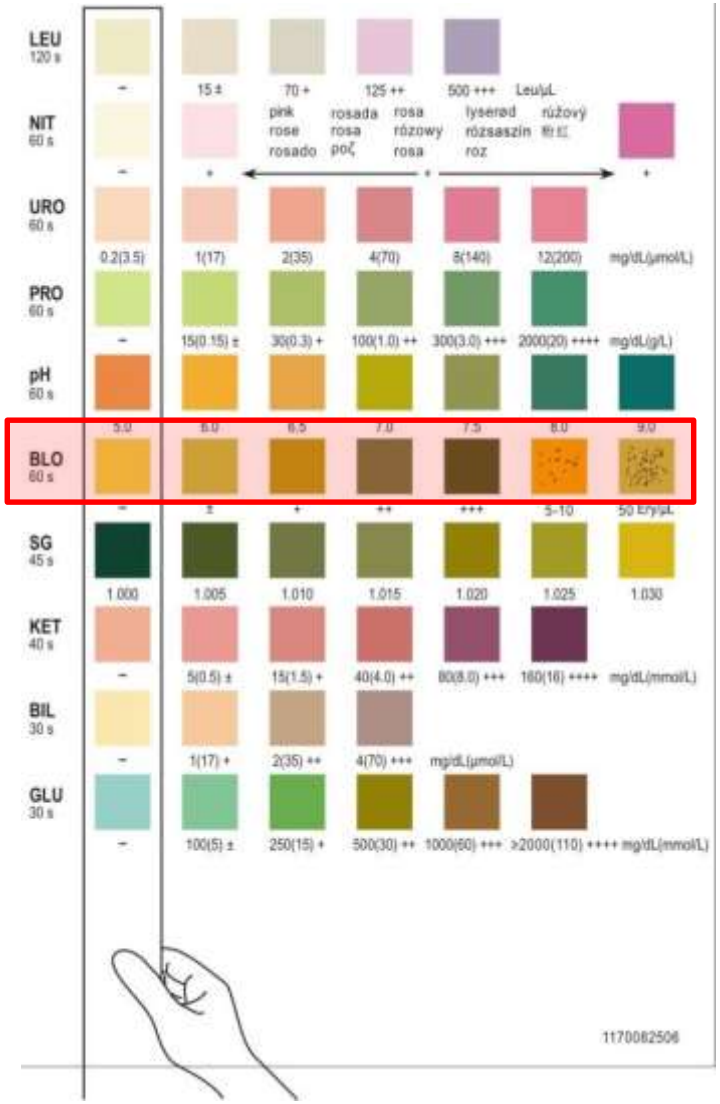
Présentation clinique de la colique néphrétique

- Douleur typique, en vague («colique»), très intense
- Localisation des douleurs selon position du calcul
- Agitation, pas de position antalgique : « le patient souffrant d'une colique néphrétique est frénétique»
- Macrohématurie
- Nausées, vomissements (50% des patients)
- Si compliquée d'une infection = pyélonéphrite obstructive = urgence médicale



La colique néphrétique

Diagnostic





La colique néphrétique



Brisbane et al. Nat Rev Urol. 2016

La colique néphrétique

Table 1 | **Comparison of different imaging modalities for kidney stones**

Imaging modality	Sensitivity* (%)	Specificity* (%)	Radiation exposure (mSv)[25]	Cost multiple relative to that of KUB[25]
CT	95 (REF. 12)	98 (REF. 12)	10.0	10
Low-dose CT	95 (REF. 12)	97 (REF. 12)	~3.0	10
Ultrasonography	84 (REF. 25)	53 (REF. 25)	None	5
KUB	57 (REF. 25)	76 (REF. 25)	0.7	1
MRI	82 (REF. 25)	98 (REF. 25)	None	30

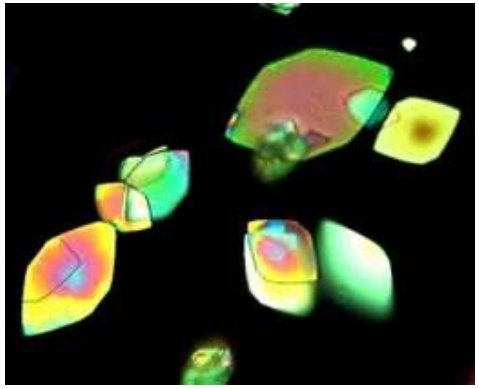
KUB, kidney, ureters, and bladder plain film. *Published sensitivity and specificity vary widely in the literature for some modalities; therefore, these values are derived from values published by the American College of Radiography and American Urological Association, which have obtained them from pooled data analysis.

Brisbane et al. Nat Rev Urol. 2016

La colique néphrétique

Calculs radio-transparents

Acide urique



Médicaments



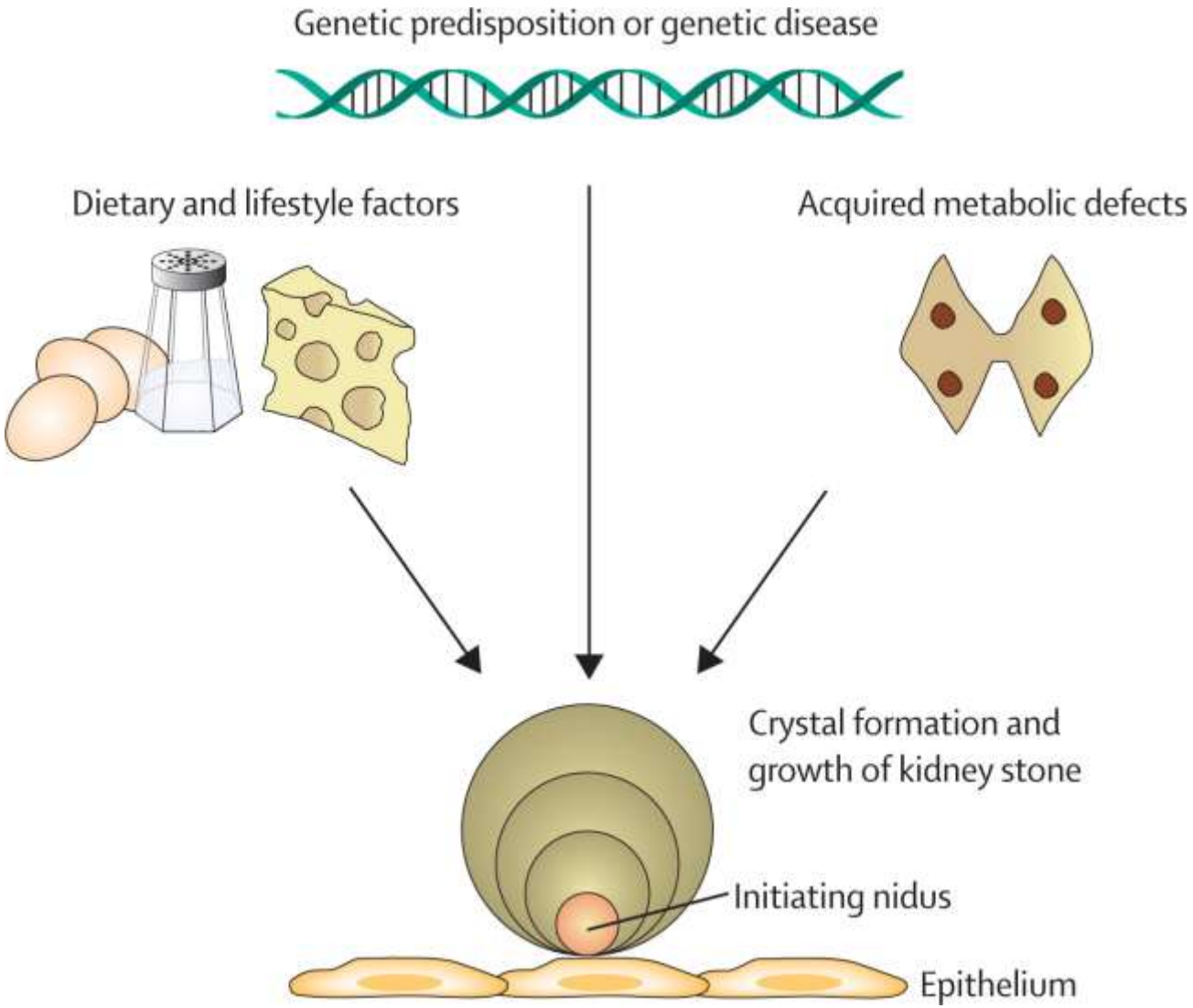


Cystine



2,8-dihydroxy-adénine (2,8-DHA)

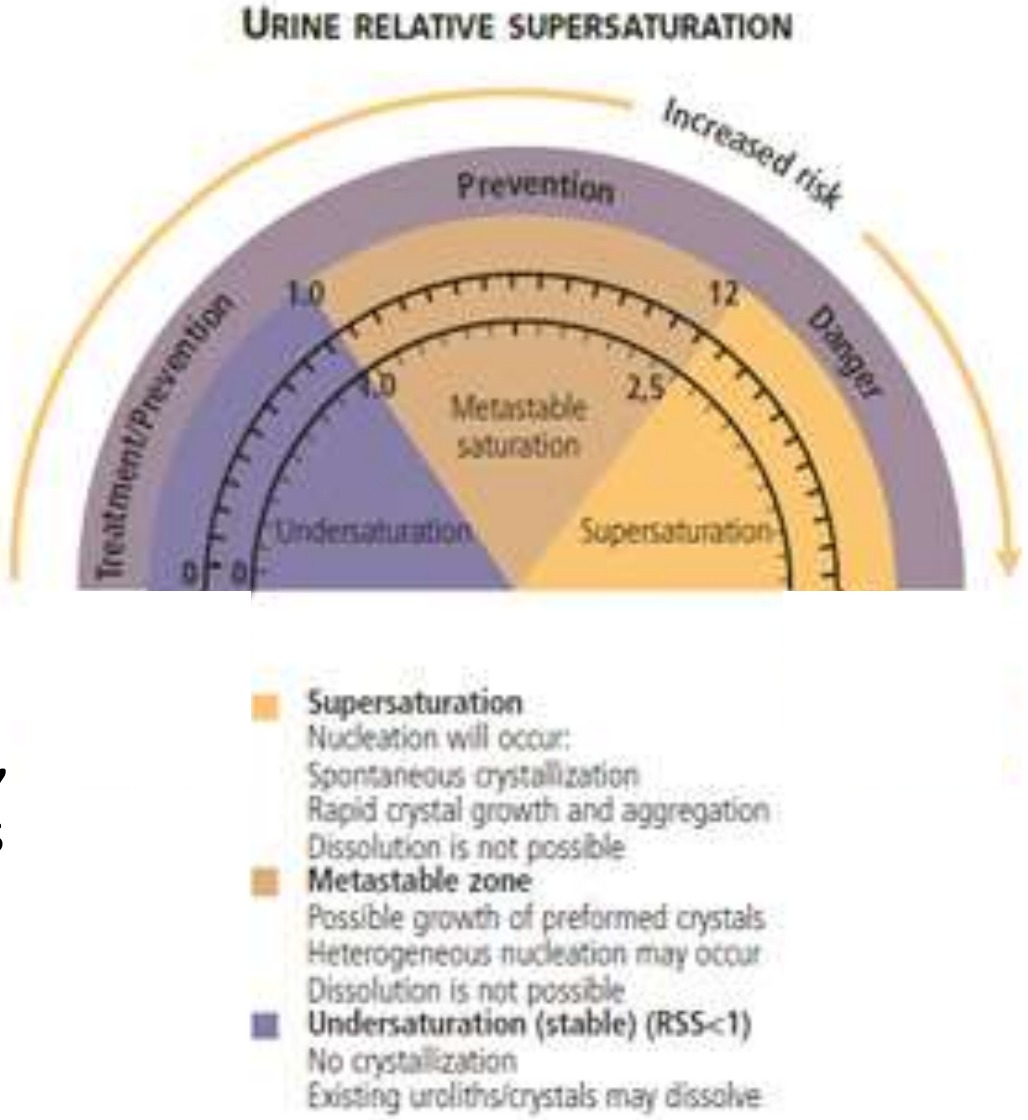
Physiopathologie (lithogenèse)



Physiopathologie (lithogenèse)

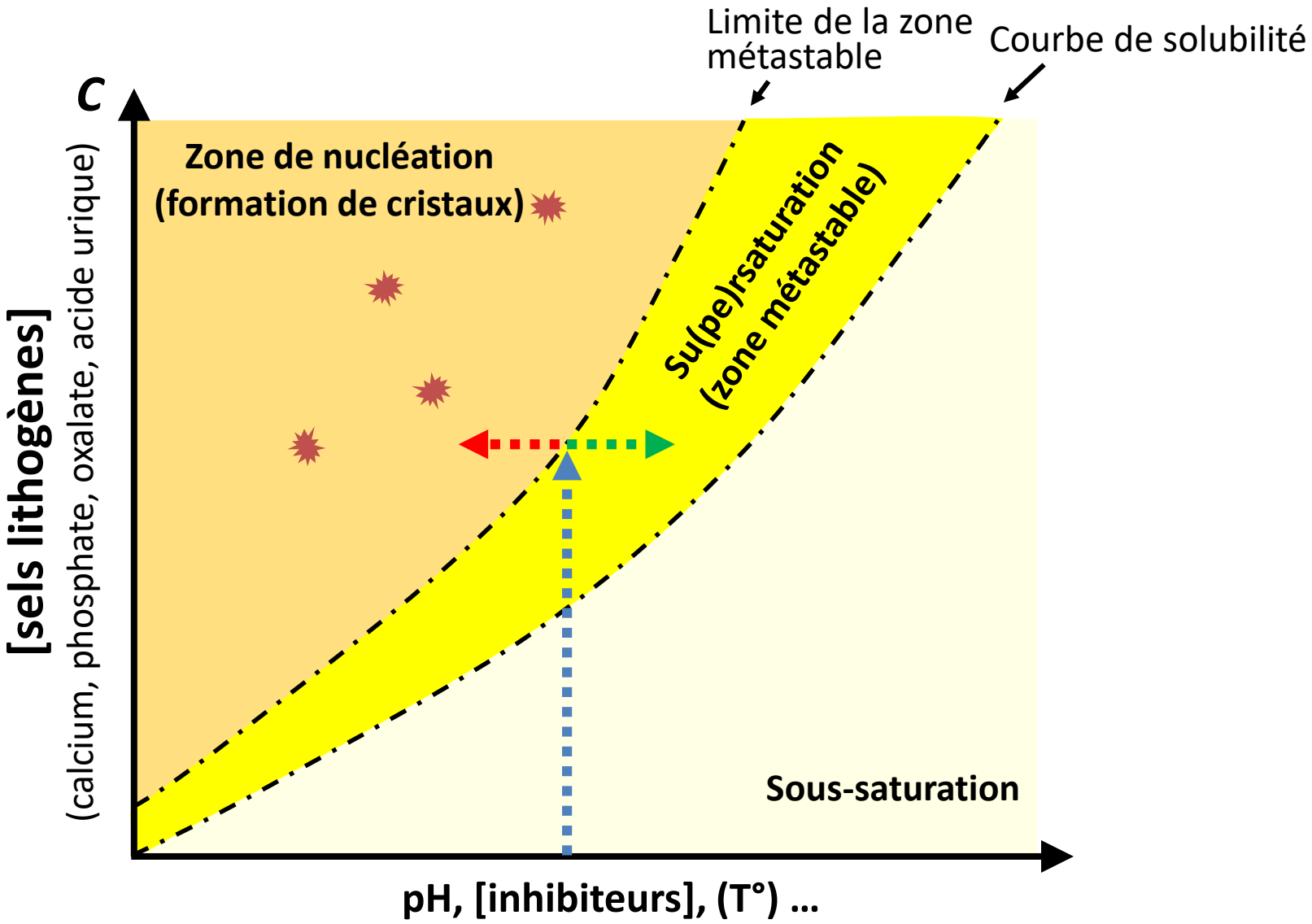
1) Su(pe)rsaturation, métastabilité et nucléation

- Urines : eau + nombreux électrolytes et sels
- Adaptation terrestre = capacité à retenir l'eau libre et éliminer les «déchets» dans un faible volume d'eau
- En condition physiologique, certains sels jusqu'à 4x plus concentrés que leur seuil de solubilité dans de l'eau



