

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

N°...../SNV/2020

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BOUZA BELKACEM

KHARROUBI MOHAMMED

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Génétique Fondamentale et Appliquée

THÈME

Etude d'une maladie héréditaire
monogénique: La cystinurie

DEVANT LES MEMBRES DU JURY

Présidente : Mme Dalache. F Professeur U. Mostaganem

Examineur : Mr Guedouar. Y M.C.B U. Mostaganem

Encadrante : Mme Abbassene. F M.C.B U. Mostaganem

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

Année universitaire 2019-2020

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 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

Pour m'avoir permis d'être ce que je suis devenue aujourd'hui, je voudrais remercier le seigneur des mondes par qui tout est possible le bon Dieu qui m'a donné foi, santé et le courage de mener ce travail.

En dédie ce modeste travail :

A nous très chers parents qui ont toujours été là pour nous, et qui nous ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, et aux deux familles Bouaza et Kharoubi, nous amies et camarades qui été là pour nous dans les bon est les mauvais moments, en espère qu'ils trouveront dans ce travail toute nous reconnaissance et nous gratitude.

Belkacem Et Mohammed

Résumé

La cystinurie est une maladie métabolique héréditaire, autosomique récessive, qui est dû à une anomalie du transport rénal et intestinal de la cystine, conduisant à des calculs urinaires et à une insuffisance rénale. L'objectif de ce travail était de déterminer la prévalence de la cystinurie et d'étudier quelques paramètres épidémiologiques de cette maladie, et procéder à l'analyse des calculs urinaires et de la cristallurie.

Nous avons consulté tous les dossiers des patients lithiasiques recrutés entre 2000 et 2020 au niveau du laboratoire « Lithiase urinaire » (STEVA) de l'université de Mostaganem. 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 (purs ou mixtes). L'analyse morphologique des calculs a été faite grâce par un stéréo microscope et confirmée par spectrophotomètre infrarouge. Une étude de la cristallurie a été réalisée sur les urines fraîches du matin.

Il y avait 16 cas atteints de cystinurie, sur un total de 2 112 patients lithiasiques, ce qui donne une prévalence de 0,76%. L'âge moyen des patients est de 24,9 ans. La tranche d'âge la plus touchées est celle de 30 à 40 ans. Il existe une prédominance masculine, avec un sex-ratio H/F de 1,7. Les antécédents familiaux étaient de 61,5 % et la consanguinité de 36,4%. L'analyse morphologique des calculs a montré permis d'identifier les calculs qui caractérisent la cystinurie et qui sont de type Va : couleur jaunâtre à surface rugueuse ou faite de petits cristaux empilés d'aspect cireux ou de bonbons au miel, la section est peu organisée, parfois cristalline radiale diffuse. L'analyse infrarouge des calculs urinaires a révélé des spectres caractéristiques de la cystine (notamment des pics à 845 et 540 cm^{-1}). Ces calculs étaient dans 87% des cas purs et dans 13% mixtes, démontrant dans ce dernier cas, la coexistence d'autres anomalies métaboliques chez ces patients. La récurrence était de 60%, ce qui est très élevé ; les patients cystiniques souffrent d'une forme de lithiase sévère et très récidivante qui nécessite une prise en charge thérapeutique attentive et très prolongée pour éviter une atteinte rénale. L'étude de la cristalluries a permis l'observation de cristaux de cystine ils sont plats et ont une morphologie hexagonale irrégulière de 30 à 70 μm .

En absence d'autres techniques de diagnostic de la cystinurie, 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. Cette étude nous a permis d'avoir quelques données épidémiologiques sur cette maladie génétique.

Mots-clés : Mutation gènes SLC3A1 et SLC7A9 ; Lithiase urinaire ; cystinurie ; Calculs urinaires ; Cristallurie ; analyse infrarouge

Abstract

Cystinuria is an inherited, autosomal recessive metabolic disease that is caused by a problem responsible for the renal and intestinal transport of cystine, leading to urinary stones and kidney failure.

The objective of this work was to determine the prevalence of cystinuria and to study some epidemiological parameters of this disease, and to analyze urinary stones and crystalluria; in patients referred to the laboratory (STEVA) "urinary lithiasis" at the University of Mostaganem.

We consulted all the files of lithiasis patients recruited between 2000 and 2020; there were 16 cases with cystinuria out of a total of 2112 lithiasis patients, giving a prevalence of 0.76%. We noted: sex, age, existence of family history of urolithiasis, consanguinity and possible recurrence, as well as the composition of urinary stones (pure or mixed). The diagnosis was made by morphological analysis of the stones by a stereo microscope and confirmed by an infrared spectrophotometer. A study of crystalluria was performed on fresh urine in the morning.

The average age of the patients is 24.9 years. The most affected age group is 30 to 40 years old. There is a male predominance, with a sex ratio of 1.7. The family history was 61.5% and consanguinity 36.4%. The morphological analysis of the stones showed that the stone which characterizes cystinuria is of type Va, it is yellowish in color with a rough surface or made of small stacked crystals of waxy appearance or honey candy the section is poorly organized, sometimes diffuse radial crystalline. Infrared analysis of urinary stones revealed characteristic spectra of cystine (peaks of 845 and 540 cm^{-1}). These calculations were in 87% of cases pure and in 13% mixed. Recurrence was 60%. The study of crystalluria allowed the observation of cystine crystals they are flat and have an irregular hexagonal morphology of 30 to 70 μm .

In the absence of other diagnostic techniques for cystinuria, morphological and infrared analysis of the stone and the study of crystalluria remain simple and effective means for the diagnosis of this serious disease. This study allowed us to have some epidemiological data on this genetic disease.

Keywords: SLC3A1 and SLC7A9 gene mutation.; Urinary lithiasis; cystinuria; Urinary stones; Crystalluria; Infrared analysis

مرض البيلة السيستينية (cystinurie) هو مرض وراثي متنحي يتميز بزيادة تركيز الحمض الأميني سيستين في البول مما يؤدي الى تكون حصوات السيستين في الكلية و الحالب و المتانة, و قد يؤدي الى الفشل الكلوي.

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

درسنا جميع ملفات المرضى المصابين بمرض حصى المسالك البولية بين عامي 2000 و 2020, كانت هناك 22 حالة بيلة سيستينية من اجمالي 2112 مريض مصاب بحصى المسالك البولية, بنسبة 0,76 % , المعطيات المسجلة : الجنس العمر, وجود سوابق عائلية لمرض المسالك البولية, زواج الأقارب, التراجع المرض و تركيبة الحصى.

التشخيص تم من خلال التحليل المورفولوجي للحصى بواسطة المجهر التشريحي (stéréomicroscope) و بواسطة جهاز قياس الطيف بالأشعة تحت الحمراء (spectrophotomètre infrarouge), و ايضا بفضل دراسة التبلور اي ملاحظة المجهرية في البول (cristallurie).

متوسط عمر المرضى هو 24,9 سنة. اظهرت النتائج ان الرجال هم اكثر تأثرا, كما كانت السوابق الأسرية 61,5 % و زواج الأقارب 36,4%. أظهر التحليل المورفولوجي للحصى, ان النوع Va هو النوع الذي يميز البيلة السيستينية, لونها أصفر مع سطح خشن أو مصنوع من بلورات صغيرة مكسدة ذات مظهر شمعي أو حلوى عسلية , القسم ضعيف التنظيم , وأحيانا بلوري شعاعي منتشر. وجدنا ان نسبة الحصى النقية 87%, سمحت دراسة التبلور بملاحظة بلورات السيستين, هي مسطحة ولها شكل سداسي غير منتظم من 30 إلى 70 ميكرومتر.

في غياب التقنيات التشخيصية الأخرى للبيلة السيستينية, يظل التشخيص المورفولوجي للحصى البولية و الأشعة تحت الحمراء و الدراسات البلورية وسيلة بسيطة و فعالة لتشخيص هذا المرض الوراثي.

الكلمات المفتاحية : مرض حصى المسالك البولية, البيلة السيستينية, الحصى البولية, البلورة, طفرة المورثات SLC3A1 و SLC7A9.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

CLAFU : Comité Lithiase de l'Association Française d'Urologie

COLA : Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine.

CRISTAL : Centre de Recherche en Informatique, Signal et Automatique de Lille.

Ic : Type de calcul caractéristique de l'HOP.

IMC : Indice de masse corporelle.

IR : Infrarouge.

IRT : Insuffisance Rénale Terminale.

IRTF: Infrarouge à Transformée de Fourier.

KBr : Bromure de potassium.

LU : Lithiases urinaire.

PACC : Phosphate amorphe de calcium carbonaté.

PCR: Réaction d'amplification en Chaîne par Polymérisation.

Va : Type de calcul caractéristique de la cystinurie.

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

Listes des figures

Figure 1 : les calculs dans les reins.....	03
Figure 2 : l'appareil urinaire	03
Figure 3 : Interaction entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétique de susceptibilité	05
Figure 4 : Principales étapes de la lithogènèse	07
Figure 5 : Localisation de la mutation au niveau du chromosome (2p16.3)	12
Figure 6 : Calculs de cystine, type Va	15
Figure 7 : Calculs de cystine, type Vb	15
Figure 8: Aspect de la surface d'un calcul de cystine type Va en microscopie électronique à balayage.....	16
Figure 9 : Schéma du principe d'un spectrophotomètre infrarouge	23
Figure 10 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des classes d'âge (ans).....	26
Figure 11 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction du Sexe	26
Figure 12 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la consanguinité	27
Figure 13 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des antécédents familiaux	27
Figure 14 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la récurrence ..	28
Figure 15 : Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction de l'âge	28
Figure 16 : Taux de récurrence en fonction du Sexe	29
Figure 17 : Répartition des calculs en fonction de la composition.....	30
Figure 18 : Calcul de type Va, Stéréomicroscope à la loupe.....	30
Figure 19 : le spectre infrarouge d'un calcul de cystine	31
Figure 20 : Cristaux et mâcles de cystine	32
Figure 21 : Spectre infrarouge référentielle de cystine.....	37

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des maladies lithiasiques monogéniques	09
Tableau 2 : Principes du traitement de la lithiase cystinique	19
Tableau 3 : Résultats de l'étude rétrospective : caractéristiques des 16 patients atteints de cystinurie	25
Tableau 4 : Prévalence de la cystinurie dans notre étude et dans la littérature (%)	33
Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de l'âge dans notre étude et dans une autre étude algérienne (%).....	35

SOMMAIRE

Sommaire

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

Partie bibliographique

Chapitre I : Les lithiases urinaires

I.1. Historique.....	02
I.2. Définition de la lithiase urinaire.....	02
I.3. La composition de l'appareil urinaire.....	03
I.4. Les cause de lithiase urinaire.....	04

Chapitre II : La lithogénèse

II. La lithogénèse.....	06
II.1. Les étapes de la lithogénèse.....	06

Chapitre III : Les maladies lithiasiques rénales monogéniques

III. Les maladies lithiasiques rénales monogéniques.....	08
III.1. Fréquence des lithiases monogéniques.....	09
III.2. Mécanismes impliqués dans les maladies lithiasiques monogéniques.....	10

Chapitre IV : Lithiase cystinique

IV.1 Définition et physiopathologie de la cystinurie.....	11
IV.1.1 Mode de transmission et incidence de la cystinurie.....	11
IV.2 Classification de la cystinurie.....	12
IV.2.1 Classification biochimique de la cystinurie.....	12
IV.2.1 Mécanisme moléculaire du transport tubulaire de la cystine et des acides aminés dibasiques.....	12
IV.3 Expression clinique et diagnostic de la cystinurie.....	13
IV.3.1 Manifestations cliniques.....	13
IV.3.2 Diagnostic de la cystinurie.....	14
IV.3.3 Traitement de la cystinurie.....	18

IV.3.4 Mesures nutritionnelles	19
--------------------------------------	----

Matériel et Méthodes

I. Objectif	20
I.1 Lieu du stage	20
II. Matériel utilisé	20
III. Méthodologie.....	21
III .1. Etude rétrospective de cystinurie au niveau de l'ouest algérien.....	21
III.2. Méthode de l'étude morpho-constitutionnel du calcul	21
III.3. Etude de la cristallurie	24

Résultats et Discussion

IV. Résultats	25
IV.1. Etude rétrospective des patients atteints de cystinurie	25
IV.2. Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints de cystinurie.....	30
IV.2.1. Etude morphologique des calculs.....	30
IV.2.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge.....	31
IV.2.3. Etude de la cristallurie chez les patients atteints de cystinurie.....	31
V. Discussion.....	32
V.1. Prévalence.....	32
V.2. Etude des calculs et de la cristallurie.....	36
Conclusion.....	38

Référence Bibliographique

Annexes

Introduction

Introduction

Introduction

Il arrive que le matériel génétique comporte des anomalies qui peuvent être responsables de maladies génétiques. 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 (**Cochat *et al*, 2011**).

L'objectif principal de notre travail était de décrire une maladie lithiasique héréditaire monogénique, appelée la cystinurie. C'est la plus fréquente des maladies lithiasiques héréditaires monogéniques. Les calculs urinaires dus à la cystinurie comptent pour 10 % des calculs de l'enfant et 1 % de ceux de l'adulte. La cystinurie est due à un défaut des mécanismes de transport qui assurent la réabsorption de la cystine et des acides aminés dibasiques au niveau du tube contourné proximal et de l'intestin. Dans sa forme classique, cette maladie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique sa fréquence dans les populations à forte consanguinité (**Jungers *et al*, 2008**).

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 (**Bouzidi et Daudon, 2007**). Nous avons fait une étude rétrospective, afin de déterminer la prévalence de cystinurie et identifier les caractéristiques épidémiologiques de cette pathologie.

Ce présent mémoire comporte les parties suivantes :

- Une partie bibliographique, qui donne un aperçu sur les maladies lithiasiques, la lithogénèse (et ses étapes) et sur la cystinurie.
- Une partie Matériel et méthodes qui expose le lieu et la période de notre stage, l'étude rétrospective que nous avons réalisée et explique les protocoles d'analyse des calculs et des urines.
- Une partie Résultats et discussion.
- Une conclusion
- Les références bibliographiques consultées.

Chapitre I: Généralités sur les lithiases urinaires

Chapitre I : Les lithiases urinaires

I.1. Historique

L'existence de la lithiase urinaire est connue depuis la plus haute antiquité. Un calcul vésical a été découvert parmi les os du bassin d'un garçon de 15 ans vivant à El Amrah, en haute Égypte, 4800 ans avant notre ère. Des calculs rénaux ont été découverts en regard des vertèbres lombaires chez un homme, dans un tombeau égyptien de la seconde dynastie datant de 4400 av. J-C. la momie de Ramsès II contenait un calcul en position pelvienne (**Daudon et al, 2012**).

La lithiase est mentionnée en Inde dans les hymnes védiques (deuxième et troisième millénaires avant notre ère). Elle est citée en Grèce dans des textes datant des premières olympiades, quatre siècles avant notre ère (**Marketos, 1994 ; Abate et al, 2004**).

