

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

ACHIR MANAL & LAMRAOUI WIAM

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée

THÈME

**Prévalence des lithiases urinaires d'origine
héréditaire dans l'ouest algérien**

Soutenue publiquement le 04/07/2023

DEVANT LE JURY

Président	Mme Dalache. F	Professeure	U. Mostaganem
Encadreur	Mme Abbassene. F	MCA	U. Mostaganem
Examineurs	Mme Dahmani C.A	MCB	U. Mostaganem

Année universitaire 2022-2023

Remerciement

Nous tenons à remercier tous d'abord le tout puissant **ALLAH**

Ce qui m'a donné du courage, la volonté pour terminer ce modeste travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadreur **Dr. ABBASSENE Fatiha**

Qui a dirigé notre travail de Mémoire et qui Nous a guidées avec ces conseils

Nous tenons à exprimer notre respect aux membres du jury.

Nous commençons d'abord par notre professeur **DALACHE. F**

Qui a accepté de consacrer de temps à examiner et juger ce travail comme

Présidente de jury qu'elle soit assurée de notre respectueuse considération.

On remercie infiniment aussi notre Enseignante Mme **DAHMANI C.A**

Pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinatrice

En fin, nos remerciements vont également à tous ceux qui ont aidé à la réalisation

De ce travail, Aux membres du jury vous nous faites un grand honneur en acceptant

De juger ce travail.

DÉDICACE

Je dédie ce mémoire

*A mes très chers parentes **Mohamed et mahdjouba***

*A mes chers frères **Faycel, Zaki et Abdsalam***

*À tous les membres de ma famille je dédie ce travail tout en leur souhaitant une
longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur*

*À mon très cher binôme **Manel***

À tous mes amis et camarades de promotion sans exclusion

À tous ceux que j'ai omis de citer

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers :

*A **mes parents**, qui m'ont encouragés et soutenu jour et nuit durant toutes mes études et dans toute ma vie, que dieu vous protège.*

*A ma adorable sœur **Bouchra**, et mes très chers frères **Mohamed** et*

***Aboubakr seddik**.*

*A ma **grand-mère** que je souhaite une longue vie.*

*A mon **grand-père** décédé le reste est dans mon cœur*

*A ma chère amis et compagne de route **Fatima** et **Lina**.*

*A mon binôme **wiam**, pour son courage, son soutien, ainsi que pour les merveilleux moments que nous avons partagés.*

A tous ceux que j'aime.

Manal

Résumé

Les maladies lithiasiques rénales héréditaires à transmission monogénique (LUHM), qui dépendent uniquement d'un facteur génétique, sont beaucoup plus rares que les lithiases calciques ou uriques communes qui dépendent à la fois de facteurs innés et de facteurs d'environnement, notamment nutritionnels, et qui jouent un rôle majeur à l'origine de la lithiase rénale. L'objectif de ce travail était de déterminer la prévalence des maladies lithiasiques d'origine monogéniques et d'étudier quelques paramètres épidémiologiques de chaque maladie, chez les patients orientés au niveau du laboratoire de la "lithiase urinaire" de l'Université de Mostaganem. Nous avons analysé les calculs urinaires afin d'identifier une lithiase d'origine héréditaire. Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir des dossiers de patients lithiasiques (2005 et 2023). Il y avait 38 cas atteints de LUHM sur un total de 2235 patients lithiasiques, ce qui donne une prévalence de 1,61 %. L'âge moyen était de $24,2 \pm 18$ ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle des moins de 20ans. Il existe une prédominance masculine. La localisation anatomique était de 58,1% dans les reins, 9% dans les uretères et 3% dans la vessie, alors que 29% présentaient des localisations multiples. Nous avons retrouvé les LUHM suivantes : cystinurie, hyperoxalurie primitive (HOP), xanthinurie et 2-8 Dihydroxyadéninurie (2,8-DHA). Il existe une prévalence de la cystinurie de 65,8%, avec une prédominance féminine (sex-ratio H/F de (0,8)), l'âge moyen des patients cystinuriques était de 22 ± 14 ans, la tranche d'âge la plus touchée était celle de 30 à 40 ans. Les antécédents familiaux étaient de 45,4% et la consanguinité de 22,7%. Ces calculs étaient dans 80% des cas purs. La récurrence était très élevée (65,2%). L'HOP a une prédominance féminine (sex-ratio H/F de (0,7)), l'âge moyen était de 31 ± 24 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 8 mois à 8ans. Les antécédents familiaux étaient de 66,7% et la consanguinité de 22%. Ces calculs étaient purs dans 10% des cas. La récurrence était de 44,4%. La xanthinurie a une prévalence de 5,3%, touchant les deux sexes de façon équivalente (sex-ratio H/ F de 1), une consanguinité de 50% ; et aucun antécédent familial ni récurrence et 50% des calculs étaient purs. La 2-8 DHA, a une prévalence de 2,6%. Cette étude nous a permis de montrer que les mutations responsables des LUHM existent dans la population de l'ouest algérien, d'où l'intérêt de les diagnostiquer et les prendre en charge précocement. En

l'absence de techniques de diagnostic des LUHM, l'analyse morphologique et infrarouge des calculs, demeurent des méthodes simples et efficaces pour diagnostiquer ces graves maladies.

Mots clés : Lithiases héréditaires monogéniques ; Cystinurie ; Hyperoxalurie primitive ; Xanthinurie ; 2-8-dihydroxyadéninurie.

Abstract

Hereditary kidney stones diseases with monogenic transmission (LUHM), which depend solely on a genetic factor, are much rarer than common calcium or uric stones which depend on both innate factors and environmental factors, in particular nutritional ones, and which play a major role in the origin of renal lithiasis. The objective of this work was to determine the prevalence of lithiasic diseases of monogenic origin and to study some epidemiological parameters of each disease, in patients referred to the "urolithiasis" laboratory of the University of Mostaganem. We analyzed the urinary stones in order to identify a lithiasis of hereditary origin. We carried out a retrospective study from the files of lithiasis patients (2005 and 2023). There were 38 cases with LUHM out of a total of 2235 stone patients, giving a prevalence of 1.61%. The average age was 24.2 ± 18 years, the most affected age group is under 20 years old. There is a male predominance. The anatomical localization was 58.1% in the kidneys, 9% in the ureters and 3% in the bladder, whereas 29% presented multiple localizations. We found the following LUHM: cystinuria, primary hyperoxaluria (PHO), xanthinuria and 2-8 Dihydroxyadeninuria (2,8-DHA). There is a prevalence of cystinuria of 65.8%, with a female predominance (M/F sex ratio of 0.8), the average age of cystinuric patients was 22 ± 14 years, the age group the most affected was that of 30 to 40 years. Family history was 45.4% and consanguinity 22.7%. These calculations were in 80% of cases pure. Recidivism was very high (65.2%). PHO has a female predominance (M/F sex ratio of 0.7), the average age was 31 ± 24 years, the age group most affected is that of 8 months to 8 years. Family history was 66.7% and consanguinity 22%. These stones were pure in 10% of cases. The recidivism was 44.4%. Xanthinuria has a prevalence of 5.3%, affecting both sexes equally (sex-ratio=1), consanguinity of 50%; and no family history or recurrence and 50% of stones were pure. 2-8 DHA has a prevalence of 2.6%.

This study allowed us to show that the mutations responsible for LUHM exist in the population of western Algeria, hence the interest of diagnosing and treating them early. In the absence of diagnostic techniques for LUHM, morphological and infrared analysis of stones remains simple and effective methods for diagnosing these serious diseases.

Keywords: Monogenic hereditary lithiasis; Cystinuria; Primary hyperoxaluria; Xanthinuria; 2-8-dihydroxyadeninuria.

ملخص

تعد أمراض حصوات الكلى الوراثية ذات الانتقال الأحادي الجين (LUHM) ، والتي تعتمد فقط على عامل وراثي ، أكثر ندرة من حصوات الكالسيوم الشائعة أو حصوات البول التي تعتمد على عوامل فطرية وعوامل بيئية ، ولا سيما العوامل الغذائية ، والتي تلعب دورًا رئيسيًا في أصل التحص الكلوي. الهدف من هذا العمل هو تحديد مدى انتشار أمراض الحصيات أحادية المنشأ ودراسة بعض العوامل الوراثية لكل مرض ، في المرضى المحولين إلى معمل "تحص البول" التابع لجامعة مستغانم. قمنا بتحليل حصوات المسالك البولية من أجل تحديد حصوات من أصل وراثي. أجرينا دراسة بأثر رجعي من ملفات مرضى الحصيات (2005 و 2023). كانت هناك 38 حالة مصابة بـ LUHM من إجمالي 2235 مريضًا بالحجر ، مما يعطي انتشارًا بنسبة 1.61٪. كان متوسط العمر 24.2 ± 18 عامًا ، وكانت الفئة العمرية الأكثر تضررًا أقل من 20 عامًا. هناك غلبة للذكور. كان التوطن التشريحي 58.1٪ في الكلى ، 9٪ في الحالب و 3٪ في المثانة ، بينما 29٪ قدموا مواقع متعددة. وجدنا LUHM التالي: cystinuria ، فرط أوكسالات البول الأولي (PHO) ، زانثينوريا و 2-8 ديهيدروكسيدينينوريا (DHA-2،8). يوجد انتشار لداء السيستين بنسبة 65.8٪ ، مع غلبة للإناث (نسبة الذكور إلى الإناث تبلغ (0.8) ، ومتوسط عمر مرضى بيلة السيستين 22 ± 14 عامًا ، وكانت الفئة العمرية الأكثر تضررًا هي 30 إلى 40 عامًا. كان تاريخ العائلة 45.4٪ والأقارب 22.7٪. كانت هذه الحسابات نقية في 80٪ من الحالات. كان التراجع مرتفعًا جدًا (65.2٪). هيمنة الإناث على PHO نسبة الذكور إلى الإناث تبلغ (0.7) ، ومتوسط العمر $24 \pm$ سنة ، والفئة العمرية الأكثر تضررًا هي من 8 أشهر إلى 8 سنوات. كان تاريخ العائلة 66.7٪ والأقارب 22٪. كانت هذه الحجاره نقيه في 10٪ من الحالات. بلغت نسبة التراجع 44.4٪. تبلغ نسبة انتشار بيلة Xanthinuria 5.3٪ ، وتؤثر على كلا الجنسين بالتساوي (نسبة الجنس = 1) ، والأقارب بنسبة 50٪ ؛ ولا يوجد تاريخ عائلي أو تكرار و 50٪ من الحجاره نقيه. نسبة 8-2 DHA لديها نسبة انتشار 2.6٪. سمحت لنا هذه الدراسة بإظهار أن الطفرات المسؤولة عن LUHM موجودة في سكان غرب الجزائر ، ومن ثم الاهتمام بتشخيصها وعلاجها مبكرًا. في غياب تقنيات التشخيص لـ LUHM ، يظل التحليل المورفولوجي والأشعة تحت الحمراء للحجارة طريقتين بسيطتين وفعالة لتشخيص هذه الأمراض الخطيرة. **الكلمات المفتاحية:** حصيات وراثية أحادية المنشأ. بيلة سيستينية. فرط أوكسالات البول الأولي. زانثينوريا. 2-8 بيلة ديهيدروكسي ادنين

Liste des abréviations

AGXT: Alanine glyoxylateaminotransferase

AMP: Adénosine monophosphate.

APRT: Adénine phosphoribosyl transférase.

COLA: Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine.

2-8-DHA: 2-8-dihydroxydénine.

GMP: Guanosinemonophosphate .

HOP: Hyperxalurie primaire.

HPRT: Hypoxanthine - guanine phosphoribosyltransférase.

HKGA: 4-Hydroxy-2-oxoglytarate aldolase

Ic: Type de calcul caractéristique de l'HOP.

IMC: Indice de masse corporelle.

IMP: Inosinemonophosphate.

IR: Infrarouge.

IRC: Insuffisance rénale chronique.

IRT: Insuffisance rénale terminale.

IRTF: Infrarouge à transformée de Fourier.

Kbr: Bromure de potassium.

LU: Lithiase urinaire.

LUHM : Lithiase urinaire héréditaire monogénique

OMIM: Online MendelianInheritance in Man.

PACC: Phosphate amorphe de calcium carbonaté.

PH: Potentiel hydrogène.

PRPP: Phosphoribosyl pyrophosphate.

PRPPS: Phosphoribosyl pyrophosphate synthétase.

SLC3A1: Solute carier family 3 member 1

SLC7A9: solute carier family 7 member 9

Va: Type de calcul caractéristique de cystinurie.

Vb: Type de calcul caractéristique de cystinurie qui est moins fréquent.

Wed: Weddelite ou oxalate de calcium dihydraté.

Whew: Whewellite ou oxalate de calcium monohydraté.

XDH: Xanthine glyoxylateaminotransferase.

Liste des figures

Figures	Page
Figure 01 : Calcul d'oxalate de calcium (OxCa)	06
Figure 02 : A gauche : oxalate de calcium dihydraté. A droite oxalate de calcium monohydraté	06
Figure 03 : Les calculs Les phosphates de calcium	07
Figure 04 : Les calculs Carbatites	07
Figure 05 : Les calculs Brushite	07
Figure 06 : Les calculs struvites	08
Figure07 : Calculs de cystine, à gauchetype Va ; àdroite type Vb	09
Figure 08 : Principale étapes de la lithogenèse	15
Figure 09 : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines	19
Figure 10 : Mécanismes impliqués dans la réabsorption tubulaire proximale de la cystine et des acides aminés	24
Figure 11 : Calcul de cystine, type Va	25
Figure 12 : Calcul de cystine, type Vb	26
Figure 13 : Localisation moléculaire du gène AGXT	29
Figure 14 : Voies de dégradation des purins	32
Figure 15 : Schéma simplifié des voies métaboliques conduisant à la xanthine, à l'acide urique et à la 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA) avec indication des anomalies métaboliques dues soit à des déficits enzymatiques héréditaires responsables de lithiases puriques.	34
Figure 16 : Matériel nécessaire pour former une pastille.	39
Figure 17 : pulvérisation d'un mélange Kbr-fragment de calcul (gauche) et verres à montre contenant le mélange pulvérisé (droite).	39
Figure 18 : presse hydraulique permettant d'obtenir une pastille	40
Figure 19 : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier IRTF.	40
Figure 20 : Calculs de type Va, stéréomicroscope	41

Figure 21 : Calculs de type Vb, stéréomicroscope	42
Figure 22 : Le spectre infrarouge d'un calcul de cystine.	43
Figure 23 :.Spectre infrarouge référentielle de cystine	43
Figure 24 : Calcul de type Ic, vu au Stéréomicroscope	44
Figure 25 : Spectre infrarouge d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).	44
Figure 26 : Spectre infrarouge référentielle d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite)	45
Figure 27 : Répartition des maladies lithiasiques héréditaire monogéniques (LUHM).	46
Figure 28 : Incidence des LU et des LUHM de 2005 à 2022.	47
Figure 29 : Répartition des atteints de LUHM en fonction de classe d'âge.	49
Figure 30 : Répartition des patients atteints de LUHM en fonction du nombre d'épisodes.	50
Figure 31 : Répartition des calculs en fonctionde la composition.	50
Figure 32 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des classes d'âge (ans).	53
Figure 33 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la consanguinité	54
Figure 34 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des antécédents familiaux de LU.	54
Figure 35 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de récidence	55
Figure 36 : Répartition des calculs en fonction de la composition.	55
Figure 37 : Répartition des patients atteint d'HOP en fonction des classes d'âge.	58
Figure 38 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la consanguinité	59
Figure 39 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des antécédents familiaux.	60
Figure 40 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la récidence	61
Figure 41 : Répartition des calculs en fonction de la composition	62

Liste des tableaux

Tableaux	Page
Tableau 01 : La classification morpho constitutionnelle des calculs urinaires	10
Tableau 02 : Classification des maladies lithiasiques monogéniques	22
Tableaux 03 : principes du traitement de la lithiase cystinique	27
Tableau 04 : Caractéristiques et traitement des hyperoxaluries primitives héréditaires (HOP)	28
Tableau 05 : Incidence des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques de 2005 à 2022.	46
Tableau 06 :sex-ratio des patients atteints de LUHM.	47
Tableau 07 : Classe d'âge des malades atteints de LUOH.	48
Tableau 08 : Nombre d'épisodes lithiasiques chez les patients atteints de LUHM.	49
Tableau 09 : Siège des calculs chez les patients atteints LUOH.	49
Tableau 10 : Caractéristiques des patients atteints de cystinurie (n=25).	51
Tableau 11 : Caractéristiques des 10 patients atteints de hyperoxalurie primitive HOP (n=10).	58
Tableau 12 :Fréquence de la sex-ratio chez les patients atteints d'HOP.	59
Tableau 13 : Répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes de l'HOP (%).	60
Tableau 14 : Fréquence de la consanguinité des patients atteints d'HOP.	61
Tableau 15 : Types de calculs en mélange avec le type Ic.	63
Tableau 16 : Caractéristiques des patients atteints de xanthinurie (n=2).	66
Tableau 17 : Caractéristiques de la patients atteinte de 2-8 – DHA.	68

Sommaire

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Résumé	iii
Abstract	iv
ملخص.....	v
Liste des abréviations.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des tableaux..... ;...	viii
Sommaire.....	ix
Introduction.....	01
Partie I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIE	
Chapitre I : Lithiase urinaire	
1. Définition de la lithiase urinaire	02
2.Épidémiologie de la lithiase urinaire.....	02
3. Etiologie de la lithiase urinaire	02
3 .1.Facteur héréditaires familiaux.....	03
3.2. Facteur environnementaux.....	03
3.3. Facteur climatiques.....	03
3.4. Influence de sexe.....	03
3.5. Influence de l'âge.....	03
3.6. Anomalies de pH urinaire.....	04
3.7. Anomalies anatomiques.....	04
3.8. Infection urinaire.....	04
3.9. Facteur médicaux.....	04
3.10. Facteurs nutritionnels.....	04
3.11. Récidive.....	04
4. Les différents types de calcul.....	05
4.1. Oxalate de calcium (whewellite).....	05
4.2. Phosphate de calcium.....	06

4.3. Phosphate ammoniaco-magnésien (struvite).....	07
4.4. Acide urique.....	07
4.5. Cystine.....	07
4.6. Calcul médicamenteux.....	08
4.7. Calcul mixte.....	08
5. Différents type de cristaux.....	10
5.1. Oxalate de calcium.....	10
5.2. Whewellite ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).....	10
5.3. Weddellite ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).....	11
5.4. Phosphate calcique.....	11
5.5. Brushite.....	11
5.6. Phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).....	11
5.7. Acide urique.....	11
5.8. Médicaments.....	12
5.9. Cystine.....	12
5.10. Xanthine.....	12
5.11. 2,8-Dihydroxyadénine.....	12
Chapitre II : la lithogénèse	
1. Définition de la lithogénèse	13
2 .Etapas de la lithogénèse_.....	13
2.1. Sursaturation urinaire	15
2.2. Germination cristalline.....	15
2.3. Croissance cristalline.....	15
2.4. Agrégation cristalline.....	16
2.5.L 'agglomération cristalline.....	16
2.6. Rétention des particules cristallines.....	16
2.7. Croissances des calculs.....	17
3. Les promoteurs de la lithogénèse	17
4. Les inhibiteurs de la lithogénèse	18
5. Le rôle du pH urinaire :.....	19

Chapitre III : les maladies lithiasiques Héritaires Monogéniques

1. La cystinurie.....	22
1.2. Mode de transmission et incidence de la cystinurie	22
1.3. Classification de la cystinurie.....	22
1.4. Mécanismes moléculaire	23
1.5. Analyse morpho-constitutionnelles des calculs et de la cristallurie.....	24
1.6. Diagnostic	25
1.7. Traitement	25
2. L'hyperoxalurie primaire	26
2.1. Hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP1).....	27
2.2. Hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP2).....	29
2.3. Hyperoxalurie primaire de type 3 (HOP3).....	29
3. La xanthine	30
3.1. Classification de la xanthinurie héréditaire	30
3.2. Gène	30
3.3. Manifestations cliniques, diagnostic et traitement	31
4. La 2,8-dihydroxyadénine	32
4.1. Physiologie et manifestations cliniques.....	32
4.2. Déficit en APRT	32
4.3. Diagnostic biologique.....	33
4.4. Traitement	34

PARTIE II : METHODOLOGIE

Matériel et méthodes

1. Objectif.....	35
2. Lieu et durée du travail	36
3. Matériel utilisé	36
3.1. Matériel utilisé pour l'étude des calculs urinaires.....	36
3.2. Matériel utilisé dans l'analyse spectrophotométrie infrarouge.....	36
4. Méthodologie.....	37

4.1. Etude rétrospective	37
4.2. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs	37
4.2.1. Examen optique et typage morphologique.....	38
4.2.2. Méthode de l'étude par infrarouge.....	38

Résultats et discussion

1. Etude des calculs des patients atteints de cystinurie.....	42
2. Etude des calculs des patients atteints d'HOP.....	45
3. Etude rétrospective des lithiases urinaires héréditaire monogéniques (LUHM)	46
4. La Cystinurie	52
5. L'hyperoxalurie primitive.....	57
6. La xanthinurie	64
7. La 2-8 -Dihydroxyadéninurie (2-8-DHA).....	66

Conclusion.....	68
------------------------	-----------

Liste des références bibliographiques.....	69
---	-----------

Annexe

Introduction

La lithiase urinaire est une pathologie fréquente touchant entre 4% et 18% de la population, selon les études et les pays (**Daudon, 2011**). 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.

Les maladies lithiasiques d'origine monogénique (LUHM), qui sont causées par des facteurs génétiques, sont beaucoup moins courantes que les lithiases calciques ou uriques plus communes, qui sont influencées à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux. Bien qu'elles soient rares, il est important de mieux comprendre ces maladies en raison de leur gravité fréquente. En effet, certaines d'entre elles peuvent entraîner des complications supplémentaires telles qu'une infiltration cristalline du tissu rénal et une fibrose tubulointerstitielle étendue, pouvant aboutir à une insuffisance rénale terminale (IRT) (**Gambaro et al, 2001 ; Jungers et al, 2004**). Ces maladies LUHM comprennent la cystinurie, la xanthinurie, l'hyperoxalurie primaire (HOP) et la 2,8-dihydroxyadéninurie (2,8-DHA) (**Jungers et al, 2004**).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les maladies lithiasiques d'origine héréditaire au niveau de l'ouest algérien. En absence et aussi à cause du coût des méthodes d'identification moléculaire et enzymatique, le diagnostic de ces maladies peut être fait grâce à l'analyse des calculs urinaires. L'objectif secondaire est de faire une étude rétrospective (sur dossiers), afin de déterminer la prévalence des LUHM, enregistrés depuis 2005 à 2023.

Ce présent mémoire comporte les parties suivantes :

- Une partie bibliographique, qui donne un aperçu sur la lithiase urinaire, les étapes de la lithogénèse et les maladies LUHM : cystinurie, HOP, xanthinurie, 2-8-DHA).
- Une partie Matériel et méthodes.
- Une partie Résultats et discussion.
- Une conclusion
- Références bibliographiques
- Annexes

1. Définition de la lithiase urinaire

Le terme "lithiase" tire son origine du mot grec "lithos" qui signifie "pierre", tandis que le mot "calcul" vient du latin "calculus", qui désignait les petits cailloux utilisés par les comptables romains (**Daudon et al, 2012**).

Les calculs urinaires sont des calcifications pathologiques, celles –ci se définissant comme une maladie métabolique, multifactorielle, non infectieuse et qui caractérisée par la formation du calcul dans les voies urinaires (**Munoz et Valiente, 2005**).

2. Épidémiologie de la lithiase urinaire

Les calcifications pathologiques connues sous le nom lithiase très répandues et constitues l'une des familles plus significatives. Actuellement, entre 10 et 20% de la population des pays industrialisés sont touchés par cette maladie (**Bazin et Daudon, 2010**).

Les recherches épidémiologiques récentes laissent entendre qu'il y a une augmentation de la prévalence de la lithiase calcique (**Daudon, 2018**).

Les lithiases d'origine héréditaire sont peu fréquentes, car elles ne constituent que 2% des cas chez l'adulte et 10% chez l'enfant (**Jungers et al. 2008**).

La connaissance de la lithiase héréditaire a considérablement progressé au cours de ces dernières années grâce aux avancées de la génétique moléculaire (**Hilderand, 2010 ;Edvardsson et al, 2013**).

Avec l'élévation du niveau de vie, les calculs changent en termes de leur localisation, de leurs caractéristiques physicochimiques ; l'oxalate de calcium est devenu le constituant majoritaire et la localisation des calculs étant rénale. De plus, la lithiase affecte désormais essentiellement les adultes entre 20 et 60 ans, avec un sexe ratio homme / femme nettement supérieur à 1 (**Moulaye, 2006**).

3. Etiologie de la lithiase urinaire

Les lithiases urinaire peuvent avoir différentes causes, telles que des facteurs nutritionnels, des infections, les effets secondaires de médicaments, ou encore des maladies métaboliques génétiques, des anomalies ou des maladies acquises (**Emile, 2009**).

3.1. Facteurs héréditaires familiaux

Des prédispositions génétiques facilitent le processus de cristallisation. Elles sont présentes chez une grande partie de la population, et sont encore mal déterminées (**Fourcade, 2006**). L'intervention de facteurs de susceptibilité génétiques est également suggérée par la présence très fréquente d'antécédents familiaux de lithiase, de goutte ou de diabète chez les lithiasiques et par les phénotypes lithiasiques concordants entre jumeaux monohomozygotes (**Monge et al, 2006**).