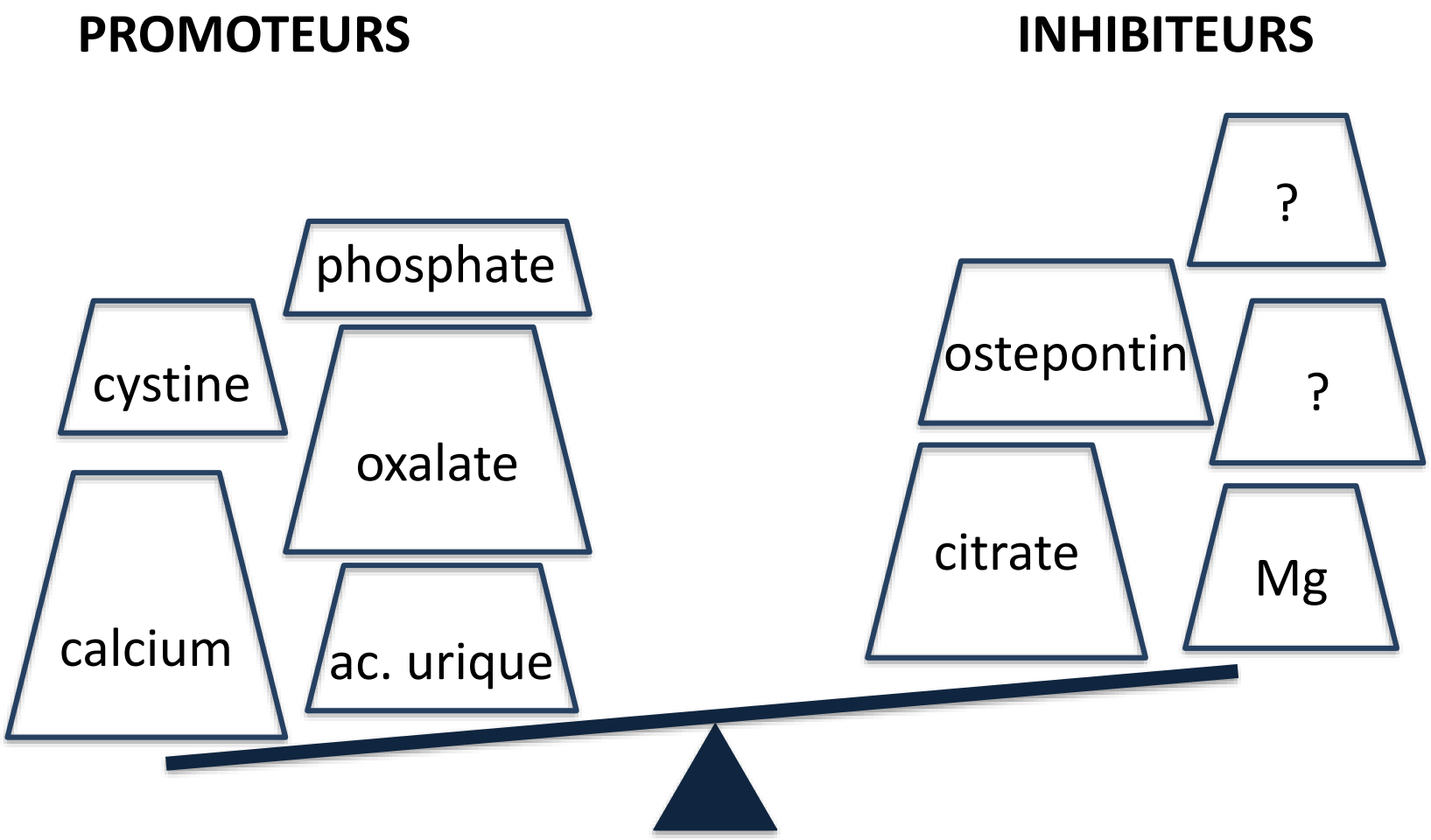
Physiopathologie (lithogenèse)

1) Su(pe)rsaturation, métastabilité et nucléation



Physiopathologie (lithogenèse)

2) Balance promoteurs-inhibiteurs de la cristallisation urinaire



Physiopathologie (lithogenèse)

2) Balance promoteurs-inhibiteurs de la cristallisation urinaire

Risque lithiasique =

rapport promoteurs / inhibiteurs cristallisation urinaire

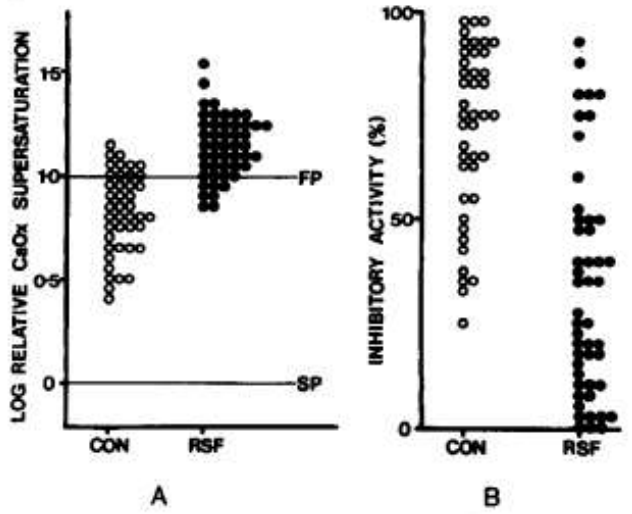


Figure 1. Log of Relative Calcium Oxalate (CaOx) Supersaturation Values (A) and Levels of Inhibitory Activity (B) in the Urine Samples of the Patients with Recurrent Stone Formation (RSF) and the Controls (CON).

The supersaturation values are plotted in relation to the formation (FP) and solubility (SP) products of calcium oxalate.

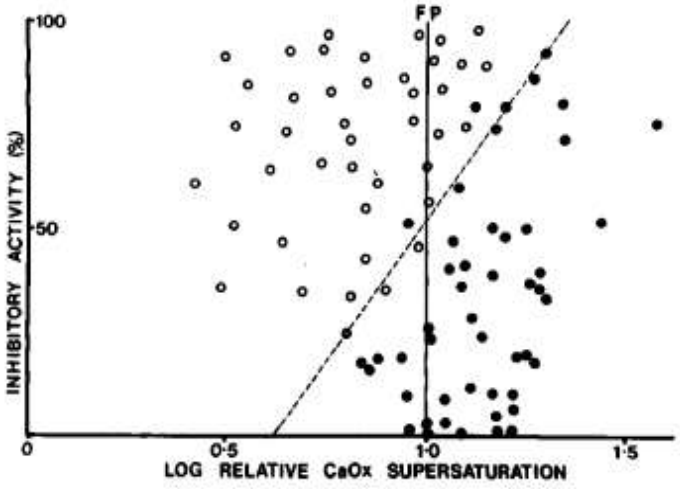


Figure 2. Scattergram of Inhibitory Activity Plotted against Log of Relative Calcium Oxalate (CaOx) Supersaturation in the Urine Samples of the Patients with Recurrent Stone Formation (●) and the Controls (○).

The full line represents the formation product (FP) of calcium oxalate, and the dotted line the calculated discriminant function.

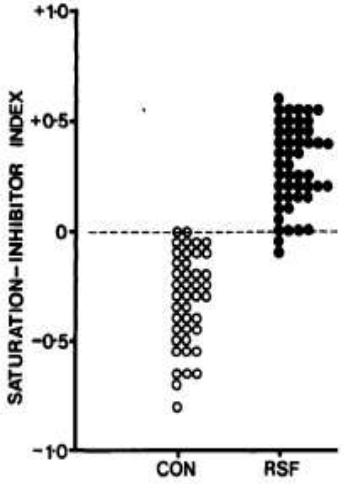
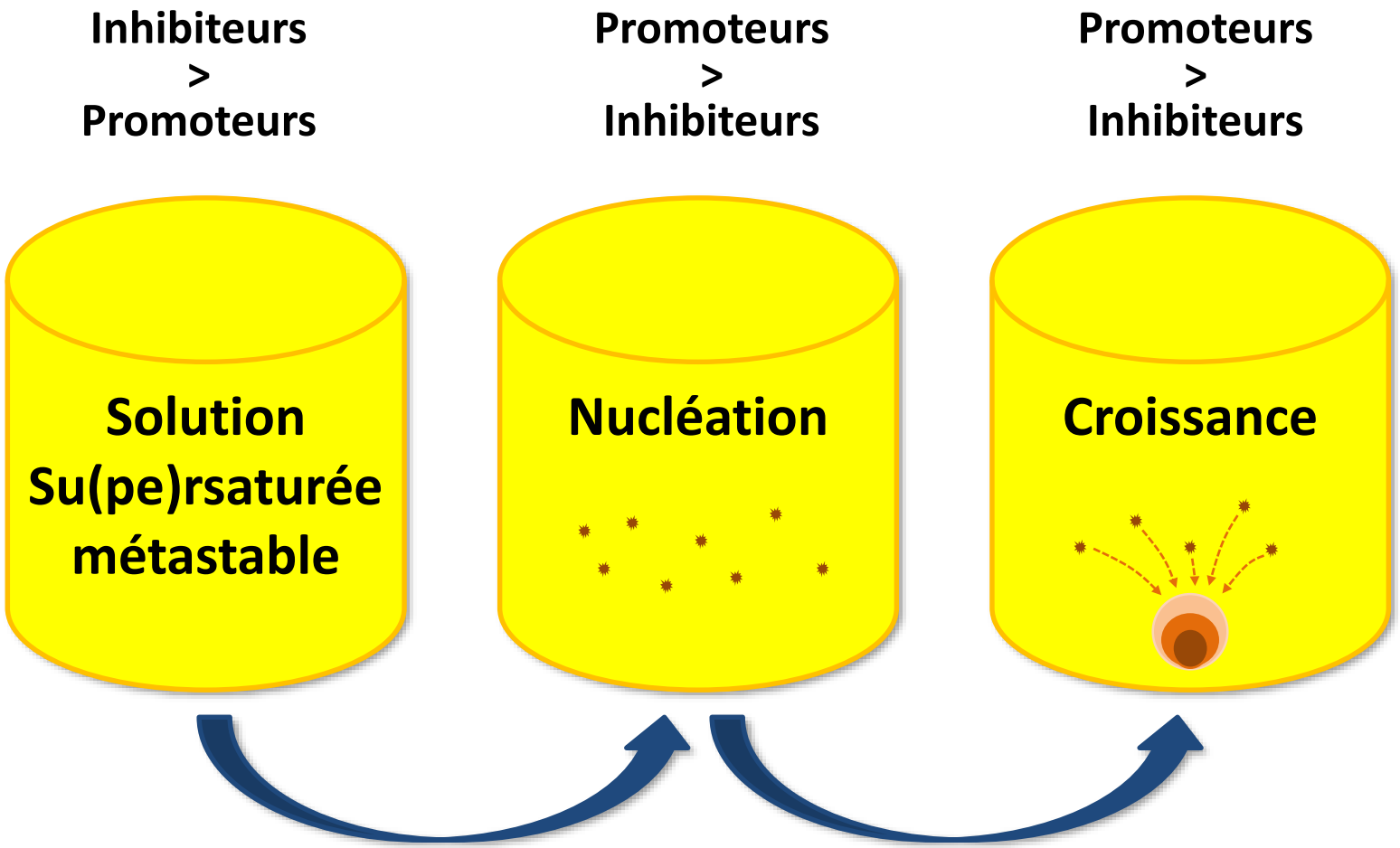


Figure 3. Saturation-Inhibition Indexes of the Patients with Recurrent Stone Formation (RSF) and the Controls (CON) in Relation to the Discriminant Line (------).

W. Robertson et al. NEJM 1976

Physiopathologie (lithogenèse)

2) Balance promoteurs-inhibiteurs de la cristallisation urinaire



Physiopathologie (lithogenèse)

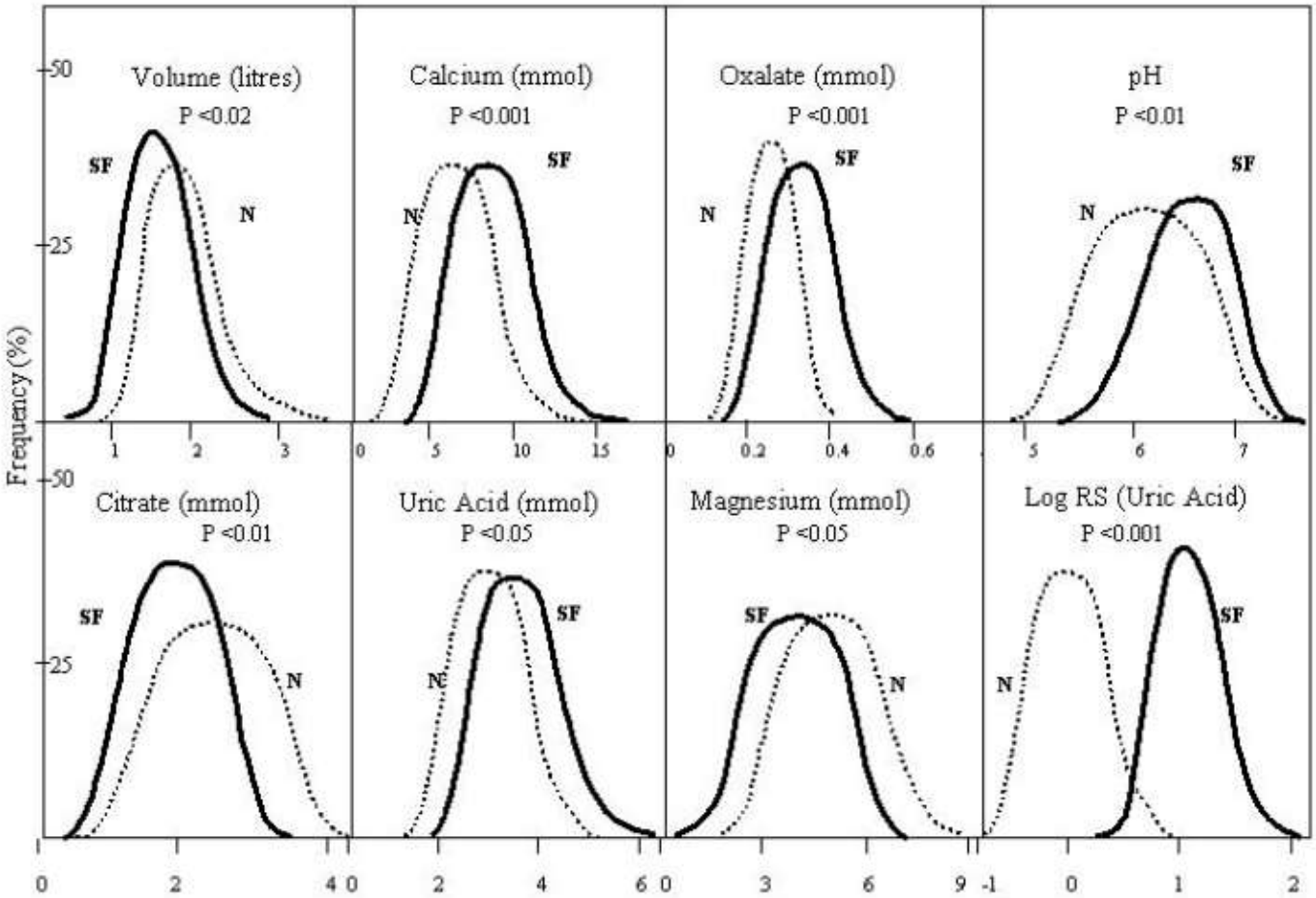


Figure 1. The smoothed frequency distributions of the urinary risk factors for calcium- and uric acid-containing stone-formation in 600 idiopathic stones-formers (SF) and 250 normal controls (N).

