

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie



Mémoire
 Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES
 Spécialité : **Génétique Fondamentale et Appliquée**

Par
TEKOUK FARHA
 &
TOUAOULA NOUR EL HOUDA

Thème :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HYPERCALCIURIES

Soutenue le ... juin 2024 devant le jury composé de:

Présidente	DAHMANI Chahinez Amira	MCA	Université de Mostaganem
Encadrante	ABBASSENE Fatiha	MCA	Université de Mostaganem
Examinatrice	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2023/2024



Remerciements

Nous remercions Allah, le Très-Haut, le Tout-Puissant, par la grâce duquel les bonnes actions sont accomplies. Avec l'aide et le succès du Tout-Puissant, cette œuvre a été accomplie.

Nous adressons nos sincères remerciements et notre appréciation à notre encadrante, l'honorable Mme

***ABBASSANE Fatima**, qui n'a pas lésiné sur ses conseils, son orientation et ses informations précieuses, grâce auxquelles nous avons surmonté les difficultés et que ce travail a été achevé.*

*Nos vifs remerciements aux membres du jury, Mme **BRAHAMI Nabila** et Mme **DAHMANI Chahinez Amira**, qui nous ont honorées en acceptant d'examiner notre travail et participer au jury de ce mémoire.*

À tous les enseignants qui ont contribué à notre formation, depuis l'école primaire jusqu'à aujourd'hui, vous avez tous, nos remerciements, notre gratitude et notre respect.

À tous ceux qui nous ont aidé durant nos études universitaires, de près ou de loin.

Merci 



Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier le bon Dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail Que je dédie à :

À mes très chers et très chers parents ♥

Chaque lettre de cette recherche est le résultat de vos prières et de vos conseils avisés. Merci à vous deux pour votre soutien continu et votre confiance inébranlable en mes capacités.

Tout ce que j'ai réalisé et ce que je réaliserai, c'est grâce à votre amour et vos sacrifices inestimables.

À mon cher frère Mohamed ♥, merci pour votre soutien continu et vos encouragements sans fin. À mes sœurs ♥ Hanane, Houria et Kheira, ♥ vous êtes toujours pour moi une source de force et d'inspiration.

Je dédie également ce travail à mes chères amies, qui ont toujours été à mes côtés à chaque étape, grâce à leurs encouragements et leur soutien continus.

Avec mon amour et ma gratitude sincères





Dédicace



*Je dédie le résultat de mes efforts et de mon humble travail à Ceux
qui m'ont donné la vie et m'ont appris ce que je n'ai pas appris à
l'école l'espoir, la patience, le don et la confiance en moi, et qui m'ont soutenu,
travaillé dur et*

*sacrifié pour que j'arrive là où je suis aujourd'hui. Ma chère mère et mon cher
père, que Dieu les protège et prolonge leur vie, et fasse d'eux une couronne au-
dessus de ma tête.*

*A mes frères Abdel Karim, Yassin, que Dieu les protège. A mes sœurs: Fatima
el-Zahra, Tourchia, que Dieu les rende heureuses.*

*A toute ma honorable famille qui m'a zou tenu et me soutient encore, vieilles
et jeunes.*

*A mes amis qui ont partagé avec moi les fardeaux et le réconfort du parcours
scientifique, et qui m'ont aidé dans mon parcours de
recherche Rabeb, Mamia, Khadidja, Aisha, Hadjer, je demande à Dieu Tout-
Puissant de les protéger, de leur accorder le succès, de les faire heureux dans
leur vie et atteindre leurs objectifs.*

*Et à mon binôme qui m'a soutenu alors que nous avons ouvert la voie ensemble
vers la réussite de notre parcours scientifique **TEKOUK Farha**, que Dieu la
protège et prenne soin d'elle.*



Résumé

L'hypercalciurie (Hca) est une pathologie multifactorielle qui peut se présenter sous la forme d'un trait polygénique quantitatif ou d'un trait monogénique, soit autosomique dominante dans la plupart des cas, soit autosomique récessive ou récessive liée à l'X. L'objectif de ce travail était l'étude de l'Hca au niveau de l'Ouest algérien, la détermination de sa prévalence et l'exploration des analyses permettant son diagnostic. Nous avons réalisé le dosage du calcium dans l'urine (calciurie) et dans le sang (calcémie). Tous les échantillons ont révélé que les patients souffraient d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie. L'étude des calculs et cristaux urinaires chez des patients lithiasiques a été réalisée au laboratoire « Lithiase Urinaire » (université UMAB, Mostaganem). Nous avons aussi déterminé, par une enquête rétrospective (2023/2024), quelques caractéristiques épidémiologiques des patients lithiasiques atteints d'Hca. La prévalence de l'Hca chez les lithiasiques était de 3,62%, mais ce chiffre devrait être vérifié par d'autres études, car l'échantillon analysé était faible. L'analyse morpho-constitutionnelle des calculs a été réalisée dans un premier temps par un stéréomicroscope, pour déterminer leur morphologie (type). Dans un deuxième temps, les calculs sont analysés par spectrophotométrie infrarouge, afin de déterminer leur composition. Les types dont l'étiologie est une Hca sont : le type II (oxalate de calcium dihydraté), et les types IVa et IVd. L'étude de la cristallurie par microscope optique à polarisation a permis d'observer les cristaux de weddellite, caractéristiques d'une Hca, chez les patients lithiasiques. L'étude rétrospective a permis de dégager 59 patients atteints d'hypercalciurie, dont 39,1% avaient une Hca permanente ou majeure (groupe I), et 60% une Hca modérée ou intermittente (groupe II). L'âge moyen des patients était 44 ans, il y avait prédominance féminine dans le groupe I, et une prédominance masculine dans le groupe II. Il y avait plus d'antécédents familiaux de lithiase dans le groupe I, mais la consanguinité était plus faible dans ce groupe, la récurrence était élevée (66% et 72% respectivement dans le groupe I et II). Il serait intéressant de poursuivre ce travail avec un échantillon de patients plus grand et de pouvoir analyser la calcémie et la calciurie chez tous les sujets. Ceci permettra de mieux caractériser l'Hca, et aider ainsi les praticiens dans la prise en charge de cette pathologie.

Mots-clés : Hypercalciurie, Dosage du calcium, Oxalate de calcium dihydraté, phosphate de calcium, Calculs urinaires, Spectroscopie infrarouge, Cristallurie.

Abstract

Hypercalciuria (Hca) is a multifactorial pathology that can present as a quantitative polygenic trait or a monogenic trait, either autosomal dominant in most cases, autosomal recessive or X-linked recessive. The objective of this work was the study of Hca in western Algeria, the determination of its prevalence and the exploration of analyzes allowing its diagnosis. We measured calcium in the urine (calciuria) and in the blood (calcemia). All samples revealed that the patients had hypercalcemia or hypercalciuria. The study of urinary stones and crystals in lithiasis patients was carried out at the “Urinary Lithiasis” laboratory (UMAB University, Mostaganem). We also determined, through a retrospective survey (2023/2024), some epidemiological characteristics of stone patients with CAH. The prevalence of Hca among lithiasis patients was 3.62%, but this figure should be verified by other studies, because the sample analyzed was small. The morpho-constitutional analysis of the stones was first carried out using a stereomicroscope, to determine their morphology (type). Secondly, the calculations are analyzed by infrared spectrophotometry, in order to determine their composition. The types whose etiology is Hca are: type II (calcium oxalate dihydrate), and types IVa and IVd. The study of crystalluria using a polarization optical microscope made it possible to observe weddellite crystals, characteristic of Hca, in lithiasis patients. The retrospective study identified 59 patients with hypercalciuria, of whom 39.1% had permanent or major Hca (group I), and 60% had moderate or intermittent Hca (group II). The average age of the patients was 44 years, there was a female predominance in group I, and a male predominance in group II. There was more family history of lithiasis in group I, but consanguinity was lower in this group, recurrence was high (66% and 72% in groups I and II respectively). It would be interesting to continue this work with a larger sample of patients and to be able to analyze serum calcium and calciuria in all subjects. This will make it possible to better characterize Hca, and thus help practitioners in the management of this pathology.

Keywords: Hypercalciuria, calcium level measurement, calcium oxalate dihydrate or weddellite, kidney stones, infrared spectroscopy, crystalluria

ملخص

فرط كالسيوم البول (Hca) هو مرض متعدد العوامل يمكن أن يظهر كصفة متعددة الجينات الكمية أو سمة أحادية المنشأ، إما جسمية سائدة في معظم الحالات، أو جسمية متنحية أو متنحية مرتبطة بالكروموسوم X. كان الهدف من هذا العمل هو دراسة مرض Hca في غرب الجزائر، وتحديد مدى انتشاره واستكشاف التحليلات التي تسمح بتشخيصه. قمنا بقياس الكالسيوم في البول (كالسيوم الدم) وفي الدم (كالسيوم الدم). أظهرت جميع العينات أن المرضى يعانون من فرط كالسيوم الدم أو فرط كالسيوم البول. أجريت دراسة الحصى والبلورات البولية لدى مرضى التحصي في مختبر "التحصي البولي" جامعة UMAB، مستغانم. (لقد حددنا أيضاً، من خلال مسح بأثر رجعي (2024/2023)، بعض الخصائص البوابة لمرضى الحصى الذين يعانون من فرط تنسج الكظر الخلقي. كان معدل انتشار Hca بين مرضى التحصي 3.62%، ولكن يجب التحقق من هذا الرقم من خلال دراسات أخرى، لأن العينة التي تم تحليلها كانت صغيرة. تم إجراء التحليل الشكلي الدستوري للأحجار لأول مرة باستخدام المجهر الجسم لتحديد شكلها (نوعها). ثانياً، يتم تحليل الحسابات بواسطة قياس الطيف الضوئي بالأشعة تحت الحمراء لتحديد تركيبها. الأنواع التي مسبباتها هي Hca هي: النوع الثاني (ثنائي هيدرات أكسالات الكالسيوم)، والنوعان IVa و IVd. أتاحت دراسة البيلة البولية باستخدام المجهر الضوئي المستقطب ملاحظة بلورات الويدليت، المميزة لـ Hca، لدى مرضى التحصي. حددت الدراسة بأثر رجعي 59 مريضاً يعانون من فرط كالسيوم البول، منهم 39.1% لديهم HCA دائم أو كبير (المجموعة الأولى)، و 60% لديهم Hca معتدلة أو متقطعة (المجموعة الثانية). كان متوسط عمر المرضى 44 سنة، وكانت هناك غلبة للإناث في المجموعة الأولى، وغلبة للذكور في المجموعة الثانية. كان هناك تاريخ عائلي أكثر للإصابة بالتحصيات في المجموعة الأولى، لكن قرابة الدم كانت أقل في هذه المجموعة، وكان التكرار مرتفعاً (66% و 72% في المجموعتين الأولى والثانية على التوالي). سيكون من المثير للاهتمام مواصلة هذا العمل مع عينة أكبر من المرضى والتمكن من تحليل الكالسيوم في الدم والكالسيوم في جميع المواضيع. وهذا سيجعل من الممكن توصيف HCA بشكل أفضل، وبالتالي مساعدة الممارسين في إدارة هذا المرض.

كلمات مفتاحية: فرط الكالسيوم في البول، قياس مستويات الكالسيوم، أو كسالات كالسيوم ثنائي المائي أو ويدليت، حصى الكلى، الطيف الأشعة تحت الحمراء، البلورات .

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Lu : lithiase urinaire

Hca : hypercalciurie

Kbr : bromure de potassium

Ca : calcium

Ww : weddellite

STEVA : (laboratoire des) sciences et techniques de l'environnement et de la valorisation

CaOx : oxalate de calcium

IRTF : infrarouge à Transformée de Fourier

AD : autosomique dominante

FHHNC : hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinoses

CIC5 : canal chlorure rénal situé exclusivement dans les reins

HCI : hypercalciurie idiopathique

VDR : récepteur de vitamine D

CASR : récepteur sensible au calcium

HDHH : hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie

SAC : Gène de l'adénylyl cyclase soluble humaine

AH : hypercalciurie assortative

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

Liste des figures

Figure 01: Interprétation du test de charge orale en calcium	23
Figure 02: Représentation schématique d'une cellule du tube contourné proximal avec indication des systèmes de transport impliqués dans la maladie de Dent et le syndrome de Lowe. OCRL: syndrome oculo-cérébro-rénal canal chlore.....	30
Figure 03: Matériel utilisé pour l'analyse de dosage de calcium.....	46
Figure 04: Echantillon du sang après la centrifugation.....	48
Figure 05: Méthode manuelle de dosage du calcium (Arsenazo III).....	49
Figure 06: Les étapes de l'analyse morphologie.....	52
Figure 07: L'analyse par spectrophotométrie infrarouge (IR).....	54
Figure 08: les étapes de la cristallerie.....	56
Figure 09: Type IIa	60
Figure 10: Type IIb	60
Figure 11: Type IIa +IVa	61
Figure 12: Type IVd	61
Figure 13: Oxalate de calcium dihydraté (weddellit).....	62
Figure 14 : Spectre de calcul mixte de type IIa + IVa (weddellite + carbapatite).....	63
Figure 15 : Spectre de calcul de type IVd (Brushite)	63
Figure 16 : Spectre de calcul de type IVa (Carbapatite)	64
Figure 17: Cristaux de weddellite en forme d'octaèdres aplatis	65
Figure 18: Cristaux de weddellite de forme hexagonale	65
Figure 19: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction de la calciurie.....	66
Figure 20: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction de l'âge.....	67
Figure 21: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction du sexe.....	68
Figure 22: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction des antécédents familiaux de lithiase urinaire	69

Listes des tableaux / Figures

Figure 23: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction du calciurie de consanguinité.....	70
Figure 24: Réparation des patients hypercalciuriques en fonction du calciurie de récidence.....	71

Liste des tableaux

Tableau01: Les causes de l'hypercalciurie.....	10
Tableau02: Maladies génétiques liées aux hypercalciuries.....	26
Tableau 03 : Les réactifs.....	45
Tableau 04 : Préparation du dosage de la calcémie.....	49
Tableau 05 : Résultats du dosage de la calcémie.....	58
Tableau 06 : Résultats du dosage calciurie.....	59

Sommaire

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Résumé.....	III
Abstract.....	IV
ملخص.....	VI
Liste des abréviations	VII
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	IX
Introduction.....	1

Partie bibliographique

Chapitre I: Le calcium dans le corps humain

I.1. Métabolisme du calcium.....	3
I.2. État et répartitions du calcium dans l'organisme.....	3
I.3. Rôle du calcium.....	5
I.4. Absorption.....	6
I.5. Régulation.....	6
I.6. Elimination du calcium par l'organisme.....	8
I.7. Besoins alimentaires.....	9
I.8. Apports.....	9

Chapitre II: Généralités sur l'hypercalciurie

II.1. Définition de l'hypercalciurie.....	10
II.2. Symptômes du l'hypercalciuries.....	11
II.3. Etiologie des hypercalciuries.....	11
II.4. Causes génétiques de l'hypercalciurie.....	13
II.5. Types de l'hypercalciurie.....	16
II.6. Différents types de l'hypercalciurie par classification de pak.....	19

Sommaire

II.7. Maladies génétiques liées aux l'hypercalciurie.....	23
II.8. Thérapies de l'hypercalciurie.....	36

Chapitre III : Lithiase calcique

III.1. Définition de la lithiase urinaire.....	38
III.2. Différents types de lithiase.....	38
III.2.4. Lithiase calcique.....	38
III.2.4.1. Lithiase calcique avec l'hypercalciurie normocalcémique.....	39
III.2.4.2. Causes de la lithiase calcique.....	39
III.2.4.3. Lithiase calcique et sa relation avec des autres maladies.....	40
III.2.4.4. Traitements.....	41

Partie pratique

I. Objectif.....	45
I.1. Lieu et période du stage.....	45
II. Méthodes du dosage du calcium.....	45
III. Etude morphoconstitutionnelle des calculs.....	51
IV. Méthodologie.....	51
IV.1. Etude rétrospective de l'hypercalciurie au niveau de l'ouest algérien.....	51
IV.2. Etude morpho-constitutionnelle	51
IV.2.1. Méthode l'étude morphologique des calculs.....	52
IV.2.2. Méthode l'étude par l'infrarouge.....	54
V. Etude la cristallurie	56
VI. Résultats et discussion	58
VI.1. Analyse du dosage du calcium.....	58

Sommaire

VI.2. Etude morpho-constitutionnelle des calculs.....	59
VI.3. Etude de la cristalurie chez les patients lithiasiques hypercalciuriques	62
VI.4. Etude des caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.....	63
VI.4.1. Age des patients hypercalciuriques	64
VI.4.2. Sexe des patients hypercalciuriques	65
VI.4.3. Antécédents des patients hypercalciuriques	66
VI.4.4. Consanguinité des patients hypercalciuriques	68
VI.4.5. Récidive des patients hypercalciuriques	69
Conclusion et perceptives.....	73

Références bibliographiques

Annexes

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les principales affections en cause dans les maladies héréditaires responsables de lithiases rénales sont l'hypercalciurie (Hca), l'acidose tubulaire distale, la cystinurie et les hyperoxaluries (COCHAT *et al*, 2011).

L'hypercalciurie est une pathologie multifactorielle, c'est l'anomalie métabolique la plus courante associée à la néphrolithiase et se retrouve chez environ 60 % des patients souffrant de calculs rénaux (LESLIE, 2023). C'est une maladie multifactorielle typique (PNNISTON, 2013), qui résulte d'une anomalie des systèmes transporteurs de calcium (rein, intestin, os) régulés par la parathormone (PTH) et le calcitriol (PÉRIMENIS, 2005).

L'Hca est définie comme une excrétion urinaire de plus de 250 mg de calcium par jour chez la femme ou de plus de 275 à 300 mg de calcium par jour chez l'homme lors d'un régime alimentaire régulier sans restriction (LESLIE, 2023).

Cette pathologie peut se manifester soit de manière isolée, soit en association avec d'autres anomalies métaboliques, ou encore dans le cadre d'un trouble tubulaire rénal. Jusqu'à 65% des patients atteints de néphrolithiase hypercalciurique peuvent avoir des antécédents familiaux de cette maladie, et la transmission peut se faire sous la forme d'un trait quantitatif polygénique ou d'un trait monogénique avec un mode de transmission autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié au chromosome X (STECHEMAN *et al*, 2009).

L'objectif principal de ce travail était de contribuer à l'étude de l'hypercalciurie et déterminer sa prévalence, qui reste mal connue dans notre région. Nous avons réalisé quelques techniques disponibles, permettant le diagnostic de l'Hca : dosage du calcium dans l'urine (calciurie) et dans le sang (calcémie) ainsi que l'étude des calculs urinaires et des cristalluries (cristaux urinaires) chez des patients lithiasiques, recrutés au niveau du laboratoire « Lithiase Urinaire » (STEVA, Faculté de sciences et technologies, université de Mostaganem) durant la période de notre stage. De plus, nous avons effectué une étude rétrospective au niveau de ce même laboratoire, afin de déterminer les caractéristiques épidémiologiques des patients lithiasiques atteints d'Hca.

Ce présent mémoire comporte les parties suivantes :

Partie Bibliographique, subdivisée en :

Chapitre I : comporte la définition du calcium, sa régulation, son état et sa répartition dans l'organisme.

INTRODUCTION

Chapitre II : Généralités sur l'hypercalciurie : définition, causes et symptômes chez les enfants et chez l'adulte et les maladies génétiques liées à l'hypercalciurie ainsi que les traitements de cette maladie.

Chapitre III : porte sur la lithiase urinaire et ses différents types, définition de la lithiase calcique, ses causes, et les traitements possibles.

Partie Pratique : détaille les lieux et périodes de notre stage, les méthodes d'analyse du calcium dans le sang et dans l'urine, celle des calculs urinaires et de la cristallurie, ainsi que les détails de l'étude épidémiologique.

Partie Résultats et discussion.

Ce mémoire se termine par une **conclusion.**

Chapitre I

Le calcium dans le corps humain

I.1. Métabolisme du calcium

Le calcium est le minéral le plus abondant dans le corps humain (**WAUGH et al , 2023**).

Il est essentiel à la santé des os et environ 99 % du calcium de l'organisme est stocké dans les os et les dents. Le 1% restant est utilisé pour diverses fonctions essentielles dans tout le corps. Le calcium est essentiel à la fonction musculaire, notamment à la contraction et à la relaxation des muscles. Il contribue également à la transmission de l'influx nerveux, à la coagulation du sang et à la sécrétion de diverses hormones et enzymes. Le calcium joue également un rôle essentiel dans la signalisation et la communication cellulaire. Il aide à réguler le rythme cardiaque, à maintenir une tension artérielle saine et à maintenir l'équilibre du pH du corps (**YEU ZHANG, 2023**).

I.2. État et répartitions dans l'organisme

- Le calcium est le cinquième élément le plus abondant dans l'organisme (**BEAUDEUX et DURAND, 2011**).

I.2.1. Calcium osseux

Dans le squelette de l'homme adulte, on trouve 99 % du calcium de l'organisme, soit de 1 000 à 1 300 g. Chez le nouveau-né, 30 g de calcium sont contenus dans les os.

Au cours de la croissance, le squelette emmagasine plus d'un kilogramme de calcium, constituant ainsi une réserve dans laquelle les systèmes régulateurs vont puiser grâce aux mécanismes . Dans l'os, le calcium apparaît sous forme d'un cristal complexe, très proche de l'hydroxyapatite, dont la composition varie au cours de la vie (**CAMUS, 2016**).

I.2.2. Calcium sanguin

Le calcium non osseux représente environ 1% du total de l'organisme (soit environ 10 g). Il est directement échangeable avec les tissus où il est impliqué dans de nombreux processus biologiques. Dans le plasma, la concentration physiologique du calcium est normalement située entre 2,20 et 2,60 mmol/L.

La calcémie totale se répartit en une fraction liée aux protéines plasmatiques (une partie non ultra filtrable de l'ordre de 40 %) et une fraction non liée aux protéines ou diffusible (une partie ultra filtrable de l'ordre de 60 %).

a) Partie non ultra filtrable

La fraction non diffusible du calcium est liée surtout à l'albumine et dans une moindre mesure aux globulines.

b) Partie ultra filtrable

La fraction diffusible, se décompose en calcium ionisé (approximativement 50% du calcium total) et en calcium complexé (10% du calcium total), principalement sous forme de sels de phosphate, d'oxalate, de citrate et de bicarbonate.

Une fraction importante du calcium total étant liée aux protéines, la calcémie totale varie avec la protidémie. Il faudra donc toujours tenir compte de la protidémie ou de l'albuminémie dans l'interprétation d'une valeur de calcium total plasmatique.

La concentration physiologique de calcium ionisé au niveau plasmatique est comprise entre 1,1 et 1,35 mmol/L. Cette fraction représente la fraction biologiquement active du calcium. Elle est dépendante du pH du milieu et sera donc augmentée par l'acidose et diminuée par l'alcalose (**BEAUDEUX et DURAND, 2011**).

I.2.3. Calcium extracellulaire

Une fraction non négligeable de calcium circule dans les autres liquides extracellulaires dont le liquide interstitiel, le liquide cébrospinal et la lymphe (**BEAUDEUX et DURAND, 2011**).

Dans les liquides extracellulaires, on dose un gramme de calcium, dont 700 mg sont répartis dans le liquide interstitiel. Ce secteur, pauvre en albumine, contient surtout du calcium ionisé (**CAMUS, 2016**).

I.2.3. Calcium dans le plasma

Dans le plasma, le taux du calcium total est remarquablement fixe : de 95 à 105 mg par litre (**CAMUS, 2016**).

