

République Algérienne Démocratique et Populaire

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



جامعة عبد الحميد ابن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**ZAOUI Chahira**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité: Génétique Fondamentale et Appliquée**

THÈME

Etude d'une maladie héréditaire monogénique:  
l'hyperoxalurie primitive(HOP)

Soutenu publiquement le 18/09/2019

DEVANT LES MEMBRES DU JURY

Présidente :	Mme Dalache F.	Professeur	U. Mostaganem
Examineur :	Mr Benali S A .	M. A. A	U. Mostaganem
Encadrante :	Mme Abbassene F.	M. C. B	U. Mostaganem

*Thème réalise au laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement et de la  
Valorisation-Faculté Sciences et Techniques*

*Année universitaire 2018-2019*

## Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidé et donné la patience et le courage durant ces années d'études.*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadrante, Dr F. ABBASSENE pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée, pour sa patience, ses encouragements et sa disponibilité ; son œil critique nous a été très précieux pour mener ce travail.*

*Nous avons eu beaucoup de chance de vous avoir comme encadrante.*

*Nous remercions vivement le Professeur F. Dalache pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance et d'enrichir le débat.*

*Nous remercions sincèrement Dr S.A. Benali de nous avoir fait l'honneur d'examiner notre travail et de nous faire bénéficier de ses remarques.*

*Nous tenons également à remercier le Professeur F. Abdelmalek, directrice du laboratoire « Lithiase urinaire » affilié au laboratoire STEVA (Faculté ST) de nous avoir donné l'opportunité de travailler dans ce laboratoire.*

*Nos vifs remerciements vont enfin vers l'équipe du laboratoire « Lithiase urinaire », pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et pour tous les bons moments partagés ensemble, qui ont rendu notre stage particulièrement agréable.*

## **Dédicaces**

*J'ai le plaisir de dédier ce travail à :*

***A mon très cher père Mohammed***

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être la femme et la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.*

***A ma très chère maman Mahdjouba***

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.*

*Voilà l'occasion de te dire que tu es la meilleure maman qui soit.*

***Mes très chers frères***

*Pour leur soutien, affection et amour, leur confiance et patience et pour leurs sacrifices infinis, je le dédie à toute la famille ZAOUI pour les quelles j'exprime mon amour et mon respect le plus dévoué.*

***Mes vifs remerciements pour ma grande sœur Bakhta***

*Et mes chères amies et cousines Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi soeurs et des amis sur qui je peux compter.*

***A tous mes amis de promotion sans exclusion***

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

**Chahira**

L'hyperoxalurie primitive (HOP) est une maladie métabolique héréditaire, autosomique récessive, qui est dû à un déficit en l'enzyme hépatique, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Le résultat en est une hyperproduction et une élimination excessive d'oxalate, conduisant à des calculs urinaires et à une insuffisance rénale.

L'objectif de ce travail était de déterminer la prévalence de l'HOP et d'étudier quelques paramètres épidémiologiques de cette maladie ; chez des patients orientés au niveau du laboratoire de la « Lithiase urinaire » de l'université de Mostaganem.

Nous avons consulté tous les dossiers des patients lithiasiques recrutés entre de 2001 et 2019 ; il y avait 22 cas atteints d'HOP sur un total de 1972 patients lithiasiques, ce qui donne une prévalence de 1,11%. Nous avons noté: le sexe, l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de lithiase urinaire, de consanguinité et d'une récurrence éventuelle, ainsi que la composition des calculs urinaires. Le diagnostic a été fait grâce à l'analyse morphologique des calculs par un stéréomicroscope et confirmé par spectrophotomètre infrarouge. Une étude de la cristallurie a été réalisée sur les urines fraîches du matin.

L'âge moyen des patients est de 39,73 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 50 à 30 ans. Il existe une prédominance masculine, avec un sex-ratio H/F de 2,14. Les antécédents familiaux étaient de 63,6% et la consanguinité de 18,2%. L'analyse morphologique des calculs a montré que le calcul qui caractérise l'HOP est de type Ic, il est clair, de couleur crème, sa surface est lisse et bourgeonnée, sa section montre une structure inorganisée. L'analyse infrarouge des calculs urinaires a révélé spectres caractéristiques de whewellite, avec des pics d'absorption à  $1619\text{ cm}^{-1}$ , à  $1316\text{ cm}^{-1}$  et à  $781\text{ cm}^{-1}$ . Ces calculs étaient dans 45,5% des cas ; purs (type Ic seulement) et dans 54,5% mixtes, avec une prédominance des calculs Ic purs chez le sexe masculin. La récurrence était de 81,8% et était plus fréquente chez l'homme et les sujets âgés de 30 à 50 ans. L'étude des cristalluries a permis l'observation de cristaux de whewellite, de forme ovoïdes, hématiformes, de taille variant de  $5\mu\text{m}$  à  $12,5\mu\text{m}$ , avec un point réfringent au milieu, et qui sont très fortement polarisants. Ces cristaux ont été observés à un pH variant de 5,2 à 7,8.

En absence d'autres techniques de diagnostic de l'HOP, l'analyse morphologique et infrarouge du calcul et l'étude de la cristallurie restent des moyens simples et efficaces pour le diagnostic de cette maladie grave.

**Mots-clés :** Lithiase urinaire ; Hyperoxalurie primaire ; Calculs urinaires ; Cristallurie ; Mutation gène *AGXT*.

Primary hyperoxaluria (HOP) is an autosomal recessive inherited metabolic disease that is caused by a deficiency of the liver enzyme, alanine glyoxylate aminotransferase (AGT). The result is an hyperproduction and an excessive elimination of oxalate, leading to urinary stones and kidney failure.

The objective of this work was to determine the prevalence of HOP and study some epidemiological parameters of this disease in patients referred to the "Urinary Lithiasis" laboratory of Mostaganem University.

We consulted all the records of stone formers recruited between 2001 and 2019; there were 22 cases with HOP on a total of 1972 lithiasic patients, giving a prevalence of 1.11%. We noted: gender, age, family history of urinary lithiasis, possible consanguinity and recurrence, as well as the composition of urinary stones. The diagnosis was made by morphological analysis of the calculations using a stereomicroscope and confirmed by infrared spectrophotometer. A study of crystalluria was carried out on fresh morning urine.

The average age of the patients was 39.73 years. The most affected age group was 50 to 30 years old. There was a male predominance, with a sex ratio of 2.14. The family history was found in 63.6% of stone formers and consanguinity in 18.2%. The morphological analysis of stones showed that the one that characterizes the HOP is the type Ic; it is clear, cream-coloured, its surface is smooth and budded, its section has an inorganized structure. Infrared analysis of stones revealed a characteristic whewellite spectra, with absorption peaks at 1619  $\text{cm}^{-1}$ , 1316  $\text{cm}^{-1}$  and 781  $\text{cm}^{-1}$ . These stones were in 45.5% of cases pure (type Ic only) and in 54.5% mixed, with a predominance of pure Ic in males. The rate of recurrence was 81.8% and was more frequent in men and subjects aged 30 to 50 years. The study of crystalluria showed very strongly polarizing crystals; that are ovoid, hematiform, their size varying from 5  $\mu\text{m}$  to 12.5  $\mu\text{m}$ , with a refractive point in the middle. These crystals were observed at a pH ranging from 5.2 to 7.8.

In the absence of biomolecular technics for the diagnostic of HOP, morphological and infrared analysis of stones and the study of crystalluria remain simple and effective in this way.

**Key-words.** Urolithiasis; Primary hyperoxaluria ; Urinary calculi; Crystalluria ; *AGXT* gene mutation

مرض فرط أوكسالات البول الأولي (Primary hyperoxaluria, HOP) هو اضطراب أيضي وراثي متتحي ناجم عن نقص في الإنزيم الكبدي ،ألانين-غليوكسيلات أمينوترانسفيراز ( Alanine glyoxylate aminotransférase, ) AGT والنتيجة هي الإفراط في كمية الأوكسالات في البول ، مما يؤدي إلى حصى المسالك البولية و الفشل الكلوي.

الهدف من هذا العمل هو تحديد مدى انتشار مرض HOP ، ودراسة بعض المؤشرات الوبائية لهذا المرض , للهرضى الموجهين لمخبر "المسالك البولية" بجامعة مستغانم.

درسنا جميع ملفات المرضى المصابين بمرض حصى المسالك البولية بين عامي 2001 و 2019 , كانت هناك 22 حالة HOP من إجمالي 1972 مريض مصاب بحصى المسالك البولية ، بنسبة انتشار 1,11 % . المعطيات المسجلة: الجنس ,العمر ,وجود سوابق عائلية لمرض المسالك البولية ،زواج الأقارب وتراجع المرض وتركيبه الحصى . التشخيص تم من خلال التحليل المورفولوجي للحصى بواسطة المجهر الضوئي ( Stéréomicroscope ) و بواسطة جهاز قياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء ( Spectrophotomoètre infrarouge ) وأيضا بفضل دراسة التبلور أي الملاحظة المجهرية للبلورات في البول (Cristarullia) .

متوسط عمر المرضى هو 39.73 سنة . الفئة العمرية الأكثر تأثرا من 30 إلى 50 سنة. أظهرت النتائج أن الرجال هم أكثر تأثرا، كما كانت السوابق الأسرية 63.6 % وزواج الأقارب 18.2 % . أظهر التحليل المورفولوجي للحصى , أن النوع Ic هو النوع الذي يميز HOP ،لونه كريمي فاتح، وسطحه أملس وبه تبرعم ،ويظهر مقطعه بنية غير منظمة. وجدنا ان نسبة الحصى النقية 45.5 % (النوع Ic فقط) و الحصى المختلط بنسبة 54.5 % ،مع أغلبية الحصى النقية Ic عند الرجال. كان التراجع بنسبة 81.8 % وكان أكثر شيوعا عند الرجال و عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 30 إلى 50 سنة. سمحت دراسة التبلور بملاحظة بلورات whewellite ،بشكل بيضاوي ،يتراوح طولها من 5 µm إلى 12.5 µm ،مع وجود نقطة انكسارية في المنتصف ،وهي مستقطبة بشدة . وقد لوحظت هذه البلورات في درجة حموضة تتراوح بين 5.2 إلى 7.8 .

في غياب التقنيات التشخيصية الأخرى HOP ،يظل التشخيص المورفولوجي للحصى البولية والأشعة تحت الحمراء والدراسات البلورية وسيلة بسيطة وفعالة لتشخيص هذا المرض الخطير.

**الكلمات المفتاحية :** مرض حصى المسالك البولية , فرط أوكسالات البول الأولي (HOP) , الحصى البولي , البلورة , طفرة المورثة AGXT .

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique.

**ADNc** : ADN complémentaire.

**AGT** : Alanine-Glyoxylate Aminotransférase.

**CaOx** : Oxalate de Calcium.

**DAO**: D-amino-oxydase.

**GAG** : Glycosaminoglucyne.

**GGT**: Glutamate-glyoxylate aminotransférase.

**GO**: Glycolate oxydase.

**GR/HPR** : glyoxylate/hydroxypyruvate réductase.

**GR**: Glyoxylate réductase.

**HOP** : Hyperoxalurie Primitive.

**HOP1** : Hyperoxalurie Primitive type 1.

**HPR**: Hydroxypyruvate réductase.

**IR** : Infrarouge.

**Ic** : type de calcul caractéristique de l'HOP.

**IRT** : Insuffisance Rénale Terminale.

**IRTF**: Infrarouge à Transformée de Fourier.

**KBr** : Bromure de potassium.

**LDH**: Lactate déshydrogénase.

**LU** : Lithiase Urinaire.

**PCR**: Réaction d'amplification en Chaîne par Polymérisation.

**PLP:** Pyridoxal 5-phosphate.

**THP :** Protéine de Tamm-Horsfall.

**UAC :** Urate Amorphe Complexe.

**Wed :** Weddelite ou oxalate de calcium dihydraté

**Whew :** Whewellite oxalate de calcium monohydraté.

# Listes des figures

Figure 1. Evolution historique et géographique de la lithiase urinaire.....	05
Figure 2. Composition des calculs en fonction de l'âge, sur une série de 1354 calculs provenant des services d'urologie de l'Ouest Algérien.....	06
Figure 3. Répartition des enfants en fonction de l'âge et du sexe.....	07
Figure 4. Formation de calcul sur une sonde (gauche) et sur une compresse (droite).....	09
Figure 5. Plaque de Randall formée sur un calcul de whewellite.....	14
Figure 6. Calculs de type I.....	22
Figure 6. Calculs de type I (Suite).....	22
Figure 7. Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain: déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP1), de type 2 (HOP2) et de type 3 (HOP3).....	26
Figure 8. Dépôts d'oxalate de calcium dans l'espace urinaire et dans le tissu rénal. (HE, polarisation microscope $\times 200$ ).....	29
Figure 9: Localisation moléculaire du gène <i>AGXT</i> .....	33
Figure 10. Cartographie des substitutions pathologiques affectant l'enzyme AGT, découvertes chez des patients atteints de HOP1, les modifications des acides aminés indiquées sont disposées selon la répartition des résidus correspondants au sein des monomères de la protéine AGT.....	37
Figure 11. Schéma de principe d'un spectrophotomètre infrarouge.....	43
Figure 12. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des classes d'âge.....	49
Figure 13. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction du sexe.....	49
Figure 14. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la consanguinité.....	50
Figure 15. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des antécédents familiaux.....	50

Figure 16. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la récurrence.....	51
Figure 17. Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction de l'âge.....	51
Figure 18. Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction du sexe.....	52
Figure 19. Répartition des calculs en fonction de la composition .....	52
Figure 20. Composition des calculs en fonction du sexe ( $p>0,05$ ).....	54
Figure 21. Composition des calculs en fonction de l'âge ( $p>0,05$ ).....	54
Figure 22. Répartition des calculs purs et mixtes chez les patients qui avaient des récurrences ( $p=0,015$ ).....	55
Figure 23. Calcul de type Ic.....	55
Figure 24. Spectre infrarouge d'oxalate de calcium monohydraté (whew).....	56
Figure 25. Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whew).....	57
Figure 26. Spectre infrarouge référentielle d'oxalate de calcium monohydraté (whew).....	64

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Types, compositions chimiques, interprétations cliniques et morphologies des calculs .....	20
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques et traitement des hyperoxaluries primitives héréditaires (HOP) .....	24
<b>Tableau 3.</b> Résultats de l'étude rétrospective : caractéristiques des 22 patients atteints d'HOP.....	48
<b>Tableau 4.</b> Types de calcul en mélange avec le calcul Ic.....	53
<b>Tableau 5.</b> Age d'apparition des premiers symptômes de l'HOP (%).....	59
<b>Tableau 6.</b> Distribution selon le sexe.....	60
<b>Tableau 7.</b> Fréquence de la consanguinité chez les patients atteint d'HOP.....	61

# **SOMMAIRE**

# Sommaire

Remerciement.....	i
Dédicace.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
ملخص.....	v
Liste des abréviations .....	vi
Liste des figures.....	viii
Liste des tableaux.....	x
Sommaire.....	xi
Introduction... ..	01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Les lithiases urinaires

I.1. Généralité sur les lithiases urinaires.....	03
I.2. Historique.....	04
I.3. Epidémiologie de la lithiase urinaire.....	05

### Chapitre II : La lithogénèse

II.1. Définition de la lithogénèse.....	08
II.2. Etape de la lithogénèse.....	08
II.2.1. La sursaturation urinaire.....	09
II.2.2. La germination cristalline.....	09
II.2.3. La croissance cristalline.....	10
II.2.4. L'agrégation des cristaux.....	11
II.2.5. L'agglomération cristalline.....	11
II.2.6. Rétention des particules cristallines.....	12

II.2.7. Croissance du calcul.....	14
II.3. Promoteurs de la lithogenèse.....	15
II.4. Inhibiteur de la lithogenèse.....	15
II.4.1. Les inhibiteurs de faible poids moléculaire.....	16
II.4.2. Les inhibiteurs macromoléculaire.....	16
II.5. Le rôle du pH urinaire.....	18
II.5.1. Le rôle de l'acidité.....	18
II.5.2. Le rôle de l'alcalinité.....	18
II.6. Anomalie morpho-anatomique des voies urinaires.....	18
II.7. Les différents types de calculs.....	19

### **Chapitre III : Les maladies lithiasiques héréditaire monogénique les hyperoxaluries primitives**

III.1. Introduction.....	24
III.2. Hyperoxaluries primitives (HOP).....	25
III.3. Hyperoxalurie primitive type 1 (HOP1).....	27
III.3.1. Définition.....	27
III.3.2. Historique et épidémiologie.....	27
III.3.3. Physiopathologie de l' HOP1.....	27
III.3.4. Clinique de l'HOP.....	28
III.3.5. Diagnostic de l'HOP.....	30
III.3.6. Génétique de l'HOP1.....	33
III.3.7. Traitement de l'HOP1.....	39

## Partie pratique

### **Matériel et Méthodes utilisés dans l'ordre de diagnostic**

I. Matériel utilisé.....	40
--------------------------	----

I.1. Matériel utilisé pour l'étude des calculs.....	40
I.2. Matériel utilisé dans l'analyse par spectrophotométrie infrarouge.....	40
I.3. Matériel utilisé pour la cristallurie.....	40
II. Méthodologie.....	40
II.1. Etude rétrospective.....	40
II.2. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs.....	41
II.2.1. Examen optique et typage morphologique.....	41
II.2.2. Analyse par infrarouge à transformé de Fourier.....	42
II.3. Etude de la cristallurie.....	44
II.3.1. Choix du prélèvement et condition de réalisation de l'examen de cristallurie.....	45
II.3.2. Protocole d'étude de la cristallurie.....	45
II.3.2.1. Mesure du pH et de la densité.....	46
II.3.2.2. Examen microscopique.....	46
III. Analyse statistiques.....	46

## **Résultats et Discussion**

I. Etude rétrospective des patients atteints d'HOP.....	47
I.1. Age.....	49
I.2. Sexe.....	49
I.3. consanguinité.....	50
I.4. Antécédents familiaux.....	50
I.5. Récidive.....	51
I.5.1. Répartition de la récidive en fonction de l'âge.....	51
I.5.2. Répartition de la récidive en fonction du sexe.....	52
I.6. Composition des calculs.....	52
6.1. Composition des calculs (Purs ou mixtes).....	52
6.2. Composition des calculs en fonction du sexe.....	54
6.3. Composition des calculs en fonction de l'âge.....	54

6.4. Composition des calculs en fonction de la récurrence.....	55
II. Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints d'HOP.....	55
II.1. Etude morphologique des calculs.....	55
II.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge.....	56
II.3. Etude de la cristallurie chez les patients atteints d'HOP.....	56
Discussion.....	58
Conclusion.....	65
Référence Bibliographique	
Annexes	

# **Introduction**

## Introduction

La maladie lithiasique est une complication fréquente des états de cristallisation induits par des conditions de sursaturation élevée telles qu'on les observe dans divers liquides de l'organisme, en particulier l'urine. La lithiase touche 4 à 18 % de la population selon les études et les pays (**Daudon et Amial, 1999**). C'est entre 30 et 50 ans que l'apparition de la lithiase est la plus fréquente. En général, l'homme est un peu plus concerné que la femme. L'enfant peut également être touché par la lithiase (**Beygrine, 2011**). Cette pathologie se traduit par la formation des calculs qui peuvent être de composition et de taille très différente. Ceux-ci sont à base de calcium, d'urates ou d'oxalates et même des phosphates.

Les maladies héréditaires responsables de lithiases rénales sont rares et correspondent en général à des désordres innés du métabolisme. Elles méritent d'être connues et identifiées en raison de leur spécificité de prise en charge thérapeutique et génétique. Les principales affections en cause sont l'hypercalciurie idiopathique, l'acidose tubulaire distale, la cystinurie et les hyperoxaluries. D'autres affections sont plus rares telles que les lithiases puriques. L'hyperoxalurie primitive de type 1 est une affection de transmission récessive autosomique qui concerne une naissance vivante sur 120 000 en France ; sa description initiale fut rapportée par Lepoutre en 1927 (**Cochat et al, 2011**).

Depuis 1986, nous savons qu'elle est la conséquence d'un déficit en une enzyme, normalement produite au niveau des peroxysomes hépatocytaires, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGXT), dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxine (vitamine B6). Ce déficit aboutit dans tous les cas à une production massive d'oxalate (**Cochat et al, 2011**). La maladie s'exprime soit parce que la production de l'enzyme par le peroxysome est déficiente ou absente (déficit quantitatif en AGXT), soit parce qu'elle est délocalisée dans la mitochondrie, ce qui rend l'alanine-glyoxylateaminotransférase inefficace (déficit fonctionnel en AGXT). Cela explique en partie la grande hétérogénéité phénotypique de l'affection (**Cochat et al, 2011**).

L'oxalate de calcium formé étant insoluble dans l'urine, les premiers symptômes concernent habituellement l'appareil urinaire, sous forme de lithiases, de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale (**Danpure,1998 ; Huber et al, 2005 ; Danpure et al,1987**).

Les premières mutations du gène AGXT ont été mises en évidence en 1990. Le gène lié à cette affection a été localisé sur le chromosome 2 dans la région q36-37 (**cochat et al, 1994 ;Danpure, 1998; Von Schnakenburg, 1997**).

# Introduction générale

---

L'objectif de ce travail est de décrire cette maladie lithiasique héréditaire monogénique, l'hyperoxalurie primaire (HOP), chez les patients orientés au niveau du laboratoire de la « Lithiase urinaire » de l'université de Mostaganem. Une meilleure connaissance de cette maladie et un diagnostic précoce (grâce à l'identification morphologique des calculs) apparaissent nécessaires pour permettre aux patients qui en sont atteints de bénéficier d'une prise en charge thérapeutique efficace.

Ce présent mémoire comporte les parties suivantes :

- Une partie bibliographique, qui donne un aperçu sur les maladies lithiasique, la lithogénèse et ces étapes et sur l'hyperoxalurie primitive (l'HOP).
- Une partie Matériel et méthodes.
- Une partie Résultats et discussion.
- Une conclusion.

# **Chapitre I: Généralités sur les lithiases urinaires**

## I.1. Généralité sur les lithiases urinaires

La lithiase urinaire (LU) est une pathologie fréquente qui affecte 4 à 18% de la population selon les études et les pays, c'est aussi une pathologie qui se transforme avec le temps et selon l'évolution des sociétés humaines, en raison de la modification des facteurs de risque de lithogénèse (**Jungers, Daudon et Conort, 1999**). L'épidémiologie des lithiases reflète le niveau socioéconomique et le degré de médicalisation des populations. Les caractéristiques épidémiologiques de la LU sont en perpétuelle évolution et traduisent les modifications des habitudes nutritionnelles, des conditions sanitaires, des facteurs d'environnement ou de la prévalence des pathologies qui pré-disposent au risque de lithiase. La LU fait partie des grandes pathologies comme l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires ou le diabète dans lesquelles les facteurs d'environnement ont un rôle majeur. L'analyse des données épidémiologiques est donc essentielle pour mieux évaluer les évolutions de la maladie lithiasique et ses relations avec les pathologies ou les facteurs de risque impliqués dans son développement (**Daudon et al, 2008**).

Cette maladie est caractérisée par la présence, au niveau de l'appareil urinaire (Annexe 1), de calcul qui n'est pas seulement un obstacle, parfois douloureux justifiant un geste urologique d'urgence pour rétablir leur perméabilité. C'est avant tout le symptôme de pathologies cristallogènes ou de déséquilibres urinaires d'origine nutritionnelle dont la récurrence est la règle si la cause n'en a pas été correctement identifiée. Il est donc recommandé, dans l'intérêt du patient, d'analyser le calcul ou ses fragments pour déterminer sa composition et sa structure, l'une et/ou l'autre orientant vers la pathologie en cause (**Daudon, 2007**).

La nature des calculs varie avec le sexe et l'âge des patients et souligne l'influence de facteurs de risque liés au sexe, au poids corporel et à des pathologies associées comme le diabète.

Les facteurs alimentaires qui favorisent la lithiase sont aujourd'hui bien connus : excès de consommation de protéines animales, de sel et de sucres d'absorption rapide ; défaut d'apports d'alcalins, notamment de potassium, par consommation insuffisante de fruits et de légumes. À ces facteurs responsables d'une excrétion urinaire accrue de protons, de calcium, d'acide urique et d'un défaut d'excrétion de citrate s'ajoutent les apports caloriques excessifs générateurs d'obésité, la consommation excessive de chocolat, source d'hyperoxalurie et le défaut d'apport hydrique favorisant une concentration excessive des urines (**Daudon, 2005**).

La présence de cristaux dans l'urine peut s'observer en dehors de tout contexte pathologique chez des sujets sans antécédents. Néanmoins, la présence de cristaux particuliers

(cystine, dihydroxyadénine, struvite ou urate d'ammonium), même en absence de signes cliniques, doit nous orienter vers des processus pathogènes spécifiques. Le problème de la cristallurie est donc tout autre chez le sujet lithiasique qui, contrairement au sujet normal, peut fabriquer des calculs à partir des cristaux éliminés dans ses urines (**Jungers et al, 1989**).

Le traitement des calculs urinaires s'est considérablement modifié ces 20 dernières années. Les progrès technologiques ont mis au jour un nouvel arsenal thérapeutique dominé par la lithotritie extracorporelle et l'endo-urologie qui ont limitées les indications de la chirurgie à ciel ouvert (**Ghazal, 2016**).