Robertson. Front Biosc 2003

Physiopathologie (lithogenèse)

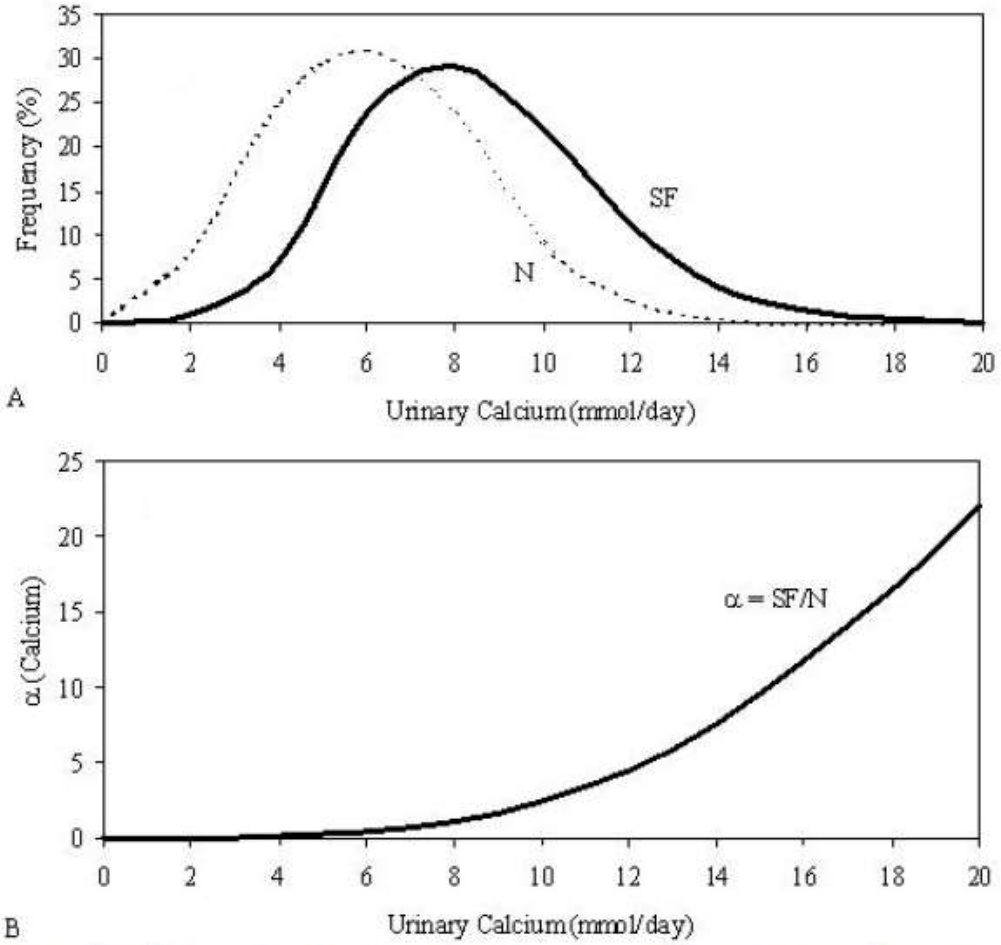


Figure 2. A: The frequency distributions of urinary calcium excretion in stone-formers (SF) and normal subjects (N) taken from Figure 1. B: The derivation of the "risk curve" for calcium (aCa) calculated from the ratio of SF/N at each level of urinary calcium.

Robertson. Front Biosc 2003

Physiopathologie (lithogenèse)

Probability of stone formation : PSF

$P_{SF}\ (UA) = a_{RS\ UA}/(1 + a_{RS\ UA})$

$P_{SF}\ (UA/CaOx) = (a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA}*a_{RS\ UA})/(1 + a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA}*a_{RS\ UA})$

$P_{SF}\ (CaOx) = (a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA})/(1 + a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA})$

$P_{SF}\ (CaOx/CaP) = (a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA}*a_{pH})/(1 + a_{Ca}*a_{Ox}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{UA}*a_{pH})$

$P_{SF}\ (CaP) = (a_{Ca}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{pH})/(1 + a_{Ca}*a_{Mg}*a_{Cit}*a_{pH})$

where

$a_{RS\ UA}$ = contribution from risk curve of urinary RS UA

= EXP(2.30258*(-6.698+9.942001*((8.59-(-0.4343*LN(0.76*EXP(-2.30258*pH)*(UA/(1000*V))/(1+294000*EXP(-2.30258*pH)*0.76))))/0.37)-2.345*(POWER(((8.59-(-0.4343*LN(0.76*EXP(-2.30258*pH)*(UA/(1000*V))/(1+294000*EXP(-2.30258*pH)*0.76))))/0.37))))

a_{Ca} = contribution from risk curve of urinary Ca

= EXP(2.30258*(-1.774+(0.276*Ca*1.5/V)-(0.0061(Ca*1.5/V)^2)))

a_{Ox} = contribution from risk curve of urinary Ox

= EXP(2.30258*(-1.0332+(1.7117*Ox*1.5/V)+(4.0949*(Ox*1.5/V)^2)))

a_{Mg} = contribution from risk curve of urinary Mg

= EXP(2.30258*(0.357-(0.069*Mg*1.5/V)-(0.00001314*(Mg*1.5/V)^2)))

a_{Cit} = contribution from risk curve of urinary Cit

= EXP(2.30258*(1.2983-(0.5072*Cit*1.5/V)+(0.0333*(Cit*1.5/V)^2)))

a_{UA} = contribution from risk curve of urinary UA

= EXP(2.30258*(-0.9931+(0.2654*UA*1.5/V)-(0.014*(UA*1.5/V)^2)))

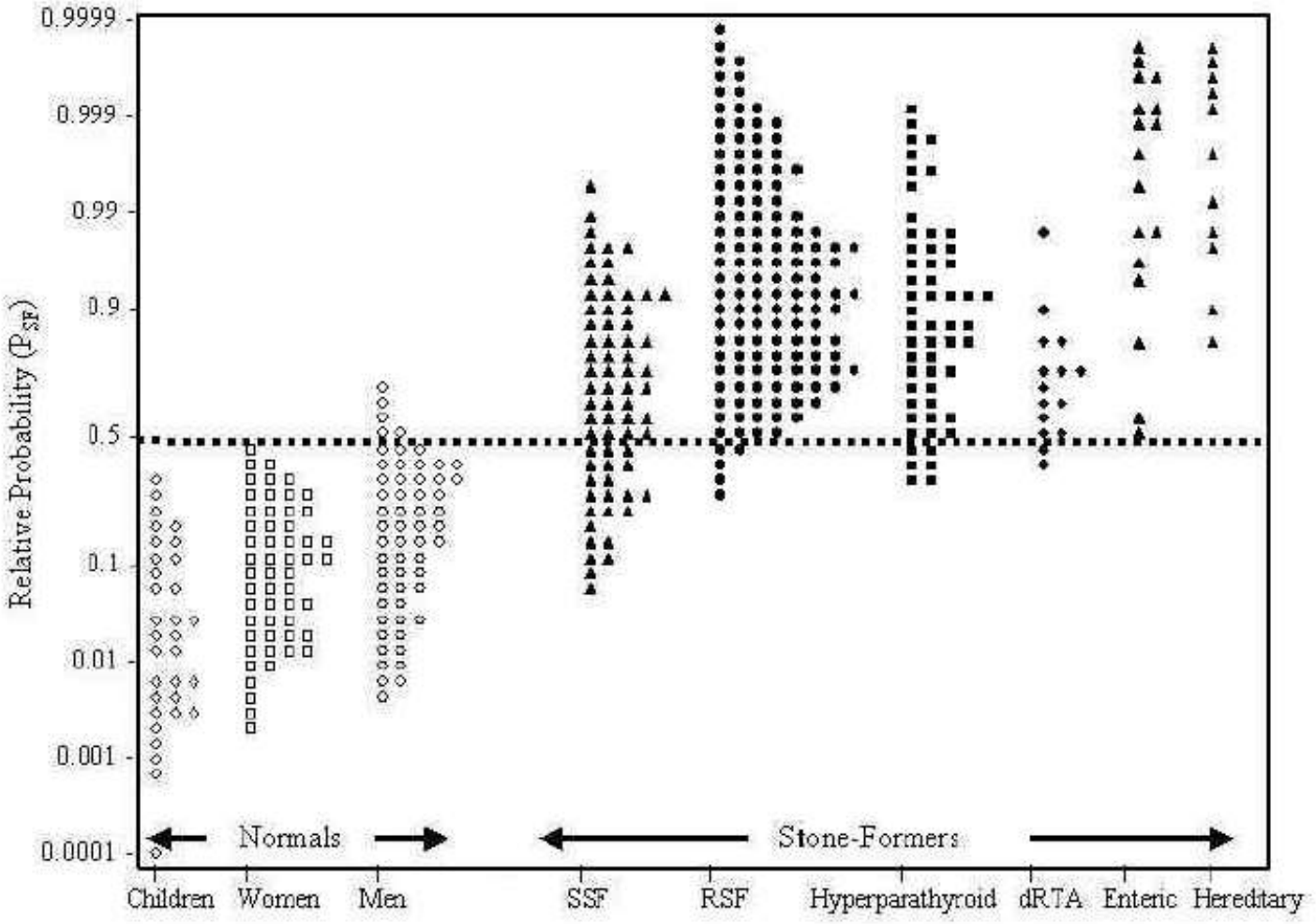
a_{pH} = contribution from risk curve of urinary pH

= EXP(2.30258*(-17.087+(4.551*pH)-(0.285*(pH)^2)))

Robertson. Front Biosc 2003

Physiopathologie (lithogenèse)

Probability of stone formation : PSF

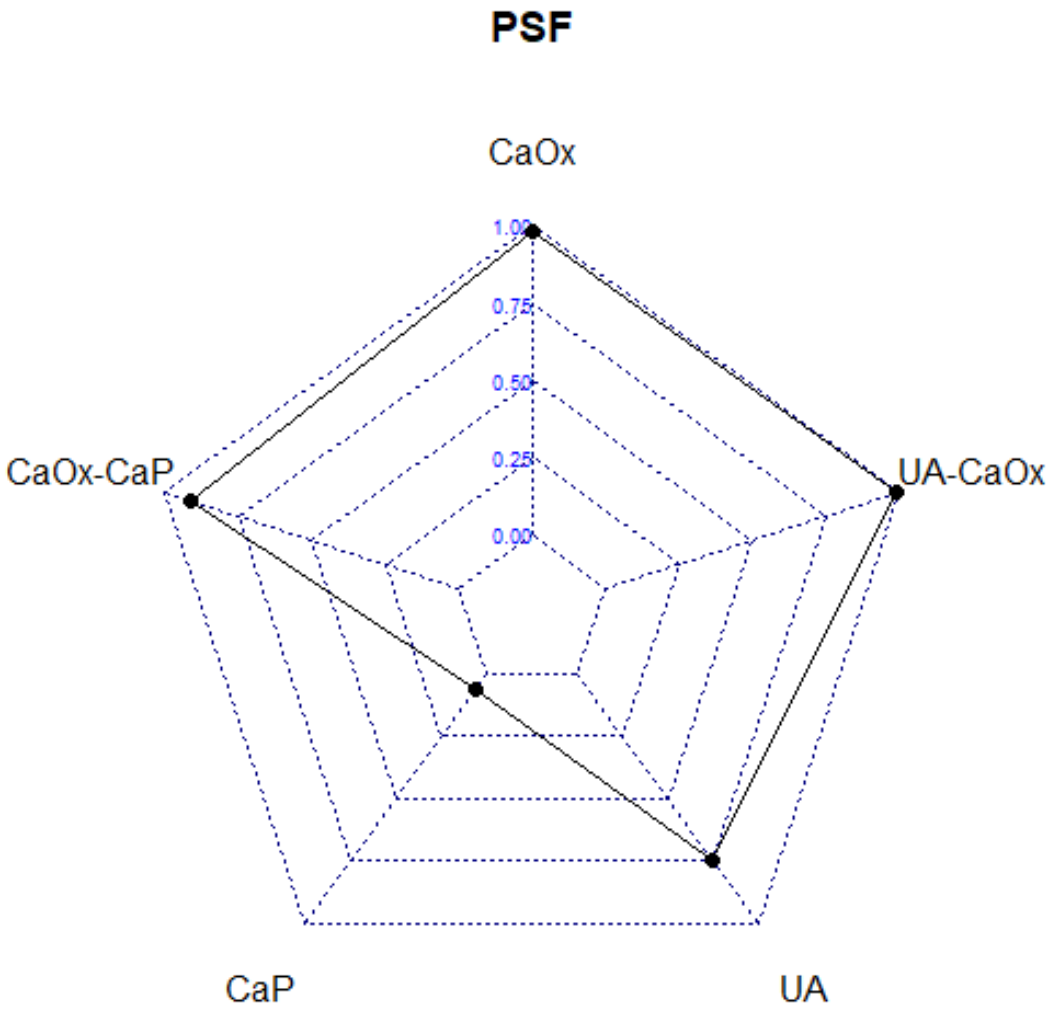


Robertson. Front Biosc 2003

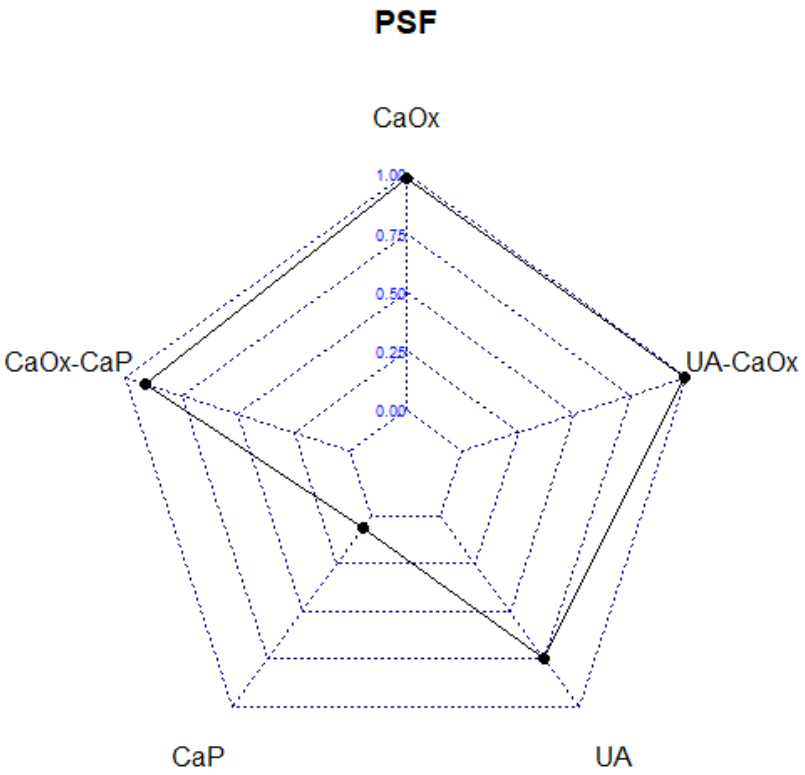
Physiopathologie (lithogenèse)

Récolte urinaire de 24h

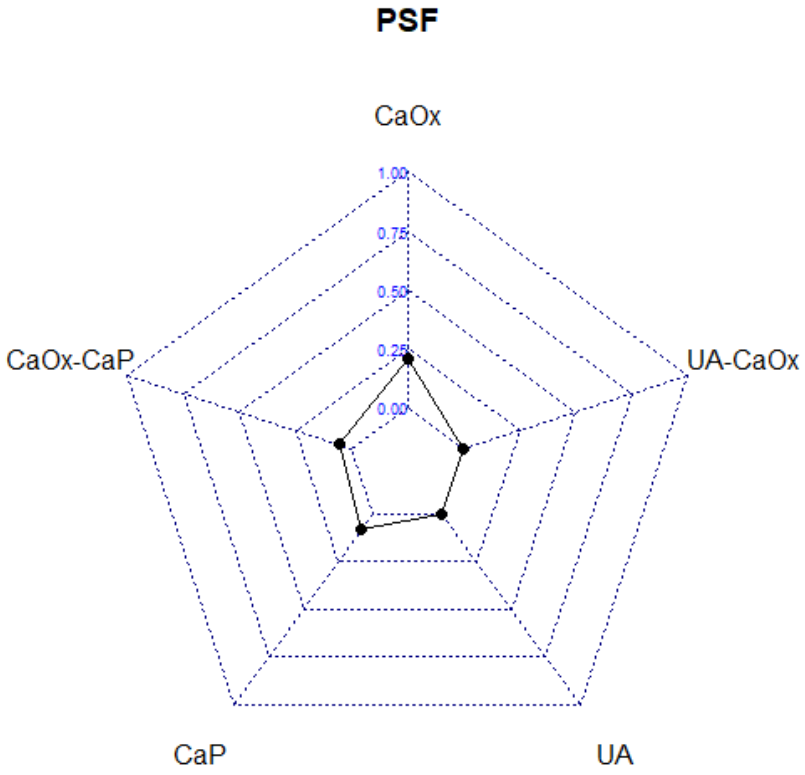
Volume	1000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h



Physiopathologie (lithogenèse)