I.2.4. Calcium intracellulaire

Dans les tissus mous, on trouve chez l'adulte environ 10 g de calcium, dont une grande partie est intracellulaire et une fraction contenue dans les calcifications viscérales qui augmentent avec l'âge (**CAMUS, 2016**).

La plus grande partie du calcium intracellulaire est sous forme liée, principalement sous forme de sels de phosphate localisés dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique . La concentration du calcium cytosolique libre à l'état basal est estimée à des valeurs de l'ordre de 10^{-7} M, ce qui contraste avec la concentration plasmatique qui est de l'ordre de 10^{-3} M (**BEAUDEUX et DURAND, 2011**).

I.3. Rôles du calcium

- Au niveau des membranes cellulaires :
 - Il régule la perméabilité cellulaire, agissant ainsi comme un anti-inflammatoire.
- Au niveau extracellulaire :
 - Une diminution de sa concentration entraîne une irritabilité neuromusculaire, conduisant à des crises de tétanie.
 - Une augmentation de sa concentration entraîne une diminution de la conduction neuromusculaire, pouvant causer une défaillance cardiaque et même la mort.
 - Il est essentiel au fonctionnement des systèmes excitables tels que les tissus nerveux, musculaire et glandulaire.
 - Il exerce une action tonocardiaque, sédative, antisécrétoire, et contribue à la contraction des vaisseaux sanguins, régulant ainsi la sécrétion d'hormones exocrines et endocrines.
- Au niveau intra-cellulaire :
 - Il est le cofacteur de toutes les enzymes de la coagulation, jouant un rôle crucial dans l'hémostase primaire.
 - Il participe à la libération de la thromboplastine des plaquettes, catalysant la transformation de la prothrombine en thrombine (**WINDSCHEID, 2018**).

- Il contribue à la rigidité du squelette et agit comme un réservoir pour le calcium extracellulaire et intracellulaire, maintenant ainsi l'homéostasie calcique.
- Il est impliqué dans de nombreuses réactions enzymatiques et agit comme un second messager dans la régulation de l'activité cellulaire.
- La concentration extracellulaire de calcium peut être modifiée par diverses hormones, mobilisant cet ion à partir des stocks intracellulaires. En outre, l'homéostasie du calcium intracellulaire est maintenue par des flux d'entrée régulés par le potentiel de membrane et diverses hormones (**WINDSCHEID, 2018**).

I.4. Absorption

Le calcium est absorbé dans l'intestin grêle par deux mécanismes généraux :

I.4.1. Un processus de transport actif transcellulaire

Le calcium est situé en grande partie dans le duodénum et le jéjunum supérieur. L'absorption active du calcium dans la partie supérieure de l'intestin grêle est liée à la quantité de calcium présente dans le sang. Le taux d'absorption du calcium est contrôlé par la parathormone et la calcitonine. La forme active de la vitamine D (1-25 di hydroxy-cholécalciférol) facilite l'absorption du calcium par la muqueuse intestinale. L'absorption de calcium est aussi inhibée par l'acide phytique et les phosphates (**BROOKER, 2000**).

I.4.2. Processus paracellulaire passif

Il fonctionne sur toute la longueur de l'intestin (**BRONNER, 2003**).

I.5. Régulation

La régulation du calcium fait intervenir trois sites: le tube digestif, l'os et le rein (**CAMUS, 2016**). Au niveau desquels peuvent intervenir trois hormones:

► **La PTH** : La parathormone est produite par les glandes parathyroïde. C'est une hormone hypercalcémiant.

- **Ses actions**

- Augmentation de l'ostéolyse, stimulation des ostéoclastes permettant une stimulation de la résorption osseuse
- Augmentation de la résorption active du calcium au niveau du tube contourné proximal du rein.
- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore
- Augmentation de la synthèse de calcitriol.

- Cette hormone a donc un rôle à court terme dans la régulation du calcium. L'hypercalcémie freine la sécrétion de parathormone, l'hypocalcémie la stimule (**VIOLET, 2023**).

► **La calcitonine** : est produite par certaines cellules de la thyroïde. C'est une hormone hypocalcémisante.

- **Ses actions**

- Inhibition de la résorption osseuse avec inhibition des ostéoclastes et de l'ostéolyse
- Stimulation du dépôt de calcium dans les os
- Augmentation de l'élimination urinaire du calcium
- Hormone antagoniste: parathormone sécrétée par les parathyroïdes. Lorsque la calcémie augmente, la sécrétion de calcitonine augmente et inversement.

► **La vitamine D** (Le calcitriol est synthétisé à partir de la vitamine D au niveau de la peau). Il a un effet hypercalcémiant.

- **Ses actions**

- Activation des gènes des transporteurs de calcium favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore
- Activation de la réabsorption rénale de calcium
- Activation de l'ostéolyse et inhibition de l'ostéogénèse
- La parathormone stimule sa production (**VIOLET, 2023**).

L'hypocalcémie entraîne une augmentation de la production de calcitriol soit directement, soit indirectement en augmentant la parathormone. Cette hormone a donc un rôle à moyen et long terme dans la régulation du calcium.

- Il existe aussi d'autres hormones qui aident à réguler le calcium comme : l'hormone de croissance, certaines hormones thyroïdiennes, les œstrogènes et les glucocorticoïdes (VIOLET, 2023).

I.6. Élimination de calcium par l'organisme

C'est à partir du calcium plasmatique que se font les pertes de calcium. Les urines, les fèces, la sueur éliminent chaque jour une quantité de calcium que l'alimentation doit compenser. Le glomérule rénal laisse passer le calcium ultra filtrable du plasma qui n'est pas réabsorbé entièrement par le système tubulaire, et l'urine définitive en contient, de 100 à 300 mg par 24 heures.

La calciurie dépend peu du régime alimentaire ; lorsque celui-ci est très riche en calcium, l'intestin n'absorbe pas de calcium en excès ; un régime sans calcium abaisse peu la calciurie ; par contre, lorsque l'absorption intestinale est majorée par la vitamine D, la calciurie augmente si le squelette n'a pas besoin de ce calcium excédentaire. Certaines affections rénales peuvent se traduire par une hypercalciurie (acidose tubulaire,

« hypercalcémie idiopathique »), d'autres par une hypocalciurie (insuffisance rénale globale). L'ostéolyse libère le calcium osseux et augmente la calciurie (hyperparathyroïdisme). L'intestin constitue une voie de déperdition calcique obligatoire, car les sécrétions digestives (pancréatique, biliaire, gastrique et iléale) contiennent du calcium « endogène », qui se mélange au calcium alimentaire et n'est réabsorbé qu'en partie (CAMUS, 2016).

L'excrétion urinaire de calcium chez les adultes en bonne santé ayant un apport normal en calcium est de 0,1 à 0,4 g par jour. Différentes quantités de calcium sont filtrées, réabsorbées et excrétées par le rein, et dans toutes les situations.

La réabsorption rénale du calcium représente plus de 95 % de la charge filtrée lorsque l'apport en calcium est inférieur à 0,2 g par jour, par voie urinaire. De plus, la quantité de calcium dans les urines est généralement très faible par rapport à la quantité de calcium filtrée par les glomérules (de 6 à 10 g par jour) (**MARIO et al, 2019**) .

I.7. Besoins alimentaires

L'organisme adulte normal perd ainsi chaque jour une quantité de calcium de l'ordre de 400 mg, que l'alimentation doit remplacer. Compte tenu de l'absorption digestive qui ne concerne qu'à peine la moitié du calcium ingéré, les besoins alimentaires sont donc en moyenne de 800 mg.

Chez l'enfant, qui doit non seulement équilibrer les pertes, mais aussi construire son squelette, les besoins sont doublés. Chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement, les besoins sont triplés (**CAMUS, 2016**).

I.8. Apports

- Les aliments riches en calcium sont :
 - les fromages (de 100 à 500 mg pour 100 g).
 - le lait (100 mg).
 - les choux (50 mg).
 - les légumes secs (100 mg)
 - les fruits secs (200 mg) (**CAMUS, 2016**).

Brocoli, chou frisé, feuilles de moutarde, feuilles de pissenlit, persil et légumes feuillus vert foncé comme le chou. les haricots rouges, les pois chiches, les haricots noirs et le soja. Fruits secs tels que les abricots, les raisins secs et les figues. Noix comme le sésame, les amandes, les noix (**GURBUZ, 2022**).

Chapitre II

Généralités sur l'hypercalciurie

II.1. Définition de l'hypercalciurie

L'hypercalciurie est une anomalie métabolique fréquente définie par une excrétion urinaire de calcium supérieure à 4 mg/kg par 24 heures. Elle est parfois secondaire (hyperparathyroïdies, surdosage en vitamine D, sarcoïdose, cancer, immobilisation, carence estrogénique), mais le plus souvent idiopathique. Elle expose au risque de maladie lithiasique rénale (formation de calculs urinaires, néphrocalcinose, insuffisance rénale) et d'ostéoporose (**BOULANGER et FLAMANT, 2012**).

Une autre définition de l'hypercalciurie est l'excrétion urinaire quotidienne de plus de 3 mg de calcium par kilogramme de poids corporel ou de plus de 200 mg de calcium par jour, lors d'un régime alimentaire restreint (400 mg de calcium et 100 milliéquivalents [mEq] de sodium), ou comme une concentration urinaire supérieure à 200 mg de calcium par litre. Elle peut également être définie comme une excrétion urinaire de plus de 250 mg de calcium par jour chez la femme ou de plus de 275 à 300 mg de calcium par jour chez l'homme lors d'un régime alimentaire régulier sans restriction (**LESLIE, 2023**).

Dans les situations où la résorption osseuse est supérieure à la formation osseuse, ce qui revient à une augmentation des entrées de calcium d'origine osseuse, il existe une hypercalciurie à jeun. C'est le cas par exemple en période post-ménopausique où la perte journalière en calcium est de 30 mg soit 100g sur 10 ans (10% du capital osseux).

Il existe également un lien significatif entre hypercalciurie absorptive et diminution de la minéralisation osseuse, sans que la physiopathologie de ce lien soit clairement établie. (**BOULANGER et FLAMANT, 2013**). Les données cliniques dont on dispose indiquent que la prévalence de cette affection est la même chez l'enfant et chez l'adulte (**DÉCHAUX, 2011**).

II.2. Symptômes de l'hypercalciurie

- Chez l'adulte; La morbidité de l'hypercalciurie est liée à 2 facteurs distincts, c'est-à-dire les calculs rénaux et la déminéralisation osseuse conduisant à l'ostéopénie et à l'ostéoporose. Les calculs rénaux sont extrêmement douloureux en raison de l'étirement, de la dilatation et des spasmes de l'uretère et du rein provoqués par l'obstruction aiguë.
- Chez les enfants, on trouve les symptômes suivants: Dysurie, douleur abdominale; Irritabilité (nourrissons); Fréquence urinaire, urgence urinaire; Modification de l'aspect urinaire; Coliques; Incontinence diurne; Infections urinaires isolées ou récurrentes; Reflux vésico-urétral (**LESELI, 2023**).

II.3. ÉTIOLOGIE DES HYPERCALCIURIES

Les causes d'hypercalciurie sont très nombreuses. Les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant sont indiquées dans le **Tableau n°1**. La présence ou non d'une hypercalcémie associée permet d'orienter le diagnostic étiologique (**DÉCHAUX, 2011**).

Tableau 01 : Les causes de l'hypercalciurie (DÉCHAUX, 2011).

1. Hypercalciuries avec hypercalcémie	<ul style="list-style-type: none"> - Excès d'apport vitamine D, vitamine A , Hyperparathyroïdie primitive - Excès de synthèse de 1,25(OH)₂D, (granulomatoses, déplétion phosphatée) - Lyse osseuse augmentée: hémopathies et -néoplasies. Immobilisation prolongée - Syndrome de Williams (hypercalciurie avec faciès d'elfe) - Nutrition parentérale exclusive Production ectopique de substance PTH-like
2 . Hypercalciurie sans hypercalcémie Causes nutritionnelles	<ul style="list-style-type: none"> - Apports excessifs de calcium, sodium , Apports excessifs de protéines animales , Apports insuffisants en phosphates
Causes iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> - Immobilisation prolongée , Diurétiques de l'anse tel le furosémide , Corticothérapie
Tubulopathies	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de De Toni-Debré-Fanconia , Mutations activatrices du CaSR (avechypocalcémie) , Acidose tubulaire distale , Syndrome de Bartter , Hypomagnésémie avec hypercalciurie , Syndrome de Dent Syndrome de Lowe , Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie
Tubulopathies	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de De Toni-Debré-Fanconia , Mutations activatrices du CaSR (avechypocalcémie) , Acidose tubulaire distale , Syndrome de Bartter , Hypomagnésémie avec hypercalciurie , Syndrome de Dent , Syndrome deLowe , Rachitisme hypophosphatémique avec hypercalciurie
Causes endocriniennes -Arthrite chronique juvénile - Hypercalciurie idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperaldostéronisme primitif Hyperthyroïdie chez l'adulte - Hypothyroïdie chez l'enfant (début de traitement) - Hypo- et pseudo-hypparathyroïdie (en traitement)

II.4. Causes génétiques de l'hypercalciurie

La génétique moléculaire et d'autres recherches ont indiqué des pistes potentielles d'investigation future sur la nature de l'hypercalciurie. Par exemple, une dérégulation de l'axe récepteur-claudine-14 détectant le calcium, ainsi qu'un polymorphisme dans la région régulatrice contrôlant l'expression du gène du récepteur détectant le calcium, peuvent contribuer à une excrétion accrue de calcium (**DIMKE et al, 2013, VEIZZOLI et al, 2012**).

Plus de 60 mutations activatrices du récepteur sensible au calcium ont été identifiées comme provoquant une hypercalciurie hypocalcémique autosomique dominante (**PARK et al, 2013**).

L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC) est causée par des mutations dans les protéines de jonction serrée claudin-16 et claudin-19, qui sont codées respectivement par les gènes CLDN16 et CLDN19. Plus de 60 mutations de CLDN16 ont été décrites dans FHHNC. Le trouble se caractérise par des pertes urinaires excessives de magnésium et de calcium, une néphrocalcinose bilatérale et une insuffisance rénale chronique progressive (**LU et al, 2018**).

La claudine-2 est abondamment exprimée dans le tubule proximal et assure la médiation de la réabsorption paracellulaire du calcium. Dans une famille présentant des mutations faux-sens CLDN2, cinq hommes avaient des antécédents d'hypercalciurie et de calculs rénaux, tandis que quatre hommes sans mutation n'en avaient pas (**CURRY et al, 2020**).

Une étude intéressante menée sur des souris transgéniques spécialement préparées suggère l'importance possible du gène CLCN5, qui code pour CIC5 (un canal chlorure rénal situé exclusivement dans le rein), dans le développement de l'hypercalciurie. Les souris transgéniques ont été produites à l'aide d'un ribozyme antisens ciblé contre CIC5, de sorte que ces souris étaient dépourvues d'activité CIC5.

Ce modèle murin est similaire à la maladie de Dent chez l'homme, qui est une maladie rare et héréditaire liée à l'X avec une activité réduite de *C1C5* caractérisée par une hypercalciurie absorbante, une néphrocalcinose, une néphrolithiase, une protéinurie de faible poids moléculaire, un syndrome de fanconi et une insuffisance rénale. Dans la maladie de Dent, la néphrolithiase, l'hypercalciurie et la néphrocalcinose sont éliminées grâce à une greffe rénale d'un individu sain, confirmant ainsi la cause rénale de ces problèmes. D'autres axes de recherche prometteurs concernent la surexpression des récepteurs de la vitamine D et les carences en diverses enzymes tubulaires rénales (LESLIE, 2023).

II.4.1. Récepteur de vitamine D et IH

Des niveaux accrus de VDR sont observés dans les monocytes circulants de patients atteints d'IH, et des études menées dans une cohorte de grandes familles canadiennes-françaises ont révélé une association entre la néphrolithiase IH et les loci polymorphes du chromosome 12q12-q14, une région qui contient le gène VDR. Cependant, l'analyse de la séquence d'ADN du gène VDR n'a identifié aucune mutation VDR, mais elle a révélé des substitutions conservatrices au sein de la région codante. Le rôle de ces polymorphismes VDR dans l'étiologie de la néphrolithiase IH reste à expliquer (STECHMAN *et al*, 2009).

II.4.2. Locus chromosomique 9q33.2-q34.2 pour la néphrolithiase autosomique dominante

Une forme de néphrolithiase autosomique dominante (NPL1) a été signalée chez une famille espagnole originaire de La Gomera, dans les îles Canaries, et résidant à Tenerife (WALF *et al*, 2005). Les calculs rénaux seraient constitués d'oxalate de calcium, et les analyses de sérum et d'urine n'ont révélé aucune anomalie significative, bien que certains membres concernés présentaient une légère hypercalciurie et d'autres une hypomagnésémie. L'analyse de liaison a cartographié le locus NPL1 sur le chromosome 9q33.2-q34.2. Cette région contient environ 170 gènes et, à ce jour, le gène responsable de NPL1 n'a pas été identifié (STECHMAN *et al*, 2009).

II.4.3. Récepteurs sensibles au calcium et troubles hypercalciuriques

Le récepteur humain sensible au calcium (CaSR) est une protéine de surface cellulaire de 1 078 acides aminés, principalement exprimée dans les parathyroïdes et les reins et qui fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Le CaSR permet la régulation de la sécrétion de PTH et de la réabsorption tubulaire rénale du calcium en réponse aux modifications des concentrations de calcium extracellulaire. Le gène CASR humain est situé sur le chromosome 3q21.1, et des mutations de perte de fonction CaSR ont été rapportées dans les troubles hypercalcémiques de l'hypercalcémie familiale bénigne (hypocalciurique) (FBHH), de l'hyperparathyroïdie primaire sévère néonatale (NSHPT) et de l'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHP). Cependant, les mutations CaSR à gain de fonction entraînent une hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie (ADHH) et un syndrome de Bartter de type v (STECHMAN *et al*, 2009).

II.4.4. Hypercalciurie idiopathique

Des études portant sur des familles souffrant d'hypercalciurie idiopathique (IH) et de calculs récurrents d'oxalate de calcium ont établi un lien entre la néphrolithiase hypercalciurique et les loci sur : le chromosome 1q23.3-q24, qui contient le gène de l'adénylyl cyclase soluble humaine (SAC), le chromosome 12q12-q14, qui contient le gène du récepteur de la vitamine D (VDR) ; et le chromosome 9q33.2-q34.2, à partir duquel un gène candidat approprié reste à identifier (STECHMAN *et al*, 2009).

II.4.5. Locus d'hypercalciurie absorbante sur 1q23.3-q24

L'hypercalciurie absorbante (AH) peut survenir comme un trait autosomique dominant. Des études de liaison dans trois familles atteintes d'AH ont cartographié le locus sur le chromosome 1q23.3-q24 (STECHMAN *et al*, 2009), et sur une région contenant un gène codant pour un SAC humain, qui est un capteur de cations et de bicarbonates divalents (GENG *et al*, 2005). La protéine SAC, qui ne répond pas aux régulateurs hétérotrimériques de la protéine G, existe librement sous des formes cytosolique et associées à la membrane, et son activité catalytique cyclase contribue à faciliter la génération d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à proximité de ses cibles (REED *et al*, 2002).

L'analyse mutationnelle du SAC chez les patients atteints d'AH a révélé six variations de séquence, et quatre d'entre elles se sont révélées associées à un risque relatif significativement accru d'AH (REED *et al*, 2002).

II.5. Types de l'hypercalciurie

II.5.1. Hypercalciuries normocalcémiques

Toutes les causes précédemment énumérées peuvent, dans leurs formes mineures, débutantes ou en rémission thérapeutique, induire un certain degré d'hypercalciurie sans hypercalcémie nette. Une anomalie du CaSR, mutation activatrice, peut entraîner une hypocalcémie avec hypercalciurie (DÉCHAUX, 2011).

II.5.2. Hypercalciurie familiale

Elle définie par une élimination excessive du calcium dans les urines et relève d'un mécanisme qui est encore mal connu aujourd'hui. À une absorption exagérée du calcium par l'intestin s'ajoute un défaut de réabsorption par les reins, causant ainsi une hypercalciurie. Sa transmission est compatible avec un mode autosomique dominant (SERANDOUR *et al*, 2012).

II.5.3. Hypercalciuries des tubulopathies

L'acidose tubulaire distale, maladie congénitale, souvent familiale, est due à un défaut d'élimination des ions H⁺ dans la partie distale du néphron. La cause de l'hypercalciurie est encore discutée; les concentrations de PTH et des dérivés de la vitamine D sont généralement dans les limites de normale. L'hypercalciurie semble donc due, plus ou moins directement, à l'acidose et à la libération du minéral osseux qui en résulte (DÉCHAUX, 2011).

II.5.4. Hypercalciuries secondaires

Les hypercalciuries dues à des atteintes tubulaires héréditaires monogéniques sont beaucoup plus rares, mais importantes à reconnaître le plus précocement possible. Dans ces maladies, les calculs sont faits majoritairement de phosphate de calcium sous forme de carboxapatite à faible taux de carbonatation, cette composition imposant une étude complète de la concentration plasmatique et du débit urinaire du calcium, des phosphates et du magnésium ainsi que des hormones calcitropes (DAUDON *et al*, 2012).

II.5.5. Hypercalciuries acquises

Une cause fréquente d'hypercalciurie qui peut être associée à une hypercalcémie et de néphrocalcinose, observée chez les nouveau-nés ou les très jeunes enfants, est l'utilisation du furosémide, de la théophylline et/ou des corticoïdes chez les prématurés (ALADANGADY *et al*, 2004, HOPPE *et al* 2002) et les nouveau-nés en insuffisance cardiaque, de même que lors de traitements prolongés par la dexaméthasone pour bronchodysplasie. Toutefois, chez les grands prématurés, il existe même en l'absence de ces traitements une forte incidence de néphrocalcinoses attribuées à l'immaturité tubulaire et à l'alimentation artificielle et à une hypocitraturie majeure particulièrement nette au cours des 3 à 4 premières semaines de vie, mais dont le mécanisme n'est pas élucidé. Les immobilisations prolongées, les régimes cétogènes ou l'excès de suppléments en vitamine D peuvent être en cause. En particulier, le traitement des tubulopathies proximales héréditaires avec rachitisme vitamino-résistant par de fortes doses de vitamine D entraîne fréquemment une hypercalciurie qui peut conduire au développement d'une néphrocalcinose et d'une lithiase (SAMPATH *et al*, 2007).

II.5.6. hypercalciurie idiopathique (HCI)

L'hypercalciurie idiopathique (HCI) est la cause la plus fréquente de lithiase chez l'enfant. et est particulièrement fréquente chez les enfants ayant une lithiase récidivante. Les calculs se révèlent le plus souvent par une hématurie macro ou microscopique, avec urines stériles. Des hématuries macroscopiques en apparence isolées. (DAUDON *et al*, 2012). La première description de l'idiopathique l'hypercalciurie (IH) a été réalisée à partir de Albright *et al*, 1953 qui ont décrit patients normocalcémiques avec calculs rénaux et augmentation de l'excrétion urinaire de Ca.

De puis alors, IH est diagnostiqué avec une augmentation fréquence, affectant environ 2,2- 6,4% de la population pédiatrique. chez un enfant pesant moins de 60 kg, l'hypercalciurie est une excrétion urinaire de calcium supérieure à 4 mg/kg/j . Chez les nourrissons de moins de 3 mois, 5 mg/kg/j est considérée comme la limite supérieure de normal pour l'excrétion du calcium (**EZZAT AL GHWASS *et al*, 2021**).

Certaines hypercalciuries idiopathique sont totalement latentes et sont identifiées de façon fortuite. Le caractère idiopathique est affirmé sur les données cliniques et biologiques absence d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie, absence de glycosurie, d'acidose, d'augmentation de la concentration de 32-microglobulinurie ou de tout signe tubulaire proximal (**DÉCHAUX, 2011**).