## I.2. Historique

La maladie lithiasique, du grec « lithos » qui signifie « pierre », se confond avec l'histoire de l'humanité puisque le premier calcul vésical connu remonte aux environs de 4800 ans avant Jésus-Christ, et a été découvert dans les os du bassin d'une momie d'un garçon de 15 ans en haute Egypte (**Shattock, 1905**). La figure 1 retrace quelques étapes historiques associées à la lithiase durant les 19ème et 20ème siècles. La lithiase urinaire (LU) reflète le statut socioéconomique du pays (**Asper, 1984 ; Daudon et al, 2004**). Ainsi, au milieu du XXe siècle, comme au siècle précédent, la lithiase des populations de faible niveau socioéconomique été fréquente et affectait généralement les enfants avec une très forte prédominance masculine. Les calculs avaient surtout une localisation vésicale. Au niveau chimique, on note la prépondérance de l'urate d'ammonium et des phosphates calciques et magnésiens. Ainsi, leur composition rend compte à la fois d'une hygiène précaire et d'une alimentation à base de céréales et de végétaux, souvent pauvre en phosphore et en protéines animales. Avec l'élévation du niveau de vie, les caractéristiques physicochimiques et la localisation des calculs ont évolué, l'oxalate de calcium devenant souvent le constituant majoritaire et la localisation des calculs étant rénale. De plus, la lithiase affecte désormais essentiellement les adultes (**Daudon et al, 2004**).

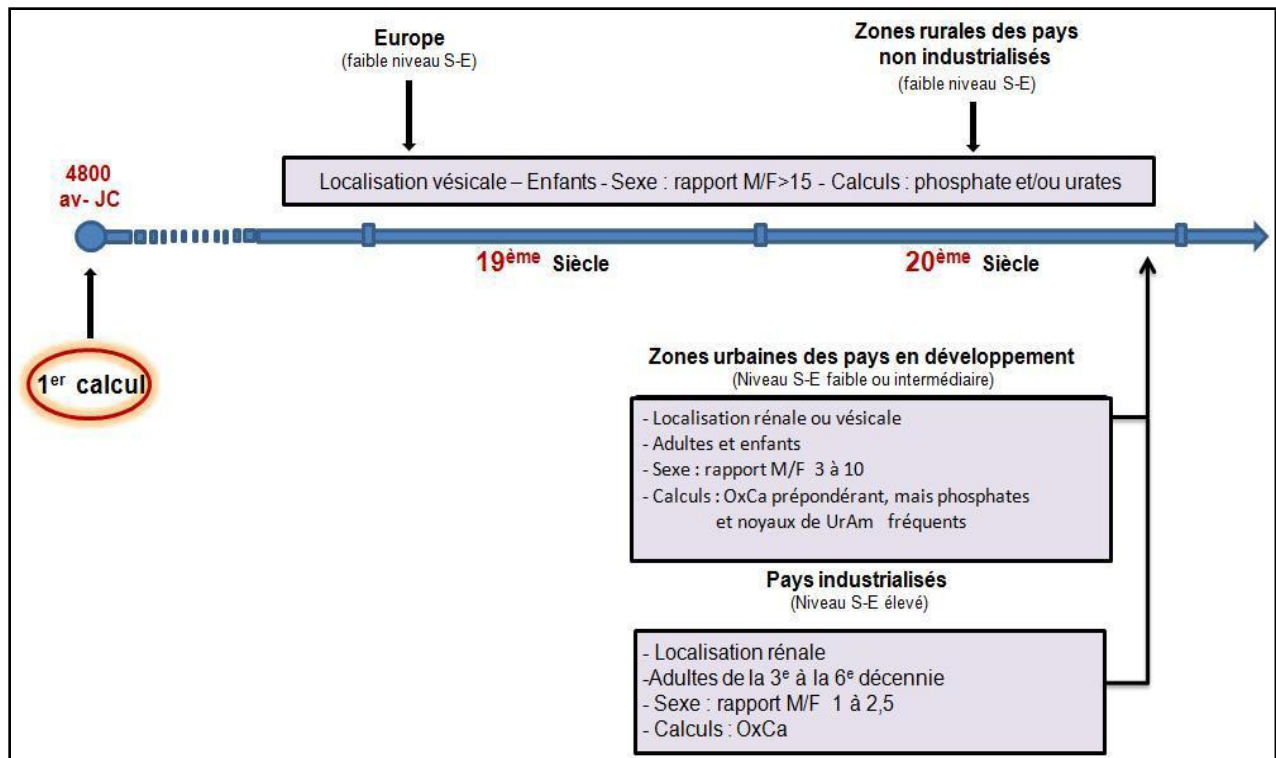


Figure 1. Evolution historique et géographique de la lithiase urinaire (Asper, 1984)

### I.3.Epidémiologie de la lithiase urinaire

La prévalence annuelle de la lithiase urinaire a presque triplé en quarante ans (Etats-Unis et Europe occidentale) (Johnson et al, 1979 ; Daudon et al, 2008). Ces phénomènes s'expliquent par l'élévation du niveau socio-économique et la modification des habitudes alimentaires (majoration de la proportion de patients obèses, en surpoids ou diabétiques due à des apports plus caloriques et/ou une moindre dépense énergétique). Au cours du 20ème siècle, la consommation de sel a été multipliée par 3, celle des protéines par 5 et celle du sucre raffiné par 20. Durant la même période, on assiste à une baisse de la consommation des aliments végétaux riches en fibres et en potassium.

En Algérie, une série de 360 (Harrache et al, 1997) puis de 1354 calculs urinaires de l'adulte (Djelloul et al, 2006) provenant de quatre grandes villes de l'ouest algérien a été étudiée. La fréquence de la lithiase vésicale est élevée puisqu'elle représente 45,5% des calculs d'origine masculine traités urologiquement. La composition cristalline montre que l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) est majoritaire dans 48,1% des calculs et dans 40,6% au niveau des noyaux. La carapatite est le constituant principal dans 24,4% des calculs et dans 21,9% des noyaux. La carapatite est présente dans 77,8% des calculs

analysés, la whewellite dans 68,6%, la weddellite dans 56,4%, la struvite dans 20,6%, l'urate acide d'ammonium dans 12,2% et les acides uriques dans 9,4% (Harrache et al, 1997). Les données rapportées montrent que 28,8% de l'ensemble des calculs contenaient de la struvite, suggérant une forte implication des infections à germes uréasiques dans la formation ou le développement des calculs observés dans l'Ouest Algérien. L'analyse plus précise des résultats faisait ressortir une plus grande prévalence de la struvite chez la femme (37,8% des calculs) que chez l'homme (24,5%). Au total, la carbapatite et la whewellite étaient les principaux composants impliqués dans la lithogénèse des calculs de la région Ouest algérien (Harrache et al, 1997 ; Djelloul et al, 2006). Dans la même région, cette étude (Djelloul et al, 2006) a illustré l'évolution de la composition des calculs en fonction de l'âge (figure 2). Le pic de l'oxalate de calcium se situait dans la tranche 31-45 ans tandis que la carbapatite était plus fréquente après 60 ans. Il ressort de l'analyse des données que la lithiase urinaire dans l'Ouest algérien a tendance à évoluer dans le même sens que celle des pays industrialisés. Toutefois, les infections urinaires restent une cause fréquente de lithiase (Harrache et al, 1997 ; Djelloul et al, 2006) par rapport à d'autres études effectuées en Europe (Tschope et al, 1981 ; Jungers et al, 1990) .

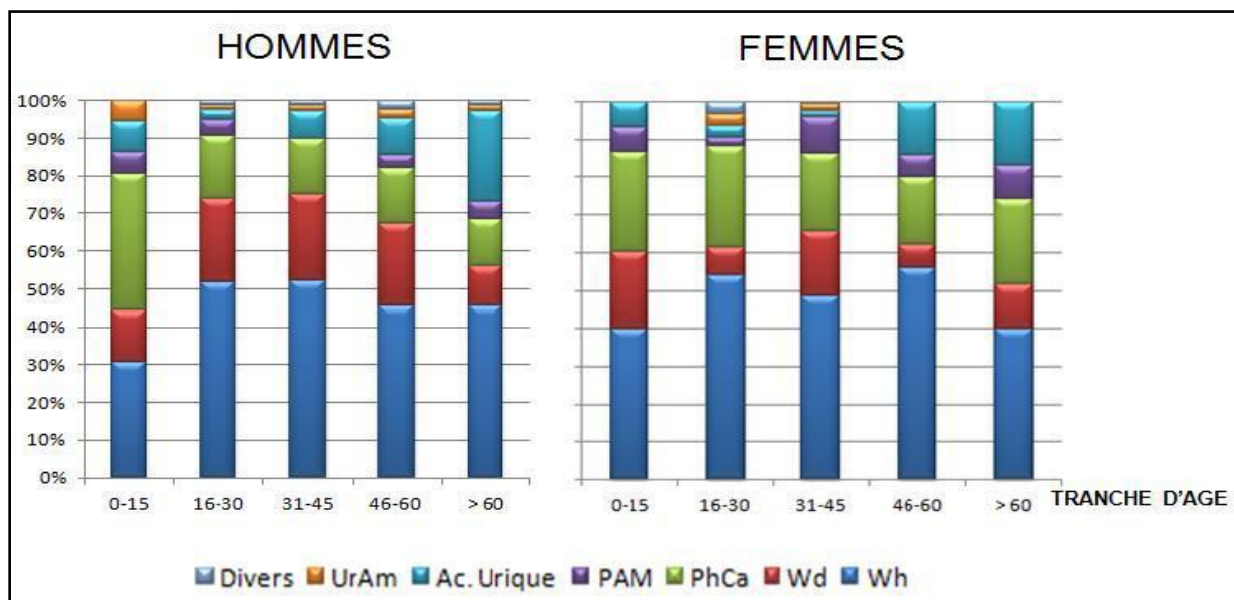


Figure 2. Composition des calculs en fonction de l'âge, sur une série de 1354 calculs provenant des services d'urologie de l'Ouest Algérien (Djelloul et al, 2006).

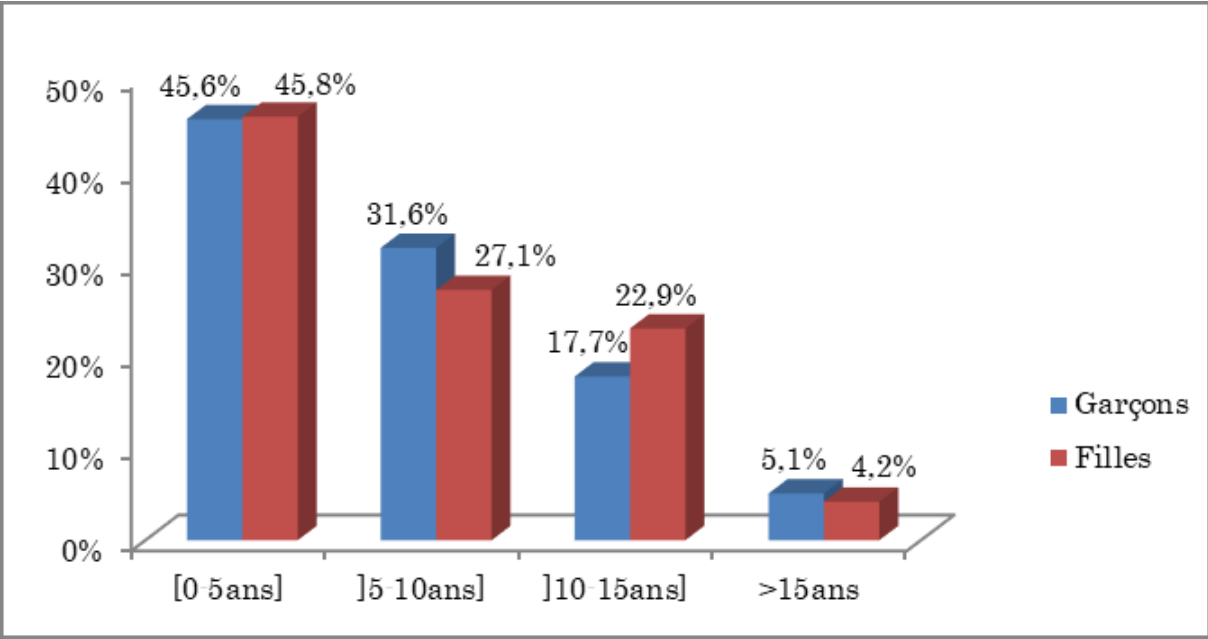


Figure 3. Répartition des enfants en fonction de l'âge et du sexe (Abbassene et al, 2018).

# **Chapitre II: La lithogenèse**

### II.1. Définition de la lithogénèse

Le terme de lithogénèse regroupe l'ensemble des processus qui conduisent au développement d'un calcul dans les voies urinaires.

La lithogénèse comporte plusieurs phases qui s'expriment successivement ou simultanément.

On peut distinguer deux grandes étapes dans la lithogénèse : la cristallogénèse et la calculogénèse (**Daudon ,2004**).

- **La cristallogénèse** correspond à la formation de cristaux à partir de substances initialement dissoutes dans les urines et ne constitue pas en soi un processus pathologique (**Khan et al, 1993**).
- **La calculogénèse** proprement dite, se définit généralement par la rétention et la croissance des cristaux et agrégats cristallins à un niveau quelconque de l'appareil urinaire (**Daudon et al, 2008**).

Toutefois, il existe des pathologies lithiasiques révélées par la nature simple des cristaux (**Daudon et al, 2004**). C'est le cas, par exemple des infections des voies urinaires, par des microorganismes uréasiques, révélées ou attestées par la présence de la struvite, espèce cristalline absente des urines normales (**Daudon et al, 2008**). La lithogénèse se traduit par une cascade d'évènements qui se déroulent rarement de manière continue, mais au contraire, de façon intermittente, au gré de la variation d'amplitude des anomalies biochimiques urinaires impliquée dans le processus lithogène (**Khan et al, 1993**).

### II.2. Etapes de la lithogénèse

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

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

### II.2.1. La sursaturation urinaire

La sursaturation se définit comme étant la Concentration maximale d'un ou de plusieurs solutés au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble (Jungers *et al.*, 1999).

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

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

Lorsque la concentration de la substance excède son produit de solubilité, la solution est sursaturée vis-à-vis de cette substance et des cristaux de celle-ci peuvent en principe se former (Boistelle, 1985).

Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. À cause de cela, le risque de développer des cristaux ne devient réel que pour des niveaux de sursaturation élevés (facteur 2 à 20) selon la substance et son environnement (Daudon *et al.*, 2008).

❖ **Les principales causes de sursaturation sont** : le défaut de diurèse, l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie, l'hyperuricurie, l'hyperphosphaturie, l'hyperacidité ou l'hyperalcalinité des urines, ainsi que les anomalies anatomiques, ou encore la présence d'un corps étranger (Doré, 2004) (figure 4).



Figure 4. Formation de calcul sur une sonde (gauche) et sur une compresse (droite) (photo personnelle).

### II.2.2. La germination cristalline

Le niveau de sursaturation à partir duquel les cristaux se forment rapidement définit un seuil de risque désigné sous le terme de produit de formation (PF), il dépend de la composition de l'urine et varie d'un individu à l'autre et, dans de moindres proportions, chez un même individu, d'un prélèvement à l'autre. Ce seuil est propre à chaque substance cristalline.

Lorsque le niveau de sursaturation est suffisant, les molécules dissoutes non dissociées qui se sont formées à partir des ions en solution se rassemblent pour constituer des germes cristallins (**Daudon *al*, 2008**).

Cette étape dite germination ou nucléation cristalline peut s'exprimer selon deux modes différents : nucléation homogène et nucléation hétérogène (**Doré, 2004**).

#### ➤ La nucléation homogène

Lorsque le produit de formation d'une espèce est atteint, des germes cristallins de cette espèce se forment à partir des ions de la substance en solution dans l'urine. Dans ce cas, la cristallurie se compose uniquement de l'espèce considérée. On parle alors de germination cristalline par un processus de nucléation homogène (**Jungers *et al.*, 1999 ; Daudon *et al.*, 2008**).

#### ➤ La nucléation hétérogène

Les urines humaines sont fréquemment sursaturées simultanément vis-à-vis de plusieurs substances cristallisables. C'est particulièrement le cas chez les patients lithiasiques.

Dans ce cas, si le produit de formation de l'une des substances est atteint, entraînant sa cristallisation dans l'urine, la présence de ces cristaux peut induire la cristallisation d'une seconde espèce pour laquelle le produit de formation n'est pas encore atteint en raison d'une moindre sursaturation. On parle alors de cristallisation par nucléation hétérogène.

Ce mécanisme est responsable de la majorité des maladies lithiasiques observées aujourd'hui. Une des conséquences de la nucléation hétérogène est la formation de calculs de composition mixte (**Daudon *et al.*, 2008**)

### II.2.3. La croissance cristalline

Cette étape assure la transformation des germes cristallins initiaux mesurant quelques centaines d'angströms, en cristaux de plusieurs microns.

Le temps nécessaire à cette croissance cristalline est généralement supérieur au temps de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du

tube rénal d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention à un niveau quelconque du néphron.

La croissance cristalline intervient donc davantage dans l'augmentation de taille des particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes (**Doré, 2004**).

### II.2.4. L'agrégation des cristaux

L'agrégation cristalline, contrairement à la croissance, est un processus rapide mettant en jeu des phénomènes d'attraction électrostatique, en fonction de la charge superficielle des cristaux. De ce fait, des particules volumineuses sont engendrées dans un délai très court, inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein.

À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein (**Jungers et al, 1999 ; Daudon et al, 2008**).

Parfois, l'accumulation de cristaux plus petits en amont d'un agrégat retenu dans le tube collecteur en raison de sa grande taille peut entraîner une obstruction du tube et la formation d'un véritable « bouchon cristallin » qui peut, lui aussi, être le point de départ d'un processus lithiasique.

### II.2.5. L'agglomération cristalline

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

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

#### ❖ On peut illustrer cette complexité par quelques exemples

Le premier concerne la principale protéine urinaire, la protéine de Tamm-Horsfall (THP). Sous forme de monomère, la THP est un inhibiteur efficace de la croissance et de l'agrégation

cristalline (Daudon *et al*, 2005). En revanche, lorsqu'elle se polymérise, elle perd ses propriétés inhibitrices et semble même capable de promouvoir la cristallisation, du moins dans les expérimentations réalisées *in vitro* (Cohen-solal *et al*, 2003; Nakada, 2008).

L'albumine, deuxième protéine des urines, possède une activité inhibitrice vis-à-vis de la croissance cristalline et tend par ailleurs à augmenter la germination cristalline (Glowacki *et al*, 1992).

La troisième protéine est l'uropontine. En raison de son affinité pour le calcium, L'uropontine peut aussi se lier aux cristaux d'apatite, non seulement dans les urines, mais aussi dans le parenchyme rénal. De ce fait, l'uropontine exerce des effets contradictoires.

### II.2.6. Rétention des particules cristallines

Cette étape peut être considérée comme la première étape du processus lithogène proprement dit, à partir de laquelle des particules cristallines formées au cours des différentes phases de la cristallogénèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul (Daudon *et al*, 2008).

#### ➤ Quatre situations différentes peuvent être envisagées :

##### ✚ Adhésion des cristaux à l'épithélium tubulaire

Les cristaux formés dans la lumière tubulaire sont habituellement entraînés avec l'urine hors du néphron et rejetés dans les cavités excrétrices, mais Lorsque des cristaux s'accrochent à la membrane apicale des cellules, ils sont internalisés par des vésicules d'endocytose puis soumis à une lyse intracellulaire (Soula, 2009). Si le processus d'endocytose est un phénomène relativement rapide, nécessitant quelques heures, celui de la dissolution lysosomiale des cristaux est beaucoup plus long. De ce fait, le tube rénal peut corriger les effets potentiellement délétères d'une cristallisation occasionnelle et peu abondante, mais pas ceux d'une cristallisation massive ou fréquente qui peut conduire à une accumulation de particules cristallines dans l'espace intracellulaire et aboutir à un processus d'apoptose (Daudon.M *et al*, 2008).

##### ✚ Rétention cristalline obstructive dans le néphron

Plusieurs pathologies lithiasiques s'expriment de cette façon. La plus fréquente est la maladie de Cacchi-Ricci. On y observe des calculs représentant de véritables moules tubulaires développés au niveau des ectasies puis parfois expulsés, beaucoup de ces calculs

pouvant rester coincés dans les segments distaux des néphrons et réaliser l'aspect de pseudo-néphrocalcinose médullaire qui est souvent associé à cette maladie.

Une autre pathologie conduisant à la formation de calculs intranéphroniques est l'acidose tubulaire distale d'origine génétique ou acquise (par exemple, syndrome de Gougerot-Sjögren). Elle conduit à une précipitation intratubulaire de phosphate de calcium suffisamment abondante pour entraîner une néphrocalcinose et la formation de calculs de faible diamètre qui, lorsqu'ils s'expulsent spontanément, se présentent typiquement sous une forme plus ou moins cylindrique très évocatrice de leur origine intratubulaire. Un troisième exemple est celui des insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse par cristallisation massive intratubulaire du médicament. De telles cristallisations s'observent de temps en temps avec les aminopénicillines ou la N-acétylsulfadiazine prescrites à forte dose et conduisent à des insuffisances rénales aiguës pouvant s'accompagner de la formation de calculs (**Daudon *et al*, 2008a**).

### Lithogenèse papillaire

En 1936, pour la première fois, l'urologue américain Randall a attiré l'attention sur un mode particulier de lithogénèse à partir de calcifications papillaires initialement développées dans l'interstitium et servant, après effraction à la surface de l'épithélium papillaire, de support à la formation de calculs oxalocalciques (**Randall, 1936**). Pendant plusieurs décennies, ces travaux n'ont pas eu beaucoup d'échos et n'ont pas généré de recherches pour comprendre les mécanismes de cette lithogénèse.

Des équipes américaines, ont entrepris des études histologiques, physicochimiques et biochimiques pour essayer de comprendre comment se formaient ces calcifications, aujourd'hui désignées sous le nom de plaques de Randall. Ils ont montré que les dépôts de carbapatite qui les composent apparaissent primitivement dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henle et qu'ils s'étendaient ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire. Pour ces auteurs, qui ont en fait confirmé les hypothèses avancées par Randall 70 ans auparavant, la destruction locale de l'épithélium papillaire aboutit à la mise en contact de la surface de la plaque avec l'urine sursaturée issue des tubes collecteurs voisins, ce qui entraînerait un processus de cristallisation sur la plaque par nucléation hétérogène (**Evan *et al*, 2003; Matlaga *et al*, 2006 et 2007**). Les calculs issus de ce processus ont une morphologie très particulière qui permet de les reconnaître par un simple examen optique sous un faible grossissement (**Daudon *et al*, 2007**) (figure 5).



Figure 5. Plaque de Randall (flèche) formée sur un calcul de whewellite (Abbassene, 2019).

#### ✚ Rétection cristalline sans adhésion à l'épithélium

Un autre mode de cristallisation et de rétention cristalline est la stagnation de l'urine, même modérément sursaturée, dans une cavité rénale déclive ou un diverticule caliciel ou dans la vessie en amont d'un obstacle prostatique.

La rétention locale d'urine peut entraîner une cristallisation et les cristaux ainsi formés peuvent avoir des difficultés, pour des raisons anatomiques, à s'évacuer, ce qui entraîne une lithogénèse régulière et répétée aboutissant progressivement à la formation de multiples calculs sur le même site anatomique (Daudon *et al*, 2008).

### II.2.7. Croissance du calcul

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

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

Lorsque la cause est une maladie génétique, le calcul se développe de manière plus régulière.

Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui

explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines (Daudon *et al*, 2008).

### II.3. Promoteurs de la lithogénèse

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

Les principales espèces chimiques impliquées dans la composition des calculs sont : les oxalates, les phosphates, les protéines, les purines, la cystine, la dihydroxy-2,8 adénine (2,8 DHA), l'xanthine et certains médicaments comme l'indinavir, les silicates, les sulfonamides (Daudon *et al*, 2008).

### II.4. Inhibiteurs de la lithogénèse

La lithiase urinaire (LU) est le résultat d'un déséquilibre entre des substances cristallisables dites promoteurs, et des substances protectrices de la cristallisation désignées sous le terme d'inhibiteurs (Hennequin *et al*, 1996).

Les inhibiteurs sont définis comme des molécules qui augmentent le seuil de sursaturation nécessaire à l'initiation de la nucléation, qui ralentissent la croissance cristalline et qui inhibent secondairement la nucléation. Les promoteurs réduisent le produit de formation d'une solution sursaturée.

En effet, les cristaux se forment à partir de promoteurs de cristallisation (calcium, oxalate, phosphate, urate...) lorsqu'ils sont présents dans l'urine en concentration molaire supérieure à leur produit de solubilité. Cependant, de nombreuses études montrent que les urines de sujets témoins sont sursaturées de la même façon que celles de sujets lithiasiques. Pourtant la présence de cristaux dans les urines témoins est beaucoup moins fréquente et surtout moins abondante que dans les urines de sujets lithiasiques, ce qui atteste de la présence de substances inhibitrices qui s'opposent à la cristallisation (Deng *et al*, 2006).

De nombreux travaux ont été consacrés aux inhibiteurs depuis les années 50 et ont permis d'identifier aussi bien des ions et de petites molécules que des macromolécules de plus de 10Kda, dotées d'activité inhibitrice (Grases *et al*, 2000) .

### II.4.1. Les inhibiteurs de faible poids moléculaire

Les trois principaux sont les ions magnésium, pyrophosphate et le citrate.

❖ **Le magnésium:** agit essentiellement comme chélateur des ions oxalates. Son activité inhibitrice dérive du fait qu'il complexe l'oxalate réduisant sa concentration et la sursaturation de l'oxalate de calcium (Meyer *et al*, 1975). De plus, il ralentit la nucléation et la croissance des cristaux d'oxalate (Hennequin *et al*, 1993; Daudon *et al*, 2008 ; Daudon *et al*, 2012).

❖ **Les pyrophosphates:** ce sont les inhibiteurs les plus anciennement connus et sont responsables de 25 à 50% de l'activité inhibitrice dans les urines vis-à-vis de la cristallisation des phosphates de calcium, ils retardent principalement la croissance des cristaux d'hydroxyapatite par adsorption à leur surface. Leur pouvoir inhibiteur serait fonction du pH urinaire (Hennequin *et al*, 1993, Jungers *et al*, 1999).