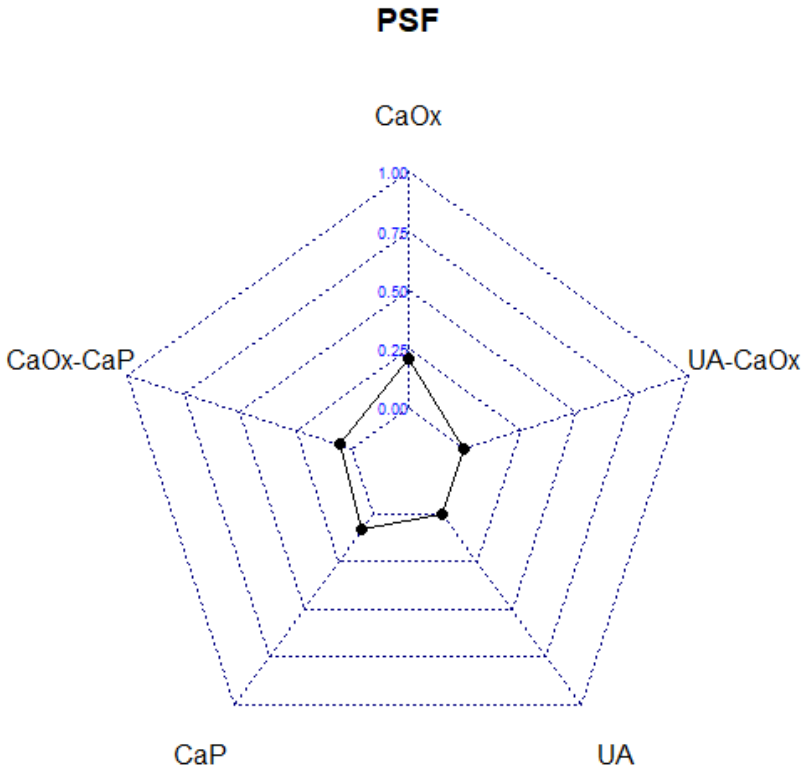


Volume	1000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h



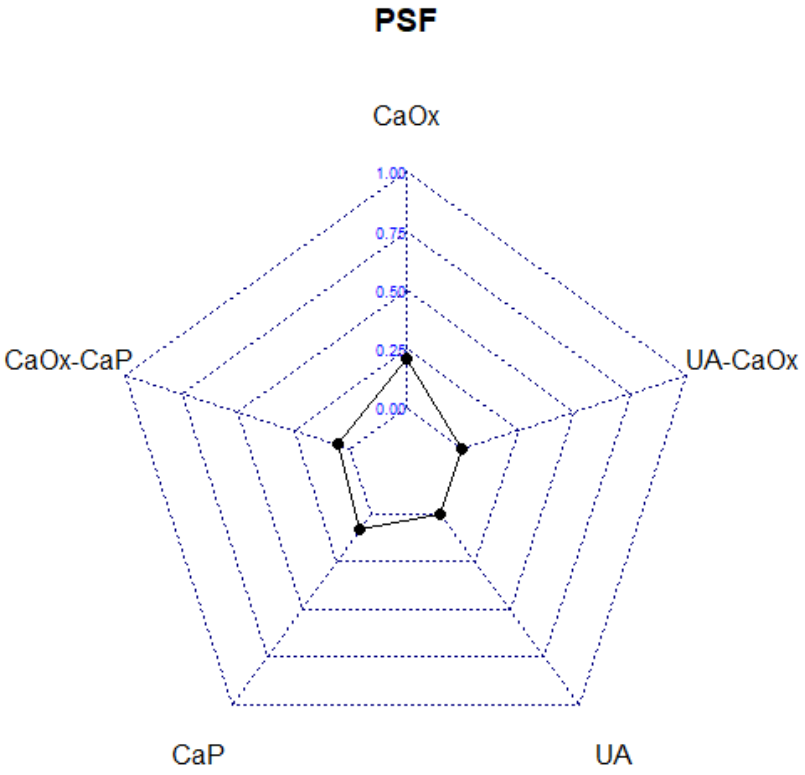
Volume	**2000 ml/24h**
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

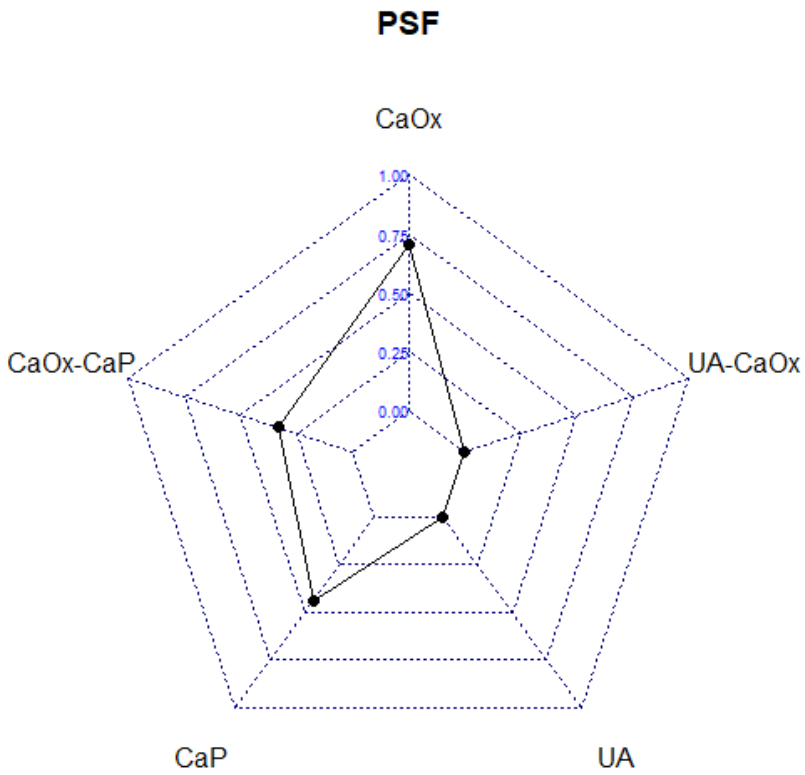


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

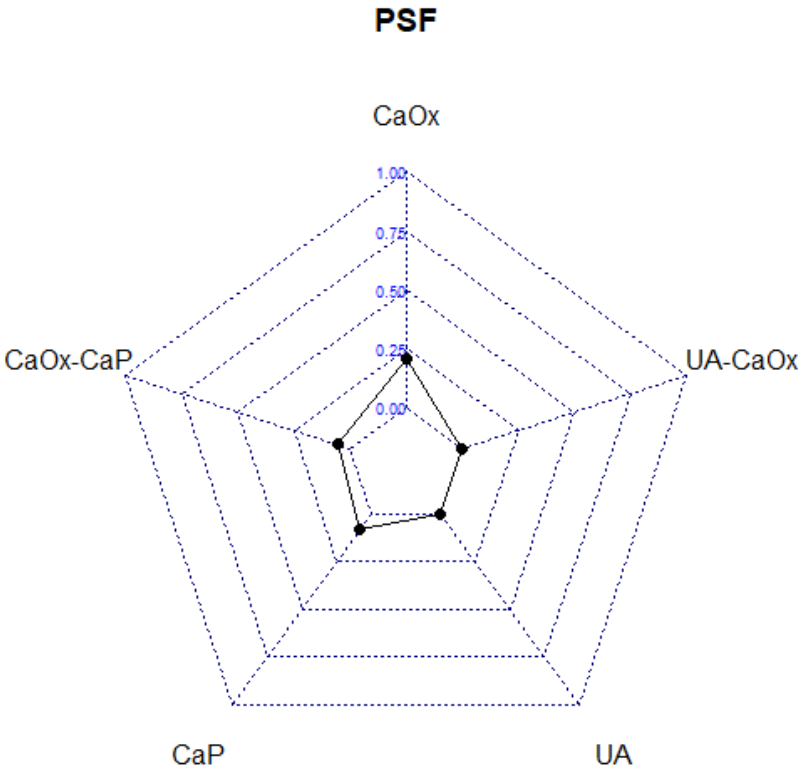


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

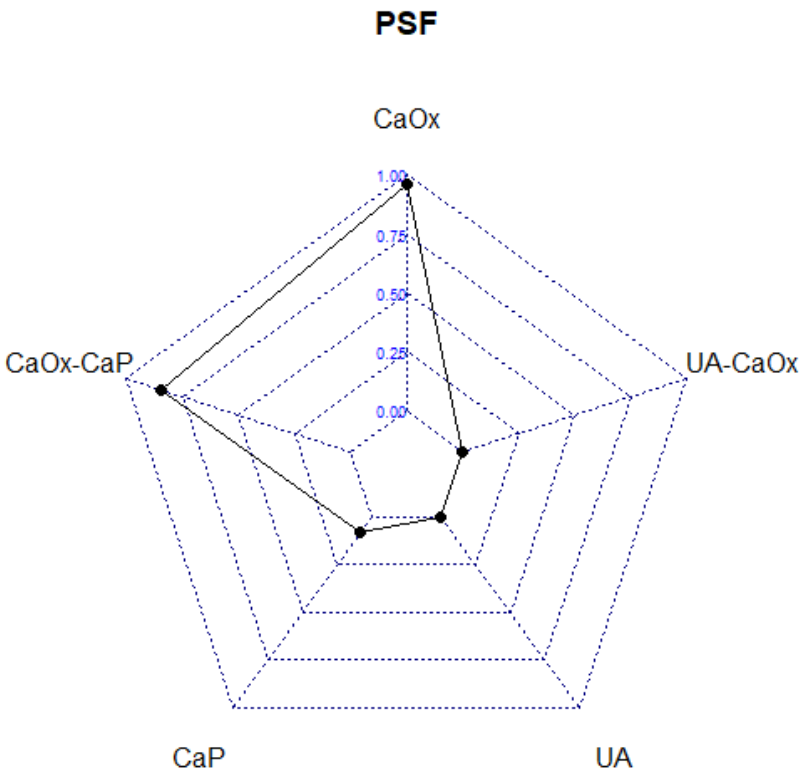


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	**10 mmol/24h**
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

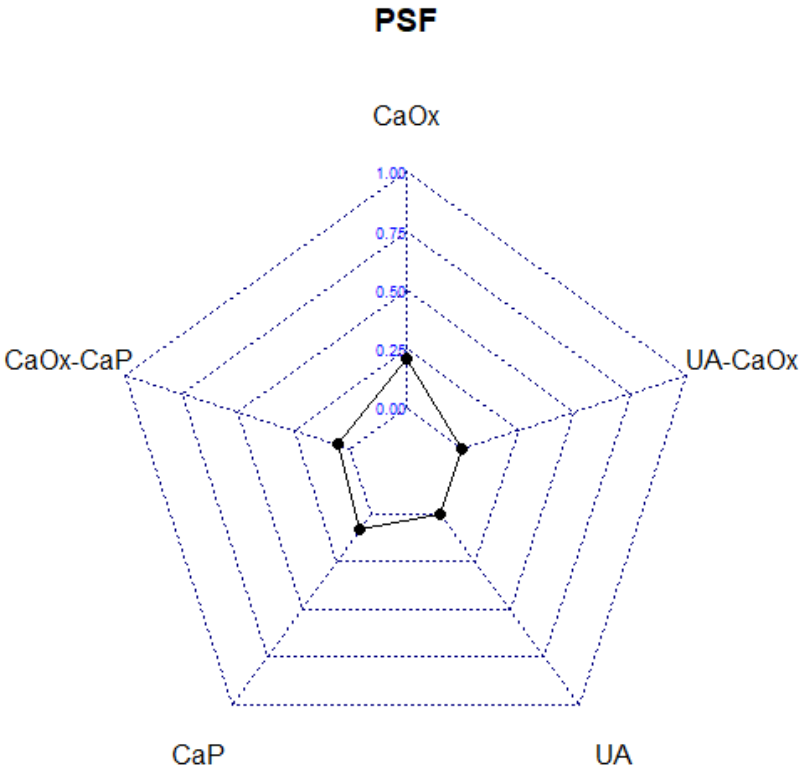


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

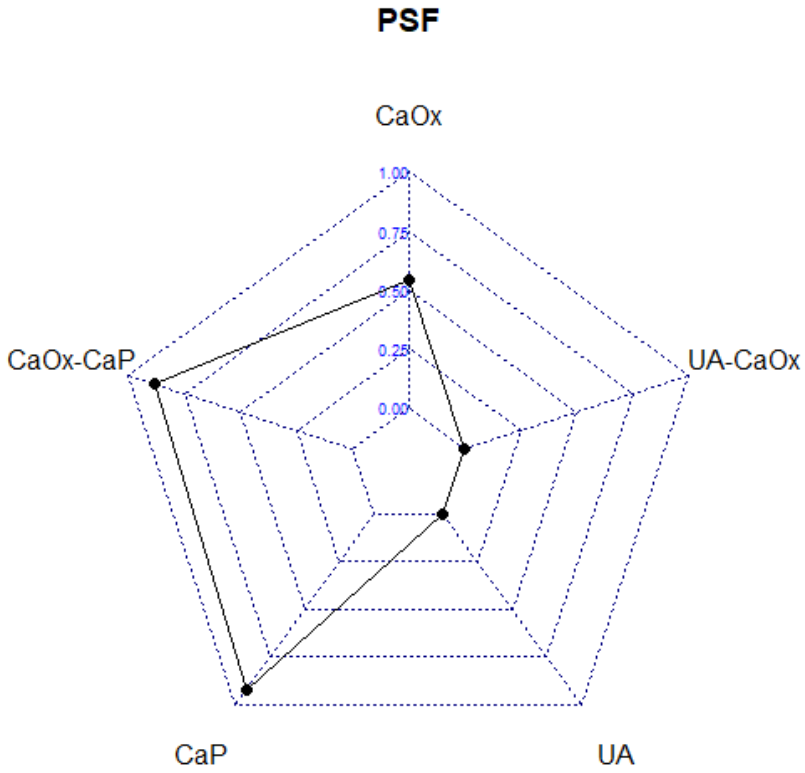


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	**800 umol/24h**
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

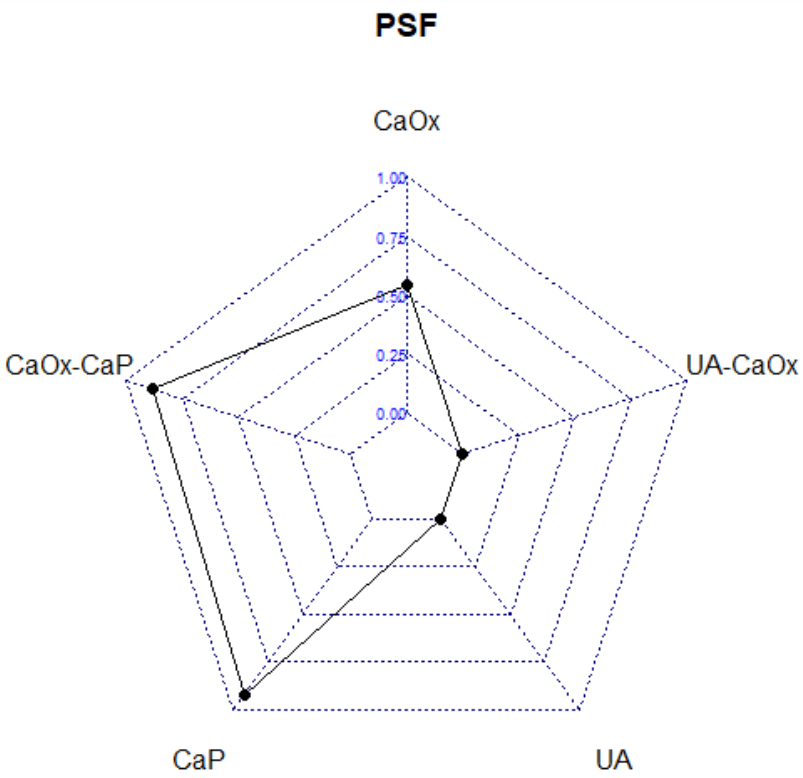


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

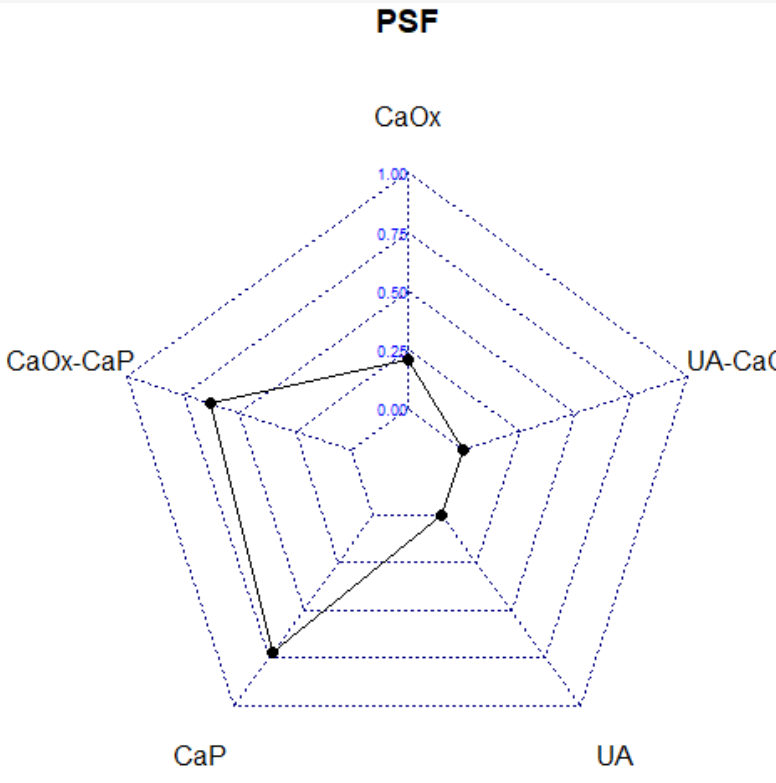


Volume	2000 ml/24h
pH	**7**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	**500 umol/24h**
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