A notre ère de nombreux écrits témoignent de la fréquence de la lithiase au cours des siècles passés, tout particulièrement des calculs vésicaux. Deux types de lithiase bien distincts ont coexisté jusqu'à l'orée du XX siècle : d'une part la lithiase urique chez les adultes des classes aisées, et d'autre part la lithiase phosphatique chez les enfants des classes pauvres (**Daudon et al, 2012**).

I.2. Définition de la lithiase urinaire

Le terme de lithiase désigne la maladie résultant de la formation de calculs dans les reins ou les voies urinaires. Le mot lithiase vient du grec *lithos* (pierre) et celui du latin *calculus*, nom de petits cailloux utilisés par les comptables romains. Pendant longtemps, la lithiase urinaire a été appelée maladie de la pierre, la plupart des calculs ressemblant, en effet à des pierres dont ils ont la dureté. Elle était souvent aussi désignée sous le nom de gravelle, car les concrétions d'acide urique trouvées dans les urines ressemblaient à de petits graviers (**Daudon et al, 2012**).

Il s'agit d'une affection récidivante dans 55 % des cas, qui évolue parfois vers l'insuffisance rénale. Les calculs les plus fréquents sont ceux composés d'oxalate de calcium, mais environ 75 espèces moléculaires différentes et plus de 90 espèces cristallines ont été identifiées. Dans 93 % des cas, ces calculs sont mixtes, se formant pendant des mois, voire des années dans l'arbre urinaire (**Figure 1**). Plus de 100 pathologies ou facteurs de risque lithogènes peuvent être retrouvés, justifiant les explorations métaboliques (**Emile, 2009**).

Chapitre I : Les lithiases urinaires

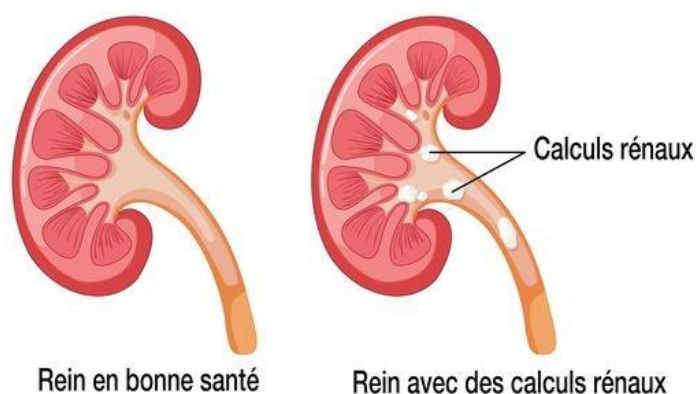


Figure 2 : les calculs dans les reins (doctissimo.fr)

I.3. La composition de l'appareil urinaire (voir annexe 1)

L'appareil urinaire se compose de deux reins, deux uretères, d'une vessie et d'un urètre. L'urine est synthétisée à partir du sang. Elle est filtrée au niveau des reins puis transportée jusqu'à la vessie à travers les 2 uretères. L'évacuation de l'urine, encore appelé miction, s'effectue par l'urètre qui se termine par le méat urinaire permettant ainsi d'éjecter l'urine (**Figure 2**) (Cavendish, 1995).

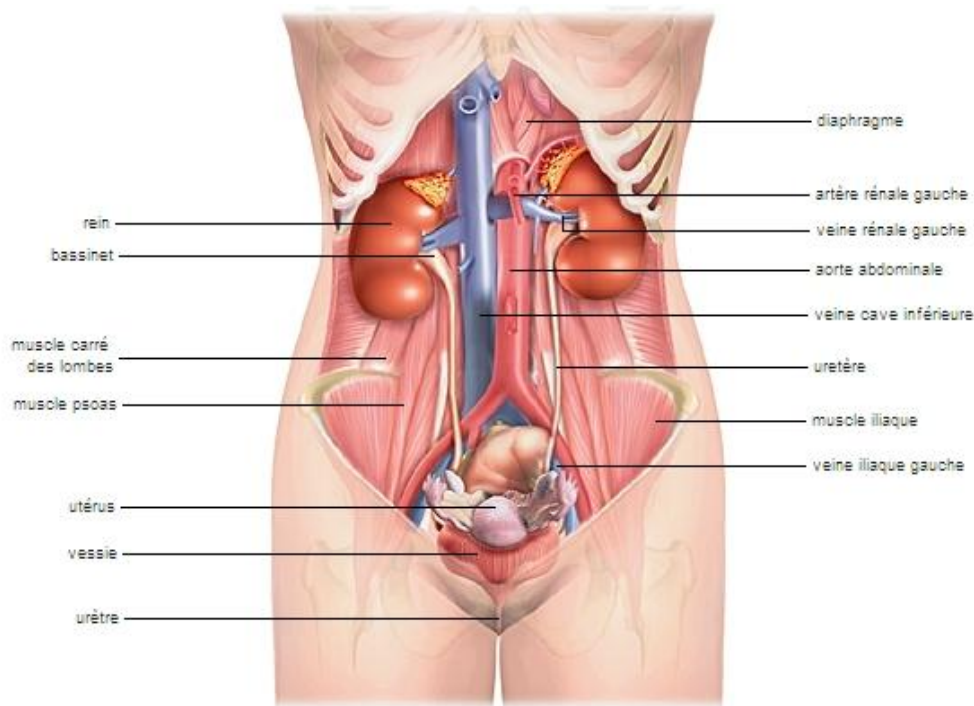


Figure 3 : l'appareil urinaire (larousse.fr).

Chapitre I : Les lithiases urinaires

I.4. Les cause de lithiase urinaire

Les lithiases urinaires peuvent être d'origine nutritionnelle, infectieuse, iatrogène ou provenir de pathologies métaboliques génétiques, d'anomalies ou de maladies acquises (**Emile, 2009**).

L'alimentation :

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré une association entre les calculs urinaires et le régime alimentaire. La majorité des lithiases dans les sociétés d'abondance sont la conséquence de mauvaises habitudes alimentaires (**Abbassene, 2019**).

L'apport élevé de protéines carnées (viande, poisson, volaille, gibier) conduit à une diminution du pH urinaire, de la citraturie et de la réabsorption tubulaire du calcium et à une augmentation de l'oxalurie et de l'uricurie (**Robertson et al, 1979 ; Bouzidi et al, 2007**). De plus il est souvent associé à un apport élevé de sel, qui lui-même augmente la calciurie (**Harnevik et al, 2001**).

Les sucres raffinés par le biais de l'hyper insulinémie qu'ils déclenchent, diminuent la réabsorption tubulaire du calcium. Enfin, un apport réduit de produits laitiers en augmentant l'oxalate libre dans la lumière intestinale et son absorption dans le colon, accroît l'oxalurie et de ce fait majore le risque de formation de calculs (**Bataille et al, 1983 ; Chillaron et al, 2010**).

Néanmoins, les facteurs nutritionnels, bien que prépondérants, ne sont pas les seuls en cause dans la formation d'un calcul urinaire. Ils constituent un facteur environnemental qui, chez un sujet qui a déjà un trouble inné du métabolisme (excrétion du calcium, des oxalates, des phosphates ou des inhibiteurs de la cristallisation), va extérioriser une lithiase, qui n'aurait pas pu se former en l'absence de ces facteurs de l'environnement (**Daudon et Jungers, 2012**).

La génétique

Les enquêtes épidémiologiques portant sur des groupes appariés pour les conditions socio-économiques et les habitudes de vie montrent qu'au sein d'une même population, seuls certains sujets développent une lithiase urinaire alors que les autres restent indemnes. Ces constatations suggèrent qu'à égalité d'apports nutritionnels l'apparition ou non d'une lithiase est modulée par des différences d'origine génétique concernant l'absorption digestive des divers nutriments, mais aussi la teneur des urines en facteurs promoteurs ou en inhibiteurs naturels de la cristallisation (**Figure 3**). En particulier, de nombreuses anomalies génétiques

Chapitre I : Les lithiases urinaires

monogéniques ou polygéniques sont responsables d'une hypercalciurie ou d'une hyperphosphaturie (Palacin et al, 2001).

L'intervention de facteurs de susceptibilité génétiques est également suggérée par la présence très fréquente d'antécédents familiaux de lithiase de goutte ou de diabète chez les lithiasiques et par les phénotypes lithiasiques concordants entre jumeaux homozygotes (Monga et al, 2006).

Les maladies d'origine génétique peuvent se manifester par un simple épisode lithiasique, mais infiltrer progressivement et insidieusement le parenchyme rénal jusqu'à aboutir à l'insuffisance rénale terminale (Trinchieri, 2006 ; Cochat et al, 2011).

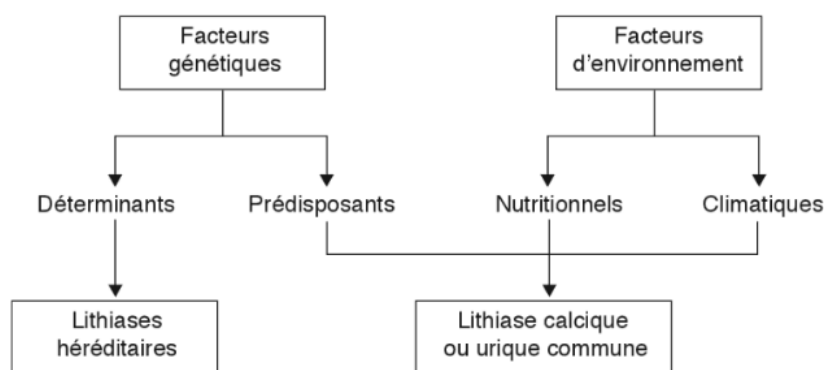


Figure 3 : Interaction entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétique de susceptibilité. (Daudon et al, 2012).

Autres causes

Il existe des preuves substantielles que la lithiase urinaire est un trouble systémique. Il est connu que les états associés aux calculs calciques sont l'hyperparathyroïdie primaire, l'acidose tubulaire distale et la maladie de Crohn (Curham, 2011). Plusieurs autres situations fréquentes ont également été incriminées, telles l'obésité, la goutte et le diabète de type 2 (Spatola et al, 2018). L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) ou du tour de taille, augmente le risque d'avoir des calculs, indépendamment d'autres facteurs de risque, y compris des habitudes alimentaires (Taylor et al, 2005).

Chapitre II: La lithogenèse

II. La lithogénèse

La lithogénèse regroupe l'ensemble des processus qui conduisent à la formation d'un calcul dans les voies urinaires. Le calcul est une agglomération de cristaux liés par une matrice organique (**Khan *et al*, 1993; Ryall *et al*, 2005**).

La lithogénèse comporte plusieurs phases qui s'expriment successivement ou simultanément. Certaines étapes, qui concernent les premières étapes de la lithogénèse et que l'on peut désigner sous le terme de cristallogénèse, correspondent à la formation de cristaux à partir de substances initialement dissoutes dans les urines et ne constituent pas en soi un processus pathologique. Il est en effet bien connu que la cristallisation s'observe dans de nombreuses urines normales (**Werness *et al*, 1981**) traduisant l'état de sursaturation de celles-ci vis-à-vis de plusieurs solutés urinaires. La lithogénèse se traduit par une cascade d'événements parfois très espacés dans le temps, parfois au contraire très rapprochés, et souvent d'expression intermittente, ce qui peut rendre difficile la compréhension des processus lithiasiques observés (**Traxer *et al*, 2008**).

II.1. Les étapes 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 :

1. La sursaturation des urines.
2. La germination cristalline.
3. La croissance des cristaux.
4. L'agrégation des cristaux.
5. L'agglomération cristalline.
6. La rétention des particules cristallisées.
7. La croissance du calcul (**figure 4**)

Chapitre II : La lithogénèse

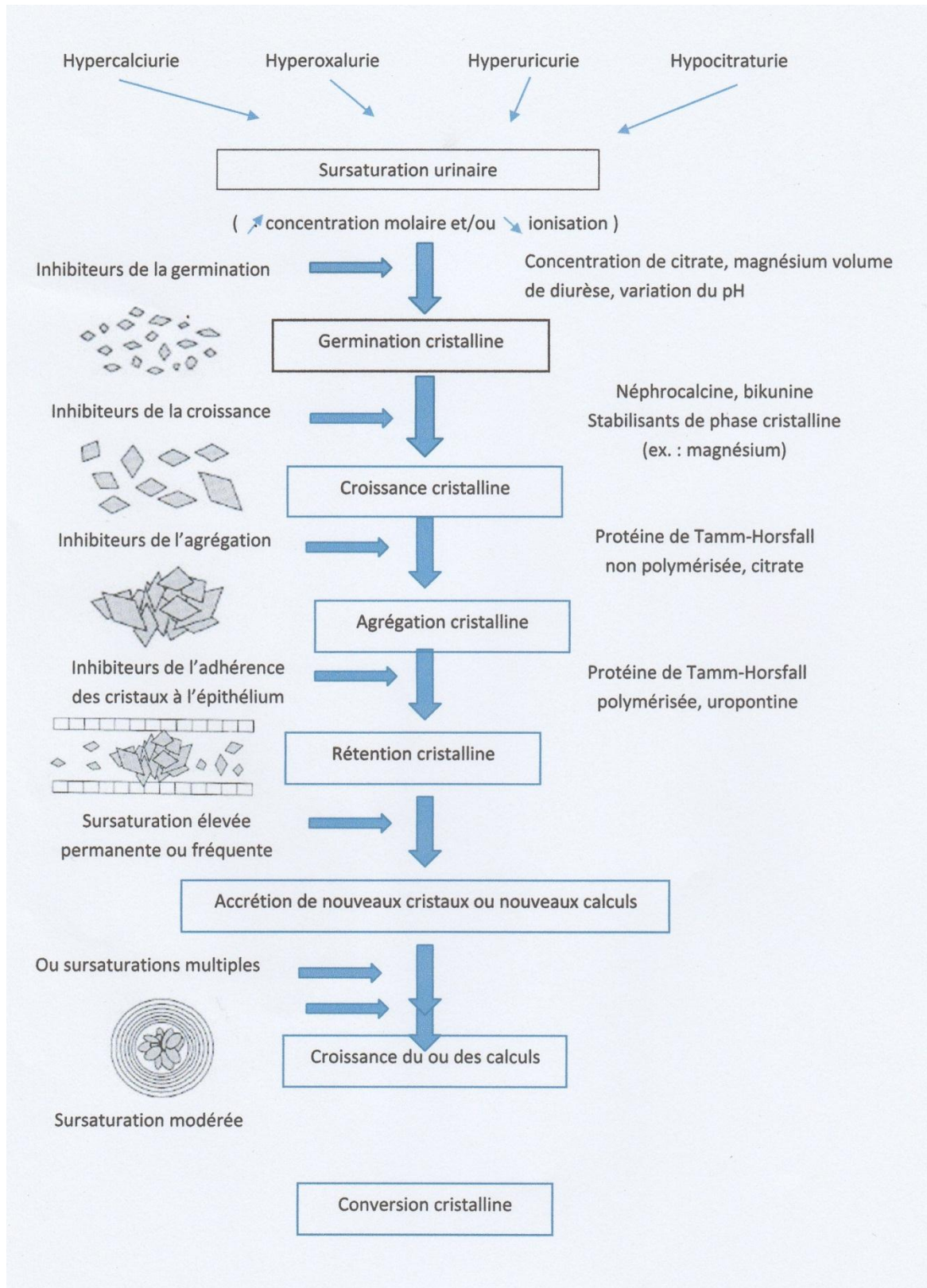


Figure 4 : Principales étapes de la lithogénèse (Daudon et al, 2012).

