

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE: 2015

THESE N°:08

**APPORT DE L'ETUDE DE LA CRISTALLURIE
DANS LES PATHOLOGIES CRISTALLOGENES
ET LES LITHIASES RENALES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....

PAR

Mlle AMMARI SAFAA

Née le 10 Mai 1988 à Ksar El kebir

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cristallurie – Pathologies cristallogènes – lithiase rénales.

MEMBRES DE JURY

Pr. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. A. AMEUR

Professeur d'Urologie

Pr. M. Nazih

Professeur d'hématologie

Pr. Z. LEMKHENTE

Professeur de Parasitologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie

Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie Cette thèse

A la mémoire de mon père

J'aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce moment, pour partager avec nous cette joie, le destin en a décidé autrement.....

Puisse Dieu vous berce dans sa miséricorde.

A celle qui m'est la plus chère : MA Mère

Sans son soutien et son encouragement indéfectibles
je ne serai pas là aujourd'hui.

J'espère être à la hauteur de ses sacrifices.

Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une pensée pour mes sœurs et frères, ma grande famille, mes amis et pour les personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Remerciements



A notre Maitre et Présidente de thèse
Madame Le Professeur EL HAMZAoui Sakina Professeur de
Microbiologie



Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant
de présider ce jury.

Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger notre
ouvrage, malgré toutes les obligations qui incombent à un
maitre de votre rang

Que ce travail soit le témoignage de ma haute
considération, de ma profonde reconnaissance et de
mon sincère respect.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur TELLAL Saida
Professeur de Biochimie



Je lui suis également très reconnaissante pour m'avoir confié un sujet aussi passionnant, ainsi que pour tout le temps, la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée tout le long de l'élaboration de ce travail. Ses conseils avisés étaient nécessaires pour l'aboutissement de cette thèse. Attentive et disponible malgré ses nombreuses charges, sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

Puisse ce travail représenter l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur AMEUR AHMED
Professeur d'Urologie



Que je remercie chaleureusement pour l'honneur qu'elle
m'a fait de s'être intéressé à ce travail et d'avoir accepté
de le juger.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle
m'a accueillie.

Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de lui exprimer
mon profond et ma gratitude la plus sincère.

A notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur NAZIH MONA
Professeur d'Hématologie biologique



A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour
avoir accepté de siéger parmi ce jury et d'examiner ce
travail.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle
m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma
reconnaissance et mon profond respect.

A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur LEMKHENETE ZOHRA
Professeur de Parasitologie



Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger Ce travail.

Je suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez croire en l'assurance de mon profond respect et ma haute considération.



**LISTE DES FIGURES ET
DES TABLEAUX**



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Domaines de saturation dans lesquels se forment les calculs dans différents contextes pathologiques	11
Figure 2: Calcul de whewellite formé sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall.	16
Figure 3 : Etapes de la lithogénèse.....	17
Figure 4 : Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier.....	43
Figure 5 : Analyse morphologique de wheddellite	45
Figure 6 : Spectre d'infrarouge de weddellite.	45
Figure 7: Nature des ions et molécules susceptibles de générer des substances cristallisables dans les urines et nature des espèces cristallines formées.....	54
Figure 8: Relation entre cristallurie et densité des urines.	59
Figure 9: Influence du produit molaire oxalocalcique (pCAOX) sur la fréquence des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine.	61
Figure 10 : Cristaux de whewellite (oxalate de calcium monohydraté) vus au microscope optique.	62
Figure 11 : Agrégat de cristaux octaédriques de weddellite (oxalate de calcium dihydraté)	62
Figure 12 : Cristal hexagonal de caoxite (oxalate de calcium trihydraté).	63
Figure 13 : Cristaux dodécaédriques de weddellite vus de profil, en lumière polarisée.	64
Figure 14 : Mâcle de cristaux de cystine.....	65
Figure 15 : Cristaux de 2,8-dihydroxyadénine accompagnés par des amas polarisants d'urates amorphes complexes.	65
Figure 16 : Fréquence de la cristallurie d'acide urique dihydraté en fonction du pH des urines.	67
Figure 17: Représentations des cristaux d'acide urique dihydraté.....	68
Figure 18 : Représentation des cristaux d'acide urique anhydre	68
Figure 19: Représentation des cristaux d'acide urique amorphe.	69

Figure 20: Influence de la concentration molaire en acide urique sur la fréquence de précipitation de l'acide urique dihydraté et l'acide urique amorphe.....	69
Figure 21 : Cristaux de brushite en baguette vus en lumière polarisée.....	70
Figure 22 : Nucléation hétérogène entre weddellite et brushite.	71
Figure 23: Représentation des cristaux de PACC	72
Figure 24: Différentes formes de cristaux de struvite en urine alcalin.	73
Figure 25 : Cristaux parallélépipédiques non rectangle de calcite vus en lumière polarisée.	73
Figure 26: Différents faciès cristallins de l'urate acide d'ammonium en urine alcaline. ..	74
Figure 27: Cristaux prismatiques polymorphes de chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole.....	77
Figure 28: Petits cristaux de N-acétylsulfadiazine.....	77
Figure 29: Aiguilles et lamelles d'indinavir polarisantes et agrégées parallèlement les uns aux autres. Dimension importante (100-400).	78
Figure 30 : Aiguilles et baguettes d'aciclovir vues en lumières polarisée.	78
Figure 31: Faciès cristallins particuliers de la whewellite observés dans les urines de sujet intoxiqués par l'éthylène glycol. Aspect en navette.	83
Figure 32: Fréquence du faciès dodécaédrique observé dans les urines contenant des cristaux de weddellite en fonction de la calciurie	84
Figure 33: Taille des cristaux de weddellite.	85
Figure 34: Faciès cristallins utilisés pour calculer le volume cristallin global de l'oxalate de calcium (VCGoxca).	90
Figure 35: Mode de calcul du VCGcys chez les patients présentant une cristallurie de cystine.	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation	21
Tableau II : Principales causes de lithiase calcique secondaire	25
Tableau III : Caractéristiques radiologiques des calculs urinaires en fonction de leurs compositions.	38
Tableau IV : Sensibilité au pH et pH moyen d'observation des principales espèces cristallines.....	55
Tableau V : Corrélations entre les cristalluries d'acide urique et/ou d'urate et le contexte étiologique.	75
Tableau VI : Caractéristiques de la cristallurie et signification clinique	86
Tableau VII: Variations du volume cristallin global de l'oxalate de calcium VCaOx (moyenne en $\mu\text{m}^3 / \text{mm}^3 \pm \text{écart-type}$) en fonction de la prise en charge thérapeutique après transplantation rénale ou hépatorénale chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1	91
Tableau VIII: Zones de risque lithogène déterminées sur 21 000 urines de patients lithiasiques.....	95



**LISTE DES
ABRÉVIATIONS**



2,8-DHA :	2,8-dihydroxyadénine
µg :	Microgramme
µm:	Micromètre
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
APRT :	Adénine phosphoribosyl-transférase
ASP :	Abdomen sans préparation
BU :	Bandelette urinaire
Ca :	Calcium
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
Cit :	Citrate
cm:	Centimètre
CNA :	Colique néphrétique aiguë
Cys :	Cystine
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
ECBU :	Examen cytologique et bactériologique des urines
g:	Gramme
h:	Heure
HPO4²⁻ :	Ion monohydrogénophosphate
HTA :	Hypertension artérielle
HU :	Unité hounsfield
IV :	Intraveineuse
IVL :	Intraveineuse lente
IRTF :	Spectrophotomètres infrarouge à transformée de Fourier
j:	Jour
KBr :	Bromure de potassium
Kg :	Kilogramme
l:	Litre
LEC :	Lithotritie extracorporelle
m:	Mètre
MDRD :	Modification of Diet in Renal Disease
mg:	Milligramme
Mg :	Magnésium
min:	Minute
ml:	Millilitre
mm:	Millimètre
mm³:	Millimètre cube
mmol:	Millimole
NFS :	Numération formule sanguine
NLPC:	<i>Néphrolithotomie percutanée</i>
Ox :	Oxalate
PACC :	Phosphate amorphe de calcium carbonaté
PAM :	Phospho-ammoniaco-magnésien
pH :	Potentiel d'hydrogène
pK :	Constante de dissociation

pKa :	Constante de dissociation d'acide
PO4³⁻ :	Ion phosphate
SF :	Sans fragment résiduel
THP :	Protéine de Tamm-Horsfall
THR :	Transplantation hépatorénale
TR :	Transplantation rénale
UFC :	Unité formant colonie
UIV :	Urographie intraveineuse
VCG :	Volume cristallin global
VIH :	Le virus de l'immunodéficience humain



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PARTIE I : LA LITHIASE URINAIRE

I-HISTORIQUE DE LA LITHIASE URINAIRE	3
---	----------

II-DEFINITION	5
----------------------------	----------

III-EPIDEMIOLOGIE	6
--------------------------------	----------

1-Epidémiologie de la lithiase dans le monde	6
--	---

2-Facteurs favorisant la formation de calcul	7
--	---

2-1-Facteurs de risques lithogènes généraux	7
---	---

2-1-1-L'âge et le sexe	7
------------------------------	---

2-1-2-Les facteurs ethniques	7
------------------------------------	---

2-1-3-les facteurs saisonniers	7
--------------------------------------	---

2-1-4-Les facteurs socioprofessionnels.....	8
---	---

2-1-5-L'alimentation	8
----------------------------	---

2-2-Facteurs de risque lithogènes liés à la nature du calcul.....	9
---	---

2-2-1-Les calculs minéraux	9
----------------------------------	---

2-2-2-Les calculs organiques.....	9
-----------------------------------	---

2-2-3-La lithiase médicamenteuse.....	9
---------------------------------------	---

IV-LA LITHOGENESE	10
--------------------------------	-----------

1-Les étapes de la lithogénèse	10
--------------------------------------	----

1-1-1-La cristallogénèse	10
--------------------------------	----

1-1-1-Sursaturation des urines.....	10
-------------------------------------	----

1-1-2-Germination cristalline	12
-------------------------------------	----

1-1-3-Croissance cristalline.....	12
-----------------------------------	----

1-1-4-Agrégation cristalline	13
------------------------------------	----

1-2-Calculogenèse.....	13
1-2-1-Rétention des particules.....	13
1-2-2-Croissance du calcul.....	16
1-2-3-La conversion cristalline.....	16
2-Promoteurs et inhibiteurs de la lithogenèse.....	18
2-1-Promoteurs de la lithogenèse.....	18
2-2-Inhibiteurs de la lithogenèse.....	18
3-Rôle du pH.....	21
V-ENQUETE ETIOLOGIQUE.....	22
1-Lithiases hypercalciuriques.....	22
1-1-Lithiase calcique secondaire.....	22
1-2-Lithiase calcique primitive.....	26
2-Lithiase urique.....	27
3-Lithiase cystinique.....	28
4-Lithiase d'infection.....	28
5-Lithiases médicamenteuses.....	29
6-Lithiase et anomalies anatomiques.....	29
7-Lithiase et grossesse.....	30
8-Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA).....	30
9-Lithiase de xanthine (lithiases rare).....	30
VI-MODE DE REVELATION.....	30
1-Haut appareil urinaire.....	31
1-1-La crise de colique néphrétique aigue.....	31
1-2-Hématurie.....	34

1-3-Infections urinaires	34
1-4-Insuffisance rénale.....	34
1-5-Asymptomatique	34
2-Bas Appareil urinaire.....	34
VII-EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	35
1-Biologiques.....	35
1-1-La bandelette urinaire	35
1-2- L'ECBU.....	36
1-3-Hémocultures.....	36
1-4-Biologie standard.....	36
1-5-Bilan métabolique de première intention	36
2-Radiologiques	37
2-1-Abdomen sans préparation	38
2-2-Echographie réno-vésicale	38
2-3-Scanner abdomino-pelvien sans injection de produit de Contraste	39
2-4-Uroscaner.....	39
VIII-ANALYSE DES CALCULS ET DES CRISTAUX.....	40
1-Analyse morpho-constitutionnelle du calcul	40
1-1-Analyse morphologique	40
1-2-Analyse constitutionnelle	42
1-3-Exemple d'analyse morpho-constitutionnelle	45
2-Cristallurie (Partie II).....	46
VIII-PRISE EN CHARGE	46

1-En urgence	46
1-1-Colique néphrétique aigue simple	46
1-2-Colique néphrétique aigue compliquée	47
2-long terme	48
2-1-Traitement médical	48
2-2-Traitement chirurgical	50

PARTIE II : LA CRISTALLURIE

I-DEFINITION	53
II-DIVERSITE DES FORMES CRISTALLINES.....	53
III-DETERMINANTS DE LA CRISTALLURIE.....	54
IV-ASPECTS METHODOLOGIQUES	56
1-Choix du prélèvement.....	56
2-Divers protocoles analytiques.....	57
V-REALISATION PRATIQUE D'UNE ETUDE DE LA CRISTAL- LURIE	58
1-Transfert de l'urine dans la cellule d'examen	58
2-Mesure du pH et de la densité urinaire	58
3-Examen au microscope à polarisation	60
VI-CLASSIFICATION DES ESPECES CRISTALLINES	60
1-Espèces cristallines indépendantes du pH	60
1-1-Oxalates de calcium.....	60
1-2Cystine	64
1-3-Dihydroxyadénine	65
1-4-Cholestérol.....	66
1-5-Xanthine	66

2-Espèces cristallines pH-dépendantes	66
2-1-Acide urique	66
2-2-Protéines	70
2-3-Phosphates calciques	70
2-4-Phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté ou struvite	72
2-5-Carbonates de calcium.....	73
2-6-Urates.....	74
3-Cristalluries médicamenteuses	76

VII-CRITERES D'INTERPRETATION BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UNE

CRISTALLURIE	79
1-Nature chimique des cristaux	79
2-Nature cristalline	82
3-Faciès cristallin	83
4-Taille des cristaux.....	84
5-Abondance de la cristallurie	87
5-1-Nombre de cristaux	87
5-2-Volume cristallin global	88
6-Agrégation cristalline	92
7-Fréquence de la cristallurie.....	93
8-Rôle du citrate.....	93
9-Seuils de risque cristallogène	94
CONCLUSION	96

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



INTRODUCTION



La lithiase urinaire est une maladie fréquente qui consiste en la formation de calculs dans la voie urinaire.

C'est une maladie qui concerne les pays développés, mais aussi certains pays en voie de développement tels que le Maroc. C'est entre 30 et 50 ans que l'apparition de la lithiase est la plus fréquente. En général, l'homme est un peu plus concerné que la femme. L'enfant peut également être concerné par la lithiase [1].

La cristallurie, c'est-à-dire la présence de cristaux dans les urines, est un phénomène naturel qui contribue à diminuer la sursaturation des substances présentes en très forte concentration. De ce point de vue, la cristallurie n'est pas, en soi, le marqueur d'une pathologie, sauf, parfois, par la nature des cristaux observés. Elle est une signature de la présence d'un excès de certains ions ou substances potentiellement cristallisables susceptibles d'engendrer des processus lithiasiques ou une altération de la fonction rénale. L'étude de la cristallurie est d'un grand intérêt pour la détection de ces substances d'origine endogène ou exogène anormalement abondantes dans les urines et trouve sa justification tant pour le diagnostic que pour juger de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique des pathologies congénitales ou acquises responsables de cristallisation rénale: lithiase, insuffisance rénale obstructive par cristallisation intratubulaire et/ou néphrocalcinose [2]. La nature des cristaux observés renseigne le clinicien sur les anomalies biochimiques de l'urine et, pour certaines espèces cristallines, sur les pathologies qui en sont responsables telles que la cystinurie congénitale ou les déficits en xanthine déshydrogénase et en adénine phosphoribosyltransférase [3].

L'objectif principal de ce travail est de déterminer l'intérêt de l'étude de la cristallurie dans le diagnostic et le pronostic des pathologies cristallogènes et des lithiases rénales.

Dans le présent document, le premier volet est consacré à la lithiase urinaire, le second à la cristallurie.

I. HISTORIQUE DE LA LITHIASSE URINAIRE [4]

L'historique de la lithiase urinaire commence il y a environ 5000 ans avant Jésus Christ avec la découverte d'un calcul vésical dans la tombe d'un jeune garçon à El Amral en Egypte par ELLIOT Smith. BECK, 1500 ans avant Jésus Christ rapporte deux autres cas de lithiases retrouvés dans les tumulus indiens.

➤ L'ANTIQUITE

L'association d'urine putride et malodorante à la lithiase rénale a été connue depuis HIPPOCRATE qui en fait une des quatre maladies du rein.

➤ LE MOYEN AGE

Le premier véritable progrès intellectuel vient des médecins arabes au 10^{ème} siècle, qui reconnaissent qu'il devrait être possible d'enlever les lithiases rénales: IBN SINA (980 -1037) a été le premier à remarquer que les lithiases urinaires solides et dures sont souvent associées à des urines claires et que les lithiases friables sont associées à des urines infectées.

IBN EL JAZZAR dans son ouvrage " Thaisser " parle de la " trépanation lombaire " pour extraire des lithiases rénales. On se souvient également de l'histoire de l'Archer de Bagnolet (1474), ce condamné à mort, souffrant d'un calcul rénal. Sur ordre du roi il a été le premier " cobaye humain ". Il guérit et se vit accorder la rémission de ses crimes.

➤ LA RENAISSANCE

ROUSSET en 1581, tente la première néphrotomie, il conclut que la voie transpéritonéale devrait être meilleure.

Dominique De MARCHETTI en 1680 pratique avec succès la première néphrolithotomie à la requête de son patient Mr.HOBSON, consul britannique à Venise. Mais la lombotomie reste une opération de sauvetage, et PRUDENT HEVIN, dans son rapport à l'Académie royale de chirurgie (1757) en soulignait encore les dangers et les complications. Il conclut, que la seule indication est la tuméfaction et la fluctuation du flanc.

➤ LE 18^{ème} SIECLE

Il a fait connaître la notion de lithiases coralliformes par DONIS en 1751 qui, dans son cours opératoire de chirurgie, rapporte que les deux reins du Pape INNOCENT XI sont moulés sur deux énormes lithiases coralliformes comblant toutes les cavités et ayant détruit le parenchyme.

➤ LE 19^{ème} SIECLE

En 1869, les techniques opératoires ont été multipliées par ANNANDALE, qui, incisant un trajet fistuleux, extrait à l'aide d'un forceps un calcul coralliforme.

A cette même date, SMITH propose:

- ✓ la pyélotomie simple pour les lithiases pyéliques;
- ✓ la grande néphrotomie bivalve pour les lithiases complexes.

En 1880 HENRI MORRIS est le premier qui enlève à froid un calcul d'un rein macroscopiquement normal. Il a appelé l'opération " néphrolithotomie ". Avec LEDENTU, la néphrolithotomie acquiert ses lettres de noblesse.

En 1880, GYON attire l'attention sur l'utilisation des rayons X dans le diagnostic de la lithiase. En 1895, WILHELM CONRAD ROENTGEN découvrit le rayon X (le 08/11) et il obtient le 22 /11/1895 le 1^{er} cliché radiographique sur la main de sa femme. L'urétéropyélographie rétrograde est pratiquée dès 1906.

➤ LE 20^{ème} SIECLE

La pyélotomie va acquérir de plus en plus droit de cité.

- MARION (1922) propose la pyélotomie élargie à la face postérieure du rein avec section des vaisseaux retro-pyéliques.

- En 1926, SUMMER putréfie, isole l'uréase et démontre qu'elle est constituée d'une protéine qui catalyse l'hydrolyse de l'urée.

Cependant les progrès ne s'arrêtent pas là, puisque le dernier quart du 20^{ème} siècle voit encore naître des avancées précieuses dans la chirurgie de la lithiase urinaire:

- ✓ le traitement de la lithiase urinaire est radicalement modifié, voire bouleversé par les techniques nouvelles tant dans ses indications que dans sa réalisation.
- ✓ La réfrigération rénale avec WICKHAM en 1868 a obtenu de meilleurs résultats.
- ✓ La chirurgie percutanée prend de plus en plus une place prépondérante dans la chirurgie de la lithiase urinaire.
- ✓ La lithotripsie extracorporelle prend sa place dans le traitement de la lithiase urinaire.

Si la chirurgie donne d'excellents résultats dans ce domaine, on peut se demander si on ne parvenait pas à une meilleure connaissance des phénomènes pathologiques qui en sont à l'origine ? On sait, depuis fort longtemps, que plus le niveau de vie est élevé, plus grande est la fréquence des lithiases urinaires. Le régime alimentaire semble être le facteur favorisant prédominant. Plus l'ingestion des protéines animales est importante, plus le risque de la lithiase urinaire est grand.

II.DEFINITION

On entend par lithiase urinaire la présence dans les voies urinaires (cavités rénales, uretères, vessie) de concrétions cristallines, minérales, organiques ou médicamenteuses. On y inclut les calculs "mous" formés d'une trame protéique. Les calcifications parenchymateuses, comme par exemple celles de la néphrocalcinose, sont exclues de cette définition [5].

❖ Définition étymologique [6]

Pendant longtemps, la lithiase urinaire a été appelée maladie de la pierre. Le terme de lithiase désigne la maladie résultant de la formation de calculs dans les reins ou les voies urinaires. Le mot lithiase vient du grec *lithos* (pierre) et celui de calcul du latin *calculus*, nom des petits cailloux utilisés par les comptables romains. Elle était aussi appelée gravelle, car les concrétions d'acide urique trouvées dans les urines ressemblaient à de petits graviers.

❖ Définition clinique [4]

La lithiase urinaire est définie comme le résultat d'une précipitation anormale des constituants normaux de l'urine à l'intérieur du tractus urinaire.

III. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie de la lithiase urinaire dans le monde

La lithiase de l'appareil urinaire semble être aussi vieille que l'humanité, mais cette pathologie a évolué avec l'industrialisation de l'Europe et l'amélioration des conditions hygiéno-diététiques [7].

De multiples écrits, de l'Antiquité au moyen-âge, attestent de la fréquence de la lithiase. L'épidémiologie des calculs s'est modifiée avec le temps selon l'évolution des sociétés, le développement industriel et les habitudes alimentaires.

Autrefois, jusqu'au XIXe siècle, la lithiase urinaire était urique et phosphatique et de siège vésical. Depuis 30 ans, il existe une augmentation constante de la maladie lithiasique oxalocalcique dans les pays industrialisés; elle est de siège rénal et urétéral à l'origine des épisodes de colique néphrétique aiguë [8].

En Europe, la prévalence de la lithiase est environ de 10 à 15 %, l'incidence est de 30/100 000 habitants et par an; les hommes sont plus souvent concernés que les femmes, avec un sex-ratio homme/femme entre 1,5 et 2 [9].

Actuellement, la lithiase touche l'adulte entre 20 et 60 ans sans véritable pic de fréquence [10], les récurrences sont fréquentes avec un taux estimé à 50 % à 5 ans et une expulsion spontanée de 65 à 70 % [10]. Le risque de récurrence semble d'autant plus fort qu'il existe des antécédents familiaux de lithiase et que celle-ci a débuté plus précocement [8].

Il existe des facteurs de risque environnementaux: la formation de calculs est plus fréquente dans les régions arides, tropicales et montagneuses. Les manifestations cliniques dans l'hémisphère Nord sont essentiellement observées l'été, durant la saison chaude en raison

d'une augmentation de la production de 1,25-dihydrocalciférol D3 et d'une fréquente déshydratation [11].

Le risque de maladie lithiasique est plus élevé chez les patients présentant un indice de masse corporelle important [12]. Le rôle de l'hyperhydratation est controversé, le bénéfice d'un apport hydrique important a longtemps été reconnu dans la prévention de la maladie lithiasique, une étude prospective randomisée a conclu que le risque de récurrence lithiasique, en cas de calcul calcique idiopathique, était moins important dans le groupe témoin qui n'avait pas de recommandation d'hydratation importante [8].

En France, la colique néphrétique aiguë représente 1 à 2 % des consultations aux urgences ; 20 000 patients sont hospitalisés ou opérés pour calcul chaque année [8].

Au Maroc, des études épidémiologiques montrent d'une part, un rapprochement des résultats avec ceux des pays industrialisés (dominance masculine, localisation essentiellement haute, prépondérance de l'oxalate de calcium monohydraté) et d'autre part des différences interrégionales de la composition chimique de certains types de lithiase. Ainsi les calculs d'acide urique sont plus répandus au Moyen Atlas et les calculs de phosphates calciques et ammoniac magnésiens s'observent plus au Nord-est et à Fès. Par ailleurs la lithiase urinaire est une pathologie fréquente qui touche 4 à 20% de la population marocaine [13].

2. Facteurs favorisant la formation de calcul

2.1 Facteurs de risques lithogènes généraux

2.1.1 *L'âge et le sexe*

C'est entre 30 et 50 ans que l'incidence de la maladie lithiasique est la plus fréquente. Toutes les séries montrent une prédominance masculine (trois hommes/pour une femme).

2.1.2 *Les facteurs ethniques*

- ✓ Les populations noires d'Afrique et asiatiques font relativement peu de calculs.

- ✓ l'incidence lithiasique augmente en cas d'immigration, et ceci tend à prouver qu'il y a un facteur exogène (environnement, alimentaire) qui influe sur l'incidence de la lithiase.

2.1.3 Les facteurs saisonniers

- ✓ La déshydratation joue un rôle important dans la précipitation des cristaux.
- ✓ Pour les populations des pays tempérés, l'incidence augmente lors des saisons chaudes ou à l'occasion de voyages dans les pays chauds ainsi qu'au mois de ramadan.

2.1.4 Les facteurs sociaux-professionnels

- ✓ Certaines catégories de travailleurs sont particulièrement exposées: cuisiniers, marins et fondeurs qui sont soumis à des phénomènes de déshydratation.
- ✓ Professions citadines stressantes avec un dérèglement alimentaire et une insuffisance d'apport en boissons.

2.1.5 L'alimentation

- ✓ Toutes les études prouvent que l'incidence de la lithiase est liée au régime alimentaire avec des différences liées au type de lithiase;
- ✓ Régime alimentaire type occidental;
- ✓ Excès de protéines, de Na Cl (chlorure de sodium), de sucre raffiné favorisant la lithiase oxalo calcique.

2.2 Facteurs de risque lithogènes liés à la nature chimique du calcul

2.2.1 Les calculs minéraux

❖ Oxalate de calcium

- ✓ Le plus fréquent, 70- 80% des calculs urinaires.
 - Dihydraté (calculs souvent jaunes avec de petits spicules),
 - Monohydraté (calculs souvent noirs et lisses, très durs).
- ✓ Souvent de petite taille, rarement coralliformes.
- ✓ Toujours radio opaque.

- ❖ **Les phosphates de calcium** : sont jaunes ou bruns généralement durs, de taille variable, ils peuvent être coralliformes. En radiographie, ils sont disposés en couches concentriques, lamellaires, radio opaques.
- ❖ **Les phosphates ammoniaco-magnésiens** : sont jaunes, friables, souvent coralliformes. Ces calculs se développent en milieu alcalin infecté par des germes uréasiques (proteus, klebsiella) et sont radio-opaques. Ils touchent la femme dans 80% des cas.

2.2.2 Les calculs organiques

- ❖ **L'acide urique**
 - ✓ Les calculs d'acide urique sont arrondis, lisses, vert foncé ou rouge brun, très durs et souvent multiples, de taille variable.
 - ✓ A la radiographie, ils sont transparents, quand ils sont purs; lorsqu'ils sont mélangés avec de faibles quantités d'oxalate de calcium (ce qui est fréquent) ils deviennent très faiblement radio-opaques.
- ❖ **La cystine**
 - ✓ Les calculs de cystine, très rares, sont presque toujours purs, ils sont lisses, jaune clair d'apparence cireuse. Ils sont multiples ou coralliformes bilatéraux et faiblement radio-opaques, d'aspect homogène.

2.2.3 La lithiase médicamenteuse

- ✓ En rapport avec la précipitation de produits ingérés qui cristallisent eux-mêmes. En effet, toute substance médicamenteuse peu soluble en milieu aqueux, est susceptible de cristalliser (indinavir, sulfamides, glafenine, triamterène, allopurinol...) [14].

IV. LA LITHOGENESE

La lithogénèse est l'ensemble des processus physicochimiques et biologiques qui conduisent à la sursaturation des urines et à la formation d'un calcul urinaire [15]. Elle peut être subdivisée en deux grandes phases: la cristallogénèse, et la calculogénèse.

1. Les étapes de la lithogénèse

1.1 La cristallogénèse

Elle doit être considérée comme un processus multifactoriel non pathologique en soi, sauf cas particuliers, qui peut s'observer aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet lithiasique [15,16]. D'un point de vue strictement physicochimique, la cristallogénèse a pour objet de diminuer la sursaturation des urines en un ou plusieurs solutés dont la concentration est excessive. Elle comporte plusieurs phases [15]:

1.1.1 Sursaturation des urines

La sursaturation se définit comme étant la concentration maximale d'un ou de plusieurs solutés au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble [17,18].

Dans des conditions physicochimiques définies (température, pression, pH...), une substance peut être dissoute dans un solvant, en l'occurrence l'eau, jusqu'à une certaine concentration qui représente le produit de solubilité (kps) de cette substance dans le solvant [17-20].

Lorsque la concentration de la substance égale son produit de solubilité, on dit que la solution est saturée vis-à-vis de cette substance.