3.2. Facteur environnementaux

Un environnement de travail chaud entraîne des pertes de liquide insensibles plus élevées et augmente ainsi le risque de formation de pierres. Le niveau de risque augmente lorsque les personnes ont un accès limité à l'eau ou aux toilettes, ce qui réduit leur consommation d'eau et le volume d'urine produit (**Pearle et Nakada, 2009**).

3.3. Facteur climatiques

Il a été observé que les régions présentant les températures les plus élevées et la plus forte intensité de rayonnement solaire sont les plus vulnérables à cette maladie (**Fekir, 2014**).

3.4. Influence de sexe

La distribution des cristaux est très différente selon le sexe des patients. La prépondérance masculine de la lithiase, qui était écrasante au cours des siècles passés, s'est considérablement atténuée (**Daudon et al, 2012**).

3.5. Influence de l'âge

Un autre aspect est important, c'est l'âge du patient (**Daudon et al, 2004**). En effet certains types de cristaux sont plus fréquents dans certaines tranches d'âge, ce qui traduit une évolution des facteurs de risque lithogène au cours de la vie en fonction de différents facteurs incluant les comportements nutritionnels, l'exposition aux infections et le fonctionnement rénal. Le premier point qui mérite attention est la répartition des cristaux selon l'âge des enfants. Chez le nourrisson, le garçon est plus exposé au risque de cristaux. Ensuite, le risque lithiasique diminue avant d'augmenter à nouveau au-delà de dix ans. Chez la fille, le risque lithiasique est faible dans les premières classes d'âge et augmente graduellement ensuite (**Daudon et al, 2008**).

3.6. Anomalie de pH urinaire

Anomalies du pH urinaire : Lorsqu'il est inférieur à 5.3, cela favorise la cristallisation de l'acide urique, de la cystine, de la xanthine. Lorsqu'il est supérieur à 6.5, cela favorise la cristallisation du phosphate de calcium et du complexe phospho-ammoniac-magnésien **(Cochat et al, 2012)**.

3.7. Anomalies anatomiques

L'anomalie anatomique est habituellement génératrice de stase et facilite de ce fait, en ralentissant le flux urinaire, la cristallisation des espèces en sursaturation, la croissance des bactéries uréasiques ou uréolytiques ou la rétention de cristaux qui se sont formés plus haut dans le système urinaire **(Daudonet al, 2003)**.

3.8. Infection urinaire

L'infection primitive du rein, surtout par des germes qui catabolisent l'urée (uréalytiques), peut provoquer la formation de cristaux rénaux en présence d'une hydronéphrose **(Harrison et Harrison, 1961)**.

3.9. Facteur médicaux

Les plus fréquemment observées au cours des dernières années étaient les lithiases induites par la glafénine le piridoxilate ou le triamtérène. Ces derniers médicaments ont été retirés de la vente. Actuellement, les deux principales causes sont en relation avec le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise (HIV). La sulfadiazine, utilisée à fortes doses pour le traitement de la toxoplasmose cérébrale, peut causer une précipitation tubulaire massive du sulfamide **(Dondon, 2004)**. Leur constitution est en rapport avec deux phénomènes : soit par la cristallisation dans les urines des métabolites du principe actif, soit un désordre métabolique généré par le médicament **(Jungers et al, 1999)**.

3.10. Facteurs nutritionnels

Apports alimentaires accrus en protéines animales, sel, produits laitiers, aliments riches en oxalate (chocolat noir), sucres rapides (fructose notamment) ou purines (favorise l'hypercalciurie), élévation de teneur de calcium dans l'eau de boisson. En parallèle, une consommation faible en fibres alimentaires **(Dalibon, 2015)**.

3.11. Récidive

Les calculs réapparaissent dans environ 50 % des cas, en particulier dans les cinq premières années suivant la première attaque de calculs **(Matlaga et Lendemain, 2009)**. La forme à rechutes multiples touche 10 % des patients **(Ngo et Assimos, 2007)**. Dès la première rechute, le risque de rechute augmente et la période d'accalmie entre les crises diminue **(Moe**

et al, 2006). Il y'a d'importants problèmes d'évaluation du taux de récurrence chez les patients atteints d'une LU, notamment chez ceux qui ont des calculs multiples. En effet, ils peuvent émettre des calculs à intervalles de temps plus ou moins longs, ce qui engendre des surestimations du nombre d'épisodes lithiasiques (**Ahlstrand et Tiselius, 1990**).

4. Les différents types de calculs rénaux

Il existe plusieurs variétés de calculs qui se distinguent par leur composition chimique (**Battu, 2016**).

4.1. Oxalate de calcium (whewellite)

Oxalate de calcium contiennent plus de 70% des calculs urinaires (**Jungers et al, 1999**). La forme la plus courante de cristallisation dans l'urine des hommes est la cristallisation oxalocalcique. Cela tient à la très faible solubilité de l'oxalate de calcium. (**Doremus et al 1978**). Sont de petite taille, irréguliers, très durs spéculés ou muriformes, ils sont radioopaques (**Coulibaly, 2007**). Connu dans les urines sous trois formes cristallines distinctes. La whewellite qui sa forme monohydraté, et la weddellite, qui sa forme dihydraté et trihydratées. Il est aussi l'espèce chimique dont la sursaturation est la plus fréquente dans l'urine (**Daudon, 1999**).



Figure 01: Calcul d'oxalate de calcium (OxCa) (**Rolland ,2015**).



Figure 02: A gauche : oxalate de calcium dihydraté. A droite oxalate de calcium monohydraté (**Carole,2017**).

4.2. Phosphate de calcium

Sont jaunes ou bruns généralement durs, de taille variable en radiographie, ils sont disposés en couches concentriques lamellaires (Coulibaly,2007).

Les phosphates de calcium qui représentent 13,6 % des composants avec comme formes cristallines (Merigot, 2013).



Figure 03: Les calculs Les phosphates de calcium (Daudon, 2008)

La carapatite (Cb) majoritairement (11,4 %) (Merigot, 2013).



Figure 04: Les calculs Carbatites(Daudon, 2008).

La Brushite (Br) (1,6 %) (Merigot, 2013).



Figure 05: Les calculs Brushite(Daudon, 2008).

Les autres formes cristallines sont plus rares (0,7 %). Il faut souligner que ces différentes formes cristallines n'ont pas nécessairement les mêmes déterminants biologiques (Merigot, 2013).

4.3. Phosphate ammoniaco-magnésien (Struvite)

La présence de struvite, qui est un phosphate ammoniaco-magnésien, suggère qu'une infection causée par des germes contenant de l'uréase (tels que *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) est à l'origine de la formation du calcul. Généralement, la carbapatite est associée à la struvite dans ces lithiases (Graf et Feraille, 2000).



Figure 06 : Les calculs struvites (Carole, 2017).

4.4. Acide urique

Le glomérule permet à l'acide urique d'être filtré librement, mais la quasi-totalité de cette substance est réabsorbée dans la section initiale du tube contourné proximal (voir anatomie du rein, (Annexe n°4) (Valdigué, 2000 ; Perlemuter et al, 2010). Le principal facteur physiopathologique est l'acidité des urines plus que l'hyperuricémie. Lorsque l'acide urique n'est pas dissocié, il est peu soluble à un pH inférieur à 5,5. Cependant, sa solubilité augmente lorsqu'il se convertit en urate de sodium à des pH plus élevés. L'insulino-résistance contribue à augmenter l'acidité des urines en augmentant la charge acide (Dussol, 2011).

4.5. Cystine

La lithiase cystinique est rare, étant observée dans moins de 2% des cas. Un trouble génétique autosomique récessif est à l'origine de la lithiase cystinique, dû à un dysfonctionnement du transport de la cystine ainsi que des acides aminés dibasiques (arginine, lysine). Le patient souffrant de lithiase cystinique nécessite un suivi et un traitement continus tout au long de sa vie (Denu-Ciocca et al, 2011).



Figure 07: Calculs de cystine, à gauche type Va ; à droite type Vb (Carole, 2017).

4.6. Calcul médicamenteux

La cristallisation de certains médicaments dans les tubules rénaux peut causer des problèmes tels que la formation de calculs rénaux ou même une insuffisance rénale. En examinant le calcul, il devient possible de déterminer le médicament en cause ainsi que ses métabolites, qui peuvent être associés à d'autres composants de l'urine. Les médicaments retrouvés dans le calcul, qu'ils soient présents sous leur forme d'origine ou sous forme de métabolites, témoignent d'un traitement prolongé ou d'une dose élevée, associé à des facteurs de risque tels qu'une anomalie du pH urinaire, une altération du métabolisme hépatique ou une infection concomitante (Dadoun, Bazin) ; (Daudon, Cohen-Solal, et Jungers).

4.7. Calcul mixte

Les calculs sont rarement purs, en effet plus de la moitié des calculs ont une morphologie mixte, combinaison de deux ou plusieurs catégories, en relation avec la présence de plusieurs composés chimiques distincts. La fréquence des associations est très variable, ces dernières traduisent un processus lithogène particulier, d'où l'intérêt de leur mise en évidence. Même si la proportion de l'une des phases est très faible, il convient de ne pas la négliger dans l'interprétation étiologique car la nature de l'espèce cristalline et sa localisation au sein du calcul peuvent être des éléments clés du diagnostic étiologique. Les associations les plus fréquentes sont : Ia +IIa ou Ia+IIb (20,4%) suivi par IIa+IVa1 ou IIb+IVa1 (12%) (Voire tableau n°1) (Daudon et al, 2012).

Tableau 01: La classification morpho constitutionnelle des calculs urinaires (Daudon et al, 1993).

Type	Composition Chimique	Interprétation clinique	Morphologie	
			Aspect de la périphérie	Aspect de la section
Ia	whewellite	Hyperoxalurie intermittente, maladie de Cacchi Ricci	Mamelonné présence d'une ombilication, brun généralement foncé plaque de randall	Concentrique à cristallisation radiale, brun foncé
Ib	Whewellite	Hyperoxalurie avec stase urologie hyperoxalurie ancienne	Rugueux, mamelonné, mamellos souvent cassés pas d'ombilication brun foncé à brun noir	Inorganisé parfois lacunaire brun foncé
Ic	whewellite	Oxalose, hyperoxalurie primaire	Lisse bourgeonné, couleur crème	Cristeaux prismatiques plus ou moins soudés, inorganisé brun clair à crème
Id	Whewellite	Hyperoxalurie avec stase	Lisse, brun, jaune	Concentrique en très fines couches sans cristallisation radiale
IIa	weddellite	Hypercalciurie	Cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs brun clair, jaune	Cristallisation radiale lâche brun,jaune clair
IIb	Weddellite+ whewellite	Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie	Cristaux épais et ternes aux angles émoussés, beige crème	Inorganisé brun, jaune
IIc	weddellite	Hypercalciurie avec stase	Rugueux, beige à jaune	Concentrique en périphérie mais inorganisé au centre brun, jaune plus au moins foncé
IIIa	Acide urique anhydre	Hypercalciurie intermittente urines à pH acide	Lisse ou très Peu bosselé de beige à orange	Concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge.
IIIb	Acide urique anhydre+acide urique dihydrate	Hyperuricurie à pH acide	Rugueux, poreux crème à brun rouge	Inorganisé, compacte urines orange à rouge
IIIc	Urates	Hyperuraturie et alcalinisation thérapeutique	Rugueux, poreux crème à brun	Inorganisé, compacte gris à brun
IIId	Urates acides d'ammonium	Traitement alcalinisant, infection urinaire	Rugueux, poreux gris à brun	Inorganisé gris à brun
IVa1	carbapatite	Infection urinaire, hyperparathyroïdie, acidose tubulaire secondaire	Rugueux, bosselé blanc à beige	Friable, concentrique blanc à beige
IVa2	Carbapatite + protéine	acidose tubulaire distale	Bosselé, rugueux avec des dépôts blanc à brun foncé	Concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun
IVb	Carbapatite + Struvite + Urate acide d'ammonium	Infection urinaire avec alcalinisation	Bosselé, rugueux avec des dépôts blanc à brun foncé	Concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun

IVc	Struvite + carapatite	Infection urinaire à germes uréasiques, donc alcalinisante	Cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc	Lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre
IVd	brushite	Hypercalciuriehyperparathyroi diehyperphosphaturie	Rugueux ou pommelé légèrement translucide, crème à grège	Concentrique radiale crème à beige
Va	cystine	cystinurie	Granuleux ou bosselé, cireux, translucide brun à jaune	Radial, grossier jaune à brun clair
Vb	Cystine + carapatite	Cystinurie traitée par alcalinisation	Plus ou moins lisse, crème à jaune	Finement concentrique, jaune au centre et blanchâtre en périphérie
VIa	Cystine + carapatite	pyélonéphrite	Souvent mou, lisse, blanc à brun	Inorganisé, brun à blanchâtre en condensation variable
VIb	Protéine+divers constituants	Lithiases médicamenteuses et sécrétion de protéines tubulaires	Rugueux, écaillé brun à noir	feuilleté, friable brun à noir, couleur variable
VIc	Protéine + whewellite	Lithiase du dialysé	Lisse, brun noir	Inorganisé ou composé d'une couche protéique, contenant des éléments cristallins brun noir

5. Différents type de cristaux

La nature des cristaux présents est essentielle en raison des relations très fortes entre certaines espèces cristallines et la composition biochimique des urines (**Daudon et al, 2004 ; Daudon, 1989**).

5.1. Oxalate de calcium

L'oxalate de calcium est observé dans les urines. Ce qui les différencie, c'est leur niveau d'hydratation ainsi que leur système de cristallisation, ce qui entraîne des formes cristallines distinctes. Il existe deux types de ces formes. La forme la plus fréquente est l'oxalate de calcium di-hydraté dont le nom minéralogique est weddellite. Deuxième forme est l'oxalate de calcium mono-hydraté ou whewellite (**Tiselius,2003**).

5.2. Whewellite (CaC₂O₄. H₂O)

Le composé chimique connu sous le nom d'oxalate de calcium monohydraté est également appelé whewellite ou oxocalcite, en référence à William Whewille (1794-1866), qui a donné son nom à cette substance (**Daudon, 2001**).La présence de la cristallurie de whewellite indique une hyperoxalurie, caractérisée par un faible rapport entre le calcium et l'oxalate (**Daudon, 2015**).

5.3. Weddellite ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

L'oxalate de calcium dihydraté (Weddellite) est nommé de la mer de Weddell de l'antarctique. Comme la whewellite, la Weddellite est un oxalate de calcium et varie en fonction du nombre de molécules d'eau intégrées à sa structure cristalline. En conséquence, elle peut présenter des comportements différents. Dans certains cas, parfois la Weddellite se déshydrate partiellement pour donner la Whewellite (**Leusmann, 2000 ; Morris et Rodgers, 1989**).

5.4. Phosphate calcique

Il existe cinq formes minérales de phosphates calciques dans les urines : Carapatites, phosphate octoalcique, whitlokite, brushite et phosphate amorphes de calcium carbonatés (PACC) (**Daudon et al, 2004**).

5.5. Brushite

Le phosphate acide de calcium dihydraté, également connu sous le nom de brushite, représente la variante la plus acide parmi les différents types de phosphates calciques. 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 (**Daudon et al, 2010**). Il convient de souligner que la présence de brushite est fréquemment constatée dans les calculs rénaux associés à l'hyperparathyroïdie primaire. (**Bouzidi et al, 2011**).

5.6. Phosphate ammoniaco-magnésien (Struvite) ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

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 microorganisme possesseur d'une uréase. Le pH des urines est supérieur à 6,8. La struvite, comme la plupart des espèces cristallines, possède différents faciès (**Daudon, 2015**).

Les cristaux de struvite, qui résultent de l'uréolyse observée dans les infections urinaires par des micro-organismes possesseurs d'une uréase dont certains, comme *Ureaplasma urealyticum* ou *Corynebacterium urealyticum*, restent souvent méconnus faute d'avoir utilisé des conditions de culture appropriée (**Daudon et al, 2004**).

5.7. Acide urique

Toutes les formes d'acide urique cristallisent en urine acide, Le niveau de pH le plus bas lors de la cristallisation est observé chez l'acide urique dihydraté (pH= 5,25) (**Daudon et al, 2006**). La lithiase urique existe essentiellement sous deux formes cristallines anhydres (qui

prédomine dans les calculs) et la deuxième dihydratée, plus fréquentes dans la cristallurie (kayal et Berche, 1999).

5.8. Médicaments

Les médicaments peuvent rendre le traitement aigu ou chronique plus difficile s'ils sont utilisés à une dose inappropriée et sans prendre de mesures préventives pour éviter le risque de formation de cristaux (Daudon et al, 2004).

5.9. Cystine

Ces lamelles hexagonales ont une forte propension au mâclage, qui est la capacité d'un cristal préexistant à favoriser la formation de nouveaux cristaux, témoignant d'une cystinurie congénitale (Voire annexe 1) (Bouzidi et al, 2007).

5.10. 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 (Voire annexe 1) (Daudon M, 2013).

5.11. -2,8- 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 urinaire. Elle se présente sous la forme de sphères avec un aspect particulier en lumière polarisée (Voire annexe 1) (Bouzidi et al, 2007).

1. Définition de la lithogénèse

La lithogénèse englobe tous les mécanismes qui conduisent à la formation de calculs dans les voies urinaires (**Desgrandchamps et al, 2012**). La lithogénèse implique une série d'événements rares qui se produisent de manière intermittente plutôt que continue, Ces événements sont influencés par les variations de l'amplitude des anomalies biochimiques urinaires qui sont impliquées dans le processus lithogénèse (**Khan et Hackett, 1993**).

2 .Etapas de la lithogénèse

Le processus de la lithogénèse peut être décomposé en sept étapes qui se succèdent ou s'entremêlent au cours de la formation d'un calcul. Ces étapes sont les suivantes :

- La sursaturation des urines.
- La germination cristalline.
- La croissance des cristaux.
- L'agrégation des cristaux.
- L'agglomération cristalline.
- La rétention des particules cristallisées.
- La croissance du calcul (Figure 08).

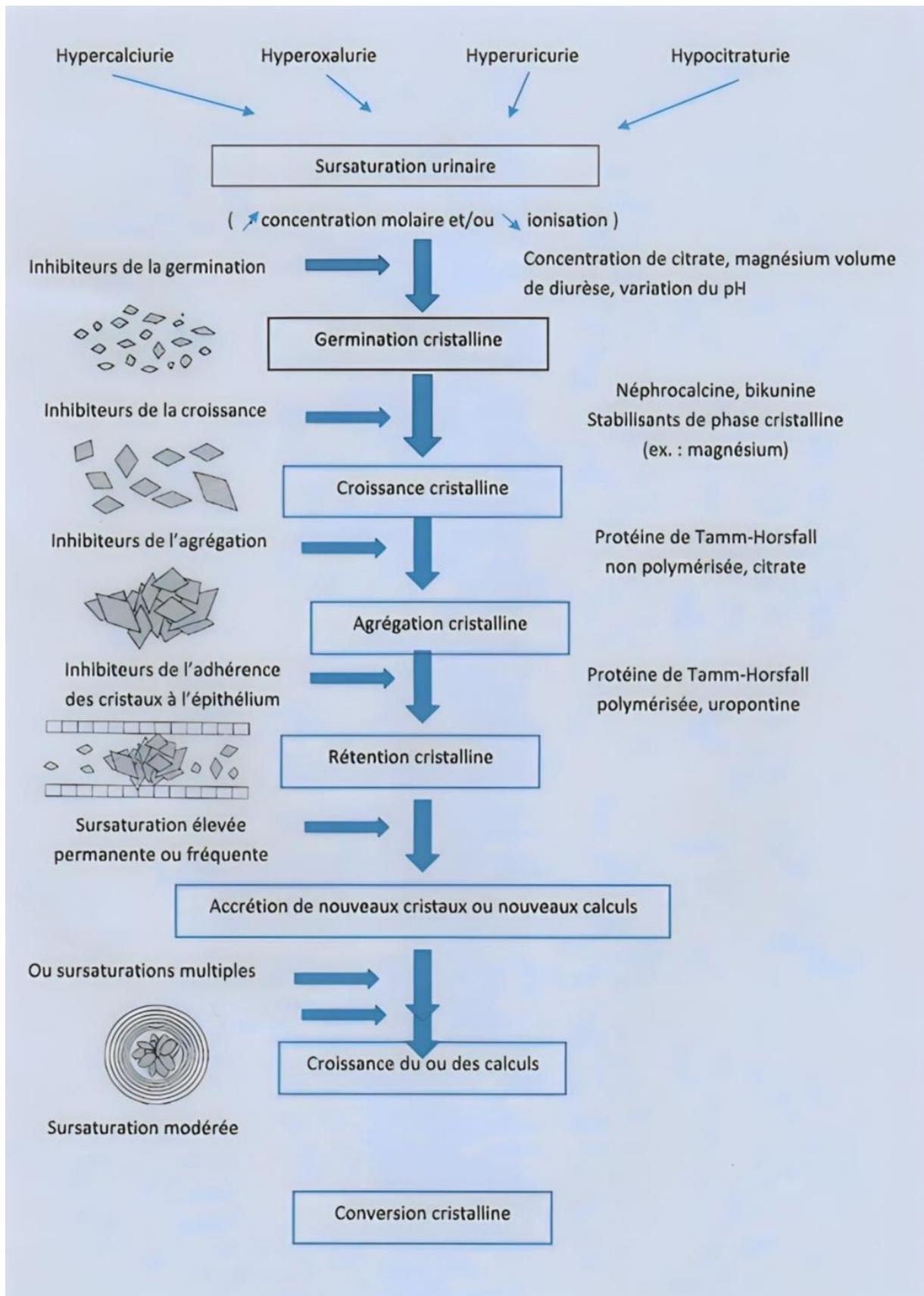


Figure 08 : Principale étapes de la lithogénèse (Daudon et al, 2012).

2.1. Sursaturation urinaire

Lorsqu'une substance est présente en excès dans l'urine par rapport à sa capacité de se dissoudre, cela peut conduire à la formation de cristaux. Le produit de solubilité de cette substance représente la concentration maximale qu'elle peut atteindre avant de ne plus pouvoir se dissoudre. Si la concentration de la substance dépasse ce seuil, des cristaux peuvent se former (**Desgrandchamps et al, 2012**).

2.2. Germination cristalline

Dans cette étape, 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. On peut exprimer cette étape appelée "germination" ou "nucléation cristalline" de deux manières différentes : la nucléation homogène et la nucléation hétérogène.

2.3. Croissance cristalline

Dans cette étape la majorité des auteurs ne considèrent pas cette étape comme déterminante dans le processus initial de la lithogénèse, même si elle joue un rôle crucial dans le développement ultérieur du calcul en formation.

En effet, 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 (**Daudon, 2013**).

En fait, il existe plusieurs pathologies peuvent mener à une insuffisance rénale en raison de la cristallisation intratubulaire, telles que la cystinurie, l'hyperoxalurie primaire, les déficits en adénine phosphoribosyltransférase et certaines insuffisances rénales causées par des médicaments.

Les patients présentent des cristaux de grandes dimensions (parfois supérieures à plusieurs dizaines de micromètres), que l'on peut remarquer dans des cylindres tubulaires se trouvant

dans les urines, ce qui laisse penser à une croissance déjà importante de ces cristaux à l'intérieur même du néphron.

Cependant, dans la plupart des cas de lithiase, la croissance des cristaux intervient principalement en tant que facteur d'augmentation de la taille des particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes, notamment par agrégation ou adhérence des cristaux à l'épithélium (**Lieske et al, 1997 ; Kok et al, 1990 ; Kok et Khan, 1994**).

2.4. Agrégation cristalline

L'agrégation cristalline, contrairement à la croissance, est un processus rapide mettant en jeu des phénomènes d'attraction électrostatique, en fonction de la charge superficielle des cristaux. De ce fait, des particules volumineuses sont engendrées dans un délai très court, inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein. À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein (**Jungers et al, 1999 ; Daudonet al, 2008**).

2.5. L'agglomération cristalline

Elle implique des macromolécules urinaires qui, par leurs nombreuses charges négatives, peuvent se fixer à la surface des cristaux, et favoriser secondairement la fixation de nouveaux cristaux sur les premiers en les organisant les uns par rapport aux autres, contribuant ainsi à l'architecture du calcul. Il s'agit d'un aspect fondamental des processus lithiasiques s'exprimant aussi bien au niveau des étapes initiales de la lithogénèse, qui aboutissent à la rétention de particules dans les voies urinaires, que dans les phases ultérieures de croissance du calcul initié.

Les macromolécules impliquées dans ces processus sont essentiellement des protéines. Certaines sont souvent impliquées dans des processus d'inhibition cristalline et semblent donc avoir un rôle ambigu qui s'explique par la variabilité du milieu urinaire (**Daudon et al, 2008**).