Des antécédents familiaux de lithiase sont présents chez plus de 50 p. 100 des enfants atteints d'HCI, la transmission verticale étant compatible avec une hérédité autosomique dominante. La précocité de la lithiase et la présence d'une déminéralisation osseuse chez des enfants ayant une alimentation normale et en dehors de facteurs iatrogéniques sont hautement suggestives d'une origine héréditaire. Au total, l'HCI se présente comme une anomalie polygénique combinant à des degrés variables des anomalies génétiques du transport intestinal, rénal et osseux du calcium sans qu'il soit possible de définir des phénotypes tranchés. Aucune caractérisation phénotypique de l'hypercalciurie n'est nécessaire pour définir la stratégie thérapeutique, qui dépend principalement du débit de la calciurie et du contexte clinique (**DAUDON *et al*, 2012**).

Les sujets atteints d'hypercalciurie idiopathique ont une augmentation généralisée du renouvellement du calcium, ce qui comprend une absorption intestinale accrue, une diminution de la réabsorption du calcium rénal et une tendance à perdre du calcium dans les os. Malgré l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium, un bilan calcique négatif est généralement observé dans les études d'équilibre, en particulier chez les patients ayant un régime pauvre en calcium.

Le médiateur d'une diminution de la réabsorption rénale du calcium n'est pas clair ; Il n'est associé ni à une augmentation des niveaux de calcium rénal filtré ou à une altération des taux d'hormones parathyroïdiennes (PTH). Une incidence accrue d'hypercalciurie est observée chez

les parents au premier degré d'individus atteints d'hypercalciurie idiopathique, mais il semble s'agir d'un trait polygénique complexe avec une grande contribution de l'alimentation à l'expression d'une excrétion accrue de calcium. Une réponse accrue des tissus en vitamine D peut-être responsable de manifestations d'hypercalciurie idiopathique chez au moins certains patients. De plus, une carence en enzyme qui inactive 1,25 (OH)₂D, 1,25(OH)₂D-24 hydroxylase provoque une vitamine D élevée, une hypercalciurie, une néphrocalcinose et des calculs rénaux. De plus, la dérégulation de l'axe du récepteur de détection du calcium, l'axe Claudine-14, contribue probablement au développement de l'hypercalciurie (LESLIE, 2023).

II.6. Différents types de l'hypercalciurie par la classification de PAK *et al*, 1974

Pak et al (1974) ont décrit trois types d'hypercalciuries idiopathique ; absorptive, résorptive et rénale (**Figure n°01**), qui consistent respectivement en une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de la résorption osseuse et une réabsorption défectueuse du calcium par le tubule rénal (AI-MAMARI, 2017).

II.6.1. Hypercalciurie absorptive (type I de PAK)

L'hypercalciurie absorbante est le type le plus courant d'excrétion urinaire excessive de calcium. On le trouve chez environ 50 % de tous les patients formant des calculs calciques (Leslie et SAJJAD, 2022). Qui est causée par une augmentation de l'absorption gastro-intestinale normale du calcium, une supplémentation en vitamine D trop agressive ou une ingestion excessive d'aliments contenant du calcium (syndrome du lait-alcali).

L'absorption du calcium se produit principalement dans le duodénum et ne représente normalement qu'environ 20 % de la charge de calcium alimentaire ingéré. L'absorption intestinale accrue de calcium produit une augmentation correspondante des taux de calcium sérique. En règle générale, l'hormone parathyroïdienne sérique (PTH) est faible ou dans la gamme basse normale de l'hypercalciurie absorbante, car le taux de calcium sérique est généralement élevé. L'hypercalciurie d'absorption légère ou modérée peut généralement être contrôlée uniquement par des mesures diététiques, mais un traitement médical est nécessaire dans les cas graves et résistants (LESLIE, 2023).

L'hypercalciurie d'absorption comporte trois sous-types : le sous-type I est indépendant du régime alimentaire, le sous-type II dépend du régime alimentaire et le sous-type III est secondaire à une fuite rénale de phosphate qui déclenche une augmentation secondaire du taux d'hormone parathyroïdienne et de la production de vitamine D (**Al-MAMARI, 2017**).

II.6.2. Type I (indépendant du régime alimentaire)

L'hypercalciurie absorbative de type I est une affection relativement rare, généralement caractérisée par des taux urinaires élevés de calcium et de calcium/créatinine, sauf pendant le jeûne. Il existe une variante de l'hypercalciurie absorbative de type I dans laquelle une hypercalciurie à jeun peut survenir en raison d'un excès de vitamine D3 sérique. Cette variante dépendante de la vitamine D peut être diagnostiquée par la découverte d'une augmentation des taux sériques de vitamine D et par la correction de l'hypercalciurie à jeun avec un essai de traitement au kétoconazole. (Le kétoconazole est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 qui réduit les taux de vitamine D3 en circulation de 30 à 40 %). Jusqu'à 50 % de tous les patients atteints d'hypercalciurie absorbative de type I peuvent présenter des taux élevés de vitamine D3.

L'hypercalciurie absorbative de type I représente un mécanisme d'absorption intestinale du calcium extrêmement efficace. La densité osseuse est généralement normale, car une quantité abondante de calcium est disponible pour le dépôt osseux et les taux de PTH sont normaux ou faibles. Dans certains cas, cependant, l'excrétion urinaire de calcium est même supérieure à la quantité absorbée, ce qui entraîne un bilan calcique net négatif et une diminution possible de la densité osseuse, ce qui est l'opposé de ce à quoi on pourrait s'attendre. Les chercheurs pensent que cela pourrait être dû à des taux sériques élevés de vitamine D ou à une sensibilité accrue à la vitamine D et à ses métabolite (**LESLIE, 2023**).

II.6.3. Type II (dépend du régime alimentaire)

Il s'agit d'une forme moins grave et la plus courante d'hypercalciurie absorbative. Il répond généralement à une restriction alimentaire modérée en calcium. L'hypercalciurie à jeun n'est pas présente dans ce trouble (**LESLIE, 2023**).

II.6.4. Type III

L'hypercalciurie absorbative de type III, également appelée hypercalciurie à fuite rénale de phosphate, est une variante de l'hypercalciurie absorbante dépendante de la vitamine D. Cette affection, une cause relativement rare d'hypercalciurie, doit être suspectée chez tout patient souffrant d'hypercalciurie présentant un faible taux de phosphate sérique. Un taux de phosphate sérique inférieur à 2,9 mg/dl a été suggéré comme suffisant pour faire suspecter une hypercalciurie par fuite rénale de phosphate. L'étiologie est une perte obligatoire et incontrôlée de phosphate dans les urines due à une anomalie rénale, avec un faible rapport entre la réabsorption tubulaire maximale du phosphate et le débit de filtration glomérulaire. Cela produit une hypophosphatémie, qui stimule la conversion rénale de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol, vitamine D3), beaucoup plus active. La vitamine D3 augmente l'absorption intestinale du phosphate pour corriger les faibles taux de phosphate sérique. Cependant, il augmente également simultanément l'absorption intestinale du calcium. Ce calcium supplémentaire est finalement excrété dans l'urine. Le diagnostic est confirmé par les constatations suivantes :

- Faible taux de phosphate sérique
- Hypercalciurie
- Phosphate urinaire élevé
- Vitamine D3 sérique élevée
- Normocalcémie et taux normaux de PTH (**LESLIE, 2023**).

II.6.5. Hypercalciurie résorbative (type II de PAK)

L'hypercalciurie résorbative ne représente qu'environ 3 à 5 % de tous les patients hypercalciuriques et est presque toujours due à l'hyperparathyroïdie. Une hormone parathyroïdienne sérique soutenue, inappropriée et excessive provoque une libération de calcium de l'os entraînant une ostéopénie et une hypercalcémie.

L'hypercalcémie surmonte l'effet normal de l'hormone parathyroïdienne de la diminution de l'excrétion urinaire de calcium, et le résultat est une hypercalciurie (par exemple, similaire au renversement de sucre dans l'urine chez les diabétiques). Cela explique pourquoi l'hypercalciurie due à l'hypercalcémie est moindre pour un taux sérique élevé de calcium chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie que chez d'autres patients hypercalcémiques (**LESLIE et SAJJAD, 2022**).

II.6.6. Hypercalciurie de fuite rénale(type III de PAK)

L'hypercalciurie par fuite rénale survient chez environ 5 à 10 % des cas de calculs calciques et se caractérise par une hypercalciurie à jeun avec une hyperparathyroïdie secondaire mais sans hypercalcémie (**LESLIE et al, 2023**).

L'étiologie est un défaut de réabsorption du calcium par le tubule rénal qui entraîne une perte urinaire obligatoire et excessive de calcium. Il en résulte une hypocalcémie, qui provoque une élévation du taux sérique de PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire augmente les niveaux de vitamine D et augmente l'absorption intestinale du calcium. Essentiellement, cela signifie que, même dans les cas d'hypercalciurie de fuite rénale indéniable, un élément d'hypercalciurie d'absorption peut être présent.

Le diagnostic est relativement simple. Tout patient qui ne parvient pas à contrôler son excès de calcium urinaire par des mesures diététiques seules et qui présente des taux sériques de PTH relativement élevés sans hypercalcémie ni hypophosphatémie souffre probablement d'hypercalciurie par fuite rénale. Le rapport calcium/créatinine (en mg/dl) a tendance à être élevé dans l'hypercalciurie par fuite rénale ($> 0,20$), et la survenue d'un rein en éponge médullaire est plus probable que dans les autres types d'hypercalciurie.

L'hypercalciurie par fuite rénale ne se prête généralement pas à un traitement avec des restrictions alimentaires en calcium, en raison de la perte obligatoire de calcium, qui peut facilement conduire à une déminéralisation osseuse, surtout si l'apport oral de calcium est restreint (**LESLIE et al, 2023**).

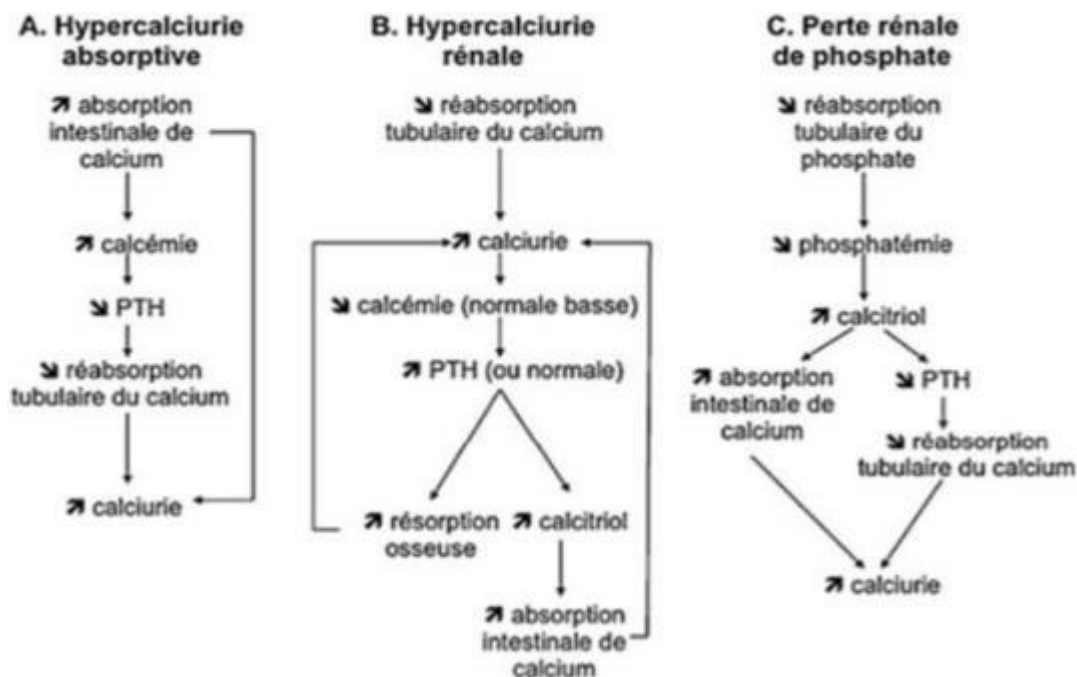


Figure 01 : Interprétation du test de charge orale en calcium (**test de PAK-Broadus**) (COURBEBASSE *et al*, 2016).

II.7. Maladies génétique liées à l'hypercalciurie

II.7.1. Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose dues à des mutations de laparacelline-1 (claudine 16)

L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC) est un trouble tubulaire rénal autosomique récessif fréquemment associé à une insuffisance rénale progressive. La FHHNC se présente souvent dans l'enfance, avec des convulsions ou une tétanie due à une hypocalcémie et une hypomagnésémie. D'autres manifestations cliniques récurrentes comprennent les infections des voies urinaires, la polyurie, la polydipsie et le retard de croissance. Les investigations révèlent une hypomagnésémie, une hypocalcémie, une hyperuricémie, une hypermagnésurie, une hypercalciurie, une acidification incomplète des tubules rénaux distaux, une hypocitraturie et une calcification rénale. Le traitement consiste en de fortes doses de magnésium, administrées par voie entérale, pour restaurer la normomagnésémie. Les enfants

atteints de FHHNC qui reçoivent un tel traitement tôt se développent normalement. Des études de liaison dans 12 familles FHHNC ont révélé que le locus de la maladie se trouvait sur le chromosome 3q27 (**Tableau n °2**) et des études de clonage positionnel ont identifié des mutations dans le gène codant pour la paracelline-1 (PCLN-1), également appelé claudine 16 (CLDN16) (**STECHMAN et al, 2009**).

Les claudines sont des protéines liées à la membrane qui forment la barrière de jonction étroite intercellulaire dans une variété d'épithéliums (**COLOGIO et al, 2002**). Les claudines ont quatre domaines transmembranaires et des terminaisons amino et carboxy intracellulaires. Les deux boucles luminales assurent l'adhésion cellule à cellule via des interactions homo- et hétérotypiques avec les claudines d'une cellule voisine. De plus, les claudines forment des canaux ioniques paracellulaires, qui facilitent le transport paracellulaire tubulaire rénal des solutés (**COLEGIO et al, 2002**).

CLDN16 est exclusivement exprimé dans la branche ascendante épaisse de l'anse de Henle, où il forme les canaux paracellulaires qui sont entraînés par un gradient électrochimique et permettent la réabsorption du calcium et du magnésium (**KOURAD et al, 2004**).

Par conséquent, la perte de fonction de CLDN16 qui résulterait de mutations de FHHNC entraînerait une perte urinaire de calcium et de magnésium et conduirait respectivement à une hypocalcémie et une hypomagnésémie. Une mutation faux-sens CLDN16 (Thr233Arg) a également été identifiée dans deux familles présentant une hypercalciurie infantile spontanément résolutive. L'hypercalciurie diminuait avec l'âge et n'était pas associée à une insuffisance rénale progressive. La mutation Thr233Arg a entraîné l'inactivation d'un motif de liaison au domaine PDZ, ce qui a perturbé l'association avec la protéine d'échafaudage à jonction serrée, zona occludens (ZO) -1 (**MULLER et al, 2003**), avec accumulation de la protéine mutante CLDN16 dans les lysosomes et aucune localisation à les carrefours serrés. Ainsi, les mutations CLDN16 peuvent entraîner différentes anomalies dans la fonction des cellules tubulaires rénales et, par conséquent, conduire à des différences dans le phénotype clinique. Une forme de FHHNC avec atteinte oculaire sévère signalée dans une famille suisse et huit familles espagnoles/hispaniques a été récemment cartographiée sur le chromosome 1p34.2 (**KOURAD et al, 2004**). Cette région contient CLDN19, le gène qui code pour la claudine 19, une protéine à jonction serrée exprimée dans les reins et les yeux.

Une mutation Gly20Asp située dans le premier domaine transmembranaire de CLDN19 a été identifiée dans toutes les familles espagnoles/hispaniques sauf une, et une mutation Gln57Glu dans la première boucle extracellulaire de CLDN19 a été trouvée dans la famille suisse. De plus, une mutation Leu90Pro dans CLDN19 a été identifiée dans une famille consanguine d'origine turque avec FHHNC et atteinte oculaire sévère (**KOURAD et al, 2007**).

II.7.2. Hypo-uricémie rénale familiale

L'hypo-uricémie idiopathique familiale à transmission autosomique récessive, est exceptionnelle. Elle est due à des mutations homozygotes du gène SLC22A12, codant l'échangeur URAT1 exprimé sur la membrane luminale des cellules du TCP, entraînant un défaut isolé de la réabsorption tubulaire de l'acide urique est rencontré surtout dans les populations asiatiques. Dans 25 p. 100 des cas, l'hyperuricémie est associée à une hypercalciurie qui peut se compliquer de lithiase calcique et de néphrocalcinose. Les efforts physiques peuvent déclencher des épisodes d'insuffisance rénale aiguë due à la précipitation intra tubulaire d'acide urique et qui sont souvent la manifestation révélatrice de la maladie . La récurrence peut être prévenue par l'allopurinol (**DAUDON et al, 2012**).

Tableau02 : Représenté les maladies génétique liées aux l'hypercalciurie (DAUDON *et al*, 2012).

Types	OMIM	TRANSMISSION	LOCUS	IDENTITÉ DU GÈNE	PROTÉINE MUTÉE	PHÉNOTYPE CLINIQUE	CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES
Hypomagnésémies rénales Hypomagnésémie, familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose (FHHNC)	248250	AR	3q27-29	CLDN16 (PCLN-1)	Paracelline 1 (claudine 16)	Polyurodipsie, L, NC, IRT, anomalies oculaires	Hypomagnésémie, hypermagnésurie, normocalcémie, hypercalciurie
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et anomalies rétinienne	610036	AR	1p34.2	CLDN19	Paracelline 1 (claudine 19)	Polyurodipsie, L, NC, IRT, cécité	Hypomagnésémie, hypermagnésurie, hypercalciurie
-Syndromes de Bartter -type I (anténatal)	601678	AR	15q15-21	SLC12A	NKCC2 (co-transporteur Na-K-Cl ₂)	NC, (L), ostéopénie, IRT	Hypokaliémie alcalose, fuite de sodium (↑PGE ₂), hypercalciurie
-type II (néonatal)	241200	AR	11q24	KCNJ1	ROMK (Canal potassique)	NC, (L), Ostéopénie, IRT	hypomagnésémie
-type III (classique)	607354	AR	1p36	CLCNKB	CLC-Kb (canal chlore basolatéral)	(L), (NC)	Hypokaliémie, alcalose, hypercalciurie modérée
-type IV (infantile)	602522	AR	1p31-36	BSND	Barttine (sous-unité Régulatrice CLC-Ka/b)	Surdité neurosensorielle IRC	Alcalose, hypokaliémie, hypomagnésémie
-type V	601199	AD	3q13.3-21	CaSR (A)	CaSR (senseur du Ca ²⁺ + extracellulaire)	Tétanie, convulsions, L(1), NC, IRC	Hypocalcémie sévère, hypercalciurie, hyperphosphaturie PTH basse

- **OMIM** : Online Mendelian Inheritance in Man - **L** : lithiase - **(A)** : mutation activatrice
- **AD**: Autosomique Dominant - **IRC**: insuffisance rénale chronique - **NC** : néphrocalcinose
- **AR**: Autosomique Récessif - **IRT**: insuffisance rénale terminal - **(1)**: manifestation induite par le traitement

II.7.3. Syndrome de Bartter type V

Le syndrome de Bartter est un groupe hétérogène de troubles héréditaires autosomiques de l'homéostasie électrolytique caractérisés par une alcalose hypokaliémique, une fonte rénale de sel pouvant conduire à une hypotension, un hyperaldostéronisme hyperréninémique, une excrétion urinaire accrue de prostaglandines et une hypercalciurie avec néphrocalcinose (**THAKKER, 2000, HEBERT, 2003**).

Des mutations de plusieurs transporteurs et canaux ioniques ont été associées au syndrome de Bartter, et six types sont désormais reconnus (**Tableau 02**) (**HEBERT, 2003**).

Ainsi, le type I est dû à des mutations impliquant le cotransporteur sodium-potassium-chlorure sensible au bumétanide (NKCC2 ou SLC12A1) ; le type II est dû à des mutations du canal potassique médullaire externe rénal (ROMK) ; le type III est dû à des mutations du canal chlorure voltage-dépendant, CLC-Kb ; le type IV est dû à des mutations de la barttine, qui est une sous-unité bêta nécessaire au trafic de CLC-Kb et de CLC-Ka, et cette forme est également associée à la surdité puisque la barttine, la CLC-Ka et la CLC-Kb le sont également exprimé dans les cellules marginales de la scala media de l'oreille interne qui sécrètent une endolymphe riche en ions potassium ; et le type V est dû à des mutations activatrices du CaSR.

Les patients atteints du syndrome de Bartter de type V présentent les caractéristiques classiques du syndrome, à savoir une alcalose métabolique hypokaliémique, une hyperr  nin  mie et un hyperaldostéronisme (**WATANABE et al, 2002 ; VARGAS -POUSSOU et al , 2002**). De plus, ils développent une hypocalcémie, qui peut être symptomatique et entraîner un spasme carpo- p  dien, ainsi qu'une excrétion fractionnée élevée de calcium, qui peut être associée à une néphrocalcinose (**WATANABE et al, 2002; VARGAS -POUSSOU et al, 2002**).

Il a été rapporté que ces patients présentaient des mutations CaSR hétérozygotes à gain de fonction, et l'expression fonctionnelle *in vitro* de ces mutations a non seulement révélé un déplacement vers la gauche de la courbe dose-réponse du récepteur, mais a également montré qu'ils avaient une CE50 beaucoup plus faible. que celle trouvée chez les patients atteints d'ADHH (HÉBRET, 2003, VARGAS - POUSSOU *et al*, 2002).

Cela suggère que les caractéristiques supplémentaires apparaissant dans le syndrome de Bartter de type V par rapport à l'ADHH sont dues à de graves mutations à gain de fonction du CaSR (HÉBRET, 2003). Le syndrome de Bartter de type VI a été rapporté chez un enfant en Turquie et a été associé à une mutation CLCN5 ; ces derniers sont généralement observés dans la maladie de Dent (BESBAS *et al*, 2005).

II.7.4. Syndrome oculo-cérébro-rénal ou syndrome de Lowe

est également une pathologie récessive liée à l'X. Elle associe une cataracte congénitale bilatérale, une hypotonie, un retard mental et un syndrome de Fanconi (DÉCHAUX M, 2011). Le gène du syndrome de Lowe, OCRL1, est situé sur Xq25 et code pour un membre de la famille des inositol polyphosphates 5-phosphatases de type II . Ces enzymes hydrolysent le 5-phosphate de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et de l'inositol 1,3,4,5-tétrakisphosphate, du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate et du phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, les inactivant ainsi vraisemblablement. comme seconds messagers dans la voie de signalisation du phosphatidylinositol .

Le substrat préféré de l'OCRL1 est le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, et ce lipide s'accumule dans les cellules tubulaires proximales rénales des patients atteints du syndrome de Lowe (Figure 02).

OCRL1 est localisé dans les lysosomes des cellules tubulaires proximales rénales et dans le réseau trans-Golgi des fibroblastes. Cette localisation est cohérente avec le rôle d'OCRL1 dans le trafic des enzymes lysosomales du réseau trans-Golgi vers les lysosomes, et les activités de

plusieurs hydrolases lysosomales se révèlent élevées dans le plasma des patients affectés (**STECHMAN *et al*, 2009**).

Il a également été démontré qu'OCRL1 interagit avec la clathrine et se localise en effet avec la clathrine sur les membranes endosomales qui contiennent les récepteurs de la transferrine et du mannose 6-phosphate (**LOWE, 2005**).