Lorsque la concentration de la substance excède son produit de solubilité, la solution est sursaturée vis-à-vis de cette substance et des cristaux de celle-ci peuvent en principe se former [18,19].

Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. A cause de cela, le risque de développer des cristaux ne devient réel que pour

des niveaux de sursaturation élevés (facteur 2 à 20) selon la substance et son environnement (figure 1) [19].

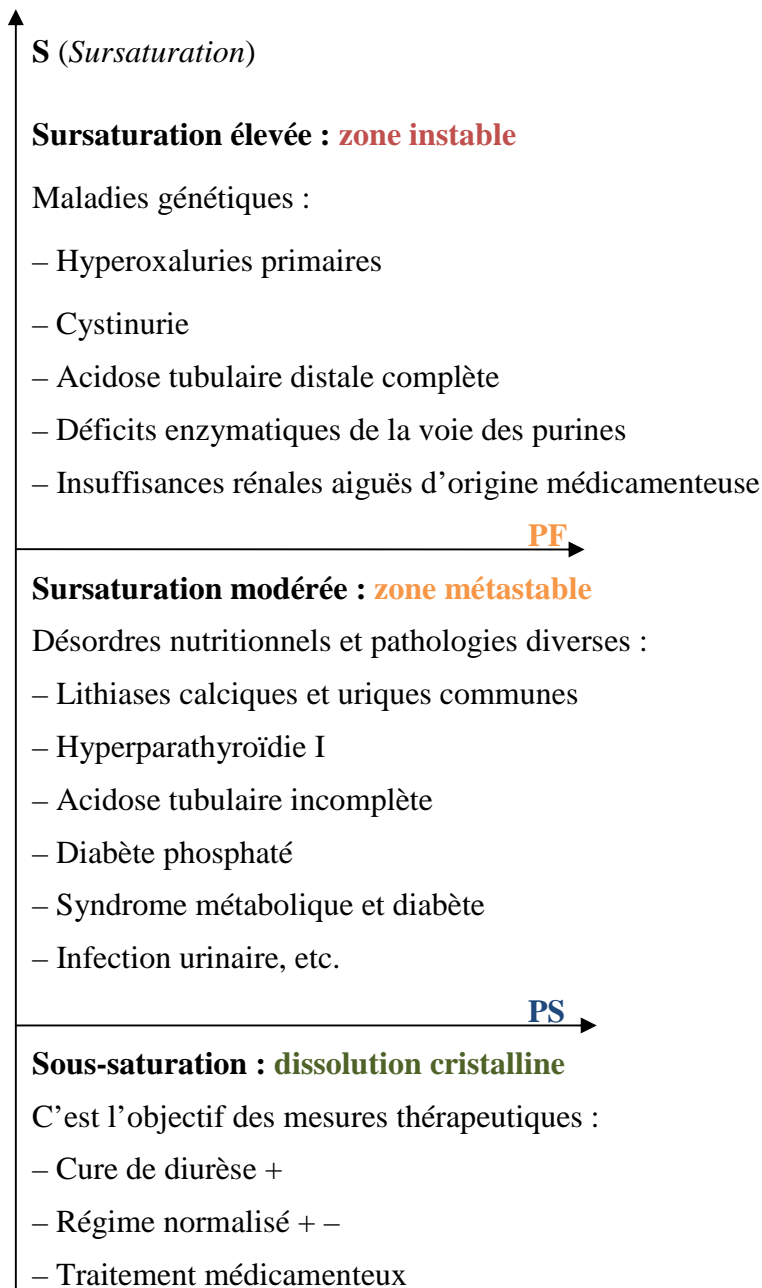


Figure 1: Domaines de saturation dans lesquels se forment les calculs dans différents contextes pathologiques [15].

PF: produit de formation, PS: produit de solubilité.

1.1.2 Germination cristalline

C'est le passage à l'état solide de l'espèce en sursaturation. Cette phase conduit à la formation de germes cristallins de très faible taille (particules dont la taille est comprise entre 5 et 200 nanomètres, donc des particules invisibles en microscopie optique).

Lorsque le niveau de sursaturation est suffisant, les molécules dissoutes non dissociées qui se sont formées à partir des ions en solution se rassemblent pour constituer des germes cristallins.

Cette étape dite « de germination » ou de « nucléation cristalline » peut s'exprimer selon deux modes différents, la nucléation homogène et la nucléation hétérogène [15].

➤ Nucléation homogène

Elle correspond à la cristallisation spontanée d'une espèce dont le niveau de sursaturation est suffisant pour permettre la formation des cristaux pendant le temps de transit ou de séjour de l'urine dans l'arbre urinaire. On conçoit ainsi que la nucléation homogène au niveau tubulaire exige des valeurs de sursaturation plus élevées que celles qui sont nécessaires pour une nucléation homogène au niveau vésical par exemple. Il existe plusieurs causes de nucléation homogène [15].

➤ Nucléation hétérogène

La nucléation hétérogène requiert des niveaux de sursaturation plus faibles que la nucléation homogène. Elle correspond à des situations où les cristaux se forment au contact d'autres particules telles que des cristaux préexistants, voire des débris épithéliaux ou cellulaires, qui jouent le rôle d'inducteurs. Ce processus est considéré comme la principale cause des lithiases de l'appareil urinaire [15,21].

1.1.3 Croissance cristalline

La croissance cristalline assure la transformation des germes cristallins primitifs de quelques dizaines de nanomètres en cristaux de plusieurs micromètres ou dizaines de micromètres.

Le temps nécessaire à cette croissance dépend de plusieurs facteurs, notamment la sursaturation et le flux urinaire.

En pratique, ce temps est souvent supérieur à la durée de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du néphron d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention dans les tubes rénaux dont le diamètre varie de 15 à 200 μm .

Dans la majorité des lithiases, la croissance cristalline intervient surtout comme facteur d'augmentation de taille de particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes, en particulier par agrégation ou adhérence des cristaux à l'épithélium [15].

1.1.4 Agrégation cristalline

Contrairement à la croissance, l'agrégation des cristaux est un phénomène qui peut être très rapide. Elle met en jeu les forces d'attraction électrostatique et les interactions entre germes cristallins et macromolécules urinaires, elles-mêmes souvent fortement chargées électronégativement. L'agrégation est susceptible d'engendrer des particules volumineuses, dépassant parfois 200 μm , qui peuvent se former en moins de 1 minute et par conséquent être retenues dans le rein, y compris au niveau des tubes collecteurs [15].

1.2 Calculogenèse

Propre aux sujets lithiasiques, elle regroupe tous les processus qui conduisent au développement de calculs et à leur évolution à partir des cristaux formés au cours des étapes précédentes. Elle comporte elle-même plusieurs phases [15]:

1.2.1 Rétention des particules

La rétention des particules constitue la première étape de la formation du calcul. Une partie des cristaux se forme dans les néphrons, évacués avec l'urine et excrétés dans les cavités rénales. Cette évacuation est facilitée par le glycocalix, film protecteur riche en glycosaminoglycanes qui recouvre l'épithélium tubulaire et limite les risques d'adhérence cristalline aux membranes cellulaires. Certains cristaux peuvent cependant s'accrocher à la

surface des cellules [22]. Des processus de défense sont alors mis en jeu, qui consistent à augmenter la production de glycocalix, à endocyter les cristaux puis à les détruire lentement au niveau des lysosomes intracellulaires, à la fois par acidification du milieu et par action de l'équipement enzymatique lysosomal pour en recycler les composants. Les phases d'endocytose puis de lyse cristalline sont des étapes relativement lentes qui ne peuvent suffire à éliminer des cristaux nombreux ou constamment renouvelés lors de processus cristallogènes très actifs. L'adhérence cristalline aux cellules épithéliales est favorisée par toute altération de l'épithélium tubulaire. Celle-ci peut être la conséquence:

- d'un défaut de production de glycocalix ;
- d'une agression chimique préalable (médicaments néphrotoxiques);
- ou encore d'une agression physique directe [15,23, 24].

Les travaux du groupe de Marc de Broe fournissent des données convaincantes sur le fait que l'épithélium tubulaire lésé en régénération est capable de proliférer en plaçant la membrane basale des nouvelles cellules au contact des cristaux qui sont ainsi refoulés dans l'interstitium lorsque la nouvelle couche cellulaire remplace les cellules initiales [25, 26].

Les cristaux se trouvant alors dans l'interstitium sont détruits par le matériel enzymatique et les sécrétions de différentes cellules mobilisées à cet effet comme les macrophages, les monocytes et les cellules géantes polynucléées dont la présence a été observée autour des agrégats cristallins rejetés dans l'interstitium [26].

On conçoit aussi que le risque d'altération de l'épithélium et, secondairement, d'adhérence cristalline à celui-ci soit d'autant plus élevé que les cellules sont plus souvent exposées à un stress oxydant (hyperoxalurie), à des facteurs néphrotoxiques ou à une agression mécanique par une cristallurie fréquente et/ou abondante et faite de cristaux anisotropiques et/ou présentant des angles acérés qui peuvent altérer le glycocalix.

L'accroissement du nombre de cristaux fixés à l'épithélium augmente les risques de nucléation hétérogène et d'accrétion cristalline pouvant engendrer le noyau de futurs calculs. Indépendamment du risque d'accumulation de dépôts cristallins dans l'interstitium, l'accumulation obstructive de cristaux et agrégats dans la lumière tubulaire peut aussi être à

l'origine de certains processus lithiasiques [27,28]. A noter que l'obstruction tubulaire est aussi une source d'insuffisance rénale lorsqu'elle est massive comme on peut l'observer sous certaines conditions lors d'épisodes de faible diurèse chez des patients présentant des maladies génétiques telles qu'une hyperoxalurie primitive ou un déficit en adénine phosphoribosyltransférase.

La répétition sur des intervalles de temps courts des processus d'endocytose conduit également à une accumulation de particules cristallines intracellulaires dont la lyse est de plus en plus difficile en raison de leur abondance. L'accumulation intracellulaire de particules cristallines peut conduire à l'apoptose des cellules et à la rupture de la membrane cellulaire, permettant la diffusion des amas cristallins dans l'interstitium, ce qui constitue l'un des possibles mécanismes de néphrocalcinose ou d'aggravation de celle-ci, mais probablement pas de lithiase [29,30].

La rétention directe des particules cristallines, soit par fixation à l'épithélium du tube collecteur ou à la pointe de la papille, soit par accumulation particulaire dans l'interstitium jusqu'à l'épithélium papillaire et rupture secondaire de celui-ci, représente, chez de nombreux patients, la première phase du processus lithiasique proprement dit [31,32]. Un exemple typique et de plus en plus courant de ce processus est illustré par la lithogénèse sur plaques de Randall qui apparaît de plus en plus fréquente aujourd'hui et survient chez des sujets de plus en plus jeunes [15,21].

↳ Plaque de Randall

Les dépôts de carbapatite qui composent les Plaques de Randall apparaissent primitivement dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henlé, et qu'elles s'étendaient ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire. La destruction locale de cet épithélium aboutit à la mise en contact de la surface de la plaque avec l'urine sursaturée issue des tubes collecteurs voisins, ce qui entraînerait un processus de cristallisation sur la plaque par nucléation hétérogène. Les calculs issus de ce processus ont une morphologie particulière qui permet de les reconnaître par un simple examen optique sous faible grossissement (**figure 2**) [19, 33-37]].

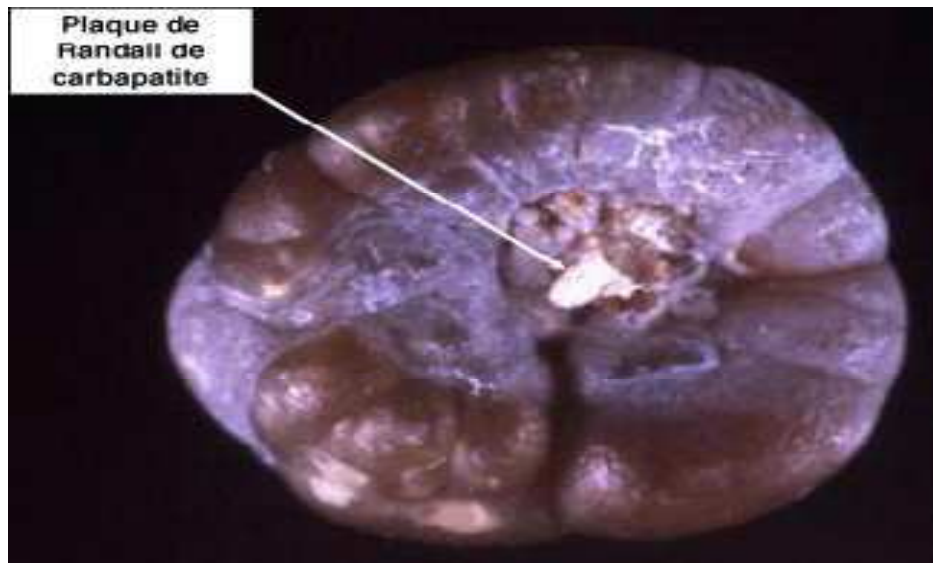


Figure 2: Calcul de whewellite formé sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall [19].

1.2.2 Croissance du calcul

La vitesse de croissance du calcul initié par la rétention cristalline est très variable. Lorsque la lithogénèse résulte de fautes diététiques, son expression est intermittente et la croissance du calcul se fait par poussées au gré des sursaturations urinaires. Lorsque la cause est une maladie génétique, le calcul se développe de manière plus régulière. Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (cystine dans la cystinurie, whewellite dans l'hyperoxalurie primaire). Dans le cas contraire, il peut se fixer des composants divers, ce qui explique que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines [19].

1.2.3 La conversion cristalline

Ce phénomène est rarement évoqué dans la littérature récente bien que sa contribution à la composition cristalline des calculs soit tout à fait majeure [38]. La croissance ne représente pas le seul mode d'évolution spontanée d'un calcul [19]. Certaines espèces cristallines se transforment spontanément in vivo lorsque l'environnement biochimique du calcul change. La transformation se fait toujours dans le sens d'une déshydratation [39,40]. Ainsi, par exemple,

la weddellite, sous certaines conditions, peut se transformer en whewellite thermodynamiquement plus stable, ou encore la struvite peut perdre son ammonium et une partie de ses molécules d'eau pour se convertir en newberyite [19].

La figure 3 résume les différentes étapes de la lithogénèse ainsi que les différents éléments y participant.

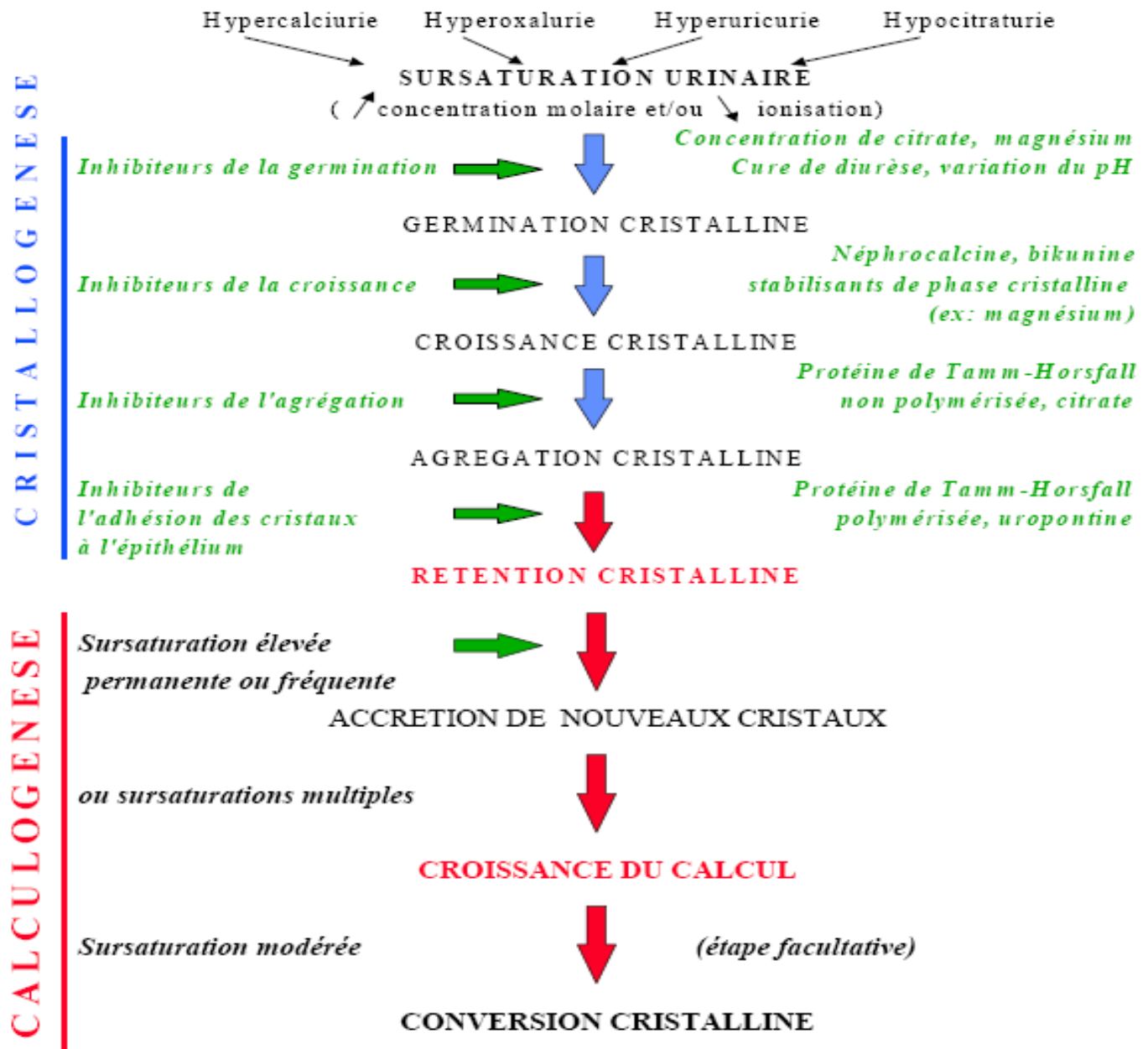


Figure 3 : étapes de la lithogénèse [15,19]

2. Promoteurs et inhibiteurs de la lithogénèse

Les urines sont un milieu de composition complexe et variable où de nombreuses substances peuvent être impliquées dans les processus de sursaturation et de cristallisation, les unes favorisant la formation des cristaux (les promoteurs), les autres s'y opposant par divers mécanismes (les inhibiteurs) (**Tableau I**) [15].

2.1 Promoteurs de la lithogénèse

Les ions qui participent à la formation des espèces insolubles sont appelés promoteurs de la cristallisation. Ils s'associent très souvent par deux ou par trois pour former une substance cristallisable qui, elle-même, peut se présenter sous plusieurs espèces cristallines [19].

2.2 Les inhibiteurs de la lithogénèse

Les inhibiteurs peuvent, selon leur nature, intervenir à toutes les étapes de la cristallogénèse. Ils sont présents aussi bien chez les sujets normaux que chez les patients lithiasiques, mais sont globalement moins efficaces chez ces derniers pour s'opposer à la formation des cristaux, soit parce que leur quantité est insuffisante par rapport à celle des promoteurs de la cristallisation, soit parce qu'ils présentent des modifications structurales qui altèrent leur efficacité [41].

On distingue schématiquement deux grandes catégories d'inhibiteurs selon leur mécanisme d'action [15] :

➤ Des ions mono ou poly-atomiques de faible poids moléculaire

Ce sont des molécules capables de réduire la sursaturation en complexant l'un des ions qui entrent dans la composition des espèces cristallisables, tels que le calcium, l'oxalate ou le phosphate.

Pour être efficaces, ils doivent être présents à des concentrations molaires élevées, du même ordre de grandeur que celles des ions qu'ils complexent.

Le citrate est considéré comme le meilleur parmi ces inhibiteurs de faible poids moléculaire, non seulement à cause de ses propriétés complexantes qui tiennent à sa forte affinité pour le calcium, mais aussi par son aptitude à constituer d'autres complexes moléculaires, notamment des complexes phosphocitrates avec les ions phosphates. Les ions ainsi formés ont d'autres propriétés inhibitrices en particulier vis-à-vis des phosphates de calcium qui peuvent contribuer à la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium. Enfin, le citrate, par action synergique avec des macromolécules urinaires, semble avoir des propriétés antiagrégantes, notamment vis-à-vis des cristaux d'oxalate de calcium. Il peut aussi agir sur la croissance des cristaux, comme le suggèrent les études in vitro montrant à la fois une réduction de taille et un changement de forme des cristaux par rapport à un milieu expérimental sans citrate [15,42, 43].

➤ **Les inhibiteurs macromoléculaires**

Ce sont des macromolécules filtrées par les glomérules ou produites par l'épithélium tubulaire. Ils sont actifs à des concentrations beaucoup plus faibles que les précédents. Ils exercent leur action directement sur les cristaux en bloquant les sites de croissances situés à leur surface.

Parmi les inhibiteurs macromoléculaires, certains ont la propriété de s'opposer à l'agrégation ou à l'adhérence des cristaux à l'épithélium.

Ils appartiennent essentiellement à deux familles chimiques : les glycosaminoglycanes et les glycoprotéines [15].

- Glycosaminoglycanes: Parmi les glycosaminoglycanes présents dans les urines, on trouve les sulfates de chondroïtine, de dermatane et d'héparane, sans oublier l'acide hyaluronique, même si son excrétion urinaire est relativement faible. Par adsorption à la surface des cristaux d'oxalate de calcium, les glycosaminoglycanes inhibent la croissance cristalline. En urine acide, ils s'opposent à la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur des cristaux d'acide urique.

De plus, ils forment un film protecteur à la surface des épithéliums urinaires, contribuant ainsi à empêcher l'adhérence des bactéries et des cristaux [15].

- Les glycoprotéines: L'autre grand groupe d'inhibiteurs macromoléculaires est constitué par les protéines. De nombreuses molécules ont été décrites au cours des 25 dernières années: néphrocalcine, uropontine, bikunine, calprotectine, calgranuline, fragment 1 de la prothrombine, crystal adhesion inhibitor, etc [15, 44,45].

La plus abondante, la plus anciennement connue et la mieux individualisée est la protéine de Tamm-Horsfall (THP) qui est sécrétée par les cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et est entièrement éliminée dans les urines. Très riche en sucres, elle se présente sous forme de monomères capables de se polymériser et de former des gels, notamment lorsque l'urine est concentrée, la force ionique élevée ou le pH acide. La THP monomère exerce une action antiagrégante. Sous forme polymérisée et gélifiée, elle s'oppose non seulement à l'agrégation cristalline mais aussi à l'adhérence des cristaux à l'épithélium tubulaire en altérant la mobilité des particules présentes dans la lumière des tubes rénaux. Les particules sont ensuite expulsées avec la THP gélifiée sous forme de cylindres hyalins évacués dans les urines. La néphrocalcine semble être essentiellement un inhibiteur de la croissance cristalline et la bikunine un inhibiteur de l'agrégation cristalline [15]. L'uropontine exprime plusieurs effets dont les principaux pourraient être de s'opposer à l'adhérence membranaire et à l'endocytose des cristaux, notamment de whewellite, pour laquelle elle possède une affinité particulière [15,46].

Tableau I : Principaux promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation [19].

<i>Promoteurs</i>	<i>Inhibiteurs</i>
<ul style="list-style-type: none"> ↪ <i>Ions cristallins</i> : ➤ <i>Calcium</i> ➤ <i>Phosphate</i> ➤ <i>Oxalate</i> ➤ <i>Magnésium</i> ➤ <i>Ammonium</i> ➤ <i>Acide urique</i> ➤ <i>Xanthine</i> ↪ <i>Autres</i> ➤ <i>Médicaments</i> ➤ <i>Macromolécules</i> ➤ <i>Lipides</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ↪ <i>Inhibiteurs à bas poids moléculaire</i> : ➤ <i>Citrate</i> ➤ <i>Pyrophosphates</i> ➤ <i>Magnésium</i> ➤ <i>Zinc</i> ↪ <i>Macromolécules</i> ➤ <i>Glycosaminoglycanes</i> ➤ <i>Glycoprotéines</i> ➤ <i>Acide ribonucléique</i> ➤ <i>surfactants</i>

3. Rôle du pH urinaire

Le pH urinaire exerce une influence considérable sur l'ionisation des molécules promotrices ou inhibitrices de l'urine. Cet effet a des conséquences très importantes sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition et les risques de nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium ainsi que sur la cristallisation de nombreuses espèces comme l'acide urique, les urates et les phosphates.

Les variations du pH peuvent non seulement perturber les conditions de nucléation hétérogène, mais surtout modifier l'ionisation de certaines molécules comme le citrate ou les protéines, stimulant ainsi leur réactivité. Dans ces conditions, les urines alcalines, où l'ionisation des inhibiteurs est maximale, sont capables de réduire très significativement la cristallisation de la weddellite et de la whewellite [47-50].

V. ENQUETE ETIOLOGIQUE

1-Lithiases hypercalciuriques

Les Lithiase hypercalciuriques sont dues à une hypercalciurie, anomalie métabolique fréquente définie par une excrétion urinaire de calcium supérieure à 4 mg/kg par 24 heures. Elle est parfois secondaire (hyperparathyroïdie, surdosage en vitamine D, sarcoïdose, cancer, immobilisation, carence estrogénique), mais le plus souvent idiopathique [51-53].

1.1 Lithiases calciques secondaires

Les principales causes de lithiase calcique secondaire à une condition pathologique définie sont résumées dans le tableau II, selon qu'elles s'associent à une hypercalcémie, à une hypercalciurie ou à une hyperoxalurie. Elles représentent une minorité des cas de lithiase calcique, mais il est important de les reconnaître car elles ne répondent qu'au traitement étiologique [54-56].

➤ Lithiase calcique secondaire avec hypercalcémie

La cause la plus fréquente en est l'hyperparathyroïdie primaire, décelée chez 3 à 5 % des patients atteints de lithiase calcique.

L'hyperparathyroïdie primitive est une maladie due à une sécrétion inappropriée d'hormones parathyroïdiennes ayant pour conséquence une hypercalcémie. Elle est causée par l'existence d'un adénome bénin, unique et sporadique dans 75 à 85 % des cas, par une atteinte de plusieurs glandes ou par une hyperplasie dans 15 à 25 % des cas [57-59].

Les calculs sont volontiers faits d'un mélange d'oxalate de calcium dihydraté et de phosphate de calcium [54].

Les autres causes d'hypercalcémie compliquée de lithiase sont beaucoup plus rares

(tableau II) [54,60].

En cas d'hypercalcémie, les valeurs de phosphatémie, de parathormone, de vitamine D et de calcitriolémie permettent de définir rapidement l'origine parathyroïdienne (hyperparathyroïdie primaire) ou extraparathyroïdienne (granulomatose, néoplasie, intoxication à la vitamine D) de l'hypercalciurie [61,62].

➤ Lithiase calcique secondaire avec hypercalciurie

Des apports excessifs de calcium, dépassant 1,5 g/24 h, de même que la déplétion phosphorée induite par la prise prolongée d'antiacides, entraînent une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Le traitement du glaucome par l'acétazolamide peut être responsable d'une lithiase phosphocalcique sévère, induite par une hypercalciurie associée à une hypocitraturie profonde et à l'émission d'urines alcalines.

Une cause fréquente, et souvent méconnue, de lithiase calcique secondaire associée à une hypercalciurie, est la maladie de Cacchi et Ricci, où les calculs se forment dans les dilatations développées dans les tubes collecteurs. Le mécanisme de la lithiase fait intervenir le ralentissement du flux des urines dans les ectasies et l'altération de l'épithélium tubulaire dans les zones atteintes, entraînant un défaut d'acidification distale qui favorise la précipitation de phosphate de calcium en sus de celle d'oxalate de calcium [63].

➤ Lithiase calcique secondaire avec hyperoxalurie

Une hyperoxalurie modérée, comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/24 h, peut s'observer sous l'effet de la consommation excessive d'aliments riches en oxalate (chocolat, rhubarbe, oseille, épinards), de la prise de fortes doses de vitamine C, ou d'un traitement prolongé par des médicaments contenant des précurseurs de l'oxalate, tels que le piridoxilate, aujourd'hui retiré de la pharmacopée.

Une hyperoxalurie abondante, supérieure à 1 mmol/24 h, caractérise les hyperoxaluries entériques, situation rencontrée en cas d'atteinte iléale telle qu'une maladie de Crohn, ou de résection iléale étendue, en présence d'un côlon fonctionnel. En fait, les oxaluries les plus massives s'observent au cours de l'hyperoxalurie primaire de type 1, autrefois dénommée oxalose. Cette affection métabolique héréditaire est transmise selon le mode autosomique

récessif. Elle est due à un défaut de l'activité de l'alanine-glyoxylate-aminotransférase, enzyme produite par les peroxysomes du foie, dont le déficit fonctionnel conduit à une accumulation de glyoxylate, irréversiblement transformé en oxalate.

L'excrétion urinaire dépasse fréquemment 3 mmol/j, entraînant la formation élective de cristaux et de calculs d'oxalate de calcium monohydraté. Il en résulte une lithiase particulièrement précoce et sévère, associée à une néphrocalcinose et au dépôt diffus de cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal, qui conduit en quelques années à une insuffisance rénale progressive, compliquée de dépôt de cristaux d'oxalate dans tous les organes, notamment la moelle osseuse et le cœur, définissant alors l'oxalose [64].