Chapitre III :
Les maladies lithiasiques
rénales monogéniques

Chapitre III : Les maladies lithiasiques rénales monogéniques

III. Les maladies lithiasiques rénales monogéniques

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

Bien qu'elles ne représentent qu'une très faible proportion des lithiases, ces maladies monogéniques, dont la connaissance a considérablement progressé au cours des dernières années grâce aux avancées de la génétique moléculaire, suscitent un intérêt croissant pour trois raisons :

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

Chapitre III : Les maladies lithiasiques rénales monogéniques

Tableau 1 : Classification des maladies lithiasiques monogéniques (Jungers et al, 2008).

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

III.1. Fréquence des lithiases monogéniques

La fréquence des maladies lithiasique monogéniques est faible. Elle est généralement estimée environ 1 à 2 % des lithiases de l'adulte et 5 à 10% de celles de l'enfant. Toutefois, leur fréquence réelle est très probablement sous-estimée du fait que de nombreux cas sont méconnus. Une évaluation de leur part dans l'ensemble des lithiases peut être tirée d'études portant sur de larges séries de calculs analysés par méthodes physiques (diffraction aux rayons X ou FTIR). Sur 56745 calculs adressés au laboratoire CRISTAL au cours des trois

Chapitre III : Les maladies lithiasiques rénales monogéniques

dernières décennies, 1078 (soit 1,9%) provenaient de patients atteints d'une maladie lithiasique monogénique, souvent reconnue par l'analyse des calculs elle-même. La proportion de ces calculs était beaucoup plus élevée chez les enfants (soit 9,6%) que chez les adultes (1,6%) (**Daudon *et al*, 2012**).

III.2. Mécanismes impliqués dans les maladies lithiasiques monogéniques

Les maladies lithiasiques monogéniques relèvent de trois mécanismes principaux :

- **Les erreurs innées du métabolisme**, ou l'anomalie enzymatique causale entraînent l'hyperproduction endogène d'un métabolite. Il en résulte à la fois une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite, responsable de la formation de calculs et une infiltration du parenchyme rénal par des cristaux spécifiques (oxalate de calcium, acide urique, 2,8-dihydroxyadenine, xanthine), responsable d'une destruction progressive des néphrons qui majore encore l'accumulation du métabolite dans l'organisme, créant ainsi un cercle vicieux conduisant à l'IRT.
- **Les tubulopathies congénitales**, caractérisées par une altération des systèmes de transport du calcium, du phosphore et du magnésium. Ces maladies sont responsables de lithiase et de néphrocalcinose. De plus, la plupart d'entre elles comportent une atteinte cellulaire de l'épithélium tubulaire responsable d'une fibrose tubulointerstitielle extensive conduisant à l'IRT.
- **Une anomalie isolée du transport transépithélial de la cystine et des acides aminés dibasiques** est la cause de la cystinurie, dont la seule traduction clinique est la formation de calculs (**Jungers *et al*, 2008**).

Chapitre IV:

Lithiase cystinique

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

IV. Lithiase cystinique (cystinurie)

La lithiase cystinique représente environ 1 % des lithiases observées chez l'adulte et près de 10 % de celles observées chez l'enfant (**Daudon *et al*, 2012**). La cystinurie est une tubulopathie héréditaire secondaire à une inactivation d'un transporteur des acides aminés dibasiques (COLA : cystine, ornithine, lysine, arginine), localisé au niveau du tube contourné proximal responsable d'un risque très élevé de récurrence lithiasique avec dégradation de la fonction rénale chez 80 % des patients (**Prot-Bertoye *et al*, 2015**).

IV.1 Définition et physiopathologie de la cystinurie

La cystinurie est une des premières erreurs innées du métabolisme, décrite il y a déjà un siècle par Archibald Garrod (**Garrod, 1908**). Le nom de cystinurie provient de la découverte en 1810, par Wollaston, de calculs de composition particulière, dans la vessie d'un patient, qu'il proposa en raison de cette localisation de dénommer oxyde cystique (**Wollaston, 1810 in Daudon *et al*, 2012**).

La cystinurie est due à une anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine et des acides aminés dibasiques : arginine, lysine et ornithine. Le défaut de réabsorption tubulaire proximale entraîne une excrétion urinaire anormalement élevée de ces acides aminés. La cystine étant très peu soluble (c'est le moins soluble de tous les acides aminés), il en résulte la formation répétée de calculs de cystine (**Palacin *et al*, 2001 ; Bouzidi *et al*, 2007 ; Chillaron *et al*, 2010**).

La lithiase cystinique est l'expression clinique unique de la cystinurie. En effet, bien que l'anomalie touche également l'épithélium de l'intestin grêle (**Rosenberg *et al*, 1965 ; Tiselius, 2010**), elle n'entraîne aucun déficit nutritionnel car le transporteur PEPT1 du pôle apical des cellules épithéliales de l'intestin permet l'absorption des dipeptides et des tripeptides contenant ces acides aminés essentiels (**Daniel, 2004**).

IV.1.1 Mode de transmission et incidence de la cystinurie

La cystinurie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique le rôle favorisant de la consanguinité. L'incidence mondiale moyenne de la cystinurie est estimée à 1 pour 7000 naissances, variant de 1 pour 2500 dans la population juive libanaise à 1 pour 100 000 en suède (**Palacin *et al*, 2001**). L'incidence des homozygotes est de l'ordre de 1 pour 20 000 naissances en France (**Barbey *et al*, 2004**).

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

IV.2 Classification de la cystinurie

IV.2.1 Classification biochimique de la cystinurie

La classification biochimique proposée par Rosenberg en 1966 distinguait trois types (I, II, III), définis par les anomalies associées du transport intestinal des acides aminés dibasiques chez les homozygotes et par l'existence ou non d'une amino-acidurie chez les ascendants, hétérozygotes obligatoires (**Rosenberg *et al*, 1965**). Après charge orale en cystine, les homozygotes de type III élèvent leur taux circulant de cystine, tandis qu'aucune élévation de la cystine plasmatique n'est observée chez les homozygotes des types I et II. Chez les hétérozygotes, l'excrétion urinaire de cystine est de degré variable. Dans le type I, elle est normale et ces sujets n'en deviennent jamais lithiasiques. Dans le type II, elle peut atteindre jusqu'à 2,5 mmol/j et certains de ces sujets développent une lithiase. Dans le type III, elle est modérée et la plupart de ces sujets restent indemnes de lithiase (**Daudon *et al*, 2012**).

IV.2.1 Mécanisme moléculaire du transport tubulaire de la cystine et des acides aminés dibasiques

Plusieurs formes de cystinurie ont été décrites et ont fait l'objet d'une classification biochimique (**Jungers *et al*, 1999**).

En 1994, le premier gène, *SLC3A1*, localisé sur le chromosome 2 en position P16.3 (**Figure 5**) et codant une protéine de 685 acides aminés (rBAT) a été identifié. Les mutations de la protéine rBAT, qui est localisée au niveau membranaire dans la bordure en brosse du tube proximal rénal et l'intestin, ont été identifiées à l'origine de la cystinurie de type I: plus de 100 mutations ont été décrites à ce jour (**Dello Strologo *et al*, 2002 ; Guillén *et al*, 2005**).

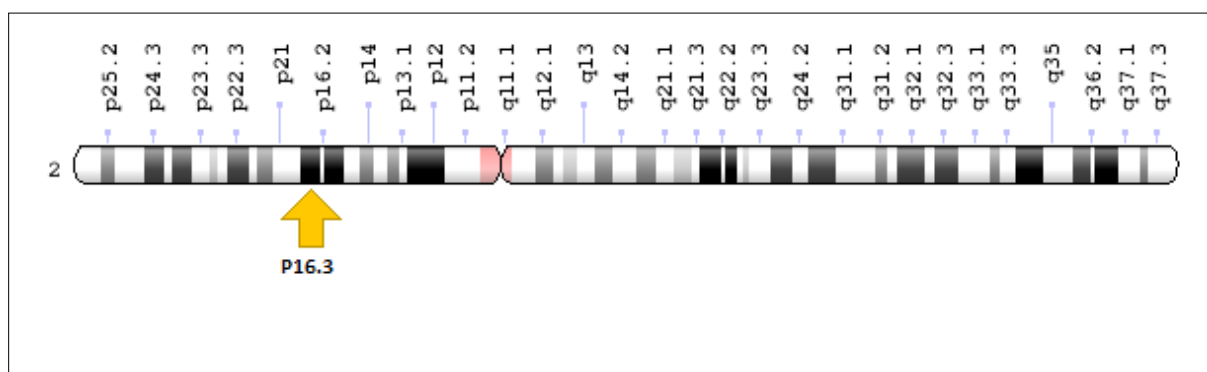


Figure 5 : Localisation de la mutation au niveau du chromosome (2p16.3) (NCBI)

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

En 1999, un second gène, *SLC7A9*, codant une protéine de 487 acides aminés (b0,+AT) a été identifié sur le chromosome 19 comme responsable des cystinuries de types II et III, ce qui a conduit à regrouper ces 2 sous-types sous l'appellation de type non-I (**Feliubadalo *et al*, 1999**) : environ 70 mutations touchant ce gène ont été décrites (**Dello Strologo *et al*, 2002** ; **Font-Llitjos *et al*, 2005**). La protéine rBAT, sous-unité lourde, s'associe à la protéine b0,+AT, sous-unité légère, pour former le transporteur b0,+ des acides aminés dibasiques.

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

– type A : la cystinurie est causée par des mutations qui touchent les deux allèles *SLC3A1*. Au sein de ce type, les hétérozygotes ont une excrétion urinaire normale des acides aminés ;

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

– type AB : la cystinurie est causée par une mutation d'un allèle du gène *SLC3A1* et d'un allèle du gène *SLC7A9*.

L'excrétion des aminoacides chez les patients présentant une mutation sur les deux allèles est en moyenne 30 % inférieure à celle observée pour les homozygotes de type

A ou de type B (**Bouzidi et Daudon, 2007**).

IV.3 Expression clinique et diagnostic de la cystinurie

IV.3.1 Manifestations cliniques

La lithiase peut se manifester dès les premières années de la vie, mais le plus souvent seulement au cours de la deuxième décennie, voire beaucoup plus tard (**Knoll *et al*, 2005**).

IV.3.1.1 Caractéristiques des calculs

Les calculs faits de cystine pure sont sphériques ou ovoïdes, de couleur jaune clair, avec une surface finement grenue. Radiologiquement, du fait de la présence de soufre (PM = 32) dans la molécule, les calculs cystiniques sont non pas radio-transparents mais faiblement radio-opaques, avec des contours lisses, émoussés, « en tache de bougie », leur opacité étant moindre que celle des vertèbres adjacentes. Dans deux tiers de cas, ils sont multiples et

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

bilatéraux (**Purohit *et al*, 2003**). Ils peuvent devenir très volumineux et prendre un développement coralliforme avec présence de nombreux calculs satellites en amont du calcul principal. Ils sont très récidivants. Dans plusieurs grandes séries récentes, l'index d'activité de la lithiase cystinique était de l'ordre de 1,5 calcul par an par patient, la fréquence spontanée des récidives étant environ 5 fois plus élevée dans la lithiase cystinique que dans la lithiase calcique commune (**Chillaron *et al*, 2010**).

IV.3.1.2 Retentissement sur la fonction rénale

Spontanément, l'évolution se fait vers la survenue d'accidents obstructifs multiples, conduisant à des interventions urologiques itératives, souvent mutilantes et aboutissant alors à l'insuffisance rénale. Les études histopathologiques effectuées au cours de néphrolithotomie percutanées chez des patients ayant une lithiase cystinique active ont montré non seulement une accumulation de cristaux de cystine dans les tubes collecteurs, mais une atrophie de leur épithélium et une fibrose inflammatoire de l'interstitium adjacent (**Evan *et al*, 2006**). Dans une enquête récente conduite en France par le comité lithiase de l'association française d'urologie (CLAFU) et portant sur 403 patients, 25 % avaient un rein atrophié et non fonctionnel et trois d'entre eux étaient parvenus à l'insuffisance rénale terminale obligeant à la dialyse de suppléance (**Daudon *et al*, 2002 ; Jungers *et al*, 2005**). Chez les patients transplantés, comme le laissait prévoir la physiopathologie, aucune récurrence ne s'est produite sur les greffons prélevés chez des sujets indemnes de cystinurie (**Daudon *et al*, 2012**).

IV.3.2 Diagnostic de la cystinurie

Les seules manifestations cliniques de la cystinurie sont liées aux calculs rénaux et le diagnostic fait suite le plus souvent à une crise de colique néphrétique. La survenue d'une lithiase dans l'enfance ou chez un jeune adulte, son caractère multiple, récidivant ou bilatéral, doivent faire évoquer une origine génétique et plus particulièrement la cystinurie (**Letavernier, 2012**).

IV.3.2.1 Analyse morphoconstitutionnelle des calculs et de la cristallurie

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

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

Les calculs de cystine se présentent sous deux aspects morphologiques distincts. Le type Va (**Figure 6**) correspond à l'aspect spontané de calculs de cystine non modifiés par le traitement. Leur surface est finement grenue, de couleur jaune pâle, légèrement translucide, d'aspect cireux. Le type Vb (**Figure 7**), moins fréquent, se présente sous la forme de calculs multiples, souvent polyédriques, à surface presque lisse, de couleur plus claire. Cet aspect particulier ne s'observe guère que chez des patients sous traitement alcalisant. L'examen de la structure interne des calculs en microscopie électronique à balayage montre que le cœur des calculs de type Vb est analogue à celui des calculs de type Va mais que leur périphérie est faite de cristallites souvent plus petits (**figure 8**) (**Daudon *et al*, 2012**).



Figure 6 : Calculs de cystine, type Va (**Letavernier, 2012**).



Figure 7 : Calculs de cystine, type Vb (**Letavernier, 2012**).