Les enzymes lysosomales liées au récepteur du mannose 6-phosphate sont recrutées par des sous-unités d'appendice (AP) et des protéines de liaison localisées par Golgi dans des vésicules recouvertes de clathrine qui les transportent du réseau trans-Golgi vers les endosomes (**LOWE, 2005**).

Ainsi, il semble probable que les mutations OCRL1 chez les patients atteints du syndrome de Lowe entraînent un déficit en protéine OCRL1, ce qui entraîne des perturbations dans le trafic lysosomal et le tri des endosomes. Cette anomalie est similaire à celle observée dans la maladie de Dent, et il est intéressant de noter que certains patients atteints de cette dernière maladie, qui ne présentaient aucune mutation CLC-5 démontrable, présentaient plutôt des mutations OCRL1 (**HOOPES *et al*, 2005**).

L'absence de cataracte chez les patients atteints de la maladie de Dent due à des mutations OCRL1 était la différence phénotypique majeure observée lorsque ces patients étaient comparés aux patients atteints du syndrome de Lowe (**HOOPES *et al*, 2005**). Les bases moléculaires et cellulaires de ces différences phénotypiques restent encore à élucider(**STECHMAN *et al*, 2009**).

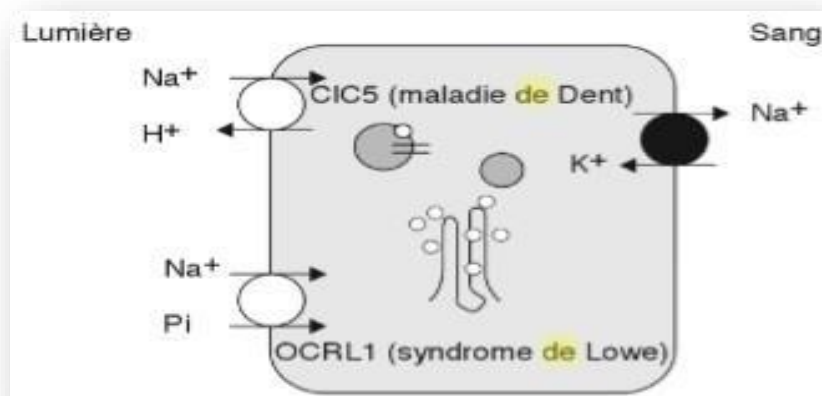


Figure 02 : Représentation schématique d'une cellule du tube contourné proximal avec indication des systèmes de transport impliqués dans la maladie de Dent et le syndrome de Lowe. OCRL: syndrome oculo-cérébro-rénal: canal chlore (**DAUDON et al, 2012**).

II.7.5. maladie de Dent

La maladie de Dent également décrite sous le nom de néphrolithiase récessive liée à l'X (**DAUDON et al, 2012**). La maladie de Dent est une maladie tubulaire rénale récessive liée à l'X, caractérisée par une protéinurie de bas poids moléculaire, une hypercalciurie, une néphrocalcinose, une néphrolithiase et éventuellement une insuffisance rénale .

La maladie de Dent est également associée aux autres anomalies tubulaires proximales multiples du syndrome de fanconi rénal, notamment l'aminocidurie, la phosphaturie, la glycosurie, la kaliurèse, uricosurie et une acidification urinaire altérée ; à l'exception du rachitisme, qui touche une minorité de patients, il ne semble pas y avoir de manifestations extra-rénales dans la maladie de Dent .

Le gène responsable de la maladie de Dent, CLCN5, code pour l'antiporteur chlorure/proton CLC-5 (**STECHEMAN et al, 2009**). Les membres de la famille CLC, qui sont généralement des canaux chlorure voltage-dépendants, ont diverses fonctions importantes qui incluent le contrôle de l'excitabilité membranaire, le transport transépithélial et la régulation du volume cellulaire (**JENTSCH et al, 2005**) (**Figure n°02**).

CLC-5, qui est principalement exprimé dans le rein et, en particulier, dans le tubule proximal, l'épais membre ascendant de Henle et les cellules alpha intercalées du canal collecteur, s'est avéré critique pour l'acidification des endosomes qui participent à réabsorption des solutés et recyclage membranaire dans le tubule proximal (STECHMAN *et al*, 2009).

CLC-5 est également connu pour modifier le trafic membranaire via la voie endocytaire médiée par les récepteurs qui implique la mégaline et la cubuline (PIWON *et al*, 2000).

Les mutations CLC-5 associées à la maladie de Dent altèrent le flux de chlorure et conduisent probablement à une acidification altérée de la lumière endosomale et, par conséquent, perturbent également le trafic des endosomes vers la surface apicale (PIWON *et al*, 2000). Cela entraînera une altération de la réabsorption des solutés par le tubulérénal et des anomalies observées dans la maladie de Dent. Les souris déficientes en CLC-5 développent les anomalies phénotypiques associées à la maladie de Dent (GUNTHER *et al*, 2003).

Les mutations du gène codant pour une inositol polyphosphate 5-phosphatase entraînent le syndrome de Lowe ainsi que la maladie de Dent (HOOPES *et al*, 2005).

II.7.6. Hypercalciurie hypocalcémique autosomique dominante

Les patients atteints d'ADHH présentent généralement une hypocalcémie légère, généralement asymptomatique, mais elle peut, chez certains patients, être associée à des spasmes carpo-pédiens et à des convulsions. Les concentrations sériques de phosphate chez les patients atteints d'ADHH sont soit élevées, soit dans la plage supérieure à la normale, et les concentrations sériques de magnésium sont soit faibles, soit dans la plage basse-normale. Ces patients ont donc été classés comme ayant une hypocalcémie autosomique dominante (ADH), et l'association de l'hypercalciurie avec cette affection a conduit à la qualifier d'hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie (ADHH). Il a été rapporté que le traitement par des métabolites actifs de la vitamine D pour corriger l'hypocalcémie a entraîné une hypercalciurie. Il est donc important d'identifier et de restreindre l'utilisation du traitement à la vitamine D chez ces patients ADHH et leurs familles dont l'hypocalcémie est due à une mutation CaSR à gain de fonction et non à une hypoparathyroïdie (STECHMAN *et al*, 2009).

Plus de 40 mutations CASR différentes ont été identifiées chez les patients ADHH, et plus de 50 % d'entre elles se situent dans le domaine extracellulaire (**STECHMAN *et al*, 2009**, **HENDY *et al*, 2000**). Presque chaque famille ADHH possède sa propre mutation CASR hétérozygote faux-sens unique (**HENDY *et al*, 2000**).

Des études sur l'expression des mutations CaSR associées à l'ADHH ont démontré un gain de fonction, par lequel il y a un déplacement vers la gauche de la courbe dose-réponse, de telle sorte que la concentration de calcium extracellulaire nécessaire pour produire une concentration efficace à moitié maximale (EC50) L'augmentation des ions calcium intracellulaires totaux (ou trisphosphate d'inositol, IP3) est significativement inférieure à celle requise pour le récepteur de type sauvage (**STECHAN *et al*, 2009**).

II.7.7. Rachitismes hypophosphatémiques et hypercalciuriques avec inactivation de co-transporteur sodium/phosphate dans le TCP

Le rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie (HHRH) à transmission autosomique récessive, décrit initialement dans une tribu de Bédouins, mais également observé dans d'autres populations à forte consanguinité

(**DAUDON *et al*, 2012**). Liée à Deux mutations hétérozygotes différentes (Ala48Phe et Val147Met) du NPT2a (également appelé SLC34A1), le gène codant pour un transporteur de phosphate dépendant du sodium, ont été rapportées chez des patients atteints de lithiase urinaire ou d'ostéoporose et d'hypophosphatémie idiopathique persistante en raison d'une diminution de la réabsorption du phosphate par le rein (**PRIE *et al*, 2002**).

Lorsqu'il est exprimé dans les ovocytes de *Xenopus laevis*, le mutant NPT2a a montré une fonction altérée. Cependant, ces résultats *in vitro* n'ont pas été confirmés dans une autre étude utilisant des ovocytes et des cellules de rein d'opossum (OK), soulevant la crainte que la mutation NPT2a identifiée ne puisse expliquer les résultats chez les patients décrits (**VIRKKI *et al*, 2003**).

Cependant, l'ablation homozygote de Npt2a chez les souris (Npt2a^{-/-}) entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate, une hypophosphatémie, une élévation appropriée des taux sériques de 1,25-dihydroxyvitamine D, une hypercalcémie, une diminution des taux sériques d'hormone parathyroïdienne, une augmentation de la phosphatase alcaline sérique.

Activité et hypercalciurie. Des études ont démontré que les patients HHRH hébergent des mutations homozygotes ou hétérozygotes composées de SLC34A3, le gène codant pour le cotransporteur sodium-phosphate NPT2c . Ces résultats indiquent que NPT2c joue un rôle plus important dans l'homéostasie du phosphate qu'on ne le pensait auparavant (**BERGZITW et al, 2006**). Une hypophosphorémie avec hypercalciurie absorptive a été décrite chez deux patients porteurs de mutations du gène SLC34A1 codant le co-transporteur NPT2a, ayant l'un une lithiase calcique récidivante et l'autre une déminéralisation osseuse (**DAUDON et al, 2012**).

II.7.8. Acidose tubulaire rénale distale

l'acidose tubulaire rénale distale (DRTA) La sécrétion tubulaire d'ions hydrogène dans le néphron distal est altérée, ce qui entraîne une acidose métabolique souvent associée à une hypokaliémie due au potassium rénal. Démasquage, hypercalciurie avec néphrocalcinose et maladie osseuse métabolique. Le RTA distal peut être familial (**STECHEMAN et al, 2009**).

II.7.8.1. ATD à transmission autosomique récessive

Sont dues à des mutations inactivatrices de sous-unités de la pompe à protons H'-ATPase, située sur la membrane apicale des cellules intercalaires α . La base moléculaire de deux types d'ATRD autosomique récessif due à des anomalies de la pompe à protons a été caractérisée.

Le gène provoquant un type d'ATRD autosomique récessif associé à une perte auditive neurosensorielle a été cartographié sur le chromosome 2p13, qui contenait le gène ATP6B1 qui code pour la sous-unité B1 de la pompe à protons apicale (H + ATPase).

Des mutations susceptibles d'entraîner une perte fonctionnelle de l'ATP6B1 ont été identifiées dans plus de 30 % des familles présentant cette forme d'ATRD autosomique récessive survenant avec une surdité dans > 85 % des familles . L'association entre l'ATRD et la surdité est cohérente avec l'expression rénale et cochléaire de l'ATP6B1. ATP6B1 joue un rôle essentiel dans la régulation du pH de l'endolymphe de l'oreille interne, et un dysfonctionnement de celui-ci

conduirait à un microenvironnement alcalin dans l'oreille interne, ce qui pourrait altérer la fonction des cellules ciliées et entraîner une surdité progressive(**STECHMAN *et al*, 2009**) .

Dans l'ATD autosomique récessive sans surdité ou avec surdité tardive ,les mutations portent sur le gène ATP6VOA4 (ou ATP6N1B) (**DAUDON *et al*, 2012**) qui localisé sur le chromosome 7q33-q34 (**STECHMAN *et al*, 2009**) et qui code la sous-unité 4 non catalytique de la pompe à protons, exprimée uniquement dans le rein. Toutefois, il existe une hétérogénéité phénotypique car, dans certaines familles Près de 40 p. 100 des enfants porteurs de mutations de ce gène, avaient une surdité quoique de degré moins marqué que dans la forme associée à des mutations du gène ATP6V1B1 (**DAUDON *et al*, 2012**) .

II.7.8.2. ATRd autosomique dominante due à des mutations de l'échangeur d'anions érythrocytaires (bande 3)

La famille des échangeurs d'anions (AE) est largement distribuée et impliquée dans la régulation du transport transcellulaire d'acide et de base à travers les cellules épithéliales, le volume cellulaire et le pH intracellulaire. Par exemple, AE1, qui est une glycoprotéine majeure de la membrane érythrocytaire, intervient dans l'échange de chlorure et de bicarbonate. AE1 se trouve également dans la membrane basolatérale des cellules α -intercalées des canaux collecteurs rénaux, qui sont impliquées dans la sécrétion acide. Les patients atteints d'ATRd autosomique dominante, dont la majorité présentaient une hypercalciurie, des calculs rénaux et une néphrocalcinose et quelques-uns d'entre eux présentaient une érythrocytose, présentaient des mutations AE1(**STECHMAN *et al*, 2009**).

Ces mutations d'AE1 ont entraîné plusieurs anomalies fonctionnelles, notamment des réductions du transport de chlorure et des défauts de trafic entraînant une rétention cellulaire d'AE1 ou un mauvais ciblage d'AE1 vers la membrane apicale (**BOUCE *et al* 2000, TOYE, 2005**).

Les mutations AE1 peuvent également être associées à un ATRd autosomique récessif chez les parents d'Asie du Sud-Est atteints d'ovalocytose (**WRONG *et al*, 2002**) .

II.7.9. Hyperparathyroïdie primaire familiale isolée a des mutations CaSR

Les troubles héréditaires associés à l'hypercalcémie comprennent l'hyperparathyroïdie primaire isolée familiale (FIHP), l'hypercalcémie hypercalciurique bénigne familiale (FBHH), la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1), la MEN de type 2 (MEN2) et le syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur de la mâchoire (HPT-JT). L'hypercalcémie de FIHP, MEN1, MEN2 et HPT-JT est associée à une hypercalciurie et parfois à des calculs rénaux, tandis que celle de FBHH est associée à un faible rapport de clairance urinaire calcium-créatinine (< 0,01).

Dans la FBHH, qui est une maladie autosomique dominante, l'hypercalcémie est généralement légère à modérée, c'est-à-dire dans les 10 % de la limite supérieure de la normale, bien que certains patients présentent une hypercalcémie plus sévère. D'autres caractéristiques biochimiques comprennent une légère hypermagnésémie et des concentrations sériques de PTH normales ou légèrement élevées. FBHH est dû à des mutations inactivatrices du gène CASR, situé sur le chromosome 3q21.1, alors que les gènes provoquant MEN1, MEN2 et HPT-JT sont situés respectivement sur les chromosomes 11q13, 10q11.2 et 1q31.2.

Certains patients atteints de FIHP présentent des mutations des gènes MEN1, HPT-JT et CaSR, bien que la majorité des patients FIHP ne présentent pas de telles mutations et que les gènes impliqués doivent être caractérisés. Cinq mutations CaSR (Thr100Ile, Lys336deletion, Leu650Pro, Val689Met et Phe881Leu) ont été rapportées dans FIHP. La caractérisation fonctionnelle du mutant Phe881Leu CaSR uniquement a été entreprise dans des cellules HEK293, ce qui a démontré que la mutation Phe881Leu entraînait une perte de fonction. Ainsi, bien que la majorité des mutations de CaSR avec perte de fonction conduisent à un FBHH, certaines peuvent entraîner la formation d'un adénome hypercalcémiques (**STECHMAN *et al*, 2009**).

II.8. Thérapie de l'hypercalciurie

II.8.1. Traitement diététique

- Voici les recommandations dans le traitement diététique de l'hypercalciurie :
- Limiter l'apport quotidien en calcium à 600-800 mg/jour, sauf indication contraire.
- Limiter l'oxalate alimentaire, surtout lorsque l'apport en calcium est réduit ; des niveaux élevés d'oxalate se trouvent dans les thés forts ; des noisettes; chocolat; café; colas; légumes verts à feuilles (par exemple, épinards); et autres produits végétaux et végétaux.
- Évite les excès de purines et de protéines animales (< 1,7 g/kg de poids corporel).
- Réduction le sodium (sel) et le sucre raffiné au minimum possible.
- Augmenter les fibres alimentaires (12-24 g/jour).
- Limiter la consommation d'alcool et de caféine.
- Augmentation de la consommation de liquides, en particulier d'eau (suffisante pour produire au moins 2 L d'urine par jour) (**LESLIE et al, 2023**).

II.8.2. Traitement pharmacologique

Le traitement médical est utilisé pour traiter l'hypercalciurie chaque fois que le traitement diététique seul est inadéquat, inefficace, insoutenable ou intolérable pour le patient. Généralement, un traitement médical doit être utilisé conjointement avec un traitement diététique pour des résultats et une santé optimaux.

Les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypercalciurie sont les suivants :

Diurétiques – Thiazidiques, indapamide et amiloride - Orthophosphates - Phosphate neutre - Bisphosphonates – Alendronate - Agents liant le calcium - Phosphate de sodium et de cellulose ; rarement utilisé.

Une thérapie combinée avec plusieurs médicaments est possible et recommandée dans les cas inhabituels ou difficiles. Parfois, le kétoconazole et le dipyridamole sont utiles pour abaisser les niveaux de vitamine D chez certains patients (**LESLIE et al, 2023**).

II.8.3. Thérapie pharmacologique chez les enfants

La modification du régime alimentaire à elle seule peut ne pas suffire à améliorer la densité minérale osseuse chez les enfants atteints d'hypercalciurie idiopathique. Les enfants atteints d'hypercalciurie idiopathique peuvent présenter une amélioration du score z de la densité minérale osseuse après un traitement au citrate de potassium et aux thiazidiques. Ainsi, l'indication du début du traitement est la preuve d'une déminéralisation osseuse ou d'antécédents de formation de calculs rénaux. L'hydrochlorothiazide (HCTZ) et d'autres diurétiques de type thiazidique sont les agents les plus fréquemment utilisés pour traiter l'hypercalciurie (**LESLIE et al, 2023**).

Chapitre III

Lithiase calcique

III.1. Définition de la lithiase urinaire

La lithiase urinaire est une maladie multifactorielle due à la formation de calculs dans les voies excrétrices, touchant 2 à 3% de la population mondiale. Le risque développeur peut avoir des rémunérations différentes, par exemple des niveaux plus élevés dans l'hémisphère occidental avec un total de 5 à 9 % et de 13 à 15 % aux États-Unis, et plus réalisables dans l'hémisphère oriental. L'apparition des voies urinaires dépend des données de la région géographique, de la division raciale et du statut socio-économique. En Afrique, les données épidémiologiques sur les lithiases urinaires seretrouvent principalement dans la raison du manque de données et d'études (LANDRY, 2023).

III.2. Différents types de la lithiase

III.2.1. Lithiase urique :(5-10% des calculs urinaires). Radio-transparente, sauf si calcifiée; le pH des urines est acide; elle n'est pas toujours associée à une hyper- uricémie (MICHEL, 2011).

III.2.2. Lithiase cystique :rare (moins de 1%). Souvent familiale, précoce et récidivante. Les calculs sont faiblement radio-opaques et de contour lisse. Le diagnostic est affirmé par chromatographie des acides aminés urinaires (MICHEL, 2011).

III.2.3. Lithiase phospho-ammoniac-magnésienne (1-2%). C'est une lithiase survenant dans des urines infectées, de pH alcalin plus fréquente chez la femme Calculs radiologiquementmoins opaques que l'oxalate de calcium (MICHEL, 2011).

III.2.4. Lithiase calcique: La lithiase rénale calcique est une affection fréquente qui touche la population mondiale et présente un taux de récurrence élevé. Différents changements métaboliques peuvent déclencher l'apparition de troubles liés aux calculs calciques, tels que l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie, l'hyperuricosurie, l'hypocitraturie et autres. Il existe également d'autres troubles très répandus associés aux calculs calciques, tels que l'hypertension artérielle, l'obésité et la perte de densité minérale osseuse.

Un diagnostic correct doit être obtenu en examinant les paramètres sériques et urinaires du métabolisme minéral afin d'effectuer une prévention et un traitement adéquats de cette affection. Une fois le diagnostic métabolique connu, il est possible d'établir un traitement diététique et pharmacologique pouvant permettre de surveiller la maladie et de prévenir la récurrence de la formation de calculs (**MIGUEL ANGEL, 2023**).

III.2.4.1. Lithiase calcique avec hypercalciurie normocalcémique

Si les affection responsables d'hypercalcémie s'accompagnent pratiquement toujours d'hypercalciurie, une excrétion excessive du calcium urinaire peut se produire en dehors de toute hypercalcémie cette situation est en fait plus fréquente que la première.

L'hypercalciurie relève alors d'un excès d'apport ou d'absorption digestive, ou d'un défaut de réabsorption tubulaire du calcium, voire d'une augmentation de la résorption osseuse Les principales orientations étiologiques en présence d'une hypercalciurie sans hypercalcémie sont indiquées (**DAUDON, 2012**).

III.2.4.2. Causes de la lithiase calcique

Principales causes d'hypercalciurie normocalcémique à l'origine d'une lithiase.

- Apports calciques alimentaires excessifs
- Prise de vitamine D et de suppléments calciques
- Déplétion phosphorée (anti-acides)
- Acidoses tubulaires distales congénitales ou acquises
- Tubulopathies congénitales (maladie de Dent, syndromes de Bartter hypomagnésémie familiale)
- Diurétiques de l'anse (furosémide)
- Acétazolamide, topiramate et autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
- Hypercorticisme, traitement par les corticostéroïdes
- Spondylarthrite ankylosante (**DAUDON, 2012**).

- Ostéoporose post-ménopausique
- Maladie de Cacchi et Ricci (**DAUDON, 2012**).

III.2.4.3. Lithiase calcique et sa relation avec d'autres maladies

a. Hypertension artérielle et lithiase calcique

De nombreuses études ont analysé la relation entre lithiase et hypertension artérielle (**MADORE et al, 1998, SPEIZER et al, 1998**). Il semble que l'augmentation du volume circulatoire et de la pression artérielle entraîne une diminution de la réabsorption du sodium au niveau des tubules proximaux, ce qui entraîne une diminution de la réabsorption du calcium et, par la suite, une augmentation de la calciurie . Un apport élevé en sodium dans l'alimentation de ces patients est un autre facteur à prendre en compte, car il augmente l'excrétion urinaire du calcium (**BLACKWOOD et al, 2001, CIRILLO et al, 1997**).

b. Obésité et lithiase calcique

Diverses études dans la littérature ont montré qu'il existe une relation entre l'indice de masse corporelle et les calculs rénaux. Il est de plus en plus reconnu que l'obésité est associée à la lithiase dérivée de l'acide urique, bien que la prévalence de la lithiase calcique puisse également être élevée chez ces patients en raison du processus d'hyperuricosurie, qui constitue, comme indiqué précédemment, un risque métabolique. facteur de lithiase calcique (**DAUDON et al, 2006**). Il a été observé que les patients obèses ayant subi une chirurgie bariatrique présentent des niveaux plus élevés d'oxalurie, ce qui peut entraîner une incidence plus élevée de lithiase calcique (**ASPLIN, 2007**).

c. Perte de densité minérale osseuse et lithiase calcique

L'implication des reins dans la régulation du métabolisme phosphore- calcium par l'excrétion et la réabsorption du calcium et du phosphore, et dans la médiation de la vitamine D 1,25 OH et de l'IPTH, est bien connue. Il a été démontré que l'incidence de la lithiase rénale calcique est plus élevée chez les patients présentant une perte de densité minérale osseuse, tandis que les niveaux.

De calciurie sont également élevés (ZERWEKH, 2008). Certains patients présentent une prédisposition génétique à la fois à la lithiase rénale calcique et à la perte de densité minérale osseuse (REED *et al*, 2002). Une incidence plus élevée de fractures pathologiques est également observée chez les patients ostéoporotiques atteints de lithiase rénale calcique (GOMES, *et al*, 2008, SAKHAEI *et al*, 2011). En ce qui concerne les données cliniques, notre groupe a récemment découvert que les patients atteints de lithiase rénale calcique récurrente présentaient des niveaux plus élevés de marqueurs de remodelage osseux, causés par une perte plus importante de masse osseuse (révélée par densitométrie osseuse) et par des niveaux plus élevés de calciurie chez les patients atteints de lithiase rénale calcique récurrente. Essais de 24 heures (ARRABAL-POLO, *et al*, 2011). Il convient de garder à l'esprit la relation entre la lithiase rénale calcique et l'ostéopénie/ostéoporose, en particulier chez les patients présentant une hypercalciurie récurrente et des taux élevés de marqueurs osseux, étant donné que ces patients pourraient bénéficier de traitements visant à améliorer la densité minérale osseuse et à réduire la récurrence de la formation de calculs (SAKHAEI *et al*, 2011, ARRABAL *et al*, 2007).