➤ Lithiase calcique secondaire avec acidose tubulaire et hypocitraturie

L'acidose tubulaire distale congénitale est une tubulopathie transmise sur le mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par une acidose métabolique avec incapacité à acidifier les urines. Elle se manifeste, chez le jeune enfant, par une acidose hyperchlorémique, une hypocitraturie profonde et un pH urinaire élevé, expliquant la production préférentielle de calculs phosphocalciques, souvent responsables d'une néphrocalcinose médullaire. L'acidose métabolique chronique entraîne une déminéralisation osseuse et une hypercalciurie, qui pourrait entraîner un retard de la croissance staturale, si un traitement n'était pas institué dès les premières années de la vie et poursuivi régulièrement. Il repose sur la correction de l'acidose par une association de bicarbonate de sodium et de citrate de potassium.

Certaines affections systémiques, notamment les hépatites chroniques actives, les hypergammaglobulinémies ou un syndrome de Sjögren, peuvent provoquer une acidose tubulaire distale acquise, avec le même risque de formation de calculs phosphatiques [65, 66].

Tableau II : Principales causes de lithiase calcique secondaire [54].

Lithiases calcique secondaire :	Les causes principales :
Hypercalcémie + hypercalciurie	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperparathyroïdie primaire - Sarcoïdose - Hypervitaminose D - Hyperthyroïdie - Ostéolyses malignes - Maladie de Paget avec immobilisation
Hypercalciurie sans hypercalcémie	<ul style="list-style-type: none"> - Apports calciques excessifs - Déplétion phosphorée (antiacides au long cours) - Acidose tubulaire distale congénitale - Acidoses tubulaires distales acquises (syndrome de Sjögren, hypergammaglobulinémie, hépatite chronique active) - Maladie de Dent (ou néphrolithiase récessive liée à l'X) - Acétazolamide - Diurétique de l'anse (furosémide) - Corticothérapie - Ectasies tubulaires précalicielles - Hypercalciurie idiopathique
Hyperoxalurie massive (> 1 mmol/j) :	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperoxalurie entérique - Hyperoxaluries primaire
Hyperoxalurie modérée	<ul style="list-style-type: none"> - Apports excessifs en oxalate - Régime pauvre en calcium

1.2 Lithiase calcique primitive

Elle constitue le problème le plus fréquemment rencontré en pratique, puisqu'elle représente près de 90 % des lithiases calciques. Elle se manifeste d'ordinaire à partir de la troisième décennie et est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Ses facteurs sont les mêmes que dans les lithiases calciques secondaires, à savoir la conjonction en proportion variable d'un excès de concentration des urines en calcium et/ou en oxalate (souvent lié à un volume insuffisant des urines), et d'un déficit quantitatif ou qualitatif en inhibiteurs.

L'hypercalciurie idiopathique est une des conditions les plus fréquemment observées dans la lithiase calcique primitive. Elle est définie par une excrétion calcique urinaire supérieure à 0,1 mmol/kg/j (soit 4 mg/kg/j), dans les deux sexes, en régime libre.

La physiopathologie de l'hypercalciurie est encore débattue: elle peut relever soit d'un défaut primitif de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, soit d'une hyperabsorption intestinale primitive du calcium, tout en sachant qu'une fuite rénale de calcium entraîne, obligatoirement, une hyperabsorption intestinale compensatrice. Un apport élevé de sodium, de même que de protéines animales, augmente le débit de la calciurie. Les sujets lithiasiques sont particulièrement sensibles à l'effet hypercalciuriant d'un apport élevé en protéines et en sel, sans que le mécanisme de cette hypersensibilité soit encore connu avec précision. Enfin, il est important de se souvenir qu'une diurèse insuffisante est la principale cause d'augmentation de concentration du calcium et de l'oxalate urinaire. Un volume de diurèse inférieur à 2 l/j doit être tenu pour insuffisant chez tout lithiasique.

Parmi les autres facteurs lithogènes favorisant la lithiase calcique primitive, une hyperoxalurie modérée est fréquemment observée, mais son niveau est variable et l'augmentation de concentration des urines en oxalate est le plus souvent due à une diurèse insuffisante.

Un apport trop faible en calcium, c'est-à-dire inférieur à 600 mg/24 h, stimule par lui-même l'absorption intestinale de l'oxalate et tend à augmenter l'oxalurie. Une concentration élevée des urines en acide urique favorise également la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium. Enfin, une hypocitraturie modérée est fréquente, en notant qu'un apport élevé en

protéines animales, par la charge acide qu'il entraîne, tend par lui-même à diminuer la citraturie [54, 67,68].

2-Lithiase urique

L'hyperuricurie est définie par une excrétion d'acide urique supérieure à 800mg/j chez l'homme et à 750mg/j chez la femme [69-71].

La lithogénèse de la lithiase urique repose avant tout sur l'acidité des urines, qui avec un pH constant inférieur à 5,5 entraîne la cristallisation de l'acide urique puis sur l'hyperuricurie et la diminution de la diurèse (réduisant le pH urinaire) [72]. Les lithiases uriques secondaires sont rares, mais relèvent souvent d'une affection préoccupante, et ne doivent pas être méconnues. Il peut s'agir d'affections myéloprolifératives, telles que la polyglobulie avant traitement, ou la nucléolyse massive induite par la chimiothérapie en cas d'hémopathie lymphoproliférative. Les erreurs innées du métabolisme des purines, telles que le syndrome de Lesch-Nyhan, sont rares. Les diarrhées chroniques ou les iléostomies, par le biais de la perte d'eau et d'alcalins, entraînent la production d'urines concentrées et acides, favorisant l'apparition d'une lithiase urique. Il en est de même en cas d'abus occulte de laxatifs.

La lithiase urique primitive est, en fait, la plus fréquente. Elle s'observe chez les patients atteints de goutte primitive, mais également chez des sujets n'ayant aucun antécédent personnel ou familial de goutte. Le plus souvent, les concentrations sanguines et urinaires de l'acide urique sont normales, mais ces patients ont constamment un pH urinaire acide, compris entre 4,8 et 5,5 à tous les moments de la journée [54].

Les principales causes de lithiase urique secondaire sont résumées comme suit :

- **Hyperuricurie avec hyperuricémie :**
 - ✓ Maladies myélo ou lymphoprolifératives
 - ✓ Anomalies innées du métabolisme des purines
 - ✓ Diathèse goutteuse primitive
- **Hyperuricurie sans hyperuricémie :**
 - ✓ Médicaments uricosuriques

- ✓ Tubulopathie proximales (syndrome de Fanconi héréditaire ou acquis)
- ✓ Excès d'apport en purines
- **Acidité urinaire permanente :**
- ✓ Entéropathies, iléostomie (pertes d'eau et d'alcalins)
- ✓ Abus de laxatifs (calculs d'urate d'ammonium)
- ✓ Lithiase urique primitive [54].

3-Lithiase cystinique

Les lithiases cystiniques sont dues à la cystinurie, maladie génétique autosomique caractérisée par un défaut de réabsorption tubulaire proximale de cystine entraînant un excès de cystine urinaire. Le défaut de réabsorption tubulaire de cystine est dû à un dysfonctionnement de son transporteur apical ($b^{0,+}$), par mutation du gène SLC3A1 ou du gène SLC7A9, codant respectivement pour les sous-unités rBAT et $b^{0,+}$ AT du transporteur et définissant respectivement les cystinuries de type A et B. Le mode de transmission est essentiellement récessif, mais certains hétérozygotes peuvent avoir une cystine urinaire augmentée et un risque lithiasique. La maladie lithiasique débute en général chez l'enfant ou l'adulte jeune.

La cystine étant très peu soluble à pH urinaire normal, elle précipite et forme des lithiases [73,74].

Or, chez les patients cystinuriques, l'excrétion urinaire de cystine est souvent comprise entre 600 mg/jour et 1 400 mg/jour (2,5 mmol/jour à 5,8 mmol/jour), d'où un risque élevé de dépasser le seuil de saturation et de former des calculs cystiniques [75]. Aucun inhibiteur de la cristallisation de la cystine n'a été identifié. La cystinurie peut être accompagnée d'hypercalciurie, d'hyperuricurie ou d'hypocitraturie, ce qui favorise la formation de calculs mixtes [76].

4-Lithiase d'infection

La lithiase d'infection, caractérisée par la présence de phosphate ammoniacomagnésien (ou struvite) et de carbapatite [54]. Certains germes, comme *Proteus mirabilis*, *Klebsielle* et

Pseudomonas possèdent une enzyme, l'uréase, qui dégrade l'urée en une matrice protéique sur laquelle précipitent les sels minéraux pour former des calculs phospho-ammoniacomagnésiens. Ils sont souvent à l'origine de calculs coralliformes [77], donc le facteur lithogène est la présence d'une infection urinaire par un germe possesseur d'une uréase, tel que le groupe des *Proteus* ou *Ureaplasma urealyticum*. La précipitation du phosphate ammoniacomagnésien et de la carbapatite est due à l'extrême alcalinité des urines, secondaire au clivage de l'urée en ammoniacque sous l'effet de l'uréase. Le développement des calculs peut être considérable, avec des ramifications dans toutes les tiges calicielles, réalisant l'aspect caractéristique de calcul coralliforme [54].

5-Lithiases médicamenteuses

Les lithiases médicamenteuses représentent près de 1 % de l'ensemble des calculs. Les plus fréquemment observées au cours des dernières années étaient les lithiases induites par le triamtérène, la glafénine ou le piridoxilate. Ces derniers médicaments ont été retirés de la vente. A l'heure actuelle, les deux principales causes sont en relation avec le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH).

La sulfadiazine, utilisée à fortes doses pour le traitement de la toxoplasmose cérébrale, peut entraîner une précipitation tubulaire massive du sulfamide [54,68]. Leur constitution est en rapport avec deux phénomènes : soit un désordre métabolique généré par le médicament, soit par la cristallisation dans les urines des métabolites du principe actif [78].

6-Lithiase et anomalies anatomiques

Les anomalies morphologiques de l'appareil urinaire entraînant une stase des urines favorisent la formation de calculs, notamment le rein en fer à cheval, l'hydronéphrose congénitale par sténose de la jonction pyélo-urétérale, les diverticules caliciels et, surtout les ectasies tubulaires précalicielles ou maladie de Cacchi et Ricci. En fait, il existe presque toujours une anomalie métabolique associée telle qu'une hypercalciurie, qui doit toujours être recherchée et traitée [54].

7-Lithiase et grossesse

La grossesse s'accompagne d'une augmentation de la calciurie, mais celle-ci est contrebalancée par une augmentation simultanée des inhibiteurs de cristallisation (citrate, magnésium et glycoprotéines), si bien que la grossesse ne favorise pas, par elle-même, la formation de calculs. La plupart des accidents lithiasiques observés en cours de grossesse tiennent à la migration de calculs préexistants [54].

8-Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA)

Cette affection rare, mais redoutable, est due à un déficit en adénine phosphoribosyl-transférase, transmis sur le mode autosomique récessif. Elle entraîne l'accumulation de 2,8-DHA et la formation de calculs récidivants, radiotransparents, associés à des dépôts intraparenchymateux de cristaux de 2,8-DHA [54,68].

9-Lithiase de xanthine (lithiases rare)

Les calculs de xanthine sont rares et représentent moins de 1% des calculs urinaires. Ils sont dus soit à un traitement d'une hyperuricémie ou d'une hyperuricosurie par des doses excessives d'allopurinol [79], soit à une xanthinurie héréditaire par défaut d'activité de la xanthine déshydrogénase, et sont dus à un excès de synthèse des purines ou à une erreur de leur métabolisme [80-82].

VI. MODE DE REVELATION

La maladie lithiasique urinaire touche principalement le haut appareil urinaire. Le mode de révélation le plus fréquent est alors la crise de colique néphrétique aigue. Il s'agit alors de savoir reconnaître les signes de gravité pouvant engager le pronostic vital. Cependant, les calculs urinaires peuvent être asymptomatiques et découverts fortuitement lors d'une imagerie (abdomen sans préparation, échographie renovesicale), ou du bilan d'une insuffisance rénale chronique.

La lithiase urinaire du bas appareil est l'apanage de populations de patients très ciblés, comme les patients souffrant de pathologies neurologiques lourdes (en particulier les patients para et tétraplégiques) [78].

1. Haut appareil urinaire

1.1 La crise de colique néphrétique aiguë (CNA)

❖ Généralités

Les calculs des voies urinaires sont responsables de 80 % des CNA de l'adulte. Calcul et colique néphrétique ne sont donc pas synonymes : le calcul n'est qu'une des causes de colique néphrétique [83].

La CNA est un syndrome douloureux lombo-abdominal résultant de la mise en tension brutale de la voie excrétrice du haut appareil urinaire en amont d'une obstruction, quelle qu'en soit la cause [84].

❖ CNA simple [83]

La crise typique de CNA est décrite ainsi :

- ✓ Début brutal ;
- ✓ Douleur très intense, sans position antalgique ;
- ✓ Douleur lombaire unilatérale, irradiant de haut en bas et vers l'avant le long de l'uretère vers les organes génitaux externes ;
- ✓ Evolution par crises paroxystiques ;
- ✓ Agitation et anxiété ;
- ✓ Signes fonctionnels urinaires: pollakiurie, brûlure mictionnelles, hématurie ;
- ✓ Signes digestifs : nausées, vomissements, arrêt du transit (iléus), voire tableau pseudo-occlusif.
- Examen clinique :
 - ✓ Interrogatoire : antécédents personnels et familiaux de lithiase urinaire, prise de médicaments lithogènes, recherche de facteurs favorisant la CNA ;

- ✓ Apyrexie ;
- ✓ Abdomen souple, parfois météorise ;
- ✓ Fosse lombaire sensible à la palpation et à la percussion, parfois tendue (rein dilaté) ;
- ✓ Touchers pelviens négatifs ;
- ✓ Bandelette urinaire négative.

❖ *CNA compliquée [78,83]*

La CNA compliquée est rare (moins de 6 %) mais peut engager le pronostic vital à court terme du patient et impose de savoir reconnaître ses signes précocement.

Elle est caractérisée soit par le terrain (grossesse, insuffisance rénale chronique, rein transplante, rein unique, uropathie connue...), soit par l'existence d'emblée ou secondairement de signes de gravité. Elle nécessite un drainage chirurgical des urines en urgence.

Trois tableaux cliniques sont à connaître :

- La CNA fébrile ou pyélonéphrite aiguë obstructive

Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale. Elle correspond à des urines infectées en amont d'un calcul obstructif des voies urinaires supérieures.

Les principaux signes cliniques sont :

- ✓ Fièvre > 38 °C ;
- ✓ Frissons ;
- ✓ Marbrures cutanées, instabilité hémodynamique ;
- ✓ Bandelette urinaire (BU) positive.

Rapidement et en l'absence de traitement adapté, le tableau clinique peut évoluer vers des troubles de la conscience, une défaillance cardiaque et/ou respiratoire, des troubles de la coagulation (CIVD)...

Des prélèvements bactériologiques (ECBU et hémocultures) sont obligatoires devant toute suspicion de CNA fébrile.

Des mesures de réanimation d'urgence sont également le plus souvent nécessaires.

➤ La CNA anurique

Trois mécanismes sont à son origine:

- ✓ Insuffisance rénale aigue fonctionnelle d'origine septique;
- ✓ Calculs bilatéraux: situation rare, reflet d'une pathologie lithiasique très active (cystinurie, hyperparathyroïdie primaire, hyperuricémie-hyperuricurie importantes);
- ✓ Rein unique: congénital, restant ou fonctionnel.

Elle se traduit par une insuffisance rénale aigue avec élévation très importante de la créatinine et des troubles ioniques fréquents (hyperkaliémie).

➤ La CNA hyperalgique

Elle correspond à une douleur de colique néphrétique non calmée par un traitement antalgique symptomatique bien conduit avec utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) par voie Intraveineuse (IV) et de morphiniques IV en titration.

Elle nécessite alors une hospitalisation avec réévaluation de la douleur. Si le rythme et l'importance des crises ne cèdent pas, un drainage des urines en urgence est nécessaire.

Parfois, la douleur cède brutalement. Cela correspond à la rupture de la voie excrétrice ou rupture de fornix (jonction de la voie excrétrice sur la paille rénale).

❖ *CNA de forme trompeuse et diagnostics différentiels [83]*

- ✓ La CNA avec signes digestifs prédominants
- ✓ La colique néphrétique aiguë non lithiasique
- ✓ Syndrome de jonction pyélo-urétérale
- ✓ Infarctus rénal segmentaire ou total
- ✓ Nécrose papillaire.

- ✓ Pathologies mimant une crise de colique néphrétique aiguë.

1.2 Hématurie

C'est la présence de sang en quantité anormale dans les urines. Normalement il ne doit pas y avoir plus de 10 globules rouges par mm^3 d'urine ou pas plus de 10000 globules rouges par millilitre d'urine.

Elle est le plus souvent microscopique découverte à la bandelette urinaire (BU) mais peut être macroscopique.

Elle résulte de l'irritation de l'urothélium par le calcul [8].

1.3 Infections urinaires

L'association infection urinaire/lithiase est fréquente. Il est cependant difficile de déterminer si le calcul s'est infecté secondairement ou si l'infection a précédé le calcul et a été responsable de sa formation.

Plusieurs situations sont possibles: bactériurie asymptomatique, cystites récurrentes, pyélonéphrites récurrentes [78, 85, 86].

1.4 Insuffisance rénale

Les reins peuvent être détruits par des calculs asymptomatiques bilatéraux. Il s'agit le plus souvent de calculs coralliformes [86].

1.5 Asymptomatique

Un calcul asymptomatique peut être découvert fortuitement sur un ASP, une échographie ou un scanner réalisés pour d'autres raisons [78, 86].

2. Bas appareil urinaire

Les calculs du bas appareil urinaire (vessie, urètre) sont plus rares.

Les calculs vésicaux sont le plus souvent le fait d'un obstacle sous-vésical (hypertrophie bénigne de prostate, sclérose du col), ou d'un corps étranger intravesical (fils, ballonnet de sonde vésicale).

Ils sont en général découverts devant des signes fonctionnels urinaires : hématurie, brûlures mictionnelles, pollakiurie [78].

VII. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1. Biologiques

1.1 La bandelette urinaire (BU) [78,87]

Dans la pathologie lithiasique, la bandelette urinaire réactive permet une détection rapide d'hématurie microscopique ou d'infection urinaire. Elle est réalisée aux urgences devant tout patient présentant une suspicion de colique néphrétique aiguë.

Pour l'hématurie, le taux de détection de la BU est de 150 µg d'hémoglobine/L correspondant à 5 000 érythrocytes/ml.

La détection de la leucocyturie se fait par le dosage de la leucocyte-estérase produite par les polynucléaires neutrophiles.

Ce test est assez sensible, permettant de détecter une leucocytaire $> 10^4$ leucocytes/ml. La détection des nitrites, témoin de la bactériurie, est basée sur la transformation des nitrates en nitrites par des bactéries présentant une nitrate-réductase (entérobactéries). Le seuil déterminant est de 10^5 UFC/ml.

- ✓ Une bandelette est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitrites. On peut alors exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire.
- ✓ Une bandelette est considérée comme positive si on détecte une leucocyturie et/ou des nitrites. Cette positivité n'affirme en aucun cas le diagnostic d'infection urinaire mais doit être considérée comme ayant seulement une valeur d'orientation.
- ✓ Le risque de faux-négatifs est très faible

1.2 L'ECBU

L'examen cytologique et bactériologique des urines est à réaliser en complément de la bandelette urinaire si celle-ci est positive. Il est indispensable en cas de suspicion de pyélonéphrite obstructive et doit être réalisé avant toute antibiothérapie. Une mise en culture et un antibiogramme doivent être réalisés afin de pouvoir secondairement adapter l'antibiothérapie [83].

1.3 Hémocultures [83]

Doivent être réalisées de façon systématique et répétée dans le cadre d'une fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lors d'une pyélonéphrite obstructive. Elles permettent de détecter une éventuelle septicémie.

1.4 Bilan biologique standard

Le seul examen biologique réalisé systématiquement aux urgences dans le cadre d'une colique néphrétique aiguë non compliquée est le dosage de la créatinine. Cependant, une NFS et un ionogramme sanguin sont très souvent réalisés [83,88].

1.5 Bilan métabolique de première intention

Ce bilan est actuellement systématiquement prescrit dès le premier épisode lithiasique. Il comprend:

- ✓ Un bilan sanguin: créatininémie, calcémie, glycémie à jeun, uricémie;
- ✓ Un bilan sur urines de 24 h: créatinine, calcium, sodium, urée, urates;
- ✓ Un bilan sur urines du matin (à jeun): pH, densité, BU, cristallurie.

Les conditions de recueil des urines de 24 h doivent être précisées.

Il est important que le patient ne modifie pas ses habitudes alimentaires pour la réalisation de ce bilan. Ce dernier doit être réalisé à plus d'un mois d'un épisode aigu ou d'un geste urologique [78,89].

➤ Interprétation du bilan [90]

- Sanguin

- Créatinine: si la clairance estimée (formule MDRD) est inférieure à 60 ml/min, envisager la prise en charge néphrologique de cette insuffisance rénale.

-Calcémie supérieure à 104 g/l: rechercher une hyperparathyroïdie primaire.

-Uricémie supérieure à 63 mg/l: hyperuricémie simple ou associée à un syndrome métabolique qui est à rechercher (HTA, hypertriglycémie et/ou diabète).

-Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l: envisager une prise en charge médicale et rechercher d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

- Urinaire

-Si le volume de diurèse est inférieur à 2,0 L/j, la cible n'est pas atteinte. Il faut s'assurer du bon recueil des urines à partir de la valeur de la créatininurie.

-Calciurie supérieure à 0,1 mmol/kg par jour: hypercalciurie nécessitant de rechercher une cause alimentaire en première intention.

-Natriurèse supérieure à 150 mmol/j: ceci témoigne d'une consommation excessive de sel. Le patient a intérêt à réduire l'apport sodé en cas d'hypercalciurie.

-Urée supérieure à 6 mmol/kg par jour: ceci témoigne d'une prise de protéines animales en excès (> 1,2 g/kg par jour). Il faut observer un régime normoprotidique en cas d'hypercalciurie.

-Uraturie supérieure à 5 mmol/j: Hyperuraturie.

2. Radiologiques

Les examens d'imagerie sont indiqués pour préciser les chances d'expulsion spontanée du calcul (taille, localisation et morphologie) et déterminer leurs caractéristiques.

2.1 Abdomen sans préparation (ASP)

Il est très facile à réaliser en urgence. Cependant, il est de sensibilité et spécificité médiocre pour mettre en évidence un calcul.

L'ASP ne doit donc pas être fait isolément, mais couplé à un autre examen d'imagerie. De plus, il ne renseigne que sur la présence d'un calcul mais pas sur les complications éventuelles.

On considère qu'un calcul est opaque à la radiographie lorsque l'on peut le décrire à l'ASP. On considère qu'un calcul est radio-transparent dès lors qu'il n'est visible qu'à l'échographie. Les calculs radiotransparents sont vus au scanner (**Tableau III**).

Quand le calcul est visualisé sur l'ASP, celui-ci peut être utilisé pour suivre la progression du calcul [83,91].

Tableau III: Caractéristiques radiologiques des calculs urinaires en fonction de leurs compositions [92].

Radio opaques	Moyennement radio opaques	Radio transparents
Oxalocalcique	Struvite	Acide urique
Phospho calcique	Cystine	Xanthine
Carbapatite		2,8 dihydroxyadénine
Brushite		Médicaments: indinavir

2.2 Echographie réno-vésicale

Examen non invasif, peu coûteux et rapide, mais opérateur-dépendant. L'échographie des voies excrétrices urinaires est associée en combinaison avec l'ASP et peut être utilisée dans la prise en charge de la colique néphrétique aigue aux urgences. Elle détecte le mieux les calculs

situés à la jonction pyélo-urétérale et urétéro-vésicale, surtout si elle est réalisée à vessie pleine. Le calcul apparaît hyperéchogène, avec un cône d'ombre postérieur.

Elle confirme le diagnostic clinique de CNA en objectivant une dilatation des cavités pyélocalicielles et/ou de l'uretère [78,93].

2.3 Scanner abdomino-pelvien sans injection de produit de contraste [78,83]

Il s'agit d'un examen rapide, indépendant du patient et de l'opérateur, mais irradiant.

Tous les calculs sont visibles au scanner, en dehors des calculs médicamenteux. Le scanner sans injection présente une très grande sensibilité (96 %) et spécificité (98 %) pour le diagnostic de lithiase urinaire et détecte des calculs millimétriques.

En plus de la visualisation directe du calcul, d'autres signes indirects peuvent aider au diagnostic : dilatation des cavités pyélocalicielles, infiltration de la graisse péri-rénale ou péri-urétérale, épaissement de la paroi urétérale en regard du calcul.

De plus, le scanner permet de mesurer la densité Hounsfield (HU) des calculs et ainsi d'orienter vers une composition particulière du calcul et de prédire l'efficacité de la Lithotritie extracorporelle (LEC).

2.4 Uroscanner [78]

Il comprend des clichés sans injection puis avec injection de produit de contraste avec analyse au temps tardif dit excrétoire. Il permet donc de visualiser les voies urinaires excrétrices. En cas de doute sur une réelle obstruction, l'analyse du retard d'excrétion permet souvent de trancher.

Il est nécessaire avant un geste urologique invasif pour le traitement de calculs (type néphrolithotomie percutanée) afin de connaître au mieux la morphologie des voies urinaires et les caractéristiques (taille, forme, topographie, densité du calcul).

Au final, dans le cadre de l'urgence, la colique néphrétique simple requiert le couple ASP/échographie rénovésicale ou scanner abdomino-pelvien sans injection de produit de

contraste, en fonction du plateau technique de chaque hôpital. La colique néphrétique aigue compliquée impose la réalisation d'un scanner sans injection. En cas de doute diagnostique, un scanner sans injection est réalisé, souvent complété par une injection de produit de contraste dans un 2ème temps.

L'urographie intraveineuse (UIV) n'a plus sa place dans la pathologie lithiasique de nos jours.

VIII. ANALYSE DES CALCULS ET DES CRISTAUX

1. Analyse morpho-constitutionnelle du calcul

L'analyse chimique des calculs a été supprimée de la nomenclature des Actes de Biologie Médicale et remplacée par une analyse morpho-constitutionnelle fondée sur des méthodes physiques beaucoup plus fiables et informatives. Pour préserver les espèces cristallines constitutives, les méthodes d'analyse utilisées en pratique courante sont des méthodes d'observation, c'est-à-dire des méthodes optiques (stéréomicroscopie, microscopie optique à polarisation,...) complétées par des méthodes d'identification des espèces moléculaires et cristallines. Parmi ces dernières, la spectrophotométrie infrarouge est devenue la méthode de référence en raison de sa polyvalence, de sa rapidité, de sa mise en œuvre aisée et de sa capacité à identifier simultanément les espèces cristallines et non cristallisées, les composants minéraux et organiques, les espèces métaboliques et médicamenteuses. En revanche, la spectrophotométrie infrarouge n'est pas une technique d'analyse structurale très précise, ce qui veut dire que, lorsqu'elle met en évidence un nouveau corps, non encore décrit dans les calculs, comme un nouveau médicament par exemple, d'autres techniques d'analyse sont nécessaires, comme la diffraction X, la spectrométrie de masse et/ou la résonance magnétique nucléaire pour identifier plus précisément la nouvelle substance détectée par l'analyse infrarouge [94].

1.1 Analyse morphologique

L'analyse morphologique du calcul urinaire est réalisée à la loupe binoculaire, de la surface puis de la section après coupe du calcul par un bistouri [95].

En premier lieu, il faut observer le calcul, sa couleur, sa forme, sa surface et, au sein d'un même type, les différentes caractéristiques de sa morphologie (sous-types). D'une manière générale, plus un calcul est de couleur foncée, plus il est de croissance lente, et ancien; inversement un calcul clair est en phase active.

Les calculs de type Ia (whewellite) ont une surface mamelonnée, ils sont peu anguleux, de couleur foncée: ils sont associés dans 88 % des cas à une hyperoxalurie (nutritionnelle intermittente le plus souvent). Certains calculs de type I (même composition) ont une morphologie très différente : ils peuvent être très clairs avec une section inorganisée, lâche (type Ic): ceux-ci permettent de suspecter une hyperoxalurie primaire majeure (affection au cours de laquelle ils sont présents dans 100 % des cas). Les calculs de type Ie ont une surface localement bourgeonnante, d'aspect hétérogène, traduisant une hyperoxalurie entérique. Si l'on considère le type II (weddellite, calcium-dépendants), ils sont composés, sous la forme "standard" de petits cristaux bipyramidaux de 0,2 à 1 mm (IIa), ces calculs sont associés dans 86 % des cas à une hypercalciurie. Lorsqu'ils prennent la forme de grosses lames quadratiques, atteignant parfois 3 mm, voire davantage (type IIb), ils évoquent une hypercalciurie associée à une hyperoxalurie et une hypocitraturie (trois facteurs de risque lithogène, lithiase métaboliquement plus active).

D'une manière générale, un calcul permet de suspecter une pathologie, car il est souvent le premier signe: par exemple, la présence de calculs intratubulaires de carbapatite de morphologie IVa₂ est évocatrice de syndrome de Gougerot Sjogren ; ces mêmes calculs (IVa₂) peuvent, dans un certain contexte, orienter le diagnostic vers une maladie de Cacchi-Ricci.