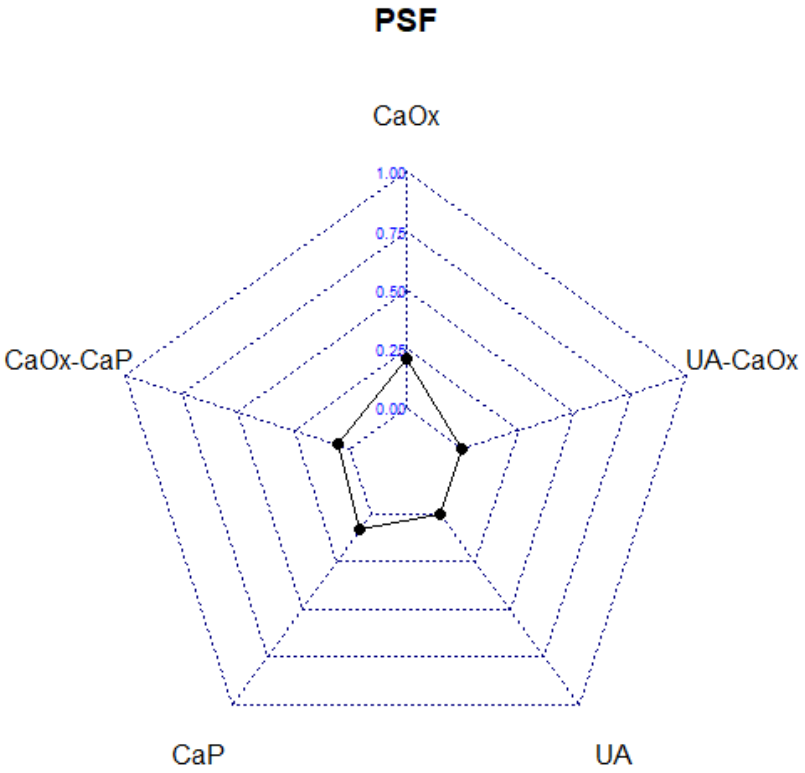


Volume	2000 ml/24h
pH	**7**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	**500 umol/24h**
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

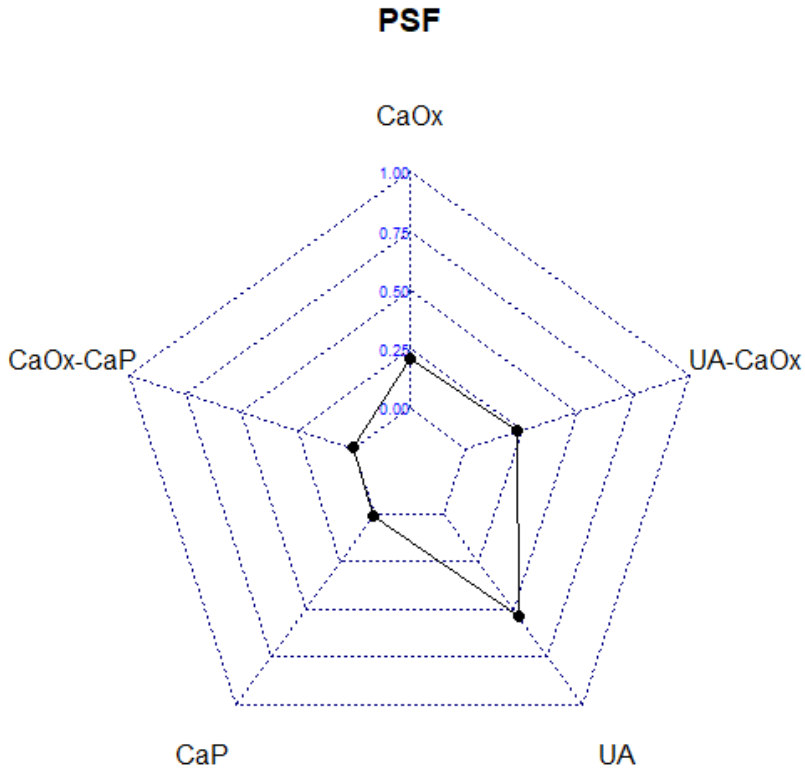


Volume	2000 ml/24h
pH	**7**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	**2500 umol/24h**
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)

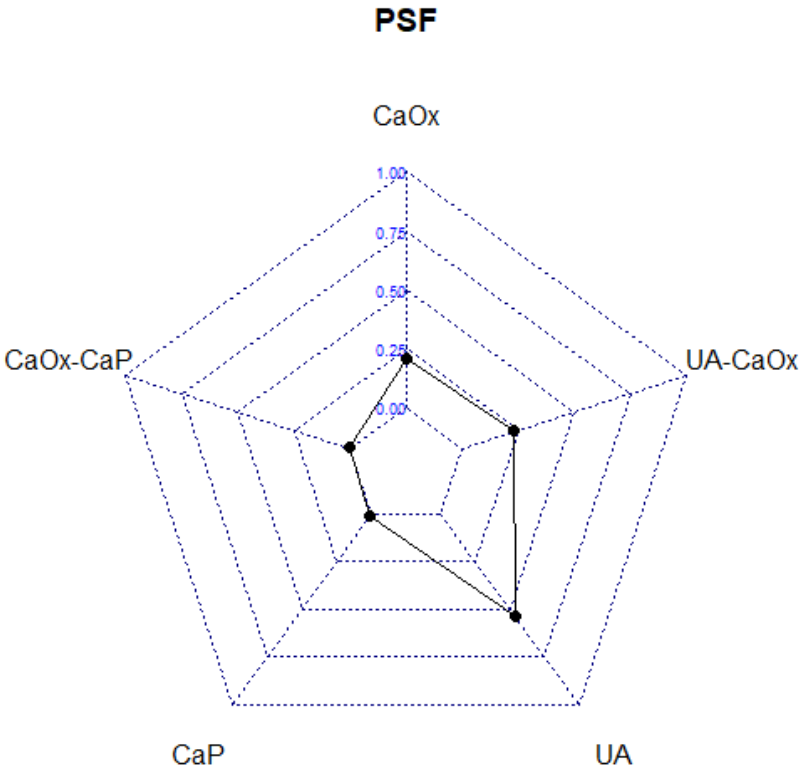


Volume	2000 ml/24h
pH	5.5
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

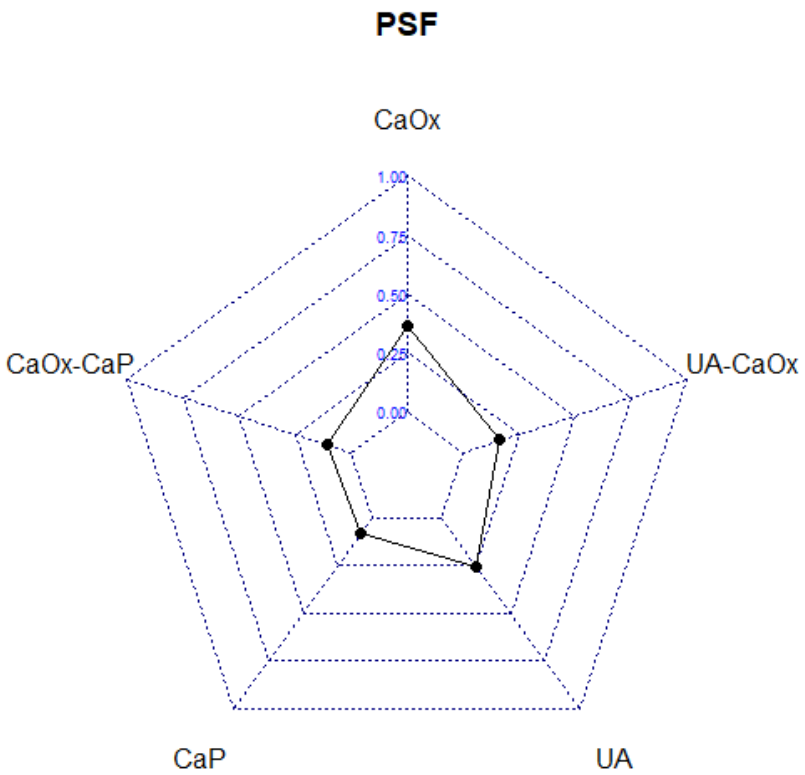


Volume	2000 ml/24h
pH	**4.8**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

Physiopathologie (lithogenèse)



Volume	2000 ml/24h
pH	**4.8**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	4 mmol/24h
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h



Volume	2000 ml/24h
pH	**5.5**
Calcium	4 mmol/24h
Acide urique	**7 mmol/24h**
Citrate	2500 umol/24h
Oxalate	400 umol/24h
Magnesium	4 mmol/24h

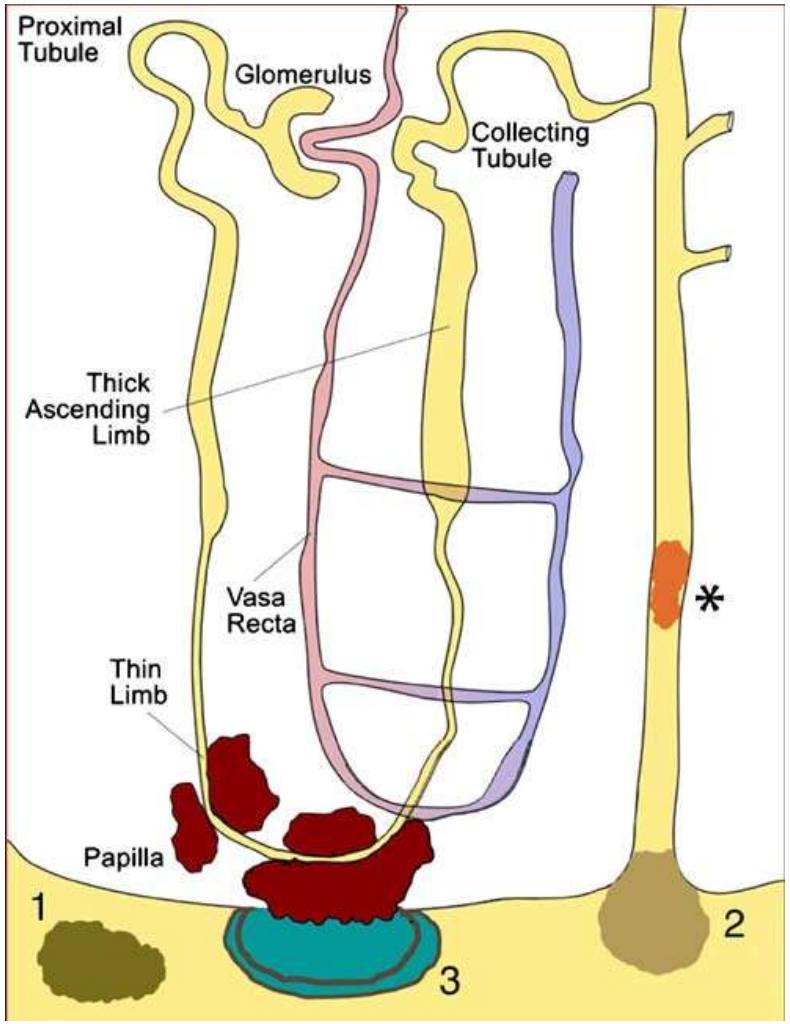
Physiopathologie (lithogenèse)

3) Plaque de Randall et autres modèles

- Nucléation / formation de cristaux = insuffisant pour former un calcul
- Nécessité d'un site d'agrégation = **nidus**

3 modèles

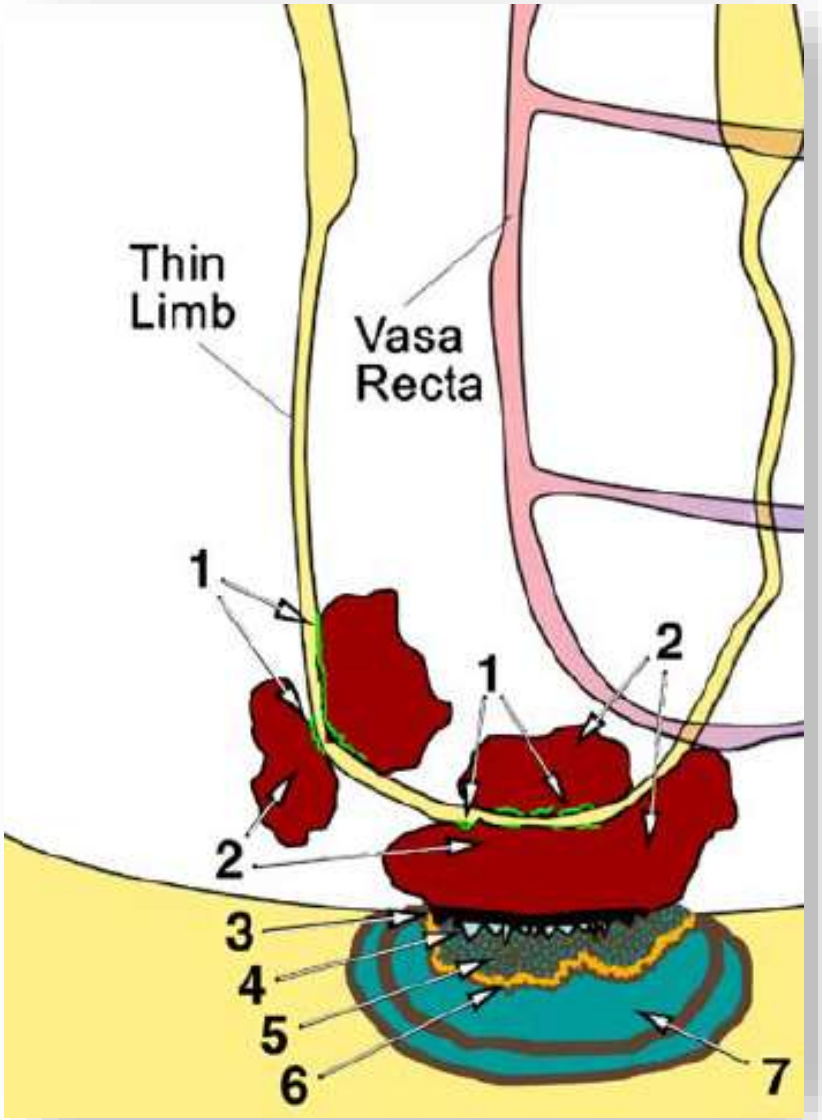
1) Particules libres (p. ex. cystine)
2) Bouchon luminal et adhérence à l'embouchure du canal de Bellini (p. ex. carbapatite)
3) La plaque de Randall (majorité des calculs d'oxalate de Ca)