2.6. Rétention des particules cristallines

Cette étape peut être considérée comme la première étape du processus lithogène proprement dit, à partir de laquelle des particules cristallines formées au cours des

différentes phases de la cristallogenèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul. Quatre situations différentes peuvent être envisagées :

- l'adhésion d'un cristal ou d'un agrégat cristallin à la surface de l'épithélium tubulaire, avant son évacuation avec les urines hors du néphron.
- la rétention d'un agrégat cristallin du fait de sa taille ou/et de sa forme, à l'intérieur du néphron, notamment dans le tube collecteur.
- l'accrochage direct à l'épithélium papillaire ou par l'intermédiaire d'un support minéral préexistant, de cristaux ou d'agrégats formés dans le néphron puis éliminés au niveau des cavités excrétrices par le tube collecteur ou générés dans l'environnement de la papille.
- le blocage ou la sédimentation dans un repli muqueux, une cavité déclive (diverticule) ou un calice rénal, des cristaux excrétés par le néphron (**Daudon et al, 2008**).

2.7. Croissance des calculs

La vitesse de croissance du calcul initié par la rétention cristalline est ensuite très variable, dépendant du niveau de sursaturation des urines et donc de la nature des anomalies métaboliques présentes.

La croissance du calcul se fait par poussées au gré des sursaturations urinaires si la lithogénèse résulte de fautes diététiques.

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 (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines (**Daudon et al, 2008**).

3. Les promoteurs de la lithogénèse

Les promoteurs de la lithogénèse sont les substances responsables de la formation des cristaux, car leur concentration excessive dans l'urine dépasse leur capacité de solubilité, ce qui les pousse à cristalliser. Il existe onze types de promoteurs, dont les principaux sont le calcium, l'oxalate et le phosphate. Ils ont tendance à s'associer par paires ou par groupes de trois pour former des molécules qui ont la capacité de cristalliser dans l'urine (**Daudon et al, 2008**).

4. Les inhibiteurs de la lithogénèse

Les inhibiteurs de la lithogénèse sont des molécules qui augmentent le seuil de sursaturation nécessaire à l'initiation de la nucléation, ralentissent la croissance cristalline et inhibent secondairement la nucléation (Daudon et al, 2008). En raison du nombre important d'inhibiteurs présents dans l'urine, il est difficile de savoir lesquelles sont décisifs chez le lithiasique (Miller, 2007). Les inhibiteurs sont présents aussi bien chez le sujet normal que le lithiasique, mais sont globalement moins efficaces chez les derniers pour empêcher la formation des cristaux, soit parce qu'ils sont en quantité insuffisante par rapport aux promoteurs, soit parce qu'ils sont structurellement modifiés, ce qui altère leur efficacité (Tiselius, 2005) (figure 09).

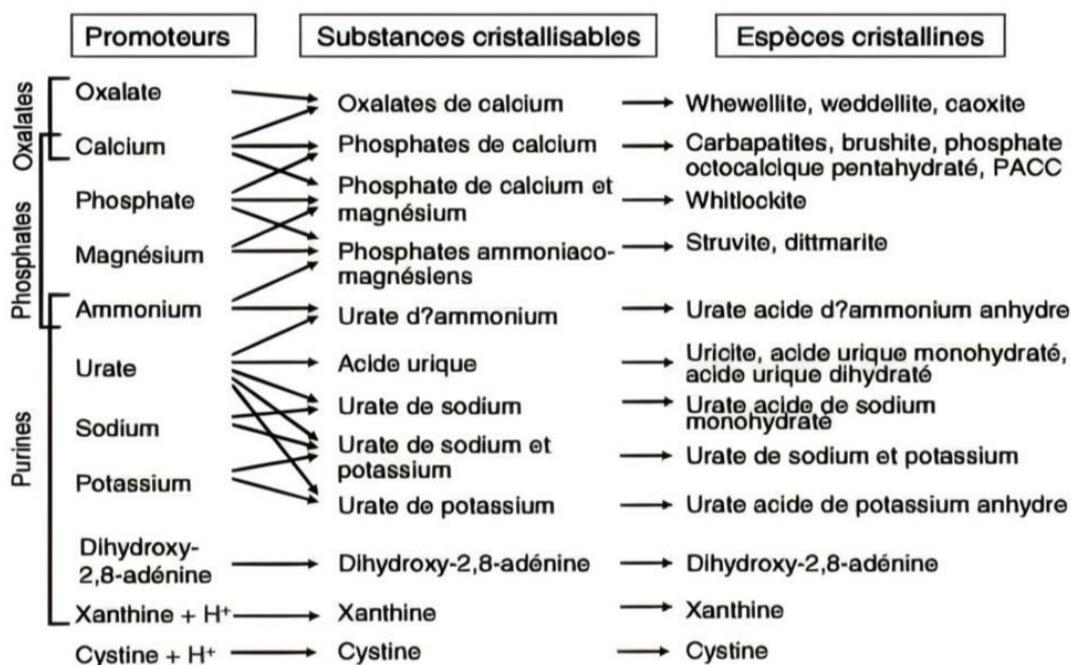


Figure 09 : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines (Daudon et al, 2008).

5. Le rôle du pH urinaire :

Le pH urinaire joue un rôle crucial dans l'activité de diverses molécules qui favorisent ou inhibent la formation de calculs rénaux, ce qui a des répercussions significatives sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition et le risque de cristallisation spontanée de substances telles que l'acide urique, les urates et le phosphate (Doré, 2004). Le pH urinaire normal varie généralement entre 5,5 et 7,0 (Nakada, 2008).

5.1 Rôle de l'acidité

Un pH acide c'est-à-dire inférieur à 5,3 favorise la précipitation de l'acide urique dont la solubilité est moins de 1mmol/l au-dessous de pH 5. Donc, une urine en permanence acide pour des raisons métaboliques ou hygiéno-diététiques est propice au développement d'une lithiase urique (**Doré, 2004**).

5.2 Rôle de l'alcalinité

Lorsque le pH dépasse 6,5, la précipitation de phosphate de calcium sous forme de carbapatite ou de phosphate amorphe de calcium carbonaté est fréquente, aussi bien chez les sujets normaux que lithiasiques. Quand le pH est supérieur à 7,5 en présence d'une hyperammoniogenèse (germes uréasiques), il existe un risque de précipitation de phosphate ammoniacomagnésien (struvite), mais aussi d'urate d'ammonium en cas d'hyperuraturie associée (**Doré, 2004**).

Les lithiases héréditaires sont relativement rares puisqu'elles ne représentent que 2 % des calculs de l'adulte et 10 % de ceux de l'enfant (**Jungers et al, 2008**). La connaissance de la lithiase héréditaire a considérablement progressé au cours de ces dernières années grâce aux avancées de la génétique moléculaire (**Hildebrandt, 2010 ; Edvardsson et al, 2013**).

Les lithiases héréditaires sont de nature chimique différente et leur diagnostic est le plus souvent tardif ce qui a pour conséquence essentiellement une évolution rapide vers l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Les maladies lithiasiques rénales héréditaires à transmission monogénique (Tableau 2), qui dépendent uniquement de facteurs génétiques, sont beaucoup plus rares que les lithiases calciques ou uriques communes qui dépendent à la fois de facteurs innés et de facteurs d'environnement, notamment nutritionnels. En dépit de leur rareté, elles méritent d'être mieux connues en raison de leur sévérité fréquente. En effet, plusieurs d'entre elles ajoutent, aux complications propres des calculs, une infiltration cristalline du parenchyme rénal et une fibrose tubulo-interstitielle extensive, qui peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale (IRT) (**Gambaro et al, 2001 ; Jungers et al, 2004**).

Bien qu'elles ne représentent qu'une très faible proportion des lithiases, ces maladies monogéniques, suscitent un intérêt croissant pour trois raisons :

1. ce sont pour la plupart des maladies graves, car ayant spontanément tendance à entraîner une altération de la fonction rénale qui peut évoluer jusqu'au stade terminal. L'absence d'un traitement spécifique, seul susceptible de prévenir ou de retarder la survenue de l'IRT, à condition d'être institué suffisamment tôt.
2. leur diagnostic est difficile et, de ce fait, souvent méconnu ou tardif, ce qui a pour grave conséquence l'absence de traitement étiologique approprié.
3. au plan physiopathologique, elles constituent des modèles purs permettant d'étudier les mécanismes moléculaires responsables, ce d'autant que des modèles murins transgéniques existent pour plusieurs d'entre elles. Une meilleure connaissance de ces maladies apparaît donc nécessaire pour permettre aux patients qui en sont atteints de bénéficier d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique efficace (**Jungers et al, 2008**).

Tableau 02 : Classification des maladies lithiasiques monogéniques (**Jungers et al, 2008**)

<i>Erreurs innées du métabolisme</i>	
De l'oxalate	Hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP 1) Hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP 2)
<i>Des purines</i>	Déficit en HGPRT (syndrome de Lesch-Nyhan)
De l'acide urique	Hyperactivité de la PRPP synthétase
2,8-DHA	Déficit en APRT (didydroxyadéninurie)
Xanthine	Déficit en xanthine oxydase (xanthinurie)
<i>Des pyrimidines</i>	
Acide orotique	Déficit en UMP synthétase (oroturie)
<i>Tubulopathies congénitales</i>	
Tubule proximal	
Maladie de Dent et syndrome oculocérébro-rénal de Lowe	
Rachitismes hypophosphatémiques héréditaires	
Hypo-uricémie idiopathique familiale	
Cystinurie (défaut isolé du transport des aminoacides dibasiques)	
Branche ascendante large de l'anse de Henlé	
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose	
Syndromes de Bartter anténatal et néonatal	
Hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie	
Tubule collecteur	
Acidoses tubulaires distales primitives (avec ou sans surdité)	

1. La cystinurie

La cystinurie (OMIM #220100) est la première cause de maladie lithiasique héréditaire monogénique. Cette maladie est caractérisée par une tubulopathie héréditaire qui résulte de l'inactivation d'un transporteur des acides aminés dibasiques (COLA:cystine, ornithine, lysine, arginine) situé au niveau du tube contourné proximale responsable d'un risque très élevé de récurrence lithiasique avec dégradation de la fonction rénale chez 80 % des patients (**Prot Bertoye et al, 2015**).

1.2. Mode de transmission et incidence de la cystinurie

La cystinurie a une transmission autosomique récessive, ce qui rend la consanguinité un facteur de risque. L'incidence globale de la maladie est estimée à 1 cas pour 7000 naissances à l'échelle mondiale, mais varie considérablement selon les populations, allant de 1 cas pour 2500 naissances chez les Juifs libanais à 1 cas pour 100000 naissances en Suède (**Palacin et al, 2001**). En France, l'incidence des homozygotes est d'environ 1 cas pour 20000 naissances (**Barbey et al, 2004**).

1.3. Classification de la cystinurie

En 2002, Dello Strologo et *al.* ont proposé une nouvelle classification moléculaire basée sur l'identification des mutations sur les gènes SLC3A1 et SLC7A9 (**Dello strologo et al, 2002**).

Type A : La cystinurie est causée par des mutations qui touchent les deux allèles SLC3A. Au sein de ce type, les hétérozygotes ont une excrétion urinaire normale des acides aminés ;

Type B : La cystinurie est causée par des mutations qui touchent les 2 allèles SLC7A9. Au sein de ce type, les hétérozygotes peuvent avoir une excrétion urinaire des acides aminés dibasiques normale ou augmentée ;

Type AB : La cystinurie est causée par une mutation d'un allèle du gène SLC3A1 et d'un allèle du gène SLC7A9. L'excrétion des aminoacides chez les patients ayant une mutation sur les deux allèles est en moyenne 30% inférieure à celle observée pour les homozygotes de type A ou de type B (**BouzidietDaudon, 2007**).

1.4. Mécanismes moléculaires

La cystinurie est due à des défauts des mécanismes de transport qui assurent la réabsorption de la cystine et des acides aminés dibasiques au niveau du tube contourné proximal et intestinal (**Palacin et al, 2001**). Elle correspond à des mutations du gène SLC7A9 situées sur le

chromosome 19 (19q13.1). Ce gène code pour une sous-unité qui interagit avec la sous-unité codée par le gène SLC3A1 pour former le canal transporteur actif (figure 10).

Une réabsorption tubulaire défectueuse entraîne une excrétion urinaire anormalement élevée de ces acides aminés. La cystine est très peu soluble, en particulier à pH urinaire acide en aval du néphron, ce qui conduit à la formation récurrente de calculs de cystine.

La cystinurie typique est due à la mutation du gène SLC3A1, situé sur le chromosome 2 (2p31), codant pour la protéine rBAT (Calonge et al, 1995). Dominance partielle de la transmission a été reconnue (Dello Strologo et al, 2002).

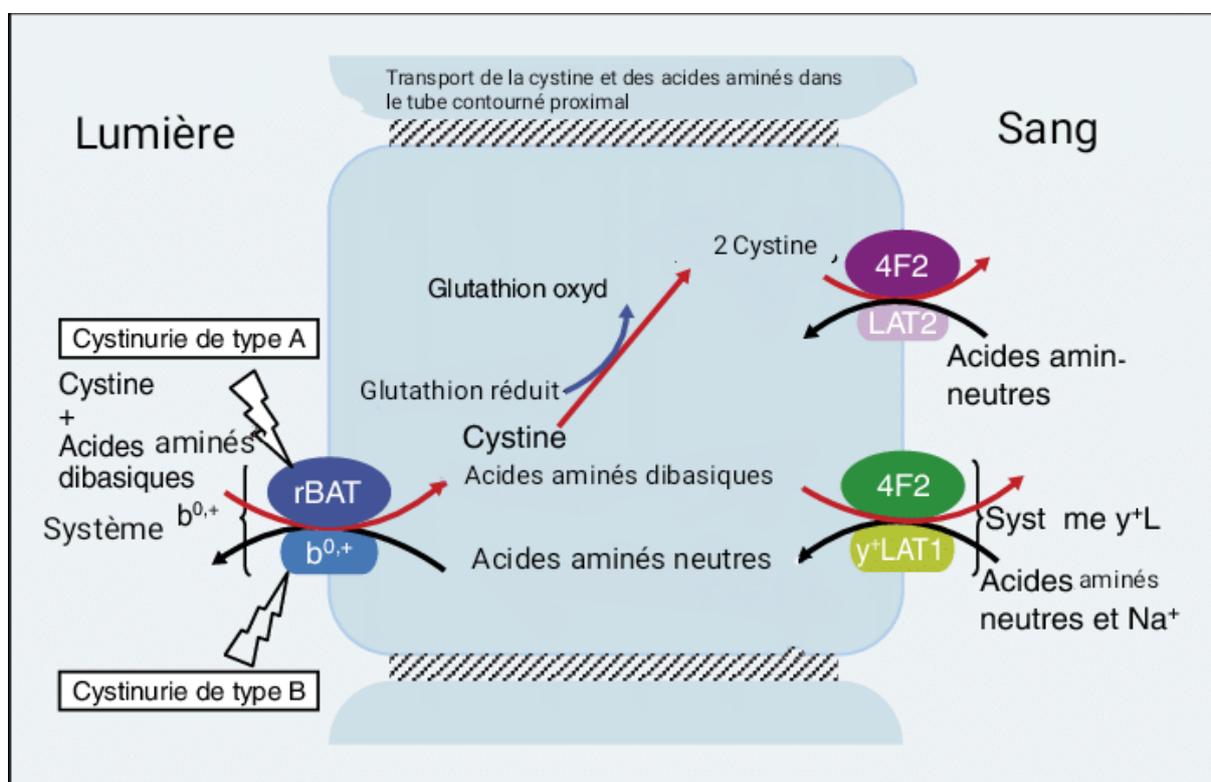


Figure 10 : Mécanismes impliqués dans la réabsorption tubulaire proximale de la cystine et des acides aminés (Jungers et al, 2007).

1.5. Analyse morpho-constitutionnelles des calculs et de la cristallurie

Le diagnostic repose principalement sur l'analyse des calculs et des cristaux urinaires émis par les patients. Dans l'enquête française, le diagnostic de cystinurie avait été porté, dans 90 % des cas, sur l'analyse d'un calcul ou de fragments de calculs recueillis au cours d'interventions urologiques (**Bouzidi et Daudon, 2007**).

Les calculs de cystine se présentent sous deux aspects morphologiques distincts. Le type Va (Figure 11) correspond à l'aspect spontané de calculs de cystine non modifiés par le traitement. Leur surface est finement grenue, de couleur jaune pâle, légèrement translucide, d'aspect cireux. Le type Vb (figure12), moins fréquent, se présente sous la forme de calculs multiples, souvent polyédriques, à surface presque lisse, de couleur plus claire. Cet aspect particulier ne s'observe guère que chez des patients sous traitement alcalisant. L'examen de la structure interne des calculs en microscopie montre que le cœur des calculs de type Vb est analogue à celui des calculs de type Va mais que leur périphérie est faite de cristallites souvent plus petits (**Daudon et al,2012**). L'examen en spectrométrie infrarouge est indispensable pour identifier avec certitude la nature cystinique des calculs. En effet, le spectre infrarouge de la cystine est spécifique. Il identifie sans ambiguïté la nature des calculs et permet de les distinguer de toutes les variétés de calculs radio-transparents (**Daudon et al, 2012**).



Figure 11 : Calcul de cystine, type Va (05 mars, 2023).



Figure 12 : Calcul de cystine, type Vb (Abbassene, 2019).

1.6. Diagnostic

Le diagnostic définitif de la cystinurie basé sur l'analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge (Conort et Tostivint, 2011 ; Dalton, 2001). En l'absence d'analyse des calculs, les études de cristallurie peuvent être suffisantes (Daundon et al, 2004 ; Daundon et Jungers, 2004).

La réaction de Brand avec le nitroprussiate de sodium n'étant plus utilisée en raison de la toxicité des réactifs et de leur instabilité conduisant à des faux négatifs (Bouzidi et Daudon, 2007).

L'analyse génétique n'est pas nécessaire pour confirmer le diagnostic (Türk et al, 2020). Chez les adultes et les enfants plus âgés, si la cystine est modérément élevée, une analyse peut être recommandée pour savoir si chaque allèle est muté. Elle peut également être proposée dans le cadre d'un protocole de recherche afin de trouver, par exemple, des corrélations potentielles entre génotype et phénotype (Lemoine et al, 2019).

1.8. Traitement de la cystinurie

1.8.1. Traitement urologique

Les calculs inférieurs à 5 mm passent spontanément dans seulement la moitié des cas. Pour cette raison, et parce que les calculs de cystine peuvent facilement grossir, de nombreux centres ont développé des stratégies de traitement visant l'absence de fragments résiduels (Tiselius, 2010 ; Claes Jackson, 2012). Les techniques « non invasives » (lithotripsie extracorporelle, urétéroscopie, néphrolithotomie percutanée) sont à privilégier (Tiselius, 2010).

1.8.2. Traitement médicamenteux

Plusieurs mesures sont utilisées à cette fin : certaines visent à réduire la cystine et son taux d'excrétion urinaire, d'autres ont tendance à augmenter la solubilité en alcalinisant les urines, d'autres enfin, visent à limiter la synthèse endogène en réduisant l'apport en méthionine (tableau 03). Ces mesures doivent souvent être combinées pour une efficacité optimale (**Daudon et al, 2012**).

Tableau 03 : principes du traitement de la lithiase cystinique (**Daudon et al, 2012**).

Réduction de l'excrétion urinaire de cystine <ul style="list-style-type: none"> • Modération de l'apport en méthionine • Réduction de l'apport sodé
Solubilisation de la cystine <ul style="list-style-type: none"> • Dilution des urines • Alcalinisation des urines
Transformation de la cystine en disulfure mixte soluble

2. L'hyperoxalurie primaire (HOP)

Le terme d'hyperoxalurie primaire (HOP) désigne un groupe de maladies héréditaires rares dues à des mutations portant sur différentes enzymes participant au métabolisme de l'oxalate, ayant en commun le fait d'entraîner une hyperproduction endogène d'oxalate. Jusqu'à une époque récente, seuls deux types d'HOP désignés comme HOP1 et HOP2 étaient connus. Dans ces deux formes, le déficit enzymatique a pour effet d'augmenter la conversion irréversible d'un métabolite intermédiaire, le glyoxylate, en oxalate qui est le produit d'élimination terminal. Une troisième forme, désignée comme HOP3, a été par la suite identifiée comme due à des mutations d'une autre enzyme (**Daudon et al; 2012**).

Les hyperoxaluries sont caractérisées par une forte excrétion d'oxalate urinaire provoquant la formation de calculs dans les voies urinaires (urolithiases) et le dépôt d'oxalate de calcium dans les reins (néphrocalcinose), entraînant une dégradation de la fonction rénale. Cette anomalie explique 20 à 30% des calculs. Normalement, 90% de l'oxalate ingéré se lie au calcium alimentaire et est éliminé dans les selles ; 10% de l'oxalate alimentaire est absorbé dans le colon puis excrété dans l'urine. L'hyperoxalurie peut résulter d'un excès

d'apport d'oxalates alimentaires, d'un manque d'apport alimentaire en calcium, d'un excès de vitamine C ou encore d'une malabsorption entérique des graisses. En cas de malabsorption, l'excès de graisse entérique se lie au calcium alimentaire, favorisant une absorption excessive d'oxalates libres au niveau colique (Cochat et al, 2003).

Les hyperoxaluries associées à un excès d'apport d'oxalate alimentaire ou à un excès de vitamine C, sont appelées les hyperoxaluries secondaires. Mais d'autres sont le résultat de pathologies génétiques, ce sont les hyperoxaluries primitives (HOP) de type I, type II et type III. Leur diagnostic définitif est réalisé par des études génétiques et si les études génétiques ne sont pas concluantes, une biopsie du foie est effectuée pour établir le diagnostic (Tableau 04) (Cochat et al, 2003 ; Milliner, 2005).

Tableau 04 : Caractéristiques et traitement des hyperoxaluries primitives héréditaires (HOP)

Caractéristique	Type 1	Type 2	Type 3
Locus	2q37.3	9p13.2	10q24.2
Age de début	-A tout âge (+ fréquent à la petite enfance)	-Tout âge	-Tout âge
Clinique	-Calculs rénaux oxalocalcique, néphrocalcinose, insuffisance rénale	-Calculs rénaux oxalocalciques	-Calculs rénaux oxalocalciques
Traitement	-Hydratation, citrate Pyridoxine Hépat-rénale	-Hydratation, Citrate Rénale	-Hydratation, citrate Non recommandée (aucun cas d'insuffisance rénale n'a été rapporté jusqu'à l'heure actuelle)

2.1. Hyperoxalurie primaire de type 1 (HOP1)

L'HOP (OMIM 259900) l'hyperoxalurie primitive de type1(HOP1) est une maladie lithiasique héréditaire autosomique récessive rare due à des mutations dans le gène AGXT responsable de l'accumulation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'organisme (Cochat et al, 2006).

2.1.1. Génétique de l'HOP1

2.1.1.1. Gène AGXT

Le gène AGXT a été cloné en 1990, indépendamment par deux laboratoires (**Takada et al, 1990 ; Nishiyama et al, 1990**). Ce gène a été localisé en 1991 par **Purdue et al** sur le chromosome 2 dans la région 2q36-37 (Par hybridation *in situ* et analyse par PCR des hybrides de cellules somatiques (rongeurs/ humains). Le gène est composé de 11 exons qui s'étendent sur environ 10kb. Le cadre de lecture ouvert de l'ADN complémentaire (ADNc) code pour un polypeptide de 392 résidus, ce qui équivaut à 1176 nucléotides. La masse moléculaire de l'ADNc est de 43 kDa (**Takada et al, 1990**)(Figure 13).

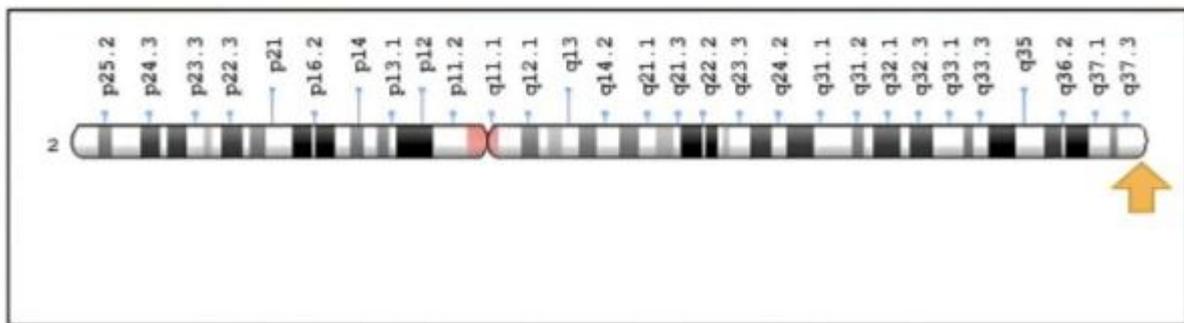


Figure 13 : Localisation du gène AGXT

(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/AGXT#location>).

2.1.2. Physiopathologie de l'HOP 1

La maladie de l'HOP1 se caractérise par une déficience de l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), une enzyme spécifique du foie. Cette enzyme utilise le pyridoxal-5-phosphate comme co-facteur pour catalyser la transamination du glyoxylate en glycine. Dans cette maladie, la défaillance de l'enzyme entraîne une augmentation de l'oxydation du glyoxylate en oxalate (par la glycolate oxydase ou le lactate déshydrogénase) (**Williams et al, 1990**), ainsi qu'une réduction du glycolate (catalysée par la glyoxylate réductase). La production excessive d'oxalate et de glycolate endogènes entraîne une hyperoxalurie et une hyperacidurie hyperglycolique, qui sont les caractéristiques biologiques de cette maladie (**Cochat et al, 1999**).