Les morphologies et/ou compositions mixtes doivent faire rechercher les étiologies associées à chaque type morphologique.

- Les calculs oxalo-phosphocalciques de morphologie mixte (IIa+ IVa) sont plus fréquents dans les hypercalciuries resorptives dont l'hyperparathyroïdie.
- Si la teneur en phosphates calciques est > 40 %, une hypocitraturie est fréquente, de même que des troubles de l'acidification rénale.

- Si le calcul est majoritaire en brushite, il faut rechercher une hypercalciurie (83 % des cas) et tout particulièrement une hyperparathyroïdie primaire (14 % des cas).

Le type morphologique du calcul est plus fort que le composant principal pour suggérer l'étiologie [96].

1.2 Analyse constitutionnelle [94,95]

L'analyse constitutionnelle porte sur toutes les parties représentatives de la composition du calcul, notamment, le noyau, les couches intermédiaire, et la superficie. En plus d'une poudre globale du calcul, chaque partie est analysée séparément, selon les étapes suivantes:

- ✓ Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel et transfert de ce prélèvement dans un mortier en agate
 - ✓ Addition de poudre cristalline de bromure de potassium (KBr) pur en quantité suffisante pour réaliser une dilution de l'échantillon comprise entre 0,5 et 3% dans le KBr
 - ✓ Mélange homogène et finement pulvérisé de l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate
 - ✓ Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial pouvant supporter une pression de 10 tonnes et permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre.
 - ✓ Formation d'une pastille transparente de 0,3 à 0,7 mm d'épaisseur à l'aide d'une presse hydraulique permettant d'appliquer une pression de 10 tonnes/cm².
 - ✓ Transfert de la pastille dans un support spécial que l'on insère dans le compartiment de mesure d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier
 - ✓ Enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence.
- Analyse spectrophotométrique des calculs

La spectrophotométrie est une technique physique d'analyse moléculaire, elle a connue une grande évolution avec l'avènement des spectrophotomètres à transformée de Fourier (IRTF).

Les premières applications biologiques en routine de la spectrophotométrie ont été l'analyse des concrétions biologiques, calculs et cristaux urinaires [97].

→ Principe de la spectrophotométrie [98, 99]

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse physicochimique utilisant un faisceau infrarouge qui provoque une vibration spécifique de chacune des molécules qui lui est exposée. Au moyen d'un traitement algorithmique (transformée de Fourier), ces vibrations se traduisent par la construction d'un spectre dont les bandes d'absorption correspondent à la présence spécifique d'une ou de plusieurs molécules. Ainsi, la spectrométrie infrarouge est utilisée pour l'analyse qualitative, quantitative et surtout globale de plusieurs composés biologiques à la fois.

La figure 4 montre le schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier.

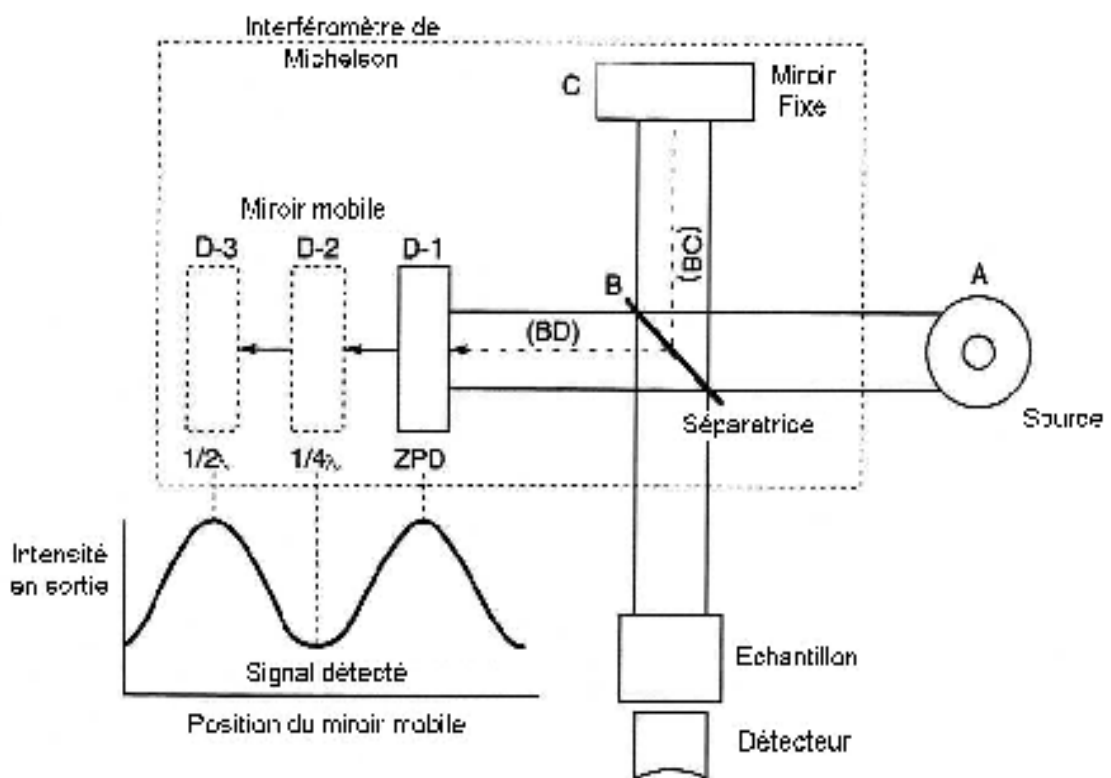


Figure 4: Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier [99].

Le faisceau infrarouge provenant de la source A est dirigé vers l'interféromètre de Michelson, qui va moduler chaque longueur d'onde du faisceau à une fréquence différente. Dans l'interféromètre le faisceau lumineux arrive sur la Séparatrice. La moitié du faisceau est alors dirigée sur le miroir fixe, le reste passe à travers la séparatrice et est dirigé sur le miroir mobile. Quand les deux faisceaux se recombinent, des interférences destructives ou constructives apparaissent en fonction de la position du miroir mobile. Le faisceau modulé est alors réfléchi des deux miroirs vers l'échantillon, où des absorptions interviennent. Le faisceau arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique.

Le signal du détecteur apparaît comme un interférogramme, c'est à dire une signature de l'intensité en fonction de la position du miroir.

L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau. Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier.

➤ Résultat d'analyse infrarouge

Elle permet immédiatement et facilement de dépister des causes rares ou peu fréquentes de lithiases (cystinurie, déficit en APRT: calculs de dihydroxyadénine, xanthinurie congénitale: xanthine, métabolites de la caféine: acide méthyl-1-urique, médicaments), ou d'orienter l'étiologie dans des contextes cliniques particuliers (en association avec la morphologie): phosphate octocalcique au cours de la grossesse, acide urique au cours du syndrome métabolique et surtout du diabète de type 2, urate d'ammonium et diarrhées chroniques [96].

1.3 Exemple d'analyse morpho-constitutionnelle (figures 5,6)



Figure 5 : analyse morphologique de wheddellite [100].

La lithiase oxalique de type morphologique IIa IIb, calcium dépendante: surface spiculée, enchevêtrement de cristaux quadratiques aux arêtes et angles vifs ou emoussés, brun /beige /jaune.

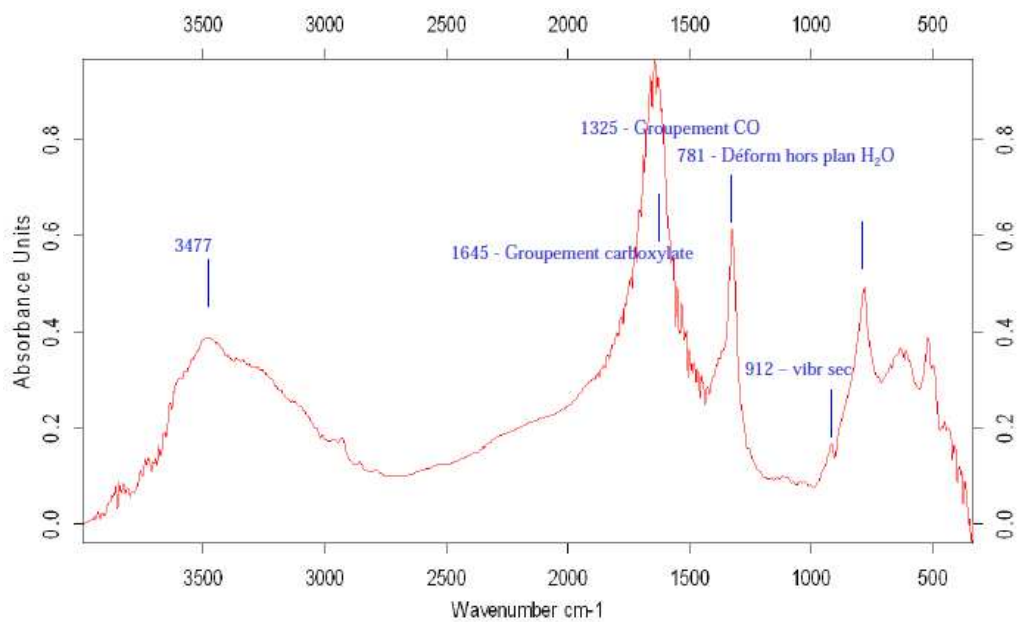


Figure 6 : Spectre d'infrarouge de wheddellite [100].

2. Cristallurie (Partie II)

VIII. PRISE EN CHARGE

1. En urgence

La prise en charge en urgence est principalement celle de la colique néphrétique aiguë et vise à soulager le patient quand elle est simple, et à dériver les urines en urgence lorsqu'elle est compliquée.

1.1 Colique néphrétique aiguë simple [78,101]

Elle fait l'objet de recommandations, actualisées en 2008.

Son traitement est ambulatoire. Le traitement est médical et l'objectif est de traiter la douleur. Il est guidé par la réalisation répétée d'une mesure de l'intensité douloureuse par l'échelle visuelle analogique.

→ *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Le kétoprofène (Profénid[®]) 100 mg IV sur 20 min 3 ×/j est reconnu comme le plus efficace et possède l'AMM dans le traitement de la colique néphrétique aiguë depuis 2001.

→ *Les antalgiques*

Niveau 1 (paracétamol): en association aux AINS en cas de douleurs de faible intensité.

Niveau 3 (morphiniques):

- En cas de contre-indication aux AINS;
- En association aux AINS en cas de douleur d'emblée importante;
- En cas de résistance au traitement par AINS;
- A utiliser sous forme de titration IV de chlorhydrate de morphine;

→ *Antispasmodiques (phloroglucinol): pas de recommandation particulière.*

→ *La restriction hydrique ou l'hyperhydratation*

Aucune étude n'a permis de montrer la supériorité d'une des attitudes par rapport à l'autre. Les boissons sont laissées libres en fonction de la soif du patient. Le bon sens recommande cependant la restriction hydrique en cours de phase douloureuse.

→ *Tamissage des urines*

Permet d'envoyer le(s) calcul(s) expulsé(s) en analyse spectrophotométrique.

1.2 Colique néphrétique aiguë compliquée [78, 83,102]

Sa prise en charge fait également l'objet de recommandations.

Elle nécessite une hospitalisation en urologie, une mise en condition avec pose de voie veineuse périphérique et rééquilibration hydro électrolytique. Une prise en charge réanimatoire peut être nécessaire.

Le bilan préopératoire et la consultation d'anesthésie en urgence ne doivent pas être oubliés.

Le traitement est alors chirurgical et consiste à drainer les urines du haut appareil urinaire. Le drainage des urines est dans la majorité des cas assuré par une sonde urétérale, qui peut être interne (alors appelée sonde JJ) ou externe, montée sous contrôle fluoroscopique et par voie endoscopique. En cas de sonde JJ, la boucle supérieure trouve sa place au niveau du pyelon et la boucle inférieure dans la vessie. La sonde urétérale externe est souvent préférée à la sonde JJ en cas d'urines pyéliquies purulentes. Dans ce cas, la conversion en sonde JJ est en général réalisée après 48 h d'apyrexie.

En cas d'échec de drainage des urines par les voies naturelles, une néphrotomie per cutanée est réalisée sous contrôle échographique. Sa pose nécessite des cavités pyélocalicielles dilatées. A noter que certaines équipes proposent d'emblée la pose de néphrostomie comme moyen de dériver les urines du haut appareil urinaire.

Dans tous les cas, un prélèvement des urines pyéliquies doit être réalisé en per opératoire pour analyse bactériologique.

En cas de pyélonéphrite aigue obstructive, une antibiothérapie parentérale doit être mise en place le plus rapidement possible des les prélèvements bactériologiques effectues:

- ✓ Double;
- ✓ Associant une céphalosporine de troisième génération (C3G) avec un aminoside (céftriaxone (Rocephine®) 1 à 2 g/24 h en intraveineuse lente (IVL) + en une prise gentamycine (Gentamicine®) 3 mg/kg/24 h IVL en une prise);
- ✓ Secondairement adaptée à l'antibiogramme;
- ✓ Le relais per os peut être envisagé à 48 h d'apyrexie;
- ✓ Durée totale de 10 à 21 jours.

2. A long terme

L'expulsion du calcul peut être spontanée. On n'estime qu'un calcul de 4 mm de l'uretère pelvien à 90 % de chance d'être expulsé spontanément. Au contraire, les calculs de plus de 8 mm ont des chances quasi nulles d'être évacués naturellement.

La prise en charge au long cours est médico-chirurgicale, afin de traiter le calcul mais également d'éviter les récives [78].

2.1 Traitement médical [83]

Il repose principalement sur des règles hygiéno-diététiques. En cas de progression de la maladie lithiasique malgré ces mesures, un traitement médicamenteux peut être proposé.

Dans tous les cas, une surveillance régulière est nécessaire.

→ *Indications d'une prise en charge spécialisée*

- Maladie lithiasique active avec bilan de première intention négatif.
- Néphrocalcinose ou insuffisance rénale.
- Découverte d'un diabète ou d'un syndrome métabolique méconnu.

- Hypercalcémie.
- Ostéoporose ou fractures pathologiques.
- Persistance d'une hypercalciurie sous régime sodé < 8 g/j.

→ *Mesures diététiques générales*

Elles sont applicables à tous les patients atteints de maladie lithiasique urinaire:

- Diurèse > 2 000 mL : premier objectif à atteindre et à maintenir au long cours: évaluée sur le volume des urines de 24 h ou sur les urines du réveil avec mesure de la densité (objectif < 1 015);
- Boissons à répartir tout au long de la journée;
- Alimentation équilibrée/réajustement alimentaire:
 - ✓ Normalisée en calcium (800 mg à 1 g/j), en sel (< 9 g/j), et en protéines animales (< 1,2 g/kg/j),
 - ✓ Limiter les prises excessives d'aliments riches en oxalates (chocolat, fruits secs, épinards, oseille, rhubarbe, thé),
 - ✓ Limiter les boissons sucrées et sodas (fructose).

→ *Mesures diététiques particulières*

Elles sont à adapter en fonction de l'étiologie des calculs:

- Calculs uriques : alcalinisation des urines (par exemple par l'eau de Vichy). Objectif : pH entre 6,5 et 7, régime pauvre en fructose et en purines;
- Calculs phospho-ammoniac-magnésien (PAM): suppression des boissons alcalines, acidifications des urines (par acide phosphorique);
- Calculs de cystine: alcalinisation des urines (le pH urinaire doit être > 7,5), boissons abondantes (diurèse > 3 L/j).

→ *Traitements médicamenteux*

Ils sont réservés à des cas très particuliers:

- Antibiothérapie adaptée en cas de calcul PAM;
- Diurétique thiazidique en cas d'hypercalciurie persistante;
- Allopurinol en cas d'hyperuricémie.

→ *Surveillance*

Elle est essentielle. Une surveillance semestrielle est recommandée la première année puis annuelle, avec un bilan urinaire.

2.2 Traitement chirurgical

Il dépend de la morphologie et des comorbidités du patient, de la localisation du calcul, mais aussi de sa taille, de sa composition et de l'anatomie des voies urinaires [86,106].

→ *Lithotritie extracorporelle (LEC) [78]*

Il s'agit d'une méthode non invasive:

- Principe: un générateur extracorporel produit des ondes acoustiques. Celles-ci sont focalisées sur le calcul par un système de repérage radiologique afin de le pulvériser.
- Technique: réalisée en ambulatoire, sous simple sédation. Un ECBU doit être réalisé quelques jours avant ainsi qu'un ASP la veille pour vérifier que le calcul est toujours en place.
- Indications: en première intention pour le traitement des calculs du rein < 20 mm. Calculs radioopaques (ils doivent être visibles à l'ASP), de densité < 1 000 unité Hounsfield (UH). Traitement de référence chez l'enfant.

- Contre-indications:
 - ✓ Grossesse;
 - ✓ Infection urinaire non traitée;
 - ✓ Obstacle en aval du calcul;
 - ✓ Anévrisme de l'artère rénale ou de l'aorte;
 - ✓ Troubles de la coagulation non corrigés.
- Résultats: but = SF (sans fragment résiduel), obtenu dans 30 a 76 % des cas.
- Complications:
 - ✓ CNA post-LEC par migration des fragments résiduels (20 %);
 - ✓ Hématurie;
 - ✓ Infections urinaires.

→ *Urétéroscopie (rigide et souple)* [104]

- Principe: introduction par les voies naturelles de façon rétrograde d'un urétéroscopie permettant de visualiser et de travailler au contact du calcul. Extraction du calcul à la pince et fragmentation au laser. Risque de lésions urétérales (perforation, stripping).
- Indications:
 - ✓ Calculs résistants a la LEC (densité > 1 000 UH), ou contre-indication de la LEC;
 - ✓ En concurrence avec la LEC pour les calculs rénaux < 2 cm;
 - ✓ Calculs de l'uretère pelvien.
- Résultats : SF dans 95 % des cas pour les calculs de l'uretère pelvien, 80 % pour les calculs rénaux < 1 cm et 72 % pour ceux entre 1 et 2 cm.
- Complications:
 - ✓ Hématurie;
 - ✓ Douleur de colique néphrétique par cailloutage urétéral;
 - ✓ Infection urinaire.

→ *Néphrolithotomie percutanée (NLPC) [78]*

- Principe: ponction percutanée du rein sous contrôle échographique et fluoroscopique (rayons X) (patient en décubitus ventral ou latéral), puis dilatation progressive du trajet obtenu permettant la mise en place d'une gaine d'accès et l'introduction d'un néphroscope. Puis visualisation, fragmentation et extraction des calculs.
- Indications: traitement de référence pour les calculs > 2 cm, coralliformes ou complexes du rein.
- Risques:
 - ✓ Complications hémorragiques et infectieuses;
 - ✓ Lésions d'organes intra-abdominaux (colon...).
- Résultats: SF dans 80 à 85 % des cas, possibilité de faire une LEC ou une urétéroscopie souple sur les fragments résiduels.

→ *Chirurgie à ciel ouvert [105]*

- Peu d'indication aujourd'hui (1 % des traitements)
- Néphrectomie polaire ou totale pour les calculs avec parenchyme détruit en regard.
- En association à des anomalies anatomiques, traitement conjoint (ex : cure de syndrome de jonction pyélo-urétérale et pyelotomie pour calcul pyélique).

→ *Traitement des calculs de vessie [78]*

- Fragmentation lors d'une cystoscopie (pince à calcul, air comprimé).
- Chirurgie conventionnelle (taille vésicale) si la taille du calcul est trop importante.

I. Définition

La cristallurie est la présence de cristaux dans les urines. Elle est la conséquence d'une sursaturation en une ou plusieurs substances excrétées par les reins [106]. Elle traduit une rupture d'équilibre entre deux catégories de substances: les promoteurs et les inhibiteurs de la cristallisation [107].

La cristallurie n'est pas pathologique par elle-même et de nombreux sujets présentent à un moment ou à un autre des cristaux dans leurs urines en fonction de leur alimentation et de leurs apports hydriques qui peuvent varier considérablement d'un sujet à l'autre et d'un jour à l'autre chez un même individu. Cependant, certains cristaux, par leur nature, révèlent un contexte pathologique. De plus, il a été montré que la fréquence des cristaux conditionnait, chez les patients lithiasiques, le risque de récurrence des calculs. Enfin, certaines caractéristiques des cristaux, telles que leur forme, leur dimension, leur nombre, etc. peuvent révéler des anomalies biologiques exposant les sujets à des manifestations cliniques telles qu'une hématurie micro-ou macroscopique, une lithiase, voire une insuffisance rénale dans certains contextes pathologiques.

Pour toutes ces raisons, l'étude de la cristallurie est d'un grand intérêt clinique. Cependant, en raison de la sursaturation naturelle des urines, il convient de respecter un certain nombre de critères pré-analytiques pour garantir la pertinence des résultats de l'analyse [106].

II.DIVERSITE DES FORMES CRISTALLINES

Dans la majorité des cas, plusieurs ions, dont au moins un en concentration excessive dans l'urine vont s'associer pour former une espèce chimique insoluble. Par exemple, le calcium peut former de l'oxalate de calcium avec les ions oxalates, du phosphate de calcium avec les ions phosphates, voire de l'urate de calcium avec les ions urates.

La plupart des espèces moléculaires ainsi constituées sont capables de cristalliser sous plusieurs formes qu'il peut être important de distinguer cliniquement en raison des contextes biologiques différents qui conduisent à leur formation (**figure 7**) [108,109].

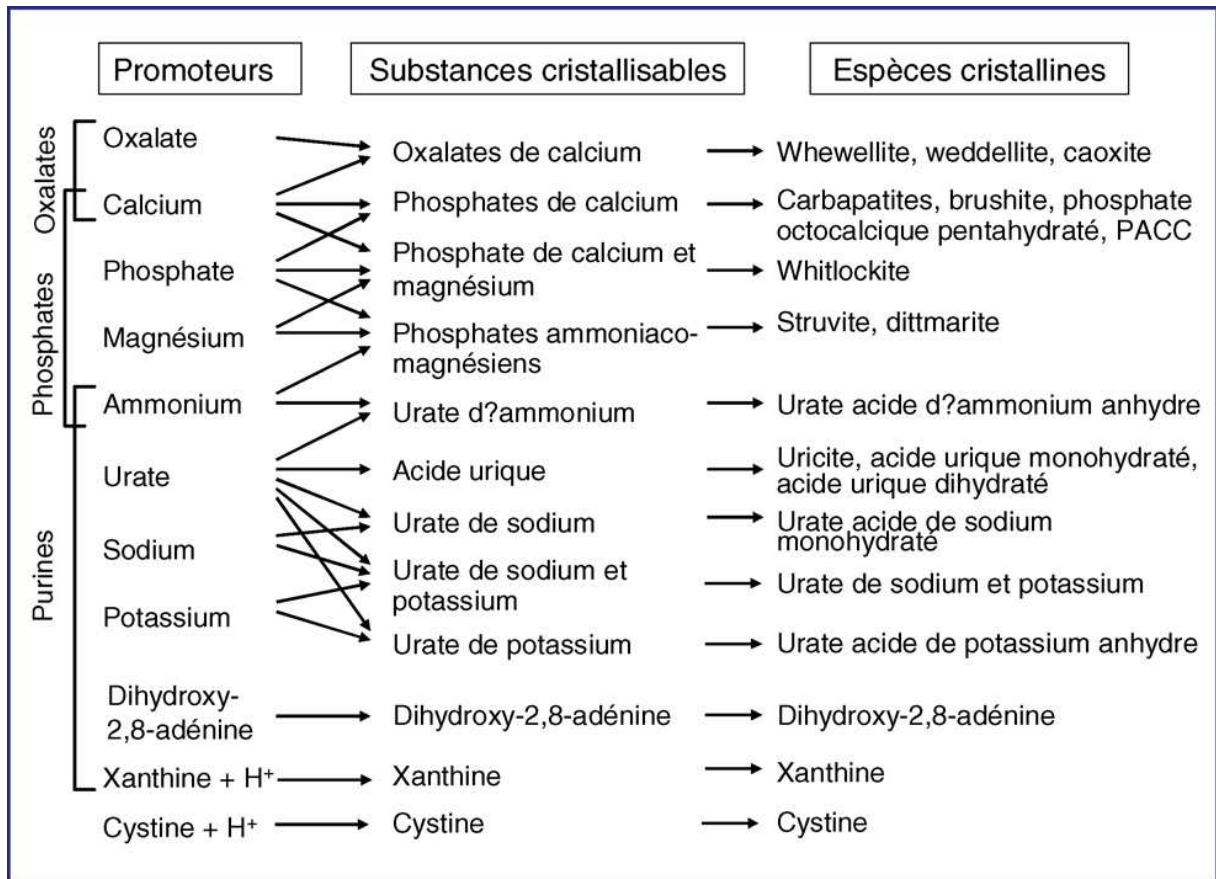


Figure 7: Nature des ions et molécules susceptibles de générer des substances cristallisables dans les urines et nature des espèces cristallines formées [19].

PACC : phosphate amorphe de calcium carbonaté.

III. DETERMINANTS DE LA CRISTALLURIE

La présence de cristaux dans les urines peut être considérée comme le témoin d'une rupture d'équilibre entre deux catégories de substances, d'une part les promoteurs, d'autre part les inhibiteurs de la cristallisation.

Les deux principaux déterminants de la sursaturation conduisant à la formation de cristaux sont l'excès de concentration molaire de certains ions et le pH de l'urine. Certaines espèces cristallines sont relativement peu sensibles aux variations naturelles du pH urinaire, alors que d'autres sont très dépendantes de celui-ci (**Tableau IV**). Pour les espèces indépendantes du pH, la cristallisation est déterminée essentiellement par leur concentration molaire excessive

dans l'urine. Pour les espèces dont la sursaturation est fortement influencée par le pH, les cristaux peuvent se former dans certaines plages de pH pour des concentrations molaires normales, voire basses. L'exemple le plus connu est celui de l'acide urique dont la cristallisation peut être observée à pH 5,0 avec des uricuries normales, voisines de 2 mmol/l [108].

Tableau IV: Sensibilité au pH et pH moyen d'observation des principales espèces cristallines [108].

Espèce cristalline	Sensibilité au pH urinaire	pH moyen (domaine de pH habituel de formation)
Oxalates de calcium		
Whewellite	Faible	5,9 (4,8–7,5)
Weddellite	Faible	5,8 (4,8–7,5)
Caoxite	Faible	5,8 (5,2–6,0)
Carbonates de calcium		
Calcite	Moyenne	6,9 (6,6–8,5)
Phosphates de calcium		
Brushite	Forte	6,5 (5,9–8,0)
Apatites et carbapatites	Forte	6,7 (6,0–8,5)
Phosphate octocalcique Pentahydraté	Forte	6,6 (6,0–7,5)
Phosphates amorphes de calcium carbonatés	Forte	7,0 (6,2–8,5)
Phosphate ammoniacomagnésien		
Struvite	Forte	7,7 (6,8–9,0)
Acides uriques		

Uricite	Forte	5,2 (4,7–6,1)
Acide urique Monohydraté	Forte	5,2 (4,7–6,3)
Acide urique dihydraté	Forte	5,2 (4,7–6,3)
Acide urique amorphe	Moyenne	5,5 (5,2–6,5)
Urates		
Urate acide d'ammonium	Moyenne	7,2 (6,4–9,0)
Urate acide de sodium Monohydraté	Moyenne	6,7 (6,2–8,5)
Autres purines		
Xanthine	Moyenne	5,6 (4,8–7,2)
Dihydroxy-2,8-adénine	Très faible	6,2 (4,8–9,0)
Aminoacides		
Cystine	Moyenne	6,8 (5,0–7,8)

IV. ASPECTS METHODOLOGIQUES

1. Choix du prélèvement

En pratique courante, trois critères doivent être respectés pour que l'étude de la cristallurie soit interprétable au plan clinique.

Le premier critère est le choix du prélèvement. Celui-ci doit refléter essentiellement l'état métabolique du patient sans pour autant mésestimer l'influence de l'alimentation (notamment chez le sujet lithiasique), mais celle-ci doit avoir un impact limité.

De ce fait, il est souhaitable d'éviter les urines postprandiales qui subissent trop fortement l'influence ponctuelle du dernier repas. En pratique, l'étude de la cristallurie sur la première urine du réveil répond à ce double objectif. Celle-ci présente en effet l'avantage de couvrir

une période relativement longue du nycthémère (6–8 heures) et de refléter l'état métabolique du sujet à jeun puisqu'elle est recueillie à distance des repas tout en conservant une influence (limitée) du dernier repas en raison de la période de recueil. Elle renseigne aussi sur la répartition des apports hydriques du patient par le biais de la densité urinaire, ce qui est particulièrement important pour les sujets lithiasiques.

L'inconvénient de ce prélèvement est qu'il oblige le patient à l'apporter rapidement au laboratoire pour l'examen, ce qui n'est pas toujours facile si le laboratoire qui pratique ce type d'analyse est loin du domicile. Pour contourner cette difficulté, la seconde urine du matin chez un patient n'ayant ni bu ni mangé depuis son lever jusqu'à l'émission de l'urine au laboratoire peut être utilisée, mais elle ne donne pas exactement les mêmes informations.

Le second critère est le délai de conservation de l'urine après son émission. Idéalement, l'urine devrait être émise au laboratoire et examinée sans délai, mais ces contraintes techniques rendent difficile la pratique de cet examen au quotidien. Des études de conservation des urines à température ambiante ou à 37 ° C ont montré que si le prélèvement était conservé moins de 3 heures après l'émission (au-dessus de 20 ° C), l'évolution de la cristallurie était faible et les résultats étaient interprétables de la même façon que ceux obtenus sur des urines fraîchement émises [108,110].