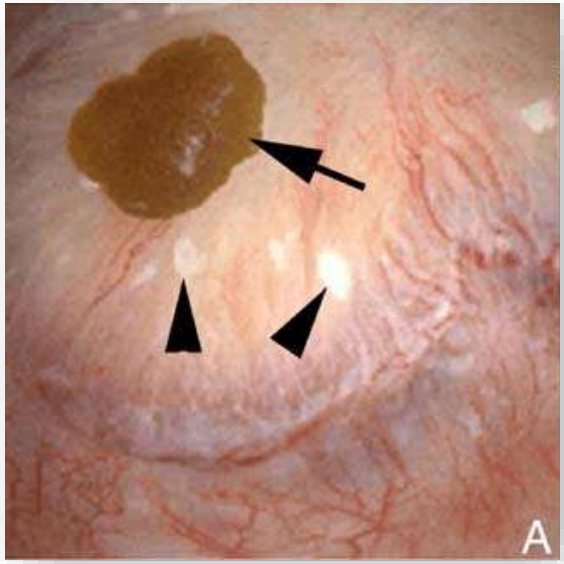


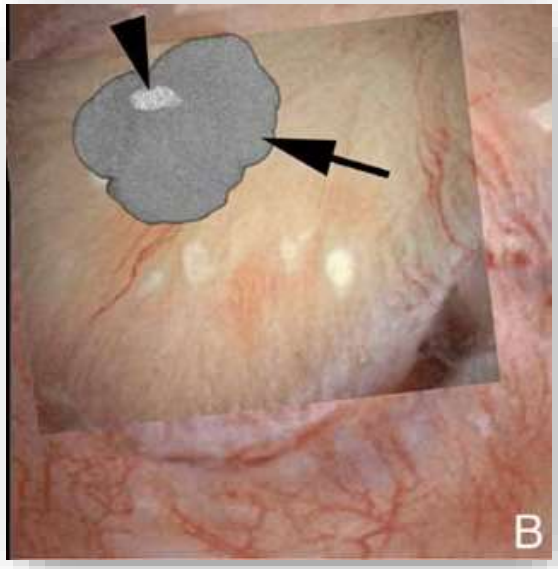
Andrew Evan. Pediatr Nephrol 2010

Physiopathologie (lithogenèse)

3) Plaque de Randall

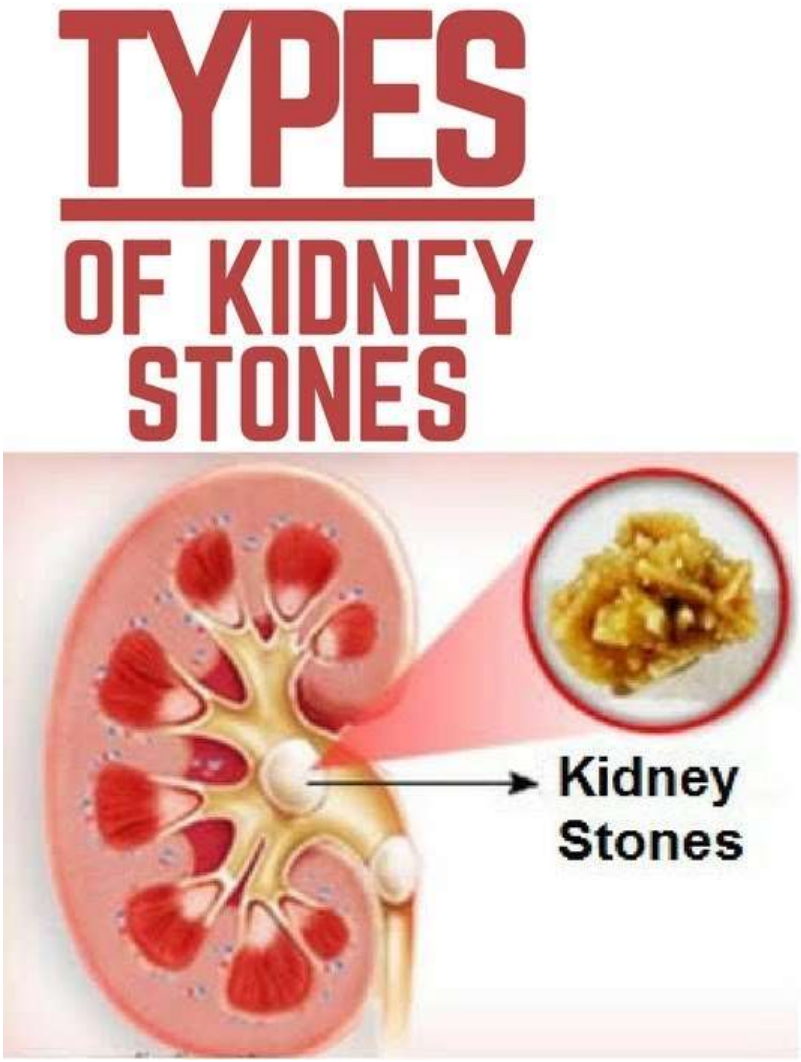






Andrew Evan. Pediatr Nephrol 2010

Formes chimiques et cristallines des lithiases





Agony



Pain



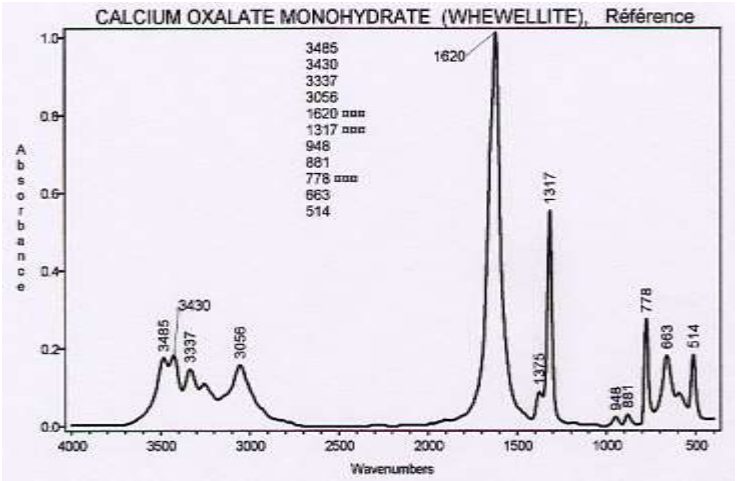
Misery

Formes chimiques et cristallines des lithiases

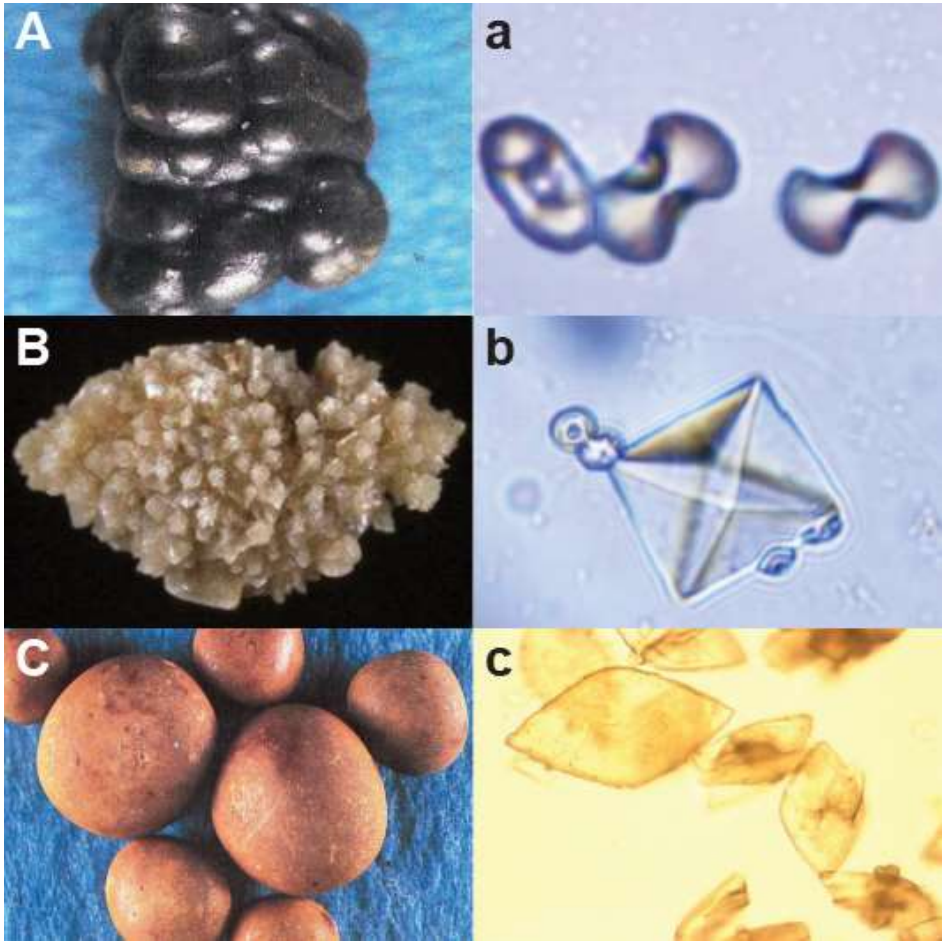
Analyse du calcul : utile ?

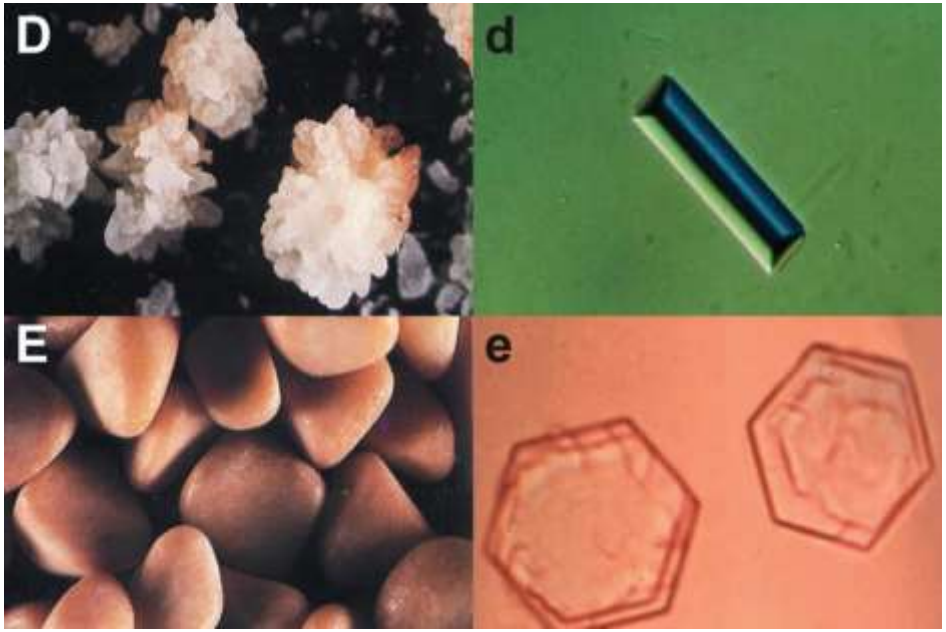
- essentielle pour un diagnostic et une prise en charge correcte
- pièce histologique
- aspect macroscopique, composition séquentielle du noyau vers la surface
- classification en 7 types , 22 sous-types (selon Daudon)
- spectrophotométrie infrarouge (identification cristalline précise)





Formes chimiques et cristallines des lithiases





Ernandez et al. RMS 2013

Formes chimiques et cristallines des lithiases

PHOSPHATIQUE

CALCIQUE

TYPE I 55%
WHEWELLITE



OXALATE DE CALCIUM **MONO** HYDRATÉ



- Hyperoxalurie
- Faible rapport Calcium/Oxalate
- Rein en éponge
- Plaques de Randall
- Stase urinaire

TYPE II 18%
WEDDELLITE



OXALATE DE CALCIUM **DI** HYDRATÉ



- Hypercalciurie
- Rapport élevé Calcium/Oxalate
- Plaques de Randall

NON CALCIQUE

TYPE III 8%
ACIDE URIQUE



ACIDE URIQUE



- Hyperuricosurie
- Faible pH urinaire
- Résistance à l'insuline / Diabète type 2
- Stase urinaire
- Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP)

TYPE IVc 4%
STRUVITE



PHOSPHATE AMMONIACO MAGNÉSIEN



- Infection liée à la production d'uréase par des micro-organismes
- La présence de Struvite signe toujours une infection à germes urasiques

CALCIQUE

TYPE IVd 3%
BRUSHITE



PHOSPHATE DI-CALCIQUE HYDRATÉ



- Hypercalciurie
- Hyperparathyroidie primaire

TYPE IVa 11%
CARBAPATITE



PHOSPHATE DE CALCIUM



- Hypercalciurie
- Infection urinaire
- Rein en éponge



Acidose tubulaire rénale et syndrome de Sjögren

ACIDES AMINÉS

TYPE V <1%
CYSTINE



L-CYSTINE



- Cystinurie (maladie autosomique récessive)

TYPES IC & IE

Marqueur d'hyperoxalurie sévère, génétique ou entérique.
• Aspect bourgeonnant
• Très clair



Oxalate

Calcium

Fructose

Infectieux

Fuite de phosphate

Génétique

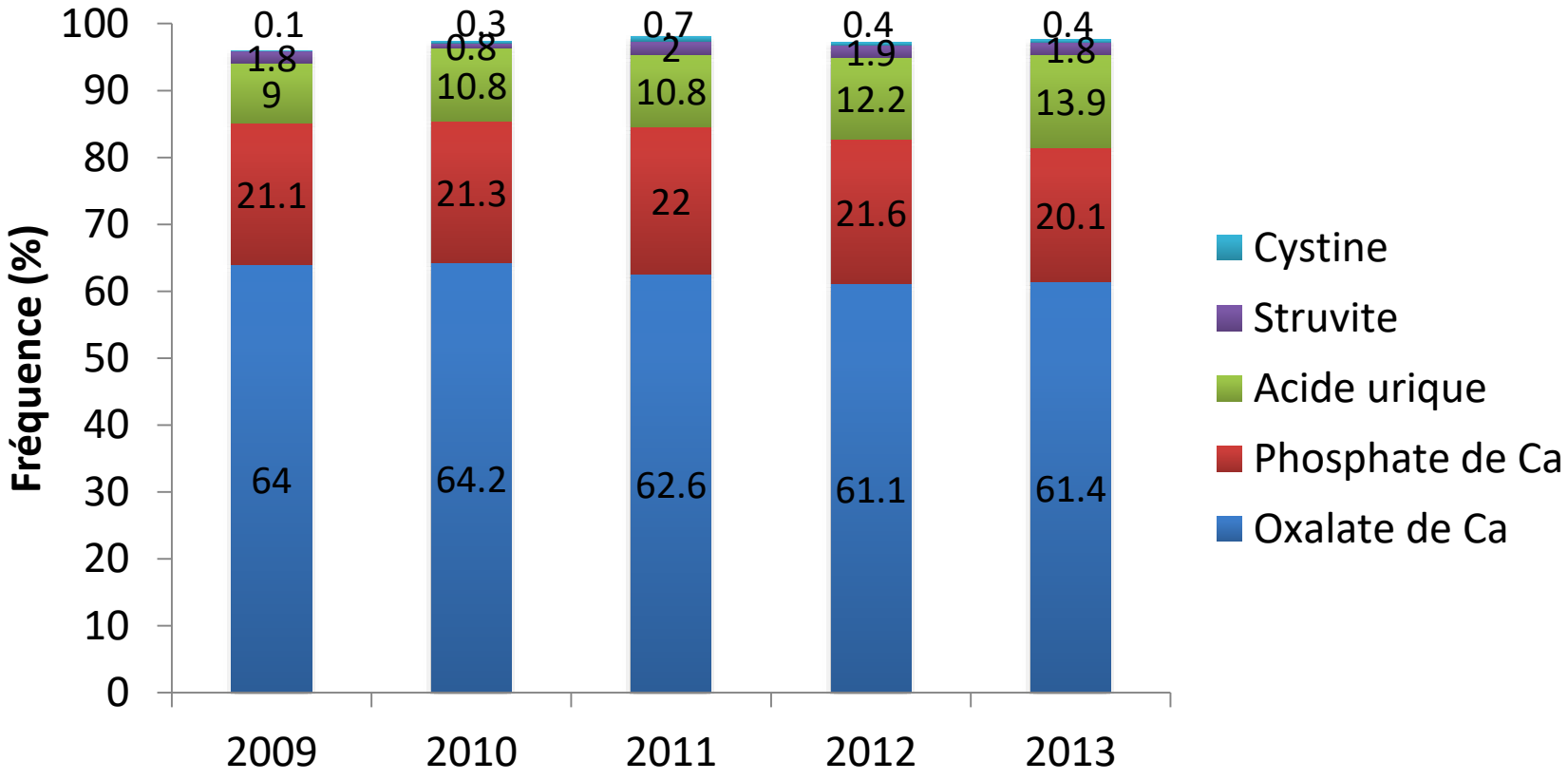
PORGÈS A LE PLAISIR DE VOUS OFFRIR CE POSTER

AUTEURS : DR MICHEL DAUDON, PR JEAN PHILIPPE HAYMANN ET PR OLIVIER TRAXER.