❖ **Le citrate :** apparaît comme le principal inhibiteur de faible poids moléculaire (Bisaz *et al*, 1978). Il agit en tant qu'inhibiteur de l'oxalate de calcium et du phosphate de calcium par différents mécanismes et à différents niveaux de la lithogénèse (Hennequin *et al*, 1993 ; Jungers *et al*, 1999 ; Daudon *et al*, 2008; Daudon *et al*, 2012) :

- Il complexe le calcium réduisant ainsi sa capacité à interagir avec l'oxalate ou le phosphate.
- Il inhibe directement la précipitation spontanée de l'oxalate de calcium, et prévient son agglomération. Et bien qu'il ait un effet limité dans la croissance cristalline de l'oxalate de calcium, il a un potentiel supérieur dans la réduction de la croissance cristalline des phosphates de calcium.

### II.4.2. Les inhibiteurs macromoléculaires

Ils appartiennent à trois familles chimiques : les glycosaminoglycanes (ou GAGs), les glycoprotéines et les acides ribonucléiques (Berland *et Dussol*, 1993) :

❖ **Les glycosaminoglycanes (GAGs) :** Ils sont des polymères de sucres sulfatés et aminés qui contribuent à préserver l'intégrité de l'épithélium urinaire, aussi bien au niveau rénal que vésical. Ils sont présents dans le sang et sont filtrés par les glomérules rénaux, mais ils peuvent aussi être produits dans le rein. Environ 15 à 25 mg de GAGs sont excrétés quotidiennement dans l'urine. Huit molécules différentes composent ces glycosaminoglycanes urinaires, les plus importantes sont : le sulfate de chondroïtine, le sulfate de l'héparine et

l'acide hyaluronique. Leurs propriétés inhibitrices s'exercent aussi bien au niveau de la croissance et de l'agrégation cristalline qu'au niveau de la nucléation hétérogène, notamment entre l'acide urique et l'oxalate de calcium (**Daudon et al., 2000**). L'excrétion et/ou la structure des glycosaminoglycanes urinaires pourraient être perturbées chez certains sujets lithiasiques, expliquant ainsi une moindre protection contre le risque de faire des calculs (**Daudon et Réveillaud, 1985**). Des études récentes ont montré l'effet des promoteurs de cristallisation de l'acide urique sur la diminution significative des niveaux des (GAGs) (**Ombra et al, 2003**).

❖ **Les glycoprotéines** : apparaissent comme les principaux inhibiteurs de cristallisation.

**La néphrocalcine** : synthétisée au niveau du tube contourné proximal et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Elle inhibe fortement la croissance des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (**Nakagawa et al, 1987**), et inhibe à moindre degré l'agrégation cristalline (**Hennequin et al, 1993**).

❖ **La protéine de Tamm-Horsfall (THP)**: synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé et excrétée exclusivement dans l'urine. C'est la protéine urinaire la plus abondante. Sous forme de monomère, la THP est un inhibiteur efficace de la croissance et de l'agrégation cristalline de l'oxalate de calcium (**Hennequin et al, 1993 ; Jungers et al, 1999;Daudon et al, 2012**).

❖ **L'uropontine** : sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henlé et du tube contourné distal, mais aussi dans l'épithélium vésical, prostatique et épидидymaire. Son action inhibitrice semble s'exercer sur les principales étapes de la lithogénèse : nucléation, croissance, agrégation et rétention. Cependant, l'uropontine semble avoir un effet contradictoire en s'incorporant à la trame des calculs contribuant ainsi à leur architecture (**Jungers et al, 1999;Daudon et al, 2008 ; Daudon et al, 2012**).

❖ **L' $\alpha$  1-anti trypsine**: il s'agit d'un inhibiteur puissant de l'agrégation et de la croissance cristalline (**Hennequin et al, 1993 ; Jungers et al, 1999**).

❖ **Les acides ribonucléiques** : Il s'agit en fait de fragments d'ARN non détruits par les ribonucléases rénales. Grâce à leurs nombreuses charges négatives, en raison de leur structure nucléotidique, ils s'adsorbent à la surface des cristaux, inhibant ainsi leur agrégation (**Daudon et al, 2000**).

Au total, les inhibiteurs macromoléculaires assurent la majorité de l'activité inhibitrice des urines, malheureusement, sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de moyen pour augmenter leur production endogène ni d'autre molécule synthétique dénuée d'effets secondaires capable

de passer en quantité suffisante dans les urines et de reproduire leur action. Ce fait explique que la prévention de la lithiase passe principalement par la réduction de la concentration des solutés promoteurs et par une supplémentation en inhibiteurs de faible poids moléculaire tel que le citrate (**Jungers et al, 1999**).

### II.5. Le rôle du pH urinaire

Le pH urinaire exerce une influence considérable sur plusieurs molécules promotrices et inhibitrices de la lithogénèse, avec des conséquences très importance sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition, le risque de cristallisation spontanée de certaines espèces comme l'acide urique, les urates et le phosphate (**Doré, 2004**). Le pH urinaire physiologique varie entre et 5,5 et 7,0 (**Nakada, 2008**).

#### II.5.1. Rôle de l'acidité

Un pH acide c'est-à-dire inférieur à 5,3 favorise la précipitation de l'acide urique dont la solubilité est moins de 1mmol/l au-dessous de pH 5, alors qu'elle dépasse 3mmol/l au dessus de pH 6, on conçoit aisément d'une urine en permanence acide pour des raisons métaboliques ou hygiéno-diététiques soit propice au développement d'une lithiase urique (**Doré, 2004**).

#### II.5.2. Rôle de l'alcalinité

Lorsque le pH dépasse 6,5 la précipitation de phosphate de calcium sous forme de carapatite ou de phosphate amorphe de calcium carbonaté est fréquente, aussi bien chez les sujets normaux que lithiasiques.

Quand le pH est supérieur à 7,5 en présence d'une hyperammoniogénèse (germes uréasiques), il existe un risque de précipitation de phosphate ammoniacomagnésien (struvite), mais aussi d'urate d'ammonium en cas d'hyperuraturie associée (**Doré, 2004**).

### II.6. Anomalies morpho-anatomiques des voies urinaires

Globalement, au moins 10% de l'ensemble des calculs urinaires sont associés à une anomalie anatomique de l'appareil urinaire. L'anomalie anatomique est habituellement génératrice de stase et facilite de ce fait, en ralentissant le flux urinaire, la cristallisation des espèces en sursaturation, la prolifération de bactéries lithogènes ou la rétention de particules cristallines formées plus haut dans l'appareil urinaire (**Cohen-solal et al, 2003**). Ce sont les lithiases d'organes à différencier des lithiases d'organismes secondaires à des anomalies métaboliques.

## II.7. Les différents types de calculs

Un calcul n'est pas seulement un obstacle, parfois douloureux, sur les voies urinaires justifiant un geste urologique d'urgence pour rétablir leur perméabilité. C'est avant tout le symptôme de pathologies cristallogènes ou de déséquilibres urinaires d'origine nutritionnelle dont la récurrence est la règle si la cause n'en a pas été correctement identifiée. Il est donc recommandé, dans l'intérêt du patient, d'analyser le calcul ou ses fragments pour déterminer sa composition et sa structure, l'une et/ou l'autre orientant vers la pathologie en cause. La majorité des calculs relève de mauvaises habitudes alimentaires, mais certains sont la conséquence de maladies métaboliques, génétiques ou acquises dont l'identification précoce est indispensable, pour éviter la récurrence de calculs, mais surtout pour proposer rapidement des solutions thérapeutiques adaptées afin de ralentir ou d'éviter la survenue des complications rénales, osseuses, ou cardiovasculaires qui font toute la gravité de ces maladies (**Daudon , 2007**).

L'analyse chimique des calculs a été remplacée par une analyse morpho-constitutionnelle fondée sur une description précise à l'échelle macroscopique complétée par une technique de caractérisation par spectroscopie vibrationnelle et plus précisément par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (**Daudon, 1993; Jungers et al, 1993**). A l'échelle macroscopique, il s'agit de préciser la forme, la taille, l'aspect de la surface, la texture, la forme et l'aspect des cristaux, la couleur, la dureté, l'organisation et les principales caractéristiques de la section et, chaque fois que cela est possible, d'identifier le noyau qui a servi de point de départ à la formation du calcul. La spectrophotométrie infrarouge est devenue la méthode de référence en raison de sa polyvalence, de sa rapidité, de sa mise en œuvre aisée et de sa capacité à identifier simultanément les espèces cristallines et non cristallisées, les composants minéraux et organiques, les espèces métaboliques et médicamenteuses (plus de 70 molécules différentes). En revanche, la spectrophotométrie infrarouge ne peut pas identifier un nouveau corps, non encore décrit dans les calculs, comme un nouveau médicament par exemple, même si elle est capable de le détecter. D'autres techniques d'analyse sont alors nécessaires, comme la diffraction X (**Bazin et al, 2009**) pour identifier plus précisément la nouvelle substance détectée par l'analyse infrarouge. La spectrophotométrie infrarouge ne permet pas non plus de mettre en évidence la présence d'éléments traces.

Les calculs urinaires ont été rassemblés au sein d'une classification comportant 6 types et 22 sous types, qui permet de classer plus de 95% des calculs de l'arbre urinaire. C'est la classification morphoconstitutionnelle établie par l'équipe française de Michel Daudon, en 1993 (tableau 1) :

- Les oxalates de calcium (Daudon et *al*, 1993) constituent la **classe I** pour la whewellite (figure 5) et la **classe II** pour la weddellite.
- Les calculs d'acide urique et les urates forment la **classe III**.
- Les phosphates calciques et magnésiens, soit carbapatite, struvite, brushite, whitlockite sont rassemblés dans la **classe IV**.
- Les calculs de cystine (**Classe V**) sont liés à la cystinurie. Il s'agit d'une anomalie génétique qui entraîne l'excrétion d'une quantité excessive de cystine par les reins. Ce type de calcul peut survenir dès l'enfance.
- Les calculs constitués de protéines sont rassemblés dans la **Classe VI**.

Notons l'existence de calculs de l'arbre urinaire d'autre nature comme les calculs d'origine médicamenteuse ou les calculs constitués de purines rares liées à des maladies génétiques.

Tableau 1. Types, compositions chimiques, interprétations cliniques et morphologies des calculs (Daudon et *al*, 1993)

Type	Composition chimique	Interprétation clinique	Morphologie	
			Aspect de la périphérie	Aspect de la section
<b>Ia</b>	<b>Whewellite</b>	Hyperoxalurie intermittente, maladie de Cacchi Ricci	mamelonné présence d'une ombilication, brun généralement foncé plaque de Randall	concentrique à cristallisation radiale, brun foncé
<b>Ib</b>	<b>Whewellite</b>	hyperoxalurie avec stase urologique hyperoxalurie ancienne	rugueux, mamelonné, mamelons souvent cassés pas d'ombilication brun foncé à brun noir	inorganisé parfois lacunaire brun foncé
<b>Ic</b>	<b>Whewellite</b>	oxalose, Hyperoxalurie primaire, quel qu'en soit le type génétique (I, II. ..)	lisse bourgeonné, couleur crème	Cristaux prismatiques plus ou moins soudés, inorganisé brun clair à crème
<b>Id</b>	<b>Whewellite</b>	Hyperoxalurie + calculs multiples + confinement anatomique ; maladie de Cacchi et Ricci	lisse, claire, crème à brun-jaune claire.	concentrique en très fines couches sans cristallisation radiale
<b>Ie</b>	<b>Whewellite</b>	Hyperoxalurie entérique	Localement bourgeonnante manelonné ou rugeuse. Couleur brun-jaune claire à brun	Localement inorganisée ou à structure radiale
<b>IIa</b>	<b>Weddellite</b>	hypercalciurie	Cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs brun clair, jaune	cristallisation radiale lâche brun, jaune clair

<b>IIIb</b>	<b>Weddellite + Whewellite</b>	Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie	cristaux épais et ternes aux angles émoussés, beige crème	inorganisé brun, jaune
<b>IIIc</b>	<b>Weddellite</b>	hypercalciurie avec stase	rugueux, beige à jaune	concentrique en périphérie mais inorganisé au centre brun, jaune plus ou moins foncé
<b>IIIa</b>	<b>Acide urique anhydre</b>	Hyperuricurie intermittente urines à pH acide	lisse ou très peu bosselé de beige à orange	concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge
<b>IIIb</b>	<b>Acide urique anhydre+ Acide urique dihydrate</b>	hyperuricurie à pH acide	rugueux, poreux crème à brun rouge	inorganisé, compacte urines orange à rouge
<b>IIIc</b>	<b>Urates</b>	Hyperuraturie et alcalinisation thérapeutique	rugueux, poreux crème à brun	inorganisé, compacte gris à brun
<b>III d</b>	<b>Urate acide d'ammonium</b>	traitement alcalinisant, infection urinaire	rugueux, poreux gris à brun	Inorganisé gris à brun
<b>IVa1</b>	<b>Carbapatite</b>	infection urinaire, hyperparathyroïdie, acidose tubulaire secondaire	rugueux, bosselé blanc à beige	friable, concentrique blanc à beige
<b>IVa2</b>	<b>Carbapatite+ Protéines</b>	acidose tubulaire distale	bosselé, craquelé, vernissé, brun jaune	concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun
<b>IV b</b>	<b>Carbapatite + Struvite+ Urate acide d'ammonium</b>	infection urinaire avec alcalinisation	bosselé, rugueux avec des dépôts blanc à brun foncé	concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun
<b>IVc</b>	<b>Struvite+ Carbapatite</b>	infection urinaire à germes uréasiques, donc alcalinisante	cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc	lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre
<b>IV d</b>	<b>Brushite</b>	hypercalciurie, hyperparathyroïdie hyperphosphaturie	rugueux ou pommelé légèrement translucide, crème à grège	concentrique radiale crème à beige
<b>V a</b>	<b>Cystine</b>	cystinurie	granuleux ou bosselé, cireux, translucide brun à jaune	radial, grossier jaune à brun clair
<b>V b</b>	<b>Cystine+ Carbapatite</b>	cystinurie traitée par alcalinisation	plus ou moins lisse, crème à jaune	finement concentrique, jaune au centre et blanchâtre en périphérie
<b>VI a</b>	<b>Protéines + Phosphates</b>	pyélonéphrite	souvent mou, lisse, blanc à brun	inorganisé, brun à blanchâtre en condensation variable
<b>VI b</b>	<b>Protéines + Divers constituants</b>	lithiases médicamenteuses et sécrétion de protéines tubulaires	rugueux, écaillé brun à noir	feuilleté, friable brun à noir, couleur variable
<b>VI c</b>	<b>Protéines + Whewellite</b>	lithiase du dialysé	lisse, brun noir	inorganisé ou composé d'une couche protéique, contenant

				des éléments cristallins brun noir
--	--	--	--	------------------------------------






Type	Aspect	
Ia	 <p>Avec voile grisâtre (lithiase active)</p>	 <p>Avec ombilication et plaque de Randall (flèche)</p>
Ib		
Ic		
Id		

Figure 6. Calculs de type I (Abbassene, 2019)



Figure 6. Calculs de type I (Suite)

## **Chapitre III**

### **Les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques : les hyperoxaluries primitives**

# Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

## III.1. Introduction

Les hyperoxaluries sont caractérisées par une forte excrétion d'oxalate urinaire provoquant la formation de calculs dans les voies urinaires (urolithiases) et le dépôt d'oxalate de calcium dans les reins (néphrocalcinose), entraînant une dégradation de la fonction rénale. Cette anomalie explique 20 à 30% des calculs. Normalement, 90% de l'oxalate ingéré se lie au calcium alimentaire et est éliminé dans les selles; 10% de l'oxalate alimentaire est absorbé dans le colon puis excrété dans l'urine. L'hyperoxalurie peut résulter d'un excès d'apport d'oxalates alimentaires, d'un manque d'apport alimentaire en calcium, d'un excès de vitamine C ou encore d'une malabsorption entérique des graisses. En cas de malabsorption, l'excès de graisse entérique se lie au calcium alimentaire, favorisant une absorption excessive d'oxalates libres au niveau colique (Cochat *et al*, 2003).

Les hyperoxaluries associées à un excès d'apport d'oxalate alimentaire ou à un excès de vitamine C, sont appelées les hyperoxaluries secondaires. Mais d'autres sont le résultat de pathologies génétiques, ce sont les hyperoxaluries primitives (HOP) de type I, II et III. Leur diagnostic définitif est réalisé par des études génétiques et si les études génétiques ne sont pas concluantes, une biopsie du foie est effectuée pour établir le diagnostic (Tableau 2).

(Cochat *et al*, 2003 ; Milliner, 2005).

**Tableau 2.** Caractéristiques et traitement des hyperoxaluries primitives héréditaires (HOP).

Caractéristiques	Type 1	Type 2	Type 3
<b>Locus</b>	2q37.3	9p13.2	10q24.2
<b>Age de début</b>	-A tout âge (+fréquent à la petite enfance)	-Tout âge	-Tout âge
<b>Clinique</b>	-Calculs rénaux axalocalciques, néphrocalcinose, insuffisance rénale	-Calculs rénaux axalocalciques	-Calculs rénaux axalocalciques
<b>Traitement</b>	Hydratation, citrate, pyridoxine Hépatorenale	Hydratation, citrate Rénale	Hydratation, citrate Non recommandée (Aucun cas d'insuffisance rénale n'a été rapporté jusqu'à l'heure actuelle)

### III.2. Hyperoxaluries primitives (HOP)

Le terme «hyperoxalurie primitive» a été utilisé par Archer et ses collègues en 1957 pour désigner spécifiquement une origine métabolique suspectée pour l'hyperoxalurie marquée (**Archer et al, 1957**).

L'hyperoxalurie primitive ou oxalose est l'une des principales pathologies à rechercher chez un enfant porteur de lithiases rénales et de dépôt d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal (néphrocalcinose). Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive.

Il existe trois formes qui sont associées à des mutations dans des gènes différents. L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP1), la plus fréquente et la plus grave, est causée par le déficit d'une enzyme hépatique, l'Alanine-glyoxylate aminotransférase (**AGT**). L'absence de cette dernière empêche la transformation du glyoxylate en glycine, et conduit à une surproduction d'oxalate, qui est excrété dans les urines sous forme d'oxalate de calcium. Ce dernier étant insoluble dans l'urine et les tissus, forme des calculs et se dépose sous forme de cristaux dans les reins, puis dans les autres organes lorsque les reins n'assurent plus leur fonction d'élimination, aboutissant alors à l'oxalose proprement dite.

Les autres formes d'hyperoxalurie primitive, de type 2 (HOP2), due au déficit d'une autre enzyme (glyoxylate/hydroxypyruvate réductase, GR/HPR), ou de HOP3 (4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1 (HOGA1)), sont beaucoup plus rares et ne semblent pas se compliquer de dépôts généralisés d'oxalates (**Wong et al ,2002**) (Figure 7).

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

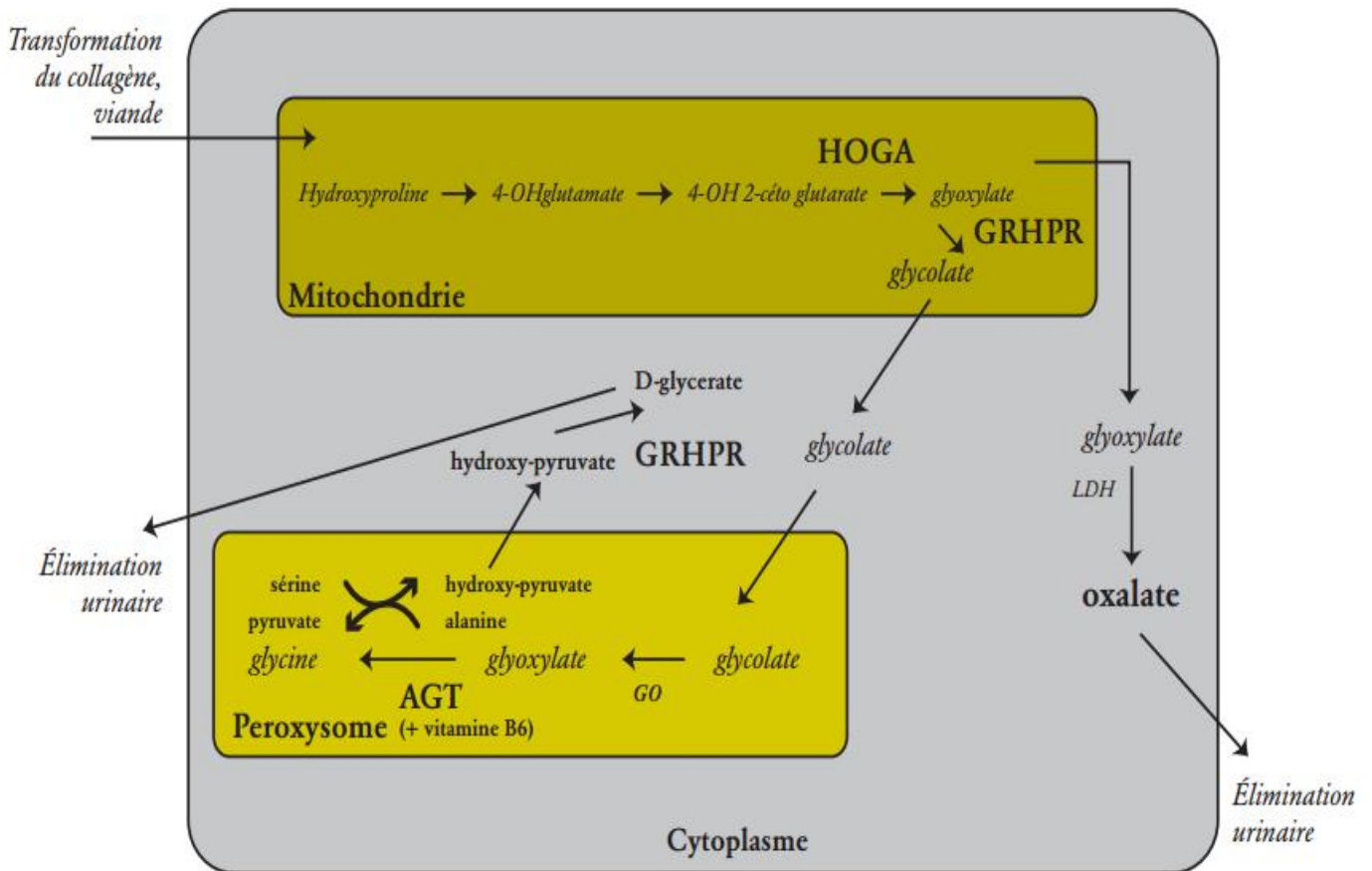


Figure 7. Métabolisme du glyoxylate dans le peroxysome hépatocytaire humain: déficit enzymatique responsable de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP1), de type 2 (HOP2) et de type 3 (HOP3) ([www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)).

**AGT: Alanine-glyoxylate aminotransférase**

**LDH: Lactate déshydrogénase**

**GR/HPR : glyoxylate/hydroxypyruvate réductase**

**GO: Glycolate oxydase**

**HOGA : 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase**

La figure 7 montre la complexité des voies normales du métabolisme du glyoxylate dans la cellule hépatique<sup>1</sup>. Il montre le rôle des trois enzymes dont les anomalies sont respectivement responsables des trois types d'hyperoxaluries primitives. Il montre aussi les lieux d'action des autres enzymes comme la glucose oxydase et la lactate déshydrogénase qui jouent un rôle important dans ce métabolisme. AGT: Alanine-glyoxylate aminotransférase; DAO: D-amino-oxydase; GGT: Glutamate-glyoxylate aminotransférase; GO: Glycolate oxydase; GR: Glyoxylate réductase; HPR: Hydroxypyruvate réductase; LDH: Lactate déshydrogénase ([www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)).

### III.3. Hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP1)

#### III.3.1. Définition

L'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP1) est une maladie lithiasique héréditaire autosomique récessive rare due à des mutations dans le gène *AGXT* responsable de l'accumulation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'organisme (Cochat *et al*, 2006).

#### III.3.2. Historique et épidémiologie

##### ➤ Historique

L'HOP a été décrite pour la première fois dans la littérature par le médecin français, Lepoutre, en 1925. En 1986 il a été démontré que la maladie était liée à un déficit de l'activité de l'enzyme alanine glyoxylate aminotransférase (AGT). Un an plus tard, on montrait que cette enzyme est active dans les peroxysomes des hépatocytes. Dans les années 1990-1992, le gène *AGXT* a été identifié au niveau du chromosome 2 (Kuo *et al*, 2011), cloné par Danpure et ses collègues, et les premières mutations chez les patients atteints d'HOP ont été rapportées. Les années suivantes, les travaux des généticiens ont révélé que le gène était composé de 11 exons répartis sur environ 10 kilobases (Cochat, 1999; Amoroso *et al*, 2001).

##### ➤ Epidémiologie

L'HOP1 est la conséquence du déficit d'une enzyme normalement produite au niveau des peroxysomes hépatocytaires, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), dont la coenzyme est le phosphate de pyridoxine (vitamine B6). C'est la forme la plus commune, dont la fréquence est de 1 cas pour 120 000 naissances dans le monde (soit une prévalence de 1,04/million d'habitants) (Danpure, 2001). La prévalence de l'HOP1 est estimée de 1 à 3 cas par 1 million d'habitants et son taux d'incidence à environ 1 cas pour 120.000 naissances par an en Europe. Il représente 1 à 2% des cas de pédiatrie en phase insuffisance rénale terminale (IRT), selon les registres de l'Europe, les États-Unis et le Japon, mais il semble être plus fréquent dans les pays où les mariages consanguins sont fréquents avec une prévalence de 10% ou plus dans les pays d'Afrique du Nord et certains pays de Moyen-Orient (Cochat *et al*, 2003).