Le troisième critère est la température de conservation. Plus la température s'abaisse, plus la propension à la formation de cristaux augmente. Cela se traduit par une fréquence de cristallurie plus élevée, mais aussi par un plus grand nombre de cristaux formés. En conséquence, une urine conservée à + 4 ° C ne présente pas ou peu d'intérêt pour une étude de cristallurie en première intention, sauf si l'objectif est de dépister une maladie cristallogène d'origine génétique comme une cystinurie, un déficit en adénine phosphoribosyltransférase ou en xanthine déshydrogénase par exemple [108].

2. Divers protocoles analytiques

Plusieurs méthodes de prétraitement des urines ont été proposées dans la littérature pour étudier la cristallurie: filtration sur membrane [111], centrifugations, évaporation sous pression réduite pour uniformiser l'osmolalité, homogénéisation de l'urine par retournement,

fractionnement de l'urine pour la soumettre à différentes procédures analytiques. La plupart de ces protocoles étaient motivés par des conditions d'examen inapplicables à la pratique quotidienne comme l'étude des cristaux en microscopie électronique à balayage ou le comptage des cristaux par des compteurs de particules [108].

En pratique clinique, la centrifugation des urines n'est pas souhaitable, même si elle augmente considérablement la sensibilité de l'examen, parce que les urines des sujets normaux de même que les urines des sujets lithiasiques correctement traités peuvent contenir un petit nombre de cristaux qui n'ont pas de réelle signification clinique, compte tenu de leur sursaturation naturelle. Si, au lieu de centrifuger, on homogénéise l'urine par retournement afin de disperser les cristaux sans agiter trop énergiquement pour ne pas rompre les éventuels agrégats présents, on augmente considérablement la spécificité de l'examen et donc son intérêt clinique.

En effet, en appliquant ce protocole, plus des trois quarts des urines normales et près de 70 % des urines de patients lithiasiques bien traités ne révèlent aucun cristal à l'examen microscopique alors qu'à l'inverse, environ 70 % des sujets lithiasiques sans prise en charge adaptée ont des cristaux visibles dans leurs urines du réveil [108].

V. REALISATION PRATIQUE D'UNE ETUDE DE LA CRISTALLURIE

1. Transfert de l'urine dans la cellule d'examen

Les premières urines du réveil recueillies en totalité dans un récipient propre de capacité suffisante (500 ml) et conservées à température ambiante ($> 15^{\circ} \text{C}$) doivent être acheminées au laboratoire dans les deux heures qui suivent la miction. A la réception du prélèvement, l'urine est homogénéisée par retournement puis, aussitôt, un prélèvement est effectué à l'aide d'une pipette Pasteur et transféré dans une cellule de Malassez pour l'examen microscopique [108].

2. Mesure du pH et de la densité urinaire

Pendant que l'urine déposée sur la cellule sédimente sur le fond de celle-ci, le pH est mesuré sur l'urine contenue dans le flacon de recueil, soit au pH-mètre (préférable), soit

à défaut, avec des papiers pH à double échelle colorée permettant d'apprécier le pH à 0,1 unité près [102,106]. Est également déterminée la densité urinaire, pour la prise en charge de patient lithiasique, avec un densimètre ou, à défaut, avec une bandelette multiréactive permettant dans le même temps de rechercher une éventuelle glycosurie, une protéinurie (qui peuvent modifier la mesure de la densité), la présence de nitrites, d'hématies et/ou d'hémoglobinurie et de leucocytes. Lorsque la densité est mesurée à l'aide d'une bandelette, elle doit être corrigée en fonction du pH urinaire déterminé par ailleurs (**figure 8**) [112].

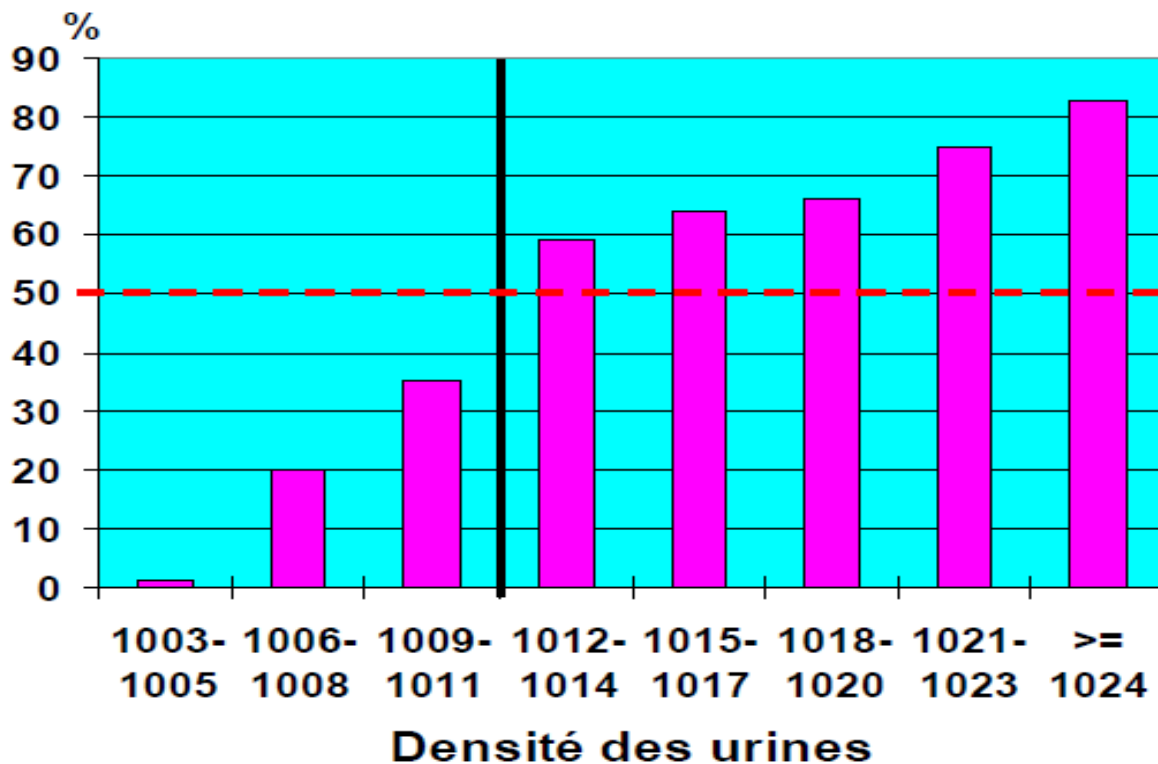


Figure 8: Relation entre cristallurie et densité des urines.

Rôle déterminant de la densité de l'urine dans la cristallogenèse, au seuil de la densité 1012 doublement de la présence de cristaux [113].

3. Examen au microscope à polarisation

La cellule de comptage placée sous le microscope optique, qui doit impérativement être équipé d'un dispositif de polarisation pour une bonne identification des cristaux, permet de réaliser une étude qualitative et quantitative de la cytologie (hématies, leucocytes, cellules épithéliales, cylindres, bactéries, levures, etc.) et de la cristallurie. Cette dernière doit comporter une identification de toutes les espèces cristallines présentes ainsi que des faciès cristallins qui possèdent une signification biologique ou pathologique particulière. Pour chaque espèce cristalline sont ensuite réalisées une numération des cristaux, une détermination de leurs tailles moyenne et maximale, une numération et une mensuration des agrégats. La détermination du nombre de cristaux et d'agrégats et de leurs tailles moyennes permet, pour des espèces ciblées, de faire une estimation quantitative du volume cristallin correspondant qui, dans certaines indications cliniques, peut être importante pour la prise en charge des patients [114,115].

VI. CLASSIFICATION DES ESPECES CRISTALLINES

1. Espèces cristallines indépendantes du pH

Les espèces cristallines indépendantes du pH sont peu nombreuses. Ce sont essentiellement les oxalates de calcium, la dihydroxyadénine, le cholestérol (rare dans les urines) et, à un moindre degré, la cystine. En réalité, même l'oxalate de calcium et la cystine sont en partie dépendants du pH, mais sur la plage de pH habituelle des urines, on peut considérer que leur sensibilité au pH est faible [108].

1.1 Oxalates de calcium

La cristallisation oxalocalcique est la forme de cristallurie la plus fréquente dans les urines humaines. Cela tient à la très faible solubilité de l'oxalate de calcium (environ $3 \cdot 10^{-9}$ [mmol/l]² pour la whewellite en milieu aqueux) et au fait que la plupart des urines sont ainsi sursaturées, à des degrés divers, vis-à-vis de cette espèce moléculaire [116,117].

- Produit et rapport molaires

Le principal déterminant de la cristallisation est le produit molaire oxalocalcique (pCaOx) [118]. Lorsque celui-ci est suffisamment élevé, toutes les urines, qu'elles proviennent de sujets lithiasiques ou normaux, contiennent des cristaux d'oxalate de calcium (**figure 9**).

La forme cristalline, mono- (whewellite) ou dihydratée (weddelite), dépend principalement (mais pas exclusivement) du rapport molaire calcium/oxalate (rCa/Ox). Lorsque celui-ci est inférieur à 5, ce qui correspond cliniquement à des contextes d'hyperoxalurie avec calciurie normale ou basse, il se forme essentiellement de la whewellite (**figure 10**).

A l'inverse, lorsque le rapport molaire est supérieur à 14, ce qui, cette fois, correspond à des situations d'hypercalciurie avec oxalurie normale ou seulement modérément augmentée, la cristallisation se fait essentiellement sous la forme de weddelite (**figure 11**) [118,119].

Entre ces deux seuils, les phases cristallines sont plus équitablement réparties.

Une troisième forme cristalline, trihydratée (caoxite) (**figure 12**), est oxalodépendante, mais rare dans les urines humaines [108].

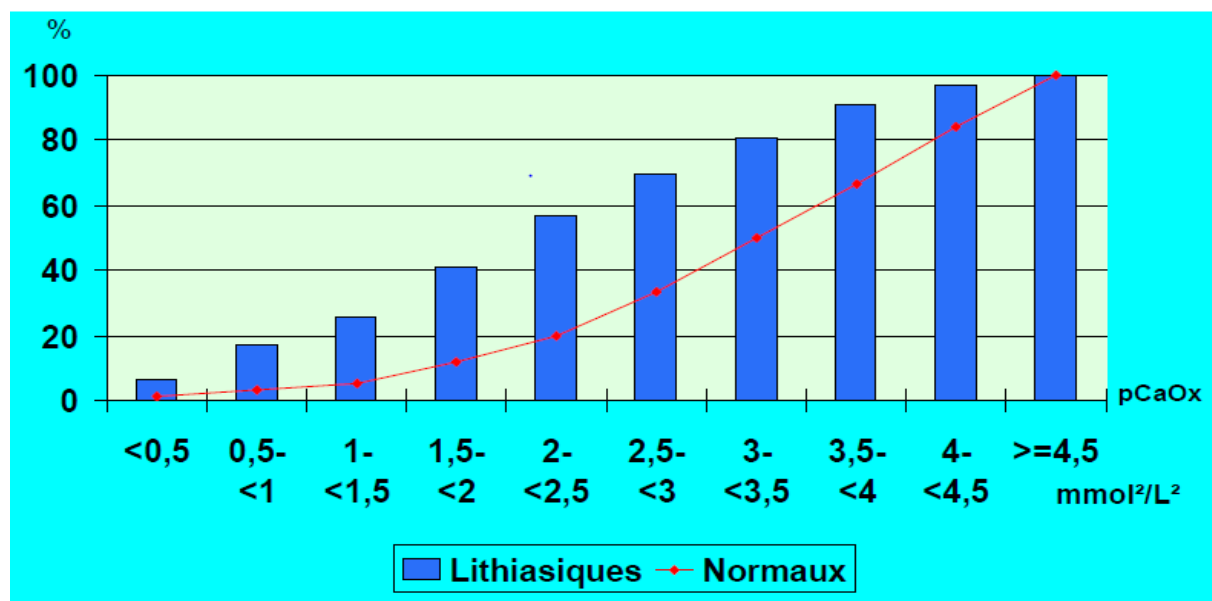


Figure 9: Influence du produit molaire oxalocalcique (pCAOX) sur la fréquence des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine [113].

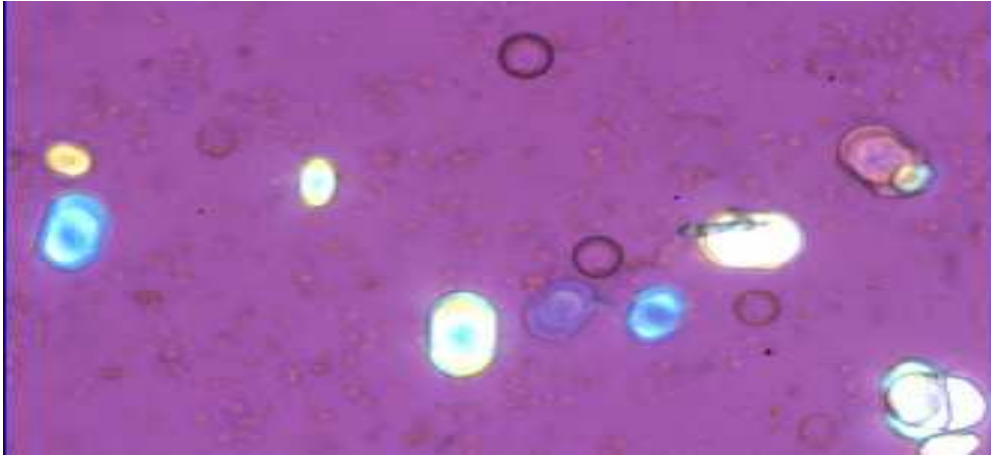


Figure 10 : Cristaux de whewellite (oxalate de calcium monohydraté) vus au microscope optique [100,120].

En lumière polarisée, noter la forme ovale particulière de ces cristaux qui présentent une dépression au centre et des extrémités renflées [120].

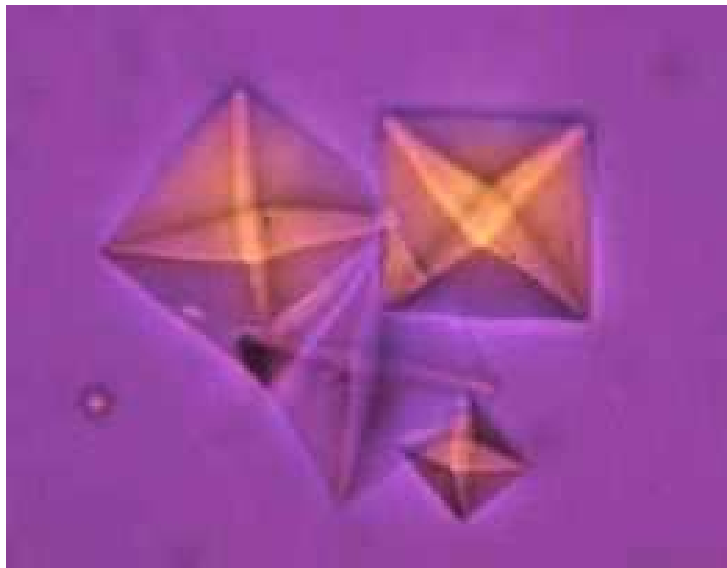


Figure 11: Agrégat de cristaux octaédriques de weddellite (oxalate de calcium dihydraté).

Polarisation faible 20 à 30 μ .Ces cristaux, très caractéristiques, sont formés de deux pyramides aplaties et accolées par leur base [121].

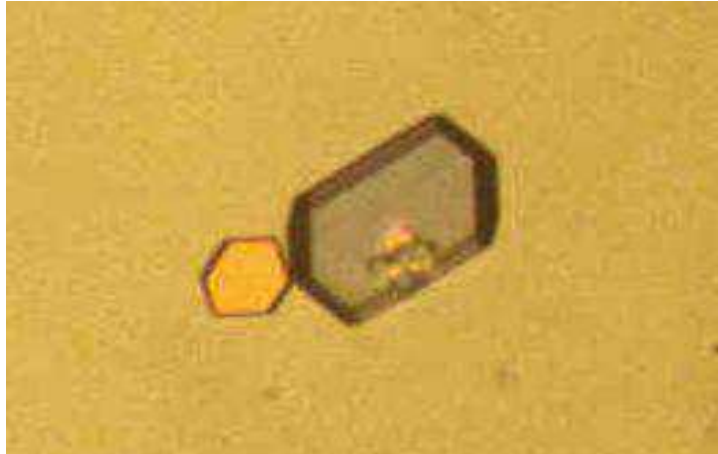


Figure 12 : Cristal hexagonal de caoxite (oxalate de calcium trihydraté) [121].

- Signification clinique des espèces cristallines

Sur le plan clinique la whewellite qu'elle que soit son abondance, génétique, absorptive ou diététique, doit être précisée par des investigations complémentaires. A l'inverse de la whewellite, la forme dihydratée de l'oxalate de calcium, qui est la plus fréquente dans les urines, n'a pas la même valeur diagnostique. En effet, la présence de weddellite traduit simplement une sursaturation en oxalate de calcium, ce qui peut s'observer aussi bien chez des sujets normaux qui ont des urines concentrées que chez des sujets lithiasiques présentant une hypercalciurie. Cela s'explique par le fait que les urines humaines contiennent environ dix fois plus de calcium que d'oxalate [118].

- Evolution du rapport calcium/oxalate

La concentration du calcium est presque toujours supérieure à celle de l'oxalate dans les urines humaines. Lorsqu'une fraction de millimole d'oxalate de calcium cristallise, la proportion de calcium consommé est, de ce fait, moindre que celle de l'oxalate, ce qui entraîne une élévation spontanée du rapport molaire des ions calcium et oxalate restés en solution. Ainsi, même si la cristallurie débute en whewellite à cause d'une hyperoxalurie, elle peut s'achever en weddellite à cause du rapport $r_{Ca/Ox}$ qui augmente pendant le processus de cristallisation [108,118].

- Intérêt de la forme des cristaux (faciès cristallin)

Toutes les espèces cristallines possèdent différents faciès dans les urines. Dans le cas de l'oxalate de calcium, la weddellite se présente communément sous la forme de cristaux octaédriques composés de deux pyramides aplaties accolées par la base. Ils apparaissent ainsi dans l'urine sous la forme d'enveloppes carrées (**figure 11**). Lorsque la calciurie s'élève, un nombre croissant de cristaux de weddellite présente un épaissement de l'arête de séparation entre les deux pyramides, ce qui conduit à la formation de cristaux dodécaédriques dont les faces qui séparent les deux pyramides peuvent s'élargir considérablement, faisant basculer le cristal sur le côté. Il prend alors un aspect hexagonal particulier (**Figure 13**) [108,120].

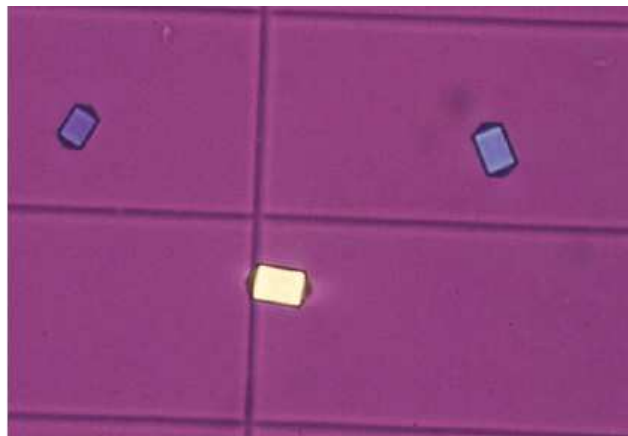


Figure 13: Cristaux dodécaédriques de weddellite vus de profil, en lumière polarisée.

On peut remarquer que le parallélépipède rectangle qui correspond à la zone de séparation entre les pyramides apparaît fortement réfringent et de couleur monochrome alors que les pyramides situées de part et d'autre se présentent sous la forme de triangles aplatis et noirs (non polarisants)[108].

1.2 Cystine

Les cristaux de cystine, qui se présentent sous la forme de lamelles hexagonales ayant une forte tendance au mâclage, c'est-à-dire à l'initiation de nouveaux cristaux à partir du corps d'un cristal préformé (**figure 14**) [122].

D'autres aminoacides peuvent cristalliser dans les urines comme conséquence de leur forte excrétion urinaire dans des contextes pathologiques très particuliers. Tel est le cas de la

leucine et de la tyrosine qui s'observent exceptionnellement dans les urines humaines, soit dans des contextes génétiques très rares, soit lors de pathologies hépatiques graves [123,124].

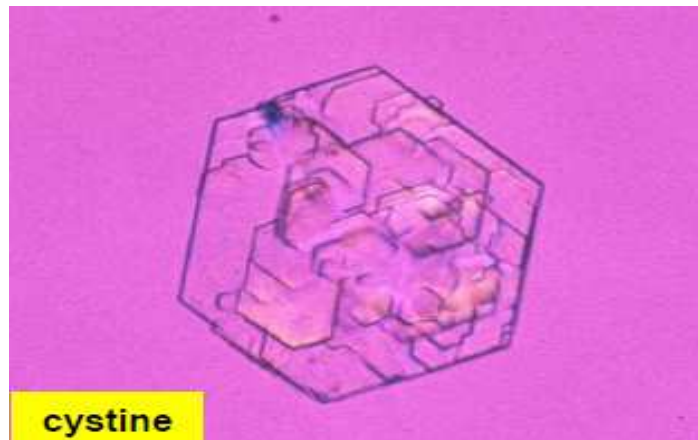


Figure 14 : Mâcle de cristaux de cystine [120]

1.3 Dihydroxyadénine

La 2,8-dihydroxyadénine cristallise massivement dans les urines en raison de sa très faible solubilité (3–4 mg/l) alors que son excrétion quotidienne peut atteindre 100 mg, voire davantage, chez les patients atteints. La dihydroxyadénine est insensible aux variations de pH urinaire. Elle se présente sous la forme de sphères avec un aspect particulier en lumière polarisée (**Figure 15**) [125,126].

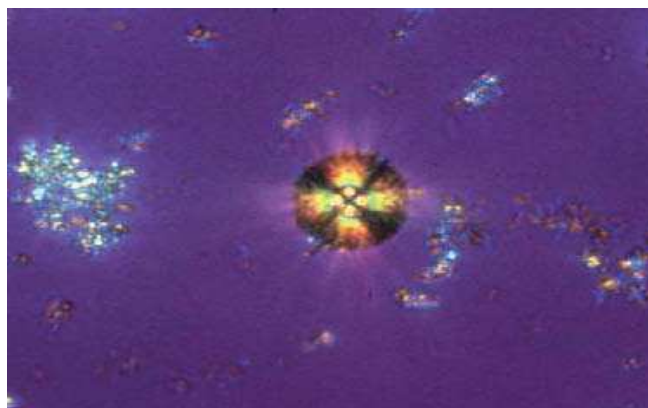


Figure 15 : Cristaux de 2,8-dihydroxyadénine accompagnés par des amas polarisants d'urates amorphes complexes

Cristaux caractérisés par la présence d'une croix noire (aspect de croix de Malte) et parfois d'un anneau noir dans la partie médiane du cristal [120].

1.4 Cholestérol

Particulièrement lipophile, le cholestérol n'a théoriquement pas sa place dans les urines. On l'observe en revanche très régulièrement dans les biles lithogènes par rupture des équilibres micellaires entre cholestérol et sels biliaires. Il existe cependant des contextes pathologiques où des cristaux de cholestérol peuvent être observés dans les urines. Ce sont notamment certains syndromes néphrotiques, les néphroses lipoïdiques et les ruptures de kystes intrarénaux, ceux-ci pouvant contenir des cristaux de cholestérol ainsi libérés dans les urines. Contrairement aux autres cristaux, le cholestérol a la particularité de flotter à la surface des urines. Il se présente sous la forme de grands cristaux lamellaires fréquemment mâclés [108].

1.5 Xanthine

La xanthine étant environ trois fois plus soluble en urine alcaline, les cristaux sont observés essentiellement en urine acide. Leur morphologie est souvent peu typique, en grosses granulations et en baguettes polarisantes, ce qui fait que la xanthine peut être confondue avec d'autres espèces cristallines si la nature des cristaux n'est pas vérifiée par analyse infrarouge [108,120].

2. Espèces cristallines pH-dépendantes

La plupart des cristaux urinaires courants sont très sensibles au pH de l'urine. C'est le cas des acides uriques, des phosphates calciques et magnésiens, des urates et des carbonates [108].

2.1 Acide urique

Deux formes sont beaucoup plus fréquentes que les autres dont l'acide urique dihydraté et l'acide urique amorphe.

Toutes les formes d'acide urique cristallisent en urine acide, mais le pH de cristallisation le plus bas est observé pour l'acide urique dihydraté (pH 5,25) (**figure 16**). Ce dernier se présente sous de multiples faciès cristallins (**figure 17**).

Les autres formes cristallines de l'acide urique, en particulier l'acide urique anhydre (**figure 18**) et l'acide urique monohydraté (**figure 19**) sont beaucoup moins fréquentes, mais sont observées aussi en urines acides.

En revanche, les granulations d'acide urique amorphe, bien que formées, elles aussi, en urines plutôt acides, signent surtout un excès de concentration urinaire d'acide urique, d'autant plus marqué que le pH de l'urine est lui-même plus élevé (**figure 20**) [127,128].

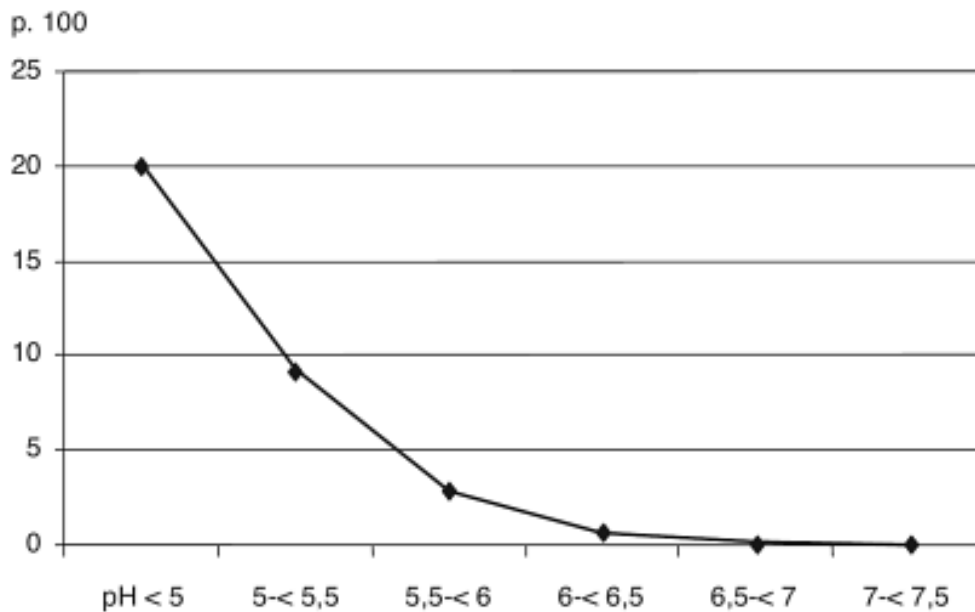


Figure 16 : Fréquence de la cristallurie d'acide urique dihydraté en fonction du pH des urines.

Lorsque le pH < 5, une urine sur cinq contient des cristaux d'acide urique dihydraté [120].

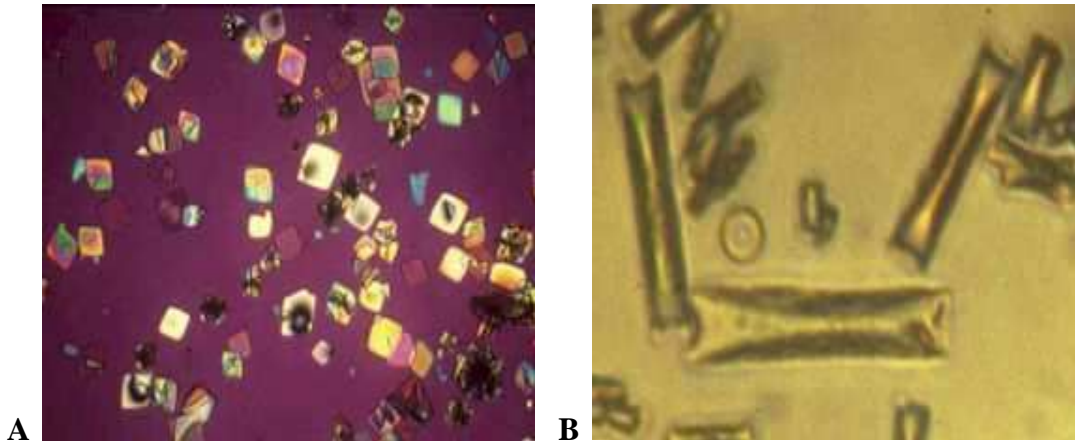


Figure 17: Représentations des cristaux d'acide urique dihydraté

A) cristaux polychromes typiques d'acide urique dihydraté, losangique, aux côtés légèrement incurvé. Polarisation très intense, plus au mois hétérogène, dimension moyenne 45 micron, pH : 5,3. B) cristaux d'acide urique dihydraté en bâtonnets aux extrémités souvent amincies, dites en cacahuète [100].