Toutes les conséquences pathologiques de la déficience en AGT, observées dans l'HOP1, sont causées par l'insolubilité de l'oxalate de calcium dans l'urine à pH physiologique. Lorsque la concentration urinaire dépasse 0,45 mmol/jour, cela entraîne une précipitation inappropriée initialement dans les reins, ce qui provoque la formation de calculs rénaux et une néphrocalcinose. Ces complications conduisent à une insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min (**Knight et al, 2006 ; Al-Qabandi, 2015**).

2.2. Hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP2)

L'HOP 2 (OMIM #260000), transmise également selon le mode autosomique récessif, est plus rare. Elle est caractérisée par l'absence d'activité de la GR/HPR (glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase), enzyme présente principalement dans le foie, mais aussi dans les lymphocytes et dans d'autres organes, et dont la structure cristalline a été identifiée (**Bobulescu et al, 2009**). Le déficit enzymatique hépatique conduit à l'accumulation de l'oxalate et de L-glycérate (**Daudon et al ; 2012**).

2.2.1. Physiopathologie de l'HOP 2

L'hyperoxalurie primaire de type 2 (HOP2), ou acidurie L-glycérique, est due à des mutations du gène GRHPR, à transmission autosomique récessive, entraînant un dysfonctionnement de la glycolate reductase/D-glycérate déshydrogénase, encore appelée glycolate réductase hydroxypyruvate réductase (GRHPR), enzyme présente dans le foie et les leucocytes et qui conduit l'hydroxypyruvate au D-glycérate (**Leumann et Hoppe, 1993**).

2.3. Hyperoxalurie primaire de type 3 (HOP3)

Récemment, ont été identifiées des mutations du gène DHDPSL, localisé sur le chromosome 10, codant la 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase (HKGA), enzyme qui catalyse l'étape finale de la voie métabolique de l'hydroxyproline. Cette anomalie enzymatique, désormais considérée comme le troisième type d'hyperoxalurie primaire (HOP3, OMIM #613616) conduit à la production endogène excessive d'oxalate à partir des protéines animales (**Dickzh et al, 1990**).

2.3.1. Physiopathologie de l'HOP 3

On a observé des cas familiaux de lithiase oxalocalcique précoce associée à une hyperoxalurie massive chez certains patients, pour lesquels aucune cause secondaire d'hyperoxalurie ni de déficit de l'activité de l'AGT ou de la GRHPR n'a pu être identifiée. Ces cas, qui représentent environ 5% des cas, ont été provisoirement désignés comme des formes

d'HOP non I-non II. On a suggéré une hyper-absorption intestinale primitive de l'oxalate, car des souris transgéniques dépourvues de l'échangeur chlorure/oxalate codé par le gène SLC26A6 (souris Slc26a6^{-/-}) développent une hyperoxalurie (**Jiang et al, 2006**). Cependant, la présence de polymorphismes de ce gène a été discutée.

3. La xanthine

La xanthinurie héréditaire (OMIM # 278300) est une maladie rare causée par une transmission autosomique récessive, résultant d'un déficit homozygote en xanthine déshydrogénase (XDH). Les personnes atteintes de cette maladie sont peu nombreuses, avec une fréquence d'homozygotes variant entre 1/6 000 et 1/69 000, observés principalement dans les populations du bassin méditerranéen et du Proche-Orient (**Raivio et al, 2001**).

3.1. Classification de la xanthinurie héréditaire

On distingue deux types de xanthinurie héréditaire, selon que le déficit en XDH est isolé ou associé à un déficit en aldéhyde oxydase.

La xanthinurie de type I, « classique » est due à un déficit isolé en XDH causé par des mutations inactivatrices du gène de la xanthine déshydrogénase, localisé sur le chromosome 2 en position 2p22-23.

La xanthinurie de type II est due à un déficit combiné en XDH et en aldéhyde oxydase, causé par des mutations du gène de l'HMCS (human molybdenum cofactor sulfurase) (**Peretz et al, 2007**). Le déficit en aldéhyde oxydase empêche l'oxydation de l'allopurinol en oxypurinol, qui est conservée dans le déficit isolé en XDH. Cette différence est à la base du test à l'allopurinol qui permet de différencier les deux formes de xanthinurie (**Daudon, 2012**).

Dans les deux types de xanthinurie, le déficit enzymatique entraîne une forte réduction de la production endogène d'acide urique et une accumulation de xanthine (très peu soluble) et d'hypoxanthine. Il en résulte une hypo-uricémie profonde avec hypo-uricurie, et une augmentation du taux circulant et de l'excrétion urinaire de la xanthine et de l'hypoxanthine (**Daudon, 2012**).

3.2. Gène

La XOR est le produit d'un seul gène (**Kurosaki et al, 1996**) qui est situé sur le bras court (**Berry et Hare, 2004**) du chromosome 2 p 22 (**Liu et al, 2018**). Le gène couvre au moins 60 kb il est composé de 36 exons et 35 introns, la gamme de tailles d'exon est de 53

à 279 pb et les tailles d'introns vont de 0,2 à plus de 8 kb (Xu et al, 1994) et la structure exon-intron est très conservée (Harrison, 2002). La transcription d'ARNm contient un cadre de lecture ouvert de 3999 pb codant pour 1333 acides aminés (Berry et Hare,2004).

Ce gène contient plusieurs sites de liaison possibles pour la modification de la traduction : quatre sites de liaison CCAAT/amplificateur, trois éléments sensibles à l'interleukine-6 (IL-6), un site du facteur de nécrose κ B (NF- κ B) et des unités sensibles au facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), à l'interféron γ et à IL-1 (Schmidt et al., 2019), il est exprimé de façon constitutive (ou permanente) dans la plupart des tissus et il est régulé au niveau transcriptionnel par des multiples facteurs dont les hormones, les facteurs de croissance et les cytokines inflammatoires, ainsi que les stimuli irritatifs (Xu et al., 2019).

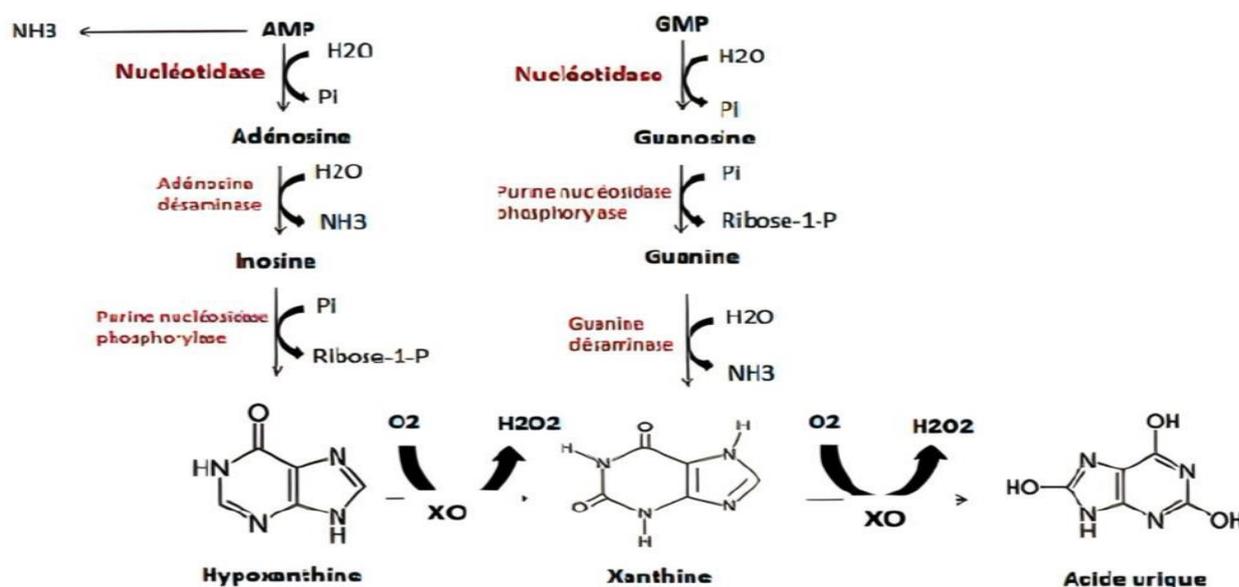


Figure 14 : Voies de dégradation des purines (Mathezs et Van, 1996).

3.3. Manifestations cliniques, diagnostic et traitement

Des calculs de xanthine se forment chez environ la moitié des patients homozygotes et peuvent se manifester dès l'enfance. Les calculs, radio-transparents, sont de forme arrondie et de couleur marron. Ils sont faits de xanthine pratiquement pure, dont le spectre infrarouge est caractéristique. Des cristaux de xanthine peuvent se déposer dans les muscles, les articulations et les reins. Souvent, la maladie reste latente, révélée par la découverte fortuite d'une hypo-uricémie, par des myalgies ou des arthralgies, ou identifiée lors d'une enquête familiale, le diagnostic biochimique repose sur la constatation d'une hypo-uricémie profonde

(inférieure à 60 $\mu\text{mol/l}$) et d'une uraturie très faible (inférieure à 0,5 mmol/24 h). L'hypo-uricémie de la xanthinurie se distingue de l'hypo-uricémie rénale héréditaire, due à des mutations inactivatrices du transporteur URAT-1, par le fait que cette dernière s'accompagne d'une augmentation de l'uricurie, et non de sa diminution (**Daudon, 2012**).

4. La 2,8-dihydroxyadénine

La lithiase de 2,8-dihydroxyadénine (2-8-DHA) est une condition médicale grave qui est causée par une maladie génétique appelée la 2,8-dihydroxyadéninurie, qui est transmise de manière autosomique récessive. Cette maladie est due au déficit en adénine phosphoribosyl transférase (APRT), qui entraîne une infiltration cristalline du parenchyme rénal et est responsable de la formation de calculs rénaux (**Daudon et al.2012**).

4.1. Physiologie et manifestations cliniques

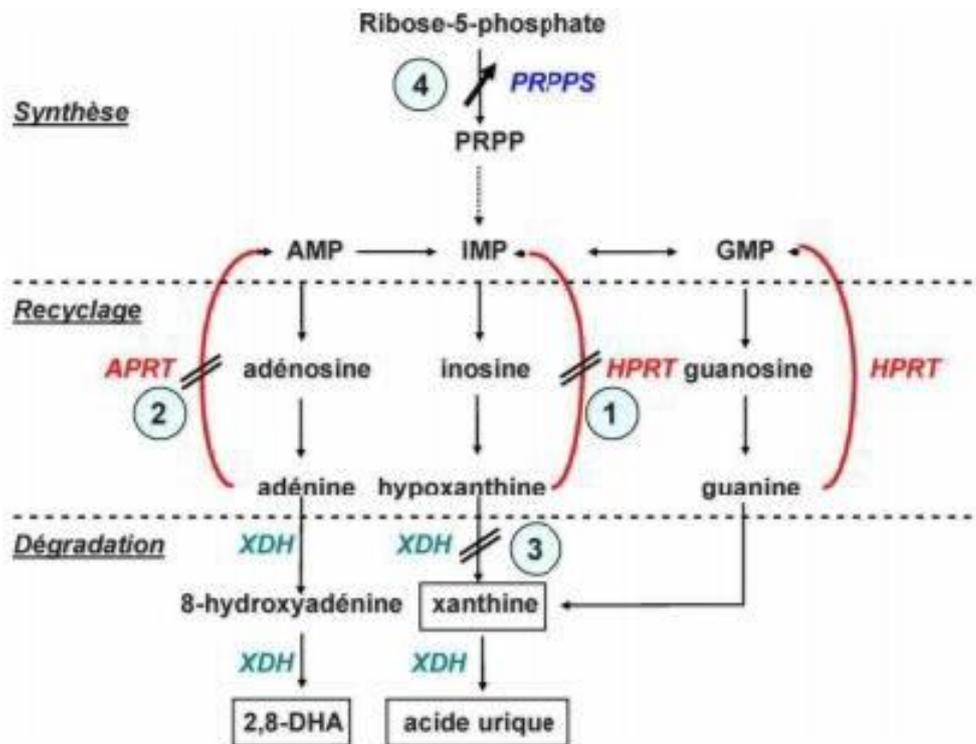
Le 2,8-DHA est le moins soluble de tous les métabolites puriques. Sa solubilité dans la région de pH urinaire normal ne dépasse pas 3 à 5 mg/l , alors que le 2,8-DHA est excrété jusqu'à 100 mg/j chez les homozygotes. Ces circonstances expliquent la précipitation des cristaux de 2,8-DHA dans les tubules et le parenchyme rénaux et l'inefficacité de l'alcalinisation urinaire.

La maladie est le plus souvent détectée par la présence de calculs urinaires(**Bollee et al, 2010 ; Edvardsson et al, 2001**).Ces derniers, à la fois bilatéraux et récurrents, apparaissent dans l'enfance dans un tiers des cas, mais ils peuvent n'apparaître qu'à l'âge adulte ou même après l'âge de 70 ans. Les calculs purs de 2,8-DHA sont complètement opaques, ce qui explique pourquoi ils sont souvent confondus avec des calculs d'acide urique, d'autant plus qu'ils réagissent de la même manière que l'acide urique en analyse chimique (**Ceballos-Picot et al ; 1992**).

4.2. Déficit en APRT

Cette pathologie a été décrite pour la première fois par (**Cartier et al, 1974**). L'excrétion urinaire anormalement élevée de 2,8-DHA, très peu soluble, conduit à une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux de ce métabolite, conduisant à une néphropathie tubulo-interstitielle, qui en l'absence de traitement approprié, peut conduire à une IRT(**Sahota et al, 2001**). Le calcul a une morphologie et donne un spectre infrarouge spécifiques. Ces aspects morphologiques permettent de poser immédiatement le diagnostic. Le déficit enzymatique peut être confirmé en mesurant l'activité enzymatique dans les

érythrocytes, appauvrie chez les sujets homozygotes symptomatiques et réduite chez les collatéraux asymptomatiques (Ceballos-picot I.1992).



(1) : syndrome de Lesch-Nyhan ; (2) : dihydraxadeninurie ; (3): xanthinurie, soit à l'hyperactivité d'une enzyme
 (4). PRPPS : phosphoribosylpyrophosphate synthétase ; APRT: adenine phospharibosyltransféase ; HPRT: hypoxanthine guanine phospharibosyltransf erase; XDH : xanthine dishydrogénase.

Figure 15 : Schéma des voies métaboliques conduisant à la xanthine, à l'acide urique et à la 2,8-DHA avec les anomalies métaboliques responsables de lithiases puriques.

4.3. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose principalement sur l'analyse utilisant des méthodes physiques telles que la FTIR et l'étude des cristaux (tant que la fonction rénale est préservée) en microscopie à lumière polarisée. La cristallurie montre des cristaux caractéristiques sphériques en forme de croix de Malte, en lumière polarisée, souvent présents en grand nombre dans les urines de patients non traités (Daudon et Jungers, 2004). Cependant, le diagnostic est confirmé en mesurant l'activité enzymatique de l'APRT sur les lysats d'érythrocytes, qui est nulle (Ceballos-Picot et al, 1992).

4.4. Traitement

Le traitement de la 2-8-DHA est lié à l'administration d'allopurinol, de flupurinol ou fébuxostat, au maintien d'une diurèse massive et à la réduction des taux de purine,

l'alcalinisation étant totalement inefficace (**Bouzi** et al2007 ; **Sahota et al 2001**). L'allopurinol s'emploie à la dose de 5-10 mg/kg) et chez l'adulte à la dose de 200 à 300 mg/kg), la dose doit être adaptée à l'état des reins. Le traitement est simple et bien toléré, il est efficace et doit être suivi régulièrement tout au long de la vie (**Bollee et al, 2010**).

1. Objectif

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les maladies lithiasiques qui sont d'origine héréditaire monogénique (LUHM) au niveau de laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement et de la valorisation (STEVA). En absence et aussi à cause du coût des méthodes d'identification moléculaire et enzymatique, le diagnostic de ces maladies peut être fait grâce à l'analyse morphologique et infrarouge des calculs urinaires. Nous avons, d'autre part, fait une étude rétrospective (sur dossiers), de 2005 à 2023, afin de déterminer le nombre de patients atteints de maladies lithiasiques héréditaires et calculer ainsi la prévalence et l'incidence des LUHM, au niveau de l'ouest algérien. Les caractéristiques des patients atteints de LUHM ont été notées : âge, sexe, poids, taille, consanguinité, antécédents familiaux, récurrence, nombre d'épisode et composition des calculs.

2. Lieu et durée du stage

Notre stage s'est déroulé au niveau du laboratoire « Lithiase urinaire », affilié au laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement et de la valorisation (STEVA), de la faculté des sciences et techniques (ST) de l'université de Mostaganem. La période de stage s'est étendue du 7 Février au 30 Mai 2023.

3. Matériel utilisé

3.1. Matériel utilisé pour l'étude des calculs urinaires

On utilise principalement un stéréomicroscope (ou loupe binoculaire) une pince et un bistouri pour couper les calculs. Le reste du matériel utilisé est présenté en annexe (Annexe n°3).

3.2. Matériel utilisé dans l'analyse spectrophotométrie infrarouge

On utilise pour cette analyse principalement un spectrophotomètre infrarouge, un mortier en agate (broyage et pulvérisation du calcul sans contamination), une étuve, une presse hydraulique (pour former des pastilles du mélange poudre : de calcul et bromure de potassium). Le reste du matériel utilisé est donné en annexe (Annexe n°3).

4. Méthodologie

4.1. Etude rétrospective

Le laboratoire « Lithiase urinaire » affilié au laboratoire STEVA est le seul laboratoire au niveau de la région de l'ouest algérien qui est spécialisé dans l'analyse des calculs urinaires. Beaucoup de praticiens de cette région connaissent ce laboratoire et y dirigent leurs patients pour l'analyse de leurs calculs et l'étude de leur cristallurie dans le cadre du suivi au long court de ces patients. Nous avons consulté tous les dossiers archivés au niveau du laboratoire, et cela depuis 2005 à Mai 2023. Nous avons recherché les cas diagnostiqués avec une maladie lithiasique d'origine héréditaire monogénique tels que :

- La cystinurie.
- L'hyperoxalurie primitive (HOP). Ces deux premières pathologies sont identifiées grâce à l'analyse morpho-constitutionnel du calcul urinaire.
- La Xanthinurie.
- La 2-8-Dihydroxyadénine (2-8-DHA). Ces deux dernières pathologies sont identifiées grâce à l'analyse infrarouge du calcul urinaire.

Pour chaque malade, nous avons noté les données suivantes :

- Le numéro de dossier,
- Le sexe,
- L'âge,
- Le poids et la taille (pour la détermination de l'IMC),
- L'existence d'antécédents familiaux de lithiase urinaire,
- La récurrence (et le nombre d'épisode),

Pour les calculs, nous avons noté sa nature et s'il était pur ou mixte

4.2. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs

L'approche morpho-constitutionnelle comporte l'aspect morphologique qui consiste à déterminer le typage morphologique de chaque calcul, grâce à l'utilisation d'une loupe binoculaire et l'aspect constitutionnel qui s'attache à déterminer sa composition chimique par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier. En combinant ces deux approches, il

est possible de déterminer les étiologies particulières et spécifiques de la lithogénèse (Daudonet al, 2004).

4.2.1. Examen optique et typage morphologique

La première étape de l'analyse consiste à identifier le type morphologique du calcul. Pour cela, une loupe binoculaire équipée de fibres optiques et offrant un grossissement variable de 10 à 40 fois est utilisée. L'objectif de l'examen visuel est de caractériser la structure du calcul en fonction de sa surface, y compris la texture, l'apparence des cristaux et la couleur. Tous ces éléments morphologiques sont synthétisés pour déterminer un ou plusieurs types morphologiques (Annexe N°3). Ensuite, le calcul est coupé à l'aide d'un bistouri. L'observation de la section à la loupe binoculaire permet de déterminer la structure interne du calcul et d'identifier le point de départ de la cristallisation, appelé noyau du calcul, qui fera l'objet d'un prélèvement spécifique pour une analyse infrarouge. Les caractéristiques de la section, telles que la structure concentrique et/ou radiale, l'organisation en couches alternées, la structure compacte ou lâche, sont également synthétisées pour attribuer un type morphologique séparément au noyau, aux couches profondes, aux couches médianes et aux couches périphériques du calcul. Cela permet d'avoir une idée de l'évolution temporelle du calcul. Enfin, l'examen morphologique aide à sélectionner les prélèvements qui seront analysés par spectrophotométrie infrarouge (Daudon, 2007).

4.2.2. Méthode de l'étude par spectrophotométrie infrarouge

C'est une technique d'analyse physique qui présente de multiples avantages : sensibilité, simplicité, rapidité et précision. Cette seconde étape de l'analyse du calcul consiste à identifier la composition moléculaire et cristalline des différentes zones du calcul, sélectionnées lors de l'analyse morphologique. Elle est indispensable au diagnostic étiologique, car elle reflète le mode de formation du calcul (Daudon et al, 1993).

Elle comporte les étapes suivantes :

1. Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel ou d'une aiguille de couturière, pour les prélèvements les plus petits, et transfert de ce prélèvement dans un mortier en agate.
2. Addition de poudre cristalline de bromure de potassium (KBr) pur (de qualité pour spectrophotométrie infrarouge) en quantité suffisante pour réaliser une dilution de l'échantillon comprise entre 0,5 et 3% dans le KBr (figure 19).



Figure 16 : Matériel nécessaire pour former une pastille

3. Mélange homogène et finement pulvérisé de l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate.

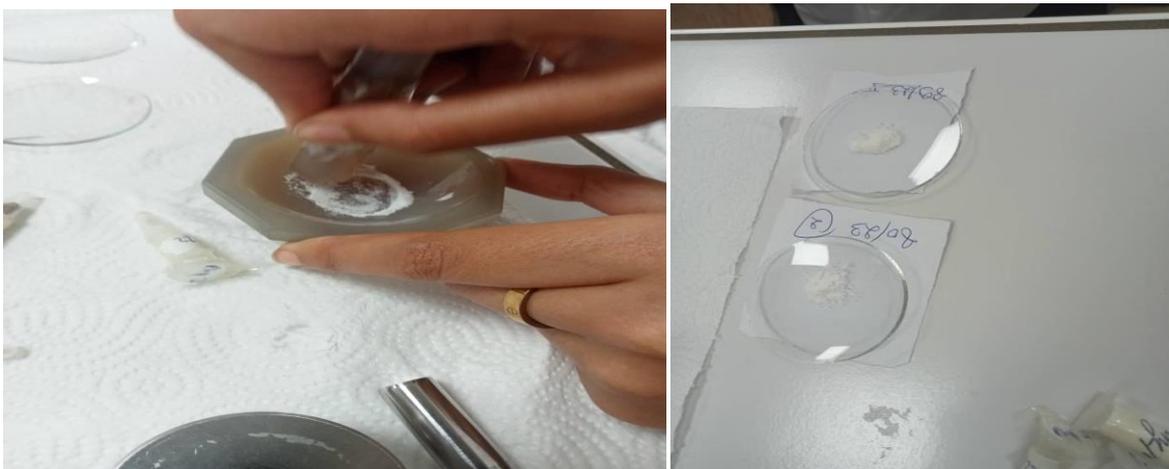


Figure 17 : pulvérisation d'un mélange Kbr-fragment de calcul (gauche) et verres à montre contenant le mélange pulvérisé (droite)

4. Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre.



Figure 18 : presse hydraulique permettant d'obtenir une pastille

5. 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.
6. 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 (IRTF).



Figure 19 : Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier IRTF

7. Enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde.

Le spectre est ensuite interprété par comparaison à des spectres de référence.

Cette phase de l'analyse, essentielle mais délicate, nécessite une formation spécialisée car les logiciels et les banques de données actuellement disponibles sur les spectrophotomètres IRTF n'ont pas cette option (**Daudon, 2007**).

Les lithiases urinaires héréditaires à transmission monogénique (LUHM), qui dépendent uniquement de facteurs génétiques sont relativement rares puisqu'elles ne représentent que 2 % des lithiases de l'adulte et 10 % de ceux de l'enfant (Jungers et al, 2008). En dépit de leur rareté, elles méritent d'être mieux connues en raison de leur sévérité fréquente (Gambaro et al, 2001 ; Jungers et al, 2004).

L'objectif de ce travail était de faire une étude sur les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques (LUHM) au niveau de l'ouest algérien. Le diagnostic de ces maladies peut être fait grâce à l'analyse morphologique et infrarouge des calculs urinaires, Durant la période de notre stage (environ 4 mois), nous avons analysé plusieurs dizaines de calculs, mais nous n'avons diagnostiqué aucun patient souffrant d'une LUHM. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective à partir des dossiers (de 2005 à 2023) disponibles au niveau du laboratoire STEVA (Faculté des Sciences et Technologie), afin de déterminer la prévalence et l'incidence des LUHM d'une part, et d'autre part, collecter les caractéristiques des patients atteints de LUHM : âge, sexe, poids, la taille, consanguinité, antécédents familiaux, récurrence, nombre d'épisodes et composition des calculs.

1. Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints de cystinurie

1.1. Etude morphologique des calculs de cystine

La cystinurie est caractérisée par la formation de calculs de cystine que nous avons étudiés, qui correspondent au type Va selon la classification de (Daudon et al, 1993) (Figure 20). Ces calculs présentent une couleur jaunâtre et une surface rugueuse, rappelant des cristaux empilés ou des bonbons au miel. Leur structure interne est peu organisée, parfois cristalline, radiale et diffuse. Le deuxième calcul est de type Vb (figure 21), avec une surface lisse et microcristalline de couleur beige à brun-jaune. Sa section présente une structure finement concentrique cristalline avec un aspect polyédrique.