#### III.3.3. Physiopathologie de l'HOP1

La maladie de l'HOP1 s'exprime par une déficience en alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT), enzyme spécifique du foie. Cette enzyme catalyse la transamination du glyoxylate en glycine en utilisant le pyridoxal-5-phosphate comme co-facteur. La défaillance de cette enzyme

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

dans cette maladie aboutit à une augmentation de l'oxydation du glyoxylate en oxalate (par la glycolate oxidase ou le lactate déshydrogénase) (**Williams et al, 1990**) et une réduction du glycolate (catalysée par la glyoxylate réductase). La production endogène excessive en oxalate et en glycolate provoque une hyperoxalurie et une hyperacidurie hyperglycolique qui sont les traits biologiques caractéristiques de cette maladie (**Cochat et al, 1999**) (Figure 6).

Toutes les conséquences pathologiques du déficit en activité de l'AGT reconnaissable par l'HOP1 sont dues à l'insolubilité de l'oxalate de calcium au pH physiologique urinaire. Lorsque la concentration urinaire dépasse  $> 0,45\text{mmol} / \text{jour}$  ceci va entraîner la précipitation inappropriée initialement dans les reins donnant des urolithiases et une néphrocalcinose qui vont conduire à l'insuffisance rénale, quand la filtration glomérulaire est  $< 30 \text{ l/min}$  (**Knight et al, 2006 ; Al-Qabandi, 2015**).

### III.3.4. Clinique de l'HOP

Il existe une hétérogénéité considérable dans le mode de présentation de l'HOP1 allant des formes néonatales aux formes de l'adulte et de sa progression vers l'insuffisance rénale (**Cochat et al, 2012**).

Les manifestations cliniques de premier plan surviennent souvent dans la première enfance, avant l'âge de 5 ans, avec des extrêmes allant de la naissance à plus de 60 ans. L'hyperoxalurie est responsable de la sursaturation urinaire en oxalate de calcium entraînant la formation de cristaux au niveau de la lumière tubulaire (**Cochat et al, 2011**). Le transfert actif des cristaux dans l'interstitium est responsable du développement d'une néphrocalcinose.

Les symptômes initiaux sont habituellement ceux d'une lithiase urinaire: hématurie, coliques néphrétiques, pyurie et obstruction des voies urinaires (**van Woerden et al, 2007**).

Il peut s'agir d'anomalies moins spécifiques en rapport avec l'altération de la fonction rénale: insuffisance rénale, anémie, retard statural, voire même découverte d'une acidose métabolique (**Lorenzo et al, 2014**). L'insuffisance rénale est due à une atteinte tubulo-interstielle secondaire à la toxicité mitochondriale de l'oxalate sur les cellules tubulaires et son accumulation dans le parenchyme rénal. La production hépatique d'oxalate reste inchangée. La concentration plasmatique d'oxalate augmente et les dépôts deviennent systémiques. Les dépôts extra-rénaux d'oxalate se localisent préférentiellement au niveau du tissu osseux, puis le système de conduction myocardique (entraînant un risque de mort subite), les articulations (entraînant une ankylose douloureuse), le média des artères (pouvant causer surtout chez les malades âgés, une gangrène des extrémités), la peau, la muqueuse buccale et les nerfs périphériques. On parle alors

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

d'oxalose. Les clichés radiographiques d'abdomen montrent des calculs très denses, de taille et de localisation variables, souvent bilatéraux, et associés à une néphrocalcinose dans la plupart des cas, cette association étant très évocatrice du diagnostic d'oxalose (Umekawa *et al*, 2002 ;Harambat *et al*, 2011) (Figure 8) .

✚ Cinq formes cliniques ont été décrites pour l'HOP1 :

### 1. Forme infantile

- Tubulopathie parfois sévère
- Néphrocalcinose précoce et insuffisance rénale progressive

### 2. Lithiases récidivantes avec insuffisance rénale progressive

- Lithiases bilatérales nombreuses, récidivantes, très radio-opaques
- Risque d'infection et d'obstruction

### 3. Forme tardive dont les premiers signes surviennent chez l'adulte

- Diagnostic parfois difficile
- A évoquer systématiquement surtout lorsque la fonction rénale est anormale

### 4. Diagnostic lors d'une récurrence après transplantation rénale

- Ne devrait plus exister

### 5. Patient pré-symptomatique devant l'existence d'un antécédent familial

- Intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces (Cochat *et al*, 2006 ; Harambat *et al*, 2010).

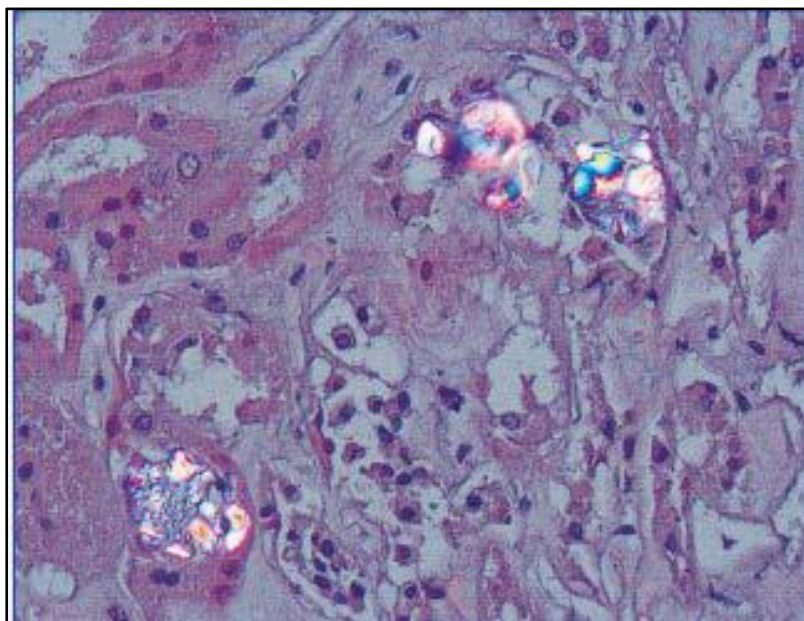


Figure 8. Dépôts d'oxalate de calcium dans l'espace urinaire et dans le tissu rénal. (HE, polarisation microscope  $\times 200$ ) (<http://www.sfndt.org/>).

### III.3.5. Diagnostic de l'HOP

Le diagnostic est essentiel pour conserver la fonction rénale chez les patients atteints de l'HOP1 et afin de retarder la survenue de l'IRT autant que possible. L'HOP1 doit être étudiée chez les patients atteints de néphrocalcinose et de maladies rénales lithiasiques, après avoir écarté les causes communes de ces entités, mais également en cas de maladies lithiasiques familiales et d'insuffisance rénale de cause inconnue (**Belhaj et al, 2011**).

Affirmer le diagnostic d'hyperoxalurie primitive nécessite la mise en œuvre rapide de plusieurs approches:

#### ❖ Imagerie

L'imagerie radiologique peut aider au diagnostic de l'implication multisystémique. L'atteinte rénale, en dehors de la lithiase urinaire, peut montrer deux modèles distincts: néphrocalcinose médullaire qui est bien évaluée à l'échographie ou à la tomodensitométrie qui est une meilleure modalité pour le diagnostic de néphrocalcinose corticale. La tomodensitométrie peut également être utile dans la détection des dépôts d'oxalate de calcium dans divers autres organes comme la paroi de l'intestin, les muscles et les artères (**Bhasin et al ,2015**).

#### ❖ Dosages biochimiques

Le dosage de l'excrétion urinaire d'oxalate est suffisant pour affirmer le diagnostic d'HOP1 dans la majorité des cas.

Un taux normal ou significatif du débit de filtration glomérulaire et une hyperoxalurie concomitante et une hyperglycolurie sont révélatrices de l'HOP1. Le diagnostic est suspecté aussi lorsque la quantité d'oxalate dans les urines de 24 heures est supérieure à une valeur seuil, qui est de 0,5 millimoles par litre pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle par 24 heures (**Cochat et al, 2011**). Chez les patients atteints d'HOP1, la quantité d'oxalate dépasse habituellement 1 millimole et peut atteindre 4 millimoles. Les rapports aléatoires oxalate urinaire / créatinine peuvent être utiles pour estimer l'excrétion de l'oxalate, en particulier chez les nourrissons ou les patients atteints d'incapacité à fournir la collecte complète des urines de 24 heures (**Schnakenburg et al, 1994 ;Hoppe et Milliner,2008**).

#### ❖ Analyse morpho constitutionnelle des calculs

L'analyse immédiate de tout premier calcul chez un enfant ou un adulte jeune peut permettre d'orienter précocement le diagnostic d'HOP1. Les calculs produits par les patients

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

atteints d'HOP1, quel que soit leur âge, sont composés à 100% d'oxalate de calcium monohydraté et ont une morphologie très particulière (type Ic), pratiquement pathognomonique de HOP1. Ces calculs sont de couleur claire, traduisant le dépôt rapide de la whewellite du fait d'une lithogénèse très active, tandis que les calculs de whewellite communs sont de couleur très foncée, en raison de la présence à leur surface de pigments urinaires, ce qui est en faveur d'une formation beaucoup plus lente. De plus, leur section montre une structure inorganisée, au lieu de la structure radiée concentrique caractéristique des calculs de type Ia. Cette différence de structure a été confirmée à l'échelle mésoscopique par microscope électronique à balayages (**Daudon et al, 2008**). Quel que soit l'âge du patient, l'analyse physico-chimique par spectrophotométrie infrarouge montre que les calculs sont composés à plus de 95% d'oxalate de calcium (**CaOx**) monohydraté (**Daudon et al, 2004**).

### ❖ Le diagnostic enzymatique

La présence de cristaux d'oxalate abondants dans une biopsie rénale est typique de l'HOP1. Bien que les calcifications dans les profils tubulaires puissent être trouvées dans les biopsies rénales non liées à l'HOP1, la présence de dépôts abondants, en particulier si trouvés dans le tissu interstitiel, avec forte réaction inflammatoire, devrait inciter d'autres investigations. Des corps étrangers de type granulomes autour des dépôts d'oxalate de calcium sont de bons indicateurs de l'HOP1. Dans certains cas, la biopsie rénale fournit le premier indice pour l'HOP1 chez les patients qui avaient été traités comme souffrant de la maladie de lithiasique ou, de façon plus spectaculaire, après une transplantation rénale avec fonction retardée (**Lorenzo et al, 2006 ; Salido et al, 2012**).

La détermination de l'activité de la protéine AGT sur biopsie hépatique est indiquée lorsqu'aucune mutation des gènes *AGXT*, *GRHPR* ou *HOGAI* n'a pas été identifiée (**Lorenzo et al, 2014**). Dans quelques cas, l'activité de l'AGT peut s'avérer normale quand l'HOP1 est liée à un faux adressage de l'enzyme qui est localisée au niveau mitochondrial au lieu du peroxysome (**Oppici et al, 2015**). La biopsie hépatique est un geste invasif non dénué de complications potentielles. Son indication est aujourd'hui très limitée et en pratique non recommandée lorsque les dosages biochimiques d'hyperoxalurie et d'hyperglycolaturie sont concordants (**Belostotsky et al, 2010**).

### ❖ Le diagnostic moléculaire

Le diagnostic non invasif et définitif de l'HOP1 est fourni par l'étude des mutations du gène *AGXT*. Il y a plus de 196 mutations connues pour le gène *AGXT* à ce jour (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/search.php>) (Danpure, 2005 ; Salido et al, 2011). Williams et al ont montré que l'analyse ciblée des trois mutations les plus fréquentes dans *AGXT* fournit le diagnostic dans 34,5% des patients HOP1 tandis que le séquençage de l'exon 1, 4 et 7 augmente le rendement et permet le diagnostic chez 50% des patients HOP1 (Williams et al, 2007). La détermination des mutations en cause dans l'HOP1 peut avoir un intérêt pour la prise en charge thérapeutique des patients. En effet certaines mutations sont sensibles à une supplémentation thérapeutique de pyridoxine, alors que d'autres y sont réfractaires (Belhaj et al, 2011).

La stratégie pour les tests génétiques devrait également prendre en compte la race et le groupe ethnique du patient, par exemple: la mutation p.Gly170Arg est la plus fréquente en Europe occidentale, mais on retrouve plusieurs effets fondateurs, parfois associés à des corrélations génotype-phénotype particulières, au Maghreb (p.Ile244Thr), aux Iles Canaries, au Japon, en Turquie et au Pakistan.

Un algorithme pour faciliter le diagnostic a été proposé par Lorenzo et al (Lorenzo et al, 2014) et les instructions actuelles européennes ont été élaborées par un groupe d'experts (Salido et al, 2012 ; Cochat et Rumsby, 2013).

### ❖ Diagnostic anténatal

Étant donné que la protéine AGT est exprimée seulement dans le foie, les études enzymatiques effectuées dans le liquide amniotique ne sont pas utiles. Cependant, grâce à l'analyse de l'ADN chez les femmes enceintes et les parents, le diagnostic prénatal moléculaire est possible quand la mutation a été identifiée (Rumsby, 1998 ; Lorenzo et al, 2014). Le recours à la biologie moléculaire est indispensable, par séquençage du gène *AGXT* chez le cas index. La recherche de la mutation ainsi identifiée peut se faire soit à partir d'une ponction des villosités chorales entre 10 et 14 semaines, soit à partir d'une ponction de liquide amniotique vers 16 semaines. Cette stratégie est extrêmement fiable mais ne se conçoit que si une décision d'interruption médicale de grossesse (IMG) est envisagée en cas de foetus atteint homozygote (Williams et al, 2009 ; Harambat et al, 2010). Bien que l'HOP1 montre habituellement une forte hétérogénéité inter et intrafamiliale (Hoppe et al, 1997 ; Frishberg et al, 2005), les

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogéniques les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

corrélations génotype-phénotype ont été décrites pour certaines mutations (**Harambat et al, 2010**).

### III.3.6. Génétique de l'HOP1

#### ❖ Gène *AGXT*

Le gène *AGXT* a été cloné en 1990, indépendamment par deux laboratoires (**Takada et al, 1990 ; Nishiyama et al, 1990**), en utilisant des sondes provenant du gène de rat orthologue (**Oda et al, 1990**). Le gène *AGXT* a été localisé en 1991 par Purdue et al sur le chromosome 2 dans la région 2q36-37 (Par hybridation in situ et analyse par PCR des hybrides de cellules somatiques de rongeurs/ humaines). Il comprend 11 exons s'étendant sur environ 10kb. L'ADN complémentaire (ADNc) contient un cadre de lecture ouvert de 1179 nucléotides codant pour un polypeptide de 392 résidus et a une masse moléculaire de 43 kDa (**Takada et al, 1990**) (figure 9).

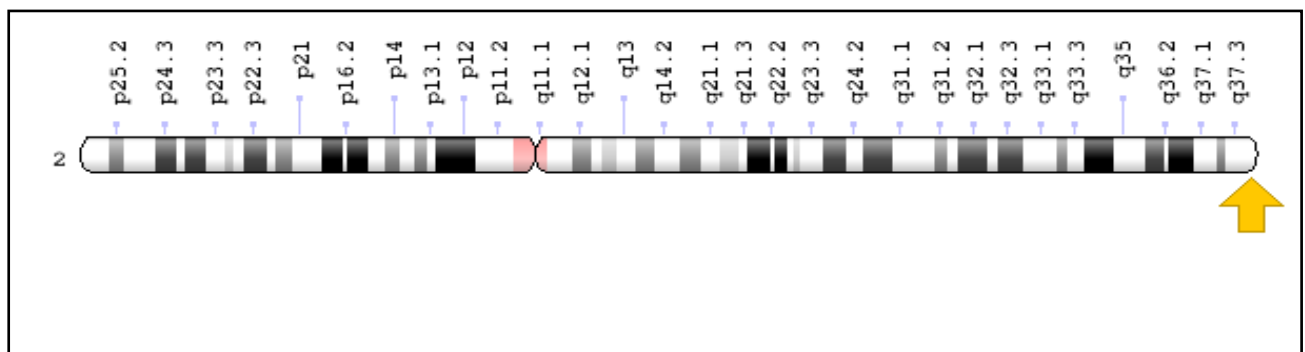


Figure 9. Localisation moléculaire du gène *AGXT* (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/AGXT#location>).

#### ❖ Protéine AGT

Alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) est une enzyme spécifique du peroxysome des hépatocytes. La carence en AGT entraîne l'HOP1 (**Lorenzo et al, 2006 ; Salido et al, 2012**).

L'AGT est une protéine composée de 392 acides aminés, de masse relative 43 kD; elle appartient à la famille de l'aspartate aminotransférase des enzymes PLP-dépendante « Fold Type I family of PLP-enzymes », dont chaque sous-unité contient un site de liaison au pyridoxal 5'-phosphate (PLP ou Vitamine B6), son cofacteur (**Robbiano et al, 2010 ; Oppici et al, 2015**). Chaque monomère protéique peut être subdivisé en un large domaine N-terminal

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

(résidus 1 à 282) composé de l'interface de dimérisation et de la plus grande partie du site actif, associé à un domaine C-terminal plus court (résidus 283 à 392) qui contient la totalité des informations nécessaires au ciblage du peroxysome ainsi qu'un couple de résidus contribuant à la structure du site actif. Les 20 premiers résidus qui composent le large domaine d'un monomère forment un bras N-terminal qui enveloppe la surface du domaine N-terminal de la sous-unité opposée. L'AGT partage cette structure avec certaines « PLP-enzymes » de la même famille (**Montioli et al, 2012**). La protéine est hautement spécifique pour la conversion glyoxylate-au-glycine, conformément à son rôle physiologique dans la désintoxication du glyoxylate (**Cellini et al, 2007**). La structure 3-D de l'AGT a fourni des informations importantes pour mieux comprendre la fonction de la protéine et l'effet des variations des acides aminés (**Salido et al, 2012 ; Oppici et al, 2015**).

### ❖ Variant du gène *AGXT*

De nombreux variants du gène *AGXT* ont été identifiés chez les patients atteints de l'HOP1: variants polymorphes, mutations non-sens et faux-sens, mutations des sites d'épissage, délétions et insertions (**Williams et al, 2009**). Deux variants polymorphiques caractérisent l'*AGXT*: le plus répandu est appelé par défaut l'allèle majeur codant pour l'AGT-ma et le moins fréquent est l'allèle mineur codant pour l'AGT-mi qui se différencie du premier par 3 mutations: 2 substitutions p.Pro11Leu et p.Ile1142Met et une duplication de 74pb (**Pey, 2013**). L'allèle mineur est retrouvé dans 20% de la population européenne et nord-américaine. Mais sa fréquence augmente à 50% chez les patients atteints d'HOP1. Des études précédentes in vitro et in vivo ont démontré que l'AGT-mi montre à la fois une activité réduite et une stabilité. Ces propriétés ont été presque entièrement attribuées à la substitution p.Pro11Leu, qui, en plus d'affecter la stabilité et l'activité génère également un faible signal de ciblage mitochondrial à l'extrémité N-terminale de la protéine (**Cellini et al, 2010**). Il redirige 5% de la protéine dans les mitochondries à l'état homozygote et il facilite les effets délétères des mutations les plus communes retrouvées dans l'HOP1 (**Lumb et al, 2000 ; Lage et al, 2014**).

Il existe quatre mutations pathogènes récurrentes. La plupart des autres mutations pathogènes sont réservées à une population particulière.

Les quatre mutations pathogènes les plus fréquemment observées dans la littérature sont p.Gly170Arg, p.Phe152Ile et p.Ile244Thr qui se produisent sur l'allèle mineur et la c.33dupC sur l'allèle majeur, représentent ensemble plus de 50% de l'HOP1.

### Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

La mutation la plus récurrente de l'AGXT, c.508G>A (p.Gly170Arg), est associée à une activité catalytique significative et à une immunoréactivité dans les biopsies du foie, et représente environ 24% à 37% des allèles causant l'HOP1. Lorsqu'il est en configuration cis avec le variant p.Pro11Leu, il ralentit la vitesse de dimérisation des monomères de l'AGT, exposant ainsi le signal de ciblage mitochondrial cryptique. Les capacités de repliement et de dimérisation de la protéine sont considérablement diminuées, favorisant ainsi une intégration mitochondriale préférentielle. Chez les personnes atteintes de la mutation p.Gly170Arg, la réponse thérapeutique à la pyridoxine s'explique par l'amélioration du processus de dimérisation par une augmentation de phosphate de pyridoxal (PLP) (**Williams et al, 2009 ; Cellini et al, 2010**).

La mutation c.454T>A (p.Phe152Ile) a été rapportée avec une fréquence relativement élevée (19%) chez les patients des Pays-Bas. La prévalence de cette mutation a été jugée beaucoup plus faible dans les autres cohortes de patients (par exemple, 6,8% dans la cohorte canadienne des patients), ce qui suggère un effet fondateur dans la population néerlandaise. Cette mutation lorsqu'elle est en configuration cis avec le variant p.Pro11Leu, elle est pathogène et aussi associée à un mauvais ciblage mitochondrial (**Annink et al, 2004 ; Cellini et al, 2010**).

La mutation c.731T>C (p.Ile244Thr), également appelée «mutation Maghrébine» (**Belhaj et al, 2011**), selon Coulter-Mackie l'origine nord-africaine de la mutation p.Ile244Thr est due au fait que, à l'époque pré-néolithique, la région occidentale de l'Afrique du Nord (Maghreb) a été peuplée par des chasseurs-cueilleurs (Iberomarusian) s'étendant de l'Espagne (y compris les îles Canaries) au Maroc, en Algérie et en Tunisie. Cela confirme l'hypothèse d'origine nord-africaine de la mutation p.Ile244Thr. La mutation se produit sur l'allèle mineur de l'AGXT (**Rumsby et al, 2004**), Ce qui conduit à un mauvais repliement de l'AGT, produisant des agrégats fonctionnellement inactifs. Sa fréquence est considérablement plus élevée que les fréquences rapportées dans des études chez les Tunisiens, les espagnols et d'autres populations d'Afrique du Nord. La p.Ile244Thr est associée à un effet fondateur (**Santana et al, 2003 ; Lorenzo et al, 2006 ; Nagara et al, 2013**).

La mutation c.33dupC (p.Lys12GlnfsTer156) anciennement connue sous le nom c.33\_34insC, est la quatrième mutation récurrente pathogène, se produit sur l'allèle majeur et représente environ 30% des allèles causant l'HOP1. Cet allèle se produit dans différents groupes ethniques et il est le résultat d'un décalage de cadre de lecture qui prédit le déficit de

### Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

l'AGT (**Henderson et al, 2004**). La mutation 33\_34insC, a été la seconde mutation détectée chez les patients tunisiens avec une fréquence d'allèles de 32%. Elle a été décrite la première fois chez les patients italiens. Cette microinsertion se produit sur l'allèle majeur ou mineur de l'AGXT et elle a été considérée comme la mutation de HOP1 la plus récurrente sur l'allèle majeur (31%) (**Rumsby et al, 2004**).

En plus des délétions et insertions, qui représentent environ 25% des mutations connues, dans la grande majorité ce sont des mutations ponctuelles, y compris les faux-sens, non-sens et les mutations des sites d'épissage. Parmi eux, 79 sont des mutations faux-sens qui conduisent à des substitutions d'acides aminés uniques (**Montioli et al, 2014**). Toutes les substitutions d'acides aminés pathogènes connues de l'AGT présentes chez les patients atteints de l'HOP1 sont indiquées dans la figure 10. On peut observer que 64 d'entre elles impliquent des résidus du grand domaine, tandis que les 15 autres impliquent des résidus du petit domaine C-terminal.

De nombreux efforts ont été faits pour élucider les conséquences des mutations faux-sens, dans le but de définir des corrélations entre le génotype, le phénotype enzymatique et le phénotype clinique (**Oppici et al, 2015**).

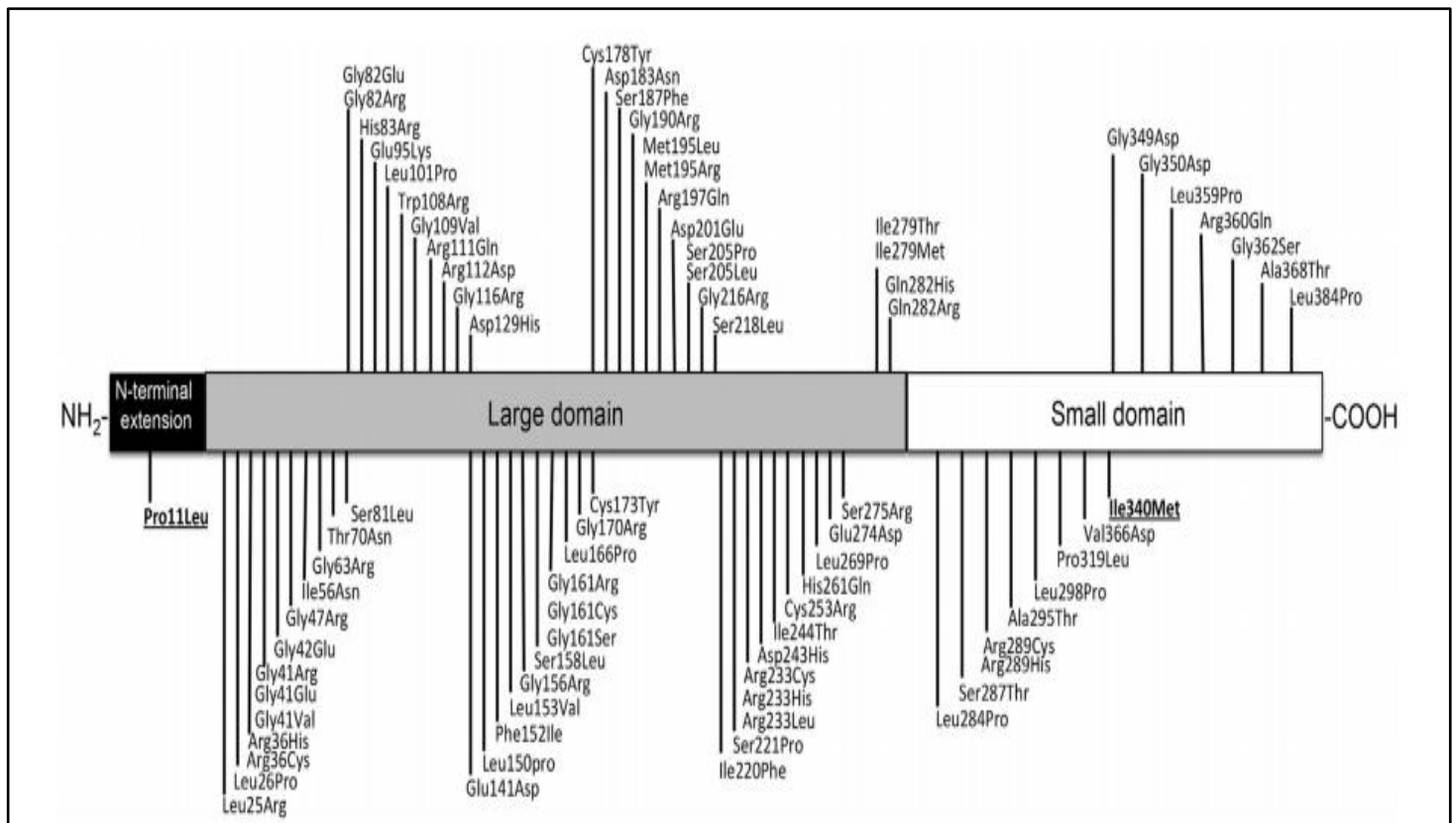


Figure 10. Cartographie des substitutions pathologiques affectant l'enzyme AGT, découvertes chez des patients atteints de HOP1, les modifications des acides aminés indiquées sont disposées selon la répartition des résidus correspondants au sein des monomères de la protéine AGT (Oppici *et al*, 2015).