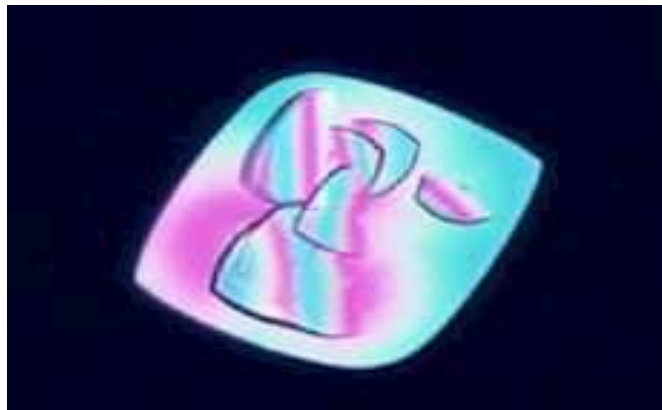


Figure 18: Représentation des cristaux d'acide urique anhydre

Sédiment ocre à orangé, cristaux à polarisation intense, polygonaux 6 à 8 côtés ou davantage peu épais. Spectre infrarouge. pH : 5,5 [100].

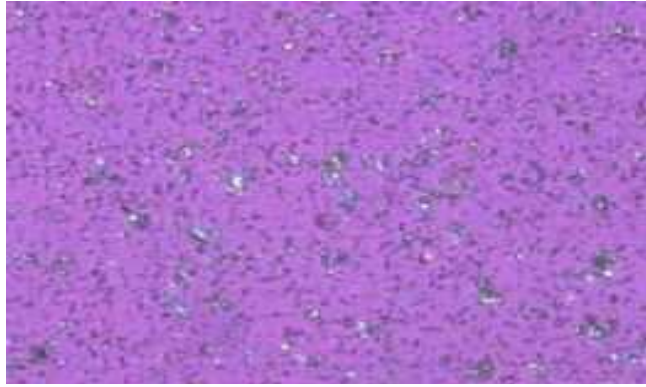


Figure 19 : Représentation des cristaux d'acide urique amorphes.

Sédiment rose carminé ou ocre claire. Granulations plus au moins fines légèrement polarisantes. Critères d'identité : culot de centrifugation plus au moins carminé, réaction de la murexides, du sodium, du potassium positive. Spectre infrarouge. pH : 5,5-5,9 [100].

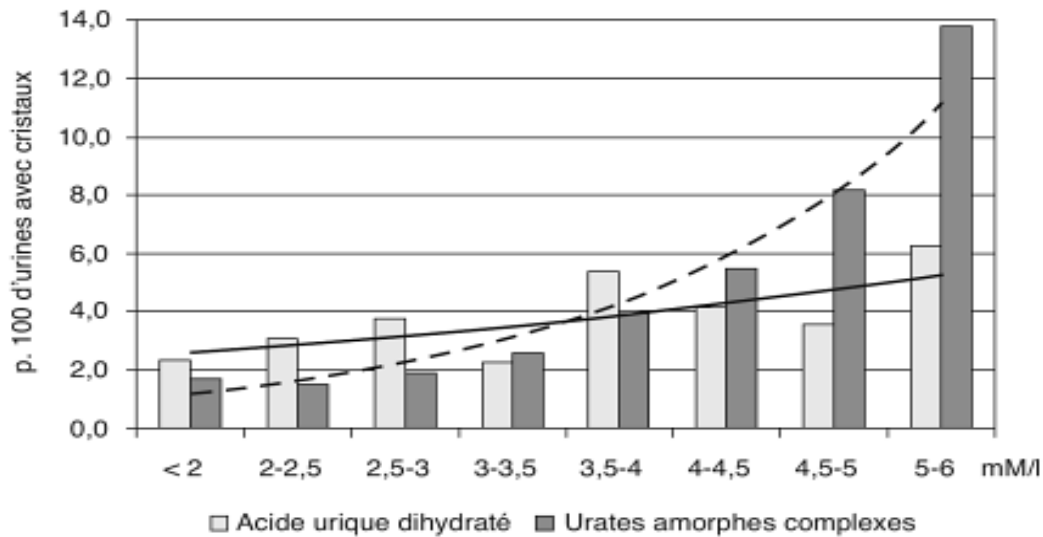


Figure 20 : Influence de la concentration molaire en acide urique sur la fréquence de précipitation de l'acide urique dihydraté et l'acide urique amorphe.

Il apparait clairement que la forme dihydraté, qui est très sensible au pH (figure 16), est beaucoup moins sensible à l'uricurie contrairement à la forme amorphe dont la fréquence de précipitation s'accroît au fur et à mesure que s'élèvent la concentration urinaire d'acide urique [120].

2.2 Protéines

Les protéines peuvent précipiter dans des urines acides. Elles se présentent sous la forme d'amas constitués de granulations grossières et de particules irrégulières non polarisantes. Ces granulations peuvent s'observer en cas de protéinurie, même modérée (entre 0,5 et 1 g/j), lorsque le pH est inférieur à 5,7 [108].

2.3 Phosphates calciques

➤ Brushite

La forme la plus acide des phosphates calciques est la brushite (**figure 21**). C'est la seule espèce phosphatique urinaire composée exclusivement d'ions HPO_4^{2-} . Son pH moyen de cristallisation est voisin de 6,4 alors que celui des autres phosphates est proche de 7 [129].

La brushite forme des baguettes facilement agrégées dans les urines. C'est une espèce essentiellement calcium-dépendante, mais sa cristallisation urinaire peut être renforcée par un pH élevé de l'urine et/ou une forte concentration de phosphate.

Enfin, chez les patients lithiasiques, la brushite et la weddellite peuvent être engagées dans des phénomènes de nucléation hétérogène où les deux espèces cristallines sont étroitement associées pour former des édifices cristallins de grandes dimensions (**figure 22**) [130].

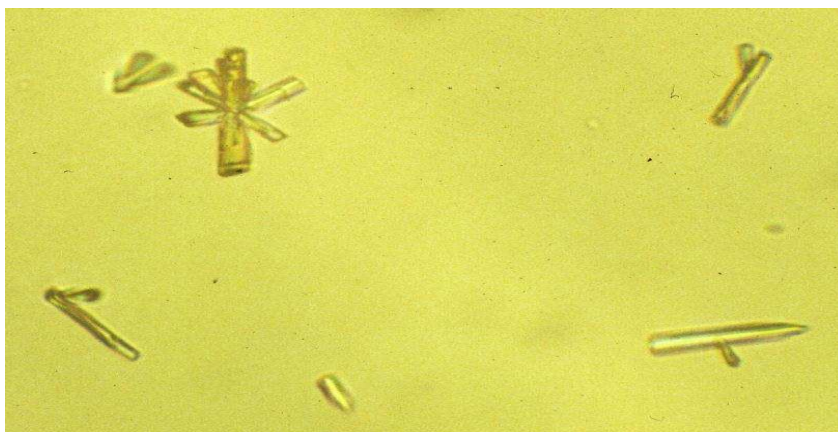


Figure 21 : Cristaux de brushite en baguette vus en lumière polarisée [100].

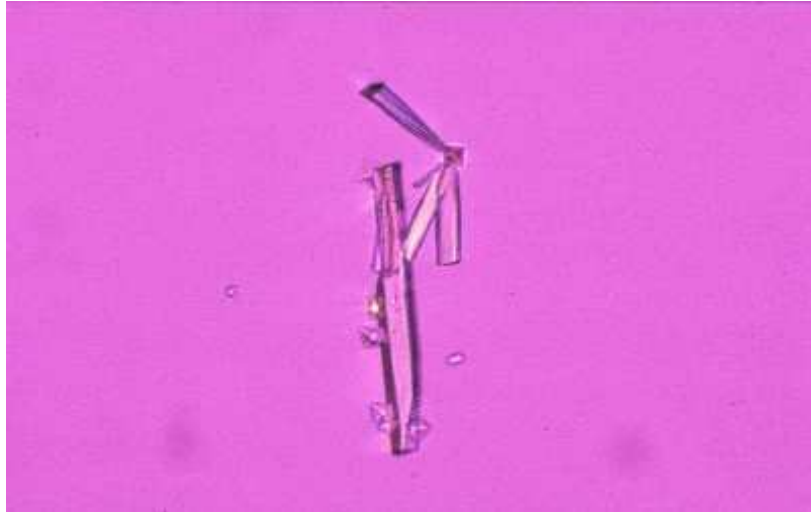


Figure 22 : Nucléation hétérogène entre weddellite et brushite [100].

➤ Orthophosphates calciques

Les autres phosphates calciques (orthophosphates composés de groupements PO_4^{3-}) sont essentiellement pH-dépendants. Faciles à distinguer des autres espèces cristallines, ils sont difficiles à différencier entre eux en microscopie optique en raison de leur très petite taille, même lorsque le système est équipé de la polarisation. Les orthophosphates calciques ne polarisent pas, ce qui constitue un critère de différenciation par rapport à d'autres espèces qui se présentent sous la forme de granulations. La forme la plus courante est le phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC), qui peut se voir sous l'aspect de granulations fines ou moyennes, isolées ou plus volontiers regroupées en petits amas (**figure 23**). Il peut aussi se présenter sous la forme de plaques vitreuses translucides aux contours irréguliers [108].

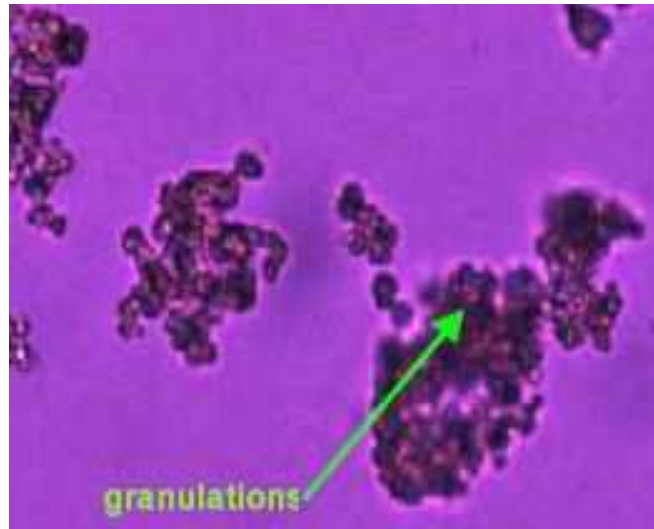


Figure 23 : Représentation des cristaux de PACC.

Sédiment abondant, blanchâtre, laiteux. Grosses granulations non polarisantes, isolées ou plus volontiers en amas irréguliers [100].

2.4 Phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté ou struvite

La présence de struvite dans une urine recueillie et conservée dans de bonnes conditions peut être considérée comme un marqueur spécifique d'une infection urinaire par un micro-organisme possesseur d'une uréase. La struvite cristallise en urine alcalin et forme des cristaux de grande taille pouvant se présenter sous différents faciès (**figure 24**) [108]. En raison du processus cristallogène responsable de sa formation, la struvite est souvent accompagnée par d'autres espèces comme le PACC ou l'urate d'ammonium [120].

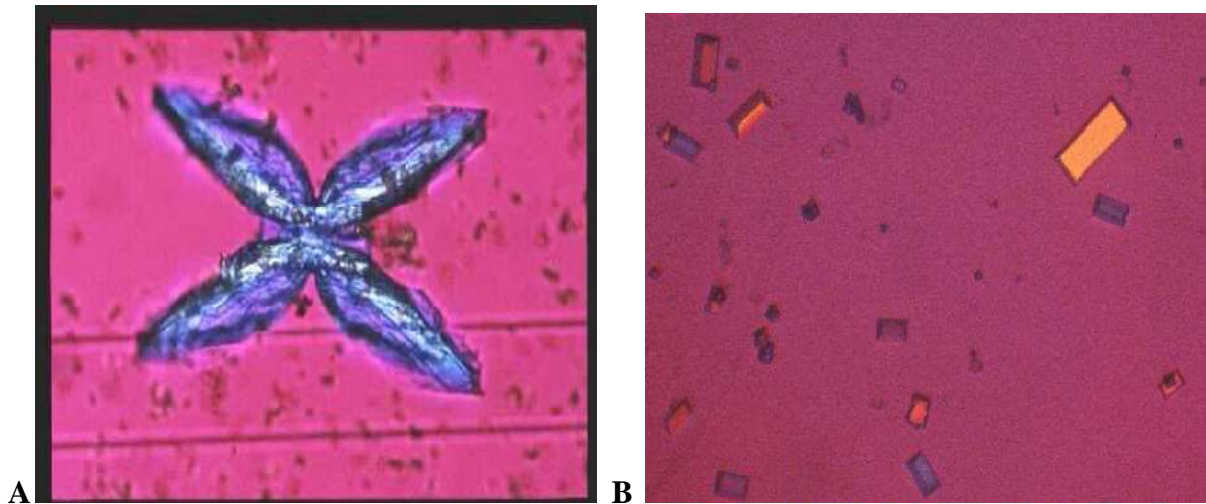


Figure 24 : Différentes formes de cristaux de struvite en urine alcalin

A) cristaux cruciformes de struvites aux contours irréguliers, vus en lumière polarisée : ces cristaux s'observent préférentiellement dans les urines où la sursaturation en struvite est très élevée. B) cristaux rectangulaires polarisants, Noter la présence de faces trapézoïdales caractéristiques [100,120].

2.5 Carbonates de calcium

Le carbonate de calcium existe sous quatre formes : calcite, aragonite, vaterite et monohydrocalcite. Seule la première s'observe dans les urines humaines, sous différents faciès cristallins (**figure 25**). Un inhibiteur protéique spécifique du carbonate de calcium, la lithostatine, est produit par les cellules proximales du rein [131].

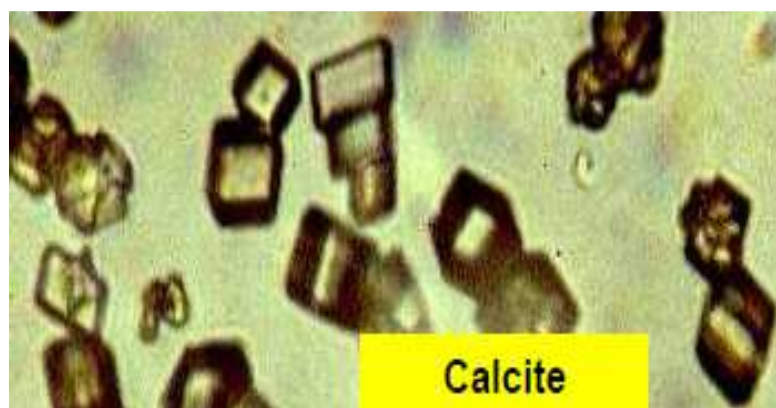


Figure 25 : Cristaux parallélépipédiques non rectangle de calcite vus en lumière polarisée [100,120].

2.6 Urates

Les urates représentent une famille nombreuse au plan théorique puisqu'une dizaine d'urates différents ont été décrits dans les calculs et les urines (**Tableau V**). En pratique, quatre urates sont beaucoup plus fréquents que les autres en raison de leur moindre solubilité en urine alcaline. Il s'agit de l'urate acide d'ammonium anhydre, de l'urate acide de sodium monohydraté, de l'urate mixte de sodium et potassium et enfin de l'urate double de potassium, classés par ordre de solubilité croissante (**figure26**) [108].

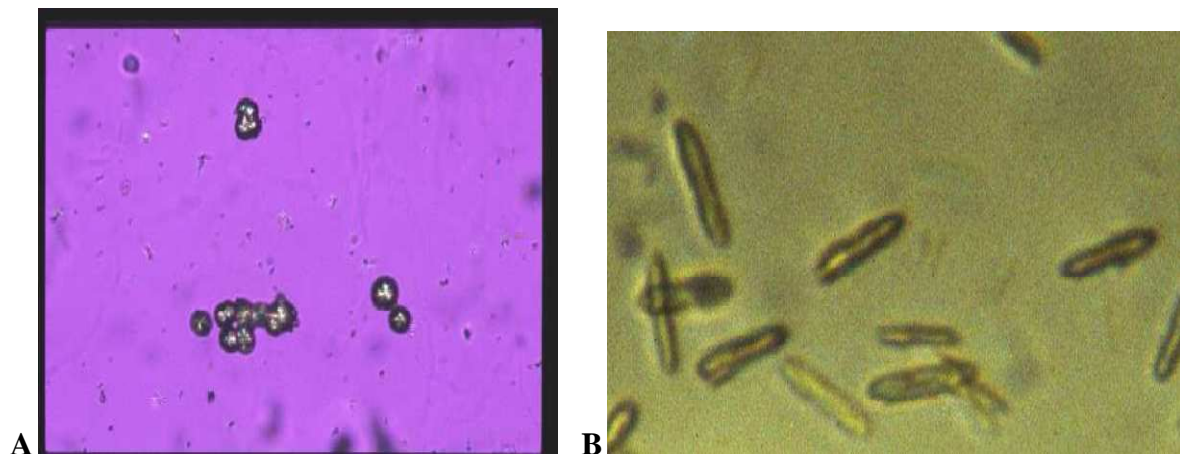


Figure 26 : Différents faciès cristallins de l'urate acide d'ammonium en urine alcaline.

A) cristaux en sphères. B) cristaux en cacahuètes [113].

Tableau V : Corrélations entre les cristalluries d'acide urique et/ou d'urate et le contexte étiologique [108].

Espèce cristalline	pH	Signification biologique	Signification clinique
Acide urique cristallisé	<5,3	Hyperacidité urinaire	Défaut d'ammoniogenèse rénale
Acide urique cristallisé ou amorphe	<5,3	Hyperacidité urinaire ± hyperuricurie	Perte de bases digestives par diarrhées hydroélectrolytiques, diabète non insulinodépendant
Acide urique cristallisé ou amorphe	5,3 ≤ pH < 6	Hyperuricurie modérée	Alimentation riche en purines, hyperproduction endogène d'acide urique, excès d'excrétion tubulaire d'acide urique
Acide urique cristallisé ou amorphe	6 ≤ pH < 6,5	Hyperuricurie majeure	Excès de production endogène d'acide urique Excès d'excrétion tubulaire d'acide urique
Acide urique + urate d'ammonium	6,3 ≤ pH < 6,6	Hyperuricurie majeure + hyperammoniurie	Diarrhées hydroélectrolytiques, hyperammoniogenèse rénale, excès d'excrétion tubulaire d'acide urique, diurèse faible
Urate d'ammonium	6,3 ≤ pH < 7,0	Hyperuricurie + hyperammoniurie majeure	Diarrhées hydroélectrolytiques + carence phosphorée + malnutrition ou anorexie mentale ± abus de laxatifs + diurèse faible
Urate d'ammonium	>7,2	Hyperuricurie + hyperammoniurie	Infection urinaire à germes uréasiques
Urate de sodium	>7,0	Hyperuricurie + hypernatrurie	Excès d'apports en purines, excès d'apport de sodium (excès de sel ou de bicarbonate de sodium), alcalinisation thérapeutique
Urate de sodium et potassium	>7,0	Hyperuricurie + hyperkaliurèse	Excès d'apports en purines, excès d'apport de sodium, alcalinisation thérapeutique (sel de K ⁺ ?), concentration élevée en potassium, diurèse insuffisante
Urate dipotassique	>7,0	Hyperuricurie + hyperkaliurèse	Excès d'apport en purines ou de production endogène d'acide urique + excès d'apport ou d'excrétion de potassium, alcalinisation thérapeutique par des sels de potassium

3. Cristalluries médicamenteuses

Peu de molécules médicamenteuses cristallisent dans les urines. Il s'agit presque toujours de molécules utilisées à des posologies élevées qui possèdent en commun une demi-vie courte, une forte élimination par le rein et une faible solubilité de la molécule ou de l'un, voire plusieurs de ses métabolites [120].

- Sulfamides

Le plus fréquent de tous est sans nul doute le chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole (**figure 27**). Il s'agit du principal métabolite du sulfaméthoxazole, un antiseptique urinaire largement utilisé en association avec le triméthoprim. Les cristaux se forment en urine acide ($\text{pH} < 5,9$) et ont la particularité de souvent ressembler aux cristaux de l'acide urique dihydraté avec lesquels ils sont d'ailleurs fréquemment confondus.

Le second sulfamide cristallisable dans les urines est la sulfadiazine, utilisée pour le traitement des toxoplasmoses. Elle s'observe habituellement sous la forme de N-acétylsulfadiazine (**figure 28**), son principal métabolite hépatique éliminé par le rein, mais elle peut aussi cristalliser sous forme non métabolisée si la concentration urinaire de celle-ci est élevée.

Comme le sulfaméthoxazole, cette espèce est soluble en milieu alcalin. Elle s'observe donc en urine acide, à des pH compris généralement entre 5,8 et 6,5.

Un troisième sulfamide a été observé beaucoup plus rarement que les deux autres. Il s'agit de la sulfaguandine, antiseptique intestinal dont une fraction peut franchir la barrière digestive, être acétylée par le foie et éliminée par le rein. La N-acétylsulfaguandine peut cristalliser à des pH voisins de 7, voire légèrement supérieurs [132].

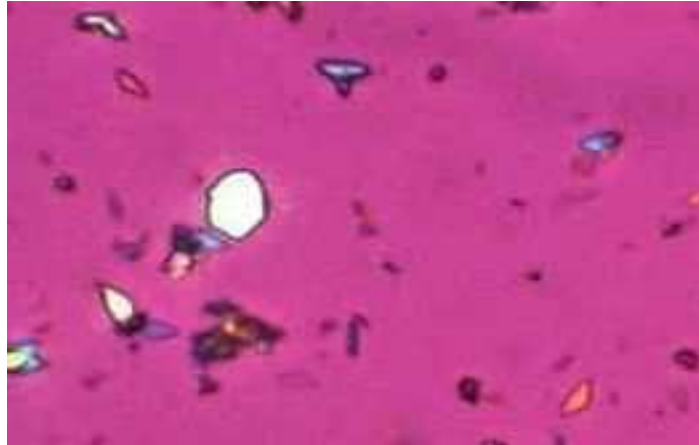


Figure 27 : Cristaux prismatiques polymorphes de chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole.

Ces cristaux sont fréquemment losangiques, parfois hexagonaux, souvent épais. Polarisation positive. Dimension 15 à 45 microns. pH: 5,6 [100].

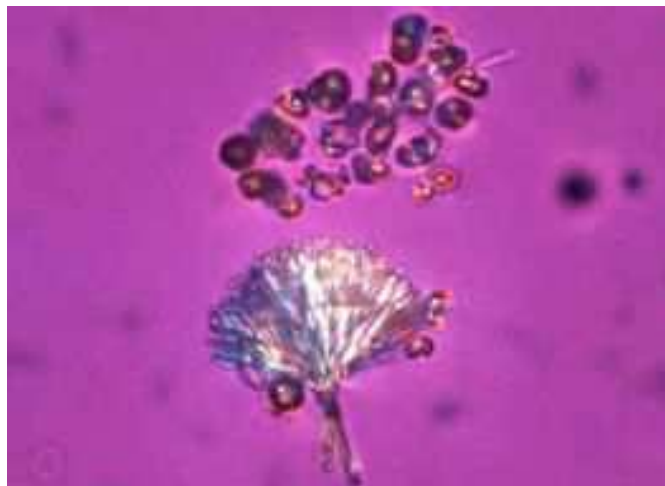


Figure 28 : Petits cristaux de N-acétylsulfadiazine

Ces cristaux sont sous forme des aiguilles polarisantes agrégées en aigrettes rayonnantes. Dimension 10 à 20 microns. pH: 7,3 [100].

- Autres antiseptiques et antibiotiques

Des quinolones, des aminopénicillines ou encore la ceftriaxone peuvent cristalliser dans les urines et générer des insuffisances rénales aiguës, parfois des lithiases [108].

- Antiviraux
 - Antiprotéases

Plusieurs antiprotéases utilisées en association thérapeutique contre le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ont été incriminées à l'origine de complications rénales fréquentes, notamment lithiase et insuffisance rénale chronique (**figure 29**) [133-135].

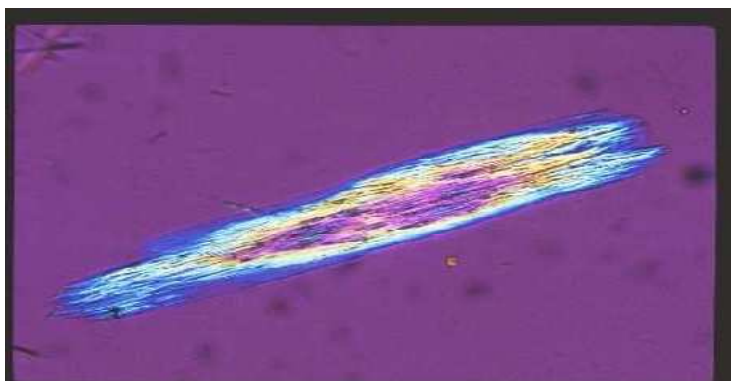


Figure 29 : Aiguilles et lamelles d'indinavir polarisantes et agrégées parallèlement les uns aux autres. Dimension importante (100-400 μm) [120].

- Aciclovir

Un autre antiviral, l'aciclovir, est susceptible de cristalliser dans les urines [136], notamment en cas de posologies élevées sans recommandations d'augmentation de la diurèse, conduisant parfois à des insuffisances rénales aiguës [137]. L'aciclovir se présente, en urine acide ou alcaline, sous la forme de grandes aiguilles ou baguettes très réfringentes en lumière polarisée (**figure 30**) [136].

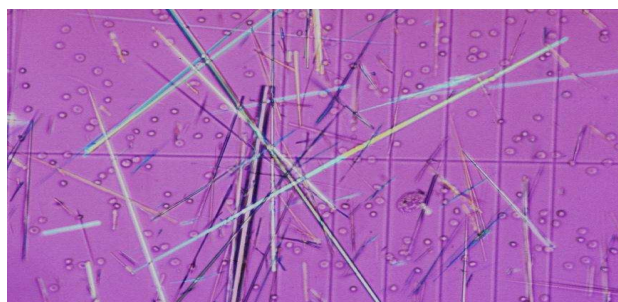


Figure 30 : Aiguilles et baguettes d'aciclovir vues en lumières polarisée [120].

VII. CRITERES D'INTERPRETATION BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UNE CRISTALLURIE

L'interprétation clinique d'une cristallurie ne doit pas se limiter à la simple présence de cristaux et à leur nature, car certains cristaux sont observés aussi bien chez un sujet normal que chez un sujet présentant un contexte pathologique (lithiase, insuffisance rénale, néphrocalcinose, etc.). La présence de cristaux signe un environnement biochimique particulier qui peut avoir un intérêt pour le clinicien. Cette information, associée à d'autres critères, peut préciser le contexte biologique et orienter spécifiquement vers certains facteurs de risque ou états pathologiques. Plusieurs critères doivent être pris en compte pour l'interprétation correcte d'une cristallurie. Le tableau III résume les principales caractéristiques de la cristallurie en les associant aux différentes significations pathologiques [106,108,138].

1. Nature chimique des cristaux

Le premier critère à considérer est l'espèce chimique formée, car elle révèle cet environnement biochimique particulier. Dans le cas des sels calciques, ce critère a relativement peu d'intérêt, car les facteurs qui président à la formation d'une espèce cristalline ou d'une autre de même nature chimique sont parfois très différents. La nature chimique est donc intéressante essentiellement pour les espèces non calciques, telles que l'acide urique, les urates, la struvite, la cystine, la dihydroxyadénine, la tyrosine, la leucine, la xanthine et les médicaments.

Dans tous les cas, le pH associé à la cristallurie est une donnée essentielle pour une interprétation correcte aux plans biochimiques et cliniques des cristaux observés [120].

- Cystine

Des cristaux de cystine témoignent d'une cystinurie congénitale, par anomalie du transporteur de la cystine et des acides aminés dibasiques localisés à la surface des cellules du tube contourné proximal.

En tout état de cause, la présence de cristaux de cystine traduit un défaut de diurèse et/ou d'alcalinisation des urines [139].

- Dihydroxyadénine

Les cristaux de 2,8-dihydroxyadénine signent spécifiquement un déficit homozygote en adénine phosphoribosyltransférase (APRT), une enzyme qui assure la transformation de l'adénine en nucléotides. Lorsque cette enzyme est déficiente par mutation de son gène localisé sur le chromosome 16, l'adénine est oxydée de manière non spécifique par la xanthine déshydrogénase, d'abord en 8-hydroxyadénine puis en 2,8-dihydroxyadénine [126,140,141]. Bien que la révélation clinique de cette pathologie puisse être très tardive, le risque majeur qu'elle évolue vers l'insuffisance rénale terminale justifie qu'elle soit diagnostiquée rapidement et que le patient soit traité par l'allopurinol pour réduire la synthèse endogène de 2,8-dihydroxyadénine. Sous traitement adapté comportant un inhibiteur de la xanthine déshydrogénase et une diurèse augmentée, la cristallurie disparaît généralement, ce qui constitue le meilleur critère de succès thérapeutique [142].

- Xanthine

Les cristaux de xanthine s'observent dans deux contextes :

Les déficits génétiques en xanthine déshydrogénase [143], aisément confirmés par la mise en évidence d'une hypouricémie (acide urique plasmatique inférieur à 60 mol/l) associée à une hypouricurie (acide urique urinaire inférieur à 0,5 mmol/j), et les traitements par de fortes doses d'allopurinol dans le cadre d'un syndrome de Lesch-Nyhan ou d'une leucémie aiguë [144].