Figure 20 : Calculs de type Va (05 mars, 2023).



Figure 21 : calculs de type Vb (07 avrile, 2023).

Les calculs que nous avons classés en type Va (cystine pure) avaient la morphologie décrite ci-après, selon la classification française de l'équipe du Dr M. Daudon : Ces calculs sont sphériques ou ovoïdes, de couleur jaune clair, avec une surface finement grenue. Dans la classification française. Ces calculs sont de forme sphérique ou ovoïde, de couleur jaune clair, et leur surface présente une texture granuleuse fine. Ceux de type Vb sont moins fréquents et se caractérisent par une surface uniforme, lisse ou légèrement rugueuse, avec une structure microcristalline de couleur beige à brun-jaune, plus ou moins foncée. Ces calculs sont généralement multiples et se trouvent souvent confinés anatomiquement. En section, on observe une structure microcristalline concentrique fine de couleur beige à la périphérie, entourant un centre compact et inorganisé de couleur cristalline brun-jaune (**Daudon et al, 2012**).

Radiologiquement, du fait de la présence de soufre (PM = 32) dans la molécule, les calculs cystiniques sont non pas radio-transparents mais faiblement radio-opaques, avec des contours lisses, émoussés, « en tache de bougie », leur opacité étant moindre que celle des vertèbres adjacentes (**Daudon et al, 2012**). La détermination de la morphologie d'un calcul est une étape très importante dans le diagnostic du type de lithiase, afin de mettre en place le traitement adéquat.

1.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge

La (figure 22) présente le spectre infrarouge d'un calcul de type Va, il est caractérisé par les pics à 540 et à 846cm-1.

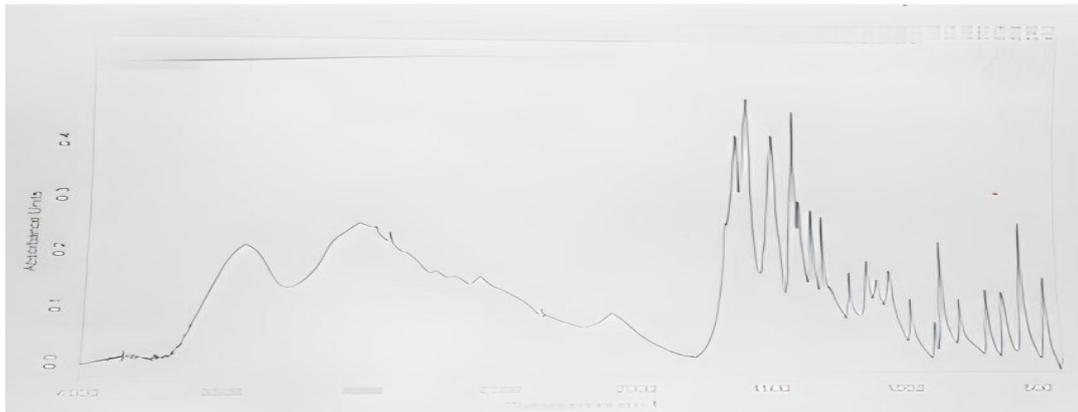


Figure 22 :Le spectre infrarouge d'un calcul de cystine.

Afin d'assurer la fiabilité de l'identification des composants du calcul, il est essentiel de recourir à une méthode physique telle que la spectrophotométrie infrarouge. Nous avons réalisé des spectres qui ont ensuite été comparés au spectre de référence (voir figure 23). L'interprétation des spectres infrarouges repose généralement sur la détection de pics d'absorption et la présence de structures secondaires sur les côtés d'un pic (**Daudon et al, 2012**).

Les spectres obtenus que nous avons avaient des pics identiques ce qui nous a permis de confirmer la composition et donc la pathologie.

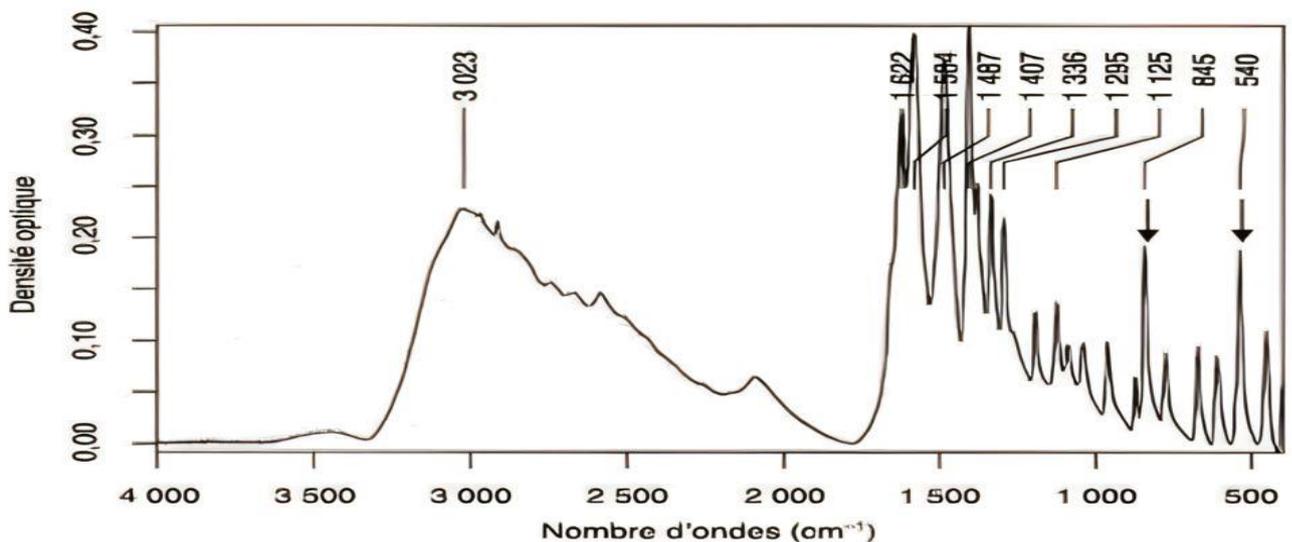


Figure 23 : Spectre infrarouge référentielle de cystine (**Daudon et al, 2012**)

2. Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints d'HOP

2.1. Etude morphologique des calculs

Le calcul qui caractérise l'HOP est de type Ic (Figure 24). La section montre une structure inorganisée, caractéristique de ce type selon la classification de (Daudon et al, 1993).



Figure 24 : Calcul de type Ic, vu au Stéréomicroscope (Abbassene, 2019).

Le calcul de type Ic est caractérisé par une surface bourgeonnante, et par une section finement granuleuse et peu organisée, de couleur claire, crème à brun-jaune clair (Daudon et al, 2012). Les calculs que nous avons classés en type Ic avaient cette même morphologie.

2.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge

La figure 25 présente le spectre infrarouge d'un calcul de type I. Il est caractérisé par les pics indiqués par des flèches sur la figure ci-dessous.

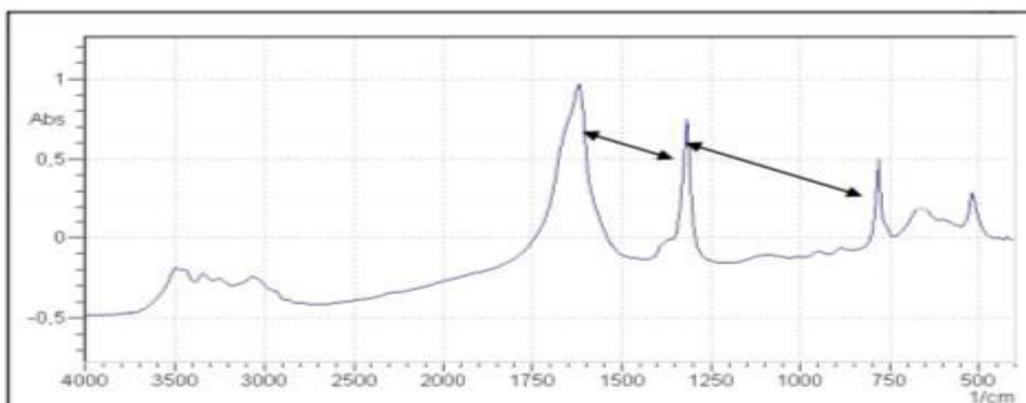


Figure 25 : Spectre infrarouge d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).

La (figure 26) montre un spectre de whew de référence caractérisé par la présence des pics d'absorption notamment à 1619 cm⁻¹, à 1316 cm⁻¹ et à 781 cm⁻¹. L'interprétation des spectres infrarouge repose généralement sur le repérage de pics d'absorption et sur la présence d'épaulements présents sur les côtés d'un pic (Daudon et al, 2012).

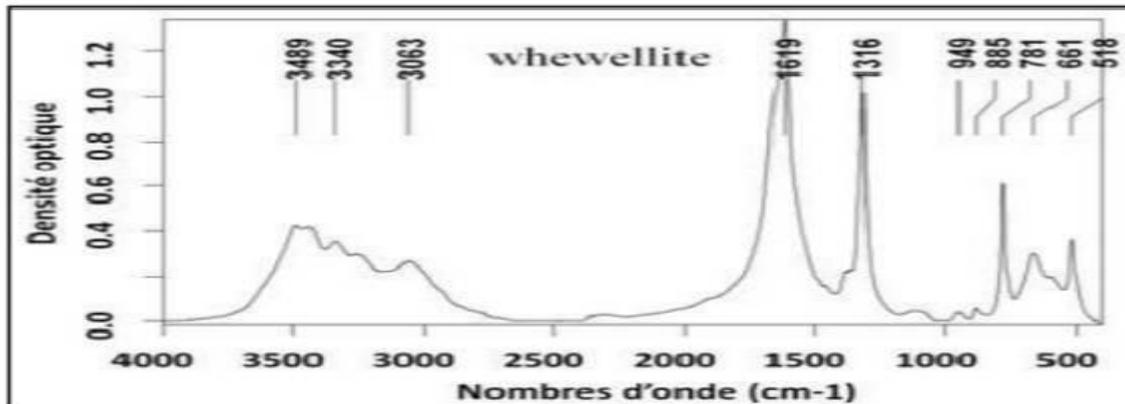


Figure 26 : Spectre infrarouge référentielle d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) (Daudon et al, 2012).

3. Etude rétrospective des lithiases urinaires héréditaire monogéniques (LUHM)

3.1. Prévalence des LUHM

Notre étude rétrospective a permis de dégager 38 patients à partir des dossiers consultés et qui sont atteints de LUHM, sur un total de 2235 cas de lithiase urinaire. Ce ci donne une prévalence (P) des malades LUHM de :

$$P = (38 / 2235) \times 100 = 1,62\%$$

Cette valeur est proche de celle rapportée en France par (Jungers et al, 2008) qui ont trouvé que 1,9 % des LU provenaient de patients atteints d'une maladie héréditaire monogénique. Ainsi, en Tunisie par (Saihi et al, 2018) ont rapporté 32 patients atteints de LU héréditaires de l'adulte. Dans les pays industrialisés, il est admis qu'une proportion plus élevée des calculs de l'enfant, comparativement à l'adulte, résulte de maladies génétiques (cystinurie congénitale, hyperoxalurie primaire, acidose tubulaire distale, xanthinurie familiale, déficit en adénine phosphoribosyltransférase) (Daudon et al, 2004).

Parmi les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques, il y'avait 25 cas de cystinurie (65,8%), 10 cas d'hyperoxalurie primitive (HOP) (10%), 2 cas de xanthinurie (5%) et 1 seul cas de 2-8-Dihydroxyadéninurie (2,6%) (Tableau 5 et figure 27)

Tableaux 05 : Maladies lithiasiques héréditaires monogéniques (LUHM) recensées entre 2005 et 2023.

Maladie lithiasique héréditaire	Nombre de cas	Pourcentage %
Cystinurie	25	65,8
Hyperoxalurie primitive (HOP)	10	26 ,3
Xanthinurie	2	5 ,3
2-8-Didydroxyadénineurie (2-8-DHA)	1	2,6
Total	38	100

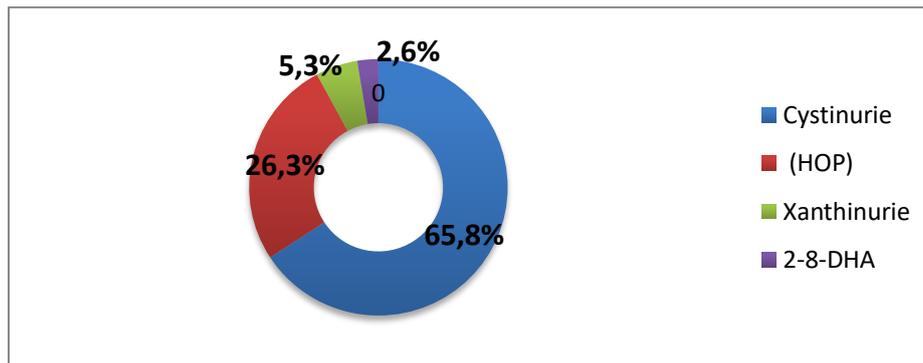


Figure 27 : Répartition des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques (LUHM).

En Tunisie, les lithiases héréditaires étaient dominées par la cystinurie objectivée dans 52 % des cas suivie par l'HOP type 1 dans 30 % des cas puis les anomalies tubulaires rénales dans 18 % des cas (**Kaaroud et al, 2019**).

Cette répartition semble différente de celle décrite par le laboratoire CRISTAL en France. En effet, la cystinurie était également la cause majoritaire notée dans 84 % des cas, mais l'HOP est retrouvée dans seulement 5 % des cas (**Jungers et al, 2008**).

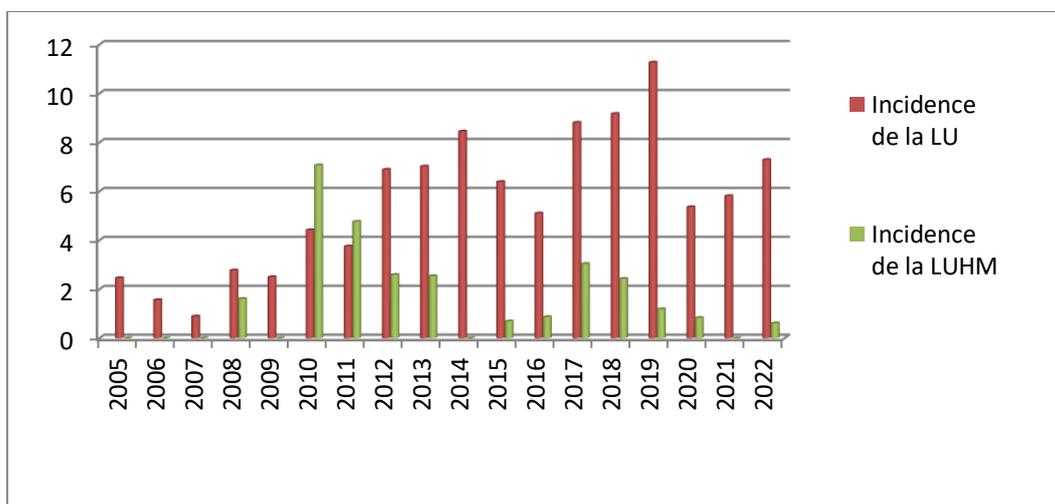
3.2. Incidence de la LUHM

Le tableau N°06 et la figure N°28 montrent l'incidence de la lithiase urinaire et des lithiases héréditaires monogéniques de 2005 à 2022.

Tableau 06 : Incidence des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques de 2005 à 2022.

Année	Nombre de LU	Incidence de la LU (%)	Nombre de cas LUHM	Incidence des LUHM (%) Par rapport à la LU
2005	55	2,46	0	0
2006	35	1,56	0	0
2007	20	0,89	0	0
2008	62	2,77	1	1,61
2009	56	2,5	0	0
2010	99	4,42	7	7,07
2011	84	3,75	4	4,76
2012	154	6,89	4	2,59
2013	157	7,02	4	2,54
2014	189	8,45	0	0
2015	143	6,39	1	0,69
2016	114	5,10	1	0,87
2017	197	8,81	6	3,04
2018	205	9,17	5	2,43
2019	252	11,27	3	1,19
2020	120	5,36	1	0,83
2021	130	5,81	0	0
2022	163	7,29	1	0,61
Totale LU / LUHM	2235	100	38	28,23

LU : Lthiase urinaire ; **LUHM** : Lithiase urinaires héréditaires monogéniques

**Figure 28** : Incidence des LU et des LUHM de 2005 à 2022.

3.3. Sex-ratio des LUHM

Les résultats montrent que sur les 38 patients atteints de LUHM il y avait 17 femmes, tandis que les hommes représentaient 21 patients, donnant une sex-ratio H/F de 1,2 (Tableau 07).

Tableau 07 : Répartition des patients atteints de LUHM selon le sexe

	Fréquence	Pourcentage %
Femme	17	44
Homme	21	55
Total	38	100

La littérature rapporte que cette affection touche indifféremment les deux sexes (**Daudon et al, 2012**) puisqu'il s'agit d'une anomalie autosomique donc non liée au sexe. En Tunisie sur un période de 10 ans allant de 2008 à 2018, il à été rapporté 60 cas de lithiase urinaires héréditaires, 35 hommes et de 25 femmes avec une sex-ratio H/F de 1,4. La prévalence plus élevée de la pathologie lithiasique non héréditaire chez les hommes est expliqué par l'action des hormones sexuelles sur certains facteurs de risques lithogènes (**Kato et al, 2005**).

3.4. Age des patients atteints de LUHM

Les résultats montrent que l'âge des patients atteints de LUHM variait de 8mois à 63 ans, avec une moyenne de $24,2 \pm 18$ ans. Le (tableau 08 et la figure 29) montrent et que 40% des patients avaient moins de 20 ans et 13% entre 20 et 30 ans, 27% entre 30 et 40 ans et 10% entre 40 et 50 ans, 8% plus et égal à 50 ans.

Tableau 08 : Classe d'âge des malades atteints de LUHM.

	Classe d'âge	Pourcentage
	<20	40
	20-30	13
	30-40	27
	40-50	10
	≥ 50ans	8
Total	/	100

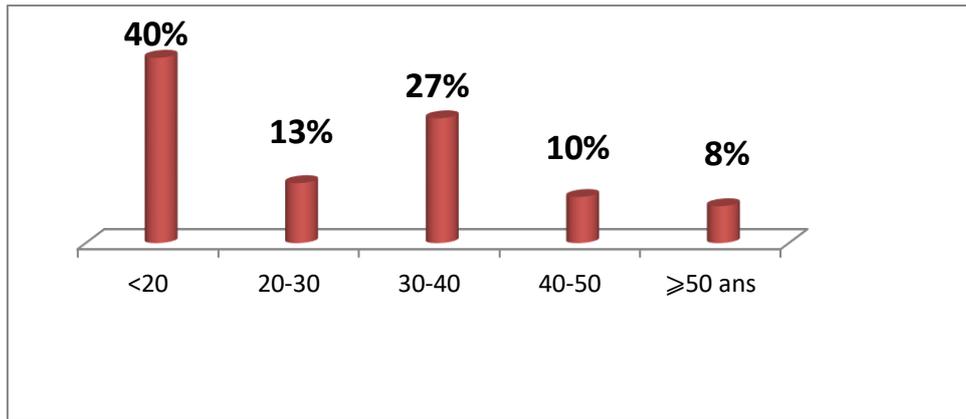


Figure 29 : Répartition des atteints de LUHM en fonction de classe d'âge.

Donc, la tranche d'âge la plus touchée est celle des moins de 20 ans, et la moins touchée celle des 50 ans et plus très jeune âge lors de l'apparition de la maladie lithiasique suggère très fortement l'existence d'une maladie héréditaire et doit conduire à une enquête familiale très précise (Lopez et Hoppe, 2010).

3.5. Nombre d'épisodes chez les patients atteints de LUHM

La survenue d'un second épisode lithiasique est considérée comme une récurrence. Parmi les 38 patients atteints de lithiase urinaire monogénique de notre série, 42% avaient eu un seul épisode et 57% avaient eu deux ou plusieurs d'épisodes (tableau 09).

Tableau 09 : Nombre d'épisodes lithiasiques chez les patients atteints de LUHM.

	Nombre épisode	Pourcentage %
	1	42
	2	37
	≥3	20
Totale	/	100

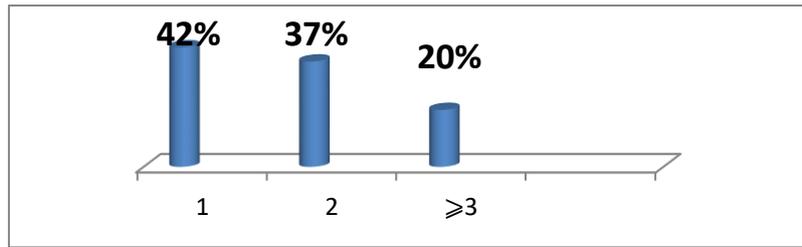


Figure 30 : Répartition des patients atteints de LUHM en fonction du nombre d'épisodes.

Il y'a d'importants problèmes d'évaluation du taux de récurrence chez les patients atteints d'une LU avec des calculs multiples. En effet, ils peuvent émettre des calculs à intervalles de temps plus ou moins longs, ce qui engendre des surestimations du nombre d'épisodes lithiasiques (Ahlstrand et Tiselius, 1990).

3.6. Sièges des LUHM

Les résultats montrent que la localisation anatomique des calculs était comme suit : 58,1% étaient localisés au niveau des reins, 9% dans les uretères et 3% dans la vessie, tandis que 29% présentaient des localisations multiples (Tableau 10 figure 34)).

Tableau 10 : Sièges des calculs chez les patients atteints LUHM.

	Siège	Pourcentage%
Total	Reins	58,1
	Uretères	9
	Vessie	3
	Multiples	29
	/	100

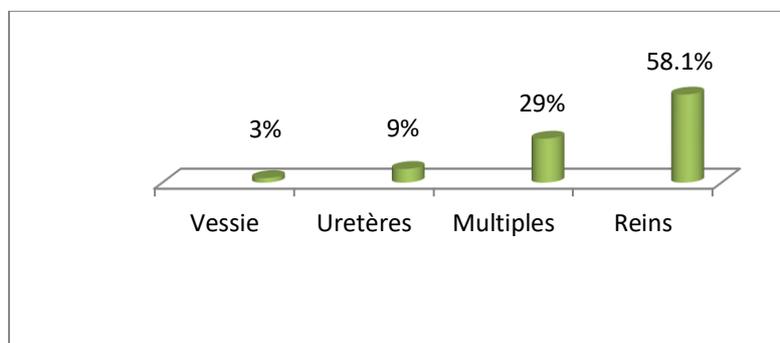


Figure 31 : Répartition des LUHM en fonction de siège.

L'immense majorité des calculs se forme dans les reins et une partie d'entre eux peut ensuite descendre dans l'uretère avant de s'expulser par les voies naturelles (**Daudon et al,2008**).La localisation vésicale des calculs est rare dans les pays industrialisés (**Traxer et al, 2008**).Le calcul vésical est lié à la stase des urines en raison d'un obstacle prostatique, d'un diverticule vésical ou d'un dysfonctionnement neurologique (**Traxer, 2011**).

4. La Cystinurie

La cystinurie est une maladie lithiasique héréditaire à transmission autosomique récessive. C'est une affection due à des mutations dans les gènes SLC3A1 et SLC7A9 responsables du transport rénal et intestinal de la cystéine et des acides aminés dibasiques : (arginine, lysine et ornithine) (**Daudon et al, 2012**).

Notre étude a permis de dégager 25 patients lithiasiques atteints de cystinurie, sur un total de 38cas de LUHM, ce qui donne une prévalence (P) de la cystinurie de :

$$P = (25/ 38) \times 100 = 65,79\%$$

La cystinurie est de loin, la plus fréquente des LUHM, elle puisqu'elle représente à elle seule près de 77% du totale des lithiases monogéniques (**Jungers et el, 2008**).

Nous présentons dans le tableau 7 les caractéristiques personnelles des patients cystinuriques : sexe, âge, IMC (indice de masse corporelle), récurrence (oui ou non), nombre d'épisode, histoire de consanguinité (oui ou non), antécédents familiaux (oui ou non), et composition de calculs (purs ou mixtes).

Tableau 11 : Caractéristiques des patients atteints de cystinurie (n=25).

Patients	Sexe	Age (ans)	IMC kg/m ²	Récidive	Nombre d'épisodes	Consanguinité	Antécédents familiaux	Composition des calculs
1	M	1	62.5	OUI	4	NON	OUI	Pure
2	F	20 mois	ND	ND	ND	ND	ND	Pure
3	F	37	21.89	NON	1	NON	OUI	Pure
4	M	33	ND	OUI	2	NON	NON	Mixte (cystine+Ia)
5	M	8	14.58	OUI	2	NON	NON	Pure
6	M	6	22.22	NON	1	NON	NON	Pure
7	M	34	ND	NON	1	OUI	OUI	Pure
8	F	ND	ND	ND	1	ND	ND	Pure
9	F	8	15.97	NON	1	NON	NON	Pure
10	F	1	15.62	OUI	2	NON	OUI	Pure
11	M	25	27.07	OUI	4	OUI	OUI	Pure
12	M	21	16.98	NON	1	NON	OUI	Pure
13	F	47	27.68	NON	1	OUI	NON	Pure
14	F	47	20.22	OUI	3	NON	NON	Mixte(cystine +Struvite)
15	F	3	ND	OUI	2	ND	ND	Pure
16	F	14	ND	OUI	2	NON	NON	Mixte(cystine +Ia)
17	M	35	27.33	OUI	2	NON	NON	Mixte (cystine + PACC)
18	F	30	29.41	OUI	2	OUI	NON	Pure
19	F	37	35.47	OUI	2	NON	OUI	Pure
20	F	9	12.65	OUI	2	NON	NON	Pure
21	F	36	24.82	OUI	3	NON	OUI	Mixte (cystine+ Struvite+Iia)
22	M	23	17.97	OUI	3	NON	NON	Pure
23	F	34	22,05	OUI	3	NON	OUI	Pure
24	M	24	22,87	OUI	2	OUI	OUI	Pure

M : masculin F : féminin ND : non déterminée. PACC : phosphate amorphe de calcium carbonaté.