III.2.4.4. Traitements

III.2.4.4.1. Recommandations diététiques

a. Hydratation : Il est recommandé de boire plus de deux litres d'eau par jour pour réduire les risques de formation de calculs, en diluant l'urine et en diminuant les concentrations de substances cristallisables (TISELIUS, 2001).

b. Calcium : Un apport normal de 1 000 mg de calcium par jour est conseillé pour prévenir la perte osseuse et l'absorption excessive d'oxalate. Un régime pauvre en calcium n'est recommandé que pour les patients sans risque de problèmes osseux ou d'hypercalciurie (STRAUB *et* HAUTMANN, 2005, GRASES *et al*, 2006).

c. Fibres : Une consommation modérée de fibres peut aider à réduire l'absorption du calcium et de l'oxalate, contribuant ainsi à la prévention des calculs rénaux (TISELIUS, 2001, GRASES *et al*, 2006).

d. Restriction d'oxalate : Pour les patients avec des taux d'hyperoxalurie élevés, il est recommandé de limiter les aliments riches en oxalate, tels que la rhubarbe, le chocolat, les épinards, les noix et le thé noir (TISELIUS, 2001). Une consommation modérée de vitamine C est également conseillée pour éviter la conversion excessive de l'ascorbate en oxalate. L'oxalate, qui augmente les niveaux de cette substance, et donc ceux de l'oxalurie (GRASES, et al, 2006).

e. Restriction de l'apport en protéines : Il est conseillé d'éviter un apport élevé en protéines, car cela augmente les niveaux de calciurie et d'oxalurie. Ceci est donc nocif pour les patients présentant des lithiases calciques récurrentes. Un apport élevé en protéines diminue également les niveaux de citrate urinaire et abaisse le pH urinaire (TISELIUS, 2001, PIETROW, KARELLAS, 2006).

f. Restriction de la consommation d'aliments riches en sel et en purines En général, il est conseillé de limiter la consommation d'aliments riches en sel et en purines chez les patients souffrant d'hypercalciurie, ou en cas de sursaturation en calcium urinaire, car cela augmente la natriurèse et par conséquent, la calciurie (TISELIUS, 2001). La consommation d'aliments riches en purines (poissons gras, abats de viande, etc.) doit également être limitée, car ils augmentent l'uricosurie, ce qui peut être dommageable pour les patients atteints de lithiase à oxalate de calcium et d'hyperuricosurie, car elle favorise une cristallisation hétérogène (TISELIUS, 2001, PIETROW, KARELLAS, 2006).

III.2.4.4.2. Prévention et traitement pharmacologique

a. Citrate de potassium : L'administration de citrate de potassium augmente le pH urinaire et les niveaux de citrate dans l'urine, ce qui inhibe la cristallisation des oxalates et des phosphates de calcium, réduisant ainsi la formation de cristaux. Il est recommandé pour les patients souffrant de lithiase calcique avec une faible concentration en citrate urinaire ou une hyperuricosurie à pH acide. Une surveillance du pH urinaire est nécessaire pour éviter une alcalinisation excessive.

b. Allopurinol : L'allopurinol est recommandé pour les patients atteints de lithiase à l'oxalate de calcium car il diminue la production d'acide urique endogène et, par conséquent, la présence d'acide urique dans les urines.

c. Phosphate :La supplémentation en phosphate est indiquée chez les patientsprésentant une lithiase calcique avec hypercalciurie de type 3, car un déficit en phosphatepeut entraîner une augmentation de la calciurie.

d. Pyridoxine :Bien que l'efficacité de la supplémentation en pyridoxine ne soit pas claire, elle est recommandée pour les patients atteints de lithiase à l'oxalate de calcium etd'hyperoxalurie (MIGUEL ANGEL, 2023).

e. Thiazidiques :Les diurétiques thiazidiques, tels que l'hydrochlorothiazide et l'indapamide, augmentent la réabsorption tubulaire du calcium, réduisant ainsi la calciurie. Ils sont recommandés dans la majorité des cas (MIGUEL ANGEL, 2023).

Partie Pratique

I. Objectif principal de ce travail

L'objectif principal de ce travail était une contribution à l'étude de l'hypercalciurie (Hca), une pathologie peu étudiée dans l'Ouest algérien, où les études et les publications se sont surtout intéressées à l'étude de la lithiase urinaire, toutes étiologies confondues. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence de l'hypercalciurie dans notre région d'étude, investiguer les analyses disponibles, permettant le diagnostic de l'Hca : dosage du calcium dans l'urine (calciurie) et dans le sang (calcémie) ainsi que l'étude des calculs et cristaux urinaires chez des patients lithiasiques. Par ailleurs, nous avons déterminé quelques caractéristiques épidémiologiques des patients lithiasiques atteints d'Hca.

I.1. Lieux et périodes du stage

Notre travail a été réalisé au niveau de deux laboratoires :

- Laboratoire d'analyses médicales, unité d'hématologie et unité de biochimie de l'établissement public hospitalier de Ain Tedeles la wilaya de Mostaganem, durant la période allant du 31 mars au 09 avril 2024. Au niveau de ce laboratoire, nous avons procédé au dosage du calcium urinaire et sanguin.
- Laboratoire « Lithiase Urinaire », affilié au laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement et de la Valorisation (STEVA), de la Faculté des Sciences Techniques (ST) de l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, entre le mois d'avril et le mois de juin 2024. Au niveau de ce laboratoire, nous avons procédé à l'analyse des calculs urinaire, à l'étude de la cristallurie, ainsi que l'étude rétrospective (dossiers de 2023 et 2024).

II. Méthodes du dosage de calcium

II.1. Matériel utilisé

Spectrophotométrie, centrifugeuse, tubes à essai (sec), Régent (R1, R2(étalon)) (**tableau 03**), l'eau distillé, HCL 6N, agitateur, portoir, micropipette, sang , urine, embouts de plastique (**figure 03**).

PARTIE PRATIQUE

II.2. Méthodologie

II.2.1 Méthodes colorimétriques

Elles utilisent différentes substances qui complexent le calcium en formant des dérivés dont la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium de l'échantillon à doser. Il est nécessaire d'éliminer l'interférence du magnésium en utilisant l'hydroxyquinoléine et en travaillant à pH alcalin. Ces méthodes se prêtent bien à une adaptation sur les appareils automatiques multiparamétriques de biochimie.

II.2.2. Méthode colorimétrique Arsenazo III

Le complexe coloré en noir présente un maximum d'absorption à 680 nm (COORDINATEUR, 2000).

C'est cette méthode que nous avons utilisée pour doser le calcium.

II.3. Principe de la méthode

A pH légèrement acide (pH=6,50) et en présence d'ions calcium le métal chromogène Arsenazo III forme un complexe coloré, dont l'absorbance mesurée à 650 nm (640-660) est proportionnelle à la concentration en calcium dans le spécimen (BAUER, 1981).

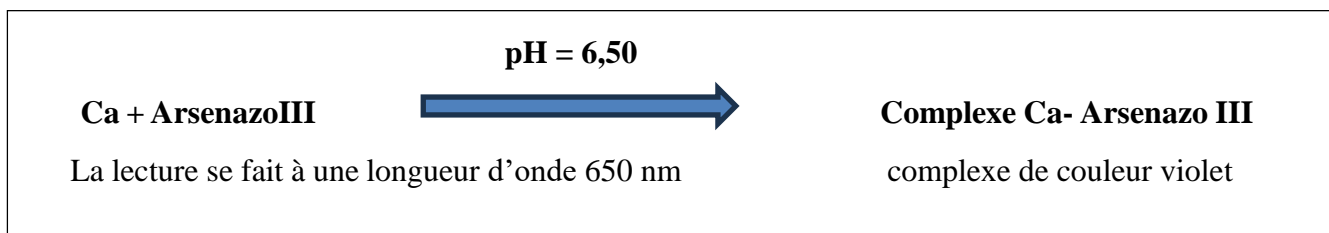


Tableau 03 : Réactifs

R1 CALCIUM ARSENAZO III (Réactif)	R2CALCIUM ARSENAZO (Etalon)
Tampon imidazole pH 6,8 à 25°C > 90 mmol/L Arsenazo III > 0,18 mmol /L Agent tensio-actif 0,1% Conservateur	Calcium 100 mg/L (2,5 mmol/L)

PARTIE PRATIQUE





	
<p>Spectrophotomètre</p>	<p>Réactifs Régent R1 , R2</p>
	
<p>Micropipette</p>	<p>Centrifugeuse</p>

Figure 03: Matériel utilisé pour l'analyse de dosage du calcium

- **Stabilité et conservation des réactifs**

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C à l'abri de la lumière et des sources de contamination

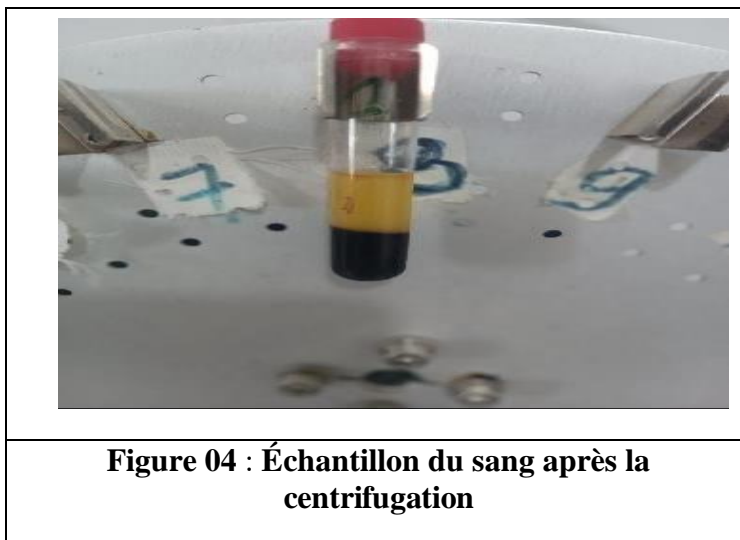
II.5. Méthodologie

II.5.1. Prélèvement et préparation des échantillons

Une semaine ou 3 jours avant une prise de sang ou une collecte d'urine, le patient doit suivre un régime sans produits laitiers ni protéines, pauvre en sel et ne pas prendre de suppléments de calcium.

- **Le sang**

Ne pas utiliser de garrot lors du prélèvement de sang car il augmente la pression dans les capillaires sanguins ce qui provoque une augmentation du filtrage du plasma vers les tissus externes, avec une augmentation de la concentration d'albumine et de calcium dans le sang. Le sang prélevé est placé dans un tube héparine ou tube sec. On n'utilise pas le citrate, l'oxalate ou l'EDTA comme anticoagulants car ils interfèrent dans la détermination du calcium. Le sang est prélevé sur le patient à jeun, avec un minimum de stase veineuse, et en dehors de tout exercice physique ou après avoir restauré la circulation pendant au moins 1 minute. Après l'obtention d'un échantillon de sang, nous effectuons une centrifugation pendant 5 minutes afin d'obtenir du sérum (**figure 04**).



- Les urines de 24 heures

Le patient reçoit un flacon vide par le laboratoire pour collecter son échantillon d'urine sur une période de 24 heures. Après chaque urine collectée, le flacon doit être placé au réfrigérateur.

A réception de l'échantillon, on acidifie avant dosage avec 10 à 30 ml d'HCl 6N pour dissoudre tout le calcium éventuellement précipité. On dilue (1: 2) dans de l'eau distillée préalablement au dosage. On mélange ou on agit avec un agitateur. L'homogénéisation est importante avant chaque prélèvement.

II.5.2. Conditions de Test

- Longueur d'onde 650 nm,
- température 37°C/15- 25°C

II.5.3. Mode opératoire

Dans un portoir on prépare 3 tubes à essai (blanc, étalon, échantillon) (**Figure 05**). A l'aide d'une micropipette, on prélève 1000 microlitres de réactif R1 (Arsenazo III). On met le réactif soigneusement prélevé dans les trois tubes précédents. Le dosage s'effectue selon le **tableau 04** ci-dessous :

PARTIE PRATIQUE

Tableau 04 : Préparation dosage de calcémie

	Blanc	Etalon	Échantillon
R1 (Arsenazo III)	1000 ul	1000 ul	1000ul
R2 CalciumEtalon		20 ul	
Échantillon (urine ou sérum)			20 ul

Les tubes à essai sont agités, puis incubés à température ambiante pendant 2 minutes L'absorbance est lue à une longueur d'onde de 650 nm. On effectue toujours un lavage de l'appareil par l'eau distillé avant chaque manipulation. On règle le zéro de l'appareil grâce au blanc .

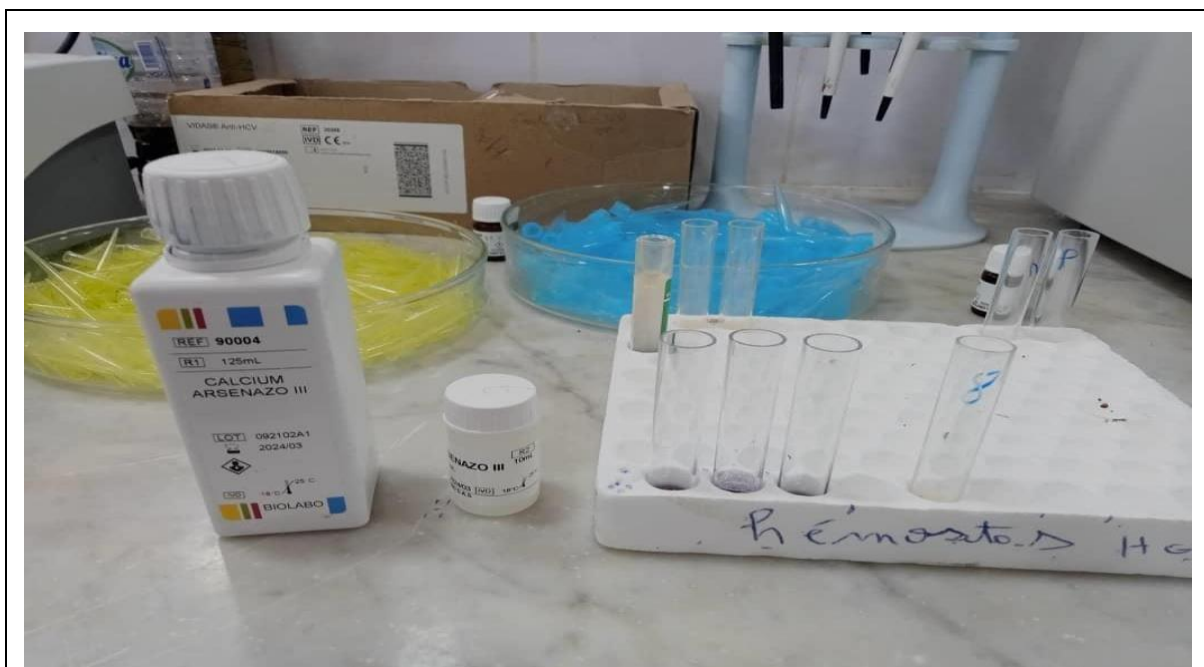


Figure 05 : Méthode manuelle de dosage du calcium (Arsenazo III)

Le résultat est déterminé d'après la formule :

Taux de calcium dans le sérum ou plasma = $\text{Abs (Echantillon)} / \text{Abs (Etalon)} \times \text{concentration de l'étalon}$

résultats de urine diluée (1 /2) : multiplier le résultat d'obtenu par 3 facteur de dilution.

III. Etude morpho-constitutionnelle

III.1. Matériel

III.1.1. Matériel utilisé pour l'étude morphologique des calculs

On utilise principalement un stéréomicroscope (ou loupe binoculaire), des pinces, un mortier et pilon ; des planches d'identification des types du calculs, un bistouri pour couper le calcul, un pied à coulisse pour mesurer ses dimensions (**Annexe 1**).

III.1.2. Matériel utilisé pour l'infrarouge

On utilise un mortier en agate, du KBr, une presse hydraulique, une étuve (sécher le calcul et le KBr), un spectrophotomètre à infrarouge IR, (**Annex 2**).

III.1.3. Matériel utilisé pour la cristallurie

Pour la cristallurie, on utilise un microscope optique à polarisation, des pipettes de Pasteur, une cellule de Malassez, lamelles, pH-mètre, le Réfractomètre, Planches d'identification des cristaux (**Annexe 3**).

IV. Méthodologie

IV.1. Etude rétrospective de l'hypercalciurie au niveau de l'ouest Algérien

Nous avons procédé à une étude rétrospective par la consultation des dossiers archivés au niveau du laboratoire STEVA, des patients lithiasiques recrutés entre 2023 et 2024 (n=1630). Nous avons retenus pour notre étude les cas qui avaient des calculs dont l'étiologie est une hypercalciurie. L'Hca est identifiée lors de l'analyse du type majoritaire du calcul : type II (sous-types : IIa ,IIb ou IIc), composé d'Oxalate de calcium dihydraté ou type IVa (carbapatite) ou IVd (brushite), composés de phosphate de calcium, ou encore des calculs Mixtes (II + IV).

Pour chaque cas identifié, nous avons consigné les informations pertinentes suivantes :

- Le numéro de dossier,
- Le sexe et l'âge,
- Le poids et la taille (pour calculer l'IMC)
- Le siège et le nombre des calculs

- Le taux de la calciurie (si analyse disponible)
- Les antécédents médicaux (HTA, fracture éventuelle)
- L'existence d'antécédents familiaux lithiase urinaire
- L'existence d'une histoire de consanguinité
- La récurrence et éventuellement le nombre de récurrence.

IV.2. Etude morpho-constitutionnelle

IV.2.1. Analyse Morphologique

La première phase de l'analyse est la détermination du type morphologique du calcul. Pour cela, on utilise une loupe binoculaire éclairée par fibres optiques et permettant un grossissement variable compris entre 10 et 40 fois.

L'examen optique a pour objet de définir la structure du calcul en fonction des caractéristiques de sa surface (texture, aspect des cristaux, couleur, particularités morphologiques). L'ensemble de ces éléments morphologiques peut être synthétisé sous la forme d'un (ou de plusieurs) type(s) morphologique(s). Le calcul est ensuite coupé à l'aide d'un bistouri ou, lorsqu'il est très dur, d'un ciseau à bois (pour orienter le plan de coupe) et d'un marteau.

L'examen de la section à la loupe binoculaire permet à la fois de déterminer la structure interne et de rechercher le point de départ de la cristallisation (noyau du calcul) qui fera l'objet d'un prélèvement spécifique pour une analyse infrarouge. Comme pour la surface du calcul, les caractéristiques de la section (structure concentrique et/ ou radiale, organisation en couches alternées, structure compacte ou lâche, etc) peuvent être synthétisées sous la forme d'un type morphologique. Un type est attribué séparément au noyau, aux couches profondes, aux couches médianes et aux couches périphériques du calcul, ce qui permet d'avoir une idée de son évolution temporelle. L'examen morphologique sert également à choisir les prélèvements qui seront analysés par spectrophotométrie infrarouge (**DAUDON, 2007**).

PARTIE PRATIQUE

	
<p>1- Observation du type morphologique du calcul (couleur, texture) à l'aide d'une loupe binoculaire.</p>	<p>2- Mesure des dimensions du calcul</p>
	
<p>3- Couper le calcul pour détermine la structure interne (type de noyau) à l'aide d'un bistouri.</p>	<p>4- Détermination de type du calcul à l'aide des planches d'identification des calculs.</p>

Figure 06: Les étapes de l'analyse morphologie

IV.2.2. Méthode d'étude par infrarouge à Transformée de Fourier (IRTF)

Cette méthode 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.
3. Mélange homogène et finement pulvérisé de l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate (DAUDON, 2007).
4. Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial pouvant supporter une pression de 10 tonnes et permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre. A noter que, pour les échantillons très petits comme une plaque de Randall, on peut utiliser moins de KBr et réaliser une micro-pastille de 2 ou 3 mm de diamètre.
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. Pour les micro-pastilles, la pression requise est beaucoup moindre, environ 500 kg/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).
7. Enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde. De ce fait, pour améliorer le rapport signal/bruit, on accumule une trentaine d'enregistrements du spectre, ce qui demande environ 1 minute. 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 une fiabilité suffisante (DAUDON, 2007) (Figure n 6).

PARTIE PRATIQUE




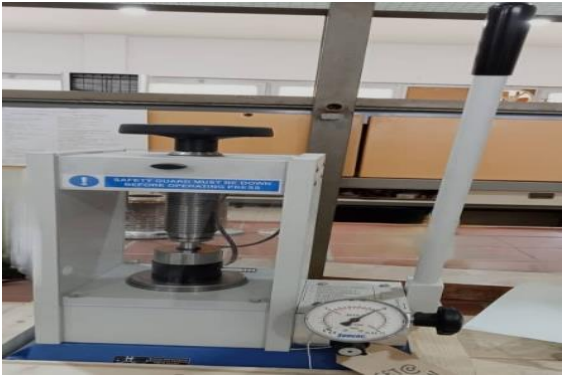


	
<p>1-Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire</p>	<p>2- Dilution de l'échantillon (0,5 et 3% dans KBr), pulvérisation dans un mortier en agate</p>
	
<p>3- Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial</p>	<p>4- Pression de 10 tonnes pour la confection d'une pastille.</p>
	
<p>5-Pastille obtenue</p>	<p>6-Analyse de la pastille avec un spectrophotomètre IRTF.</p>

Figure 07 : Les étapes de l'analyse par spectrophotométrie infrarouge (IR)

V. Etude de la cristallurie

La cristallurie, c'est-à-dire la présence de cristaux dans les urines, est un phénomène naturel qui contribue à diminuer la sursaturation des substances présentes en très forte concentration (DAUDON, 2015). La cristallurie des urines est un excellent examen de suivi et parfois de diagnostic de la nature d'un calcul in situ (DAUDON et al, 2002). Cet examen doit être réalisé sur les urines fraîches du matin, idéalement émises au laboratoire ou dans les deux heures suivant la miction (DAUDON et al, 2004, TRAXER et al, 2008).

Nous avons étudié les cristalluries des urines du matin qui sont idéales, car elles couvrent une longue période du nyctémère, et correspondent à une sursaturation souvent importante. La cristallurie devrait toujours se faire en ambulatoire (conditions normales d'alimentation) (MARKETOS, 1994, DAUDON et al, 2004).

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

Les premières urines du réveil recueillies en totalité dans un récipient propre de capacité suffisante (500 ml) et conservées à température ambiante (> 15 °C) doivent être acheminées au laboratoire dans les deux heures qui suivent la miction. A réception du prélèvement, l'urine est homogénéisée par retournement puis, aussitôt, un prélèvement est effectué à l'aide d'une pipette Pasteur et transféré dans une cellule de Malassez pour l'examen microscopique (DAUDON, 2015).

V.2. Mesure du pH et de la densité urinaire

Pendant que l'urine déposée sur la cellule sédimente sur le fond de celle-ci, le pH est mesuré sur l'urine contenue dans le flacon de recueil, soit au pH-mètre. Est également déterminée la densité urinaire, en utilisant un densimètre (DAUDON, 2015).