- Tyrosine

Les cristaux de tyrosine sont très rares. Ils orientent vers une tyrosinémie familiale de type 1, maladie génétique autosomique récessive résultant d'un déficit homozygote en fumarylacétoacétase, une tyrosinémie de type 2 par déficit en tyrosine aminotransférase ou vers des atteintes hépatiques sévères [124].

- Leucine

Les cristaux de leucine sont également très rares. Ils orientent vers un déficit congénital portant sur les voies métaboliques des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine) par déficit en alpha céto-décarboxylases [124].

- Orotate de potassium

Les cristaux d'orotate de potassium sont, eux aussi, très rares. Ils s'observent dans l'acidurie orotique héréditaire [108].

- Struvite

L'identification de cristaux de struvite doit orienter le clinicien vers une infection urinaire par des micro-organismes porteurs d'une uréase. Le pH des urines est supérieur à 6,8. Certaines bactéries ayant une proportion limitée de souches uréasiques, il est important que le laboratoire précise au clinicien si la souche identifiée possède ou non une activité uréasique [120].

- Médicaments

Les cristalluries médicamenteuses sont d'une grande importance clinique. En effet, lorsqu'elles se répètent dans le cadre d'un traitement chronique, elles deviennent symptomatiques dans deux tiers des cas, se traduisant par une hématurie, une insuffisance rénale, voire une lithiase, parfois les trois à la fois. Leur signification clinique peut dépendre de la nature du produit identifié, mais dans tous les cas, il est légitime d'évoquer une posologie élevée, peut-être mal répartie sur le nyctémère, et une diurèse insuffisante. Dans certains cas, pour les sulfamides notamment, l'influence du pH sur la solubilité du médicament est un facteur essentiel et le défaut d'adaptation du pH au cours du traitement peut aussi être à l'origine des complications observées.

Quelque soit le médicament identifié dans la cristallurie, sa présence doit amener le clinicien à reconsidérer la posologie ou les mesures d'accompagnement susceptibles d'éviter l'apparition

de complications rénales, en particulier une adaptation du pH urinaire et une augmentation de la diurèse [108].

2. Nature cristalline

Pour les espèces chimiques communes, notamment calciques, la forme cristalline est un critère essentiel de l'interprétation étiologique.

- Oxalates de calcium

En ce qui concerne l'oxalate de calcium, la whewellite oriente vers une hyperoxalurie, la weddillite vers une hypercalciurie et la caoxite vers une hyperoxalurie associée à une anomalie des inhibiteurs macromoléculaires urinaires [106].

- Phosphates de calcium

Parmi les phosphates calciques, la présence de brushite doit faire évoquer une hypercalciurie, souvent associée à une hyperphosphaturie, avec une citraturie proportionnellement insuffisante, voire abaissée en valeur absolue.

En ce qui concerne les orthophosphates calciques, notamment le phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC), qui est la forme la plus facilement précipitée dans l'urine, le principal déterminant est le pH urinaire élevé, ce qui fait qu'aucune anomalie biologique n'est parfois détectée. Cependant, il est fréquent d'observer, en plus du pH un peu élevé, une calciurie modérément augmentée qui contribue à la sursaturation [106,108,120].

- Acide urique

Dans le cas de l'acide urique, la preuve n'a pas été apportée de l'intérêt biochimique ou clinique de différencier les formes cristallines.

L'acide urique dihydraté apparaît souvent comme un marqueur indirect des défauts d'ammoniogenèse rénale lorsque l'excrétion des phosphates est normale, notamment au cours du syndrome métabolique et du diabète non insulino-dépendant qui sont des contextes reconnus pour leur association privilégiée avec la lithiase urique. Ainsi, il apparaît également

comme un marqueur de l'hyperacidité urinaire tandis que l'acide urique amorphe traduit un excès de concentration de l'acide urique, soit par défaut de diurèse (fréquent chez des sujets sans antécédents lithiasiques), soit par excès d'excrétion de l'acide urique [145-148].

3. Faciès cristallin

Le faciès cristallin est un autre élément important en matière de cristallurie.

Comme le suggèrent les théories de la cristallisation, la présence d'un faciès donné est une signature d'un environnement biochimique particulier ou de la présence de substances capables d'interférer avec la croissance de certaines faces cristallines et ainsi de modifier la forme du cristal. En pratique, très peu de faciès cristallins ont fait l'objet d'études de corrélation pour en préciser les principaux déterminants. A ce jour, d'un point de vue clinique, seul l'oxalate de calcium, sans doute en raison de sa fréquence, a fait l'objet de telles corrélations montrant que certains de ses faciès cristallins étaient corrélés à des contextes biochimiques ou pathologiques particuliers. En ce qui concerne la whewellite, le faciès en hexagones et en navettes étirés s'est affirmé comme un marqueur des hyperoxaluries avec acidose métabolique induites par les intoxications à l'éthylène glycol (**figure 31**).

La proportion d'urines contenant des cristaux dodécaédriques de weddellite augmente régulièrement en parallèle avec l'élévation de la calciurie (**figure 32**). De fait, lorsque la concentration du calcium dépasse 7 mmol/l, près de 90 % des cristalluries oxalocalciques contiennent de la weddellite dodécaédrique [149].



Figure 31 : Faciès cristallins particuliers de la whewellite observés dans les urines de sujet intoxiqué par l'éthylène glycol. Aspect en navette [120].

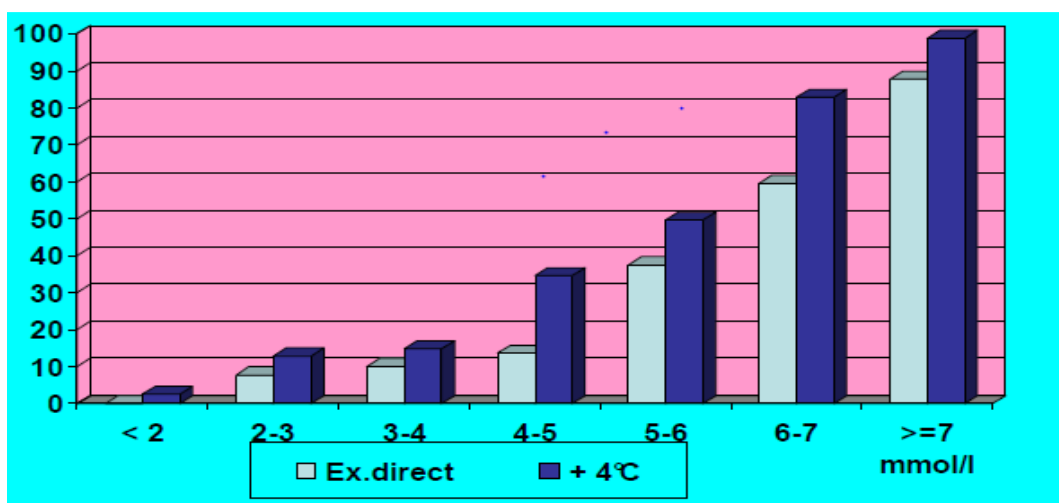


Figure 32 : Fréquence du faciès dodécaédrique observé dans les urines contenant des cristaux de weddellite en fonction de la calciurie.

Ces faciès apparaît clairement lié à des calciuries élevées puisqu'environ 90 % des cristalluries de weddellite comportent ce faciès cristallin lorsque la calciurie atteint ou dépasse 7 mmol/l alors que moins de 10% des urines en contiennent si la calciurie est normale [113].

4. Taille des cristaux

La taille des cristaux dépend souvent de l'espèce et n'a donc qu'un intérêt limité en pratique clinique. L'étude des cristaux urinaires étant souvent motivée par un contexte de lithiase récidivante, la prise en considération de la taille des cristaux peut présenter un intérêt clinique chez les patients lithiasiques.

Les données du (**Tableau VI**) montrent que, si la taille maximale des cristaux octaédriques de weddellite dépasse 25 μm , on peut conclure que l'urine est à la fois hypercalciurique et hyperoxalurique (**figure 33**).

D'autre part, la dimension moyenne des cristaux est un paramètre utilisé pour calculer le volume cristallin global. Dans le cas de la cystine, une taille moyenne élevée des cristaux est corrélée à un volume cristallin global élevé (**Tableau VI**) et suggère de ce fait un risque majeur de récurrence lithiasique [114].

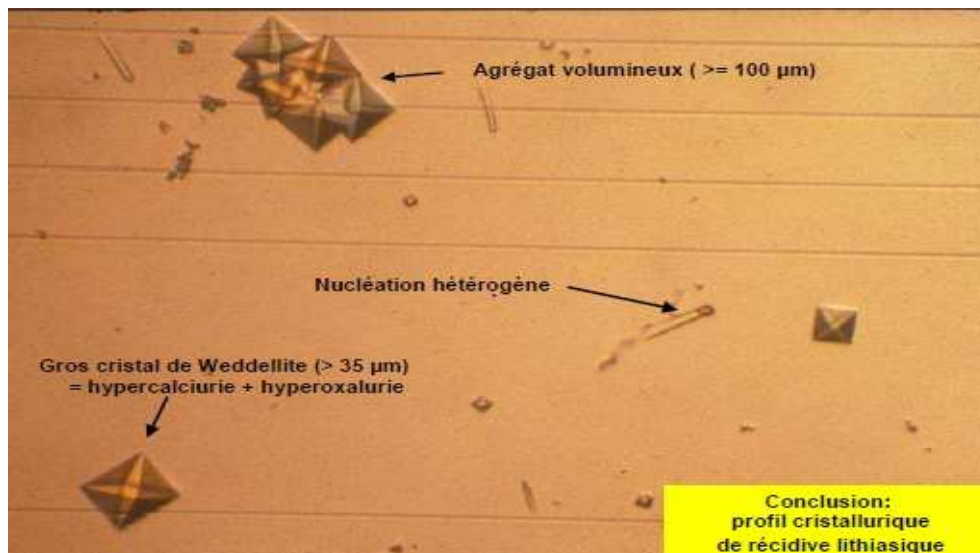


Figure 33 : taille des cristaux de weddellite [100].

Tableau VI : Caractéristiques de la cristallurie et signification clinique [108].

Nature des cristaux	Caractéristiques de la cristallurie	Pathologie ou anomalie métabolique associée
<i>Weddellite</i>	Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Faciès dodécaédrique des cristaux Taille de cristaux > 25 µm	Peu significative, sauf chez le lithiasique : hypercalcurie de concentration (> 3,8 mmol/l) Chez le lithiasique : risque majeur de récurrence Hypercalcurie majeure Hypercalcurie + hyperoxalurie ± hypocitraturie
<i>Whewellite</i>	Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Nombre de cristaux > 200/mm ³ Faciès des cristaux en navettes et en hexagones allongés Volume cristallin $V_{CaOx} > 1000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ Volume cristallin $V_{CaOx} > 500 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$	Hyperoxalurie de débit ou de concentration Chez le lithiasique : risque majeur de récurrence Hyperoxalurie massive, hyperoxalurie primaire Intoxication à l'éthylène glycol Chez le patient présentant une hyperoxalurie primaire : – risque d'altération progressive de la fonction rénale par accumulation de cristaux – chez le transplanté rénal ou hépatorénal, risque d'altération du greffon par cristallisation intratubulaire
<i>Brushite</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Nombre de cristaux > 500/mm ³ Nucléation hétérogène entre brushite et weddellite	Hypercalcurie + hyperphosphaturie ± hypocitraturie Chez le lithiasique : risque majeur de récurrence Hyperparathyroïdie primaire à rechercher Risque majeur de lithiase calcique
<i>Orthophosphates calciques (PACC, carapatites, phosphate octocalcique pentahydraté, etc.)</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Précipitation abondante Cylindres granulaires	Pas de signification clinique en dehors d'un pH > 6 Chez le lithiasique : risque majeur de récurrence Acidose tubulaire distale, traitement alcalinisant, infection urinaire Acidose tubulaire, alcalinisation thérapeutique
<i>Struvite</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil	Infection urinaire par des micro-organismes uréasiques Infection urinaire chronique ; chez le lithiasique, risque majeur de récurrence
<i>Urate acide d'ammonium</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Si pH > 6,8 Si pH ≤ 6,8	Hyperuricémie + hyperammoniurie Chez le lithiasique, risque majeur de récurrence Hyperuricémie + infection urinaire par des micro-organismes uréasiques ou ammoniogènes Hyperuricémie + diarrhées chroniques + carence phosphorée, maladie des laxatifs
<i>Urate acide de sodium monohydraté</i>	Présence	Hyperuricémie + hypernatrurie
<i>Acide urique anhydre ou dihydraté</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Si pH ≤ 5,3 Si pH > 5,3	Selon le pH Chez le lithiasique, risque majeur de récurrence Syndrome de résistance à l'insuline, diabète de type 2 Hyperuricémie
<i>Acide urique amorphe</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil Précipitation abondante	Pas de signification clinique chez le sujet non lithiasique (urine concentrée) Hyperuricémie ; chez le lithiasique, risque majeur de récurrence Hyperuricémie (d'autant plus forte que le pH est plus élevé)
<i>Cystine</i>	Présence Nombre de cristaux > 50/mm ³ Volume cristallin $V_{Cys} > 3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$	Cystinurie-lysineurie congénitale Risque élevé de récurrence lithiasique Risque majeur de récurrence lithiasique
<i>Dihydroxy-2,8-adénine</i>	Présence Présence dans plus de 50 % des urines du réveil	Déficit homozygote en adénine phosphoribosyltransférase Risque majeur de récurrence lithiasique
<i>Médicaments</i>	Cristaux en aiguilles, en baguettes ou en lamelles agrégées de grandes dimensions (> 50 µm)	Risque d'insuffisance rénale aiguë ou de lithiase

5. Abondance de la cristallurie

Celle-ci peut s'évaluer par deux critères : le nombre de cristaux par mm^3 et le volume cristallin par mm^3 . Ces deux notions ont trouvé des applications cliniques.

5.1. Nombre de cristaux

Selon les théories de la cristallisation, un nombre élevé de cristaux traduit une sursaturation importante pour l'espèce considérée.

L'intérêt de ce paramètre est modulé par le fait qu'il existe une relation complexe entre le nombre et la taille des cristaux et la cinétique de la cristallisation. La notion de nombre de cristaux prise isolément est souvent insuffisante pour en tirer une information clinique pertinente. Toutefois, certaines situations pathologiques peuvent trouver une signature intéressante au travers du nombre de cristaux [106,108].

- Oxalate de calcium

Chez les patients présentant une abondante cristallurie composée exclusivement de whewellite, ce profil suggère une sursaturation oxalocalcique importante avec un calcium urinaire faible, donc une oxalurie très élevée, ce qui doit conduire à rechercher systématiquement une hyperoxalurie primaire (**Tableau VI**). Le nombre de cristaux de whewellite au-dessus duquel ce diagnostic a toujours été confirmé jusqu'à présent est de $200/\text{mm}^3$, mais la recherche de cette pathologie particulièrement délétère pour le rein doit être envisagée pour des quantités de cristaux de whewellite moins élevées (par exemple 20 cristaux/ mm^3), tout particulièrement lorsque la weddellite est absente et qu'aucune autre cause d'hyperoxalurie ne peut être envisagée [108].

- Cystine

La cystinurie est une forme sévère de lithiase qui récidive fréquemment en raison de son potentiel cristallogène élevé. Il semble donc logique de penser qu'une cristallurie abondante de cystine sera un bon élément de prédiction du risque de récidive de la lithiase. En fait, nous verrons plus loin tout l'intérêt du volume cristallin global de cystine pour prédire ce risque.

Cependant, sachant que les cristaux de cystine ont une taille souvent supérieure à 10 μm , on peut considérer en première approximation qu'une cristallurie comportant plus de 25 cristaux de cystine par mm^3 est un marqueur fort du risque lithogène [108,120].

- Brushite

Il existe, au niveau des calculs, une relation privilégiée entre les calculs majoritaires en brushite et la présence d'une hyperparathyroïdie primaire [130]. Dans les urines, lorsque le nombre de cristaux et d'agrégats est supérieur à $500/\text{mm}^3$, ce qui est peu fréquent, on doit rechercher systématiquement cette pathologie [108].

5.2. Volume cristallin global

Les notions de nombre et de taille des cristaux et agrégats sont parfois difficiles à manipuler, en particulier pour les intégrer efficacement parmi les données utilisées pour la prise en charge médicale d'un patient. C'est pourquoi la notion de volume cristallin global (VCG) a été proposée. Elle intègre à la fois le nombre et la taille des cristaux et des agrégats pour une espèce cristalline donnée. Le VCG tient compte de la forme dominante des cristaux observés dans les urines.

Concrètement, le VCG, exprimé en $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$, est le produit du nombre de cristaux/ mm^3 d'urine par la dimension moyenne des cristaux exprimée en μm et par une constante qui correspond à un facteur numérique lié à la forme des cristaux pour l'espèce considérée. Le calcul du VCG a été appliqué au suivi des patients présentant une hyperoxalurie primaire parvenue au stade d'insuffisance rénale terminale et traitée par transplantation rénale ou hépatorénale ainsi qu'au suivi des patients atteints de cystinurie [106,108].

- Oxalate de calcium

Dans le cas de l'oxalate de calcium, le facteur numérique de forme est égal à 0,19 pour la whewellite et varie, pour la weddellite, entre 0,1 pour les cristaux octaédriques et 0,5 pour les cristaux dodécaédriques les plus allongés. Lorsque plusieurs faciès cristallins sont présents simultanément, le VCG de la cristallurie est égal à la somme des VCG déterminés pour

chacun des faciès au prorata de leur proportion dans l'urine examinée (**figure 34**). Si le prélèvement comporte des agrégats, ceux-ci sont ajoutés au volume cristallin en les comptant comme de grands cristaux de l'espèce considérée et en déterminant leur taille moyenne mesurée sur leur plus grand axe. En cas d'agrégats mixtes, on choisit le paramètre de forme lié à l'espèce dominante. En pratique, la diversité des espèces cristallines et des faciès cristallins est exceptionnelle dans les situations cliniques où l'intérêt du VCG a été démontré, ce qui en simplifie la détermination.

Dans le contexte d'une transplantation chez un patient présentant une hyperoxalurie primaire de type 1, il existe un risque majeur de perte du greffon rénal par cristallisation dans les suites de la greffe en raison du relargage de l'oxalate accumulé dans les os et les viscères durant la période d'insuffisance rénale. Pour réduire ce risque, plusieurs mesures thérapeutiques ont été préconisées: cure de diurèse abondante, traitement par le furosémide pour entretenir ou forcer la diurèse, dialyse quotidienne avant et après transplantation pour épurer l'oxalate endogène. Malgré ces mesures, bon nombre de reins ont été perdus faute d'un contrôle efficace de la cristallurie [150,151]. Le calcul du VCG de l'oxalate de calcium (VCGoxca) a été proposé pour le suivi post-transplantation de ces patients. Cela a permis de montrer que la dialyse avait un effet plutôt délétère sur la cristallurie oxalocalcique qui se trouvait majorée après chaque séance de dialyse [39]. De fait, il ressort du **Tableau VII** que le volume cristallin d'oxalate de calcium précipité dans les urines est toujours plus élevé lorsque la dialyse fait partie des mesures thérapeutiques, comparativement aux autres options de prise en charge. De plus, l'utilisation du furosémide à la place d'un diurétique thiazidique a pour conséquence d'accentuer l'excrétion du calcium, ce qui est particulièrement néfaste chez ces patients qui ont de grandes quantités d'oxalate à excréter. Une observation intéressante est que, contrairement à une idée initialement largement répandue, l'efficacité des traitements anticristallins, qui peut être appréciée par la sursaturation oxalocalcique calculée par le logiciel EQUIL [152], repose davantage sur la maîtrise de la concentration urinaire du calcium que de celle de l'oxalate. En effet, la sursaturation de l'oxalate de calcium, elle-même corrélée au VCGoxca, apparaît proportionnelle à la calciurie et non à l'oxalurie.

Les meilleurs résultats, c'est-à-dire ceux qui fournissent les valeurs les plus faibles du VCGoxca ont été obtenus soit par la simple cure de diurèse, soit par une cure de diurèse complétée par l'administration d'un thiazide. Dans tous les cas, il est recommandé d'associer à la cure de diurèse la prescription de citrate de potassium qui contribue à complexer le calcium urinaire. La cible thérapeutique est l'obtention d'un VCGoxca inférieur à $500 \mu\text{m}^3 / \text{mm}^3$ [120].

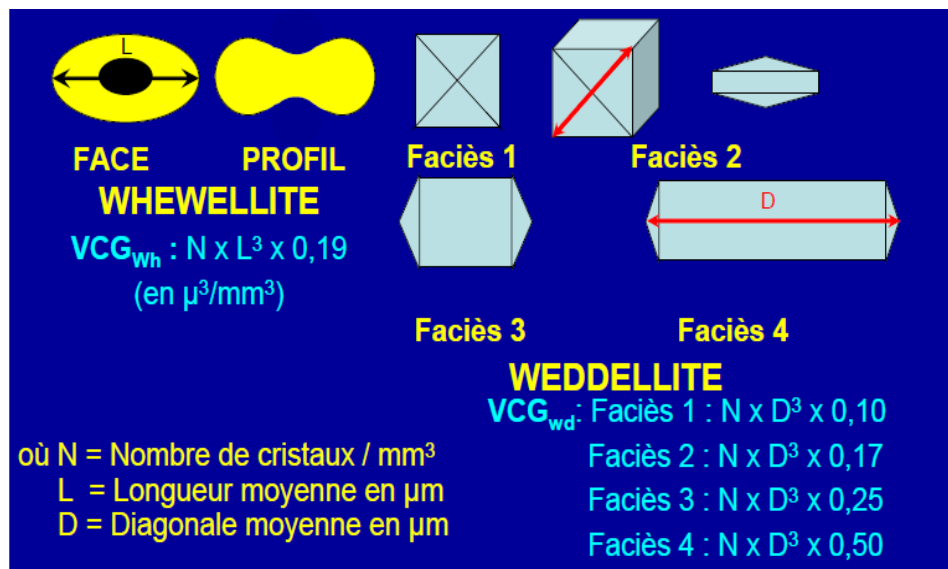


Figure 34 : Faciès cristallins utilisés pour calculer le volume cristallin global de l'oxalate de calcium (VCGoxca) [113].

Tableau VII: Variations du volume cristallin global de l'oxalate de calcium VCaOx (moyenne en $\mu\text{m}^3 / \text{mm}^3 \pm \text{écart-type}$) en fonction de la prise en charge thérapeutique après transplantation rénale ou hépatorénale chez les patients atteints d'hyperoxalurie primaire de type 1 [108].

Type de transplantation	THR	THR	THR	TR	TR
Début du suivi cristallurique postgreffe	13	17	11	11	15
<i>Traitement</i>					
Hémodialyse + furosémide + hyperdiurèse	34094	16500	-	-	17500 ± 6400
Hémodialyse + thiazide	-	3500 ± 2700	-	1622 ± 1830 ^a	-
Hyperdiurèse	2500 ± 3000	390 ± 70	390 ± 70	-	-
Hyperdiurèse + thiazide	325 ± 370	-	92 ± 90	245 ± 385	-
Cristaux dans le parenchyme	Non	Oui	Non	Non	Oui
Fonction rénale	Normale	Normale	Normale	DFG < 45 ml/min	Rein perdu à 6 mois
Recul (en années)	18	5	15	7	0,5

THR: transplantation hépatorénale; TR: transplantation rénale; DFG: débit de filtration glomérulaire.

- Cystine :

Une autre application clinique du VCG est la prise en charge des patients cystiniques.

Dans une étude comparant la cristallurie et la récurrence de la lithiase cystinique, il a été observé que tous les patients qui avaient présenté un VCGcys supérieur à $3000 \mu\text{m}^3 / \text{mm}^3$ avaient récidivé leur lithiase [114]. Plus encore, chez trois patients, deux récurrences ont été observées. A chaque fois, la récurrence avait été précédée par l'observation d'un épisode de cristallurie dont le VCGcys était supérieur à $3000 \mu\text{m}^3 / \text{mm}^3$ dans les mois précédant la constatation

clinique de la récurrence. A l'inverse, aucun des patients dont le VCGcys était constamment resté au-dessous du seuil de $3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ n'a présenté de récurrence.

Le calcul du VCGcys (**figure 35**) a confirmé que l'alcalinisation des urines chez le cystinurique devait, pour être efficace, permettre d'obtenir un pH supérieur à 7. Dans le cas contraire, le VCGcys reste trop élevé, exposant le sujet à la récurrence lithiasique [106,108,120].

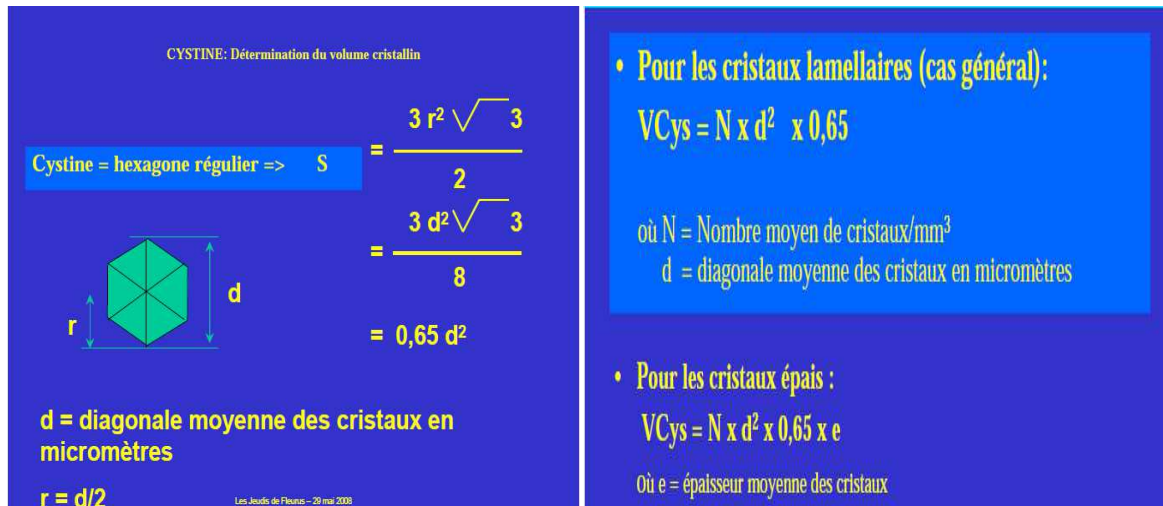


Figure 35 : mode de calcul du VCGcys chez les patients présentant une cristallurie de cystine [100].

6. Agrégation cristalline

La citraturie pourrait être un acteur important de modulation de la cristallurie oxalocalcique et, notamment, de l'agrégation cristalline. En effet, il a été observé que la citraturie exerce un effet significatif sur le nombre et la taille maximale des agrégats de weddellite, ces deux paramètres ayant des valeurs plus élevées en cas de citraturie basse ($< 1 \text{ mmol/l}$) comparativement aux urines où la citraturie est normale ou élevée ($\geq 3 \text{ mmol/l}$).

En outre, la présence de gros agrégats crée un risque aggravé de rétention cristalline dans l'arbre urinaire et donc de nucléation de calcul, indépendamment de l'espèce cristalline en cause [153].

7. Fréquence de la cristallurie

Il est bien établi aujourd'hui que la fréquence de cristallurie est plus élevée dans les urines des sujets lithiasiques que dans celles des sujets normaux et dépend, chez les lithiasiques, de la pathologie sous-jacente [154,155].

La fréquence avec laquelle on observe des cristaux dans les urines des sujets trouve toute sa justification dans le suivi des patients lithiasiques. En effet, sur une série de 181 patients lithiasiques calciques suivis pendant une moyenne de 6,8 ans avec, à chaque consultation un bilan biologique sanguin et urinaire et une étude de la cristallurie, il a été observé que 87,5 % de ceux qui ont récidivé leur lithiase, contre seulement 15,6 % de ceux qui n'ont pas récidivé, avaient une cristallurie dans au moins 50 % de leurs urines du réveil.

Le calcul du risque relatif de récurrence lithiasique appliqué à différents facteurs biologiques et cliniques a montré que la fréquence de cristallurie était, de très loin, le facteur prédictif le plus fort du risque clinique de récurrence de la lithiase, bien avant le volume des urines, la calciurie, la maladie de Cacchi-Ricci et l'oxalurie. L'étude de la cristallurie s'affirme clairement comme le meilleur examen pronostique de la récurrence lithiasique. Ainsi, toutes les conditions urinaires qui conduisent à une fréquence de cristallurie supérieure à 50 % peuvent être considérées comme la marque d'un risque majeur de récurrence calculeuse [120,156].

8. Rôle du citrate [108]:

Le citrate est un acide tricarboxylique présentant une forte affinité pour le calcium en milieu neutre ou alcalin. En raison des valeurs de pK de ses trois groupements acides ($pK_{a1} = 3,13$; $pK_{a2} = 4,76$; $pK_{a3} = 6,40$), le citrate n'est réellement totalement ionisé qu'au-delà de pH 6,4. Il peut alors fixer trois atomes de calcium pour deux molécules de citrate et abaisser ainsi très efficacement la sursaturation des urines en oxalate de calcium. De ce fait, bien que la solubilité intrinsèque de l'oxalate de calcium soit peu influencée par le pH urinaire, la proportion des urines contenant des cristaux d'oxalate de calcium diminue significativement avec l'élévation du pH.