### ❖ Corrélations génotypes-phénotypes

Le clonage et la connaissance de la structure tridimensionnelle du gène *AGXT* ont fourni des informations importantes sur les fonctions de la protéine et l'effet des changements dans la séquence d'acides aminés, il existe actuellement 196 mutations décrites sur le site <http://www.hgmd.org/> en utilisant la séquence la plus longue GenBank: NM\_000030.2. Ces mutations conduisent à différentes expressions phénotypiques de la maladie due à divers mécanismes moléculaires. Quatre mécanismes de base ont été rapportés:

- **Mauvais ciblage mitochondrial**

Nous pouvons expliquer ce terme comme " trafic intracellulaire incorrect des protéines", qui n'a pas de précédents dans toute autre maladie génétique humaine. La protéine se trouve dans les mitochondries, où elle est inactive, au lieu du peroxysome. Une des formes les plus

## Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

courantes est la mutation p.Gly170Arg, décrite comme mutation faux-sens. Une autre mutation faux-sens, p.Phe152Ile, provoque également ce trafic intracellulaire incorrect et un déficit des peroxysomes AGT.

- **Agrégation de la protéine**

C'est le résultat des mutations faux-sens dans les maladies conformationnelles. Les plus courantes sont la mutation p.Gly41Arg et la mutation p.Ile244Thr. Ce dernier variant est associé à l'agrégation et à la dégradation accélérée de l'AGT due à l'interaction avec des molécules «chaperonnes» (protéines qui contribuent au pliage et la conformation tridimensionnelle d'autres protéines).

- **Suppression de l'activité catalytique**

Un mécanisme récurrent qui est dû à de nombreuses erreurs du métabolisme qui affectent les gènes codant pour des enzymes. Diverses mutations faux-sens (p.Gly82Glu, p.Gly41Arg, p.Phe152Ile) modifient l'activité catalytique de l'AGT.

- **Défaut de synthèse**

La plus récurrente dans ce groupe est la mutation c.33Cdup, elle est définie comme mutation non-sens, qui entraîne un codon stop, ce qui conduit à une protéine tronquée, qui est généralement non-fonctionnelle (Lorenzo et al, 2014).

### III.3.7. Traitement de l'HOP1

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif. L'efficacité du traitement dépend de la présentation de la maladie mais surtout de l'état de la maladie lors du diagnostic. Il comprend trois volets: une réduction de la synthèse d'oxalate, une réduction de la sursaturation urinaire de l'oxalate de calcium et enfin une prévention de l'oxalose systémique.

Dans l'objectif de ralentir la progression de l'HOP1, le traitement conservateur peut être envisagé, il doit être entrepris le plus rapidement possible. Le but est d'augmenter en permanence la solubilité de l'oxalate de calcium et de réduire la production d'oxalate ce qui impose une observance sans faille. Il repose essentiellement sur une hyperhydratation d'environ 3 litres/m<sup>2</sup>/j aussi bien le jour que la nuit. Il faut également inhiber la cristallisation par la prise de citrate de potassium de 100 à 150 mg/kg/j. Afin de tenter de réduire la production d'oxalate, on a recours à un traitement par la pyridoxine, qui est un cofacteur de

### Chapitre III : les maladies lithiasiques héréditaires monogénique les hyperoxaluries primitives (l'HOP)

---

l'AGT (doses croissantes de 5 à 20 mg/kg). Une diminution de l'oxalurie d'au moins 30 % est nécessaire pour conclure à l'efficacité du traitement (**Leumann et Hoppe, 2001**).

En terme curatif, le traitement le plus efficace actuellement disponible correspond à la greffe hépatorenale allogénique, qui constitue une thérapie de remplacement en restaurant l'activité hépatique de l'AGT (**Bergstralh et al, 2010**). Cependant, cette voie thérapeutique est sujette à d'importants facteurs de variabilité (âge du patient, dialyse) et elle est limitée par la disponibilité de greffons compatibles, une morbidité et une mortalité significatives, ainsi que la nécessité à long terme d'agents immunosuppresseurs.

Une alternative intéressante correspond à la transplantation d'hépatocytes autologues génétiquement corrigés, levant les questions de disponibilité et de morbidité liées à la greffe hépatique orthotopique. Cependant, le manque de systèmes de cultures cellulaires efficaces pour amplifier et maintenir in vitro des hépatocytes matures, totalement différenciés, constitue un obstacle majeur pour les recherches concernant le traitement des maladies hépatiques (**Puppi et al, 2012**).

De plus, la question du mode de correction des cellules est à considérer. En effet, la mise en place d'un traitement pharmacologique est envisageable chez certains patients, via une supplémentation en vitamine B6 qui favorise l'activité résiduelle des enzymes AGT (formes « vitamino-sensibles ») ou par l'apport de molécules chimiques chaperonnes telles que la bétaine (substance végétale extraite de la betterave) qui augmente la solubilité des protéines mutées et réduit leur tendance à former des agrégats inactifs (**Salido et al, 2011 ; Rahman et al, 2011 ; Salido et al, 2012**).

# Matériel et méthodes

### ➤ **Objectif**

L'objectif principal de ce travail est de décrire une maladie lithiasique héréditaire monogénique, appelée l'hyperoxalurie primaire (HOP). En absence (et aussi à cause du coût) de la méthode d'identification moléculaire et enzymatique, le diagnostic de cette maladie peut être fait grâce à l'analyse morphologique du calcul urinaire, qui est de type Ic très caractéristique. L'objectif secondaire est d'étudier la cristallurie de ces patients, pour rechercher les cristaux de whewellite qui sont souvent abondants chez ces patients. Autre objectif : faire une étude rétrospective, afin de déterminer le nombre de cas de patients atteints d'HOP, enregistrés au niveau de l'ouest algérien, depuis 2001.

### ➤ **Période et lieu du stage**

Notre stage s'est déroulé au niveau du laboratoire « Lithiase Urinaire », affilié au laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement et de la Valorisation (STEVA), à la Faculté des Sciences et Techniques (ST) de l'université de Mostaganem. La période de stage s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Mars au 30 Mai 2019 (une durée de 03 mois).

### ➤ **Matériel et méthodes**

#### **I. Matériel utilisé**

**I.1. Matériel utilisé pour l'étude des calculs** (Voir Annexe 2)

**I.2. Matériel utilisé dans l'analyse par spectrophotométrie infrarouge** (Voir Annexe 2).

**I.3. Matériel utilisé pour la cristallurie** (Voir Annexe 2).

#### **II. Méthodologie**

##### **II .1. Etude rétrospective des cas d'HOP au niveau de l'ouest algérien**

Le laboratoire « lithiase urinaire » affilié au laboratoire STEVA est le seul laboratoire au niveau de la région de l'ouest algérien, spécialisé dans l'analyse des calculs urinaires. Beaucoup de praticiens de cette région connaissent ce laboratoire et y dirigent leurs patients pour l'analyse de leur(s) calcul(s) et l'étude de leur cristallurie dans le suivi au long court de ces patients.

Nous avons consulté tous les dossiers archivés au niveau du laboratoire, et cela depuis 2001. Nous avons recherché les cas diagnostiqués avec une HOP, identifiés grâce au calcul urinaire de type Ic, caractéristique de cette anomalie héréditaire. Pour chaque cas, nous avons noté le numéro de dossier, le sexe, l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de lithiase urinaire, l'existence d'une histoire de consanguinité, ainsi qu'une récurrence éventuelle. Pour le calcul, nous avons noté sa nature, pure (Icpur) ou mixte (Ic + autres types).

## **II.2. Analyse morpho-constitutionnelle des calculs**

L'approche morpho-constitutionnelle comporte l'aspect morphologique qui consiste à déterminer le typage morphologique de chaque calcul grâce à l'utilisation d'une loupe binoculaire et l'aspect constitutionnel qui s'attache à déterminer sa composition chimique par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier. L'association de ces deux approches, morphologique et constitutionnelle, oriente vers des étiologies particulières et spécifiques de lithogénèse (**Daudon, 2007**).

### **II.2.1. Examen optique et typage 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). Le calcul est ensuite coupé à l'aide d'un bistouri. 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 et al, 2004**).

### II.2.2. Analyse par infrarouge à transformée de Fourier (Annexe 3)

Découvert par Herschel (**Herschel et Drayer, 1912**), le rayonnement infrarouge signifie « en deçà du rouge » (du latin infra : « plus bas »). L'infrarouge, dont la longueur d'onde est comprise entre 780 nm et 1000  $\mu\text{m}$ , est une onde électromagnétique d'énergie inférieure à celle de la lumière rouge. Le domaine infrarouge (moyen) sur lequel sont réalisées les mesures correspond à des longueurs d'onde  $\lambda$  comprises entre 2,5 et 25  $\mu\text{m}$  (soit des valeurs comprises entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$ ). La plupart des spectrophotomètres utilisés en routine sont construits pour couvrir cette plage de longueurs d'ondes. La région comprise entre 1500  $\text{cm}^{-1}$  et 400  $\text{cm}^{-1}$  est usuellement appelée "empreinte digitale" et comprend un grand nombre de bandes. Dans la partie comprise entre 4000  $\text{cm}^{-1}$  et 1000  $\text{cm}^{-1}$  sont positionnées la plupart des bandes caractéristiques des groupes fonctionnels.

Par absorption d'un photon, l'énergie de vibration de la molécule peut s'accroître dans la mesure où cette énergie correspond à une différence d'énergie entre deux niveaux. On distingue alors des vibrations dites fondamentales et des transitions dites harmoniques ou de combinaison. Dans ces transitions de combinaison, un photon excite deux ou plusieurs vibrations simultanément en augmentant le nombre quantique de chaque niveau énergétique (**Lecomte, 1948 ; Chamberlain, 1979**).

Chaque bande d'absorption correspond donc à un saut entre deux niveaux vibrationnels et à une vibration de certains groupements d'atomes. Les vibrations de valence s'associent préférentiellement à des élongations suivant les axes de liaisons. D'autres sont plutôt reliées à des déformations d'angle de valence et sont dénommées " vibrations de déformation". Ces déformations peuvent avoir lieu dans le plan des deux liaisons concernées ou hors du plan. Les vibrations ne donnent pas lieu systématiquement à une absorption. Pour cela, il faut que la vibration donne lieu à une variation du moment dipolaire.

La majorité des vibrations fondamentales des molécules organiques se trouve dans le moyen IR. La position des bandes peut s'expliquer qualitativement en considérant la liaison chimique comme un ressort possédant une constante de raideur définie par la nature de la liaison (approche classique de la théorie vibrationnelle). Plus la liaison est forte (simple, double ou triple), plus la fréquence de résonance est grande.

L'environnement et la conformation jouent un rôle sur la fréquence de la vibration. Ainsi, pour les calculs urinaires composés d'oxalate de calcium, il nous est possible de distinguer l'oxalate de calcium monohydraté du dihydraté, même si ces deux composés ont des formules stoechiométriques très proches.

## Matériel et méthode

Sur le plan expérimental, contrairement au spectromètre dispersif, le spectromètre IRTF ne contient aucun élément dispersif (**Griffithis et Haseth, 1986 ; Essendoubi, 2007**). Toutes les longueurs d'onde sont détectées et mesurées simultanément. Au sein d'un spectromètre IRTF, une lame séparatrice semi-transparente divise le faisceau issu de la source en deux faisceaux, l'un réfléchi vers un miroir fixe, l'autre transmis vers un miroir mobile. Le miroir mobile, perpendiculaire au miroir fixe, se déplace à une vitesse constante le long de son axe. Plus la distance de déplacement du miroir mobile est grande, plus la précision de la mesure est élevée. Les données collectées par le détecteur produisent un interférogramme. La référence utilisée pour la mesure est généralement l'air. On peut aussi, lorsque l'on travaille en pastille de bromure de potassium, utiliser pour la référence une pastille de KBr ne contenant pas d'échantillon.

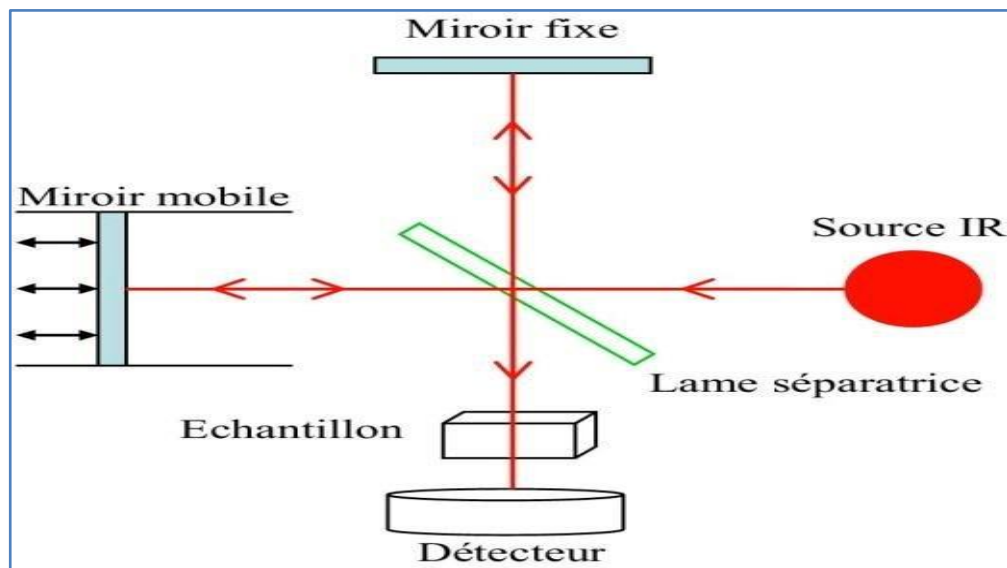


Figure 11. Schéma du principe d'un spectrophotomètre infrarouge (**Wikipedia, 2019**).

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

L'analyse infrarouge repose sur la technique du pastillage, qui comporte 7 étapes (**Daudon, 2007**):

- 1- Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel ou d'une aiguille de couturière, voire d'une aiguille d'acupuncture 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.
- 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/cm<sup>2</sup>. Pour les micro-pastilles, la pression requise est beaucoup moindre, environ 500 kg/cm<sup>2</sup>.
- 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). Le spectromètre utilisé est de type Bruker IFS25 (Bruker Spectrospin) couvrant le domaine spectral de 4000 à 400 cm<sup>-1</sup>, avec une résolution de 4 cm<sup>-1</sup>.
- 7- Enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde. Le spectre est ensuite interprété par comparaison à des spectres de référence. Cette phase de l'analyse, essentielle mais délicate, nécessite une formation spécialisée car les logiciels et les banques de données actuellement disponibles sur les spectrophotomètres IRTF n'ont pas une fiabilité suffisante (**Daudon, 2007**).

### II.3. Etude de la cristallurie

La cristallurie est un phénomène naturel. Elle se définit par la présence des cristaux dans les urines. C'est la conséquence d'une sursaturation en une ou plusieurs substances excrétées par les reins, qui contribue à augmenter la sursaturation des substances présentes en plus ou moins

concentration (**Fogazzi, 1996**).

L'étude de la cristallurie et de ses caractéristiques qualitatives et quantitatives est d'un intérêt clinique majeur pour le diagnostic de la maladie lithiasique. La nature et les caractéristiques de la cristallurie sont souvent révélatrices d'anomalies biochimiques ou de pathologies qui peuvent être aisément dépistées par son analyse. L'étude de la cristallurie permet aussi la prévention du risque de récurrence et l'évaluation de l'efficacité des mesures thérapeutiques proposées aux patients (**Daudon, 2003**).

### **II.3.1. Choix du prélèvement et conditions de réalisation de l'examen de cristallurie**

L'étude de la cristallurie nécessite un choix de prélèvement et des conditions d'examen bien définis. La nature du prélèvement et le délai ainsi que les conditions de conservation de l'urine après son émission doivent être pris en considération (**Daudonet al, 2012**). Il est recommandé de réaliser les études de cristallurie sur la première urine du réveil ou, à défaut, sur la seconde urine du matin à jeun, afin d'éviter l'influence excessive que pourraient avoir certains modes alimentaires. L'examen de la cristallurie doit être réalisé dans les deux heures après la miction pour la même raison, afin d'éviter au maximum la formation *in vitro* de cristaux qui n'auraient pas de véritable signification clinique. Enfin, les urines, entre le moment où elles sont émises et celui où elles sont examinées, doivent être conservées à température ambiante ou à 37 °C (mais pas à 4 °C) (**Daudon et al, 2007**).

### **II.3.2. Protocole d'étude de la cristallurie**

La technique la plus simple, accessible à tous les laboratoires de biologie, consiste à examiner les urines en cellule de Malassez au microscope optique équipé de polarisation (**Daudonet al, 2004 ;Jungers et al, 1987**). Dans un récipient propre de capacité suffisante (500ml), les urines du réveil sont recueillies en totalité et conservées à température ambiante (>15°C) et conduits au laboratoire dans les deux heures suivant la miction. Le prélèvement est homogénéisé par retournement puis, on prélève l'urine depuis le fond du récipient en remontant vers le milieu à l'aide d'une pipette afin de récupérer les cristaux et agrégats les plus volumineux et on transfère le prélèvement dans la cellule de Malassez pour l'examen microscopique (**Jungers et al, 1987**). Chaque patient avait ramené au moins 3 échantillons urinaires, idéalement sur 3 jours consécutifs.

### II.3.2.1. Mesure du pH et de la densité

Le temps que les cristaux se déposent sur la cellule de Malassez, on peut mesurer le pH de l'urine et la densité. Le pH doit être déterminé avec une précision suffisante, avec un pH-mètre. Puisque la plupart des espèces métaboliques sont soit directement ou indirectement, sensibles au pH, cette mesure est très importante. La densité des urines est aussi très utile, elle doit être déterminée avec un densimètre ou à défaut, une bandelette multiréactive (**Daudon et al, 2012**). Nous avons utilisé un réfractomètre, qui donne aussi la densité.

### II.3.2.2. Examen microscopique

La recherche et la quantification de tous les éléments figurés qui peuvent avoir un intérêt diagnostique : hématies, leucocytes, cellules épithéliales, cylindres, bactéries, levures et cristaux est le but de l'examen microscopique. Cet examen doit contenir toutes les espèces cristallines présentes, ainsi que les faciès cristallins, qui possèdent une signification biologique particulière. Ces espèces sont identifiées par leurs caractéristiques morphologiques et leurs aspects en lumière polarisée (**Daudonet al, 2012**).

## III. Analyses statistique

Nous avons utilisé le logiciel IBM SPSS statistics , version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA) pour la saisie et le traitement de nos données de l'étude rétrospective (calcul de la moyenne, de l'écart-type et du sex-ratio).

Pour les variables qualitatives, nous avons calculé les effectifs et les pourcentages. Le Test de Khi2 ou le test exact de Fisher lorsque les effectifs sont faibles ont été utilisés pour la recherche de liens statistiques entre les paramètres.

# Résultats Et Discussion

### **Introduction :**

L'objectif principal de ce travail est de décrire cette maladie lithiasique héréditaire monogénique (l'HOP). En absence et aussi à cause du coût de la méthode d'identification moléculaire ou enzymatique, le diagnostic de cette maladie peut être fait grâce à l'analyse morphologique du calcul urinaire (type Ic). L'objectif secondaire est d'étudier la cristallurie de ces patients et de déterminer le nombre de cas de patients atteints d'HOP, enregistré au niveau de l'ouest algérien (étude rétrospective).

L'objectif principal de ce travail est de décrire cette maladie lithiasique héréditaire monogénique (l'HOP). En absence et aussi à cause du coût de la méthode d'identification moléculaire ou enzymatique, le diagnostic de cette maladie peut être fait grâce à l'analyse morphologique du calcul urinaire (type Ic). L'objectif secondaire est d'étudier la cristallurie de ces patients et de déterminer le nombre de cas de patients atteints d'HOP, enregistré au niveau de l'ouest algérien (étude rétrospective).

### **❖ Résultats**

#### **I. Etude rétrospective des patients atteints d'hyperoxalurie primitive (HOP)**

Notre étude rétrospective a été réalisée à partir des dossiers des patients lithiasiques orientés vers le laboratoire «Lithiase urinaire» affilié au laboratoire STEVA. Nous avons dégagé 22 cas de patients atteints d'HOP sur un total de 1972 patients lithiasiques, ce qui donne une prévalence de 1,11%.

Nous présentons dans le tableau 3 les caractéristiques personnelles de ces patients : sexe, âge, histoire de consanguinité (oui ou non), antécédents familiaux (oui ou non), récurrence (éventuelle) et composition des calculs (purs ou mixtes).

## Résultats et discussions

Tableau 3. Résultats de l'étude rétrospective : caractéristiques des 22 patients atteints d'HOP.

Cas	Age (ans)	Sexe	Consanguinité	Antécédents Familiaux	Récidive	Composition des calculs
1	48	H	Oui	Oui	Oui	Mixtes
2	61	H	Non	Non	Oui	Mixtes
3	38	F	Non	Non	Oui	Mixtes
4	55	H	Non	Non	Oui	Purs
5	66	H	ND	Oui	Oui	Pur
6	56	H	Non	Oui	Oui	Mixtes
7	64	H	Oui	Oui	Oui	Mixtes
8	60	H	Non	Oui	Non	Purs
9	31	H	ND	Oui	Oui	Mixtes
10	1	H	ND	Oui	Oui	Purs
11	35	H	Non	Non	Oui	Mixtes
12	55	F	Oui	Oui	Non	Purs
13	60	H	Non	Non	Oui	Mixtes
14	57	F	Non	Non	Non	Purs
15	47	H	Non	Oui	Oui	Purs
16	44	F	Oui	Non	Oui	Mixtes
17	1	H	Non	Oui	Oui	Purs
18	8	F	Non	Oui	Oui	Mixtes
19	7	F	Non	Oui	Oui	Purs
20	47	H	Non	Non	Oui	Mixtes
21	4	H	ND	Oui	Non	Purs
22	29	F	ND	Oui	Oui	Mixtes

**ND** : non déterminée.

**Calculs purs** : calculs type Ic seulement.

**Calculs mixtes** : calculs type Ic mélangés avec d'autres types des calculs.

## Résultats et discussions

### I.1. Age

L'âge des patients variait de 7 mois à 66 ans, avec une moyenne de  $39,73 \pm 22,20$  ans. Les résultats montrent que 27,3% des 22 patients atteints d'HOP étaient âgés de moins de 30 ans, ceux âgés entre 30 et 50 ans représentaient 31,8%, ceux âgés entre 50 et 60 ans représentaient 18,2% et ceux de plus de 60 ans représentaient 22,7% (Figure 12).

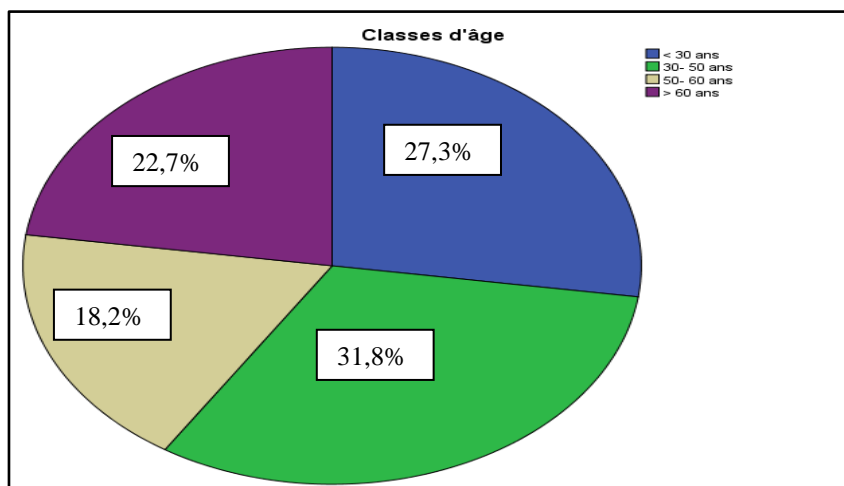


Figure 12. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des classes d'âge.

### I.2. Sexe

La répartition en fonction du sexe a mis en évidence une prédominance masculine avec 68,2%, contre 31,8% de sexe féminin (Figure 13), donnant un sex-ratio H /F de 2,14.