Le logo coloplast est une marque enregistrée par Coloplast A/S, DK – 3050 Humlebeak. Ref: 19560. Octobre2014

Formes chimiques et cristallines des lithiases

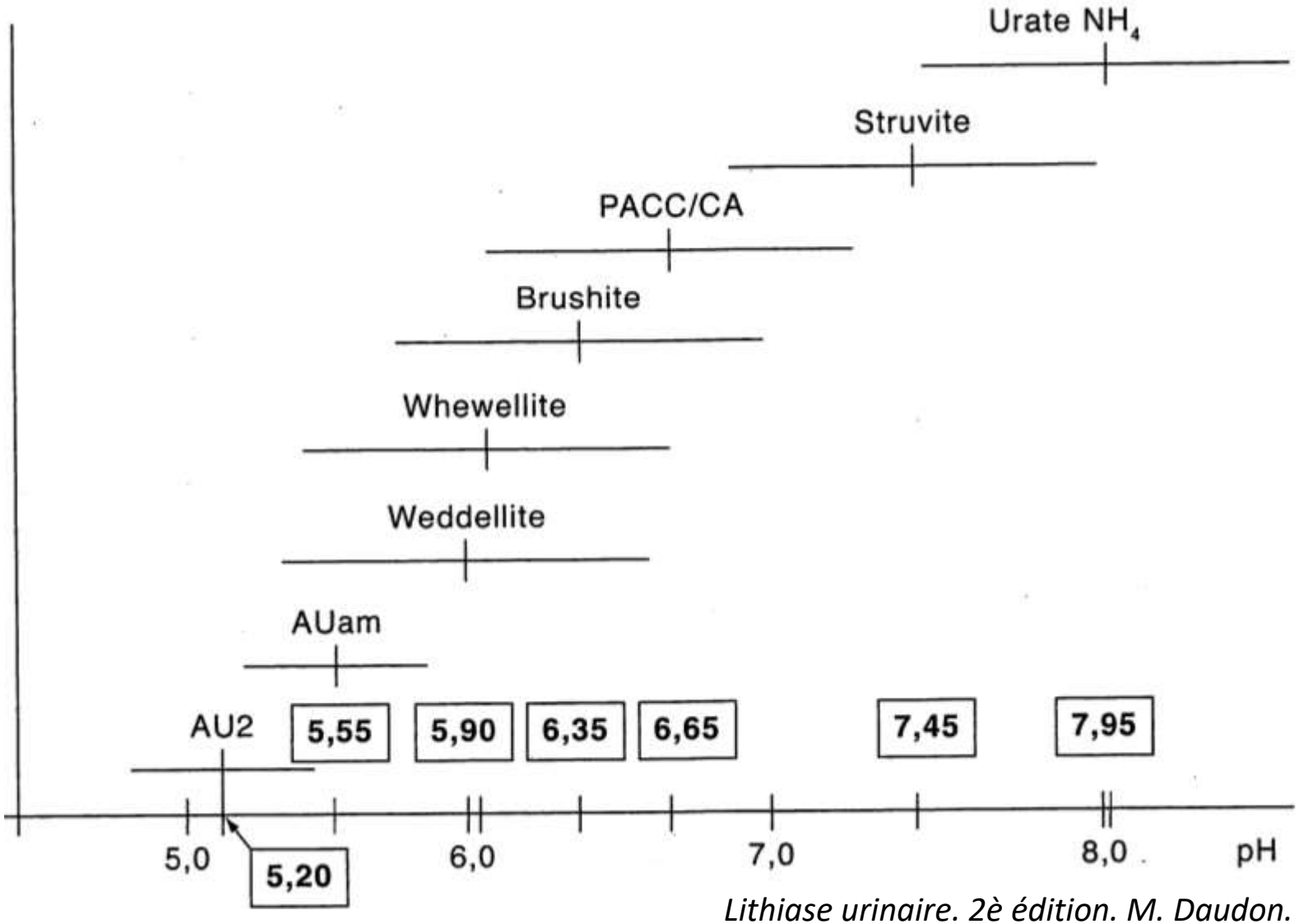
Composition des calculs analysés aux HUG



Deffert, Stoermann et Ernandez. Abstract SSN 2015

Formes chimiques et cristallines des lithiases

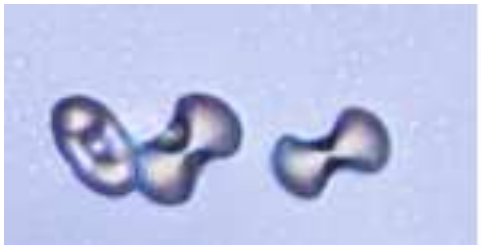
pH-dépendance de certaines lithiases



Lithiase urinaire. 2è édition. M. Daudon.

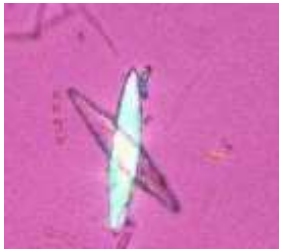
Formes chimiques et cristallines des lithiases











Oxalate de calcium monohydaté

(brun, noir compact)

- = Whewellite
- **Oxalo-**dépendant
- Hyperoxalurie dans 88% des cas
- Forme en sablier ou ovale; polarisé avec dépression centrale ou en « navette »

Formes chimiques et cristallines des lithiases





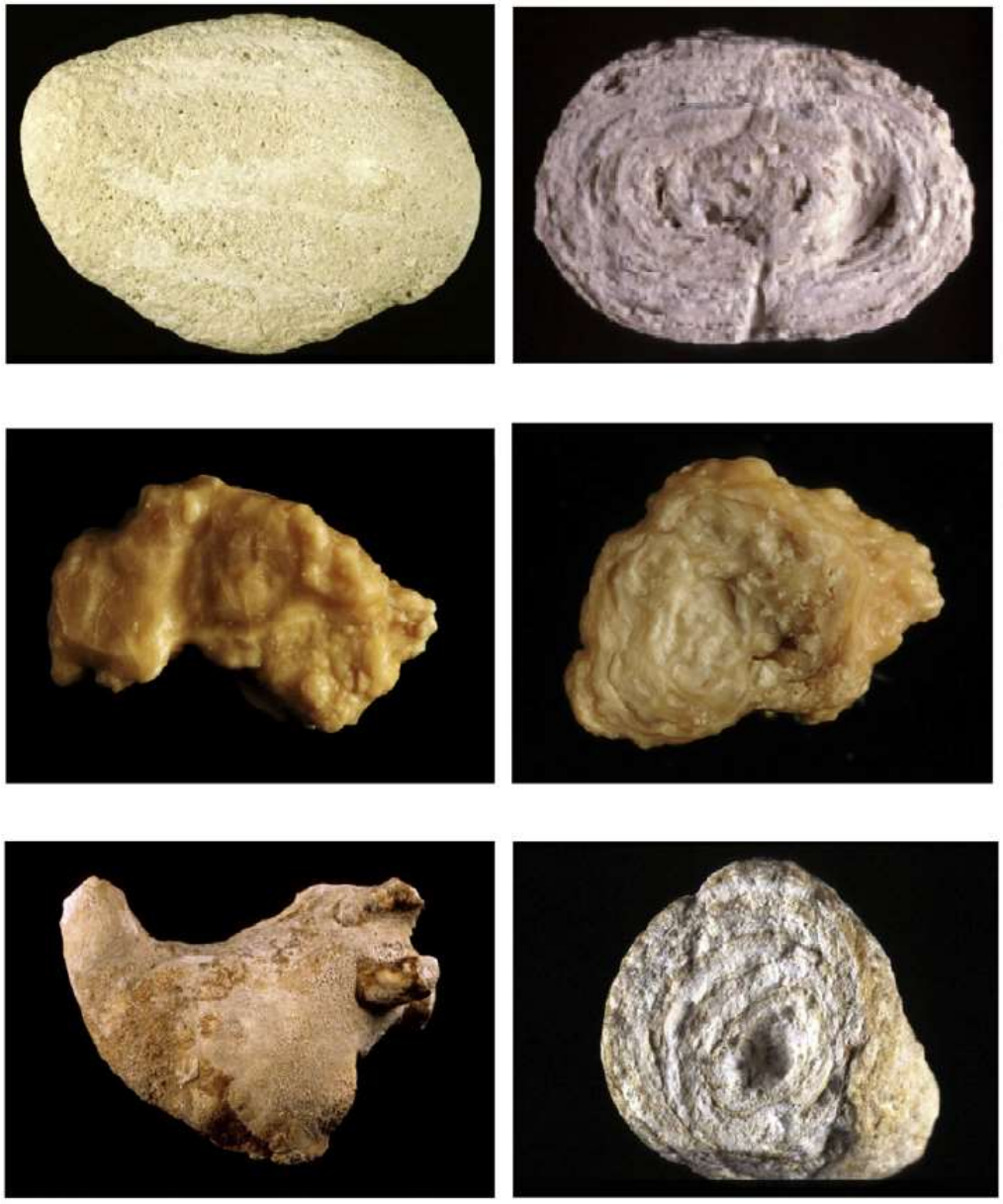




Oxalate de calcium dihydraté
(jaune pâle)

- = wheddellite
- **Calcium-**dépendant
- Hypercalciurie dans 86% des cas
- Aspect en « enveloppe », octahédrique
- Epaississement des calculs, aspect hexagonal, dodécahédrique en cas d'hypercalciurie marquée

Formes chimiques et cristallines des lithiases



Carbapatite

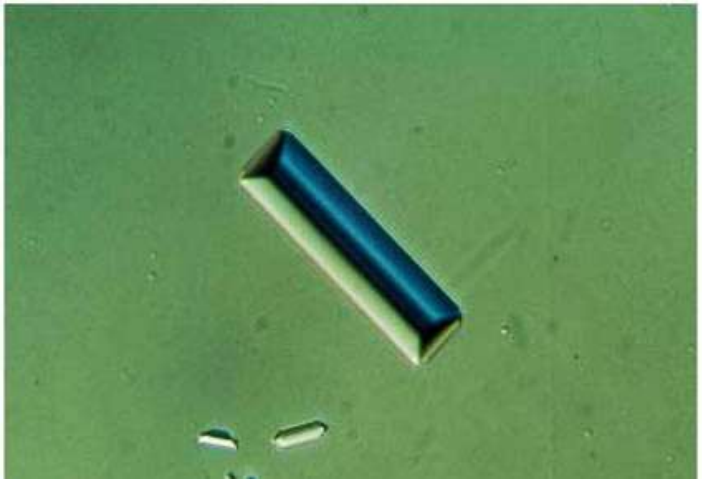
- (phosphate de calcium carbonaté)
- Hypercalciurie
- Acidose tubulaire rénale
- Infection urinaire

Formes chimiques et cristallines des lithiases



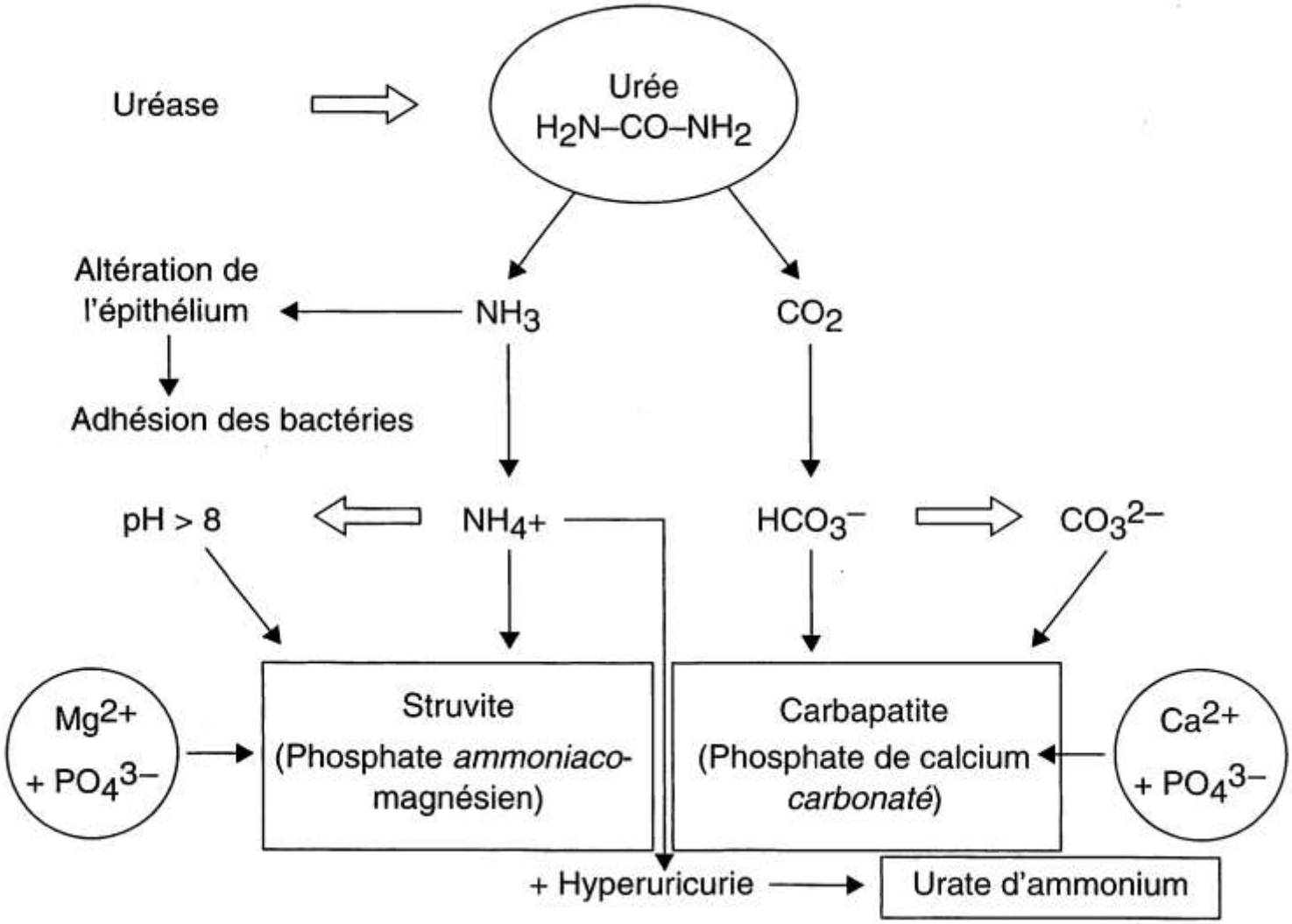
Struvite (PAM)

- Calcul infectieux
- Micro-organismes uréasiques
- pH urinaire alcalin





Formes chimiques et cristallines des lithiases



Lithiase urinaire. 2è édition. M. Daudon.