V.3. Examen au microscope à polarisation

Le microscope optique, qui doit impérativement être équipé d'un dispositif de polarisation permet une bonne identification de toutes les espèces cristallines présentes ainsi que des faciès cristallins qui possèdent une signification biologique ou pathologique particulière (DAUDON, 2015) (Figure 08).

PARTIE PRATIQUE





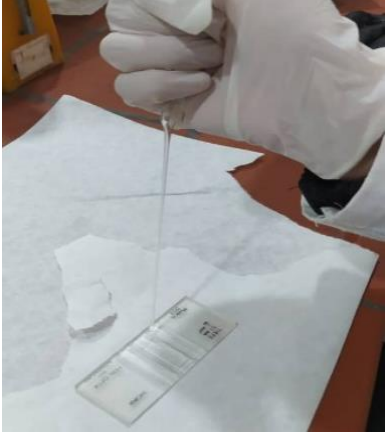

		
<p>1-Réception de l'échantillon d'urine du matin (fraîche)</p>	<p>2-Mesure de la densité urinaire par un Réfractomètre</p>	<p>3-Mesure du pH urinaire avec un ph mètre</p>
		
<p>4-Homogénéisation de l'urine par retournement</p>	<p>5-Prélèvement de l'urine à l'aide d'une pipette Pasteur et transféré dans une cellule de Malassez</p>	<p>6-Observation sous microscope optique à polarisation</p>

Figure 08 : Les étapes de l'étude de la cristallurie

Résultats et discussion

VI. Résultats et discussion

VI.1. Dosage du calcium

VI.1.1. Calcémie

Nous avons réalisé le dosage du calcium dans le sang chez 11 patients, âgés de 11 ans à 77 ans (Tableau 05). La moyenne est de $120,9 \pm 10,8$ mg/l ; on remarque que tous les patients souffrent d'hypercalcémie, mais nous n'avons pas de données sur l'état de santé de ces patients. On rappelle que les valeurs de référence de la calcémie varient de 85 à 105 mg/l.

Tableau 05 : Résultats du dosage de la calcémie (mg/l)

Sexe	Age des malades	Résultat de dosage de calcium sanguin
Femmes	74	131
	77	141
	29	140
	57	127
	19	115
	40	108
	34	111
Hommes	17	125
	11	110
	62	108
	13	114

- Un taux de calcium élevé peut être dû à un problème de parathyroïde, mais aussi à l'alimentation, à un cancer ou à des troubles osseux (LEWIS, 2023).

VI.1.2. Calciurie

Nous avons réalisé le dosage du calcium dans les urines chez 12 patients, âgés de 22 ans à 63 ans (Tableau 06). La moyenne de la calciurie est de $355 \pm 47,79$ mg/24h. Tous ces patients souffrent d'hypercalciurie qu'on qualifiera d'idiopathique, car on ne dispose pas d'informations sur ces patients ou sur la cause de la prescription de ce test. Rappelons que les valeurs de référence de la calciurie varient de 100 à 300 mg/24h.

Le taux de calciurie élevé est affecté par une alimentation riche en calcium et les médicaments, tels que les suppléments de calcium (BEAUDEUX et DURAND,2011). Les patients qui ont un taux de

RESULTATS ET DISCUSSION

calcium sanguin (calcémie) normale, mais un taux de calcium urinaire (calciurie) élevé, présentent un risque d'hypercalciurie qui peut être d'origine héréditaire (PREMINGER, 2023).

Tableau 06 :Résultats du dosage de la calciurie (mg/24h)

sexe	Age des malades	Taux de calciurie mg/24h
Hommes	38	346
	59	315
	43	304
	48	306
	35	335
	63	332
	23	316
	22	308
	45	624
Femmes	44	350
	36	360
	44	369

VI.2. Etude morpho-constitutionnelle des calculs

L'analyse morpho-constitutionnelle des calculs est une étape importante de l'enquête étiologique conduite pour identifier les causes de la maladie lithiasique. Les résultats de cette analyse permettent d'orienter d'emblée vers des étiologies que ne suggère ni la symptomatologie ni l'histoire clinique du patient (DAUDON, 2012).

VI.2.1. Analyse morphologique

Les calculs observés chez les patients souffrant d'hypercalciurie (idiopathique ou d'origine identifiée) ont une morphologie de type II (IIa ou IIb, composés d'oxalate de calcium dihydraté dit weddellite) ou encore IVd (phosphate acide de calcium dihydraté dit Brushite), ou mixte ; II +IVa (weddellite + orthophosphate de calcium carbonaté cristallisé dit carbapatite)

-Type IIa : caractérisé par une surface spiculée montrant des cristaux bipyramidaux aplatis (aux angles de 90°), couleur brun-jaune clair à très clair, section à cristallisation radiale lâche (Figure 09).

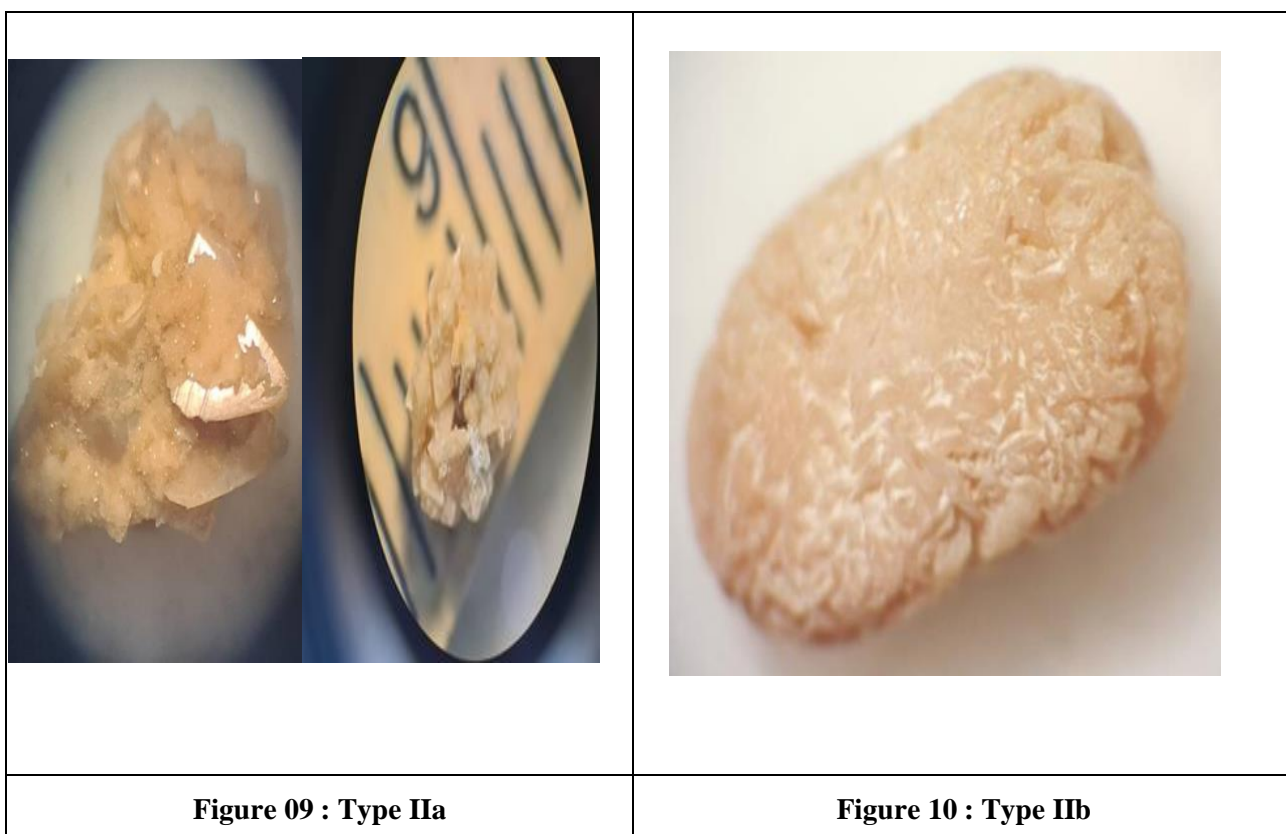
RESULTATS ET DISCUSSION

-**Type IIb**: caractérisé par une surface spiculée avec des cristaux bipyramidaux épais aux angles et arêtes plus ou moins émoussées. La section cristalline inorganisée compacte. La couleur est brun-jaune claire à brun-grisâtre (**Figure 10**).

-**Type Va** : caractérisé par une surface rugueuse et homogène. La section est peu organisée ou faite de couches concentriques diffuses. La couleur est blanchâtre à beige.

- **Type IVd** : de Surface finement rugueuse ou pommelée. Section faite de couches concentriques à cristallisation radiale. La couleur est blanchâtre à beige (**Figure 12**).

- **Type mixte ; II + IVa** : couleur brun-jaune avec un couleur blanchâtre à beige (**Figure 11**).



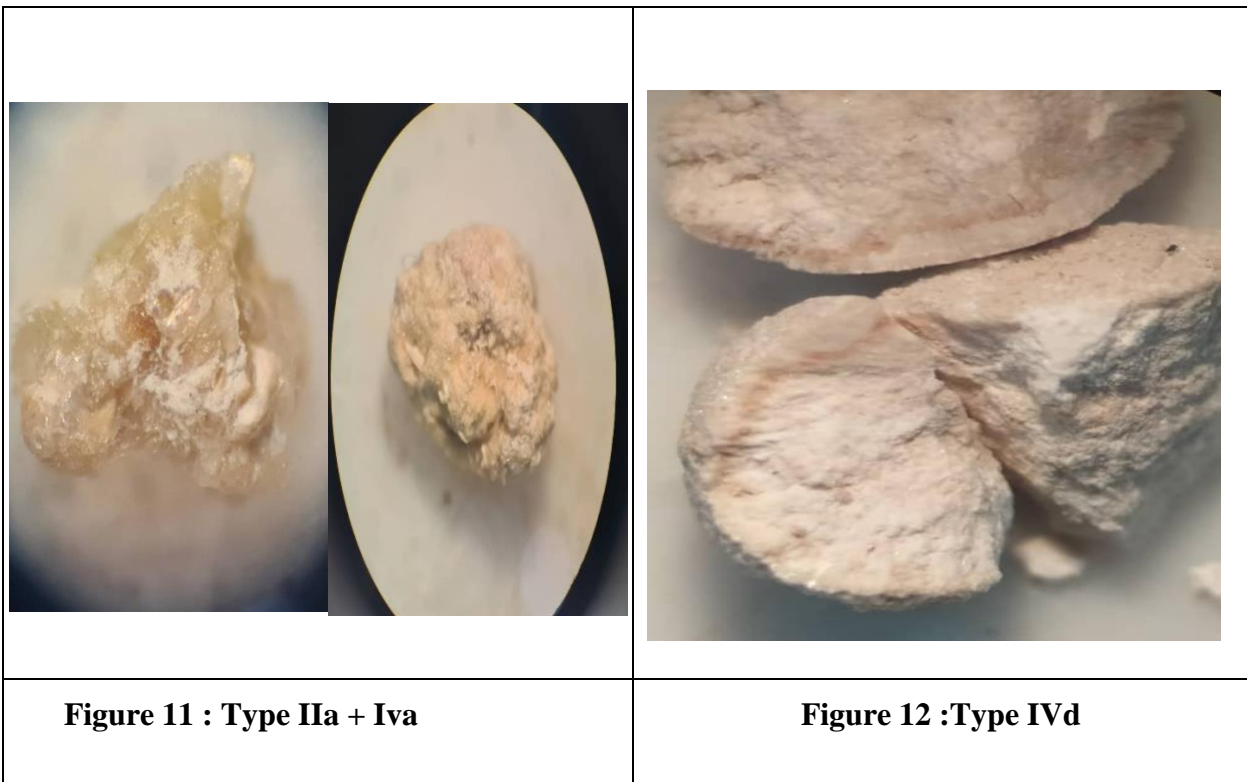
Les calculs que nous avons analysé et qui sont caractéristiques de l'hypercalciurie, sont de type :

- IIa (weddellite) dont l'étiologie est l'Hca,
- mixtes II + IVa (weddellite + carbapatite) dont l'étiologie est une Hca absorptive ou résorptive ou l'hyperparathyroïdie primaire,
- IIb dont l'étiologie est l'Hca avec une hyperoxalurie intermittente,

RESULTATS ET DISCUSSION

- IVd dans l'étiologie est l'Hca , l'hyperparathyroïdie primaire, le diabète phosphaté ou la maladie de Cacchi et Ricci.

Les calculs de weddellite ont des surfaces spiculées montrant des cristaux bipyramidaux agrégés avec des angles et des arêtes vifs, la section de ces calculs à cristallisation radiale lâche, de couleur brun-jaune clair (**DAUDON et al, 2012**).



RESULTATS ET DISCUSSION

VI.2.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge

Le **figure 13 (a)** présente le spectre infrarouge d'un calcul de type II, composé d'oxalate de calcium dihydraté, dite weddellite que nous avons analysé. Il est caractérisé par un pic principal vers 1643 cm^{-1} et des pics secondaires vers 1324 et 912 et 782 cm^{-1} , comme le montre le spectre de référence **figure 13 (b)**.

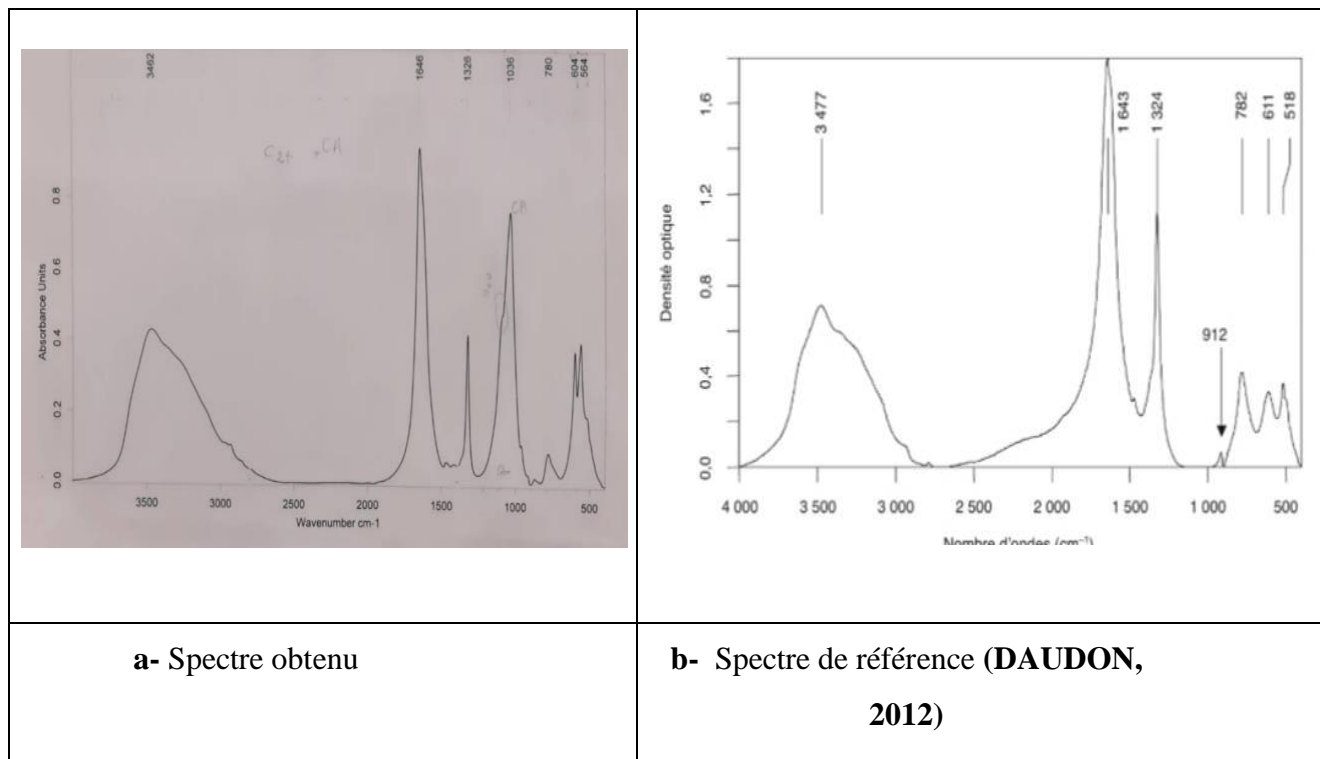


Figure 13 : Oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

L'interprétation des spectres infrarouges repose généralement sur le repérage de pics d'absorption et sur la présence d'épaulements présents les côtés d'un pic **(b)** (DAUDON,2012). l'étude morphologique du calcul complétée par la technique de l'analyse par spectrophotométrie infrarouge qui est devenue la méthode de référence en raison de sa polyvalence, de sa rapidité, de sa mise en œuvre aisée et de sa capacité à identifier simultanément les espèces cristallines et non cristallisées, les composants minéraux et organiques, les espèces métaboliques et médicamenteuses (DAUDON, 2007).

RESULTATS ET DISCUSSION

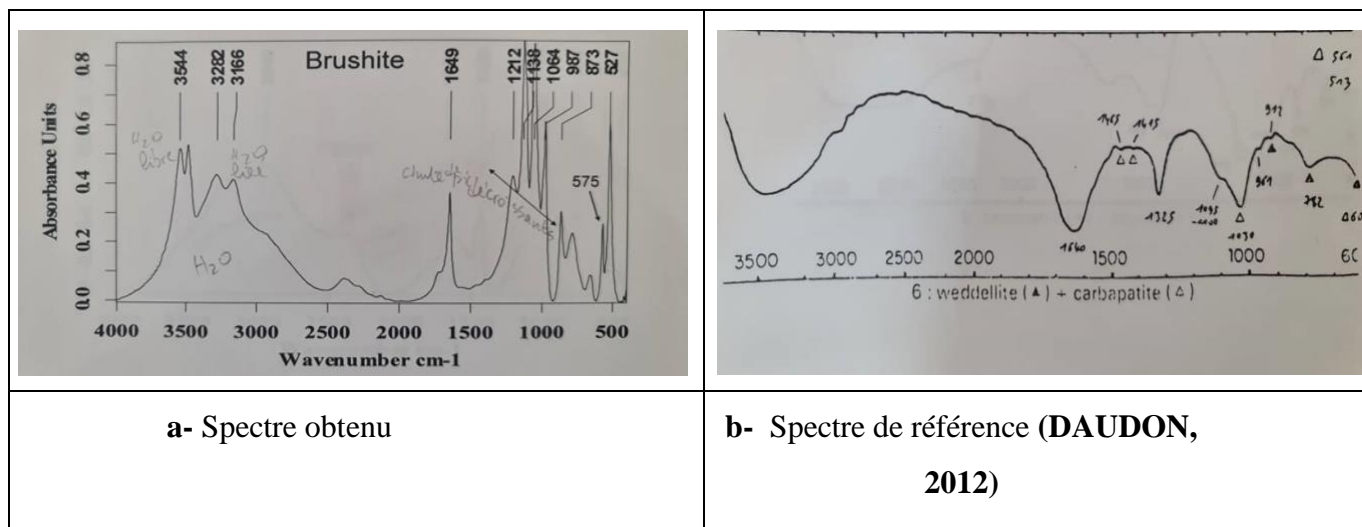


Figure 14 : Spectre de calcul mixte de type IIa + IVa (weddellite + carapatite)

Le **figure 14 (a)** présent le spectre infrarouge obtenu d'un calcul de type II +IVa, composé d'oxalate de calcium dihydraté et d'orthophosphate de calcium carbonate cristallisé (carapatite), ce spectre est caractérisé par un pic principal vers 1645 cm^{-1} et d'autres pics secondaires vers 1325 cm^{-1} , 1033 cm^{-1} et 780 cm^{-1} . Cette composition est vérifié par le spectre de référence (**b**).

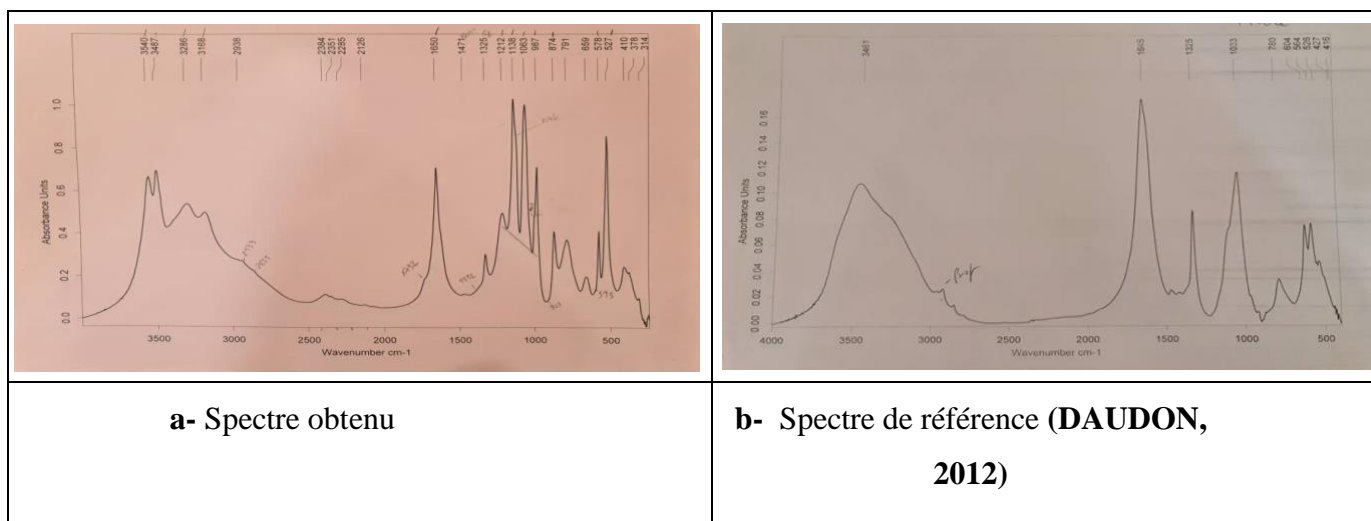


Figure 15 : Spectre de calcul de type IVd (Brushite)

Le spectre obtenu par l'analyse IR d'un calcul de type IVd est montré par le **Figure 15 (a)**, il est composé de phosphate acide de calcium dihydraté (brushite). Ce spectre est caractérisé par un pic principal vers 1138 cm^{-1} et d'autres pics secondaires vers (1649, 1212, 1064, 987, 873, et 575) cm^{-1} , et on remarqué un valence des molécules d'eau à 3540-3487 cm^{-1} , le spectre de référence (**Figure**

RESULTATS ET DISCUSSION

15 (b)), nous a permis de déterminer la composition du calcul.