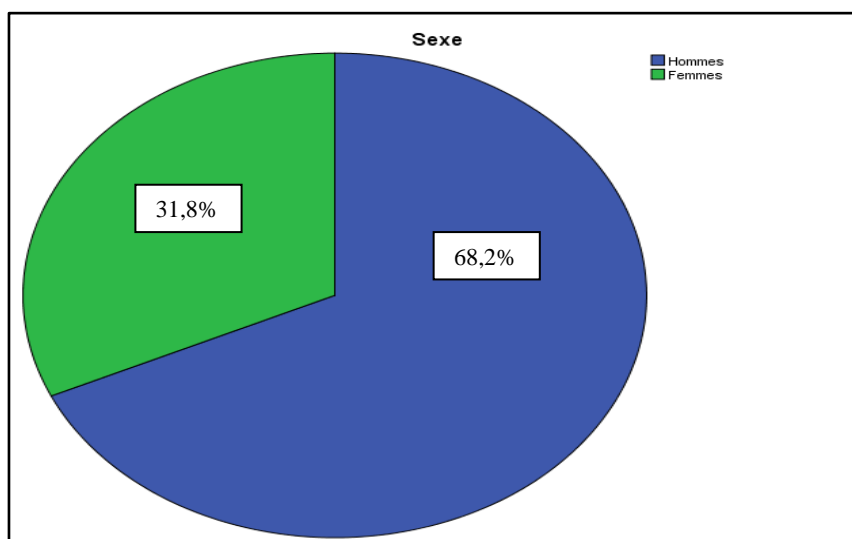


Figure 13. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction du sexe.

## Résultats et discussions

### I.3. Consanguinité

La figure 14 montre qu'il y a une histoire de consanguinité chez 23,5% des patients atteints d'HOP.

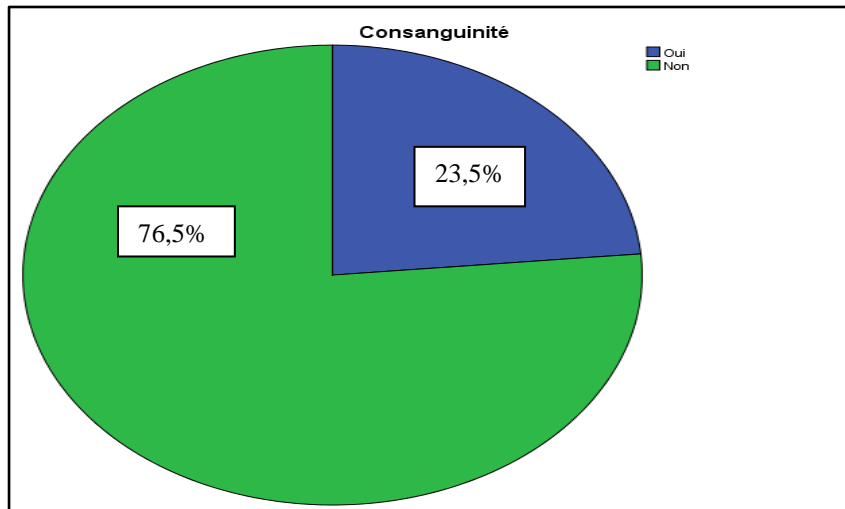


Figure 14. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la consanguinité.

### I.4. Antécédents familiaux

La figure 15 montre que 63,6% des patients possédaient des antécédents familiaux.

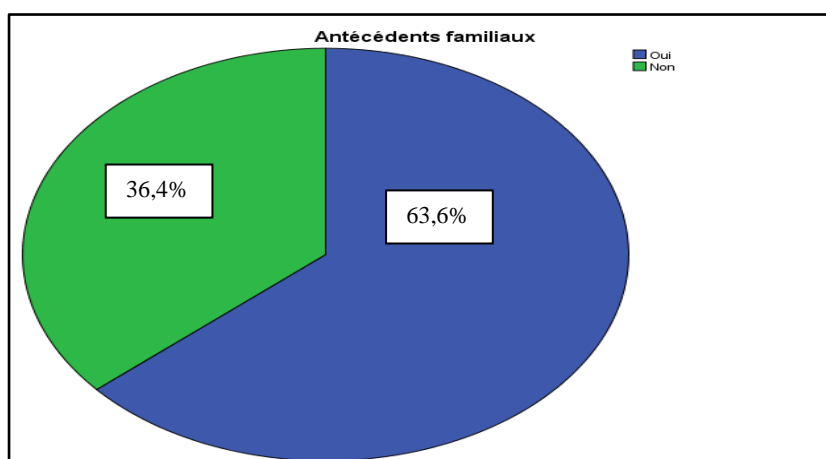


Figure 15. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction des antécédents familiaux.

### I.5. La récurrence

#### I.5.1. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la récurrence

La figure 16 montre qu'il y avait une récurrence chez 81,8% des patients atteints d'HOP.

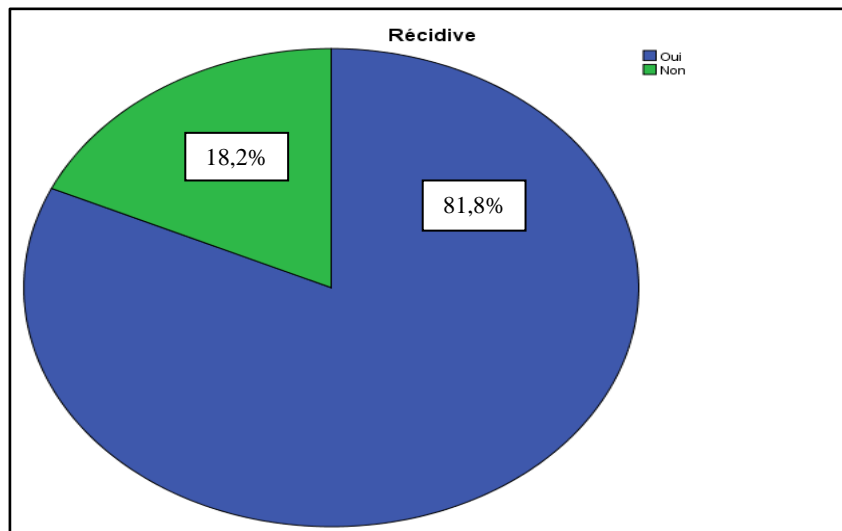


Figure 16. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction de la récurrence.

#### I.5.2. Répartition de la récurrence en fonction de l'âge

Tous les patients âgés de 30 à 50 ans avaient des récurrences et ceux de moins de 30 ans avaient un taux de 83,3% (Figure 17).

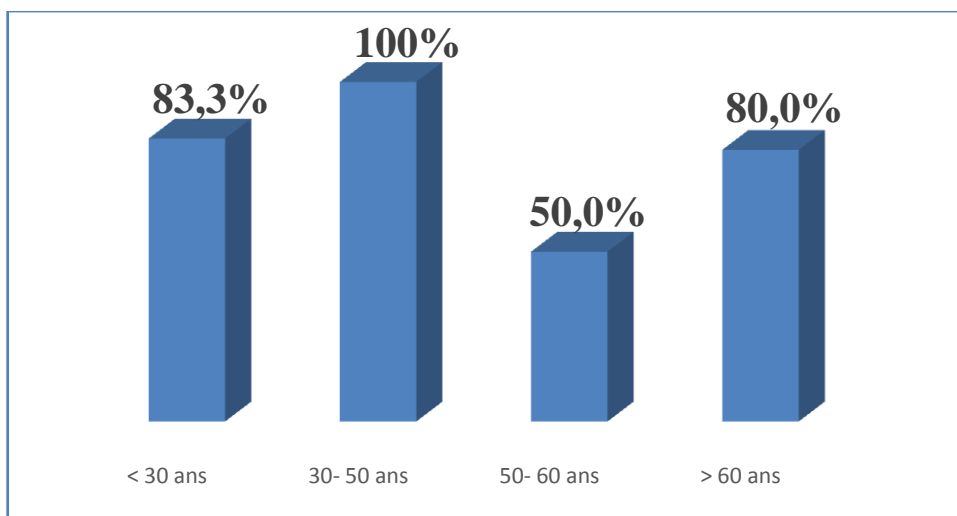


Figure 17. Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction de l'âge.

### I.5.3. Répartition de la récurrence en fonction du sexe

La figure 18 montre que les patients de sexe masculin avaient un taux de récurrence de 86,7%, et ceux de sexe féminin de 71,4%.

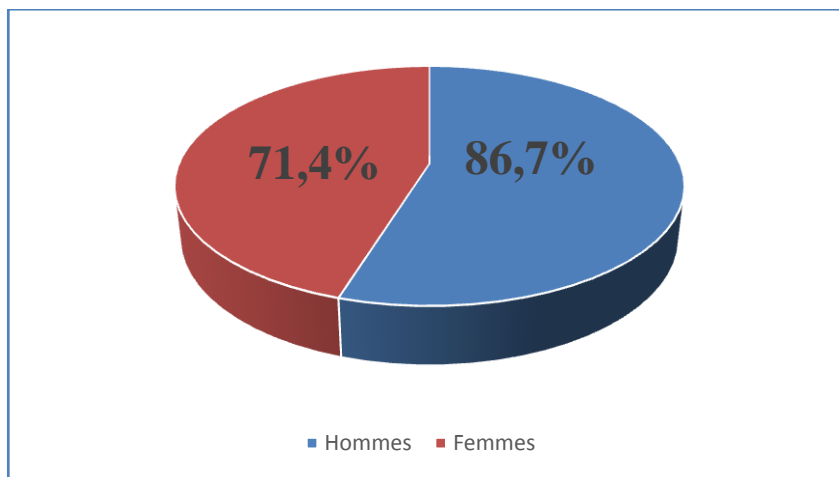


Figure 18. Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction du sexe.

### I.6. Composition des calculs

#### I.6.1. Composition des calculs (purs ou mixtes)

La figure 19 montre que 45,5% des calculs étaient purs (type Ic seulement) et 54,5% étaient mixtes, c'est-à-dire, mélangés à d'autres types de calculs.

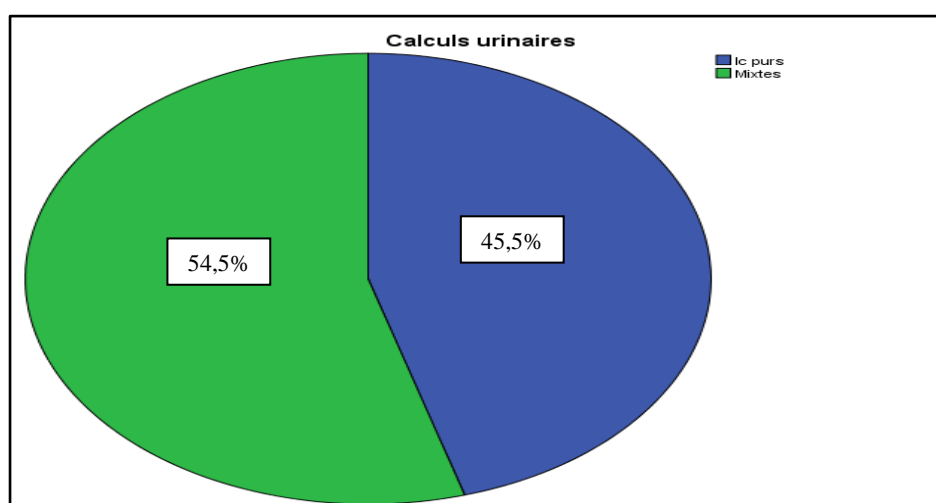


Figure 19. Répartition des calculs en fonction de la composition.

## Résultats et discussions

Les 12 calculs mixtes étaient en mélange avec un ou plusieurs des types suivants : Ia,Ib,IIa,IIb,IVa,IVb et IVc (Tableau 4).

Tableau 4. Types de calculs en mélange avec le type Ic.

N° calcul	Types en mélange avec le type Ic						
	Ia	Ib	IIa	IIb	IVa	IVb	IVc
1	×				×		
2	×						
3	×		×		×	×	
4			×				
5	×						
6			×				
7	×	×		×	×		×
8	×			×			
9	×						
10	×						
11		×		×	×		
12			×		×		

## Résultats et discussions

### I.6.2. Composition des calculs en fonction du sexe

La figure 20 montre qu'il y avait une légère prédominance masculine des calculs de type Ic purs avec un taux de 46,7% contre 42,9% chez les femmes, mais sans différence significative ( $p>0,05$ ).

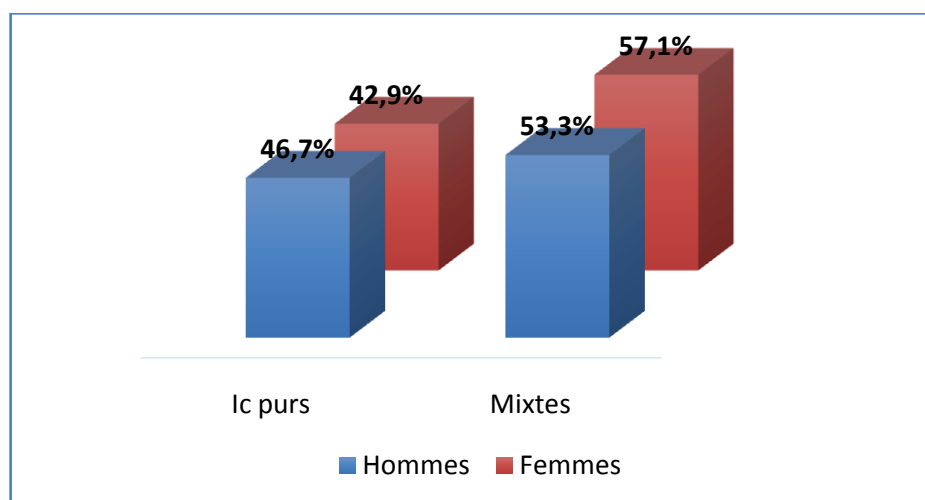


Figure 20. Composition des calculs en fonction du sexe ( $p>0,05$ ).

### I.6.3. Composition des calculs en fonction de l'âge

Il y avait une prédominance des calculs Ic purs dans la classe d'âge de 50-60 avec 75% ,suivi de la classe d'âge de moins de 30 ans avec 66,7%, puis celle de plus de 60 ans et enfin la classe de 30-50 ans avait la plus faible proportion de calculs Ic purs (14,3%) (Figure 21).

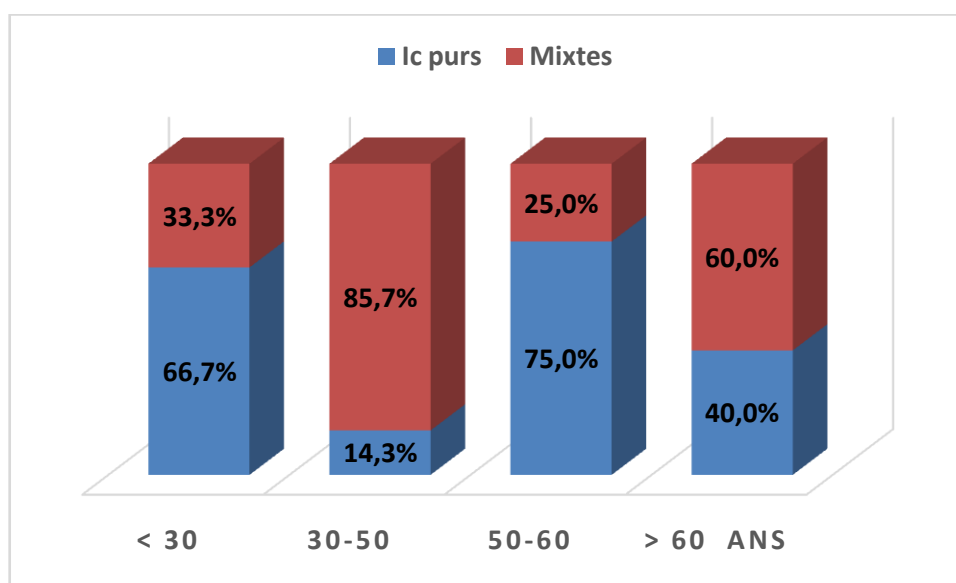


Figure 21. Composition des calculs en fonction de l'âge ( $p>0,05$ ).

### I.6.4. Composition des calculs en fonction de la récursive

Les patients qui avaient des récursives avaient tous des calculs mixtes, alors que ceux qui n'avaient pas eu de récursives avaient 66,7% de calculs mixtes (Figure 22).

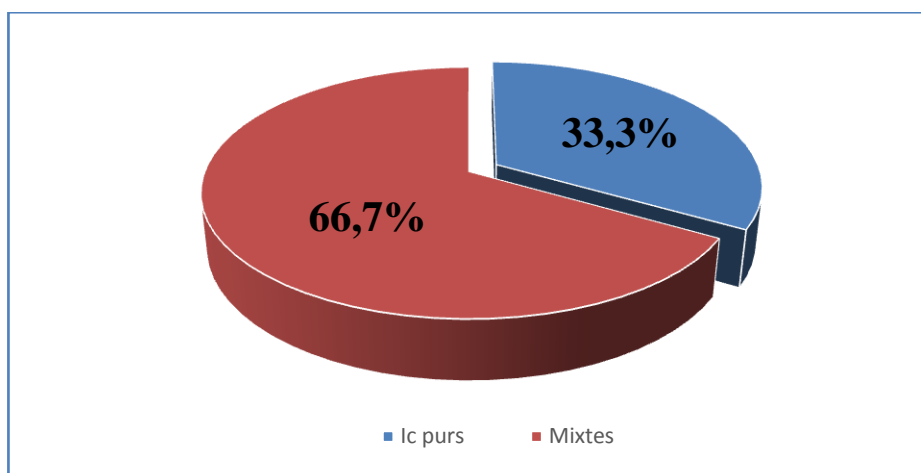


Figure 22. Répartition des calculs purs et mixtes chez les patients qui avaient des récursives (p=0,015).

## II- Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints d'HOP

### II-1 Etude morphologique des calculs

Le calcul qui caractérise l'HOP est de type Ic (Figure 23). Il est clair, de couleur crème, sa surface est lisse et bourgeonnée. La section montre une structure inorganisée, caractéristique de ce type.



Figure 23. Calcul de type Ic, Stéréomicroscope à la loupe (Abbassene, 2019).

## Résultats et discussions

### II-2 Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge

La figure 24 présente le spectre infrarouge d'un calcul de type I. Il est caractérisé par les pics indiqués par des flèches sur la figure ci-dessous.

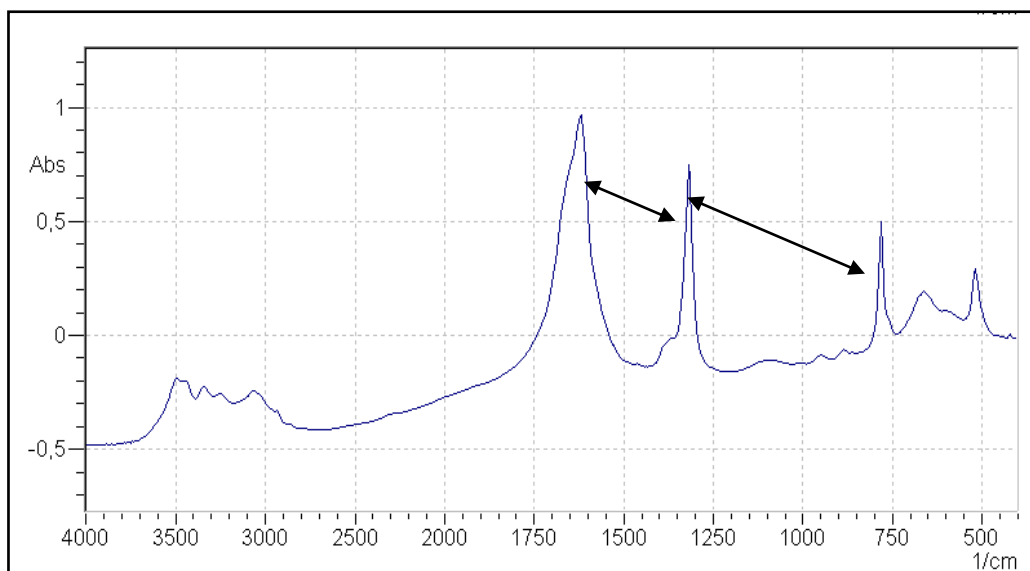


Figure 24. Spectre infrarouge d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).

### II-3 Étude de la cristallurie chez les patients atteints d'HOP

L'étude des cristalluries des patients atteints d'HOP a permis l'observation de cristaux caractéristiques de whewellite. Ils ont une forme ovoïdes, hématiformes, de taille variant de 5  $\mu\text{m}$  à 12,5  $\mu\text{m}$ , avec un point réfringent au milieu, et qui sont très fortement polarisants. Ces cristaux ont été observés à un pH variant de 5,2 à 7,8 (Figure25).

## Résultats et discussions

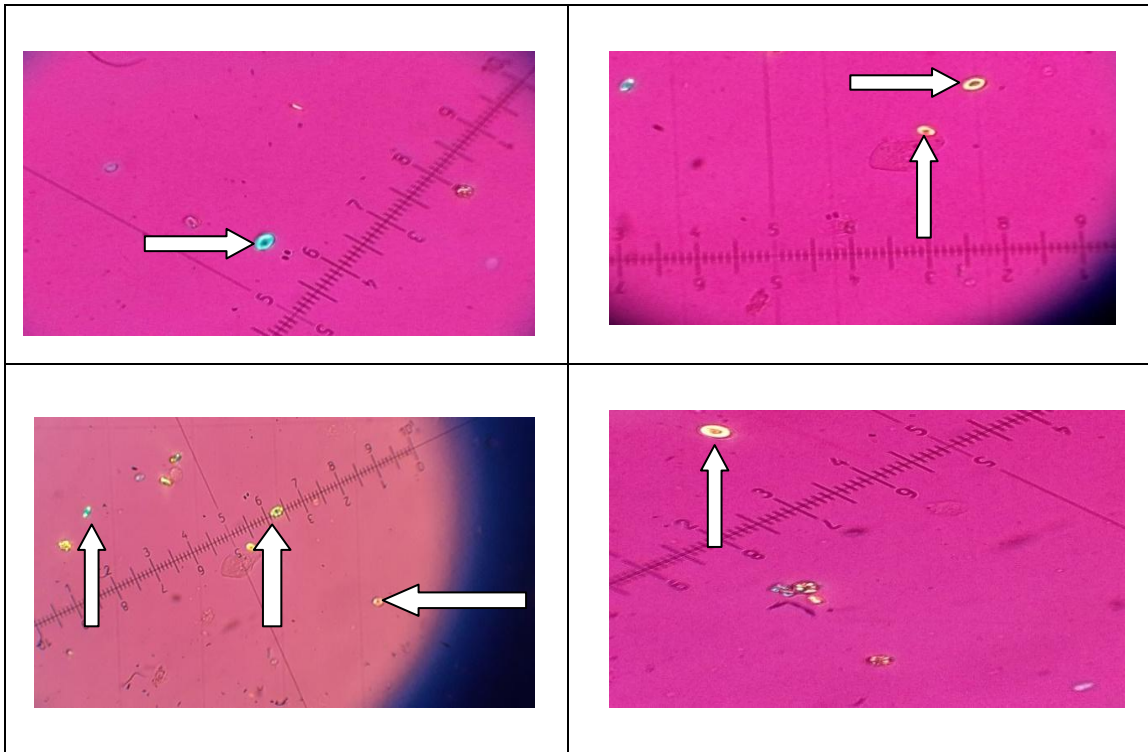


Figure 25. Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite).

### ❖ Discussion

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

### I. Etude épidémiologique

L'HOP est une affection relativement rare, puisque seulement une centaine d'observations sont rapportées dans la littérature. Son incidence en France est de 1/107 et elle est responsable de 1 % des insuffisances rénales en Europe (**Cochat, 1993 ; Kalifa et al, 1979**). Au Maroc, la fréquence de l'HOP est de 7,5% (**Conteh, 2014**). C'est une affection relativement rare en Europe, mais sensiblement plus élevée dans la population d'Afrique du Nord, où une mutation a été identifiée (**Daudon, Bader et al, 1993**). Elle est assez fréquente en Tunisie où elle représente 13,5% des étiologies de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant (**Kamoun, Zghal et al. 1997**). L'HOP représente la plus grave des maladies héréditaires lithogènes (**Milliner 2009, Cochat, Fargue et al. 2011**). La présente étude est la première en Algérie car la fréquence de cette maladie n'est pas connue.

#### I.1. Age

Dans notre série, l'âge variait entre 7mois et 66 ans, avec une moyenne de 39,37 ans. La littérature rapporte que l'HOP est essentiellement une maladie du jeune enfant (**Berbey et al, 2000**), même si quelques cas ne sont connus qu'à l'âge adulte (**Cochat et al, 2017**). L'âge d'apparition de la maladie est variable, allant de la période néonatale à l'âge adulte. Les premières manifestations surviennent habituellement avant l'âge de cinq ans (tableau 5) dans 50 % des cas et même au cours de la première année de vie chez 10 à 20 % des enfants atteints (**Aoussaf, 2014**). L'âge médian des premiers symptômes est de 5 à 6 ans. Il s'agit presque toujours de symptômes urinaires en rapport avec une pathologie lithiasique ; il peut aussi s'agir d'anomalies moins spécifiques exprimant l'atteinte tubulaire ou l'altération de la fonction rénale (**Cochat et Rumsby, 2013**).

L'HOP peut se révéler dans 10 à 20 % avant 1 an et dans 50 à 75 % avant 5 ans (**Bourquia et al, 1989**). En France, il a été rapporté que 40 % des patients atteints de cette maladie avaient 40 ans (**Cochat et al, 2017**). Une autre étude rapporte 6 cas, dont l'âge variait de 2 à 12 ans avec une moyenne de 6,5 ans (**Ait Ouamar et al, 1997**).