4.1. Sex-ratio des patients atteints de cystinurie

La répartition en fonction du sexe a mis en évidence une prédominance féminine avec 56%, contre 44% de sexe masculin, donnant sex-ratio H /F de 0,8 alors que la littérature rapporte que cette affection touche indifféremment les deux sexes (**Daudon et al, 2012**), puisqu'il s'agit d'une anomalie autosomique et donc n'est non liée au sexe. Cette maladie

lithiasique touche plus les sujets masculins dans certaines études (**Halimet al, 2012**). Ainsi, en Tunisie, il à été rapporté une sex-ratio H/F de 1,58 (**Kaaroud et al, 2019**).

4.2. Age

Les résultats montrent que l'âge des 25 patients atteints de cystinurie variait de 1 à 47ans avec une moyenne de 22 ± 14 ans. Nous avons trouvé 30,4% de patients âge de 1-10 ans, 4,3% étaient âgés entre 10 et 20ans, ceux âgés entre 20-30ans représentaient 21,7 %, ceux âgés entre 30-40 représentaient 34,8% et ceux de plus de 40 ans 8,7% (figure 32).

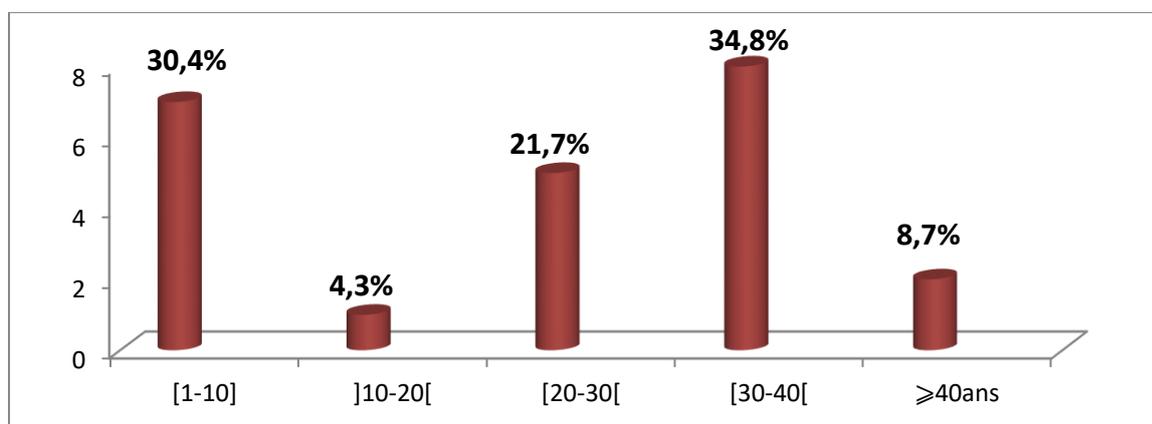


Figure 32 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des classes d'âge (ans).

La fréquence des patients à la quatrième décennie pourrait s'explique par l'absence de diagnostic précoce, car seule l'analyse du calcul urinaire peut aider le praticien dans l'identification du type de lithiase. Ainsi, la cystinurie peut se présenter dès les premières années de la vie, bien que le plus souvent elle ne se manifeste qu'au cours de la deuxième décennie ou même plus tard (**knoll et al, 2005**).

4.3. Consanguinité des patients atteints de cystinurie

La (figure 33) montre qu'il y a une histoire de consanguinité chez 22,73% des patients atteints de cystinurie.

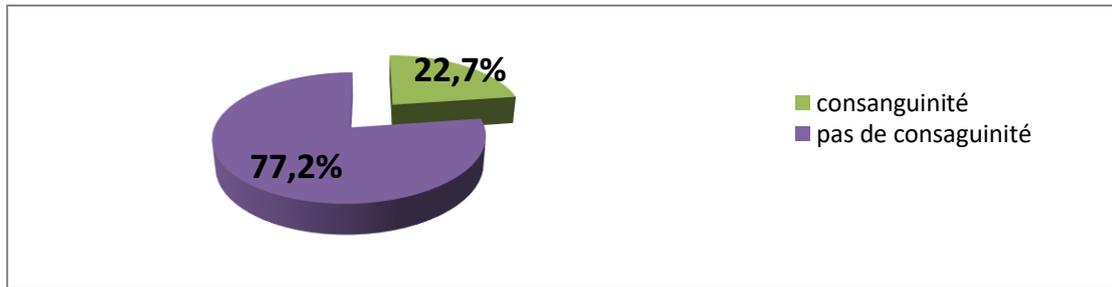


Figure 33 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la consanguinité

Il est important de noter que la consanguinité joue un rôle prédisposant à la cystinurie, étant donné que cette maladie est transmise selon un mode autosomique récessif (**Bouzidi et Daudon, 2007 ; Junger et al, 2008**).

4.4. Antécédent familiaux des patients atteints de cystinurie

La figure 34 montre que 45,45% des patients possédaient des antécédents familiaux de lithiase urinaire, mais on ignore s'il s'agissait de cystinurie ou d'un autre type de LU.

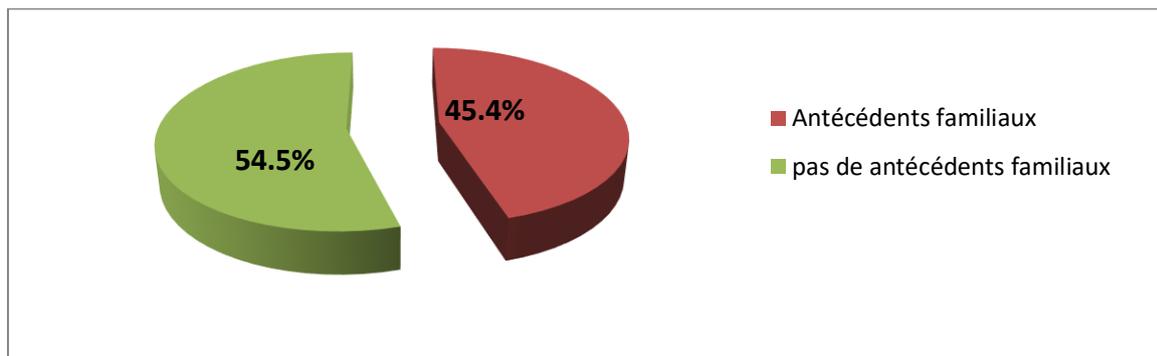


Figure 34 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des antécédents familiaux de LU.

Les antécédents familiaux sont le fait d'avoir au moins une personne dans la famille qui a déjà eu une LU. Il peut s'agir de l'un des parents ou des grands parents, d'un frère, d'une sœur, d'un oncle, d'une tante ou d'un cousin. Cet aux était de 50% chez les enfants (**Bouza et kharoubi, 2020**). En Libye, (**Halim et al, 2012**) ont rapporté l'existence d'antécédents familiaux de LU chez 100% des enfants atteints de cystinurie. Il a été rapporté que le risque relatif de formation de calculs chez les hommes qui avaient des antécédents familiaux était de 2,57 par rapport aux autres (**Curhan et al, 1997**). En outre, les patients ayant des antécédents familiaux positifs ont également un risque plus élevé de récurrence de la maladie.

4.5. Récidive

La (figure 35) montre qu'il y a une récurrence chez 65,2% des patients atteints de cystinurie.

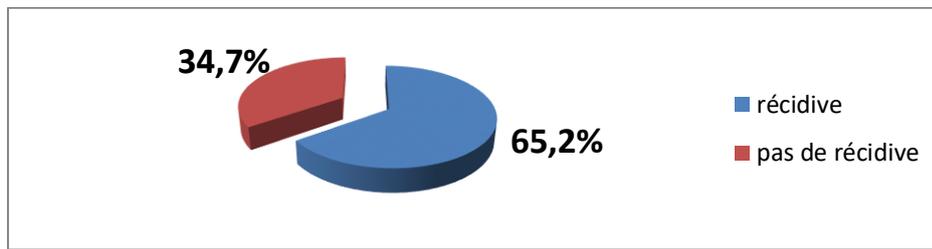


Figure 35 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de récurrence

La cystinurie, du fait de son caractère génétique, est une anomalie permanente, donc fortement récidivante. Dans une étude dans l'Ouest algérien il a été observé que les calculs les plus récidivants chez les enfants étaient ceux de cystine (Abbassene, 2019). Les patients ayant des antécédents familiaux ont également un risque plus élevé de récurrence lithiasique (Abbassene, 2019). En effet, ces patients souffrent d'une forme de lithiase sévère et très récidivante qui nécessite une prise en charge thérapeutique attentive et très prolongée pour éviter une atteinte rénale (Bouzidi et Daudon, 2007). Une étude portant sur 1 595 patients lithiasiques a montré que chez ceux qui avaient des antécédents familiaux, la maladie lithiasique commençait à un âge plus précoce et la fréquence des épisodes était plus élevée. De plus, l'intervalle de temps entre les récurrences était significativement plus court (Koyuncu et al, 2010). Un régime adéquat, avec alcalinisation des urines et apport faible en méthionine peut diminuer ou espacer les récurrences de façon significative chez les patients cystinuriques.

4.6. Composition des calculs chez les patients cystinuriques

La (figure 36) montre que 80% des calculs étaient purs et 20% étaient mixtes.

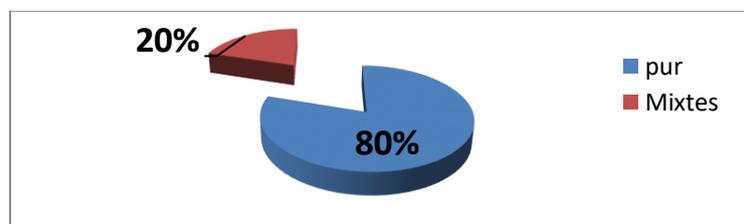


Figure 36 : Répartition des calculs en fonction de la composition.

Chez autres patients qui ont des calculs mixtes ces derniers se composent d'un mélange de différents types tels que l'acide urique, l'oxalate de calcium, le phosphate de calcium et

d'autre composant. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la formation de calculs rénaux mixtes, notamment les facteurs alimentaires, les facteurs environnementaux ou facteur climatiques. Ainsi, le type Ia, oxalate de calcium monohydraté (whewillite) témoigne de l'existence de l'hyperxalurie intermittente à modérée, et le type IIa, d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite) montre que le patient souffre d'une hypercalciurie intermittente à modérée.

Le type IVc (struvite), montre que le patient souffre en plus de la cystinurie, d'une infection de l'arbre urinaire par des germes uréasiques. Enfin, la présence de phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC) témoigne d'une infection urinaire à germes non uréasiques.

Connaitre la composition d'un calcul est essentiel ; cela influence non seulement le traitement de la lithiase, mais également le risque de récurrence et permet de déterminer la prise en charge des patients à long terme.

En l'absence de traitement étiologique capable d'agir sur le défaut de réabsorption tubulaire de la cystine, le traitement palliatif vise à amener la concentration urinaire de cystine libre et le pH urinaire à un niveau permettant la solubilisation de la cystine excrétée dans les urines (**Chillaron et al, 2010 ; Tiselius, 2010**). Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines (**Daudon et al, 2008**).

5. L' hyperoxalurie primitive (HOP)

L'hyperoxalurie primaire (HOP) est une maladie lithiasique héréditaire à transmission autosomique récessive. C'est une affection rare, due à des mutations dans le gène AGXT, responsables de l'accumulation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'organisme, au niveau de différents tissus, particulièrement le parenchyme rénal et le tissu osseux (**Danpure, Jennings, 1987**).

Notre étude rétrospective a permis de dégager 10 patients lithiasiques atteints d'HOP sur un total de 38 LUHM d'origine héréditaire, ce qui donne une prévalence (P) :

$$P = (10 / 38) \times 100 = 26,31\%$$

Nous présentons dans le (tableau 12) les caractéristiques personnelles de ces patients : sexe, âge, IMC, récurrence (oui ou non), nombre d'épisodes, histoire de consanguinité (oui ou non), antécédents familiaux (oui ou non), et composition des calculs pur ou mixtes.

Tableau 12 : Caractéristiques des 10 patients atteints de hyperoxalurie primitive HOP (n=10).

Patients	Sexe	Age	IMC Kg/m ²	Récurrence	Nombre d'épisodes	Consanguinité	Antécédent Familiaux	Composition Des calculs
1	M	46	31.64	NON	1	NON	OUI	Mixtes (Ic + Ia+IIa)
2	M	63	ND	ND	ND	ND	ND	Mixtes (Ic+IVc)
3	F	34	26.74	NON	1	NON	OUI	Mixtes (Ic+Ia)
4	M	8mois	ND	NON	2	NON	OUI	Mixtes (Ic+Ia)
5	F	5	13.95	OUI	1	NON	OUI	Mixtes (Ic+Ia+IIa)
6	F	4	ND	OUI	2	NON	OUI	Purs
7	M	53	25.49	OUI	1	NON	NON	Mixtes (Ic+Ia+Id+IVc)
8	F	48	26.44	OUI	2	OUI	OUI	Mixtes (Ic+Ia+Iva)
9	F	8	ND	NON	1	NON	NON	Mixtes (Ic+IIa+Iva)
10	F	57	25.95	NON	1	OUI	NON	Purs

M : malle, **F** : femme, **ND** : non déterminé, **Calculs purs** : types Ic seul, **Calculs mixtes** : type Ic mélangés avec d'autres types.

5.1. Sex-ratio des patients atteints d'HOP

La répartition en fonction du sexe a mis en évidence une prédominance féminine avec 60%, contre 40% de sexe masculine, donnant un sex-ratio H/F de 0,66. La littérature rapporte que l'HOP affecte les deux sexes sans discrimination (**Daundon et al ,2012**), car il s'agit d'une anomalie autosomique (non liée au sexe). Certaines études ont néanmoins observé une prédominance d'un sexe par rapport à l'autre comme l'étude **d'Ait Oumar et al, (1997)**, qui a rapporté une sex-ratio de 5/1 avec prédominance masculine (Tableau 13).

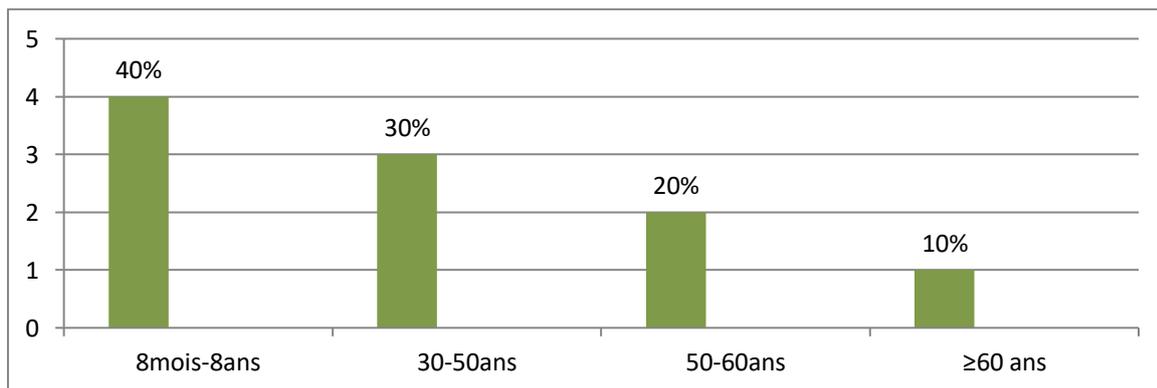
En Belgique, **Leflot et al, 2017** rapportent le cas de trois enfants atteints d'HOP, ayant bénéficié d'un diagnostic et d'un traitement médical précoces, en association avec un investissement parental idéal. Les premières années, le traitement est optimal, mais en grandissant, les enfants peuvent s'opposer aux mesures physiquement et psychologiquement très contraignantes (**Leflot et al, 2017**).

Tableau 13 : Fréquence du sex-ratio chez les patients atteints d'HOP.

Etude	Sex-ratio H/F	prédominance
Palestine (Abumwais, 2014)	0,63	Féminine (légère)
Maroc (Aoussaf, 2014)	1,11	Masculine (légère)
Ouest algérien (Zaoui, 2019)	2,14	Masculine
Notre étude	0,66	Féminine (légère)

5.2. Age des patients atteints d'HOP

L'âge des patients atteints d'HOP variait de 8 mois à 63 ans avec une moyenne de 31 ± 24 ans. Les résultats montrent que 40 % des 10 patients atteints d'HOP étaient âgés entre 8 mois et 8 ans, ceux âgés entre 30 à 50 ans représentaient 30%, ceux âgés entre 50 à 60 ans représentaient 20% et ceux de plus de 60 ans représentaient 10% (Figure 37).

**Figure 37** : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des classes d'âge.

On remarque que la prévalence de cette pathologie diminue avec l'âge. Dans la littérature, il a été rapporté que l'HOP est essentiellement une maladie des jeunes enfants (**Berbey et al, 2000**), et qu'une minorité des cas ne sont connus qu'à l'âge adulte (**Cochant et al, 2017**).

Les premières manifestations surviennent habituellement avant l'âge de cinq ans (tableau 14) dans 50 % des cas et même au cours de la première année de vie chez 30 % des enfants atteints (**Aoussaf, 2014**). En Tunisie, une hyperoxalurie primaire a été retrouvée chez sept enfants. Le diagnostic a été apporté par l'analyse du calcul (type morphologique Ic), les explorations biologiques et radiologiques. Cette affection héréditaire, rare en Europe, représente 13,5% des étiologies de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant en Tunisie

(Kammoun et al, 1997 ; Barbey et al, 2004 ; Daudon et al, 2004). En France, il a été rapporté que 40 % des patients atteints de cette maladie avaient 40 ans (Cochat et al, 2017). Une autre étude rapporte 6 cas, dont l'âge variait de 2 à 12 ans, avec une moyenne de 6,5ans (Ait ouamar et al, 1997). Dans 50 % des cas , la maladie se déclare vers l'âge de 5ans (Sarica, 2008) , et se caractérise par une lithiase de whewellite de type Ic selon la classification de Daudon (Daudon et al, 1993).

Tableau 14 : Répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes de l'HOP (%).

Pays	N	Age			
		≤1an	1 –5ans	5-16ans	>16ans
Tunisie (Chemlietal,2007)	15	40	20	40	00
Maroc (Aoussaf ,2014)	19	30	20	50	00

N : nombre de cas de chaque étude.

5.3. Consanguinité

La (figure 38) montre qu'il y a une histoire de consanguinité chez 22,22% des patients atteints d'HOP.

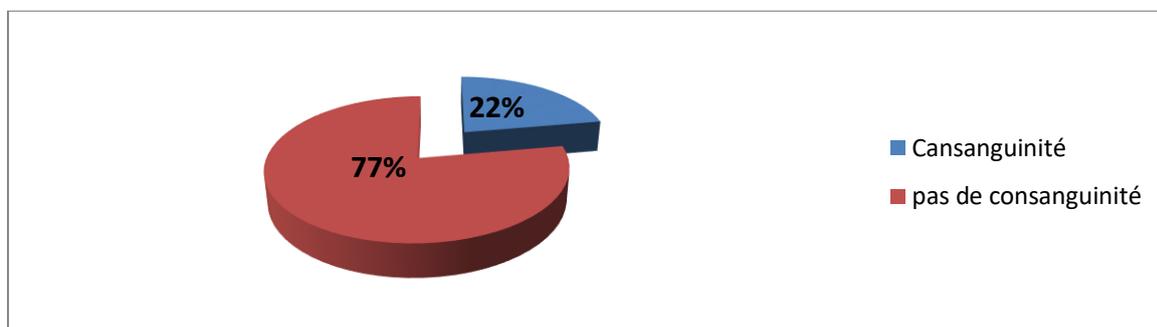


Figure 38 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la consanguinité

L'hyperoxalurie primaire, maladie héréditaire aboutissant à l'insuffisance rénale terminale, doit toujours être suspectée, surtout dans les populations à forte consanguinité (Gagnadoux, 2004). L'étude française réalisée sur 78 cas d'HOP durant la période s'étalant de 1986 à 1996 par (Cochat et al, 1999) ont noté un fort taux de consanguinité chez les patients d'origine maghrébine (76 %). La fréquence de la consanguinité dans les séries étudiées est très élevée,

telle qu'en Palestine, avec 100%, car tous les patients provenaient d'une même tribu (Tableau 15).

Tableau 15 : Fréquence de la consanguinité des patients atteints d'HOP.

Pays	Nombre de patient	Taux de consanguinité%
France (Cochat et al, 2013)	78	76
Maroc (Aoussef, 2014)	19	42,1
Palestine (Abumzais, 2014)	18	100
Ouest algérien (Zaoui, 2019)	22	23,5
Notre étude	10	22

5.4. Antécédents familiaux des patients atteints d'HOP

La (figure 39) montre que 66,6% des patients possédaient des antécédents familiaux de lithiase urinaire. Malheureusement, la nature des lithiases n'a pas pu être identifiée dans ces familles.

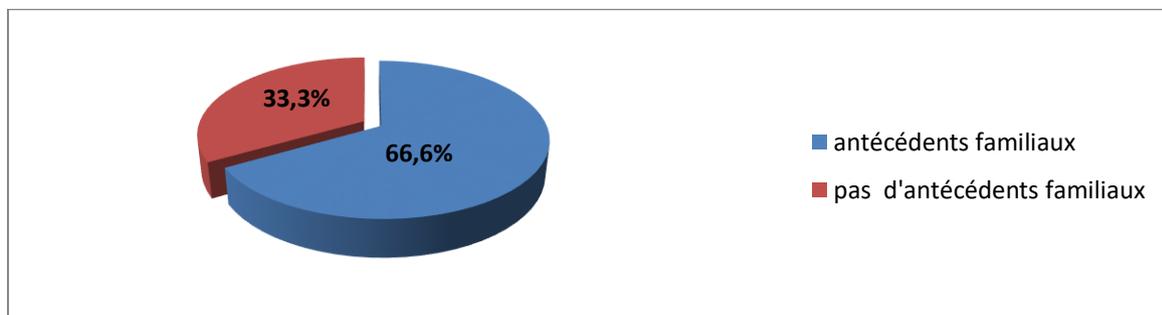


Figure 39 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des antécédents familiaux.

Le risque de Lithiase est deux fois plus élevé chez les individus ayant des antécédents familiaux de la maladie lithiasiques (Curhan et al, 1997). En Palestine, une étude réalisée sur 18 enfants atteints d'HOP et provenant d'une même tribu, a montré qu'il y avait 2 à 3 membres de la famille qui étaient également touchés (Abumwais, 2014). Dans d'autres études, il a été rapporté des antécédents familiaux avec des taux de 36,8% (Aoussef, 2014). Au cours de l'étude de (Abbassene, 2019) identifié le cas de deux sœurs atteintes d'HOP à été rapporté. Leur père, qui est hétérozygote, a connu des épisodes lithiasiques, tandis que leur mère est hétérozygote asymptomatique. Deux de leurs cinq enfants sont également atteints

d'HOP, ce qui représente une proportion de 25%. L'HOP est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, où un quart des enfants issus de parents hétérozygotes sont touchés. L'analyse des calculs urinaires du père a révélé une hyperoxalurie intermittente (calcul de type Ia) et une infection urinaire (calcul de type IVc). L'étude de la cristallurie du père a montré la présence de cristaux de oxalate de calcium monohydraté (wew) témoigne de l'existence d'une hyperoxalurie intermittente à modérée, de oxalate de calcium dihydraté (wed) témoigne de l'existence d'une hypercalciurie intermittente à modérée. L'existence d'une histoire familiale positive pourrait fournir des informations précieuses aux praticiens, concernant l'apparition aussi que la gravité de la maladie (Koyuncu et al ,2010)

5.5. Récidive

La figure 40 montre qu'il y' avait une récurrence chez 44,4% des patients atteints d'HOP.

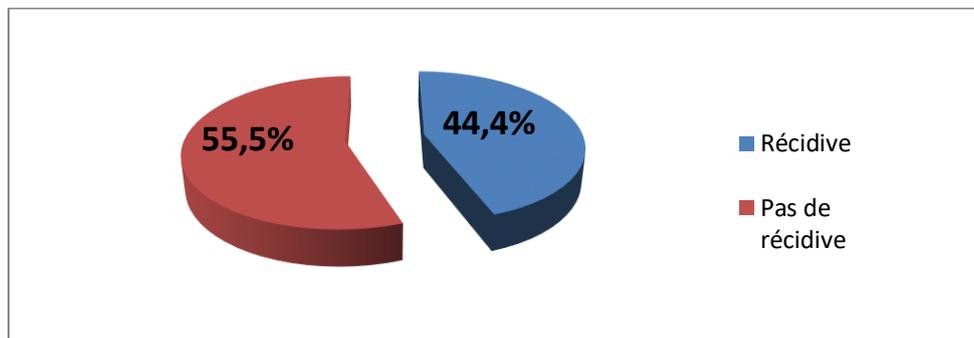


Figure 40 : Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la récurrence

L'hyperoxalurie primitive (HOP), du fait de son caractère génétique, est une anomalie permanente, donc fortement récidivante. En Palestine, une étude portant sur 14 enfants atteints d'HOP rapporte un taux de mortalité de 61,1%. Les décès étaient survenus soit au cours de traitement par dialyse, soit au cours d'opérations de transplantation hépatique ou hépato-rénales (Abumwais, 2014).