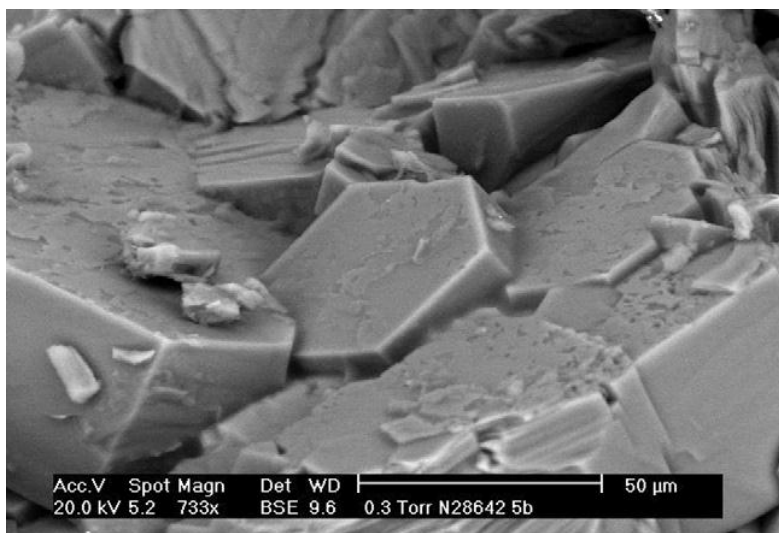


Figure 8: Aspect de la surface d'un calcul de cystine type Va en microscopie électronique à balayage (**Letavernier, 2012**).

L'examen en spectrométrie infrarouge est indispensable pour identifier avec certitude la nature cystinique des calculs. En effet, le spectre infrarouge de la cystine est spécifique. Il identifie sans ambiguïté la nature des calculs et permet de les distinguer de toutes les variétés de calculs radiotransparents (**Daudon et al, 2012**).

IV.3.2.2 Diagnostic biochimique

La réaction de brand au nitroprussiate de sodium, classiquement proposée comme test de dépistage (**Finocchiaro et al, 1998 ; Nakagwa et al, 1999**), est en fait peu sensible puisqu'elle n'est positive qu'à partir d'une concentration des urines en cystine d'au moins 100 mg/l (0.4 mmol/l). De plus, elle expose à une fausse négativité lorsque les réactifs, qui se conservent mal, sont altérés, si bien qu'elle ne peut être considérée comme une méthode de dépistage fiable (**Knoll et al, 2005 ; Bouzidi et Daudon, 2007**).

Le diagnostic de certitude repose sur la chromatographie des acides aminés urinaires, qui montre une augmentation exclusive de la concentration urinaire de la cystine et des trois acides aminés dibasiques. La concentration des acides aminés étant exprimée par rapport à celle de la créatininurie, cet examen permet la quantification du débit urinaire de la cystine libre, paramètre fondamental déterminant la stratégie thérapeutique (**Daudon et al, 2012**).

Notons qu'une diminution apparente de la concentration de la cystine pourrait résulter de sa précipitation sous forme de cristaux, ce qui peut être évité par une alcalinisation systématique

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

des urines au laboratoire à un pH supérieur à 7,5 (**Nnakagawa *et al*, 2000 ; Bouzidi et Daudon, 2007**).

IV.3.2.3 Diagnostic moléculaire

Plus de 130 mutations différentes pour le gène SLC3A1 et plus de 90 pour le gène SLC7A9 ont été identifiées à ce jour. Le type des mutations varie dans les différents groupes de population (**Daudon *et al*, 2012**).

Les mutations les plus fréquentes de SLC3A1 observées en Europe sont la mutation Met-467Thr, observée dans 26 % des cas en moyenne, mais dans plus de 40 % des cas en Allemagne et en Suède (**Harnevik *et al*, 2001**) et la mutation Thr216Met observée dans 12 % des cas en moyenne, mais dans 50 à 70 % des cas en Turquie et en Grèce (**Chatzikyriakidou *et al*, 2008**), tandis que la mutation Arg27X, observée dans seulement 4 % des cas en Europe, est identifiée chez 73 % des patients Juifs ashkénazes (**Pras *et al*, 1995**).

Les mutations les plus fréquentes portant sur SLC7A9 sont la mutation Glu105Arg observée dans 21 % des cas en moyenne (**Schmidt *et al*, 2004 ; Bisceglia *et al*, 2010**) et la mutation Pro482Leu observée en moyenne dans 13 % des cas en Europe, mais chez 88 % des patients Japonais (**Shigta *et al*, 2006**).

Une étude génomique séquentielle par technique PCR limitée à ces variantes les plus fréquents permet le diagnostic de la mutation dans près de 75 % des cas (**Schmidt *et al*, 2004**).

Le diagnostic génomique sera probablement de plus utilisé dans l'enquête génétique familiale et destiné à identifier les sujets à risque dans la fratrie et parmi les enfants d'un patient index. Dans l'immédiat, la chromatographie des acides aminés urinaires permet la détection des sujets ayant une excrétion anormalement élevée de cystine et exposés de ce fait au risque de lithiase, justifiant des mesures préventives. Toutefois, il est important de noter qu'il existe fréquemment une cystinurie néonatale transitoire (**Scriver *et al*, 1985**), due à un retard à la maturation du gène SLC3A1 (**Boutros *et al*, 2005**), si bien qu'il recommande d'effectuer un nouveau dosage de la cystine à l'âge de 18 mois à 2 ans pour s'assurer de la persistance éventuelle de l'anomalie.

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

En tout état de cause, le diagnostic génomique n'est pas nécessaire à la décision thérapeutique, qui dépend principalement du débit de la cystinurie déterminé par la chromatographie des acides aminés urinaires (**Daudon *et al*, 2012**).

IV.3.3 Traitement de la cystinurie

IV.3.3.1 Traitement urologique

La chirurgie ouverte est désormais exceptionnelle comme pour les autres types de calculs. Bien que ce traitement soit parfois recommandé chez les enfants, l'efficacité de la lithotritie extracorporelle semble particulièrement médiocre. Les propriétés physiques du calcul de cystine, relativement élastique, expliquent son absence de fragmentation par les ondes de choc. Les options thérapeutiques se résument essentiellement à la néphrolithotomie percutanée et à l'urétéroscopie souple, les lasers étant performants pour détruire ces calculs. Le choix, comme pour les autres types de lithiase est fonction de la taille du ou des calculs, de leur localisation et des habitudes ou des moyens disponibles. Face à un calcul de petite taille, le choix entre une simple surveillance et une intervention urologique peut se discuter mais la croissance du calcul est quasiment inéluctable si le calcul n'est pas expulsé, incitant à libérer les cavités excrétrices au mieux, le plus précocement possible, afin de prévenir la récurrence grâce au traitement médical (**Letavernier, 2012**).

IV.3.3.2 Traitement médical de la cystinurie

En l'absence de traitement étiologique capable d'agir sur le défaut de réabsorption tubulaire de la cystine, le traitement palliatif vise à amener la concentration urinaire de cystine libre et le pH urinaire à un niveau permettant la solubilisation de la cystine excrétée dans les urines (**Chillaron *et al*, 2010 ; Tiselius, 2010**).

Plusieurs mesures sont utilisées dans ce but : les unes visent à diminuer la production de cystine et le débit de son excrétion urinaire ; les autres tendent à augmenter la solubilité de la cystine en alcalinisant les urines ; d'autres, enfin, visent à limiter la synthèse endogène de cystine par une réduction de l'apport en méthionine (tableau 2). Elles doivent le plus souvent être combinées pour atteindre une efficacité optimale (**Daudon *et al*, 2012**).

Chapitre IV : Lithiase cystinique (cystinurie)

Tableau 2 : Principes du traitement de la lithiase cystinique (**Daudon et al, 2012**).

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

IV.3.4 Mesures nutritionnelles

IV.3.4.1 Régime limité en méthionine

La diminution de l'apport alimentaire de méthionine, précurseur de la cystine, permet de diminuer sa production endogène (**Rodman et al, 1984**). Comme il s'agit d'un acide aminé essentiel, sa suppression de l'alimentation est impossible, mais il est souhaitable de limiter son apport au besoin physiologique chez l'adulte. Il suffit dans ce but d'éliminer les aliments très riches en méthionine (viande de cheval, œufs, parmesan et gruyère) et de limiter à environ 150 g/j la consommation de viande, de poissons et de fromages, dont la plupart contiennent 500 à 600 mg de méthionine par 100g. Le débit de la cystinurie peut ainsi être réduit de 0.5 à 1 mmol/j. En revanche, chez l'enfant, aucune restriction de l'apport protidique ne doit être proposée (**Knoll et al, 2005**).

IV.3.4.2 Apport limité en sodium

La diminution de l'apport sodé s'accompagne d'une diminution de la cystine. Une diminution de la natriurèse de l'ordre de 150 mmol/j à partir d'un niveau initial voisin de 300 mmol/j a été suivie d'une réduction de la cystinurie d'environ 0,65 mmol/j (**Jaeger et al, 1986**). Une baisse importante de l'excrétion urinaire de cystine a été observée chez des enfants cystinuriques sous l'effet d'un régime très pauvre en sodium ayant ramené la natriurèse de 6 à 1,5 mmol/j (**Rodriguez et al, 1995**). En tout état de cause, une réduction effective de l'apport sodé ne peut être obtenue qu'en l'absence d'alcalinisation par les sels de sodium, de qui souligne l'intérêt de l'utilisation dans ce but du citrate de potassium (**Fjellstedt et al, 2001**).

Matériel et méthodes

I. Objectif

L'objectif principal de ce travail est de d'étudier une maladie lithiasique héréditaire monogénique, appelée la cystinurie. 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 (**Bouzidi et Daudon, 2007**). Nous avons fait une étude rétrospective (sur dossiers), afin de déterminer le nombre de cas de patients atteints de cystinurie, enregistrés au niveau de l'ouest algérien, depuis 2000. Nous avons analysé les calculs urinaires de ces patients et nous avons également observé leurs cristalluries, pour rechercher les cristaux de cystine et prévenir ainsi une éventuelle récurrence.

I.1 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 10 février au 12 mars 2020 (durée d'un mois).

II. Matériel utilisé

II.1. Matériel de l'étude morpho-constitutionnel du calcul

On utilise principalement un stéréomicroscope (ou loupe binoculaire). Le reste du matériel utilisé est donné en annexe (**Annexe 2**).

II.2. Matériel utilisé dans l'analyse par spectrophotométrie infrarouge

On utilise pour cette analyse principalement un spectrophotomètre infrarouge. Le reste du matériel utilisé est donné en annexe (**Annexe 2**).

II.3. Matériel utilisé pour la cristallurie

Pour la cristallurie, on utilise principalement un microscope optique à polarisation. Le reste du matériel est présenté dans l'annexe (**Annexe 2**).

III. Méthodologie

III .1. Etude rétrospective de la cystinurie 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 cadre du suivi au long court de ces patients.

Nous avons consulté tous les dossiers archivés au niveau du laboratoire, de patients recrutés entre 2000 et 2020. Nous avons recherché les cas diagnostiqués avec une cystinurie, identifiés grâce au calcul urinaire de type Va (cystine), 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,
- La récurrence éventuellement.

Pour le calcul, nous avons noté sa nature ;

- Pure (Va pur)
- ou mixte (Va + autres types).

III-2. Méthode de l'étude morfo-constitutionnel du calcul

Pour cette partie du travail, nous avons cherché parmi les calculs urinaires de la collection existante dans le laboratoire STEVA, ceux de cystine afin de faire une étude morfo-constitutionnelle.

L'approche morfo-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 *et al*, 2004).

III.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 comme une ombilication papillaire avec une plaque de Randall). L'ensemble de ces éléments morphologiques peut être synthétisé sous la forme d'un type(s) morphologique(s). Le calcul est ensuite coupé à l'aide d'un bistouri ou, lorsqu'il est très dur, d'un ciseau à bois (pour orienter le plan de coupe) et d'un marteau. L'examen de la section à la loupe binoculaire permet à la fois de déterminer la structure interne et de rechercher le point de départ de la cristallisation (noyau du calcul) qui fera l'objet d'un prélèvement spécifique pour une analyse infrarouge. Comme pour la surface du calcul, les caractéristiques de la section (structure concentrique et/ou radiale, organisation en couches alternées, structure compacte ou lâche, etc.) peuvent être synthétisées sous la forme d'un type morphologique. Un type est attribué séparément au noyau, aux couches profondes, aux couches médianes et aux couches périphériques du calcul, ce qui permet d'avoir une idée de son évolution temporelle. L'examen morphologique sert également à choisir les prélèvements qui seront analysés par spectrophotométrie infrarouge (Daudon, 2007).

III.2.2. Méthode de l'étude par infrarouge (IR)

Elle comporte les étapes suivantes :

1. prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel ou d'une aiguille de couturière, pour les prélèvements les plus petits, et transfert de ce prélèvement dans un mortier en agate.

2. addition de poudre cristalline de bromure de potassium (KBr) pur (de qualité pour spectrophotométrie infrarouge) en quantité suffisante pour réaliser une dilution de l'échantillon comprise entre 0,5 et 3% dans le KBr.

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

Matériel et méthode

noter que, pour les échantillons très petits comme une plaque de Randall, on peut utiliser moins de KBr et réaliser une micro-pastille de 2 ou 3 mm de diamètre.

5. formation d'une pastille transparente de 0,3 à 0,7 mm d'épaisseur à l'aide d'une presse hydraulique permettant d'appliquer une pression de 10 tonnes/cm². Pour les micro-pastilles, la pression requise est beaucoup moindre, environ 500 kg/cm².

6. transfert de la pastille dans un support spécial que l'on insère dans le compartiment de mesure d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).

7. enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde. De ce fait, pour améliorer le rapport signal/bruit, on accumule une trentaine d'enregistrements du spectre, ce qui demande environ 1 minute. Le spectre est ensuite interprété par comparaison à des spectres de référence (**Figure 9**).

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

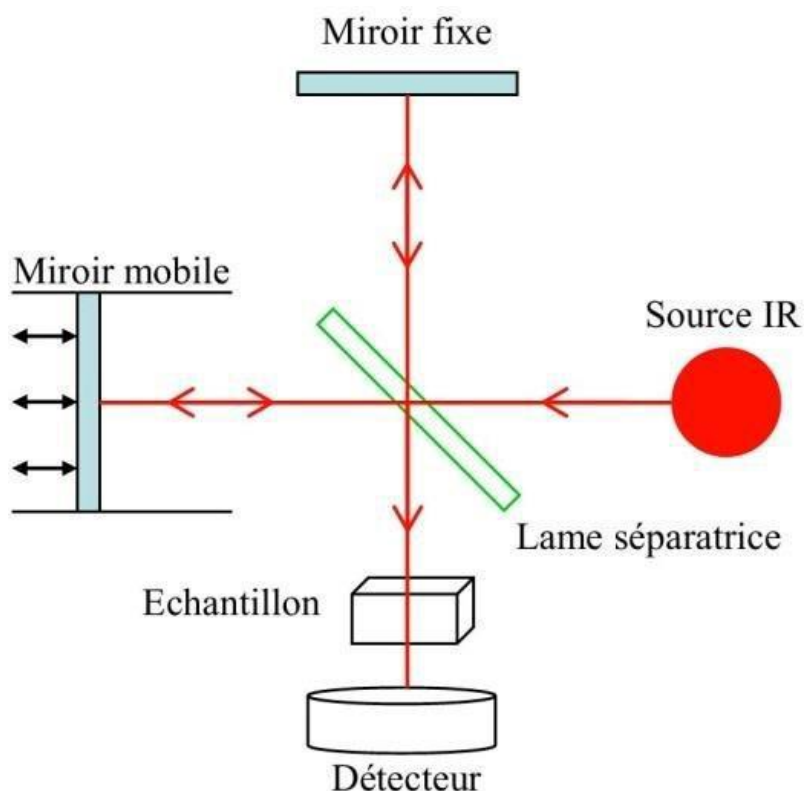


Figure 9 : Schéma du principe d'un spectrophotomètre infrarouge (researchgate.net)

III.3. Etude de la cristallurie

La cristallurie des urines est un excellent examen de suivi et parfois de diagnostic de la nature d'un calcul *in situ* (Daudon *et al*, 2002). Cet examen doit être réalisé sur les urines fraîches du matin, idéalement émises au laboratoire ou dans les deux heures suivant la miction (Daudon *et al*, 2004 ; Traxer *et al*, 2008).