## Résultats et discussions

Dans notre étude, 9,1% des patients étaient âgés de moins d'un an, et 14% de moins de 5 ans, alors que 18,2% et 22,7% étaient âgés respectivement de 50-60 ans et de plus de 60 ans. Il faut remarquer que dans notre série, nous n'avons pas pu avoir l'âge d'apparition des premiers symptômes. L'âge donné ici est celui de l'expulsion ou l'extraction du calcul, qui a amené le patient par la suite, à se présenter au laboratoire «lithiases urinaire» de STEVA, afin de faire analyser son calcul. Chez les sujets adultes et âgés, il s'agit dans beaucoup de cas de récurrence, les premiers calculs expulsés ou extraits n'ayant pas été analysés.

Nous n'avons pas pu connaître le nombre d'épisodes lithiasiques ni leurs dates respectives, ni à quand remontait les premiers symptômes de cette affection (inconvenients des études rétrospectives). Ne pensons qu'il y'a un retard dans le diagnostic de cette maladie.

Tableau 5. Répartition des patients en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes de l'HOP (%).

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

N : nombre de cas de chaque étude

Cette répartition inhomogène dans les séries pour l'âge de révélation de la maladie pourrait s'expliquer par la petite taille des séries étudiées.

### I.2. Le sexe

Dans notre étude, l'HOP a concerné plus le sexe masculin, alors que la littérature rapporte qu'elle touche indifféremment les deux sexes (Ramadhane et al ,1982 ;Kuo et al, 1993 ;Kemper, 2005), puisqu'il s'agit d'une anomalie autosomique (non liée au sexe).

Certaines études rapportent une prédominance d'un sexe sur l'autre, comme l'étude d'Ait Ouamar et al, (1997), qui a rapporté un sex-ratio de 5/1 avec prédominance masculine (tableau 6).

## Résultats et discussions

Tableau 6. Répartition des patients atteints d'HOP en fonction du sexe.

Etude	Sex-ratio H/F	Prédominance
France (Cochât et al, 2013)	ND	Masculine
Tunisie (Kamoun et al, 1997)	1	Aucune
Mayo clinic	1	Aucune
Maroc (Bourquia, et al, 1989)	ND	Féminine
Maroc (Aoussaf, 2014)	1,11	masculine (légère)
Maroc (Ait Ouamar et al ,1997)	5	Masculine
Palestine (Abumwais, 2014)	0,63	Féminine (légère)
Notre étude	2,14	Masculine

**ND** : non déterminé

L'analyse des différentes séries montre une certaine variabilité de la prédominance d'un sexe sur l'autre, cependant une légère prédominance masculine est notée, ceci pourrait être incriminé aux petits effectifs des séries étudiées, ce qui est inévitable avec les maladies rares.

### I.3. Consanguinité

Comme toutes les maladies héréditaires récessives autosomiques, l'HOP est plus fréquente dans les groupes ethniques à consanguinité élevée.

L'étude française réalisée sur 78 cas d'HOP durant la période s'étalant de 1986 à 1996 par (Cochat et al, 1999) ont noté un fort taux de consanguinité chez les patients d'origine musulmane (76 %). La fréquence de la consanguinité dans les séries étudiées est très élevée, telle qu'en Palestine, avec 100% car tous les patients provenaient d'une même tribu (Tableau 7). Dans notre étude, le taux était 23,5%, il se rapproche plus de l'étude de Van Woerden aux Pays Bas (11%). On s'attendait à ce que la consanguinité des patients atteints d'HOP soit supérieure à celle de la population lithiasique générale. Or, il n'en est rien, puisque **ABBASSENE (2019)** rapporte un taux de consanguinité de 20,9% chez l'adulte lithiasique et de 24,5% chez l'enfant lithiasique. Nous ne pouvons pas expliquer la cause de ce résultat.

En France, on observe un taux élevé de consanguinité dans certaines populations d'immigrés (Tunisie, Maroc).

## Résultats et discussions

Tableau 7. Fréquence de la consanguinité chez les patients atteint d'HOP

Pays	Nombre de patient	Taux de consanguinité %
France ( <b>Gagnadoux et al, 2001</b> )	26	61,53
France ( <b>Cochat et al, 2013</b> )	78	76
Tunisie ( <b>Kamoun et al, 1997</b> )	4	75
Pays Bas ( <b>Van Woerden et al, 2004</b> )	44	11
Maroc ( <b>Aoussaf, 2014</b> )	19	42,1
Palestine ( <b>Abumwais, 2014</b> )	18	100
<b>Notre étude</b>	22	23,5

### I.4. Antécédents familiaux

Le caractère familial de la maladie lithiasique est rapporté dans plusieurs séries ; il est retrouvé chez 2 patients sur 6 dans la série d'**Ait Ouamar et al, (1997)** ; (**Kamoun et al, (1996)** pour sa part la retrouve dans 2 cas sur 4. Dans d'autres études, il a été rapporté des antécédents familiaux avec des taux de 36,8% (**Aoussaf, 2014**) et de 37% **Cochat et al (1999)**. A Jenine en Palestine, une étude réalisée sur 18 enfants atteints d'HOP et provenant d'une même tribu, a montré qu'il y avait 2 à 3 membres de la famille qui étaient également touchés (**Abumwais, 2014**). Les antécédents familiaux étaient présents chez 63,6% des patients de notre série.

Durant notre étude, nous avons trouvé le cas de deux sœurs atteintes d'HOP, dont le père est hétérozygote, ayant connu des épisodes lithiasiques et la mère hétérozygote asymptomatique. Deux (2) de leurs enfants sur cinq (5) sont atteints d'HOP, soit une proportion de 40%. L'HOP est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, un quart des enfants issus de parents hétérozygotes sont touchés par cette maladie.

Les analyses des calculs urinaires du père ont montré qu'il avait une hyperoxalurie intermittente (calcul de type Ia), et une infection urinaire (calcul type IVc). L'étude de la cristallurie du père a montré des cristaux de whew, de wed, d'urate d'ammonium et des granulations d'urates amorphes complexes (UAC).

### I.5. Récidive

L'HOP, du fait de son caractère génétique, est une anomalie permanente, donc fortement récidivante. Il y' avait une récidive chez 81,8% des patients de notre série. En Palestine, une étude portant sur 14 enfants atteints d'HOP rapporte un taux de mortalité de 61,1%. Les décès étaient survenus soit au cours de traitement par dialyse, soit au cours d'opérations de transplantation hépatique ou hépato-rénales (**Abumwais, 2014**).

### I.6. Compositions des calculs (purs ou mixtes)

Plusieurs types de calculs existent, les plus fréquents sont ceux d'oxalate de calcium. Connaitre la composition d'un calcul est essentiel ; cela influence non seulement le traitement de lithiase, mais également le risque de récidive et la prise en charge des patients à long terme.

Nous avons trouvé 45,5% de patients ayant des calculs purs, ce qui montre qu'ils sont atteints seulement l'HOP. **Daudon** et al (2004) rapportent que les calculs Ic sont composés à plus de 95% d'oxalate de calcium (CaOx) monohydraté. Chez les autres patients qui ont des calculs mixtes (56,5%), il y a existence d'autres anomalies métaboliques. Ainsi, le type Iia (wed) et Iib (wed+whe) montre que le patient souffre d'une hypercalciurie intermittente. Le type IVa (Carbapatite) montre que le patient souffre en plus de l'HOP, d'une infection urinaire, une hyperparathyroïdie primaire, une hypercalciurie ou une anomalie de l'acidification urinaire ou encore d'une acidose tubulaire secondaire.

Le type IVb (Carbapatite + Struvite), montre que le patient souffre en plus d'une infection urinaire, d'une hyperparathyroïdie primaire avec alcalinisation. Enfin, le type IVc témoigne d'une infection urinaire à germes uréasiques (**Daudon et al, 1993**).

#### I.6.1. Répartition des calculs (purs ou mixtes) en fonction de l'âge des patients

La proportion des patients qui avaient des calculs Ic purs variait entre 14,3% à 75% chez les patients de moins de 60 ans et était de 75% chez les patients âgés entre 50 et 60 ans. Normalement quel que soit l'âge du patient atteint d'HOP, le calcul est à 95% constitué d'oxalate de calcium monohydraté (hypercalciurie, hyperparathoïdie,...) (**Daudon et al, 2004**). Les 5% du calcul constitués de divers autres composés, révèlent d'autres anomalies biochimiques ou d'autres états pathologiques (telle que l'infection urinaire).

### I.6.2. Répartition des calculs (purs ou mixtes) en fonction du sexe des patients

Les patients du sexe masculins avaient 46,7% de calculs de type Ic purs et ceux de sexe féminin 42,9%. Cette différence n'est pas significative ( $p>0,05$ ). Rappelons que la lithiase urinaire touche plus l'homme que la femme, pour des causes hormonales (Ait Ouamar *et al*, 1997 ;Cochat *et al*, 2013; Aoussaf, 2014).

## II- Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints d'HOP

### II-1 Etude morphologique du calcul

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

### II-2 Etude par spectrophotométrie infrarouge

Pour être fiable, l'identification des composants du calcul doit être effectuée selon une méthode physique (spectrophotométrie infrarouge). L'interprétation des spectres infrarouge repose généralement sur le repérage de pics d'absorption et sur la présence d'épaulements présents sur les côtés d'un pic (Daudon *et al*, 2012).

La figure 26 montre un spectre whew de référence caractérisé par la présence des pics d'absorption notamment à 1619  $\text{cm}^{-1}$ , à 1316  $\text{cm}^{-1}$  et à 781  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres obtenus notamment avec les calculs de type Ic purs avaient des pics identiques.

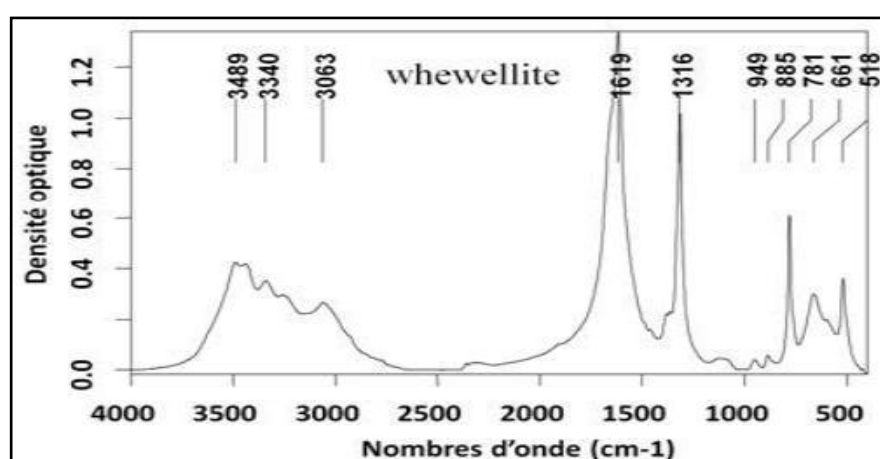


Figure 26. Spectre infrarouge référentielle d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) (Daudon *et al*, 2012).

### II-3 Etude de la cristallurie

- **Cristaux d'Oxalate de calcium monohydraté ou whewellite (whew)**

La cristallisation oxalocalcique est la forme de cristallurie la plus fréquente dans les urines humaines. Cela tient à la très faible solubilité de l'oxalate de calcium et au fait que la plupart des urines sont ainsi sursaturées, à des degrés divers, vis-à-vis de cette espèce moléculaire (**Daudon, 2013**).

Chez les patients présentant une abondante cristallurie composée exclusivement de whewe, ce profil suggère une sursaturation oxalocalcique importante, avec un calcium urinaire faible, donc une oxalurie très élevée, ce qui doit conduire à rechercher systématiquement une hyperoxalurie primaire (Tableau VI). Le nombre de cristaux de whew au-dessus duquel ce diagnostic a toujours été confirmé jusqu'à présent est de 200/mm<sup>3</sup>, mais la recherche de cette pathologie particulièrement délétère pour le rein doit être envisagée pour des quantités de cristaux de whew moins élevées (par exemple 20 cristaux/mm<sup>3</sup>), tout particulièrement lorsque la wed est absente et qu'aucune autre cause d'hyperoxalurie ne peut être envisagée (**Doremus et al, 1978 ;TomazicetNancollas, 1979**). Nous n'avons pas pu mesurer le volume cristallin global des cristaux de whew, pour des raisons techniques.

# Conclusion

## Conclusion

Cette étude a permis de dresser un premier constat sur l'hyperoxalurie primitive (HOP), une maladie génétique à transmission autosomique récessive, au niveau de l'ouest Algérien. Cette pathologie est la conséquence d'un déficit en une enzyme normalement produite au niveau des peroxysomes hépatocytaires, l'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGXT).

Notre étude rétrospective réalisée sur 22 patients atteints d'HOP a montré une prévalence de cette maladie estimée à 1,11% des lithiases en général. Il y avait une prédominance masculine, avec un sex-ratio H/F de 2,14 alors que cette pathologie touche indifféremment les deux sexes, puisqu'il s'agit d'une anomalie génétique autosomique. L'âge moyen était de 39,73 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 30 à 50 ans, alors que la littérature rapporte que l'HOP est essentiellement une maladie du jeune enfant. Un retard dans le diagnostic serait à l'origine de cette différence.

Le taux de consanguinité était de 18,2%, taux très faible et inférieur à celui d'autres études. La fréquence des antécédents familiaux était de 63,6%. La récurrence a concerné 81,8% des patients et était plus fréquente chez l'homme et les sujets âgés de 30 à 50 ans. L'analyse morphologique des calculs a montré le type Ic, caractéristique de l'HOP. L'analyse des calculs de type Ic par infrarouge permet de confirmer la composition chimique cristalline, a généré un spectre caractéristique de la whewellite, avec des pics d'absorption précis, notamment à  $1619\text{ cm}^{-1}$ , à  $1316\text{ cm}^{-1}$  et à  $718\text{ cm}^{-1}$ . Il y avait 45,5% de calculs purs, c'est-à-dire composés seulement de type Ic, avec une prédominance chez le sexe masculin et il y avait 54,5% de calculs mixtes. L'étude des cristallinités de ces patients a permis l'observation de cristaux caractéristiques de whewellite : formes ovoïdes, hématiformes, de taille variant de  $5\mu\text{m}$  à  $12,5\mu\text{m}$ , avec un point réfringent au milieu, et très fortement polarisants.

L'HOP1 est une maladie grave et son traitement médical nécessite un remplacement hépato-rénal, coûteux et astreignant. En l'absence d'autres moyens et techniques de diagnostic dans notre pays, l'analyse morphologique du calcul, l'étude de la cristallinité et l'analyse des lithiases par spectrophotométrie infrarouge représentent une étape essentielle de l'approche diagnostique de cette pathologie.

Les techniques de biologie moléculaire (le dosage enzymologique et l'étude génétique) permettant de cibler les mutations touchant le gène *AGXT*, devenues accessibles dans les pays

# Conclusion

---

développés, ont l'avantage d'être non invasives pour le malade. Elles permettent surtout d'affirmer le diagnostic prénatal d'HOP et d'apporter un conseil génétique dans les familles à risque.

Sachant que cette mutation existe dans notre pays, nous souhaitons que ces techniques de biologie moléculaire puissent être disponibles dans nos laboratoires dans un proche avenir.

# **Référence Bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- Ait Ouamar H, Chabraoui L, Belhadj M et al., (1997).** Hyperoxalurie primitive type I à propos de 6 cas Médecine du Maghreb .
- Ait Ouamar H., Hssissen L., Chkirate B., Jabourik F., Chabraoui L., Rouichi A., Bentahila A, Belhadj M, (1999).** Hyperoxalurie primitive type I à propos de 6 cas. Médecine du Maghreb.
- Al-Qabandi AA-EaW, (2015).** Primary Hyperoxalurias in Kuwaiti Arab Children: A 9-year Experience. Int J Pediatr Neonat Care 1.
- Amoroso A, Pirulli D, Florian F, Puzzer D, Boniotto M, Crovella S, et al, (2001).** AGXT gene mutations and their influence on clinical heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 12(10):2072-9.
- Aoussef M, (2014).** Hyperoxalurie primaire type 1 à propos de 19 cas. Theses Université ;P :34 44 45.
- Archer HE, Dormer AE, Scowen EF, Watts RW, (1957).** Primary hyperoxaluria. Lancet; 273(6990):320-2.
- Asper R,(1984).** Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis,Urol. Res; 12 :1 - 5.
- Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Melone F, Travaglini F, Carini M, Rizzo M, (2007).** Epidemiology and risk factors in urolithiasis. Urol.Int. 79 Suppl 1:3-7.
- Belhaj R, Hayder N, Gargueh T, Zorguati M, Marrakchi O, Abdelhak S, et al., (2011).** [Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria type 1: Tunisian study about 15 cases]. Pathol Biol (Paris); 59(4):e97-102.
- Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, et al., (2010).** Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. American journal of human genetics ;87(3):392-9.
- Berbey F, Joly D, Rien P et al., (2000).** Medical treatment of cystinuria critical reappraisal of long-term results, J.Urol; 163:1419-1423.
- Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al., (2010).** Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons; 10(11):2493-501.
- Bhasin B, Urekli HM, Atta MG, (2015).** Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. World journal of nephrology; 4(2):235-44.

## Références bibliographiques

---

- Boistelle R, (1985).** Concepts de la cristallisation en solution. Actual Nephrol NeckerHosp ; 15:159-202.
- Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A, (1999).** Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney.Int.* 55:2397-2406.
- Bourquia A, Jabrane A, Ramdani B, Zaid D, (1989).** Hyperoxalurie héréditaire à propos de 4 familles marocaines. *Rev de Péd. T XXV*,:398-407.
- Bouzidi H, Lacour B, Daudon M, (2013).** Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine: du Brenna I, Dogliotti E, Terranegra A, Raspini B, Soldati L. Nephrolithiasis: nutrition as cause or therapeutic tool. *J Transl.Med* 11:178.
- Brenner B and Rector JRF, (2008).** Nephrolithiasis. In: Brenner and Rector's: The Kidney. Philadelphia (PA): Saunders, 1299-1349.
- Cellini B, Bertoldi M, Montioli R, Paiardini A, Borri Voltattorni C, (2007).** Human wild-type alanine:glyoxylate aminotransferase and its naturally occurring G82E variant: functional properties and physiological implications. *The Biochemical journal*; 408(1):39-50.
- Cellini B, Lorenzetto A, Montioli R, Oppici E, Voltattorni CB, (2010).** Human liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase: Different stability under chemical stress of the major allele, the minor allele, and its pathogenic G170R variant. *Biochimie*; 92(12):1801-11.
- Chamberlain J, (1979).** The principles of interferometric spectroscopy, Ed. Wiley.
- Champy CM, Rouprêt M, (2014).** Lithiase urinaire : prise en charge en urologie. EMC - Traité de Médecine Akos; 9(3):1-9 [Article 5-0691].
- Cochat P et al., (2011).** Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther*, 7(4): p. 249-259
- Cochat P, (1993).** Hyperoxalurie primitive type I. *Progrès en néphrologie*, 1ère édition ; 55(6):2533-47.
- Cochat P, Cheyssac É, Sellier L, Anne L, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J, Acquaviva-Bourdain C, (2017).** L'hyperoxalurie primitive, aujourd'hui et demain,*Bull. Acad. Natle Méd.*, 201, nos 7-8-9, 1361-1375.
- Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N.** Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Societe de Nephrologie and the Societe de Nephrologie Pediatrique.
- Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J, (2011).** [Primary hyperoxaluria]. *Nephrologie & thérapeutique*; 7(4):249-59.

## Références bibliographiques

---

- Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M et al., (2012).** Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 27(5):1729-36.
- Cochat P, Koch Nogueira P , Mahmoud M, Jamieson N et al., (1999).** Primary oxaluria in infants ( EBA) : medical , ethical , and economic issues *J pediatric*; 135 : 746-50
- Cochat P, Koch-Nogueira PC, Mahmoud MA, et al., (1999).** Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical and economic issues. *J Pediatr*; 135:746–50.
- Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland MO, (2006).** Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol*; 21(8):1075-81.
- Cochat P, Rumsby G, (2013).** Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*; 369: 649-58.
- Coe FL, Parks JH, Moore ES, (1979).** Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 300:337-340.
- Conteh B, (2014).** Néphrocalcinose et lithiase urinaire chez l'enfant: l'expérience de l'hôpital d'enfants de Rabat.
- Coulter-Mackie MB, Applegarth D, Toone JR, Henderson H, (2004).** The major allele of the alanine:glyoxylate aminotransferase gene: seven novel mutations causing primary hyperoxaluria type 1. *Molecular genetics and metabolism*; 82(1):64-8.
- Cramer SD, Ferree PM, Lin K, Milliner DS, Holmes RP, (1999).** The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. *Human molecular genetics*; 8(11):2063-9.
- Curhan GC, (2007).** Epidemiology of stone disease. *Urol.Clin North Am* 34:287-293.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, (1993).** A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328:833-838.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, (1997).** Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc.Nephrol.* 8:1568-1573.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ, (1997).** Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann.Intern.Med* 126:497-504.

## Références bibliographiques

---

- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ, (2001).** Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney.Int.* 59:2290-2298.
- Danpure C, Jennings P, and Watts R.E, (1987).** Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity. *The Lancet*; 329(8528): p. 289-291.
- Danpure CJ, (2001).** Primary hyperoxaluria. In: Scriver CR BA, Sly, W.S., Valle, D., Childs, B., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., editor. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; p. 3323–67.
- Danpure CJ, (2005).** Molecular etiology of primary hyperoxaluria type 1: new directions for treatment. *Am J Nephrol*; 25(3):303-10.
- Daudon M, Cohen-solal F, Lacour B, Jungers P, (2003).** Lithiases et anomalies des voies urinaires : la composition des calculs est-elle indépendante de l'anomalie anatomique?. *Prog Urol* ; 13- 6 : 1320-1329.
- Daudon M, (2006).** Epidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Annales d'urologie* 2005 ; 39 :209-31.(4) H Fekak, A Sahnoun, R Rabii et coll. La lithiase urinaire : étude spectrophotométrique infrarouge (à propos de 80 cas). *J Maroc Urol*; 1:17-20.
- Daudon M, (2007).** Pourquoi et Comment Analyser un Calcul Urinaire? *Progrès en urologie. Formation médicale continue* ; 17(4): p. 2-6.
- Daudon M, Bader C and Jungers P, (1993).** Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microscopy International*, 7(3): p. 1081-1106.
- Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diouf B, Angwafoo F et al., (2004).** Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés, *Prog.Urol* ; 14 : 1151 - 1161.
- Daudon M, Doré J, Jungers P, Lacour B, (2004).** Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach, *Urol. Res.*; 32 : 241 - 247.
- Daudon M, Jungers P, (2004).** Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiology*; 98(2):p31-6.
- Daudon M, Jungers P, (2004).** Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol*; 98:31-36.
- Daudon M, Jungers P, Bazin D, (2008).** Peculiar morphology of stones in primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*; 359(1):100-2.

## Références bibliographiques

---

**Daudon M, Traxer O, Jungers P, (2012).** Lithiase Urinaire. Paris: Lavoisier. de La Gueronniere V, Le Bellego L, Jimenez IB, Dohein O, Tack I, Daudon M. (2011) Increasing water intake by 2 liters reduces crystallization risk indexes in healthy subjects. Arch Ital Urol Androl. 83:43-50.

**Daudon M, Traxer.O, Lechevallier.E, Saussine C, (2008).** La lithogénèse. Prog Urol;18 : 815-27.diagnostic à la prise en charge thérapeutique. Ann. Biol. Clin. 2007; 65:585-92.

**Daudon M. and Reveillaud R, (1987).** Principales méthodes d'étude de la composition et de la structure des calculs urinaires. La Presse médicale ; 16(13): p. 627-631.

**Daudon M., Protat MF., Reveillaud RJ, (2000).** Analyse des calculs par L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs dans le diagnostic étiologique d'une lithiase urinaire de l'enfant. Archives de Pédiatrie ; 7(8): p. 855-865.

Daudon.M, Traxer O, Lechevalier E, Saussine.C, Épidémiologie des lithiases urinaires, Prog. Urol. 2008 ; 18 : 802 - 814.

**Djelloul Z, Djelloul A, Bedjaoui A, Kaid-omar Z, Attar A, Daudon M, Addou A, (2006).** Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien : étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients, Prog. Urol. ; 16 : 328 - 335.

**Doré B, (2004).** Les lithiases rénales, Ed springer, paris.

**Doremus RH, Teich S, Silis PX, (1978).** Crystallization of calcium oxalate from synthetic . urine Invest Urol;15:469–72

Doremus RH, Teich S, Silis PX, (1978). Crystallization of calcium oxalate from synthetic urine. Invest Urol;15:469–72.

**Essendoubi M, (2007).** Docteur de l'université de Reims Champagne-Ardenne, Identification et typage par  $\mu$  spectroscopie IRTF des levures du genre *Candida* d'origine clinique.

**Evan A.P, Lingeman J.E, Coe F.L, Parks, J.H, Bledsoe S.B, Shao Y, Sommer AJ, Paterson R.F, Kuo R.L, Grynpas M, (2003).** Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), p. 607-616.

**Ferrari P, Piazza R, Ghidini N, Bisi M, Galizia G, Ferrari G, (2007).** Lithiasis and risk factors. Urol.Int. 79 Suppl 1:8-15.

**Finkelstein VA, Goldfarb DS, (2006).** Strategies for preventing calcium oxalate stones. CMAJ : Canadian Medical Association journal, 174:1407–1409.