Cependant, si la concentration croissante en citrate réduit la fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium, celle-ci augmente en fonction du produit molaire oxalocalcique. Or, nous avons vu précédemment que la récurrence clinique de lithiase dépendait fortement de la fréquence de cristallurie et que, lorsque celle-ci dépassait 50 % des prélèvements examinés pour un patient donné, le risque de former de nouveaux calculs était très élevé. Si l'on examine l'influence de la concentration urinaire en citrate en fonction de ce critère et du produit molaire oxalocalcique, on constate que, pour des produits pCaOx inférieurs à $2,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, seules les urines où la citraturie est basse (moins de 1 mmol/l) présentent des cristaux d'oxalate de calcium dans plus de la moitié des prélèvements, exposant ainsi à un fort risque de récurrence lithiasique.

Lorsque le produit pCaOx est compris entre 2,5 et $3,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, seules les citraturies élevées (plus de 5 mmol/l) ont une fréquence de cristallurie encore au-dessous de 50 %. Enfin, lorsque le produit pCaOx dépasse $3,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, toutes les urines, y compris celles qui contiennent plus de 5 mmol/l de citrate, ont une fréquence de cristallurie oxalocalcique supérieure à 50 %, ce qui signifie que la plupart des patients dont les urines présentent ce profil sont exposés à un fort risque de récurrence lithiasique.

En d'autres termes, pour qu'une citraturie augmentée par des suppléments d'alcalins ou par la prise de citrate de potassium contribue efficacement à réduire le risque lithogène, il faut avoir au préalable réduit le risque de cristallisation par diminution du produit molaire oxalocalcique, en le ramenant au-dessous de $2,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ par des mesures appropriées de cure de diurèse, de réajustement diététique et/ou de traitement médicamenteux.

9. Seuils de risque cristallogène [108]

Pour la plupart des espèces cristallines, on peut définir des seuils de risque cristallogène applicables aux patients lithiasiques au-dessus desquels, pour les promoteurs, ou au-dessous desquels, pour les inhibiteurs, la cristallisation est significativement plus fréquente. Ces seuils sont indiqués dans le **Tableau VIII**. Ils constituent des cibles thérapeutiques. L'exploration biologique des patients, en particulier la détermination de la concentration des principaux solutés et du pH des urines, en regard de la cristallurie sur les urines du réveil ou, à défaut, sur

les urines de 24 heures, permettent de situer le patient par rapport à ces seuils de risque. L'objectif thérapeutique consiste à ramener les urines dans une zone où le risque cristallogène est fortement diminué, ce qui réduit le risque clinique de récurrence de lithiase.

Tableau VIII: Zones de risque lithogène déterminées sur 21 000 urines de patients lithiasiques [108,113].

Soluté	Zones de risque cristallogène	Condition de pH	Cristaux-cible
Calcium	> 3,8 mmol/l	–	Oxalate de calcium
Oxalate	> 0,3 mmol/l	–	Oxalate de calcium
Phosphate	> 24 mmol/l > 20 mmol/l > 15 mmol/l > 13 mmol/l	< 6,5 $6,5 \leq \text{pH} < 7,0$ $7,0 \leq \text{pH} < 7,5$ $\geq 7,5$	Phosphate de calcium et acide urique Phosphate de calcium Phosphate de calcium Phosphate de calcium
Urate	> 2 mmol/l > 2,4 mmol/l > 2,8 mmol/l > 3,5 mmol/l	$\leq 5,2$ $5,3 \leq \text{pH} < 5,5$ $5,5 < \text{pH} < 6,0$ $\geq 6,0$	Acide urique Acide urique Acide urique Acide urique
Magnésium	< 1,5 mmol/l ou rapport Ca/Mg > 2	–	Oxalate de calcium
Citrate	< 1 mmol/l ou rapport Ca/Cit > 3	–	Oxalate de calcium
Autres facteurs -Densité -Diurèse	> 1012 < 2100 ml/24 heures		



CONCLUSION



La cristallurie est un marqueur de déséquilibres urinaires générateurs de complications rénales. L'étude de la cristallurie est un excellent examen de laboratoire qui apporte de nombreux bénéfices pour le diagnostic et la prise en charge des pathologies rénales d'origine cristalline. Peu invasif, facile à réaliser, cet examen est à la portée de tous les laboratoires de biologie médicale. Sa réalisation dans des laboratoires de proximité permettrait une meilleure prise en charge des patients lithiasiques.



RESUME



RESUME

Titre : Apport de l'étude de la cristallurie dans les pathologies cristallogènes et les lithiases rénales

Auteur : AMMARI SAFAA

Mots clés : cristallurie-pathologies cristallogènes-lithiase rénales

La cristallurie est la présence de cristaux dans l'urine. Elle résulte d'une sursaturation en une ou plusieurs substances urinaires peu solubles. La présence de cristaux, mais aussi leurs caractéristiques, leur abondance et leur fréquence appréciées sur des prélèvements répétés renseignent sur les facteurs métaboliques ou les pathologies qui en sont responsables et qui peuvent conduire à des lithiases rénales et/ou à une altération de la fonction rénale. L'identification de certains cristaux oriente vers des diagnostics très spécifiques tels que des tubulopathies ou des pathologies enzymatiques. La détermination du volume cristallin global à partir des paramètres de la cristallurie peut aider à optimiser le traitement médical dans certains contextes cliniques. La disparition de la cristallurie dans un suivi clinique régulier est sans doute le meilleur critère d'appréciation de l'efficacité des mesures diététiques ou thérapeutiques proposées pour éviter la récurrence chez les patients lithiasiques.

SUMMARY

Title: contribution of the study crystalluria in *pathology* crystallogens and kidney stones

Author: AMMARI Safaa

Key words: Crystalluria, *Pathology* crystallogens, Kidney stones

Crystalluria is the presence of crystals in the urine. It results from a supersaturated in one or more poorly soluble substances urinary .The presence of crystals, but also their characteristics, their abundance and frequency appreciated on repeated samples learn about the factors metabolic or the pathology responsible, which can lead to renal lithiasis and/or to impaired renal function. Identification of some crystals orient to very specific diagnosis such as tubulopathy or the pathology enzymatics. Determination of the overall volume of crystals from the parameters crystalluria can help optimize medical treatment in certain clinical settings. The disappearance of crystalluria in a regular clinical follow up is the best criterion for assessment of the effectiveness of dietary measures or proposed therapeutic to prevent recurrence in gallstone patients.

ملخص

العنوان: مساهمة دراسة بيلة البلورات في الأمراض البلورية وحصى الكلى

الكاتبة : صفاء عماري

الكلمات الأساسية: بيلة البلورات، حصى الكلى، الأمراض البلورية

بيلة البلورات هو وجود البلورات في البول. ناتج عن فرط التشبع لمادة بولية واحدة أو أكثر قليلة الذوبان. وجود البلورات، ولكن أيضا خصائصها، ووفرتها، وترددها المقيمون على العينات المتكررة يفيدون في تحديد العوامل الاستقلابية والأمراض المسؤولة أو المؤدية الى حصى الكلى و/أو اختلال وظائف الكلى. تحديد بعض البلورات يوجه الى تشخيصات جد خاصة مثل أمراض الأنابيب الكلوية أو الأمراض الأنزيمية. تحديد حجم البلور الشامل من خلال محددات بيلة البلورات يمكن أن يحسن العلاج الطبي في بعض الحالات المرضية. اختفاء بيلة البلورات في المتابعة الطبية المنتظمة بدون شك هو أفضل معيار في تقييم فعالية المقاييس الغذائية أو العلاجية المقترحة لمنع رجوع المرض للمصابين بالحصى الكلوي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **BEYGRINE.A**, Corrélation entre la composition chimique, l'aspect radiologique et le résultat de la lithotritie extracorporelle pour les calculs rénaux et urétéraux, Thèse en Pharmacie, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, N°77, 2011.
2. **Bollée.G, Dollinger.C, Boutaud.L, Guillemot.D, Bensman.A, Harambat.J, et al.** Phenotype and genotype characterization of adenine phospho-ribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:679–88.
3. **Bouzidi.H, Lacour.B, Daudon.M.** Lithiase de 2, 8-dihydroxyadénine : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65:585–92.
4. **Keïta.O**, Etude de la lithiase urinaire infectée au service d'urologie du centre hospitalier universitaire du point G, 2005-2006, Thèse en Médecine, Faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie, Université de Bamako.
<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2006/med/pdf/06M304.pdf>. Consulté le 03 /09/2014
5. **Lithiase urinaire**,
http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_006/co/Module_LU_1.html. Consulté le 4/09/2014.
6. Il était une fois la maladie de la pierre, NEPHROBLOG, guide de survie en néphrologie, 9 novembre 2013, <http://nephroblog.org/2013/11/09/il-etait-une-fois-la-maladie-de-la-pierre/>. Consulté le 4/09/2014.
7. Lithiase urinaire,
http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_006/co/Module_LU_11.html. Consulté le 4/09/2014.
8. **J.-P.Calestroupat, T.Djelouat, P.Costa**, Manifestations cliniques de la lithiase urinaire, *Urologie*, 18-104-A-30, 2010.
9. **Daudon.M, Traxer.O, Lechevallier.E, Saussine.C.** Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol* 2008;18:802-14.
10. **Daudon.M.** Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005;39:209-31.

11. **Pearle MS, Lotan Y.** Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1363-92.
12. **Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC.** Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230-5.
13. **Jungers.P, Daudon.M, Le Duc A.** Epidémiologie de la lithiase urinaire. Lithiase urinaire. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1989, pages : 1-34.
14. **Pr HACHIMI.M,** Pathologie uro-génitale, Cour de 5ème année médecine, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2008.
15. **Daudon.M,** Lithogénèse, EMC-Néphrologie, 18-104-A-20, Volume 6> n° 4 > octobre 2013.
16. **Daudon M.** La cristallurie, EMC Néphrologie-Urologie 2013 (sous presse)
17. **Boistelle R.** Concepts de la cristallisation en solution. *Actual Nephrol Necker Hosp* 1985;15:159—202.
18. **Wein.J, Kavoussi.R, Novick.C, Partin.W, Peters.A.** Campbell-Walsh Urology: Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, vol 1, section XI, chapitres 42-43.
19. **Daudon.M, Traxer.O, Lechevallier.E, Saussine.C.** La lithogénèse. *Prog Urol* 2008 ; 18 : 815-827.
20. **Doddametkurke Ramegowda Basavaraj et al** «The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones» EAU-EBU UPDATE SERIES 2007; 5:126-136.
21. **Daudon.M, Traxer.O, Jungers.P.** Lithiase urinaire. Paris: Médecine-Sciences Lavoisier; 2012, p. 125-130.
22. **Berland.Y.** La lithiase urinaire oxalo-calcique idiopathique : nouvelles approches physiopathologiques. *Néphrologie* 1999;20:363–9.

- 23. Verhulst.A, Asselman.M, Persy.VP, Schepers.MS, Helbert.MF, Verkoelen.CF, et al.** Crystal retention capacity of cells in the human nephron:involvement of CD44 and its ligands hyaluronic acid and osteopontin in the transition of a crystal binding- into a nonadherent epithelium. *JAm Soc Nephrol* 2003;14:107–15.
- 24. Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Romijn JC.** Identification of hyaluronan as a crystal-binding molecule at the surface of migrating and proliferating MDCK cells. *Kidney Int* 2000;58:1045–54.
- 25. Verhulst A, Asselman M, De Naeyer S, Vervaet BA, Mengel M, Gwinner W, et al.** Preconditioning of the distal tubular epithelium of the human kidney precedes nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2005;68:1643–7.
- 26. Vervaet BA, Verhulst A, Dauwe SE, De Broe ME, D’Haese PC.** An active renal crystal clearance mechanism in rat and man. *Kidney Int* 2009;75:41–51.
- 27. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL.** Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 67:576–91.
- 28. Evan AP, Lingeman J, Coe F.** Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2007;71:795–801.
- 29. Lieske JC, Deganello S, Toback FG.** Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 1999;8(suppl1):8–17.
- 30. Sayer JA, Simmons NL.** Urinary stone formation: Dent’s disease moves understanding forward. *Exp Nephrol* 2002;10:176–81.
- 31. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E.** Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005;33:383–9.
- 32. Evan AP, Coe FL, Lingeman JE.** Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall’s plaque. *Anat Rec* 2007;290:1315–23.
- 33. Marshall L.Stoller, Maxwell V. Meng** «Urinary Stone Disease: The Guide to Medical and Surgical Management» Ed. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2007.
- 34. Daudon.M** «formation des calculs» *Uro-News* 2001 ; 5 :4-7.

35. **Orson W Moe** « kidney stones: pathophysiology and medical management » *Lancet* 2006; 367:333-44.
36. **X Carpentier et al** « communications orales : étude de l'organisation et de la genèse des plaque de Randall par des techniques physiques de caractérisation » *Prog.Urol* 2008; 18 :726-728.
37. **Shamim Mushtaq et al** « Identification of myeloperoxidase α -defensin and calgranulin in calcium oxalate renal stones» *Clinica Chimica Acta* 2007; 384:41-47.
38. **Daudon M, Doré B.** Cristallographie des calculs urinaires. Aspects néphrologiques et urologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-A-25, 1999 : 17p.
39. **Daudon.M** « lithogénèse » laboratoire CRISTAL www.centre-evian.com.
40. **Daudon.M** « l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs dans le diagnostic étiologique d'une lithiase urinaire de l'enfant » *Arch Pediatr* 2000 ; 7 :855-65.
41. **Jaggi M, Nakagawa Y, Zipperle L, Hess B.** Tamm–Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. *Urol Res* 2007;35:55–62.
42. **H.B. Leumann E,** “Urolithiasis in childhood,” *Baillières Clin Paediatr*, vol. 5, pp. 655–674, 1997.
43. **E.J. Mortensen JD,** “Nephrocalcinosis: A collective and clinicopathologic study,” *J Urol*, vol. 71, pp. 398–406, 1954.
44. **Atmani F, Khan SR.** Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(suppl14):S385–8.
45. **Kumar V, Yu S, Farell G.** Renal epithelial cells constitutively produce a protein that blocks adhesion of crystals to their surface. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F373–83.
46. **Evan AP, Coe FL, Rittling SR.** Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005;68:145–54.

- 47. Daudon M, Traxer O, Jungers P.** Lithiase urinaire. Paris: Médecine-Sciences Lavoisier; 2012, p.167.
- 48. Barbey F, Nseir G, Ferrier C, Burnier M, Daudon M.** Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Nephrologie* 2004;25:169–72.
- 49. Leye Ajayi et al** «Renal stone disease » *Medicine* 2007; 35:415-19.
- 50. Doré B.** Les lithiases rénales, Ed springer, paris 2004.
- 51. H.Boulanger, M.Flamant,** Hypercalciurie, EMC - Appareil locomoteur, 14-027-P-10, Volume 8> n°1 > janvier 2013.
- 52. Worcester EM, Coe FL.** New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:120–32.
- 53. Tasca A, Dalle Carbonare L, Nigro F, Giannini S.** Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2009; 74:22–7.
- 54. Jungers.P,** Lithiase urinaire, *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0495, 2003, 7 p.
- 55. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U et al.** Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 77-84.
- 56. Bataille P, Pruna A, Hottelart C, Ghazali A, Oprisin R, Rumpala C et al.** Lithiase calcique idiopathique : correction diététique des facteurs de risque métabolique. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 218-224.
- 57. Cormier.C,** Hyperparathyroïdie primitive, *Revue du rhumatisme monographies* 79 (2012) 233–238.
- 58. Fraser WD.** Hyperparathyroïdisme. *Lancet* 2009;374:145–58.
- 59. Melton 3rd LJ.** The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17:N12–7.
- 60. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Sebert JL, Laval-Jeantet AM.** Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-1205.

61. **Moe OW, Bonny O.** Genetic Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:729–45.
62. **Habbig S, Beck BB, Hoppe B.** Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011; 80:1278–91.
63. **Borghesi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A.** Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-843.
64. **Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ.** A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838.
65. **Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ.** Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001; 59: 2290-2298.
66. **Daudon M, Jungers P.** Monographie sur la lithiase urinaire. *Eurobiologiste* (n° 253-254) 2001 ; 34.
67. **Susiki Y, Landowski CP, Hediger MA.** Mechanisms and regulation of epithelial Ca²⁺ absorption in health and disease. *Annu Rev Physiol* 2008;70:257–71.
68. **Jungers P, Daudon M, Conort P.** Lithiase rénale. Diagnostic et traitement. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1999.
69. **Thierry Hannedouche** « Lithiases urinaires » *Nephrohus Learning*. Mise à jour le 20 Juillet 2007.
70. **P Jungers** « Rôle du laboratoire dans l’exploration des lithiases de l’arbre urinaire : le point de vue du clinicien » *L’Eurobiologiste* 1993, Tome XXVII, N 203 :29-34.
71. **O Traxer et al** « Lithiase urinaire de l’enfant » *Prog .Urol* 2008 ; 18 :1005-1014.
72. **S. Doizi, J. Letendre, K. Bensalah, O. Traxer,** Prise en charge pharmacologique de la lithiase urinaire, *Progrès en urologie* 23, 1312—1317, 2013.
73. **Melander, J.-N. Cornu, M.-O. Timsit, D. Joly,** Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques. *Lithiase cystinique, Urologie,* 18-104-B-10,2009.
74. **Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL.** Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol* 2000; 164:1481-5.

- 75. Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P.** Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:945-50.
- 76. Sakhaee K.** Cystinuria. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney stones: medical and surgical management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- 77. Saussine C, Lechevallier E, Traxer O.** Urolithiasis and congenital renoureteral malformations. *Prog Urol* 2008;18:997-9.
- 78.** Item 262 (Item 259) – Lithiase urinaire, Université Médicale Virtuelle Francophone, 2014. http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_16/site/html/cours.pdf. Consulté le 15/09/2014.
- 79. J Wein, R Kavoussi, C Novick, W Partin, A Peters.** *Campbell-Walsh Urology*: Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, vol 1, section XI, chapitres 45-46.
- 80. O Marrakchi et al,** « lithiase urinaire chez l'enfant tunisien. Etude à propos de 187 cas » *Prog Urol* (2008); 18 :1056-1061.
- 81. Paul Jungers et al** «Lithiases héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques » *Néphrologie et thérapeutique* 2008 ; 4 :231-255.
- 82. Afef Bahlous et al** « Lithiases urinaires récidivantes révélant une xanthinurie héréditaire » *Press Med* 2007 ; 36 :1203-06.
- 83. C.M. Champy, M. Rouprêt,** *Lithiase urinaire : prise en charge en urologie*, EMC - Traité de Médecine Akos, 5-0691, Volume 9 > n° 3 > juillet 2014.
- 84. Carpentier X, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C.** *Physiopathology of acute renal colic*. *Prog Urol* 2008;18:844-8.
- 85. Lechevallier E, Bretheau D, Dussol B.** *Manifestations cliniques de la lithiase urinaire*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Néphrologie-Urologie*, 18-104-A-30, 1995 : 6p.
- 86.** *Recommandations CLAFU 2010-2011. Prise en charge urologique des calculs renaux et uretéraux de l'adulte.*
- 87. Traxer O.** *Urolithiasis: metabolic evaluation and prevention*. *Prog Urol* 2012;22:876-80.

88. Guidelines on urolithiasis. EAU (European Association of Urology) 2011.
89. Recommandations pour le bilan métabolique et la prise en charge médicale de la lithiase. CLAFU (Comité lithiase de l'Association française d'urologie) 2011.
90. **J.-P. Haymann, M. Daudon, M. Normand, A. Hoznek , P. Meria , O. Traxer**, les membres du CLAFU, Bilan métabolique et prise en charge médicale de la lithiase : une mise au point du CLAFU, Progrès en urologie, (2014) 24,9-12.
91. **R. Renard-Penat, A. Ayed**. Diagnostic et bilan des calculs urinaires. Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale – Mammaire.334-173-C-10.
92. **C. Türk, T. Knoll, A. Petrik**. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2010.
93. **C. Roy**. Radiologie de la lithiase urinaire radiologie et imagerie médicale : génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire [34-173-C-10].
94. **Daudon.M**, Pourquoi et Comment Analyser un Calcul Urinaire ? EMC, N°4 Novembre 2007.
95. **Fellahi taqseft.S**, Bilan de la lithiase urinaire des recommandations à la mise en œuvre au CHU hassan II, Thèse en médecine, Faculté de médecine et de pharmacie Fès, N° 020,2011.
96. Du calcul urinaire à la lithiase, Option**Bio** 14 Septembre 2009 N° 423.
97. **M. Daudon, Estepa-maurice I**. Domaine de l'analyse de la spectrophotométrie infrarouge et technique d'échantonnage. l'eurobiologiste 1996, tome XXX, N 223 :249-257.
98. **L. Benezzeddine-boussaidi et al**. Contrôle biologique de l'entraînement sportif par infrarouge à transformée de Fourier » sciences et sports.
99. « spectroscopie infrarouge à transformée de fourier (IRTF) » biophy research.
100. **Dr Grein**, Caractéristiques biologiques et signification clinique de la cristallurie et des lithiases urinaires, 29 Mai 2008. http://www.lesjeudisdefleurus.org/uploads/files/compte_rendus/Dr_Gerin. Consulté le 28/09 /2014.

- 101. El Khebir M, Fougeras O, Le Gall C, Santin A, Perrier C, Sureau C, et al.** 2008 update of the 8th Consensus Development Conference of the Francophone Society of Medical Emergencies of 1999. The treatment of adult renal colic by the emergency services and in emergency rooms. *Prog Urol* 2009;19:462–73.
- 102. AFSSAPS** (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). AFSSAPS Practice recommendations for diagnosis and anti-biotic therapy of adult community urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2008;38(Suppl. 3):S203–52.
- 103. Chabannes E, Bensalah K, Carpentier X, Bringer J-P, Conort P, Denis E, et al.** Management of adult's renal and ureteral stones. Update of the Lithiasis Committee of the French association of urology (CLAFU). General considerations. *Prog Urol* 2013;23:1389–99.
- 104. Estrade.V, Bensalah.K, Bringer.J-P, Chabannes.E, Carpentier .X, Conort.P, et al.** Place of the flexible ureterorenoscopy first choice for the treatment of kidney stones. Survey results practice committee of the AFU lithiasis completed in 2011. *Prog Urol* 2013;23:22–8.
- 105. Lechevallier E, Traxer O, Saussine C.** Open surgery for upper urinary tract stones. *Prog Urol* 2008;18:952–4.
- 106. Daudon.M,** La cristallurie : un marqueur diagnostique et pronostique des pathologies cristallogènes et des lithiases rénales, *Revue francophone des laboratoires* - septembre-octobre 2013 - n°455 //.
- 107. Romy Gadisseur,** Analyse Morpho-constitutionnelle des Lithiases, Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye et de Hesbaye.21/05/2012.
- 108. Daudon.M,** La cristallurie, *EMC Néphrologie-Urologie*, 18-026-C- 50, Volume 10 > n° 4 > octobre 2013.
- 109. Daudon M.** Méthodes d'analyse des calculs et des cristaux urinaires. Classification morpho-constitutionnelle des calculs. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A, editors. *Lithiase Urinaire*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1989, p. 35–113.

- 110. Elliot JS, Rabinowitz IN.** Calcium oxalate crystalluria: crystal size in urine. *J Urol* 1980;123:324–7.
- 111. Werness PG, Bergert JH, Smith LH.** Crystalluria. *J Crystal Growth* 1981;53:166–81.
- 112. Hennequin C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P.** Evaluation du risque lithogène dans la lithiase rénale. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. *Presse Med* 1995;24:1559–62.
- 113. Daudon M,** La cristallurie: le point de vue du biologiste, Service de Biochimie A, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris,
https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2010/04/cristallurie_lausanne_md.pdf
consulté le 11/10/2014.
- 114. 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.
- 115. Jouvét P, Priqueler L, Gagnadoux MF, et al.** Crystalluria: a clinical useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1412–6.
- 116. Doremus RH, Teich S, Silis PX.** Crystallization of calcium oxalate from synthetic urine. *Invest Urol* 1978;15:469–72.
- 117. Tomazic B, Nancollas GH.** The kinetics of dissolution of calcium oxalate hydrates. *J Crystal Growth* 1979;46:355–61.
- 118. Daudon M.** Modèles de cristallisation. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A, editors. *Lithiase Urinaire*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1989, p. 158–95.
- 119. Daudon M.** Cristallurie. In: Kamoun P, Fréjaville JP, editors. *Guide des examens de laboratoire*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2002, p. 1274–303.
- 120. Daudon M, Traxer O, Jungers P.** *Lithiase urinaire*. Paris: Médecine-Sciences Lavoisier; 2012, p. 84-117.

- 121. M. Daudon.** Caractéristiques biologiques et signification clinique de la cristallurie.
www.centre-evian.com/fondDoc/index-cristal.html?contenucristal.html. Consulté le 15 /10/2014.
- 122. Bouzidi H, Daudon M.** Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65:473–81.
- 123. Graff L.** A handbook of routine urinalysis. Toronto: JB Lippincott;1982.
- 124. Fogazzi GB.** The urinary sediment. An integrated view. Milan: Elsevier; 2010.
- 125. Hoffmann.M, Talaska.A, Bocquet.JP, Le Monies de Sagazan. H, Daudon.M.** Insuffisance rénale aiguë et 2, 8-dihydroxyadéninurie. *Néphrologie* 2004;25:297–300.
- 126. Bouzidi H, Lacour B, Daudon M.** Lithiase de 2, 8-dihydroxyadénine : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65:585–92.
- 127. Daudon M, Jungers P.** Diabète et calculs. *Feuillets Biol* 2001;42:37–9.
- 128. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P.** Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2026–33.
- 129. Daudon M, Bouzidi H, Bazin D.** Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res* 2010;38:459–67.
- 130. Bouzidi H, de Brauwere D, Daudon M.** Does urinary stone composition and morphology help for prediction of primary hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:565–72.
- 131. Verdier JM, Dussol B, Casanova P, et al.** Evidence that human kidney produces a protein similar to lithostatine, the pancreatic inhibitor of CaCO₃ crystal growth. *Eur J Clin Invest* 1992;22:469–74.
- 132. Daudon M, Protat MF, Réveillaud RJ, Rouchon M.** Etude de la cristallurie spontanée par spectroscopie infrarouge. recherche de corrélation entre les cristaux, les calculs, les germes et le sexe des malades. *Ann Biol Clin* 1983;41:199–207.

133. **Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, Borsa-Lebas F, Higuieret D, et al.** Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* 2007;45:e105–8.
134. **Chang HR, Pella PM.** Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158–9.
135. **Izzedine H, M’Rad MB, Bardier A, Daudon M, Salmon D.** Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS* 2007;21:2357–8.
136. **Mason WJ, Nickols HH.** Images in clinical medicine. Crystalluria from acyclovir use. *N Engl J Med* 2008;358:e14.
137. **Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, et al.** Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993;22:611–5.
138. **Daudon M,** Critères d’interprétation d’une cristallurie » l’eurobiologiste 1993, tome XXVII, N 203 :63-68.
139. **O. Traxer, E. Lechevallier, C. Saussine,** Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique, *Progrès en urologie* (2008) 18, 832—836.
140. **Cassidy MJ, McCulloch T, Fairbanks LD, Simmonds HA.** Diagnosis of adenine phosphoribosyltransferase deficiency as the underlying cause of renal failure in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:736–8.
141. **Stratta P, Fogazzi GB, Canavese C, et al.** Decreased kidney function and crystal deposition in the tubules after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2010;56:585–90.
142. **Harambat J, Bollée G, Daudon M, Ceballos-Picot I, Bensman A, APRT Study Group.** Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:571–9.
143. **Raivio KO, Saksela M, Lapatto R.** Xanthine oxydo-reductase: role in human pathophysiology and hereditary xanthinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 2653–62.

144. **La Rosa C, McMullen L, Bakdash S, et al.** Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukaemia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:132–5.
145. **Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan Jr AV, Moe OW, Sakhaee K.** The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386–92.
146. **Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY.** Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971–9.
147. **Pak CY, Sakhaee K, Moe O, et al.** Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61:523–7.
148. **Daudon M, Lacour B, Jungers P.** Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34:193–9.
149. **Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD, Frohlich J.** Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1980;16:479–86.
150. **Hoppe B, Langman CB.** A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*, 2003;18:986–91.
151. **Jamieson NV.** A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 trans-plant registry experience 1984–2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282–9.
152. **Werness PG, Brown CM, Smith LH, Finlayson B.** EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary saturation. *J Urol* 1985;134:1242–4.
153. **Amrani Hassani M, Hennequin C, Lacour B, Daudon M.** Citraturie et cristallurie de weddellite. *Prog Urol* 2005;15:650–5.
154. **Daudon M, Jungers P, Lacour B.** Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin* 2004;62:379–93.
155. **Caudarella R, Rizzoli E, Malavolta N, Severi B, Vasi V, Biagini G.** Cristallurie urinaire. Un problème à débattre. *Act Urol Belg* 1986;54:49–56.

156. 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.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْسَمَ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم: 08

سنة : 2015

مساهمة دراسة بيئة البلورات في الأمراض

البلورية وحصى الكلى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : صفاء عماري

المزودة في : 10 ماي 1988 بالقصر الكبير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: بيئة البلورات، الأمراض البلورية، حصى الكلى.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء المجهرية

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: أحمد عمور

أستاذ في علم أمراض المسالك البولية

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم

السيدة: زهرة لمخنت

أستاذة في علم الطفيليات