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

III.3.1. Réalisation pratique d'une étude de la cristallurie

III.3.1.1. Transfert de l'urine dans la cellule d'examen

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

III.3.1.2. Mesure du pH et de la densité urinaire

Pendant que l'urine déposée sur la cellule sédimente sur le fond de celle-ci, le pH est mesuré sur l'urine contenue dans le flacon de recueil, soit au pH-mètre. Est également déterminée la densité urinaire, en utilisant un densimètre. (Hennequin *et al*, 1995).

III.3.1.3. Examen au microscope à polarisation

Le microscope optique, qui doit impérativement être équipé d'un dispositif de polarisation permet une bonne identification de toutes les espèces cristallines présentes ainsi que des faciès cristallins qui possèdent une signification biologique ou pathologique particulière (Jouvet *et al*, 1998 ; Daudon *et al*, 2003).

Résultats Et Discussion

Résultats et discussions

IV. Résultats

IV.1. Etude rétrospective des patients atteints de cystinurie

Notre étude rétrospective a permis de dégager 16 patients lithiasiques atteints de cystinurie sur un total de 2 112 cas (dossiers consultés), ce qui donne une prévalence (P) de la cystinurie dans la lithiase urinaire de : $P = (16 / 2112) * 100 = 0,76\%$.

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).

Tableau 3 : Résultats de l'étude rétrospective : caractéristiques des 16 patients atteints de cystinurie.

Cas	Sexe	Age (ans)	Antécédents familiaux	Consanguinité	Compositions du calcul	Récidive
1	F	36	OUI	ND	PURE	OUI
2	F	ND	ND	ND	PURE	ND
3	H	34	ND	ND	PURE	NON
4	H	1	OUI	NON	PURE	OUI
5	H	33	NON	NON	MIXTE (+Va+ Ia)	OUI
6	H	31	OUI	NON	PURE	NON
7	H	5	NON	OUI	PURE	OUI
8	F	8	ND	ND	PURE	NON
9	H	25	OUI	NON	PURE	OUI
10	H	22	OUI	ND	PURE	NON
11	H	24	OUI	OUI	PURE	NON
12	F	2	OUI	OUI	PURE	OUI
13	H	24	NON	NON	PURE	NON
14	F	47	NON	OUI	PURE	OUI
15	F	47	OUI	NON	PURE	OUI
16	H	35	NON	NON	MIXTE (+ PACC)	OUI

ND : non déterminée. PACC : phosphate amorphe de calcium carbonaté.

Résultats et discussions

IV.1.1. Age

Les résultats montrent que l'âge des 16 patients atteints de cystinurie variait de 1 an à 47 ans, avec une moyenne de 24,9 ans, 26,6% des patients étaient âgés de moins de 20 ans, ceux âgés entre 20 et 30 ans représentaient 26,6%, ceux âgés entre 30 et 40 ans représentaient 33,3% et ceux de plus de 40 ans représentaient 13,3% (**Figure 10**).

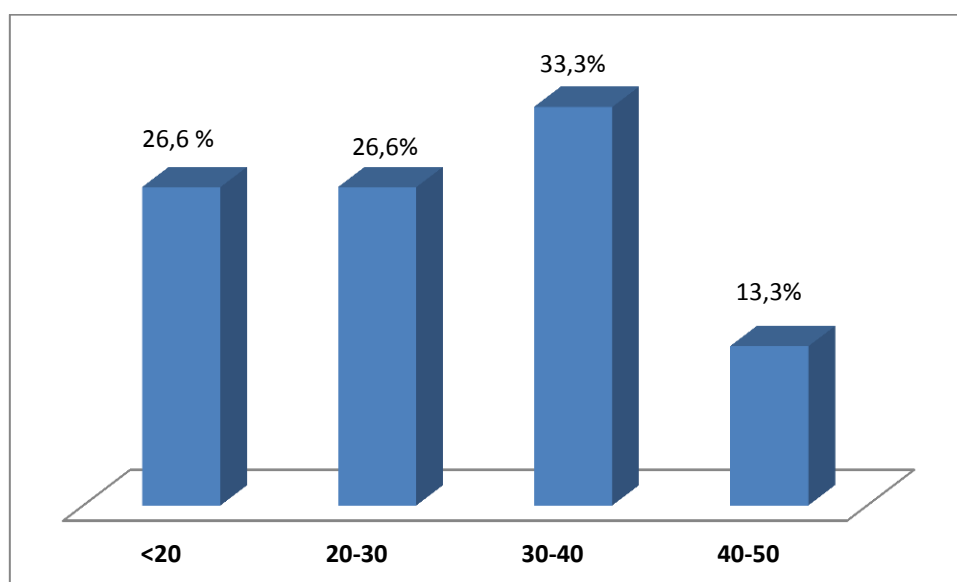


Figure 10 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des classes d'âge (ans).

IV.1.2. Sexe

La répartition en fonction du sexe a mis en évidence une prédominance masculine avec 62,5%, contre 37,5% de sexe féminin (**Figure 11**), donnant un sex-ratio H / F de 1,7.

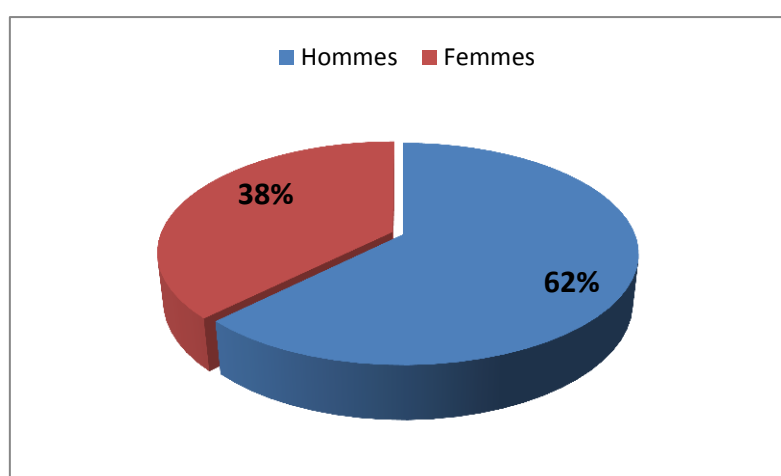


Figure 11 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction du Sexe.

IV.1.3. Consanguinité

La (figure 12) montre qu'il y a une histoire de consanguinité chez 36,4% des patients atteints de cystinurie ; alors que chez les enfants, ce taux était de 75%.

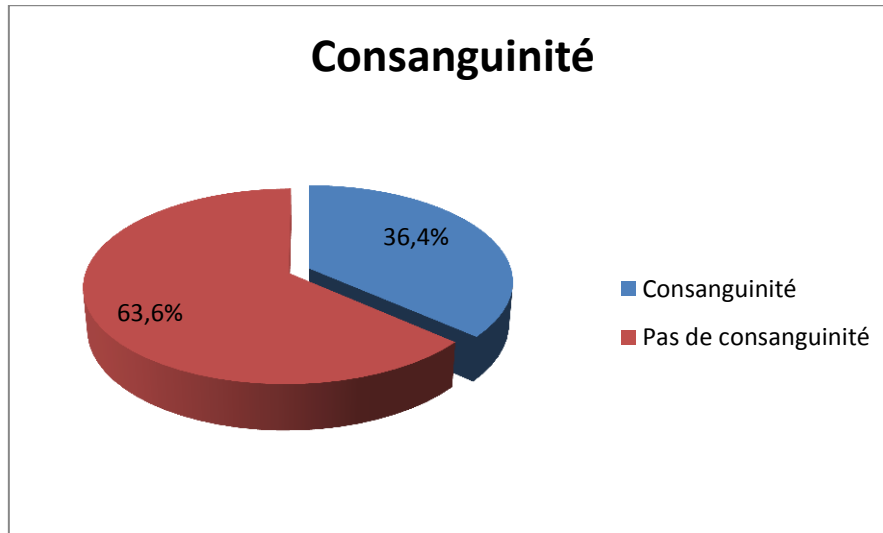


Figure 12 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la consanguinité.

IV.1.4. Antécédents familiaux

La (figure) 13 montre que 61,5% des patients possédaient des antécédents familiaux de lithiase urinaire.

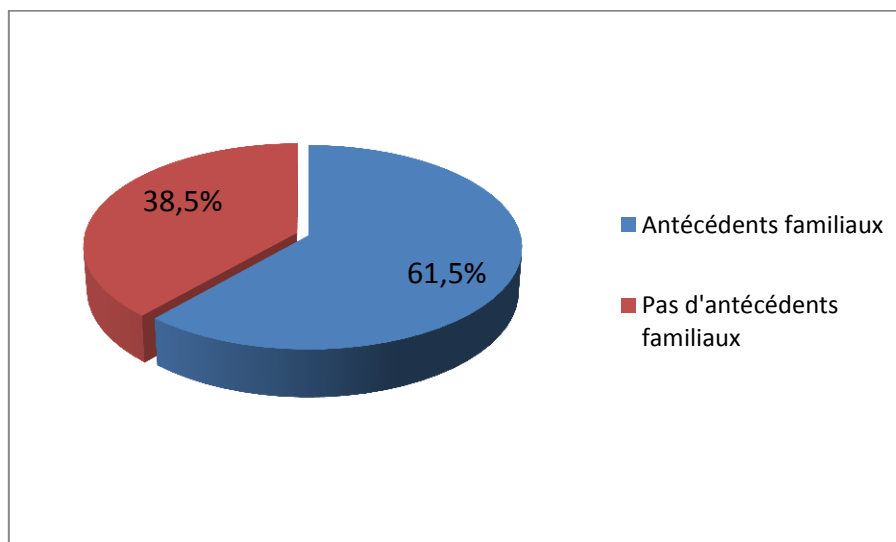


Figure 13 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction des antécédents familiaux.

IV.1.5. Récidive

IV.1.5.1. Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la récurrence

La (figure 14) montre qu'il y avait une récurrence chez 60% des patients atteints de cystinurie.

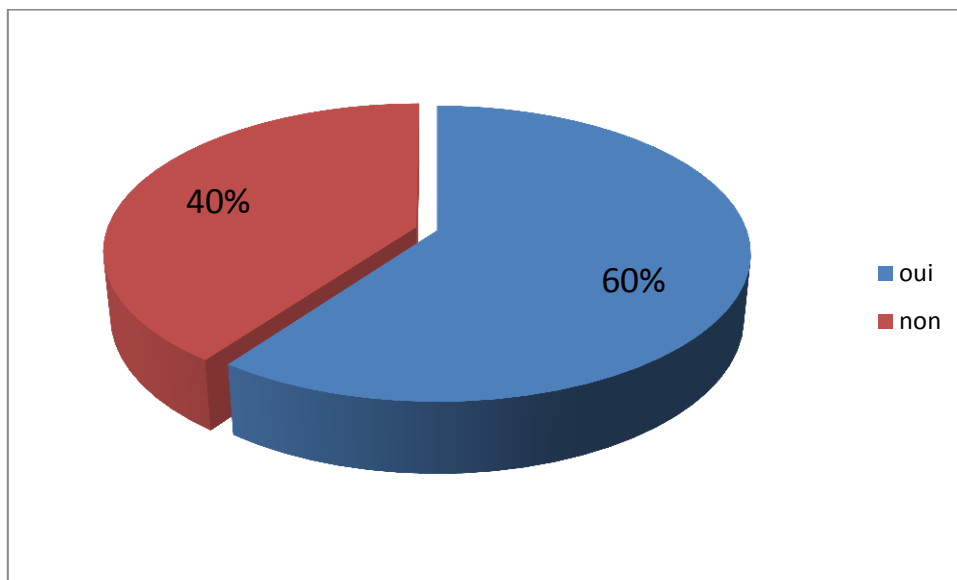


Figure 14 : Répartition des patients atteints de cystinurie en fonction de la récurrence.

IV.1.5.2. Répartition de la récurrence en fonction de l'âge

Tous les patients âgés de 40 à 50 ans avaient des récurrences et 75% des jeunes de moins de 20 ans (Figure15).

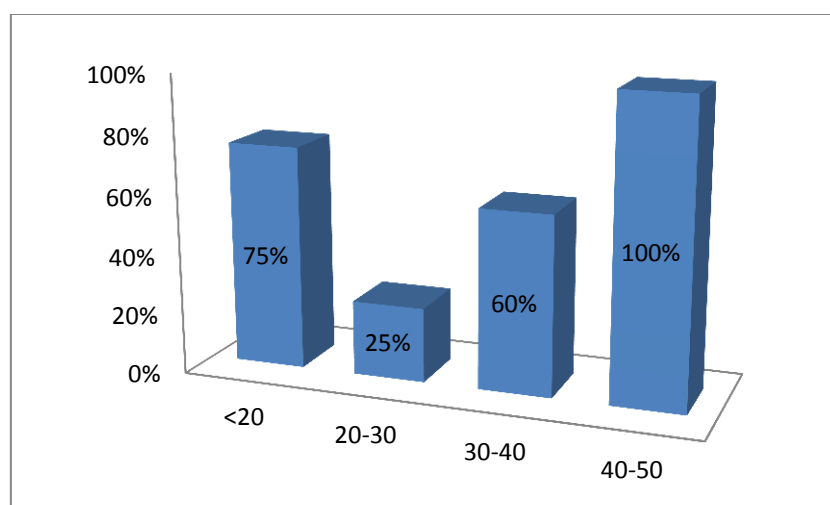


Figure 15 : Répartition des patients qui avaient des récurrences en fonction de l'âge (ans).

IV.1.5.3. Récidive en fonction du sexe

La (figure 16) montre que les patients de sexe masculin avaient un taux de récurrence de 50% et ceux de sexe féminin de 66.7%.