5.6. Composition des calculs

La (figure 41) montre que 10% des calculs étaient purs (type Ic seulement) et 90% étaient mixtes c'est -à-dire, mélangés à d'autres types de calcul.

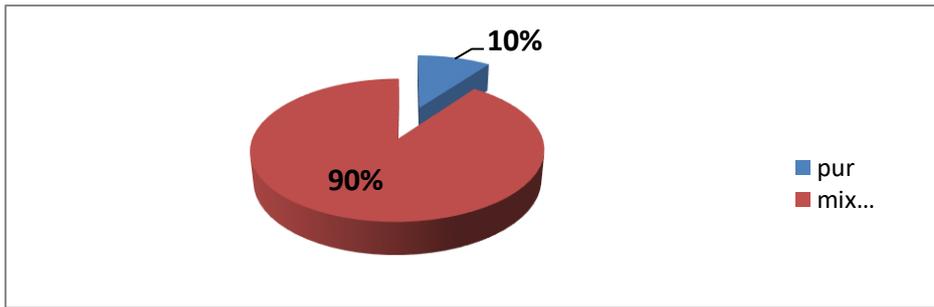


Figure 41 : Répartition des calculs en fonction de la composition

Les calculs mixtes étaient en mélange avec un ou plusieurs des types suivants : Ia, Ib, IIa, IIb, IV, IVb et IVc (Tableau 16).

Tableau 16 : Types de calculs en mélange avec le type Ic.

N°calcul	Types en mélange avec le type Ic					
	Ia	IIa	IIIa	Id	IVa	IVc
1	×		×			
2						×
3	×					
4	×					
5	×	×				
6	×			×		×
7	×				×	
8		×			×	
9	×					

Ia et IIa : oxalate de calcium, respectivement monohydraté et dihydraté

IIIa : acide urique anhydre ; **IVa :** carbapatite ; **IVc :** struvite

Id : oxalate de calcium monohydraté

Les patients ayant des calculs purs, sont atteints seulement l'HOP. **Daudon et al (2004)** rapportent que les calculs Ic sont composés à plus de 95% d'oxalate de calcium (CaOx) monohydraté. Chez les autres patients qui ont des calculs mixtes, il y'a existence d'autres anomalies métaboliques. Ainsi, le type Ia composé d'oxalate de calcium monohydraté (wew) témoigne de l'existence d'une hyperxalurie intermittente à modérée, et le type IIa composé d'oxalate de calcium dihydraté (wed) montre que le patient souffre d'une hypercalciurie intermittente à modérée. Le type Id (wew) montre que le patient souffre qu'il a des calculs multiples avec confinement anatomique. Le type IIIa composé d'acide urique

anhydre et sont plutôt des calculs de stase, d'où leur association fréquente à un adénome prostatique. Le type IVa composé de Carbapatite montre que le patient souffre en plus de l'HOP et ou d'une hypercalciurie d'une infection des voies urinaires à germes uréasiques. Enfin, le type IVc (Struvite), montre que le patient souffre d'une infection de l'arbre urinaire par des germes uréasiques (**Daudon et al, 1993**).

A l'heure actuelle, il n'existe pas traitement curatif. L'efficacité du traitement dépend de la présentation de la maladie, mais surtout lors du diagnostic. Dans l'objectif de ralentir la progression de l'HOP, le traitement conservateur peut être envisagé, il doit être entrepris le plus rapidement possible. Le but est d'augmenter en permanence la solubilité de l'oxalate de calcium et de réduire la production d'oxalate, ce qui impose une observance sans faille. Il repose essentiellement sur une hyperhydratation d'environ 3 litres/m²/j aussi bien le jour que la nuit. Il faut également inhiber la cristallisation par la prise de citrate de potassium de 100 à 150 mg/kg/j. Afin de tenter de réduire la production d'oxalate, on a recours à un traitement par la pyridoxine, qui est un cofacteur de la alanine -glyoxylate aminotransférase (AGT) (doses croissantes de 5 à 20 mg/kg). Une diminution de l'oxalurie d'au moins 30 % est nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement (**Leumann et Hoppe, 2001**).

6. La xanthinurie

La xanthinurie est une maladie héréditaire rare transmise selon le mode autosomique récessif, résultant d'un déficit homozygote en xanthine déshydrogénase (XDH) (**Raivio et al, 2001**). La xanthine oxydoréductase (XOR) est le produit d'un seul gène (**Kurosaki et al, 1996**) qui est situé sur le bras court du chromosome 2p22 (**Berry et Hare, 2004**).

Notre étude rétrospective à permis de dégager 2 patients lithiasiques atteints de xanthinurie sur un totale de 38 cas de lithiase urinaire d'origine héréditaire, ce qui donne une prévalence (P) de :

$$P = (2 / 38) \times 100 = 5,3\%$$

Nous présentons dans le (tableau 17) les caractéristiques personnelles des patients : genre, âge, IMC (kg/m²), nombre d'épisodes, récurrence (oui ou non), histoire de consanguinité (oui ou non), antécédents familiaux (oui ou non), composition des calculs (purs ou mixtes).

Tableau 17 : Caractéristiques des patients atteints de xanthinurie (n=2).

patients	sexe	Age (ans)	IMC kg /m ²	récidive	Nombre d'épisodes	consanguinité	Antécédents familiaux	Composition des calculs
1	F	5	11,11	Non	1	Oui	Non	Mixtes (xanthine +IIa+Ia)
2	M	35	24,50	Non	1	Non	Non	Purs (xanthine)

F : Féminin **M** : Masculin

La sex-ratio H/F est égale à 1 dans notre étude, ce qui est logique, étant donné qu'il s'agit d'une pathologie héréditaire autosomique. Le premier cas concerne une fillette de cinq ans. Son indice de masse corporelle (IMC) est de 11,11kg/m², elle présente une histoire de la consanguinité (50%), ce qui nous amène à dire que le fort taux de consanguinité engendre des anomalies métaboliques familiales ou génétiques (**Gagnadoux, 2004**). Ainsi, la consanguinité peut favoriser l'apparition de maladies d'origine héréditaire, notamment celles à transmission récessive. Cette patiente n'a pas d'antécédents familiaux. Son calcul est caractérisé par une composition mixtes xanthine + type Ia (dont l'étiologie est une hyperoxalurie), qui est clairement un facteur de risque important dans la formation de calculs (**Sakhaee, 2009**). Son calcul est également composé du type IIa qui est due à une hypercalciurie, c'est l'anomalie métabolique la plus fréquente chez les enfants ayant des lithiases qui ne sont ni d'origine infectieuses ni d'origine anatomique (**La manna et al, 1998**). Le deuxième cas est un homme âgé de 35ans chez qui la maladie apparaît à cet âge en raison de l'absence de symptômes diagnostiques plus tôt. Il a un IMC 24,50 de kg/m², n'a ni histoire de consanguinité ni des antécédents familiaux et aucune récidive. En ce qui concerne ses calculs, ils sont de composition pure. Des calculs de xanthine se forment chez environ un tiers des homozygotes, le plus souvent dès l'enfance. Leur spectre est spécifique. Le diagnostic biochimique sur la mise en évidence d'une hypo-uricémie profonde (< 60 pmol/l) associée à une hypo-uricurie marquée, l'acide urique étant remplacé par une excrétion élevée de xanthine. La constatation d'une hypo-uricémie est la circonstance révélatrice habituelle de la maladie, qui peut également se traduire par des arthralgies, des myalgies ou un ulcère duodénal dus au dépôt de cristaux de xanthine dans différents tissus mais la maladie est essentiellement bénigne et ne conduit que rarement à l'IRT. Le traitement repose sur l'hyperdiurèse et l'alcalinisation des urines, la xanthine étant deux fois plus soluble à pH 7 qu'à pH 5 (**Daudon et al, 2012**).

7. La 2-8 -Dihydroxyadénine (2-8-DHA)

La lithiase de 2-8-DHA est une condition médicale grave qui est causée par une maladie génétique appelée la 2,8-dihydroxyadéninurie, qui est transmise de manière autosomique récessive. Cette maladie est due au déficit en adénine phosphoribosyl transférase (APRT), qui entraîne une infiltration cristalline du parenchyme rénal et est responsable de la formation de calculs rénaux (Daudon et al, 2012).

Le déficit de l'APRT, enzyme qui convertit l'adénine en adenosine, entraîne l'accumulation d'adénine qui est alors oxydée sous l'effet de la xanthine oxydase en ou 2,8-DHA (Cartier et al, 1974). Ce métabolite, très peu soluble, cristallise dans les tubes rénaux et dans le parenchyme rénal menant à la formation de calculs urinaires (Bouzidi et al, 2007).

Notre étude rétrospective a permis de dégager 1 patient lithiasique âgé de huit (08) mois atteints de 2-8 -DHA sur un total de 38 cas d'origine héréditaire, ce qui donne une prévalence (P) de :

$$P = (1 / 38) \times 100 = 2,6 \%$$

Nous présentent dans le (tableau 18) les caractéristiques personnelles des ce patient : sexe, âge, IMC (Kg /m²), récurrence (oui ou non), nombre d'épisode, histoire de consanguinité (oui ou non), antécédents familiaux (oui ou non), et composition des calculs pur ou mixtes

Tableau 18 : Caractéristiques de la patients atteinte de 2-8 – DHA.

sexe	Age	IMC Kg/m ²	récidive	Nombre d'épisodes	consanguinité	Antécédent familial	Composition des calculs
F	8mois	ND	NON	1	NON	NON	Pur

F : Femme

ND : non déterminer

on a montré que la prévalence de cette pathologie 2,6%. Pour la population Caucasienne, la prévalence est estimée entre 1/50 000 et 1/100 000, 1/27 000 pour la population japonaise et > 1/15 000 pour la population islandaise. Parmi les populations caucasiennes, la prévalence hétérozygote est estimée entre 0,4% et 1,2% (Bollee, 2019). Un très jeune âge lors de l'apparition de la maladie lithiasique suggère très fortement l'existence d'une maladie héréditaire et doit conduire à une enquête familiale très précise (Lopez et Hoppe, 2010). Il n'y avait pas d'antécédents familiaux, pas de consanguinité, ni de récurrence. L'IMC n'était pas disponible dans son dossier. La composition des ses calculs est pure composée seulement de 2-8-DHA. La lithiase de 2-8-DHA est une condition médicale grave. Pour éviter une

nouvelle formation de 2,8-DHA, le traitement consiste en une prise quotidienne d'allopurinol (généralement 10 mg / kg par jour chez les enfants et 300 mg par jour chez les adultes) ainsi qu'un apport élevé en liquide et un régime pauvre en purine. Le conseil génétique est possible mais rarement indiqué. Cependant, étant donné la transmission de l'AR, les frères et sœurs de la personne affectée, même s'ils sont asymptomatiques, devraient être dépistés par analyse ADN ou activité APRT (**Bollee, 2019**).

Conclusion

Cette étude a permis de dresser un premier constat sur les maladies lithiasiques d'origine monogéniques (LUHM) dans l'ouest algérien. Les LUHM sont beaucoup plus rares que les lithiases urinaires calcique, urique ou phosphatique. Notre étude rétrospective (2005-2023), a permis de dégager 38 patients atteints de LUHM avec une prévalence 1,61%, parmi lesquelles la cystinurie est la plus fréquente (65,8%), suivie de l'HOP (26,3%), de la xanthinurie (5,3%) puis la 2,8-DHA (2,6%).

La cystinurie est due à un défaut du transport rénal et intestinal des acides aminés dibasiques, notamment la cystéine, conduisant à la formation de calculs urinaires composés de cystine. Cette pathologie a une prédominance masculine (sex-ratio H/F de 0,8%), touchant les patients d'âge moyen de 22ans, mais plus fréquente à 30-40 ans, alors que la littérature rapporte que la cystinurie est essentiellement une maladie du jeune enfant. Ceci est probablement dû à un retard de diagnostic. Le taux de consanguinité relativement faible (22,7%) peut néanmoins favoriser la survenue de cette maladie. La fréquence des antécédents familiaux de lithiase cystinique était de 45,4%, ce qui démontre l'importance des enquêtes familiales après la découverte d'un calcul urinaire. La récurrence est fréquente, avec 65,2%, car cette anomalie permanente. Une mauvaise alimentation (riche en méthionine et en apports sodés) et une hydratation insuffisante (<3 litres/jour) constituent des facteurs favorisant l'excrétion continue de la cystine dans les urines chez les patients.

L'hyperoxalurie primitive (HOP) est la conséquence d'un déficit en une enzyme normalement produite au niveau des peroxysomes hépatocytaires, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGXT). Sa prévalence, de 26,31% ne doit pas sous-estimer son diagnostic à cause de sa gravité sur la fonction rénale. Elle a une prédominance masculine (sex-ratio H/F de 0,7) et touche plus les enfants de moins de 8 ans, ce qui concorde avec la littérature. Le taux de consanguinité était de 22%, taux très faible et inférieur à celui d'autres études. La fréquence des antécédents familiaux était de 66,7% et la récurrence a concerné 44,4% des patients. L'analyse morphologique des calculs a révélé que 54,5% de calculs étaient mixtes, montrant la coexistence d'autres anomalies chez ces patients.

La xanthinurie est une affection métabolique rare comparée aux deux premières pathologies, elle est caractérisée par un déficit d'activité de la xanthine oxydase (XDH). Elle a montré un sex-ratio H/F de 1, la consanguinité a concerné un patient sur deux. Aucune récurrence ni

antécédents familiaux n'ont été enregistrés chez les deux patients concernés. Les calculs étaient à 50% purs et à 50% mixtes.

La 2-8-DHA, maladie génétique elle aussi à transmission autosomique récessive est due au déficit en adénine phosphoribosyl transférase (APRT) à l'origine d'une lithiase et d'une infiltration cristalline du parenchyme rénal, qui en fait tout la gravité. Sa prévalence est relativement faible (2,63%) par rapport aux autres types de LU ou des LUHM.

En absence d'autres moyens et techniques de diagnostic des LUHM dans notre pays, l'analyse morphologique et par spectrométrie infrarouge du calcul représente l'étape essentielle de l'approche diagnostique de ces pathologies. Les techniques de biologie moléculaire, le dosage enzymologique et l'étude génétique permettant de rechercher les mutations des gènes de ces maladies sont courantes dans les pays développés, et ont l'avantage d'être non invasives pour le malade. Nous souhaitons leur disponibilité dans notre pays, pour rechercher les mutations chez les jeunes enfants ou les parents (hétérozygotes) et prendre en charge les patients précocement, afin de permettre surtout de prévenir le risque de récurrence.

Références bibliographiques

Abbassene F, Etude épidémiologique de la lithiase urinaire , thèse pour l'obtention du Doctorat en Sciences, université abde lhamid ibn badis mostaganem, faculté des sciences de la nature et de la vie (2019).

Ahlstrand, C. and H.Tiselius, Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *UrolRes*, 1990. 18(6): p. 397.

Ait Ouamar H, Chabraoui L, Belhadj M et al, (1997). Hyperoxalurie primitive type I à propos de 6 cas Médecine du Maghreb.

Al-Qabandi AA-EaW, (2015). Primary Hyperoxalurias in Kuwaiti Arab Children: A 9-year Experience. *Int J Pediatr Neonat Care* 1.

Aoussef M, (2014). Hyperoxalurie primaire type 1 à propos de 19 cas. Theses Université ;P :34 44 45.-Basiri A, Taheri M, Taheri F (2012) What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis? *Urol J* 9(2):445-454.

Barbey F, Cachat F, Gauthier T et al, 2004. Lithiase cystinique. *Rev Méd Suisse Rom*, (2004), 124 :471-475.

Bazin D et Daudon M, «Nouvelles Méthodes d'étude des calculs et plaques de Randall », *Actual Néphrol*, vol.40, 2010.

Barbey F, Cachat F, Gauthier T et al. Lithiase cystinique. *Rev Med Suisse Rom*, 2004, 124:471-475.

Belhaj R, Hayder N, Gargueh T, Zorguati M, Marrakchi O, Abdelhak S, et al., (2011). [Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria type 1: Tunisian study about 15 cases]. *Pathol Biol (Paris)*; 59(4):e97-102.

Berland Y. La lithiase urinaire oxalo-calcique idiopathique: Nouvelles approches physiopathologiques. *Néphrologie*. 1999.

Bisceglia L, Fischetti L, Bonis PD, Palumbo O, Augello B, Stanziale P, et al. Large rearrangements detected by MLPA, point mutations, and survey of the frequency of mutations within the SLC3A1 and SLC7A9 genes in a cohort of 172 cystinuric Italian patients. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):42-52.

Bolleeg, Daudon M, Knebelmann B, Sahota AS, Tischfield JA, Kamatani N, Simmonds HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^o éd., New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2571-84

Bollee G, Dollinger C, Boutaud L et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21:679-688.

Bouzi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(5):473-81.

Bouzi H, Lacour B, Daudon M . 2007. lithiase de 2,8-dihydroxyadenine : du diagnostic à la prise en charge thérapeutique. *annbiolclin*, 65(6) :585-92.

Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, et al. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9667-71.

Carole M. (2017). Les calculs urinaires. Crédit image : urofrance.org.

Ceballos-picot I, Perignon JL, Hamet m et al. 2.8-Dihydroxyadenine urolithiasis, an underdiagnosed disease. *Lancet*, 1992, 339; 1050-1051.

Chatzikiyriakidou A, Louizou E, Dedousis GV, Bisceglia L, Michelakakis H, Georgiou I. An overview of SLC3A1 and SLC7A9 mutations in Greek cystinuria patients. *Mol Genet Metab* 2008;95(3):192.

Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J et al, 2010. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol*, (2010), 6: 424-434.

Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2031-8.

Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, et al. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9667—71

Cartier P, Hamet M, Hamburger J. Une nouvelle maladie métabolique : le déficit complet en adénine phosphoribosyl. transférase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadénine. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1974;279:883-6.

Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M et al., (2012). Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 27(5):1729-36.

Cochat P, Rumsby G, (2013). Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*; 369: 649-58.

Coulibaly M. (2007). Etude des lithiases du haut appareil urinaire dans le service d'urologie du CHU du point « G » à propos 53 cas .Thèse de Doctorat ;Université de Bamako : 53-76.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ, (1997). Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann. Intern. Med* 126:497-504.

Danpure C, Jennings P, and Watts R.E, (1987). Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity. *The Lancet*; 329(8528): p. 289-291

Dalibon, P. (2015). La lithiase urinaire, une affection sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(542), 23–29.

Daudon M, Jungers P, Traxer O, 2012 .Lithiase urinaire. 2ème Edition .Paris : Lavoisier;672

Daudon M, Jungers P, Traxer O., 2012 .Lithiase urinaire. 2ème Edition .Paris : Lavoisier;P.473-474.

DaudonM., Jungers P., Traxer O., 2012 .Lithiase urinaire. 2ème Edition .Paris : Lavoisier; P 570

Daudon M. Épidémiologie de la lithiase urinaire. EMC — Urologie 18, 2018-104-A-21.

Daudon M, Cohen-solal F, LacourB, JungersP, (2003). Lithiases et anomalies des voies urinaires : la composition des calculs est-elle indépendante de l'anomalie anatomique. ProgUrol ; 13- 6 : 1320-1329.

Daudon M, D BAZIN Service de Biochimie A, Hopital Necker, Paris Lure, Université Paris Saclay., « Lithiase rénale: De la nature du calcul à la cause de la maladie lithiasique ».

Daudon. M ,Cohen-Solal.F, et Jungers. P, « Mécanismes de la lithogénèse et de la cristallurie ».

Daudon M., Jungers P., Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. Annales de Biologie Clinique, 2004, 62(4), p. 379-393.

Daudon M. and Knebelmann B , Epidémiologie de la lithiase urinaire . La revue du praticien, 2011 . 61 : p . 385- 388 .

Daudon M. Mécanismes de la lithogénèse. In: Jungers P., Daudon M., Le Duc A. Lithiase urinaire. Flammarion Médecine–Sciences,Paris, 1989, p. 114–157.

Daudon M, Bader C and Jungers P, (1993). Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. Scanning Microscopy International, 7(3): p. 1081-1106.

Daudon M. (2015). Cristallurie. Néphrologie & Thérapeutique, 11 :174–190.

Daudon M., 2001. Lithiase urinaire secondaire a des maladies hereditaires .Biol. & Santé, Vol.1, n 2 p. 141-156.

Daudon M ,Traxer O .,Conort P ., LacourB ., Jungers P.,2006 . Type 2 diabetes increases the risk for uric acis stones. J Am SOC Nephrol, 17 : 2026 –3.

Daudon M. Cristallurie. EMC – Néphrologie, 2013, 10(4), p.1-15 [Article 18-026-C-50].

Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. La lithogenèse. Progrès en urologie. 2008;18(12):815-27.

Daudon M, Hennequin C, Bader C, Jungers P, Lacour B, Drueke T. Inhibiteurs de cristallisation dans l'urine. Actualités néphrologiques Jean Hamburger. 1994:165-220.

Daudon M, Cohen-Solal F, Jungers P. Mécanismes de la lithogenèse et de la cristallurie. Biologie & Santé. 2000;1(1):51-3.

Daudon M, Cohen-Solal F, Jungers P. Mécanismes de la lithogenèse et de la cristallurie. Biologie & Santé. 2000;1(1):51-3.

Daudon M, Hennequin C, Bader C, Jungers P, Lacour B, Drueke T. Inhibiteurs de cristallisation dans l'urine. Actualités néphrologiques Jean Hamburger. 1994:165-220.

Daudon M. Les lithiases urinaires secondaires à des maladies héréditaires. Biologie & Santé vol. 1, n° 2. 2001. pp 141-156

Daudon M. Jungers P. LacourB. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. Ann BiolClin (Paris) 2004;62(4):379-93.

Daudon M. Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morpho-constitutional analysis of urinary calculi. NephronPhysiol 2004;98(2):31-6

DelloStrologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(10):2547-53.

Denu-Ciocca, C. J., Colindres, R. E. (2011). Calculs urinaires (néphrolithiase). *Médecine Interne de Netter*, 1059–1065

Desgrandchamps F, Meria P, Gouvello P, 2011-2012. *Urologie. vernazobres-grego*; page 171-172.

Doizi, S., G. Raynal, and O. Traxer, Évolution du traitement chirurgical de la lithiase urinaire sur 30 ans dans un centre hospitalo-universitaire. *Progrès en urologie*, 2015. 25(9): p. 543-548

Doremus RH., Teich S., Silis PX., 1978. Crystallisation of calcium oxalate from synthetic urine. *Invest Urol*, 15 :469- 72.

Doré B. Les lithiases rénales. Ed springer, paris 2004 ISSN: 9782287597473 ; 420p, <https://www.livres-medicaux.com>

Dussol B. Lithiase urique. *La Revue du Praticien* Vol 61, 13385 Marseille Cedex 05, 2011. pp 389-392.

Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1923—42

Edvardson V. Palison R. Olafsson et al. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis.* 2001, 38, 473- 480.

Emile C, 2009. Du calcul urinaire à la lithiase. *Option Bio.* Elsevier Masson. (2009), vol 20;423: 13-17.

Elsevier M, 2018. *Urologie.* Elsevier Health Science Amazon France, 4^{ème} édition, *Nouveau Horizons* (1989); 79 p. 521.

Gagnadoux, M.F., Lithiase urinaire de l'enfant. EMC - Pédiatrie, 2004. 1(1): p. 51-58.

Gaildrat P, Lebbah S. Tebani A, Sudrie-Arnaud B. Tostivint I, Bollee G, et al. Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. Mol Genet Genomic Med 2017;5(4):373-89.

Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. NephronExpNephrol 2004;98:e45-9.

GRAF.J.D et E.FERAILLE, « Importance de l'analyse du calcul dans l'exploration de la lithiase rénale. » Revue médicale suisse, 2000.

Halim M.B et al, 2012. Childhood urolithiasis in north-western Libya. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, (2012). 23(1): p. 162.

Hennequi C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P, 1995. Evaluation du risque lithogénèse dans la lithiase rénal. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. Presse Med (1995) ; 24 : 1559-62

Harrison T. R Harrison, 1961. Principes De Médecine Interne, 7ème Edition. Paris, Flammarion Médecine Sciences. p1484.

Hess, B., Kidney Stone Belt – l'impact environnemental sur la lithiase urinaire. Forum Med Suisse 2011. 11(47): p. 853-856

Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. Lancet 2010; 375(9722):1287—95.

Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, Fryer P, Jennings PR, Blau N, et al., (1997). A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation; 29(1):36-44

JIANG Z, ASPLIN JR, EVANAP et al. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. Nat Genet, 2006, 38:474-478.

Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M, 2004. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* (2004);44:799—805.

Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale : diagnostic et traitement *ProgUrol* 2003 :13 : 1-10

Jungers P, Daudon M, Conort P, (1999). Lithiase rénale: diagnostic et traitement, ed Flammarion, paris.

Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Lithiases rénales héréditaires monogéniques: récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. *Nephrol Ther* 2008;4:231—55.

Kaaroud H, Harzallah A, Sayhi M, Bacha M, Khadhar M, Goucha R, Bouzid K, Ayed H, Bouzouita A, Cherif M, Chebil M, Mrad R, Omezzine A, Jallouli M, Gargah T, Ben Hamida F, et Ben Abdallah T. Lithiase urinaire héréditaire : expérience d'un service de néphrologie *Inherited kidney stones: A nephrology center experience. Progrès en urologie* (2019) .

Kamoun A. et al., (1997). La lithiase urinaire de l'enfant: contributions de l'anamnèse, de l'exploration biologique et de l'analyse physique des calculs au diagnostic étiologique. *Archives de Pédiatrie* ; 4(7): p. 629-638.

Kayal S., BERCHE P., 1999. Bactéries uréolytiques et lithiase urinaire. *Carré des sciences*, Paris 21 -22 octobre.

Khan SR, Hackett RL, (1993). Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. *J Urol*; 150: 239-45.

Knight J, Jiang J, Assimos DG, Holmes RP, (2006). Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int.*;70(11):1929-34.

Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordhl G et al, 2005. Cystinuria in childhood and adolescence : recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *PediatrNephrol*, (2005), 20: 19-24.

Kok, D.J., S.E. Papapoulos, and O.L. Bijvoet, Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int*, 1990. 37(1): p. 51-56.

Koyuncu H.H et al, 2010. Family history in stone disease: how important is it for the onset of the disease and the incidence of recurrence? *Urol Res*, (2010). 38(2): p. 105-9.

Lemoine S, Heidet L, Abid N, Bekri S, Bertholet-Thomas A, Bertoye C, et al. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). La cystinurie. Saint-Denis- La Plaine: Haute Autorité de santé: 2019 [Disponible sur : <https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pndscystinurie.pdf>].

Leusman D.B., 2000 .Whewellite, weddellite and company: where do all the Strange names originate? . *BJU Int*; 86 p. 411-413.

Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am SocNephrol*, 2001, 12: 1993.

Lieske, J.C., Norris, R., Swift, H., Toback, F.G. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney international*, 1997, 52(5), p. 1291-1301.

Lopez, M. and B. Hoppe, History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*, 2010. 25(1): p. 49-59.

Matlaga BR, Lingeman JE (2009) Surgical management of stones: new technology *Adv Chronic Kidney Dis* 16(1):60-64.

Miller, N.L., A.P. Evan, and J.E.Lingeman, Pathogenesis of renal calculi. *Urologic Clinics of North America*, 2007. 34(3): p. 295-313.

Milliner DS, (2005). The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* ; 25(2):154-60.

Moe OW et al (2006) Kidney stones: pathophysiology and medical management *Lancet* 367(9507):333-344.

Monga M, Macias, GroppoE, Hargens A, 2006. Genetic heritability of urinary stone risk in identical twins. *The journal of urology*. 175(6) p2125-2128.

Morris A,G., RodgersA,L., 1989 .A probable case of prehistoric kidney stone disease from the Northern Cape Province, South Africa . *Am. J. Phys. Anthropol.*

Moulaye M.C, « Étude des lithiases du haut appareil urinaire dans le service d'urologie du CHU du Point «G» à propos de 53 cas », 2006

Munoz.J.A and M. Valiente, *Urol. Res.*, 33, 4, 267 (2005).

Ngo TC, Assimos DG (2007) Uric Acid nephrolithiasis: recent progress and future directions *Rev Urol* 9(1):17-27

Nishiyama K, Berstein G, Oda T, IchiyamaA, (1990). Cloning and nucleotide sequence of DNAC encoding human liver serine-pyruvate aminotransferase. *European journal of biochemistry / FEBS*; 194(1):9.

Oda T, Funai T, Ichiyama A, (1990). Generation from a single gene of two mRNAs that encode the mitochondrial and peroxisomalserine:pyruvate aminotransferase of rat liver. *The Journal of biological chemistry*; 265(13):7513-9.

Palacin M, Goodyer P, Nunes V,Gasparini P.Cystinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^o éd., New York: McGraw- Hill; 2001. p. 4909-32.

Pearle, M., Nakada,S. (2009). *Urolithiasis: Médicaland Surgical Management of Stone Disease*.

Perlemuter et Perlemuter. Guide de thérapeutique, conférences de consensus actualisées, La référence, plus de 1000 maladies, plus de 3000 médicaments, 6 éd, Elsevier Masson SAS, Paris, 2010, pp 2104-2109.

Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, et al. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):842-51.

Rolland H. (2015) .Les lithiases urétrales félines : Synthèse bibliographique et étude rétrospective sur 34 cas présentes à l'ENVT entre Janvier 2010 et juillet 2014.Thèse de doctorat, TOU 3 – 4013.28-

Romero, V., H. Akpinar, and D.G. Assimos, Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology,* 2010. 12(2-3): p. e86.

Sarica K. Medical aspect and minimal invasive treatment of urinary stones in children

Sakhae K, Maalouf NM, Sinnott B (2012) Clinical review Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management *J ClinEndocrinolMetab* 97(6):1847- 1860.

Sekkoum, K., Cheriti, A., Taleb, S., Belboukhari, N.,&Djellouli, H. M. (2010). Inhibition effect of some Algerian Sahara medicinal plants on calcium oxalate crystallization. *Asian Journal of Chemistry,* 22(4), 2891.

Skopkova Z, Hrabincova E, Stastna S, Kozak L. Adam T. Molecular genetic analysis of SLC3A1 and SLC7A9 genes in Czech and Slovak cystinuric patients. *Ann Hum Genet* 2005;69(Pt 5):501

Takada Y, Kaneko N, Esumi H, Purdue PE, Danpure CJ, (1990). Human peroxisomal L-alanine: glyoxylate aminotransferase. Evolutionary loss of a mitochondrial targeting signal by point mutation of the initiation codon. *The Biochemical journal ;* 268 (2):517-20.

Talati, J.J., N. Haroon, and A. Trinchieri, Familial Clustering of Stone Disease, in *Urolithiasis.* 2012, Springer. p. 151-154

Tiselius, H., Aetiological factors in stone formation. *Oxford textbook of clinical nephrology,* 3rd edn. Oxford University Press, Oxford, 2005: p. 1199-1223.

Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):169-73.

Traxer O, et al, 2008. Metabolic syndrome and urolithiasis. A new concept for the urologist. *Prog Urol*, 18(12):p. 828-31.

Traxer, O., E. Lechevallier, and C. Saussine, [Urolithiasis in childhood]. *Prog Urol*, 2008. 18(12): p. 1005-14.

Traxer, O., Traitement urologique des lithiases urinaires. *La revue du praticien*, 2011. 61(3): p. 393-394.

Trinchieri, A., et al., Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *European Urology*, 2000. 37(1): p. 23

Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. EAU Guidelines on urolithiasis. Arnhem: European Association of Urology: 2018 [Consulté le 16 janvier 2020. Disponible sur : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2018-large-text.pdf>].

Saihi M. Breik N. Kharroud H. Harzallh A. Talbi E. Baccouch H. Bouzidi K. Ben Hamida F et Ben Abdallah. La lithiase urinaire (LU) héréditaire de l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018.

Valdigué. *Biochimie clinique*, 2^{éd}, éd médicales inter nationales, 2000, PP 313-314.

Wiessner, J.H., et al., Mechanisms of calcium oxalate crystal attachment to injured renal collecting duct cells. *Kidney Int*, 2001. 59(2): p. 637-644.

Wong KA, Mein R, Wass M, Flinter F, Pardy C, Bultitude M, et al. The genetic diversity of cystinuria in a UK population of patients. *BJU Int* 2015;116(1):109-16.



ANNEXE

Annexe 03 : Anatomie de l'appareil urinaire

1-L'appareil urinaire :

L'appareil urinaire est constitué d'un groupe d'organes qui sont responsables de la purification du sang, de la production et de l'élimination de l'urine. Il se compose de deux reins, des uretères, d'une vessie, d'un urètre et d'un méat urinaire (figure 1). L'appareil urinaire se développe et commence à fonctionner avant la naissance (Kouta, 2009).

2-Les reins :

Les reins se trouvent dans la région lombaire de chaque côté de la colonne vertébrale, adossés à la paroi abdominale postérieure. Leur rôle essentiel est de filtrer et réguler le milieu interne pour maintenir l'équilibre du corps, contrôlant les entrées et sorties d'eau, d'électrolytes tels que le potassium, le sodium, le chlore et les bicarbonates, ainsi que l'élimination de l'azote provenant des protéines de l'alimentation, qui est éliminé sous forme d'urée, de créatinine et d'acide urique. En outre, les reins permettent également d'éliminer diverses autres substances toxiques ou médicamenteuses.

2-1 Anatomie externe :

Les reins des adultes ont généralement une longueur de 10 à 12 cm, une largeur de 5 à 7,5 cm et une épaisseur de 2,5 cm, avec un poids compris entre 110 et 160 g. Les reins sont composés de diverses structures, telles que les uretères, les vaisseaux sanguins rénaux et des nerfs, qui entrent ou sortent des reins par le biais du hile rénal. Chaque rein est associé à une glande surrénale, un organe totalement distinct sur le plan fonctionnel, appartenant au système endocrinien.

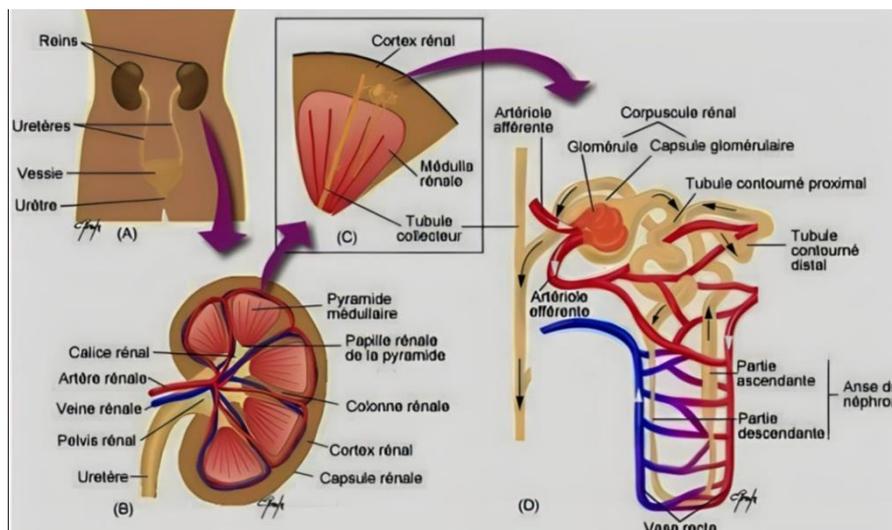


Figure 01 : Schéma de système urinaire

Position des reins dans le corps humain ; (B) Coupe longitudinale d'un rein ; (C) Pyramide médullaire et néphron ; (D) Néphron (Proulx, 2013).

2-2 Anatomie interne:

Une coupe frontale d'un rein révèle une région externe de couleur rougeâtre connue sous le nom de cortex rénal, ainsi qu'une région interne de teinte brun-rouge appelée médulla. À l'intérieur de la médulla, on trouve de 8 à 18 structures appelées pyramides de Malpighi. Les bases des pyramides font face au cortex, tandis que leurs sommets, appelés papilles rénales, sont orientés vers le centre du rein. Les pyramides sont séparées les unes des autres par des prolongements du tissu cortical appelés colonnes rénales. Ensemble, le cortex et les pyramides rénales constituent le parenchyme rénal. Du point de vue de la structure, le parenchyme rénal abrite environ un million de structures microscopiques appelées néphrons, qui sont les unités fonctionnelles du rein. Près du hile rénal, une grande cavité appelée bassinnet (ou pelvis rénal) est présente. Le bord du bassinnet est entouré de prolongements caliciformes appelés calices majeurs et calices mineurs. On trouve de 2 à 8 calices majeurs et de 8 à 18 calices mineurs. Chaque petit calice recueille l'urine des tubules collecteurs d'une pyramide et la déverse dans un grand calice. Ensuite, l'urine s'écoule dans le bassinnet et est acheminée vers la vessie par l'uretère.

3-Le néphron :

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Un néphron a trois fonctions principales, les quelles participent à la formation de l'urine :

- la filtration glomérulaire du plasma des capillaires glomérulaires vers la lumière tubulaire.
- la réabsorption tubulaire du liquide tubulaire vers la lumière des capillaires péri tubulaire.
- la sécrétion tubulaire du plasma des capillaires péri tubulaires vers la lumière tubulaire.

Le néphron est constitué de deux éléments principaux, le glomérule, siège de la filtration initiale, et les tubules, qui sont le lieu de contrôle de la concentration et de la composition chimique du sang qui retourne dans la circulation générale. De ce fait, le néphron contrôle la concentration et le contenu de l'urine.

Les systèmes tubulaires cortical et médullaire, associés au deuxième système capillaire. Ce dernier comporte la capsule de Bowman qui délimite la chambre glomérulaire dans laquelle va s'écouler l'urine primitive. L'urine va ensuite parcourir l'ensemble du tube urinaire auquel on décrit différents segments :

- Le tube proximal avec une partie contournée corticale qui possède un épithélium dont les cellules à bordures en brosse ont des structures histologiques très actives, et une partie

droite qui descend dans la médullaire externe pour former ensuite l'anse de Henlé, formation, en épingle à cheveu, avec une partie ascendante grêle.

-Le tube distal commence dans la traversée de la médullaire externe par une partie droite puis le segment large de la branche ascendante (SLBA) qui remonte dans la corticale jusqu'au contact de glomérule formant alors la muscla densa.

-Vient ensuite le tube contourné distal relié au tube collecteur par un segment connecteur. Les tubes collecteurs descendent de la corticale jusqu'à la médullaire profonde et se réunissent en tubes de Bellini qui se déversent dans la papille.

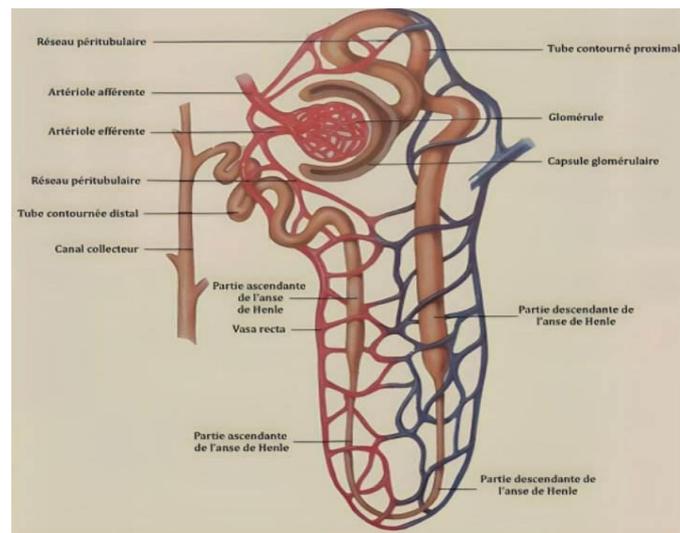


Figure 02 : schématisation d'un néphron et des vaisseaux associés (Hudson et al, 1993).

4-Les uretères :

Les uretères, d'une longueur d'environ 22 à 25 cm, jouent le rôle de conduits acheminant l'urine jusqu'à la vessie. Ils sont caractérisés par leur minceur, avec un diamètre d'environ 3 mm. Originaires de chaque rein, ils suivent une trajectoire oblique en direction de la vessie. La contraction des muscles qui composent leur paroi permet le déplacement progressif de l'urine (Lasnier et al, 2002).

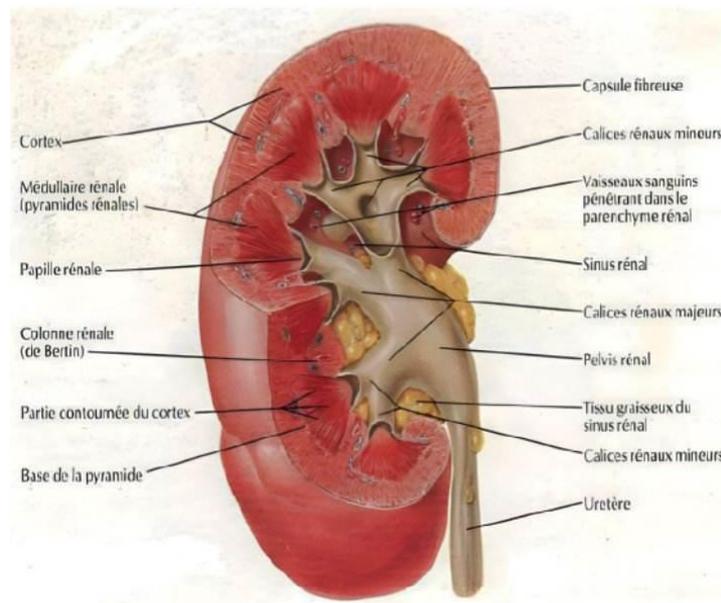
5-La vessie :

La vessie est un réservoir musculo-membraneux extensible qui a pour fonction de stocker l'urine. Sa capacité varie en moyenne autour de 300 ml. Elle est dotée d'un sphincter, un muscle en forme d'anneau, qui régule l'ouverture et la fermeture de la vessie. En outre, le besoin d'uriner est appelé miction (Lasnier et al, 2002).

6-L'urètre :

L'urètre est responsable de l'élimination de l'urine vers l'extérieur. Sa longueur varie en fonction du sexe. Chez les hommes, il mesure environ 16 cm et se confond avec les voies

génitales à sa partie inférieure. Chez les femmes, sa longueur est seulement de 3 cm. Il descend verticalement en avant du vagin. Il est important de noter que les voies génitales et urinaires sont complètement distinctes (**Lasnier et al, 2002**).



Cavendish P.1995, Atlas du corps humain. Ed Marshall: 126-128.

Charier E.2002, Urologie. 4eEd. Paris: 12.

Drake R, Wayne V, Adam W.M. 2006, Gray's anatomie pour les étudiants: 417.

Elaine N, Marieb. 2002, Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie.8e Ed: 544- 562.

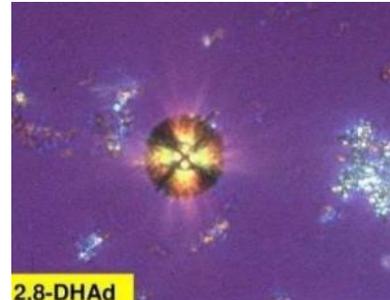
Gougoux E.2005, Physiologie des reins et des liquides corporels: 87 :138 - 141.

Laurent H.2010, Histologie de l'appareil urinaire. 3ème Ed: 10 - 15.

Stevens A, Lowe J. 2006, Histologie humaine. 3ème Ed: 312 - 326.

Laville M, Martin X. 2007, Néphrologie et urologie. Soins infirmiers:35 - 41.

Annexe 02 : Différents type de cristaux



Annexe 03 : Matériel de morpho-constitutionnel du calcul



Stéréo microscope



Bistouri



Planches d'identification des calculs



Mortier

Annexe 04: La spectrophotométrie infrarouge

Introduction

Les spectromètres FT-IR ont été développés pour apporter une réponse aux limitations des spectromètres dispersifs. L'introduction de l'interféromètre de Michelson en spectroscopie IR a élargi considérablement les domaines d'application. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) est une technique de mesure qui utilise l'interaction de lumière IR avec les vibrations moléculaires et permet l'acquisition de spectres infrarouges. Le signal mesuré est un interférogramme. Le spectre IR est calculé en utilisant la transformée de Fourier.

1-Définition d'infrarouge

Le nom infra signifie (du latin: « plus bas »), car l'infrarouge est une onde électromagnétique de fréquence inférieure à celle de la lumière rouge. Les radiations infrarouges (IR) se situent dans la partie du spectre électromagnétique comprise entre la région visible et celle des micro-ondes. La région limitée entre 4000 et 400 cm^{-1} est la plus utile d'un point de vue pratique pour le chimiste.

2-Principe infrarouge

Le rayonnement infrarouge, découvert par Frédéric Wilhelm Herschel en 1800, est une onde électromagnétique, allant de 0,8 μm à 1000 μm . Il est arbitrairement divisé en 3 régions, Proche infrarouge (0,8 à 2,5 μm , soit les valeurs comprises pour le nombre d'onde $\nu = 1/\lambda$ 12500-4000 cm^{-1}), infrarouge moyen (2,5 à 25 μm ou 4000-400 cm^{-1}) et lointain Infrarouge (25 à 1000 μm ou 400-10 cm^{-1}). Même les régions du proche infrarouge et de l'infrarouge lointain il y a eu un certain intérêt, et l'utilisation de la spectroscopie infrarouge moyen est toujours la plus appropriée utilisée pour élucider la composition moléculaire d'un composé, ce qui démontre l'utilisation de cette zone est utilisée pour identifier la composition des calculs urinaires. Il existe deux régions principales dans le spectre infrarouge :

- La première zone à gauche correspond aux nombres d'ondes entre 4000 et 1500 cm^{-1} . La bande caractéristique de la liaison moléculaire a été trouvée (Groupes fonctionnels : acides, cétones, alcools, amines, etc.)
- La deuxième zone à partir de la droite correspond aux nombres d'onde entre 1500 et 400 cm^{-1} appelée "empreinte digitale", que nous ne pourrions pas analyser en raison de sa complexité et comprend un grand nombre de bandes.

3-Description d'un spectromètre FT-IR

Un spectromètre à transformée de Fourier comporte essentiellement cinq parties (Figure):

- Une source lumineuse
- Un dispositif permettant de générer les interférences (l'interféromètre).
- Un compartiment d'échantillon qui permet d'accueillir plusieurs types d'accessoires dépendant du mode des mesures et de la nature de l'échantillon.
- Un détecteur ou capteur photosensible : les détecteurs les plus utilisés sont : les détecteurs (DTGS) et les détecteurs (MCT) à l'azote liquide.
- Le convertisseur qui transforme le signal analogique en un signal numérique.

4-Avantages de la spectroscopie FTIR

-Rapidité: du fait d'une mesure simultanée de toutes les fréquences, la mesure dure quelques secondes. Un spectre de 800-8000 cm^{-1} de résolution de 2 cm^{-1} , mesuré en 30 minutes sur un spectromètre dispersif, sera collecté en 1 seconde.

-Reproductibilité et fiabilité.

-Haute résolution spectrale.

-Simplicité mécanique : la seule partie mobile de l'instrument est le miroir mobile.

-Calibration interne : ces spectromètres sont auto-calibrés et ne nécessitent jamais de calibration par l'utilisateur. Un laser He-Ne permet de repérer avec précision la position du miroir mobile.

-Sensibilité : La très bonne sensibilité permet d'envisager des applications en contrôle qualité.

5-Les principaux risques des rayons infrarouges

Les risques des rayons infrarouges, à dose élevée, sont essentiellement des risques oculaires de cataracte et d'altération rétinienne et cornéenne, et dans une moindre mesure des risques cutanés de brûlures ou d'irritation.

Les risques oculaires sont fortement aggravés par les rayons directs lorsque le travailleur fixe la source IR de manière prolongée, en restant immobile dans son axe, mais il faut aussi tenir compte des rayons indirects par réflexion sur des surfaces réfléchissantes.

Les risques cutanés sont fortement diminués en allongeant la distance entre la source d'émission et la personne exposée, et sont plus nocifs pour certains travailleurs présentant des troubles circulatoires.

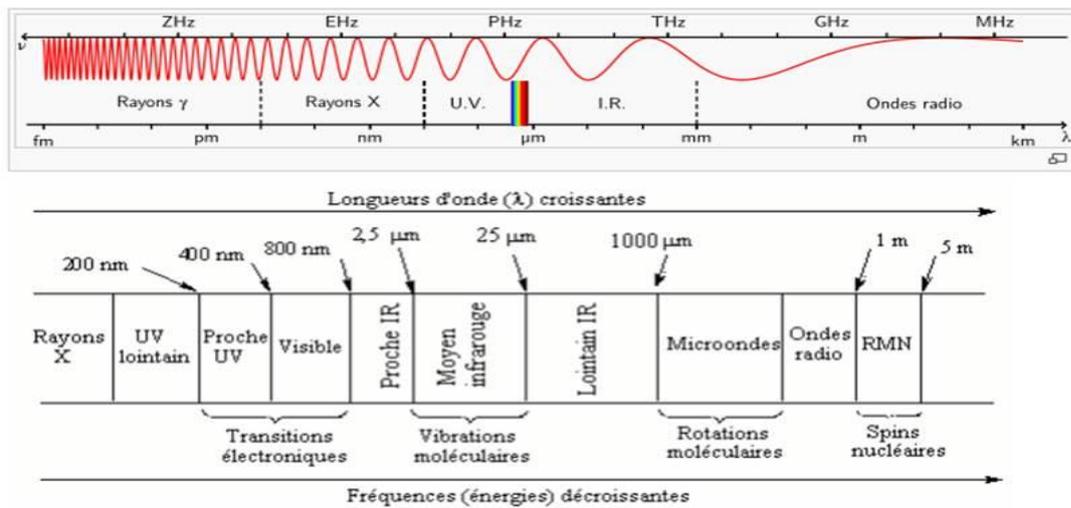


Figure : Domaine d'IR dans le spectre électromagnétique