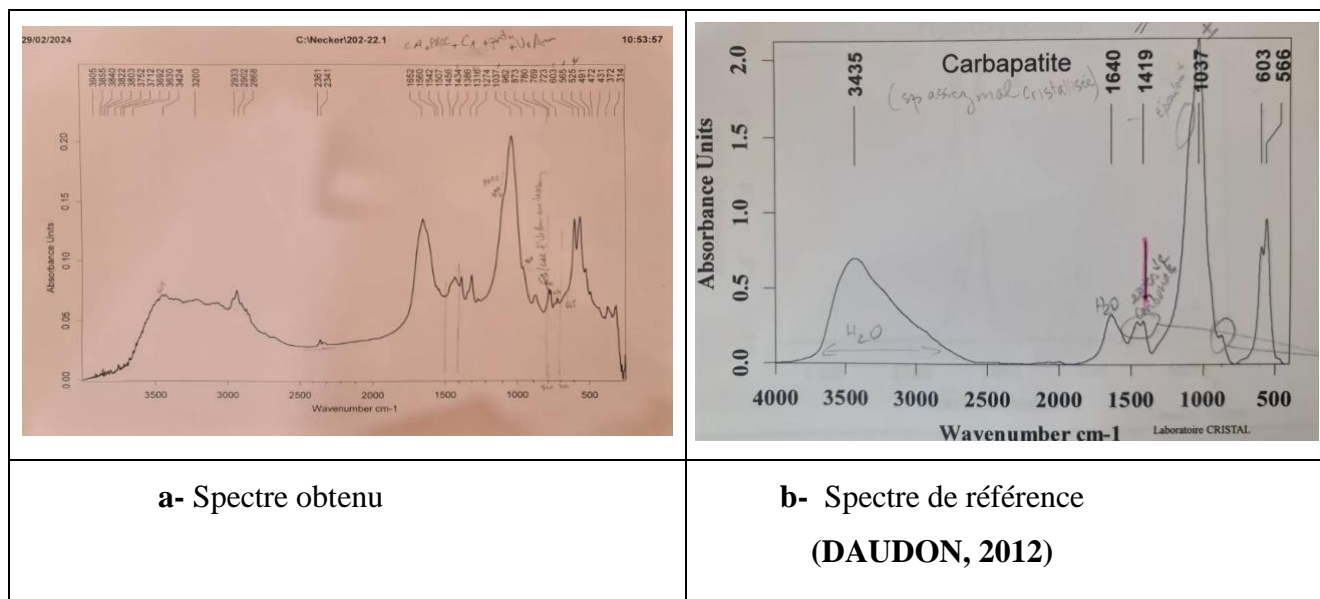

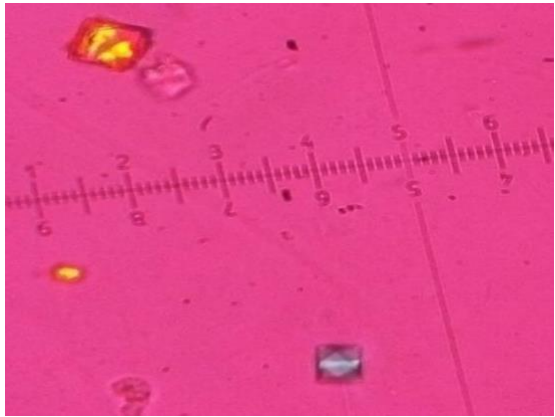


Figure 16 : Spectre de calcul de type IVa (carbapatite)

Le spectre **figure 16 (a)** IR de calcul de type IVa, composé d'orthophosphate de calcium carbonate cristallisé (carbapatite), est caractérisé par un pic principal vers 1037 cm⁻¹ et des pics secondaires vers (1652, 1434, 565, 603cm⁻¹) comme le montre aussi le spectre de référence **(b)** (DAUDON, 2012).

VI.3. Etude de la cristallurie chez les patients lithiasiques hypercalciuriques

L'étude de la cristallurie sur un échantillon d'urine fraîche du matin des patients Hca, montre des cristaux de weddellite, qui est une espèce cristalline indépendante (pH varie de 4,8 à 7,5). Cette espèce cristalline est principalement liée à une hypercalciurie (DAUDON *et al*, 2016). Les cristaux se présentent communément sous la forme de cristaux octaédriques composés de deux pyramides aplaties accolées par la base, il apparaissent ainsi sous microscope optique à polarisation, sous la forme d'enveloppes carrées (Figure 17). La morphologie des cristaux de weddellite dépend du niveau de calciurie (DAUDON *et al*, 2016). Lorsque la calciurie s'élève, un nombre croissant de cristaux de weddellite présente un épaissement de l'arête de séparation entre les deux pyramides, ce qui conduit à la formation de cristaux dodécaédriques dont les faces qui séparent les deux pyramides, peuvent s'élargir considérablement faisant basculer le cristal sur le côté, Il prend alors un aspect hexagonal particulier (Figure 18) Cette forme des cristaux est révélatrice d'une hypercalciurie importante généralement supérieur à 7 mmol/l (DAUDON, 2013, DAUDON *et al*, 2012, DAUDON *et al*, 2016).

	
<p>Figure 17 :Cristaux de weddellite en forme d’octaèdres aplatiss (aspect en enveloppe carrée)</p>	<p>Figure 18 : Cristaux de weddellite, de forme hexagonale, symétrique, avec un rectangle clair</p>

VI.4. Etude des caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude

Parmi les 1630 patients lithiasiques hypercalciuriques recrutés au niveau du laboratoire « Lithiase urinaire », durant la période 2023-2024, 59 patients avaient des calculs de type dont l'étiologie est l'hypercalciurie. Ceci porte la prévalence de l'Hca à : $59 / 1630 \times (100) = 3,62\%$

L'Hypercalciurie idiopathique est l'anomalie biologique la plus fréquemment rencontrée chez les sujets atteints de lithiase oxalo-calcique (**JUNGERS, 2008**).

L'analyse du taux de calcium dans les urines des 24 heures (calciurie) des patients lithiasiques hypercalciuriques a montré que 39% avaient un taux de calciurie supérieure à la normale (hypercalciurie ≥ 300 mg /l), 56% avaient un taux de calciurie normale, et 4% avaient un calciurie inférieure à la normale (**figure 19**).

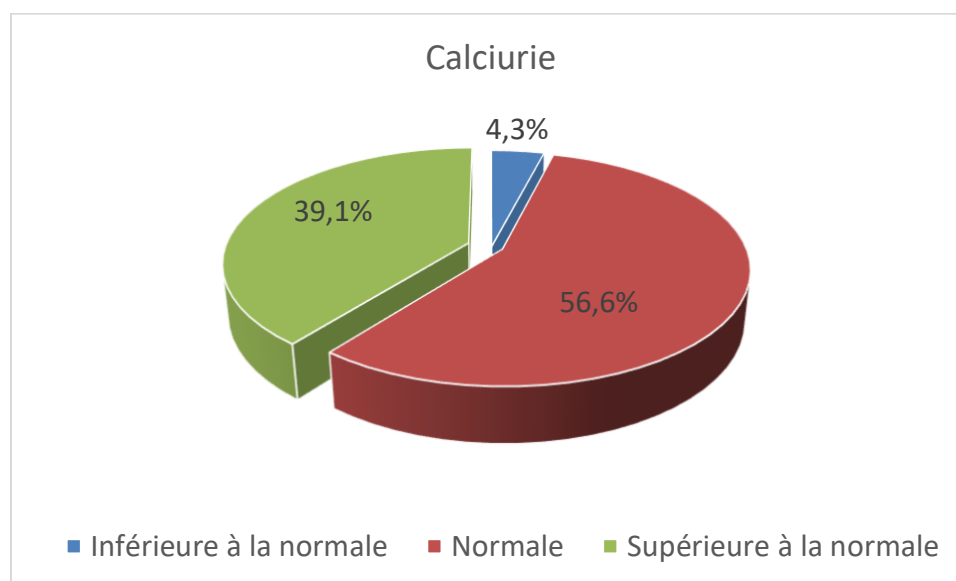


Figure 19 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction de la calciurie

Nous avons divisé la population d'étude en deux groupes (**Figure 19**).

- Le **groupe I**, constitué de neuf (soit 39,1%) patients hypercalciuriques, qui avaient une calciurie supérieure à la normale (≥ 300 mg /l) (donc souffrant d'hypercalciurie permanente ou majeure)
- Le **groupe II** constitué des 50 patients hypercalciuriques restants (60,9%), dont la calciurie était normale ou indéterminée (donc souffrant d'hypercalciurie intermittente ou modérée).

VI.4.1. Age des patients hypercalciuriques

Les résultats obtenus montrent que le pic d'âge se situe à la 5ème décennie (40 – 49 ans) aussi bien chez l'ensemble des patients que dans le groupe I et le groupe II (**Figure 20**).

Dans l'ensemble des patients étudiés, l'âge variait de 23 à 69 ans avec une moyenne de 43 ans et un écart type de 10 ans.

Dans le groupe I, dont les patients ont une Hca majeure ou permanente, l'âge variait entre 23 et 57 ans avec une moyenne de 44 ans et un écart type de 10 ans.

Dans le groupe II, dont les patients ont une Hca intermittente ou modérée, l'âge variait entre 23 et 69 ans avec une moyenne de 43 ans et un écart type de 11 ans.

Nous remarquons qu'il n'y a pas une différence d'âge importante entre les deux groupes, sauf que dans le groupe I (Hca majeure ou permanente), les patients âgés de 40 à 49 ans constituent plus de 40%, alors que dans le groupe II (Hca intermittente ou modérée), ils sont moins de 35%. De même, les plus jeunes patients (19-30 ans) sont plus fréquents dans le groupe I (près de 10%) que dans le groupe II (environ 6%) .

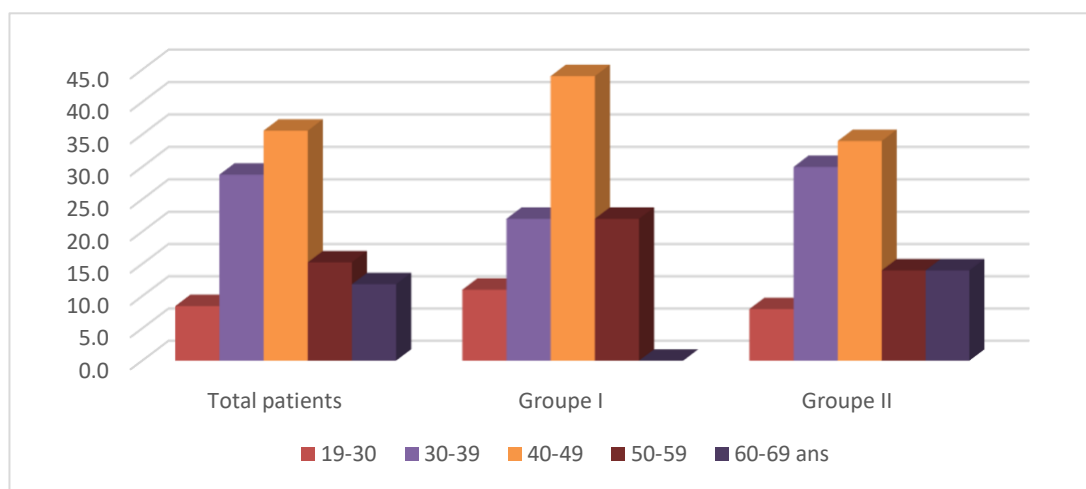


Figure 20 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction de l'âge

La fréquence de la pathologie lithiasique des calculs rénaux calciques se situe généralement entre 35 et 45 ans (**LESLIE, 2023**), comme constaté dans notre population d'étude. L'Hca peut se

RESULTATS ET DISCUSSION

manifester plus tôt, comme rapporté dans une étude française : chez les sujets adultes de 20 à 30 ans l'hypercalciurie est une cause très fréquente de lithiase (DAUDON et al, 2012).

Chez les femmes ménopausées, un pic d'incidence d'hypercalciurie a été rapporté dans une étude récente ; de nombreuses femmes prennent des suppléments de calcium pour la prophylaxie ou le traitement de l'ostéoporose. De plus les femmes ménopausées courent un risque accru d'hypercalciurie et parathyroïde, qui peuvent provoquer une hypercalciurie (LESLIE, 2023).

La précocité de la lithiase et la présence d'une déminéralisation osseuse chez des enfants ayant une alimentation normale et en dehors de facteurs iatrogéniques sont hautement suggestives d'une origine héréditaire (DAUDON et al, 2012).

VI.4.2. Sexe des patients hypercalciuriques

L'analyse de la répartition en fonction du sexe a révélé une prédominance féminine dans le groupe I (Hypercalciurie majeure et permanente), avec un sex-ratio H/F de 0,8 alors que dans le groupe II (Hca intermittente ou modérée), la prédominance était masculine, avec un sex-ratio H/F de 2,7 (Figure 21).

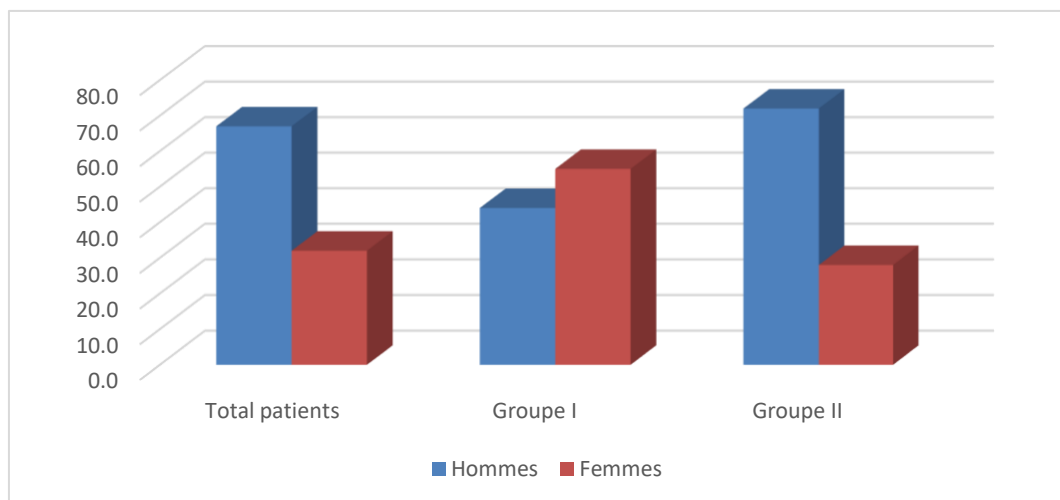


Figure 21 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction de sexe

L'hypercalciurie n'est normalement pas influencée par le sexe, parce que sa transmission est compatible avec une mode autosomique dominante (SERANDOUR et al, 2012). Mais certaines études rapportent que l'hypercalciurie est une affection héréditaire présente chez 50 % des hommes et 75% des femmes souffrant de calculs calciques (GLENN, 2023). Plus de 60 mutations activatrices du récepteur sensible au calcium ont été identifiées comme provoquant une

RESULTATS ET DISCUSSION

hypercalciurie hypocalcémique autosomique dominante (**PARK et al, 2013**).

Concernant la lithiase urinaire en générale, toutes les études ont rapporté clairement une prévalence de lithiase plus élevée chez les hommes, aussi bien en Algérie (**ABBASSANE et al, 2020**), au Maghreb (**BOUATIA et al, 2015, MRAD et al, 2001**), en Afrique (**HOUNNASSO et al, 2015**), en Europe (**DAUDON et al, 2012, KNOLL et al, 2011, CASTIGLIOUE et al, 2015**), Asie (**SHIRAZI et al, 2009, KARABACAK et al, 2013**) et États-Unis (**LIESKE et al 2014**). Par contre une étude française, a trouvé que les filles étaient plus touchées que les garçons par la lithiase (**PAZ et al, 2013**).

VI.4.3. Antécédents familiaux des patients hypercalciuriques

On remarque que la fréquence des antécédents familiaux est plus élevée chez les patients du groupe I, qui ont une Hypercalciurie majeure ou permanente ; 55,6%, contre 38% dans le groupe II (Hca intermittente ou modérée). En moyenne, il y avait 40,7% d'antécédents familiaux.

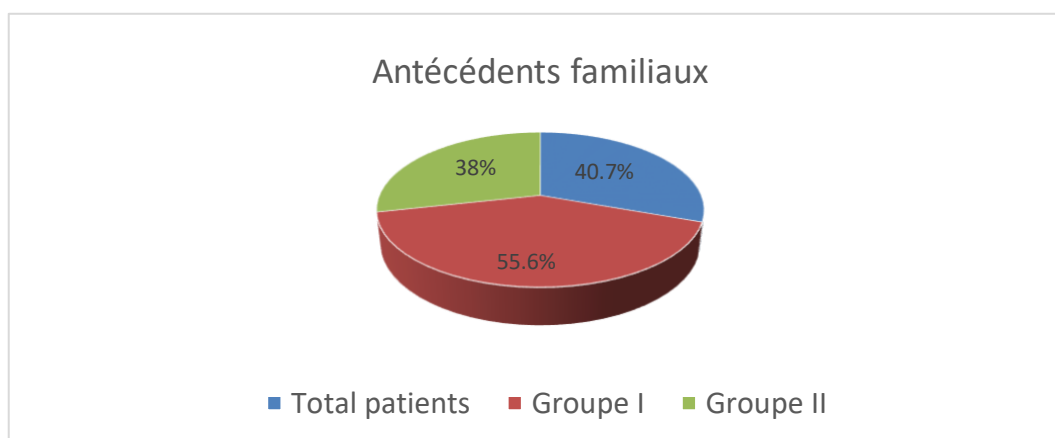


Figure 22 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction des antécédents familiaux de lithiase urinaire

Des travaux ont montré que Jusqu'à 65% des patients lithiasiques hypercalciuriques peuvent avoir des antécédents familiaux de la maladie (**STECHEMAN et al, 2009**), L'existence d'antécédents familiaux de lithiase urinaire peut indiquer un risque relatif d'exposition à cette pathologie (**GUVEN et al 2010**), notamment dans les maladies lithiasiques relevant d'une transmission génétique connue, permettant d'établir le diagnostic et d'identifier les sujets à risque. D'ailleurs, il est recommandé de rechercher systématiquement les antécédents familiaux en établissant un arbre généalogique qui permet de déterminer le type de transmission (**DAUDON et al, 2012**).

RESULTATS ET DISCUSSION

L'hypercalciurie survient chez 5 à 10 % des adultes et est retrouvée chez environ un tiers de tous les lithiasiques qui ont des calculs calciques, les proches parents des patients hypercalciuriques ont tendance à voir eux-mêmes un taux accru d'hypercalciurie: Jusqu'à 40% des parents du premier et du deuxième degré des patients souffrant d'hypercalciurie et de calculs récurrents souffriront également d'hypercalciurie (**LESLIE et SAJJAD, 2022**), les parents au premier degré de personnes ayant des calculs sont deux fois plus susceptibles d'avoir une lithiase urinaire (**JOHRI et al, 2011**).

L'existence d'ancêtres atteints lithiase urinaire est souvent le résultat d'un trouble héréditaire (**CURHAN et al, 1999**). Des études sur des jumeaux a montré que les contributions de l'habitabilité aux calculs rénaux et à l'excrétion urinaire élevé de calcium atteignent respectivement 56 et 52% (**GOLDFARB et al, 2005, HUNTER et al, 2002**), dans une étude au niveau de l'ouest Algérien, 33,9% des patients lithiasiques avaient des antécédents familiaux (**ABBASSENE et al, 2020**).

Des antécédents familiaux de lithiase sont présents chez plus de 50 p. 100 des enfants atteints d'HCI, la transmission verticale étant compatible avec une hérédité autosomique dominante (**DAUDON et al, 2012**).

VI.4.4. Consanguinité des patients hypercalciuriques

Nous remarquons que dans le groupe I le taux de la consanguinité est le plus faible (11%). On pourrait s'attendre à trouver le plus fort taux de la consanguinité dans ce groupe de patients, mais les causes d'hypercalciurie sont très nombreuses et son mode de transmission est complexe ; il peut se faire sous la forme d'un trait quantitatif polygénique ou d'un trait monogénique avec un mode de transmission autosomique dominant, autosomique récessif ou récessif lié au chromosome X (**STECHMAN et al, 2009**). Il est important de rappeler la petite taille de notre échantillon de patients qui ont une Hca permanente ou majeure (n = 9). Il serait intéressant de poursuivre ce travail avec un échantillon plus important.

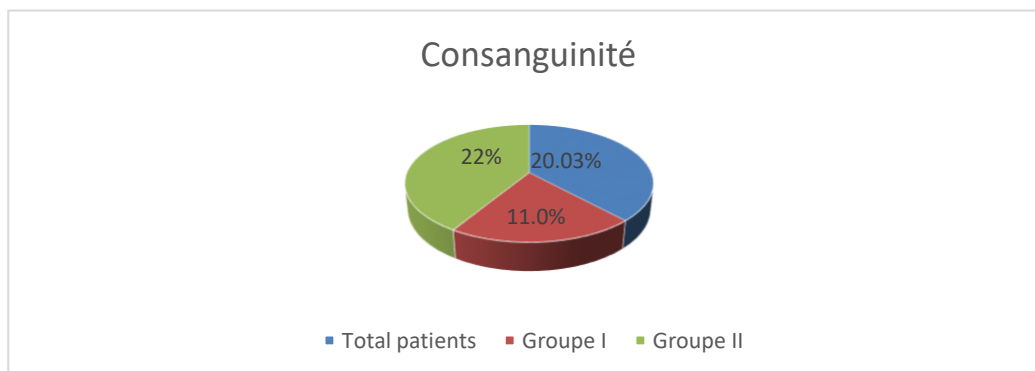


Figure 23 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction de consanguinité

Au total, l'HCI se présente comme une anomalie polygénique combinant à des degrés variables des anomalies génétiques du transport intestinal, rénal et osseux du calcium sans qu'il soit possible de définir des phénotypes tranchés. Aucune caractérisation phénotypique de l'hypercalciurie n'est nécessaire pour définir la stratégie thérapeutique, qui dépend principalement du débit de la calciurie et du contexte clinique (DAUDON *et al*, 2012).

Dans les années 90, des chercheurs ont constaté que dans la population pédiatrique de l'île de La Gomera (Îles Canaries), il y avait une fréquence très élevée d'hypercalciurie, une des plus élevées au monde (16 % contre 3,8 % dans le groupe témoin). Il a été observé que le risque de souffrir d'hypercalciurie chez les enfants ayant quatre grands-parents insulaires (16,6 %) était 2,85 fois plus élevé que chez ceux n'ayant pas de grands-parents insulaires (7,3 %). Lorsque les fratries ont été étudiées, la présence d'une hypercalciurie a été retrouvée chez 50 % d'entre elles. Cette fréquence plus élevée d'hypercalciurie dans les zones les plus reculées et donc ayant une communication plus limitée avec d'autres populations, pourrait être liée à une fréquence de consanguinité plus élevée que dans les populations où il y a plus de communication (MELIAN *et al*, 2000).

VI.4.5. Récidive des patients hypercalciuriques

On remarque que le taux récidive est de 66 % dans le groupe I et 72 % dans le groupe II (figure 22).

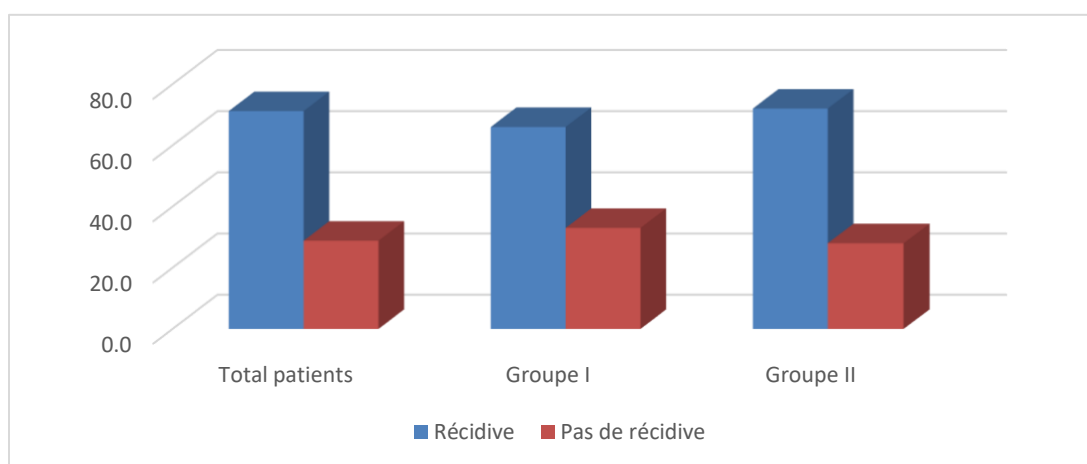


Figure 24 : Répartition des patients hypercalciuriques en fonction de la récidive

La lithiase rénale calcique est une affection fréquente qui touche la population mondiale et présente un taux un taux de récidive élevé (MIGUEL ANGEL, 2023). En cas d'antécédents familiaux de

RESULTATS ET DISCUSSION

calculs, le risque de calculs récidivants, chez les personnes hypercalciuriques est accru (**GLENN, 2023**). L'hypercalciurie idiopathique (HcI) est la cause la plus fréquente de lithiase chez l'enfant, et est particulièrement fréquent chez les enfants ayant une lithiase récidivante (**DAUDON et al, 2012**). L'hypercalciurie idiopathique est l'anomalie biologique la plus fréquemment rencontrée chez les sujets atteints de lithiase oxalo-calcique récidivante, puis qu'elle est présente dans près de 50% des cas (**GUNGERS, 2008**).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Cette étude a permis d'identifier 59 patients lithiasiques atteints d'hypercalciurie à partir de l'analyse des calculs urinaires. L'Hca est une pathologie multifactorielle dont les causes sont nutritionnelles, métaboliques, médicamenteuses, environnementales, génétiques ou encore idiopathiques. La transmission n'est pas facile à déterminer ; puisque l'Hca peut se présenter sous la forme d'un trait polygénique quantitatif ou d'un trait monogénique, soit autosomique dominante dans la plupart des cas, soit autosomique récessive ou récessive liée à l'X.