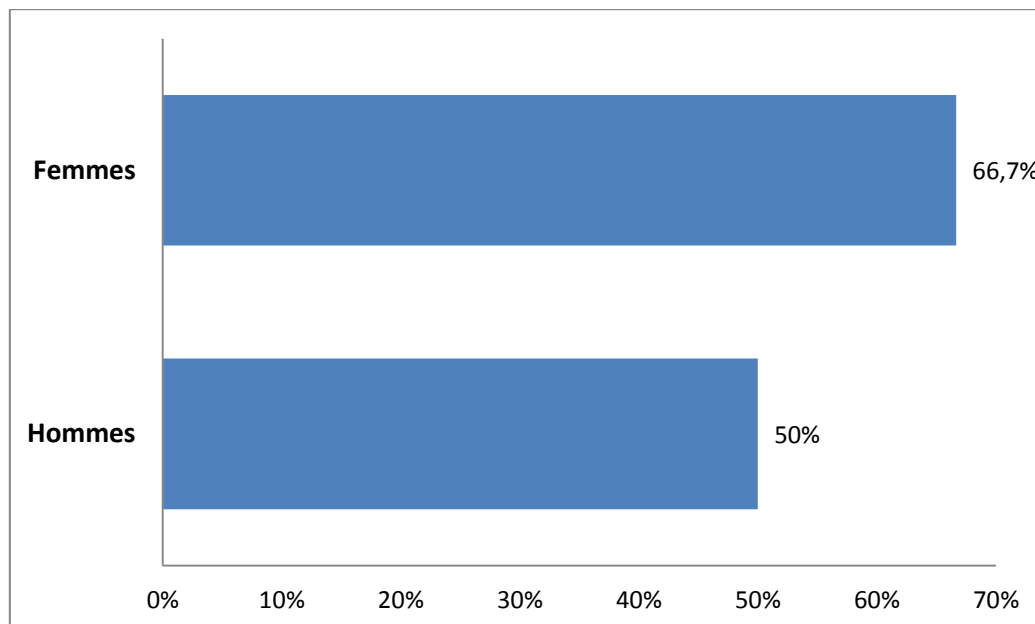


Figure 16 : Taux de récurrence en fonction du Sexe.

IV.1.6. Composition des calculs

La (figure 17) montre que 87% des calculs (14 sur 16) étaient purs (type Va seul) et 13% (2 sur 16) étaient mixtes, c'est-à-dire mélangés à d'autres types de calcul : l'un mélangé au type Ia (oxalate de calcium monohydraté) et l'autre à du phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC). Le premier calcul appartenait à un homme âgé de 33 ans et le deuxième à un autre âgé de 35 ans, les deux patients avaient des récurrences.

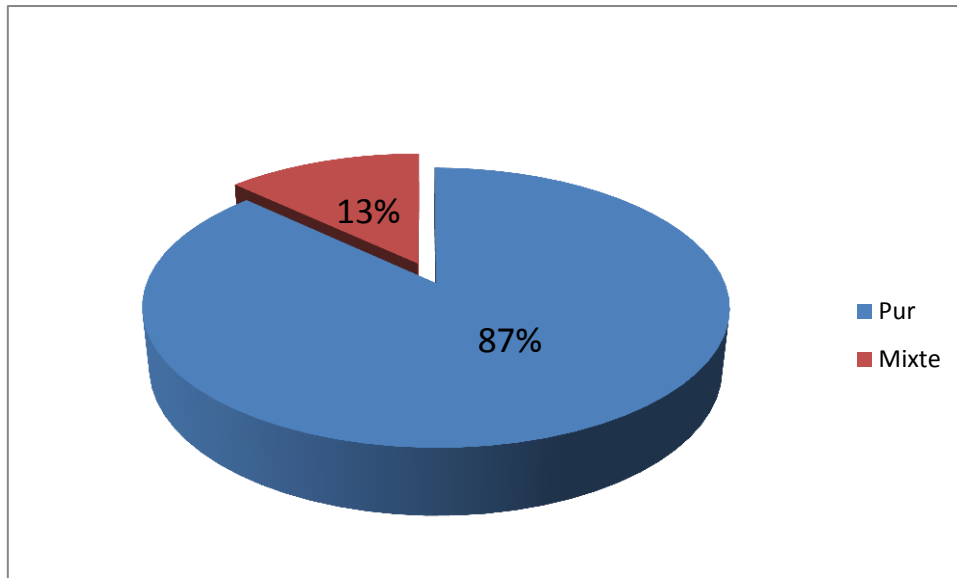


Figure 17 : Répartition des calculs en fonction de la composition.

IV.2. Etude des calculs et de la cristallurie des patients atteints de cystinurie

IV.2.1. Etude morphologique des calculs

Les calculs de cystine que nous avons analysés caractérisent la cystinurie ; ils sont de type Va avec l'aspect montré par la (**figure 18**). Ces calculs sont de couleur jaunâtre, à surface rugueuse ou faite de petits cristaux empilés, d'aspect cireux ou de bonbons au miel. La section est peu organisée, parfois cristalline, radiale et diffuse.



Figure 18 : Calcul de type Va, Stéréomicroscope à la loupe (**Abbassene, 2019**).

Résultats et discussions

IV.2.2. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge

La (**figure 19**) présente le spectre infrarouge d'un calcul de type Va. Il est caractérisé par les pics: (540 et 846 cm^{-1}).

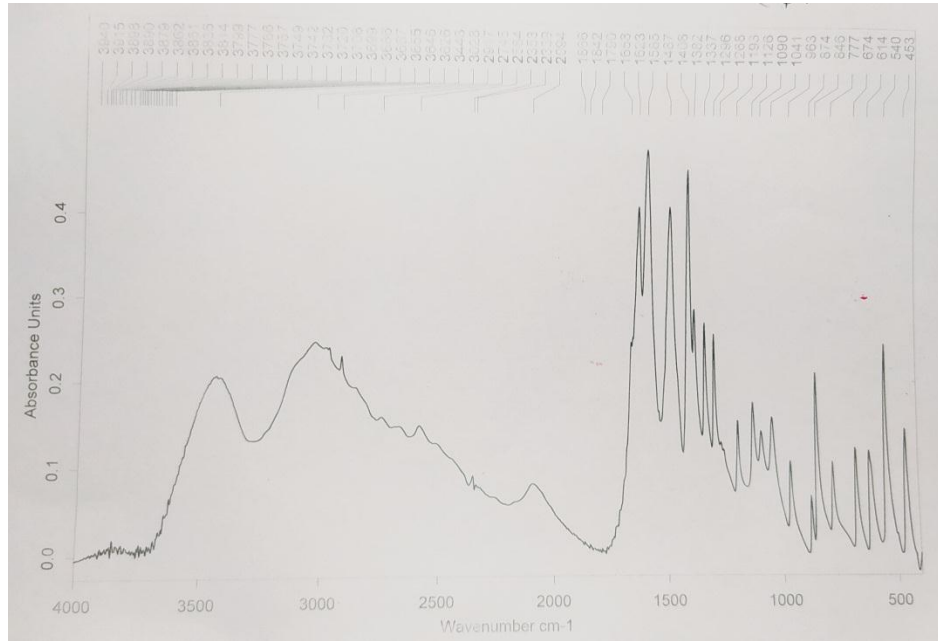


Figure 19 : le spectre infrarouge d'un calcul de cystine

IV.2.3. Etude de la cristallurie chez les patients atteints de cystinurie

L'étude des cristalluries des patients atteints de cystinurie a permis l'observation de cristaux caractéristiques de cystine. Ceux-ci sont plats et ont une morphologie hexagonale irrégulière, de 30 à 70 μm (**figure 20**).

Résultats et discussions

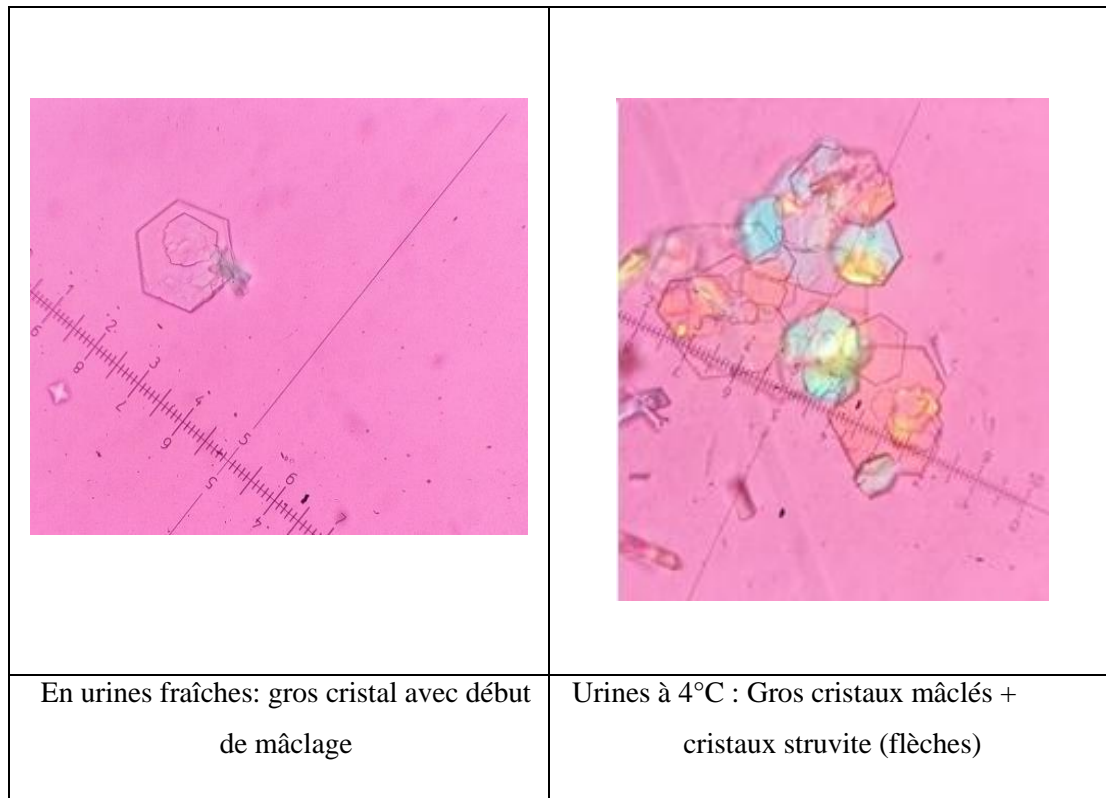


Figure 20 : Cristaux et mâclés de cystine (Abbassene, 2019).

V. Discussion

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

V.1. Prévalence

Dans notre région d'étude (Ouest algérien), nous avons trouvé que la prévalence de la cystinurie est de 0,76% de l'ensemble des lithiases recensées depuis l'année 2000. Dans cette même région, les études antérieures ont retrouvé une prévalence de 1,2% avec 0,5% chez l'adulte et 12,1% chez l'enfant (Abbassene, 2019) ; 0,7% a été retrouvé dans une autre étude (Djelloul *et al*, 2006).

La prévalence que nous avons trouvée restent faible comparativement à ce qui est rapporté en Turquie et même au Maroc, mais se rapprochent plutôt des valeurs rapportées en Islande ou en France, où les calculs de cystine représentent environ 1 % des calculs chez l'adulte et 6-8 % chez l'enfant (Jungers *et al*, 1999) (Tableau 4).

Résultats et discussions

La cystinurie est une affection relativement rare. Son incidence mondiale est estimée à 1 pour 7 000 naissances (**Palacin et al, 2001**). L'incidence des homozygotes est estimée à 1 pour 20 000 naissances en France (**Barbey et al, 2004**), 1 naissance sur 12 500 au Québec et 1 sur 20 000 aux Etats-Unis et en Grande Bretagne (**Pahira, 1987 ; McDonald et al, 1996**).

Tableau 4 : Prévalence (P) de la cystinurie dans notre étude et dans la littérature (%)

En Algérie	P (%)		Dans le monde	P (%)
Ouest, (n=360) (Harrache et al 1997)	0,5		Tunisie (n=1 269) (Alaya et al 2012)	1,7
Ouest, (n=1354) (Djelloul et al 2006)	0,7		Maroc (n=123) (El Habbani et al 2016)	5,7
Ouest, (n=1002) (Messaoudi, 2016)	1,7		France (n=51 747) (Daudon et al 2008)	0,9
Est, (n=359) (Bousslama et al 2016)	3,6		Turquie (n=4 986) (Karabacak et al 2013)	4,8
Ouest, (n=119) (Sbahi 2017)	0,9		Belgique (n=1 869) (Castiglione et al 2015)	0,4
Ouest, (n=499) (Abbassene, 2019)	1,2		USA (n=43 545) (Lieske et al 2014)	0,35
Notre étude (n=2112)	0,76		Islande (n=228) (Edvardsson et al 2012)	0,9

P : prévalence ; **n** : nombre de cas.

V.1.1. Age

Dans notre série, l'âge variait entre 1 an et 47 ans, avec une moyenne de 24,9 ans. Nous avons trouvé que 13,3% des patients étaient âgés de moins de deux ans, 26,6% de moins de 10 ans, et 26,6% de 20 à 30 ans, alors que 33,3% et 13,3% étaient âgés respectivement de 30-40 ans et de plus de 40 ans. Ceci s'explique par le fait que la cystinurie peut se manifester dès les premières années de la vie, mais le plus souvent seulement au cours de la deuxième décennie, voire beaucoup plus tard (**Knoll et al, 2005**).

Résultats et discussions

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, inconvénient des études rétrospectives. Toutefois, nous pensons ainsi, qu'il y'a un retard dans le diagnostic de cette maladie chez nous.

Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de l'âge dans notre étude et dans une autre étude algérienne (%)

Etude	N	< 15	16-30	31-45	46-60	>60
Ouest algérien (Djelloul et al 2006)	7	0%	14,28%	42,85%	42,85%	0%
Ouest algérien (notre étude 2020)	16	26,6%	26,6%	33,4	13,4	0%

N : nombre de cas.

V.1.2. Le sexe

Dans notre étude, la cystinurie touche plus les hommes (62%), donnant un sex-ratio H /F de 1,7 alors que la littérature rapporte que cette affection touche indifféremment les deux sexes (Daudon *et al*, 2012) puisqu'il s'agit d'une anomalie autosomique et donc non liée au sexe.

Comme nous l'avons observé, il a été signalé la prédominance de ce type de lithiase chez les sujets masculins dans certains travaux (Sun *et al*, 2011 ; Halim *et al*, 2012). Par contre en France, Paz et al, ont trouvé que les filles étaient plus touchées que les garçons par ce type de calcul (Paz *et al*, 2013). Habituellement, la littérature ne mentionne pas de différence entre les deux sexes (Traxer *et al*, 2008).

Résultats et discussions

V.1.3. Consanguinité

Dans 31% des cas étudiés, nous n'avons pas trouvé d'information concernant la consanguinité. Dans les autres dossiers, 36,4% des cas avaient une histoire de consanguinité. La consanguinité joue un rôle favorisant dans la cystinurie, car elle est transmise selon le mode autosomique récessif (**Bouzidi et Daudon, 2007 ; Jungers et al, 2008**).