## Références bibliographiques

---

- Frishberg Y, Rinat C, Shalata A, Khatib I, Feinstein S, Becker-Cohen R et al., (2005).** Intra-familial clinical heterogeneity: absence of genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1 in Israel. *Am J Nephrol*; 25(3):269-75.
- Gagnadoux MF, Lacaille F, Niaudet P, Revillon Y, Jouvét P, Jan D, et al., (2001).** Longterm results of liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*; 16:946–50.
- Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D, Churchill DN, (1992).** The natural history of asymptomatic urolithiasis; 147 : 319-21=[23] JP. Calestroupat, T. Djelouat, P. Costa. Manifestations cliniques de la lithiase urinaire .urologie.18-104-A-30.
- Griffiths P.R, Haseth J.A, (1986).** Fourier transform infrared spectroscopy in chemical analysis: a series of monographs on analytical chemistry and its applications. Ed. Wiley; 38.
- Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, et al., (2010).** Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*; 77(5):443-9.
- Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P, (2011).** Primary hyperoxaluria. *International journal of nephrology*; 864580.
- Harrache D, Mesri Z, Addou A, Semmoud A, Lacour B, Daudon M, (1997).** Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, *L'Eurobiologiste* ; 31 : 69 - 74.
- Herschel W. and Dreyer J.L.E, (1912).** The Scientific Papers of Sir William Herschel, Royal Society and Royal Astronomical Society, London.
- Hoppe B and Milliner D, (2008).** Urolithiasis in childhood. Elsevier/WB Saunders; 499–525.
- Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, Fryer P, Jennings PR, Blau N, et al., (1997).** A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*; 29(1):36-44.
- Hughes J, Norman RW, (1992).** Diet and calcium stones. *CMAJ*. 146:137-143.
- Jamal Qasem Abumwais, (2014).** Characteristics and outcome of Primary Hyperoxaluria Type 1 Patients In Jenin District, Palestine *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedicine and Biomedical Sciences*; 6 (3): 118-124.

## Références bibliographiques

---

**Johnson C.M, Wilson D.M, O'Fallon W.M, Malek R.S, Kurland A.T, (1979).** Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota, *Kidney Int.*; 16: 624 – 631.

**Johnson SA, Rumsby G, Cregeen D, Hulton SA, (2002).** Primary hyperoxaluria type 2 in children. *Pediatr Nephrol*; 17(8):597-601.

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

**Jungers P, Daudon M, (1990).** Epidemiology of the kidney stones, *Presse Méd* ; 19: 1655 - 1657.

**Kalifa G, Dossans B, Gagnadoux F.M, (1979).** Aspects radiologiques de l'oxalose. *J. Radiologie*; 60 (1) : 45-49.

**Kamoun A, Benmoussa F, Benmaiz H, Lakhoua R, (1996).** Les formes infantiles de l' HOP I – a propos de 4 cas *Arch. Pediatr*; 3 : 997-1000

**Kamoun A, Hammo A, Chaouachi S, Bellagha I, Lakhoua R, (1995).** Les signes radiologiques de l'HOP I *Annales de radiologie* ; 38, 7-8 : 440-46

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

**Kemper MJ, (2005).** The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type I. *Urol Res*; 33:376–9.

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

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

**Kuo J, Word DC, Spritz RA, (1993).** Fluorescence in situ hybridization mapping of 25 markers on distal human chromosome 2 q surrounding the human waardenburg syndrome , type 1 (WSI) locus ( PAX 3 gene) , *Genomics* 16 : 173-179.

**Lage MD, Pittman AM, Roncador A, Cellini B, Tucker CL, (2014).** Allele-specific characterization of alanine: glyoxylate aminotransferase variants associated with primary hyperoxaluria ;9(4):e 94338.

**Lecomte J, (1948).** Le rayonnement infrarouge, Ed. Gauthier-Villar.

## Références bibliographiques

---

- Leonetti F, Dussol B, Berthezene P, Thirion X, Berland Y, (1998).** Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol.Dial.Transplant.* 13:617-622.
- Leumann E, Hoppe B, (2001).** The primary hyperoxalurias. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 12(9):1986-93.
- Lorenzo V, Alvarez A, Torres A, Torregrosa V, Hernandez D, Salido E, (2006).** Presentation and role of transplantation in adult patients with type 1 primary hyperoxaluria and the I244T AGXT mutation: Single-center experience. *Kidney Int*; 70(6):1115-9.
- Lorenzo V, Torres A, Salido E, (2014).** Primary hyperoxaluria. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*; 34(3):398-412.
- Lumb MJ, Danpure CJ, (2000).** Functional synergism between the most common polymorphism in human alanine:glyoxylate aminotransferase and four of the most common disease-causing mutations. *The Journal of biological chemistry*; 275(46):36415-22.
- Malakoutian T, Asgari M, Houshmand M, Mohammadi R, Aryani O, Mohammadi Pargoo E, et al., (2011).** Recurrence of primary hyperoxaluria after kidney transplantation. *Iranian journal of kidney diseases*; 5(6):429-33.
- Marickar YM, Vijay A, (2009).** Female stone disease: the changing trend. *Urol.Res.* 37:337-340.
- Matlag B.R, Williams J.C, Kim S.C, Kuo R.L, Evan A.P, Bledsoe S.B, Coe F.L, Munch L.C, Lingeman J.E, (2006).** Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *The Journal of urology*; 175(5), p. 1720-1724 .
- Matlga B.R, Coe F.L, Evan A.P, Lingeman J.E, (2007).** The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *The Journal of urology*; 177(1), p. 31-38.
- Millan MT, Berquist WE, So SK, Sarwal MM, Wayman KI, Cox KL, et al., (2003).** One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation* ; 76(10):1458-63.
- Milliner D.S, (2009).** Urolithiasis, in *Pediatric Nephrology.* S pringer. p. 1405-1430.
- Milliner DS, (2005).** The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* ; 25(2):154-60.
- Moe O.W, (2006).** *Kidney stones: pathophysiology and medical management.* The Lancet;

## Références bibliographiques

---

367 (9507): p. 333-344.

**Montioli R, Dindo M, Giorgetti A, Piccoli S, Cellini B, Voltattorni CB, (2014).** A comprehensive picture of the mutations associated with aromatic amino acid decarboxylase deficiency: from molecular mechanisms to therapy implications. *Human molecular genetics*; 23(20):5429-40.

**Montioli R, Fargue S, Lewin J, Zamparelli C, Danpure CJ, Borri Voltattorni C, et al., (2012).** The N-terminal extension is essential for the formation of the active dimeric structure of liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase. *The international journal of biochemistry & cell biology*; 44(3):536-46.

**Nagara M, Tiar A, Ben Halim N, Ben Rhouma F, Messaoud O, Bouyacoub Y, et al., (2013).** Mutation spectrum of primary hyperoxaluria type 1 in Tunisia: implication for diagnosis in North Africa. *Gene*; 527 (1):316-20.

**Nakada S.Y, Penniston K.L, (2008).** practical approach to metabolic evaluation and treatment of the recurrent stone patient. *WMJ*, 1072; 91-100. Ilo. Crystallization inhibitors in pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urologia internationalis* 2004;72-1:6-10.

*Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1995;10 Suppl 8:3-7.

**Nishiyama K, Berstein G, Oda T, Ichiyama A, (1990).** Cloning and nucleotide sequence of DNA encoding human liver serine-pyruvate aminotransferase. *European journal of biochemistry / FEBS*; 194(1):9-18.

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

**Oppici E, Fargue S, Reid ES, Mills PB, Clayton PT, Danpure CJ, et al., (2015).** Pyridoxamine and pyridoxal are more effective than pyridoxine in rescuing folding-defective variants of human alanine:glyoxylate aminotransferase causing primary hyperoxaluria type I. *Human molecular genetics*; 24(19):5500-11.

**Oppici E, Montioli R, Cellini B, (2015).** Liver peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with Primary Hyperoxaluria Type I: An overview. *Biochimica et biophysica acta* ; 1854 (9):1212-9.

**Oppici E, Montioli R, Dindo M, Maccari L, Porcari V, Lorenzetto A, et al., (2015).** The Chaperoning Activity of Amino-oxyacetic Acid on Folding-Defective Variants of Human

## Références bibliographiques

---

Alanine:Glyoxylate Aminotransferase Causing Primary Hyperoxaluria Type I. ACS chemical biology ;10(10):2227-36.

**Perlemuter L, Waligora J, (1987).** Vessie chez l'homme : Anatomie descriptive et rapports : p ; 17-86. Cahiers d'anatomie 3ème édition.

**Pey AL, (2013).** Protein homeostasis disorders of key enzymes of amino acids metabolism: mutation-induced protein kinetic destabilization and new therapeutic strategies. Amino acids; 45(6):1331-41.

**Pey AL, Salido E, Sanchez-Ruiz JM, (2011).** Role of low native state kinetic stability and interaction of partially unfolded states with molecular chaperones in the mitochondrial protein mistargeting associated with primary hyperoxaluria. Amino acids; 41(5):1233-45.

**Pires C, Dahmani L, Irani J, Doré B, Gaucher O, (2003).** Sensibilité de la radiographie de l'abdomen sans préparation par rapport à la tomодensitométrie dans l'évaluation des 100 fragments résiduels après NLPC. Prog en urol; 13(4):581- 84.

**Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, et al., (2012).** Improving the techniques for human hepatocyte transplantation: report from a consensus meeting in London. Cell transplantation; 21(1):1-10.

**Rahman SH, Maeder ML, Joung JK, Cathomen T, (2011).** Zinc-finger nucleases for somatic gene therapy: the next frontier. Human gene therapy; 22(8):925-33.

**Ramadhane M.S, Khrou F.N, Brauner R, Ben Jilali J, Hamza , Hamza B, (1982).** L'oxalose : a propos de deux familles étudiées en Tunisie. Pediatr, 29,2 : 148-151

**Ramello A, Vitale C, Marangella M, (2000).** Epidemiology of nephrolithiasis. J Nephrol. 13 Suppl 3:S45-S50.

**Randall A, (1936).** An hypothesis for the origin of renal calculus. New England Journal of Medicine ; 214(6), p. 234-237.

**Renard-Penat R, Ayed A.** Diagnostic et bilan des calculs urinaires. Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale –Mammaire.334- 173-C-10.

**Robbiano A, Frecer V, Miertus J, Zadro C, Ulivi S, Bevilacqua E, et al., (2010).** Modeling the effect of 3 missense AGXT mutations on dimerization of the AGT enzyme in primary hyperoxaluria type 1. J Nephrol ; 23(6):667-76.

**Rumsby G, (1998).** Experience in prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type 1. J Nephrol ;11 Suppl 1:13-4.

**Rumsby G, Williams E, Coulter-Mackie M, (2004).** Evaluation of mutation screening as a first line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias. Kidney Int ; 66(3):959-63.

## Références bibliographiques

---

**Salido E, Pey AL, Rodriguez R, Lorenzo V, (2012).** Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification. *Biochimica et biophysica acta* ;1822(9):1453-64.

**Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ, (2003).** Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ;100 (12):7277-82.

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

**Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, Preminger GM, (2007).** Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 177:979-982.

**Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, (2012).** Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur.Urol.* 62:160-165.

**Serio A, Fraioli A, (1999).** Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron.* 81 Suppl 1:26-30.

**Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H, (1994).** Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney.Int.* 46:893-899.

**Soula M, (2009).** Rôle des règles hygiéno-diététiques dans la prévention secondaire de la maladie lithiasique urinaire chez le personnel navigant des forces armées. Faculté de médecine paris Descartes. Thèse de doctorat en médecine. Spectrophotométrie infrarouge. Avantage et limites de la méthode. *Ann.*

**Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC, (2003).** Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney.Int.* 63:1817-1823. 241

**Strope SA, Wolf JS, Hollenbeck BK, (2010).** Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology.* 75:543-6, 546.

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

**Takayama T, Nagata M, Ozono S, Nonomura K, Cramer SD, (2007).** A novel mutation in the GRHPR gene in a Japanese patient with primary hyperoxaluria type 2. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* ; 22(8):2371-4.

## Références bibliographiques

---

**Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, (2001).** Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol.* 40:362-371.

**Tomazic B, Nancollas GH, (1979).** The kinetics of dissolution of calcium oxalate hydrates. *J Crystal Growth* ; 46:355–61.

**Traxera O, Lechevallier E, Saussine C, (2008).** Bilan métabolique d'un patient lithiasique. Le rôle de l'urologue. *Progrès en urologie*; 18:849-56

**Trinchieri A, Cappoli S, Esposito N, Acquati P, (2008).** Epidemiology of renal colic in a district general hospital. *Arch.Ital.Urol. Androl.* 80:1-4.

**Tschope W, Ritz E, Haslbeck M, Mehnert H, Wesch H, (1981).** Prevalence and incidence of renal stone disease in a German population sample, *Klin. Wochenschr* ; 59: 411 – 412.

**Türk C , Knoll T, Petrik A, (2010).** Guidelines on Urolithiasis. *European Association of Urology*

**Umekawa T, Chegini N, Khan SR, (2002).** Oxalate ions and calcium oxalate crystals stimulate MCP-1 expression by renal epithelial cells. *Kidney Int* ; 61(1):105-12.

**van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Annink C, Wanders RJ, Waterham HR, (2004).** Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* ; 66(2):746-52.

**Van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, Waterham HR, Wanders RJ, Janssen MJ, et al., (2007).** Primary hyperoxaluria remains undiagnosed in patients with hyperoxaluria and recurrent urolithiasis. *Clinical chemistry* ; 53(8):1553-5.

**Williams AW, Wilson DM, (1990).** Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Seminars in nephrology* ;10(1):2-8.

**Williams E, Rumsby G, (2007).** Selected exonic sequencing of the AGXT gene provides a genetic diagnosis in 50% of patients with primary hyperoxaluria type 1. *Clinical chemistry*; 53(7):1216-21.

**Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, Chevalier F, Coulter-Mackie M, Monico CG, et al., (2009).** Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Human mutation* ;30 (6):910-7.

**Wong PN, Tong GM, Lo KY, Mak SK, Law EL, Wong AK, (2002).** Primary hyperoxaluria: a rare but important cause of nephrolithiasis. *Hong Kong medical journal / Hong Kong Academy of Medicine* ;8(3):202-6.

## Références bibliographiques

---

Zammouri A, Imed H, Malika H, Hafedh H, Imen G, Hamida F, Taieb B, (2015). Hyperoxalurie primitive chez l'adulte: à propos de 22 cas. Néphrologie et thérapeutique;11 (5) :390-391.

### Site internet consultés

[https://www.google.com/search?q=principe+de+spectrophotomètre+infrarouge&sxsrf=ACYBGNSwqpFk69AnKi6e59WXITZeGISmA:1569696974902&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj79d\\_0mPTkAhWD5OAKHdDXAPsQ\\_AUIEigB#imgdii=hBlmQNpAbUBUWM:&imgsrc=d6HIHwW66iB8JM:](https://www.google.com/search?q=principe+de+spectrophotomètre+infrarouge&sxsrf=ACYBGNSwqpFk69AnKi6e59WXITZeGISmA:1569696974902&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj79d_0mPTkAhWD5OAKHdDXAPsQ_AUIEigB#imgdii=hBlmQNpAbUBUWM:&imgsrc=d6HIHwW66iB8JM:)

# **Annexes**

## ANNEXE 1. ANATOMIE DE L'APPAREIL URINAIRE

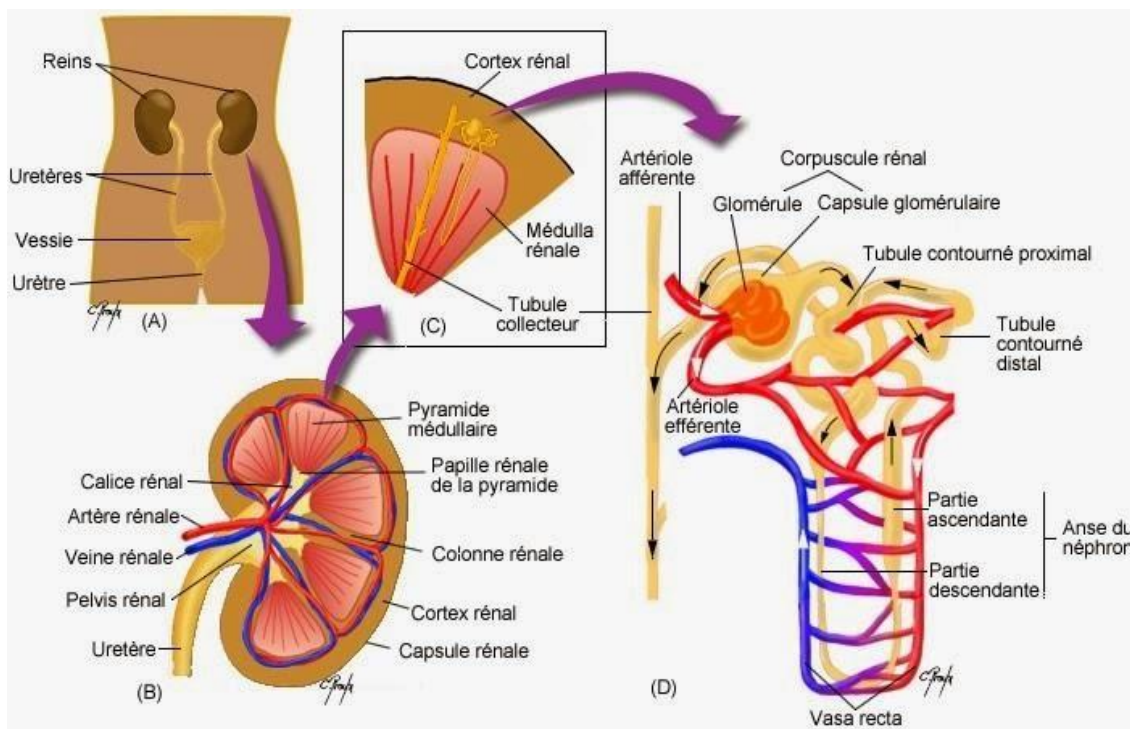
L'appareil urinaire est l'un de ces principaux systèmes destinés à la production, le stockage et l'élimination de l'urine. Il est constitué des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre.

### 1- Les reins :

Au nombre de deux, ce sont des organes rougeâtres dont la forme rappelle celle d'un haricot. Ils sont situés immédiatement au-dessus de la taille, entre le péritoine pariétal et la paroi postérieure de l'abdomen.

#### 1-1- Anatomie externe :

Chez l'adulte, les reins mesurent en moyenne de 10 à 12 cm de longueur, de 5 à 7.5cm de largeur, 2.5 cm d'épaisseur et de 110 à 160 g de poids. Diverses structures, dont les uretères, les vaisseaux sanguins rénaux et des nerfs, entrent dans les reins ou en sortent au niveau du hile rénal. Chaque rein est surmonté d'une glande surrénale, organe totalement distinct du point de vue fonctionnel et appartenant au système endocrinien.



**Figure : Schéma du système urinaire.**

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

#### 1-2-Anatomie interne :

Une coupe frontale d'un rein montre une région externe rougeâtre, appelée cortex rénal, et une région interne brune rougeâtre, appelée médulla.

A l'intérieure de la médulla, se trouvent de 08 à 18 structures appelées pyramides de Malpighi. Les bases des pyramides font face au cortex, tandis que leur sommets, appelés papilles rénales, sont orientés vers le centre du rein. Les pyramides sont séparées par des prolongements du tissu cortical appelés colonnes rénales. Ensemble, le cortex et les pyramides rénales forment le parenchyme rénal. Du point de vue structural, le parenchyme rénal contient approximativement un million de structures microscopiques appelées néphrons, qui sont les unités fonctionnelles du rein. Au niveau du hile rénal se trouve une grande cavité appelée bassinnet (pelvis rénal). Le bord du bassinnet renferme des prolongements caliciformes appelée calices majeures et calices mineures. On trouve 2 ou 8 calices majeures et de 8 à 18 calices mineurs. Chaque petit calice reçoit l'urine de tubules collecteurs d'une pyramide et la déverse dans un grand calice. L'urine s'écoule ensuite dans le bassinnet et se déverse vers la vessie par l'uretère.

## 2- Le néphron :

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

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

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

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

- Le tube proximal avec une partie contournée corticale qui possède un épithélium dont les cellules à bordures en brosse ont des structures histologiques très actives, et une partie droite qui descend dans la médullaire externe pour former ensuite l'anse de Henlé, formation, en épingle à cheveu, avec une partie ascendante grêle.
- Le tube distal commence dans la traversée de la médullaire externe par une partie droite puis le segment large de la branche ascendante (SLBA) qui remonte dans la corticale jusqu'au contact de glomérule formant alors la muscla densa.

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

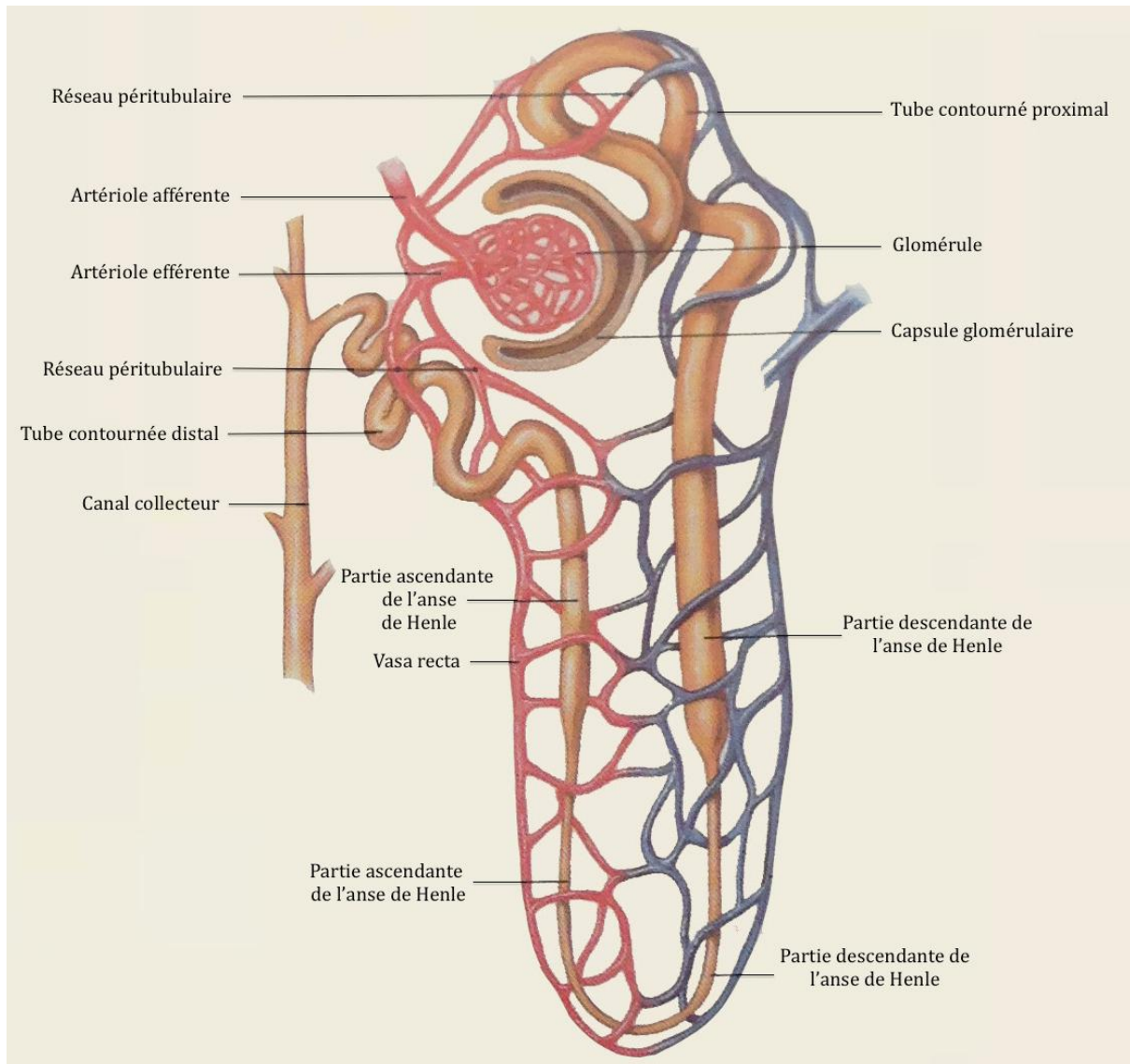


Figure: Schématisation d'un néphron et des vaisseaux associés (Hudson, et *al*, 1993).

### 3-Les uretères :

Il y a deux uretères, un pour chaque rein. L'uretère est un canal musculo-membraneux, cylindrique et étendu du bassin à la vessie. Il mesure 25 à 30 cm de long. On le divise en deux portions : lombaire et pelvienne. Ses rapports sont les suivants :

### 4-La vessie :

C'est un réservoir musculo-fibreux, tapissé d'une muqueuse urothéliale. La vessie assure le

stockage de l'urine et son expulsion. Sa structure est identique au 1/3 inférieur de l'uretère.

## **5-L'urètre :**

Est un canal excréteur terminal qui conduit l'urine de la vessie à l'extérieur. Notons la présence d'un sphincter à la jonction vessie-urètre, formé par des fibres musculaires lisses.

Chez la femme, c'est un bref conduit de 4 à 5 cm, qui fait suite au col vésical. Il contourne le bord inférieur du pubis puis rejoint la paroi antérieure du vagin sur laquelle il s'applique intimement.

Chez l'homme, il est long de 20 à 25 cm, il est également le conduit final de l'appareil génital. Il se divise en trois zones : urètre prostatique, membranaire et pénien.

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

**Charier E.**2002, Urologie. 4<sup>e</sup>Ed. Paris: 12.

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

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

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

**Laurent H.**2010, Histologie de l'appareil urinaire. 3<sup>ème</sup> Ed: 10 - 15.

**Stevens A, Lowe J.** 2006, Histologie humaine. 3<sup>ème</sup> Ed: 312 - 326.

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

## Annexe 2 : Matériel utilisée pour l'étude de la cristallurie.



**Lamelles**



**Microscope optique à polarisation**



**Cellule de Malassez**



**Planches d'identification des cristaux**

## Annexe 2 (la suite) : Matériels utilisé pour l'étude des calculs



**Stéréomicroscope**



**Planches d'identification des calculs**








**Pinces**



**Mortier**

## Annexe 3 : Etape de la technique du pastillage pour analyse infrarouge

	
<p>Prélèvement de la zone à analyser</p>	<p>Mélange de l'échantillon + (0,5 à 3%) KBr</p>
	
<p>Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial</p>	<p>Presse (10 tonnes) pour la confection d'une pastille</p>
	
<p>Pastille obtenue</p>	<p>Analyse avec un spectrophotomètre IRTF</p>