La prévalence de l'Hca dans l'Ouest algérien, telle que déterminée par ce modeste travail, est de 3,62%, mais ce chiffre devrait être vérifié par des études ultérieures, car l'échantillon analysé dans ce travail est faible.

Le diagnostic de l'hypercalciurie repose d'une part sur le dosage de calcium dans le sang et dans l'urine par la méthode colorimétriques (ARSENZO III), d'autre part par l'étude morpho-constitutionnelle des calculs, l'analyse par spectrophotomètre infrarouge et par l'étude de la cristallurie. Tous les patients dont nous avons analysé la calciurie et la calcémie, quel que soit leur âge et leur sexe, avaient des valeurs supérieures aux normes, donc souffrent d'hypercalcémie et/ou d'hypercalciurie qu'on qualifiera d'idiopathique. Malheureusement, nous n'avons pas pu avoir de données sur l'état de santé de ces patients ou sur la cause de la prescription de ces tests.

Parmi les 59 patients atteints de lithiase hypercalciurique, neuf (09) avaient une calciurie élevée (groupe I, souffrant d'Hca permanente ou majeure), les autres patients avaient une hypercalciurie normale ou inférieure à la normale (groupe II ; Hca modérée ou intermittente). Nous avons remarqué une prédominance féminine dans le groupe I (sex-ratio H/F de 0,8), alors que dans le groupe II, la prédominance était largement masculine (sex-ratio H/F de 2,7). Les femmes ménopausées sont plus susceptibles de développer une hypercalciurie que les hommes, mais en général la lithiase calcique affecte indifféremment les deux sexes. L'Hca semble toucher les patients dans leur cinquième décennie ans et nos résultats sont cohérents avec ceux trouvés dans la littérature. La fréquence des antécédents familiaux de lithiase urinaire peut indiquer un risque relatif d'exposition à cette l'Hca. Cette pathologie expose à la récurrence. L'analyse morpho-constitutionnelle des calculs est un outil très important d'identification de l'Hca, puisque des calculs constitués d'oxalate de calcium dihydraté ou de phosphate de calcium permettent d'orienter vers cette pathologie.

Conclusion

L'analyse des cristalluries est un excellent examen de suivi et parfois de diagnostic de la nature d'un calcul in situ, et permet d'éviter la récurrence.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail avec un échantillon de patients plus grand et de pouvoir analyser la calcémie et la calciurie chez tous ces sujets. Ceci permettra d'avoir plus d'informations sur l'Hca, une des causes principales de la lithiase urinaire, et aider ainsi les praticiens dans la prise en charge de cette pathologie.

Références

Bibliographiques

Référence Bibliographie

A

- **Al Ghwass, M. M. E, Abd El Fadeel, R. F, Abdelghaffar, N. K, & Hussein, S. K.** (2021). Prevalence of Idiopathic Hypercalciuria in Children with Urinary System Related Symptoms Attending Fayoum University Hospital in 2019. *GEGET*, 16(2), 1-12 .
- **Al-Mamari, S. A.** (2017), Etiology of Urolithiasis, *in* :Urolithiasis in Clinical Practice :Springer International Publishing , Germany, pp 61-62
- **ALADANGADY N, COEN PG, WHITE MP et al.** Urinary excretion of calcium and phosphate in preterm infants, *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(11): 1225-1231.
- **Arrabal Martin M, Valle Diaz de la Guardia F, Jimenez Pacheco A, et al.**Treatment of renal lithiasis with biphosphonates [The treatment of renal lithiasis with biphosphonates]. *Arch Esp Urol*. 2007;60(7):745-54.
- **Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T, et al.**Mineral density and bone remodeling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int*. 2011;108(11):1903-8; discussion
- **Asplin JR, Coe FL.** Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. *J Urol*. 2007;177(2):565-9.

B

- **Blackwood AM, Sagnella GA, Cook DG, Cappuccio FP.** Urinary calcium excretion, sodium intake and blood pressure in a multi-ethnic population: results of the Wandsworth Heart and Stroke Study. *J Hum Hypertens*. 2001;15(4):229-37.
- **Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredano-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, Frappier D, Burkett K, Carpenter TO, Anderson D, Garabedian M, Sermet I, Fujiwara TM, Morgan K, Tenenhouse HS, Juppner H.** SLC34A3 Mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis . *Am J Hum Genet*. 2006;78:179–192.
- **Boulanger, H ,Flaman, M ,** Hypercalciurie .EMC .Appareil locomoteur 8(1) :1-5 p ,Do – 10.1016 /S0246-0521(21) 58982-5.
- **Boulanger , H, Flamant, M, (2012) ,**Hypercalciurie. EMC .Appareil locomoteur,0(0), 1-5 p (Article 14-027 - p-10).
- **Brooker, C , (2000).** Le système digestif- Métabolisme-Nutrition *in* : Le Corps Humain : Étude, structure et fonction : de Boeck Supérieur. Belgique , pp 304_ 308
- **Bauer, P. J, (1981).** Affinity and stoichiometry of calcium binding by arsenazo III . *AnalyticalBiochemistry*, 110(1), 61-72.

Références Bibliographiques

- **Bruce LJ**, Wrong O, Toyé AM, Young MT, Ogle G, Ismail Z, Sinha AK, McMaster P, Hwaihwanje I, Nash GB, Hart S, Lavu E, Palmer R, Othman A, Unwin RJ, Tanner MJ. Band 3 mutations, renal tubular acidosis and South-East Asian ovalocytosis in Malaysia and Papua New Guinea: loss of up to 95% band 3 transport in red cells. *Biochem J.* 2000;350(Pt 1):41–51.
- **Besbas N**, Ozaltin F, Jeck N, Seyberth H, Ludwig M. CLCN5 mutation (R347X) associated with hypokalaemic metabolic alkalosis in a Turkish child: an unusual presentation of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1476–1479.
- **Bronner, F**, (2003). Mechanisms of intestinal calcium absorption. *Journal of cellular biochemistry*, 88(2), 387-393.

C

- **Carling T**, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P, Trivedi S, Hellman P, Brown EM, Dahl N, Rastad J. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):2042–2047.
- **Cirillo M**, Ciacci C, Laurénzi M, et al. Salt intake, urinary sodium, and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab.* 1997;23(3-6):265-8.
- **Curry JN**, Saurette M, Askari M, Pei L, Filla MB, Beggs MR et al. Claudin-2 deficiency is associated with hypercalciuria in mice and kidney stones in humans. *J Clin Invest.* April 1, 2020. 130 (4):1948-1960.
- **Coordinateur P Valdiguié**, (2000) *Biochimie Clinique* 2^{ème} éd, EM Inter, 94_98 p.
- **Camus J-P**, 2016, RICQLÈS A, Universalis, « OS », Encyclopædia Universalis. URL: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/os/>.
- **Cochat, P.**, et al, 2011. Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther*, (2011). 7(4): p. 249-259.
- **Cozzolino, M**, Elli, F., Ciceri, P., Ottaviano, E., & Conte, F. (2019). Calcium and Phosphate Physiology. In *Critical Care Nephrology*, Elsevier, pp. 345-349.
- **Courbebaisse M**, Prot-Bertoye C, Bertocchio JP, Baron S, Maruani G, Briand S, Daudon M, Houillier P, (2017). Lithiase rénale de l'adulte : des mécanismes au traitement médical préventif. *Revue de Médecine Interne* 38(1):44-52.
-

D

Références Bibliographiques

- **Daudon. M** ,Traxer. O, Jungers. P, 2012. Lithiase Urinaire, 2^{ème} édition. Médecine Science, Lavoisier, Paris, 672 p .
- **Déchaux, M** , 2011. Hypercalciurie. page 86. Dans : Michèle Garabédian (MD.), Agnès Linglart, Eric Mallet, Anne Lienhardt-Roussie., 2011. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. 2^{ème} édition. Médecine Sciences Publication. 204 pages.
- **Daudon, M**, (2015). Cristallurie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(3), 174-190.
- **Dimke H**, Desai P, Borovac J, Lau A, Pan W, Alexander RT. Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. *Am J PhysiolRenalPhysiol*. 2013 Mar 15;304(6):F761-9.
- **Durand, G** ,&Beaudeux, J. L. (2011), Le métabolisme phosphocalcique : mécanismes de régulation, exploration biochimique et principaux déséquilibres pathologiques, in : *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*, Lavoisier , 375 -386 p.
- **Durand, G**,&Beaudeux, J. L ,(2011), Le métabolisme phosphocalcique: mécanismes de régulation, exploration biochimique et principaux déséquilibres pathologiques, in : *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*, 2^{ème} éd , Lavoisier , France , pp 375- 386 .
- **Daudon M** ,TRAXER O,JUNGERS P, 2012 ,LITHIASES URINAIRE ,2^{èd} ,Lavoisier, Médecine sciences Publications,672 p
- **Daudon M**, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res*. 2006;34(3):193-9.
- **Daudon, M**. (2012). Cinq calculs-cinq photos-cinq diagnostics-cinq astuces. *Progrès en Urologie-FMC*, 22(3), F87-F93.
- **Daudon.M**, La cristallurie, EMC Néphrologie-Urologie, 18-026-C50, Volume 10 > n° 4> octobre 2013.

E

- **Escribano, J.**, Balaguer, A., iFiguls, M. R., Feliu, A., &Ferre, N. (2014). Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

J

- **Jentsch TJ**, Neagoe I, Scheel O. CLC chloride channels and transporters. *CurrOpin Neurobiol*. 2005;

Références Bibliographiques

15:319–325.

- **J.S.Melian**, V. Garcia Nieto, A.M. Sosa Herencia Y prevalencia de hypercalciuria en la poblacion infantil de la isla de la Gomera *Nefrologia*, 20(2000), PP.510-526.
- **Jungers, P**, Joly, D., Blanchard, A., Courbebaisse, M., Knebelmann, B., & Daudon, M. (2008). Lithiases rénales héréditaires monogéniques: récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. *Néphrologie & thérapeutique*, 4(4), 231-255.

H

- <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/calculs-urinaires/calculs-urinaires> . (GLENN, 2023) consultez le 4 juin 2024
- <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/genetique-et-maladies-caracteristiques-et-transmission/article/maladie-genetique-caracteristiques-et-transmission#:~:text=Orc>
- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01801966>
- <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/equilibre-electrolytique/hypercalcémie-taux-élevé-de-calcium-dans-le-sang>.
- **Hanna, N** , Parfait, B., Vidaud, D., & Vidaud, M, (2005). Mécanismes et conséquences des mutations. *M/S: médecine sciences*, 21(11), 969-980.
- **Hendy GN**, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat*. 2000;16:281–296.
- **Hunter DJ**, Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Contribution génétique à la fonction rénale et à l'équilibre électrolytique : une étude jumelle. *Clin Sci (Londres)* 2002 ; 103 : 259-265.
- **HOPPE B**, DURAN I, MARTIN A et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(4): 264-268.
- **Hebert SC** , Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:527–532.

G

- **Gunther W**, Piwon N, Jentsch TJ. The CIC-5 chloride channel knock-out mouse—an animal model for Dent's disease. *Pflugers Arch*. 2003;445:456–462.
- **Gürbüz M** ,2022 , Maladies aviaires , France,191 P.

Références Bibliographiques

- **Gomes SA**, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1446-52.
- **Geng W**, Wang Z, Zhang J, Reed BY, Pak CY, Moe OW. Cloning and characterization of the human soluble adenylyl cyclase. *Am J PhysiolCellPhysiol*. 2005;288:C1305–1316.

K

- **Konrad M**, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, Suzuki Y, Luk JM, Becker C, Schlingmann KP, Schmid M, Rodriguez-Soriano J, Ariceta G, Cano F, Enriquez R, Juppner H, Bakkaloglu SA, Hediger MA, Gallati S, Neuhauss SC, Nurnberg P, Weber S. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet*. 2006;79:949–957.
- **Konrad M**, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286:F599–F605.
- **Karabacak OR**, Dilli A, Saltas H, Yalcinkaya F, YorukogluA, Sertcelik MN. Stone compositions in Turkey: an analysis according to gender and region. *Urol*. 2013;82(3):532-7.

L

- **Lorenz-Depiereux B**, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet*. 2006;78:193–201.
- **Lowe M**, Structure and function of the Lowe syndrome protein OCRL1. *Traffic*. 2005;6:711–719.
- **Leslie SW, Sajjad H**. Hypercalciuria. 2023 Jan.
- **Lu j**,zhao x, paiardini a, lang y, bottilloi, shao l. familial hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis associated with a novel mutation of the highly conserved leucine residue 116 of claudin 16 in a chinese patient with delayed diagnosis: a case report. *bmcnephrol* . July 13, 2018. 19 (1):181.
- **Leslie . w** , (2023) , **Hypercalciuria** <https://emedicine.medscape.com/article/2182757-overview#a1> .
- **Luque Paz D** et al, 2013. Classification of urinary calculi in a pediatric population from Brittany. *Prog Urol*,(2013). 23(10): p. 899-905.

Références Bibliographiques

- **Leslie SW**, Sajjad H. Hypercalciuria. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846247.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448183/>.
- **Lewis.J**, 2023,Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang).
- **Luque Paz D** et al, 2013. Classification of urinary calculi in a pediatric population fromBrittany. *Prog Urol*,(2013). 23(10): p. 899-905.

M

- **Madore F**, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(1 Pt 1):46-53.
- **Madore F**, Stampfer MJ, Willet WC, Speizer FE, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):802-7.
- **Mbouché, L. O.**, Mbassi, A. A., Nkolo, J. C. E., Avebe, J. A., Kamga, J., Fouda, P. J., &Angwafo III, F. (2023). Epidémiologie et diagnostic de la lithiase urinaire: étude transversale dans une population camerounaise. *The Pan AfricanMedical Journal*, 45.
- **MICHEL L** ,2011,Petite encyclopédie médicale hamburger ,20 éd, *Médecine sciencespublications* ,1887 p
- **MIGUEL ANGEL A P** ,MIGUEL A M ,JUAN G G, 2013,Lithiase rénale calcique : diagnostic métabolique et traitement médical ,*Hôpital universitaire Saint- Cécilius, Grenade, Espagne*,131(1),46-53
- **Muller D**, Kausalya PJ, Claverie-Martin F, Meij IC, Eggert P, Garcia-Nieto V, Hunziker W. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalciuria abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet*. 2003;73:1293–1301.
- **Mrad R**, Ben Ammar S, Bahlous A, Bahri S, Ferchichi M, ZghalA, et al., Données épidémiologiques de la lithiase rénale chezl'adulte. *Tunis Med*, 2001. 79(1): p. 15-19.

P

- **Prie D**,Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gerard B, Hulin P, Benque-Blanchet F, Silve C, Grandchamp B, Friedlander G. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med*. 2002;347:983–991.

Références Bibliographiques

- **Piwon N**, Gunther W, Schwake M, Bosl MR, Jentsch TJ. CIC-5 Cl⁻ -channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature*. 2000;408:369–373.
- **Périmenis, P., Wémeau, J. L., & Vantyghem, M. C.** (2005, December). Les hypercalciuries. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 66, No. 6, pp. 532-539). Elsevier Masson.
- **Penniston, K.L.**, Dietary Stone Prevention, in *Clinical Management of Urolithiasis*. 2013, Springer. p. 193-205.
- **Park SY**, Mun HC, Eom YS, Baek HL, Jung TS, Kim CH, Hong S, Lee S. Identification and characterization of D410E, a novel mutation in the loop 3 domain of CASR, in autosomal dominant hypocalcemia and a therapeutic approach using a novel calcilytic, AXT914. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 May;78(5):687-93.

R

- **Reed BY**, Gitomer WL, Heller HJ, Hsu MC, Lemke M, Padalino P, Pak CY. Identification and characterization of a gene with base substitutions associated with the absorptive hypercalciuria phenotype and low spinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1476–1485.

S

- **SAMPATH A**, KOSSOF EH, FURTH SL et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*, 2007, 22: 375-378.
- **Sakhae K**, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis- associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011;79(4):393-403.
- **SAMPATH A**, KOSSOF EH, FURTH SL et al. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*, 2007, 22: 375-378.
- **Stechman, M. J**, Loh, N. Y , & Thakker, R. V. (2009). Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatric nephrology*, 24, 2321-2332.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2770137/#CR30>
- **Sérandour, C**, Le Neurès, K., Siebert, C. (2012). Processus obstructifs : Unité d'enseignement 2.8. Royaume-Uni : Elsevier Health Sciences France, 448 p.
- **Shirazi F**, Shahpourian F, Khachian A, Hosseini F, Heidari S, Sanjari M. Personal characteristics and urinary stones. *HongKong J Nephrol*. 2009;11(1):14-9.

T

Références Bibliographiques

- **Toye AM.** Defective kidney anion-exchanger 1(AE1,Band 3) trafficking in dominant distal renal tubular acidosis (dRTA) *Biochem Soc Symp.* 2005;72:47–63.
- **Thakker RV.** Molecular pathology of renal chloride channels in Dent's disease and Bartter's syndrome. *ExpNephrol.* 2000;8:351–360.
- **Trinchieri A,** Mandressi A, Luongo P, Coppi F, Pisani E. Agrégation familiale de la maladie rénale des calculs calciques. *J Urol.* 1988 ; 139 : 478-481

V

- **Violet, J,** (2023). *Révision optimale 3 en 1 _Semestre 1 IFSI: Fiches-Cartes-Audio.* Elsevier Health Sciences, France, 520 p.
- **Vargas-Poussou R,** Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Dechaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2259–2266.
- **Virkki LV,** Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Functional characterization of two naturally occurring mutations in the human sodium-phosphate cotransporter type IIa. *J Bone Miner Res.* 2003;18:2135–2141.
- **Vezzoli G,** Terranegra A, Soldati L. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in patients with calcium nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Jul;21(4):355-61.

W

- **Wolf MT,**Zalewski I, Martin FC, Ruf R, Muller D, Hennies HC, Schwarz S, Panther F, Attanasio M, Acosta HG, Imm A, Lucke B, Utsch B, Otto E, Nurnberg P, Nieto VG, Hildebrandt F. Mapping a new suggestive gene locus for autosome dominant nephrolithiasis to chromosome 9q33.2-q34.2 by total genome search for linkage. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:909–914.
- **Warner J,** Epstein M, Sweet A, Singh D, Burgess J, Stranks S, Hill P, Perry-Keene D, Learoyd D, Robinson B, Birdsey P, Mackenzie E, Teh BT, Prins JB, Cardinal J. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet.* 2004;41(4):155–160.
- **Watanabe S,** Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002;360:692–694.

Références Bibliographiques

- **Wrong O**, Bruce LJ, Unwin RJ, Toyé AM, Tanner MJ. Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int.* 2002;62:10–19.
- **Waugh, A**, Grant, A, Cosserat, J, (2023), introduction à la nutrition in : **Ross et Wilson**. Anatomie et physiologie normales et pathologiques, 14^{ème} éd, Elsevier Health Sciences, France ,pp 325-333 .
- **Windscheid, K**, & Vial, I. (2018). Les sels de calcium per os en rhumatologie: évaluation, mise au point, attitude pratique, Thèse de doctorat , Université Joseph Fourier – GRENOBLE I , France , 234 p.

Z

- **Zhang Y**, (2023) , The role of calcium in the body and consequences of deficiency. *Insights Nutr Metab*, 7 (3):147 . <https://www.alliedacademies.org/insights-in-nutrition-and-metabolism/>
- **Zerwekh JE**. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008;28(2):133-42.

ANNEXES

Annexes

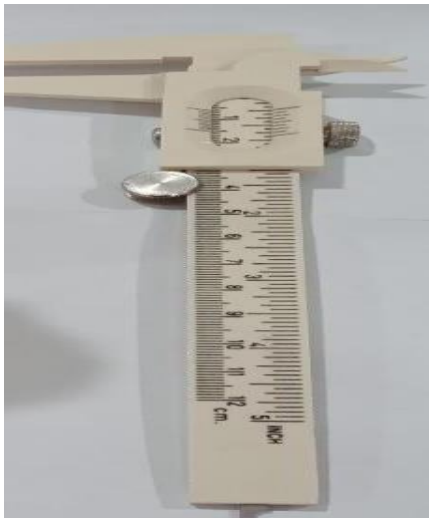
ANNEX 1 : Matériel utilisé pour l'étude morpho-constitutionnelle du calcul



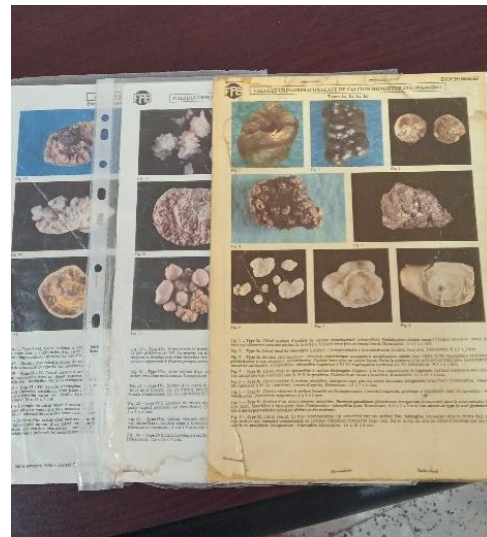
Stéréomicroscope (loupe binoculaire)



Pince et bistouri



Pied à coulisse



Planches d'identification des calculs

Annexes

ANNEX 2: Matériel de l'étude infrarouge (IR)



Matériel pour la préparation de la pastille



Presse hydraulique



Dessiccateur pour conserver le KBr à l'abri de l'humidité



Bromure de potassium (KBr)

Annexes

ANNEX 3: Matériel utilisé pour l'étude de cristallurie



Microscope optique à polarisation



Réfractomètre



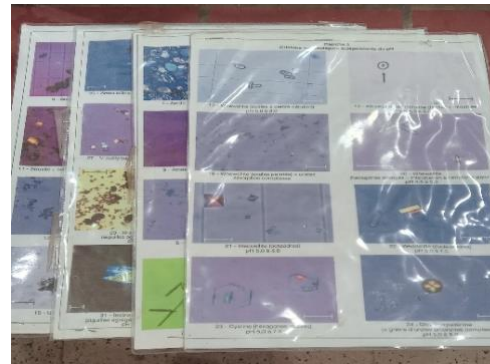
Echantillon d'urine fraîche et papier pH



pH-mètre



Cellule de Malassez et lamelles



**Planches d'identification
des cristaux urinaires**