Dans une étude récente réalisée dans l'Ouest algérien, il a été rapporté que le taux de consanguinité était plus élevé chez les patients qui avaient un calcul de type cystine (66,7%), comparés aux autres ($p < 0,01$) et chez les enfants, tous les cas de cystinurie appartenaient à des patients qui avaient une histoire de consanguinité ($p = 0,052$) (**Abbassene, 2019**).

En Libye, il a été trouvé une histoire de consanguinité chez les enfants atteints de cystinurie (**Halim et al, 2012**). Nous l'avons constaté dans notre étude, chez 75% des enfants.

V.1.4. Antécédents familiaux

On a remarqué que 61,5% des cas avait des antécédents familiaux de lithiase urinaire ; ce taux était de 50% chez les enfants. En Libye, **Halim et al, (2012)** ont rapporté l'existence d'antécédents familiaux de LU chez 100% des enfants atteints de cystinurie.

Une étude portant sur 1 595 patients lithiasiques a montré que chez ceux qui avaient des antécédents familiaux, la maladie lithiasique commençait à un âge plus précoce et la fréquence des épisodes était plus élevée (**Koyuncu et al, 2010**).

V.1.5. Récidive

La cystinurie, du fait de son caractère génétique, est une anomalie permanente, donc fortement récidivante. Il y avait une récurrence chez 60% des patients de notre série. En effet, les patients cystinuriques souffrent d'une forme de lithiase sévère et très récidivante qui nécessite une prise en charge thérapeutique attentive et très prolongée pour éviter une atteinte rénale (**Bouzidi et Daudon, 2007**). Dans une étude dans l'Ouest algérien on a observé que les calculs les plus récidivants chez les enfants étaient ceux de cystine (**Abbassene, 2019**).

Les patients ayant des antécédents familiaux ont un risque plus élevé de récurrence lithiasique (**Abbassene, 2019**).

V.1.6. Compositions des calculs (purs ou mixtes)

Nous avons trouvé que dans la majorité des cas (87% des patients) les calculs étaient de type V purs, ce qui est pathognomonique de cette maladie génétique qu'est la cystinurie. Chez les autres patients, les calculs étaient mixtes. La présence d'un autre type de lithiase démontre la coexistence d'autres anomalies métaboliques en plus de la cystinurie. Dans le premier calcul mixte, l'association au type Ia (le plus fréquent) témoigne de l'existence d'une hyperoxalurie. Et dans le 2^{ème}, la présence de PACC témoigne d'une infection urinaire.

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

V.2. Etude des calculs et de la cristallurie

V.2.1. Etude morphologique du calcul

Les calculs que nous avons classés en type Va (cystine pure) avaient la morphologie décrite ci-après, selon la classification française de l'équipe du Dr M. Daudon : Ces calculs sont sphériques ou ovoïdes, de couleur jaune clair, avec une surface finement grenue. Radiologiquement, du fait de la présence de soufre (PM = 32) dans la molécule, les calculs cystiniques sont non pas radio-transparents mais faiblement radio-opaques, avec des contours lisses, émoussés, « en tache de bougie », leur opacité étant moindre que celle des vertèbres adjacentes (**Daudon et al, 2012**). La détermination de la morphologie d'un calcul est une étape très importante dans le diagnostic du type de lithiase, afin de mettre en place le traitement adéquat.

V.2.2. Etude du calcul par spectrophotométrie infrarouge

Pour être fiable, l'identification des composants du calcul doit être effectuée selon une méthode physique (spectrophotométrie infrarouge). Les spectres que nous avons réalisés ont été comparés au spectre de référence (**figure 21**). 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**).

Résultats et discussions

La figure 21 montre un spectre cystine de référence, caractérisé par la présence des pics d'absorption notamment à 540 cm^{-1} et à 845 cm^{-1} . Les spectres obtenus notamment avec les calculs de type Va purs avaient des pics identiques.

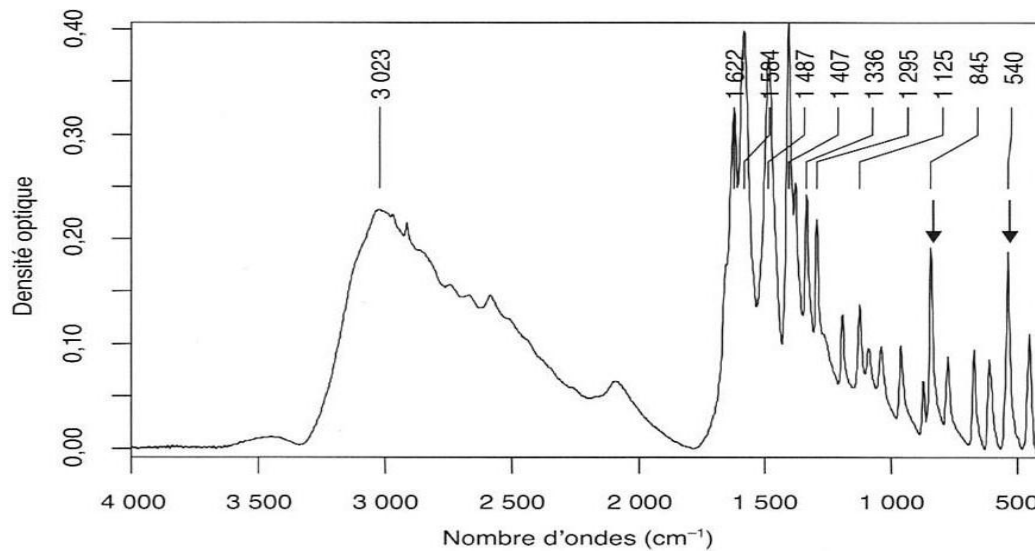


Figure 21 : Spectre infrarouge référentielle de cystine (Daudon *et al*, 2012).

Connaitre la composition d'un calcul est crucial, car cela influence non seulement le traitement de la maladie, mais permet également de prévenir le risque de récurrence et ses conséquences néfastes sur la fonction rénale.

V.2.3. Etude de la cristallurie

L'étude de la cristallurie sur l'urine du réveil ou sur un échantillon d'urine fraîche chez un patient non traité, suffit généralement à affirmer le diagnostic de cystinurie. On met en évidence la présence de cristaux hexagonaux de grande taille ($20 - 70\ \mu\text{m}$), d'aspect lamellaire, souvent empilés par maillage, les uns sur les autres et tous orientés de la même façon si bien que tous les cristaux ont des bords parallèles. Les cristaux de cystine sont peu nombreux dans des urines alcalines et/ou diluées. La cystine est plus soluble en urine alcaline qu'au pH moyen de l'urine, ce qui oriente l'attitude thérapeutique (Bouzidi et Daudon, 2007). Nous n'avons pu étudier que les urines d'un seul patient atteint de cystine, les autres avaient d'autres types de cristaux.

Il convient de signaler enfin, que l'étude de la cristallurie reste le meilleur outil et à moindre coût, permettant le suivi au long cours du patient lithiasique en général, et du cystinurique en particulier.

Conclusion

Conclusion

Cette étude a permis de dresser un premier constat sur la cystinurie, une maladie génétique à transmission autosomique récessive, au niveau de l'ouest Algérien.

Dans ce travail, nous avons décrit cette anomalie monogénique qui consiste en des mutations dans les gènes *SLC3A1* et *SLC7A9* et qui est responsable d'un défaut du transport rénal et intestinal des acides aminés dibasiques, dont la cystine, conduisant à la formation de calculs urinaires, composés de cystine.

Notre étude rétrospective depuis l'année 2000, a permis de dégager 16 patients atteints de cystinurie, et a montré une prévalence de cette maladie de 0,76% de l'ensemble des lithiases en général, dans la région de l'ouest algérien. Cette valeur est en concordance avec les travaux antérieurs réalisés dans cette région du pays.

Il y avait une prédominance masculine de la cystinurie, avec un sex-ratio H/F de 1,7 alors que cette pathologie touche indifféremment les deux sexes, puisqu'il s'agit d'une anomalie génétique autosomique. L'âge moyen des patients était de 24,9 ans, la tranche d'âge la plus touchée était celle de 30 à 40 ans, alors que la littérature rapporte que la cystinurie est essentiellement une maladie du jeune enfant. Ceci est probablement dû à un retard de diagnostic chez nous.

Le taux de consanguinité était de 36,4%, taux très faible et inférieur à celui rapporté dans d'autres études. La fréquence des antécédents familiaux de lithiase urinaire était de 61,5%, ce qui démontre l'importance des enquêtes familiales après la découverte d'un calcul urinaire, surtout s'il s'agit d'une lithiase cystinique. La récurrence a concerné 60% des patients. En effet, étant donné que cette maladie est une anomalie permanente, une mauvaise alimentation (riche en méthionine) et une hydratation insuffisante (< 3 litres/jour) constituent des facteurs favorisant l'excrétion continue de la cystine dans les urines. L'analyse morphologique des calculs, qui est une étape clé dans le diagnostic de la maladie, a montré le type Va, caractéristique de la cystinurie. L'analyse par infrarouge a généré un spectre caractéristique de la cystine, avec des pics d'absorption précis et a ainsi permis de confirmer la composition chimique cristalline. L'analyse des cristalluries a permis l'observation dans les urines fraîches du matin, de cristaux hexagonaux, de taille allant de 30 à 70 μm , très caractéristiques de la cystinurie.

La cystinurie peut être une maladie grave si elle n'est pas précocement diagnostiquée et s'il y a de multiples récurrences. Son traitement nécessite des mesures visant à diminuer la production

Conclusion

de cystine et le débit de son excrétion urinaire, les autres tendant à augmenter la solubilité de la cystine en alcalinisant les urines ; d'autres, enfin, visent à limiter la synthèse endogène de cystine par une réduction de l'apport en méthionine.

En absence d'autres moyens et techniques de diagnostic dans notre pays, l'analyse morphologique du calcul, l'étude de la cristallurie et l'analyse des lithiases par spectrophotométrie infrarouge, représentent une étape essentielle de l'approche diagnostique de cette pathologie, et permettent également d'éviter le risque de récurrence et de prendre en charge des patients à long terme.

Les techniques de biologie moléculaire, le dosage enzymologique et l'étude génétique permettant de rechercher les mutations touchant les gènes *SLC3A1* et *SLC7A9*, sont courantes dans les pays développés, et ont l'avantage d'être non invasives pour le malade. Elles permettent d'affirmer le diagnostic prénatal de cystinurie et d'apporter un conseil génétique dans les familles à risque. Nous souhaitons leur disponibilité dans notre pays, où la mutation responsable de cette pathologie existe.

Référence

Bibliographie

Références bibliographiques

Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr et al, 2004. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis : novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*, (2004), 65 : 386-392.

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

Aissaoui S, Aissaoui H, 2017. Le conseil génétique en pathologie humaine. Elsevier Masson. 1^{er} éd. p(264).

Alaya A, et al, 2012. Changes in kidney stones type according to sex and age in Tunisian patients. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, (2012). 36(3): p. 171-177.

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

Bataille P, Charransol G, Gregoire I et al, 1983. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol*, (1983), 130 : 218-223.

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

Bordier. L, Blanchard. A, Sarret. D, Hérody. M, Nédélec. G, Duvic. C, 2004, Hypo-uricémie, un vieux sujet et de nouveaux concepts. *Presse Med. Masson*, Vol. 33: 555-63.

Bousslama S, et al, 2016. Composition of 359 kidney stones from the East region of Algeria. *Prog Urol*, (2016). 26(1): p. 41-9.

Boutros M, Vicanek C, Rozen R, Goodyer P, 2005. transient neonatal cystinuria. *Kidney Int*,(2005), 67: 443-448.

Bouzidi H, DAUDON M, 2007. Cystinurie: du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin*, (2007), 65 : 473-481.

Castiglione V, et al, 2015. Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morpho-constitutional classification. *Nephrol Ther*, (2015). 11(1): p. 42-9.

Références bibliographiques

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

Chatzikyriakidou A, Louizou E, Dedousis GV et al, 2008. An overview of SLC3A1 and SLC7A9 mutations in Greek cystinurie patients. *Mol Genet Metab*, (2008), 95: 192-193.

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

Cochat P et al, 2011. Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther*, 7(4): p. 249-259.

Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J, 2011. [Primary hyperoxaluria]. *Néphrologie & thérapeutique*; 7(4):249-59.

Cochat, P., et al, 2011. Hyperoxalurie primitive. *Nephrol Ther*, (2011). 7(4): p. 249-259.

Curham, G.C., 2011. Epidemiology, in *Urinary Tract Stone Disease*, R.P.N.e. al, Editor. (2011), Springer- Verlag London. p. 3-8.

Daniel H, 2004. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol*, (2004), 66 : 361-384.

Daudon M, Cohen-Solal F, Lacour B, 2002. Étude de la cristallurie: réalisation pratique et signification clinique. *Feuillets de biologie*, (2002). 43(248): p. 31-53.

Daudon M, 2015. Cristallurie. *Expertise Médicale Continue en néphrologie*. Elsevier Masson. Nephro-784;1-17

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* ; (2004) 14 : 1151 - 1161.

Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P, 2003. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* (2003);31:207–11.

Daudon M, Conort P, 2002. Lithiase cystinique : résultats de l'enquête nationale du CLAFU sur la cystinurie. *Sémin Urol Néphrol*, (2002), 28 : 184-189.

Daudon M, et al, 2008. Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol*, (2008). 18(12): p. 802-14.

Références bibliographiques

Daudon M, Jungers P, Lacour B, 2004. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. in Annales de biologie clinique. (2004).

Daudon, M., P. Jungers, and O. Traxer, 2012. Lithiase urinaire. 2nd ed. (2012): Lavoisier.

Daudon. M, 2007. Pourquoi et Comment Analyser un Calcul Urinaire, Avis D'expert, N°4 Novembre 2007.

Daudon. M, Bader. C.A, Jungers. P, 1993. Urinary Calculi: Review of classification methods and correlations with etiology, Scanning Microscopy, Vol. 7, No. 3, 1993 (Pages 1081-1106).

Daudon. M, Traxer. O, Jungers. P, 2012. Lithiase Urinaire, 2eme édition. Médecine Science, Lavoisier, Paris, p 1-474.

Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al, 2002. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. J Am Soc Nephrol, (2002); 13: 2547-53.

Djelloul Z, Djelloul A, Bedjaoui A, Kaid-omar Z, Attar A, Doudon 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. Progrès en Urologie. (2006), 16, 328-335

Edvardsson V.O, et al, 2012. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. Kidney Int, (2012). 83(1): p. 146-52.

El Habbani R et al, 2016. Étude épidémiologique sur les calculs urinaires dans la région de Fès et sur le risque de récurrence. Progrès en urologie, (2016). 26(5): p. 287-294.

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

Evan AP, Coe FL, Lingeman JE et al, 2006. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. Kidney Int, (2006), 69: 2227-2235.

Feliubadalo L, Font M, Purroy J, et al, 1999. Non type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b0,+AT) of rBAT. International Cystinuria Consortium. Nat Genet (1999) ; 23 : 52-7.