Formes chimiques et cristallines des lithiases

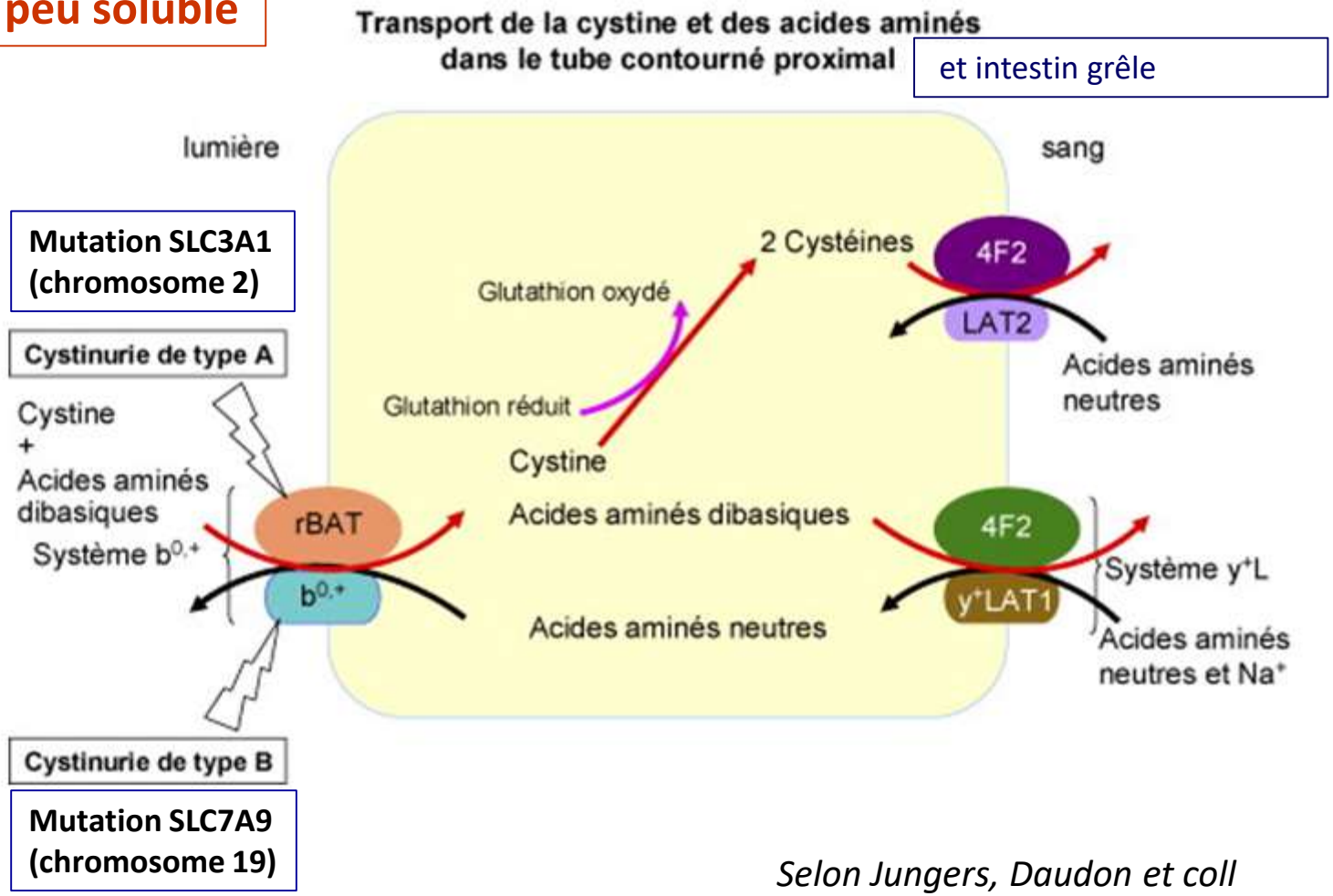
Causes génétiques

- Cystinurie (≠ cystinose)
- Hyperoxalurie primaire (= génétique)
  (déficit en alanine:glyoxylate aminotransferase)
- Déficit en APRT (2,8-DHA)
  (déficit en adénine phosphoribosyltransferase)
- Syndrome de Dent
  (déficit canal chlore CLC-5 tube proximal)
- Acidoses tubulaires distales héréditaires
- Fuite urinaire d'acide urique
- Fuite urinaire de phosphate

Formes chimiques et cristallines des lithiases

Cystinurie : anomalie d'un transporteur (aa dibasiques)

Cystine peu soluble



Selon Jungers, Daudon et coll

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

1) **Mesures d'hydratation et diététiques**
   - Générales
   - Spécifiques à chaque patient

2) **Interventions médicamenteuses**
   - Supplémentation en citrate
   - Alcalinisation urinaire
   - Thiazidiques

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Hyperhydratation

- au moins 2 litres par jour !!
- 3 litres ou > dans cas particuliers (cystinurie, hyperoxalurie I, malformations voies urinaires)
- but: dilution des urines
- répartition sur les 24 heures: 1/4 le soir
- diminution intervalle entre récidives et % des récidives (≥ 2 litres/j versus un litre/j)
- peu de sensation de soif….

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Mesures diététiques générales

- Sel: idéal < 6-7gr (Na-U 150mmol/j = 10gr sel de cuisine)
- **Régime riche en sel :**

  diminue réabsorption tubulaire de Ca

  augmente risque de lithiase

  > 6 gr sel/j: + 1mmol Ca-U/j c% non lithiasique et + 2mmol Cau/j c% lithiasique

- Protéines carnées: 1 gr/kg/j PAS PLUS
- **Apport protidique élevé :** augmente risque de lithiase

  augmentation charge acide et libération ca osseux

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Mesures diététiques spécifiques

- apport journalier via alimentation variable +++ (100 -1000 mg, moyenne 70-150 mg)

  - oxalate urinaire dérivé de l'oxalate alimentaire: 10-50%

- absorption digestive variable +++

  - selon contenu bol alimentaire en Ca, acides gras…

  - selon status microbien intestinal

- oseille, épinards, rhubarbe, caramboles, bettes, cacao, thé, CHOCOLAT (> noir),cacahuètes

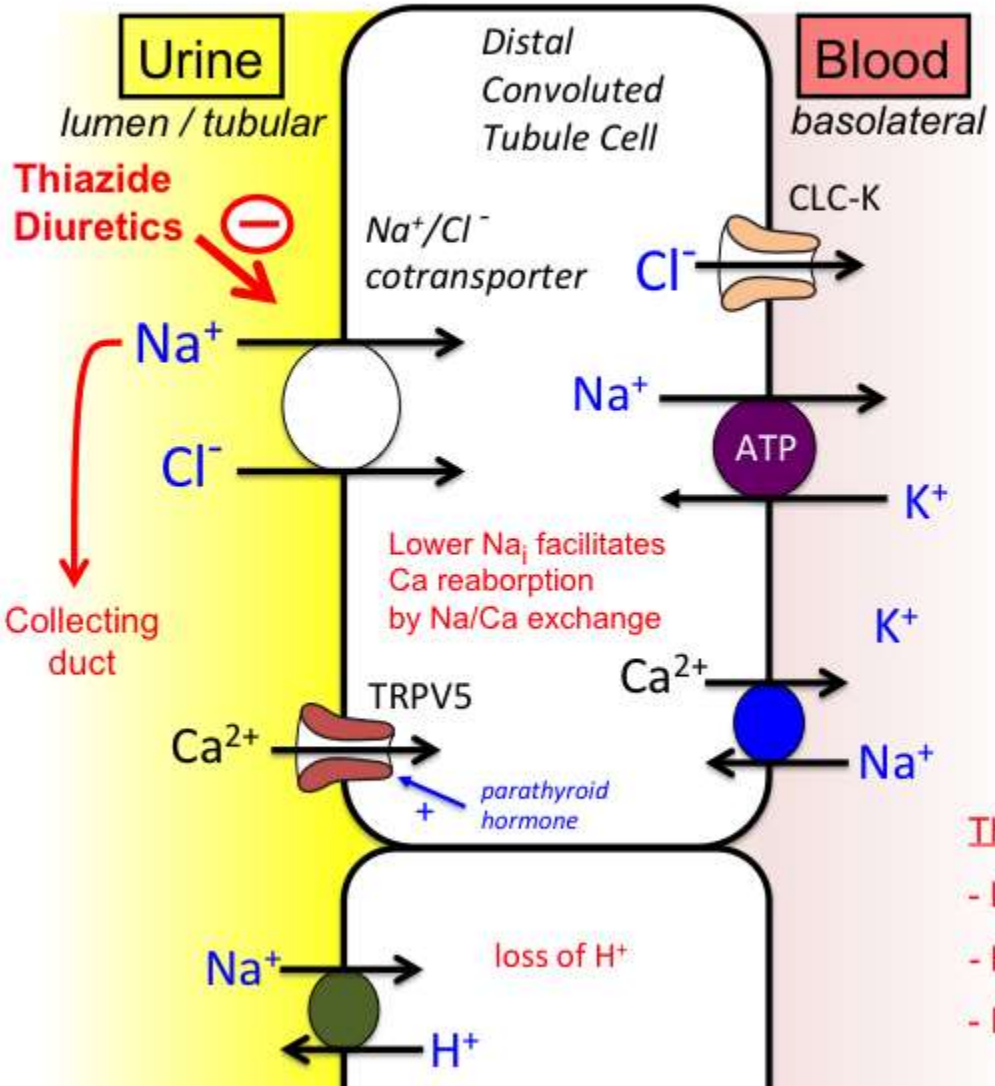


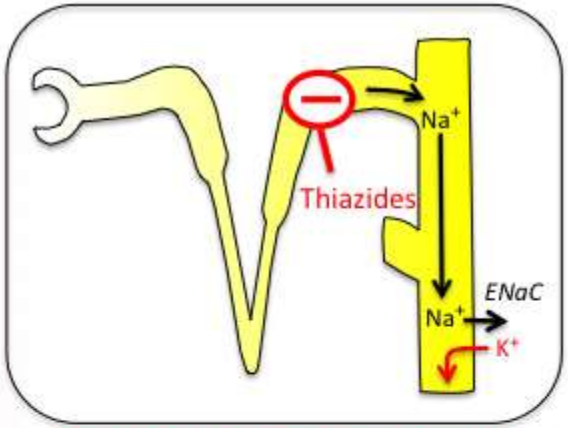




Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Thiazides en prévention de la récidive lithiasique





Enhanced Na^+ delivery results in K^+ loss in the collecting duct

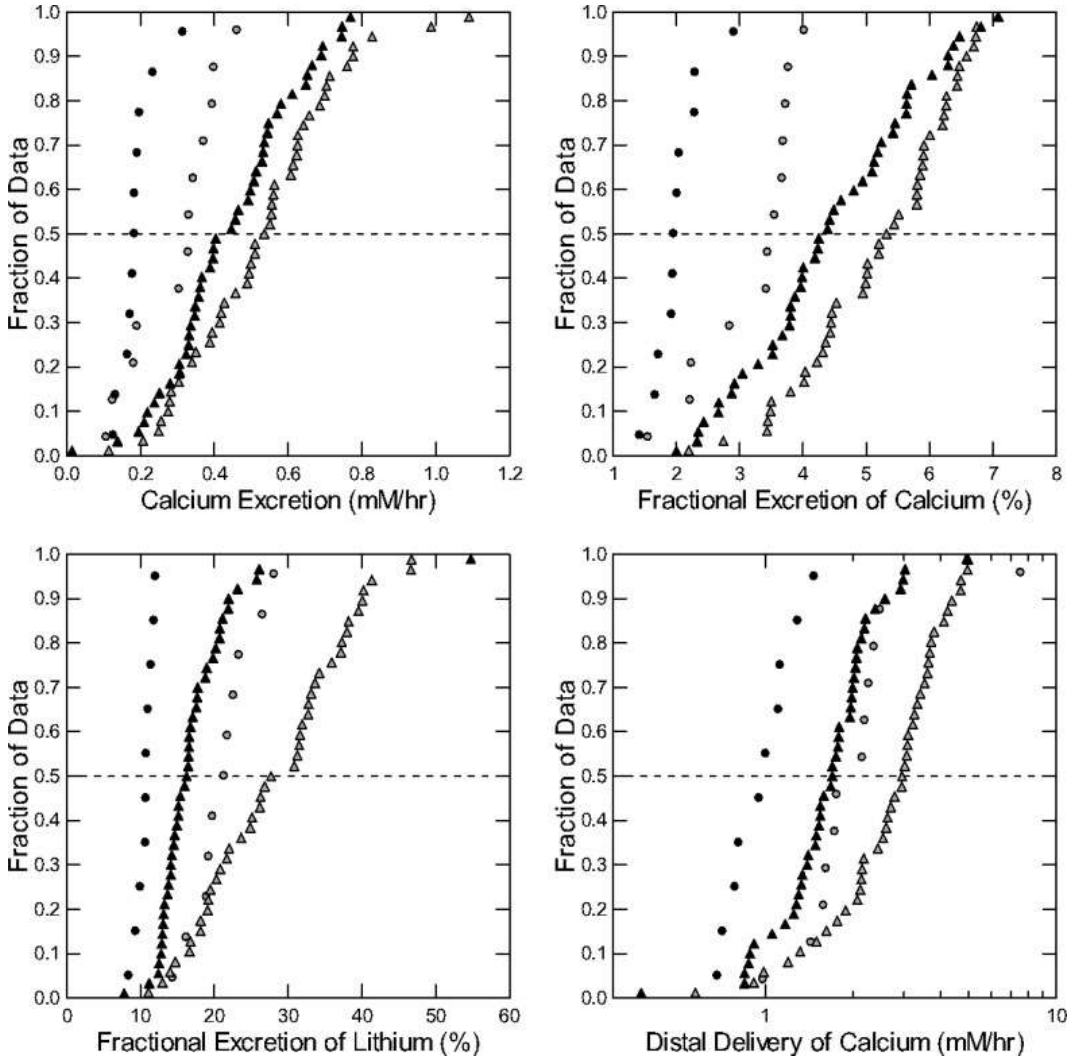
10% of filtered Na
is normally reabsorbed
in the distal convoluted tubule

Thiazide diuretics:

- Loss of Na & Water
- Hypokalemic metabolic alkalosis
- Increased Ca^{2+} reabsorption

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

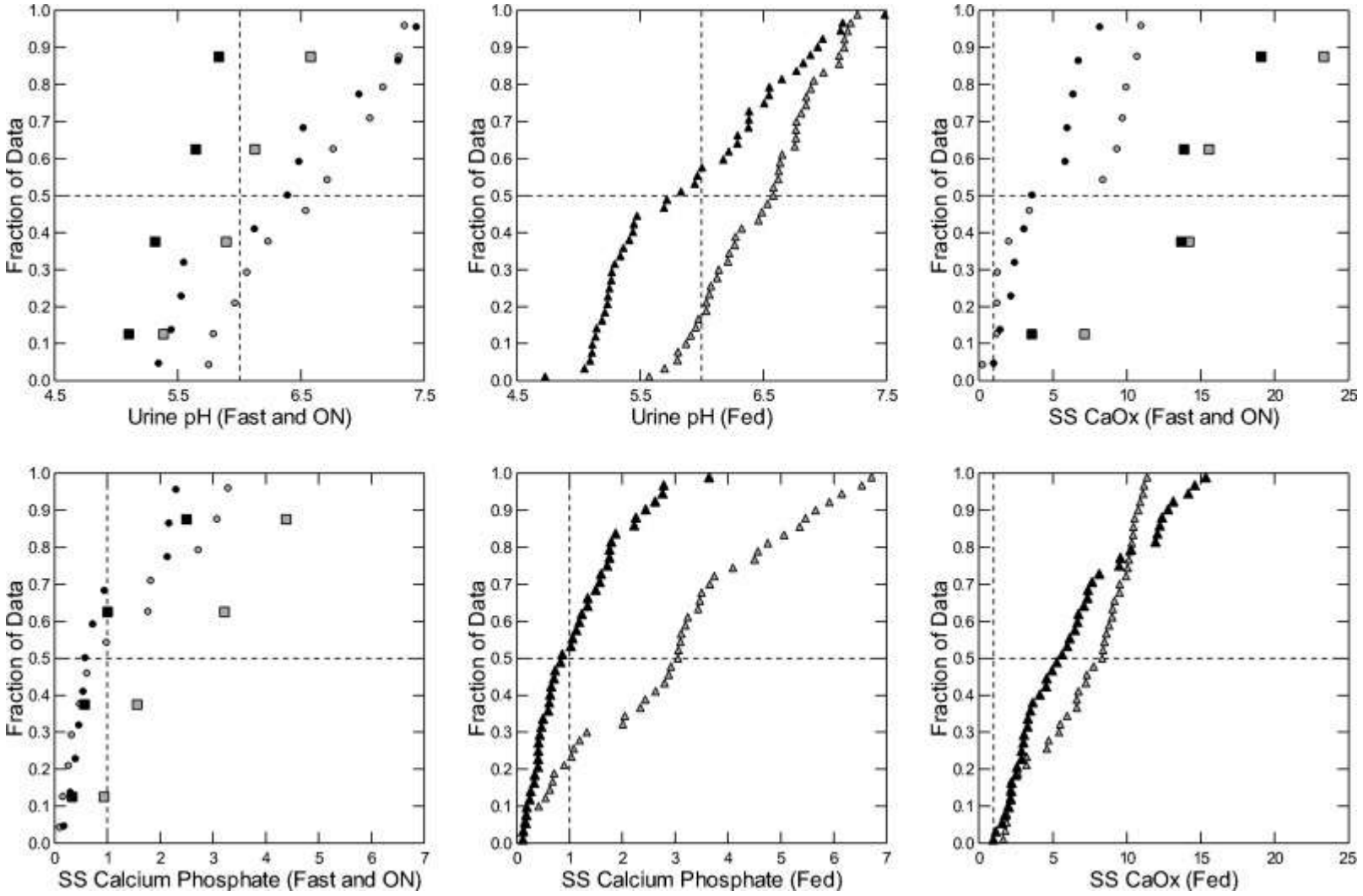
Thiazides en prévention de la récidive lithiasique



Bergsland, Worcester and Coe. AJP Renal Phyisol 2013

Traitements et prévention de la récidive lithiasique

Thiazides en prévention de la récidive lithiasique



Bergsland, Worcester and Coe. AJP Renal Phyisol 2013