Références bibliographiques

Finocchiaro R, D'Eufemia P, Celli M *et al*, 1998. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria. A standardized dilution procedure. *Urol Res*, (1998), 26: 401-405.

Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG, 2001. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res*, (2001), 29: 295-302.

Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L *et al*, 2005. New insights into cystinuria : 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet*, (2005) ; 42 : 58-68.

Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A, 2001. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* (2001);37:233—43.

Garrod AE, 1908. Inborn errors of metabolism (lectures I-IV). *Lancet*, (1908), ii: 1-214.

Guillén M, Corella D, Cabello ML *et al*, 2005. Identification of novel SLC3A1 gene mutations in Spanish cystinuria families and association with clinical phenotypes. *Clin Genet*, (2005) ; 67 : 240-51.

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

Harnevik L, Fjellstedt E, Molbaek A *et al*, 2001. Identification of 12 novel mutations in the SLC3A1 gene in Swedish cystinuria patients. *Hum Mutat*, (2001), 18: 516-525.

Harrache D, *et al*, 1997. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. *L'Eurobiologiste*, (1997). 31: p. 69-74.

Hennequin C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P, 1995. Évaluation du risque lithogène dans la lithiase rénale. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. *Presse Med* (1995);24:1559–62.

How GK, Strem SB, 1996. Medical treatment of cystinuria : results of contemporary clinical practice. *J Urol*, (1996), 156: 1576-1578.

Jaeger P, Portmann L, Saunders A *et al*, 1986. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med*, (1986), 315: 1120-1123.

Références bibliographiques

Jouvet P, Priqueler L, Gagnadoux MF, 1998. Crystalluria: a clinical useful investigation in children with primary hyperoxaluria post-transplantation. *Kidney Int* (1998);53:1412–6.

Jungers P, Daudon M, Conort P, 1999. Lithiase cystinique. In : Lithiase rénale. Diagnostic et traitement. Paris : Flammarion Médecine Sciences, (1999) : 149-61.

Jungers P, Joly D, Barbey F et al, 2005. Insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique: fréquence, causes et prevention. *Néphrol Thér*, (2005), 1 : 301-310.

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

Jungers. P, Joly. D, Blanchard. A, Courbebaisse. M, Knebelmann. B, Daudon. M, 2008. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques, *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 231-255.

Karabacak O.R, et al, 2013 Stone compositions in Turkey: an analysis according to gender and region. *Urology*, (2013). 82(3): p. 532-7.

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* (1993);150: 239—45.

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

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

Labaali. A, 2013. La xanthinurie héréditaire chez une famille marocaine : découverte fortuite, thèse pour l'obtention du Doctorat en Médecine, Université Mohammed V –Souissi Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, p 35, 36.

Letavernier. E, Traxer. O, Haymann. J.-P, Bazin. D, Daudon. M, 2012. Cystinurie, *Progrès en Urologie – FMC* 2012;22:F119–F123.

Lieske J.C, et al, 2014. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol*, (2014). 9(12): p. 2141-6.

Références bibliographiques

Luque Paz D et al, 2013. Classification of urinary calculi in a pediatric population from Brittany. *Prog Urol*,(2013). **23**(10): p. 899-905.

Marketos S, 1994. Hippocratic medicine and nephrology. *American journal of nephrology*, (1994). 14(4- 6): p. 264.

Marketos SG, 1994. Hippocratic medicine and nephrology. *Am J Nephrol*, (1994), 14: 264-269.

Mcdonald M.W., Stoller M.L, 1996. Cystinuria: Advances in medical therapy. *Contemp. Urol.*, (1996), 8, 20-38.

Messaoudi, N., Etude de l'inhibition chimique et naturelle dans la cristallisation phosphocalcique à pH=6,5 et 8, in *Génie des Procédés*. 2016, Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem. p. 143.

Monga M, macias B, Groppo E, Hargens A, 2006. Genetic heritability of urinary stone risk in identical twins. *J Urol*, (2006), 175: 2125-2128.

Nakagwa Y, Coe FL, 1999. A modified cyanide-nitropusside method for quantifying urinary cysteine concentration that correct for creatinine intrference. *Clin Chim Acta*, (1999), 289: 57-68.

Nnakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS et al, 2000. Clinical use of cysteine supersaturation measurements. *J Urol*, (2000), 164: 1481-1485.

Pahira J.J, 1987. Management of the patient with cystinuria. *Urol. Clin. North Am.*, (1987), 14, 339-346

Palacin M, Goodyer P, Nunes V, Gasparini P, 2001. Cystinuria. In: CR Scriver, A Beaudet, WS Sly et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York, McGraw-hill, (2001): 4909-4932.

Pras E, Raben N, Golomb E et al, 1995. Mutations in the SLC3A1 transporter gene in cystinuria. *Am J Hum Genet*, (1995), 56: 1297-1303.

Purohit RS, Stoller ML, 2003. laterality of symptomatic cysteine calculi. *Urology*, (2003), 62: 421-424.

Références bibliographiques

Robertson WG, peacock M, Hodgkinson A, 1979. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J Chronic Dis*, (1979), 32: 469-476.

Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ et al, 1984. The effect of dietary protein on cysteine excretion in patients with cystinuria. *Clin nephrol*, (1984), 22: 273-278.

Rodrigurz LM, Santos F, Malaga S, Martinez V, 1995. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cysteine in cystinuric children. *Nephron*, (1995), 71: 416-418.

Rosenberg LE, Durant JL, Holland JM, 1965. Intestinal absorption, and renal extraction of cysteine in cystinurie. *N Engl J Med*, (1965), 273: 1239-1245.

Ryall RL, Chauvet MC, Grover PK, 2005. Intracrystalline proteins and urolithiasis: a comparison of the protein content and ultrastructure of urinary calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals. *BJU Int* (2005);96:654—63.

Saderne. S, 2013. L'acide urique : une molécule physiologique pouvant être Pathologique, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges, p 56,57.

Sbahi k, 2017. Etude épidémiologique, paramétrique et phytothérapeutique de la lithiase urinaire in Département Biologie. (2017), Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem. p. 189.

Schmidt C, Vester U, Hesse A et al, 2004. The population-specific distribution and frequencies of genomic variants in the SLC3A1 and SLC7A9 genes and their application in molecular genetic testing of cystinurie. *Urol Res*, (2004), 32 : 75-78.

Scriver CR, Clow CL, Reade TM et al, 1985. Ontogny modifies manifestations of cystinuria genes : implications for counseling. *J Pediatr*, (1985), 106: 411-416.

Shigta Y, Kanai Y, Chairoungdua A et al, 2006. A novel missense mutation of SLC7A9 frquent in Japanese cystinuria cases affecting the C-terminus of the transporter. *Kidney Int*, (2006), 69: 1198-1206.

Spatola, L., et al, 2018. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism*, (2018). 83: p. 225-233.

Sun X, et al, 2011. Infrared spectroscopic analysis of urinary stones (including stones induced by melamine-contaminated milk powder) in 189 Chinese children. *J Pediatr Surg*, (2011). 46(4): p. 723-8.

Références bibliographiques

Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C., 2005 Curhan, Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*, (2005). 293(4): p. 455-462.

Tiselius HG, 2010. New horizons in the management of patients with cystinurie. *Curr Opin Urol*, (2010), 20 : 169-173.

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

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

Traxer. O, Daudon. M, Lechevallier. E, Saussine. C, 2008. La lithogénèse, Progrès en urologie (2008) 18, 815-827.

Trinchieri, A, 2006. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urol Res*, (2006). 34(2): p. 151-156.

Werness PG, Bergert JH, Smith LH, 1981. Crystalluria. *J Crystal Growth* (1981);53:166—81.

Wollaston WH, 1810. On cystic oxyde, a new species of urinary calculus. *Phil Trans Soc Lond*, (1810), 100: 223-231.

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.

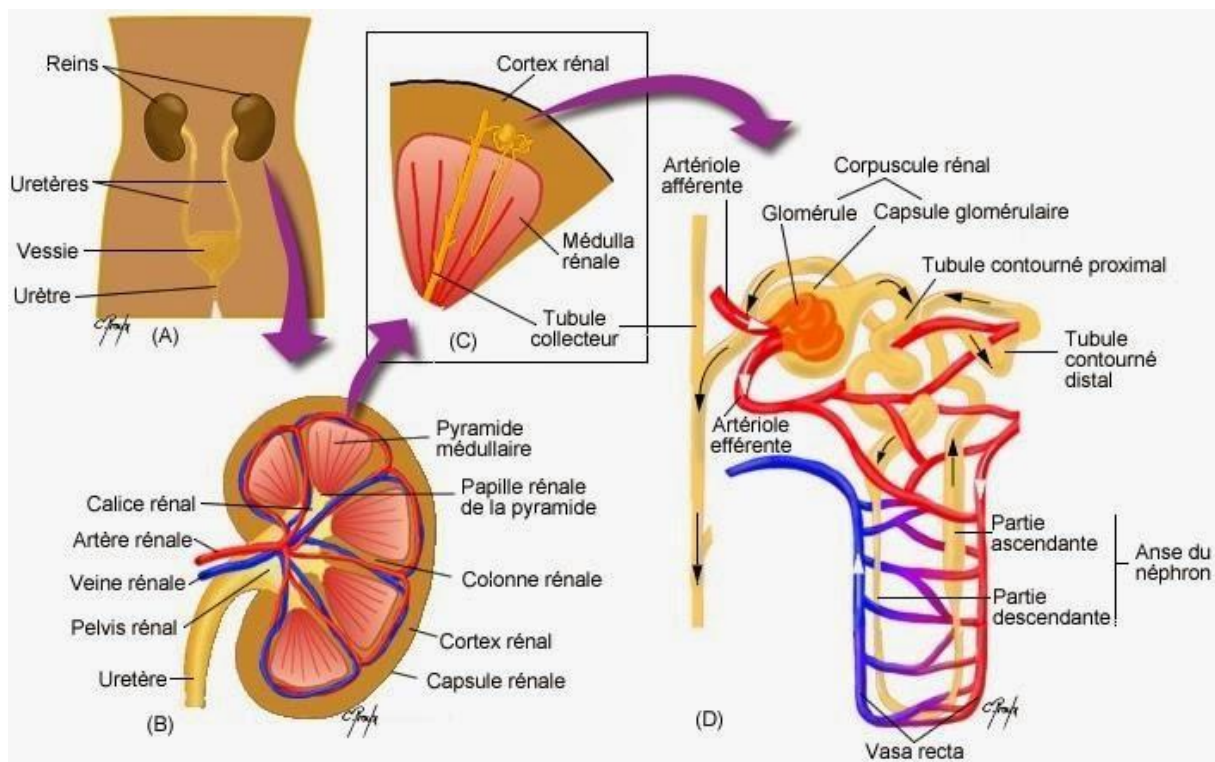


Figure : Schéma du système urinaire.

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

Annexes

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

Annexes

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.

3-Les uretères :

Il y a deux uretères, un pour chaque rein. L'uretère est un canal musculo-membraneux, cylindrique et étendu du bassin et 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 musclo-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.

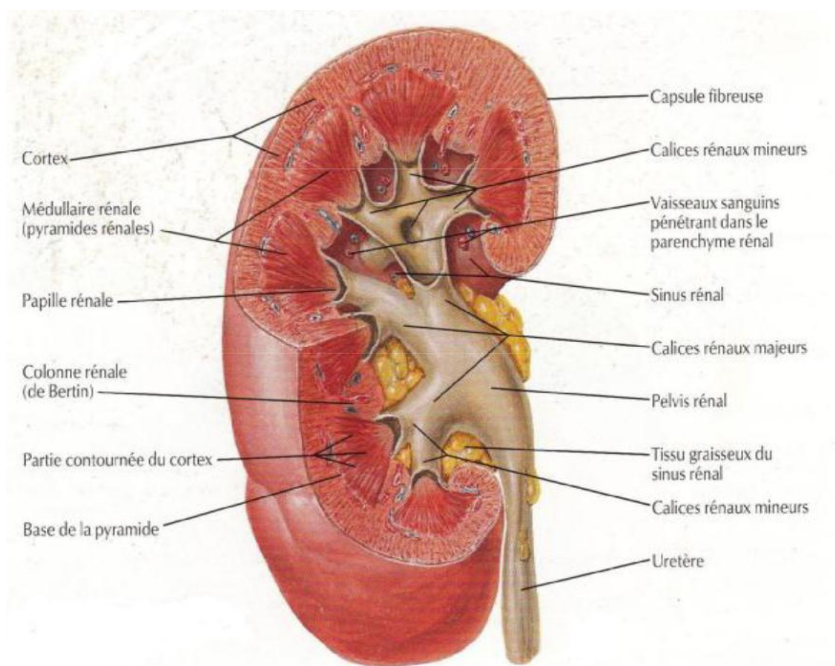


Figure : Schéma du rein (Cheikh, 2008).

Annexes

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

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

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

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

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

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

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

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

Cheikh M. 2008 .Les complications rénales de la lithiase urinaire Thèse N° :078/18 M.

Annexes

ANNEXE 2 : Matériel de l'étude morpho-constitutionnel du calcul



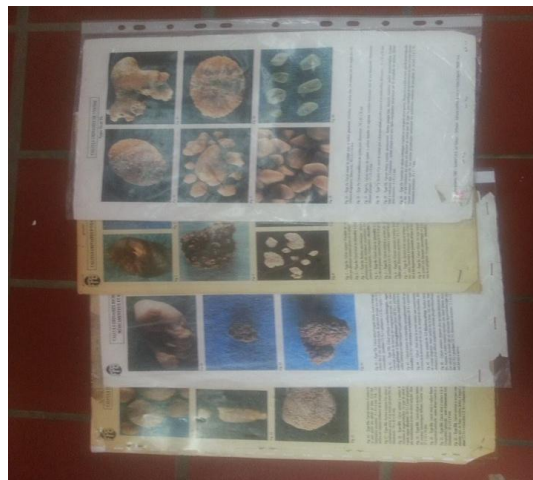
Stéréo microscope



Pince



Bistouri



Planches d'identification des calculs

Annexes

Annexe 2 (la suite) Matériel de l'étude par infrarouge (IR) :



Presse hydraulique



Etuve

Annexes





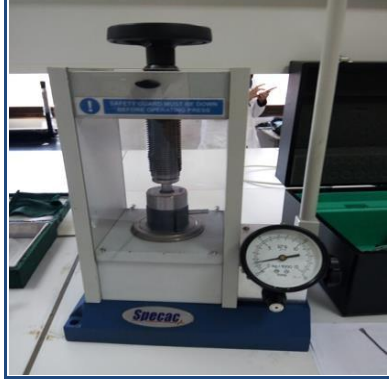
Mortier en agate



Spectrophotomètre à infrarouge (IR)

Annexes

Étapes de de la technique du pastillage pour analyse infrarouge (Abbassene, 2019)

	
<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>

Annexes

Annexe 2 (la suite) Matériel utilisée pour l'étude de la cristallurie.



Lamelles



Microscope optique à polarisation



Cellule de Malassez



Planches d'identification des cristaux