

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

†.Θ%ΛΛ.Πξ†Γ%Η%Λ.†ΓΗ%ΓΓ%Q

Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le : 18 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Identification des différents types de calculs  
urinaires par spectrophotométrie infra-rouge dans  
le cadre de l'exploration de la lithiase urinaire**

Réalisé par :

BOUHADOUN Amel

BOUMRAR Nacira

Promoteur : Dr L.R. MEKACHER

Co-promoteur : Dr T.YAHIAOUI

Membres du jury :

|                  |      |                           |                   |
|------------------|------|---------------------------|-------------------|
| Dr. A.MEHNI      | MAHU | Faculté de Médecine UMMTO | Président de jury |
| Dr. O.BELAZOUGUI | MAHU | Faculté de Médecine UMMTO | Examinatrice      |
| Dr N.BELKAID     | MAHU | Faculté de Médecine UMMTO | Examinatrice      |

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

## **Remerciements**

*A la mémoire de mon défunt père, que DIEU l'accueille dans son vaste paradis.*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à cette source de tendresse, de patience et de générosité: maman chérie, que DIEU te garde pour nous tous !*

*Un grand merci à:*

*Ma sœur SAMIA, qui a toujours été là pour moi;*

*Mes frères : ALI, MOHAMED, MADJID et HAMID pour leur soutien et leur bienveillance tout au long de mon cursus;*

*Mes belles-sœurs: SAMIA, HASSINA, SAMIA et mon beau-frère ABD EL MOUMEN pour leur accompagnement;*

*Mes neveux et nièces, auxquels je souhaite un avenir radieux plein de réussite.*

*Je remercie également :*

*NABILA, ma sœur de cœur qui m'a toujours épaulée;*

*NABIL, qui m'a toujours encouragée à aller de l'avant;*

*Tous mes amis et camarades : SLIMANE, OUIZA, RABAH, KENZA, KATIA, AKLI.*

*Tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Je tiens à remercier :*

*Dr YAHIAOUI pour toute l'aide apportée, son application continue, son entière disponibilité, ses précieux conseils et sa bonne humeur tout au long de ce travail.*

*Dr MAMOUCHE pour les services rendus et avoir amélioré nos conditions de travail.*

*Dr BELKAID pour sa disponibilité.*

*Dr MEKACHER.*

*Dr TOUATI pour son aide et ses conseils.*

*Dr LAOUFI et Dr BOUDHIAF pour tous les éclaircissements et orientations apportés au tout début de mon travail.*

*Dr BEN SI SAID pour le cours de spectrophotométrie dispensé.*

*M<sup>elle</sup> CHEKLAT d'avoir été présente durant toute cette année.*

*M<sup>me</sup> AAGOUN et tout le personnel du laboratoire de Toxicologie.*

*Les membres du jury : Dr Mehni, Dr Belkaid ainsi que Dr Belazougui d'avoir consacré de leur temps et présidé notre soutenance.*

## Remerciements

Je dédie ce travail à ma famille qui est ma source de bonheur au quotidien.

### **Que ma réussite soit la votre.**

A mon très cher *Père*, merci de m'avoir orientée vers les études de pharmacie et merci de m'orienter dans ma vie au quotidien, merci pour ta confiance et ton éducation. Tu m'as appris à ne pas « suivre le troupeau à réfléchir de moi-même », à avoir des rêves et travailler dur pour les atteindre. A ma merveilleuse *Maman*, sans toi je ne sais pas comment j'aurai pu tenir pendant ces six années. Merci d'être toujours là pour moi, d'essuyer mes larmes, de me relever quand je tombe ou tout simplement de me ramener à terre quand je suis trop rêveuse.

A ma sœur *Sarah*, ma meilleure amie, merci de m'avoir soutenue, d'avoir été là à chaque instant de ma vie et surtout merci pour ton franc parler. Love you sister.

A mon petit frère Amine, merci d'être la personne qui me fasse le plus rire sur cette terre.

Et merci à mon grand père pour ta fameuse phrase «ton diplôme avant tout ma fille»

A mes amis : un grand merci à Kenza, tu a toujours été là pour moi; Katia, Fatiha, Rabah, Akli, Remdane, Ghiles, Salah, Ghiles, Nacira Nabila, Malik et Ouiza merci pour tous les moments passés ensemble durant ces six années.

Enfin, je tiens à remercier :

Dr YAHIAOUI pour toute l'aide apportée, son application continue, son entière disponibilité et sa bonne humeur tout au long de ce travail.

Dr MAMOU pour les services rendus et avoir amélioré nos conditions de travail.

Dr BELKAID pour sa disponibilité.

Dr TOUATI pour son aide et ses conseils.

Dr LAOUFI et Dr BOUDHIAF pour tous les éclaircissements et orientations apportés au tout début de mon travail.

Dr BEN SI SAID pour le cours de spectrophotométrie dispensé.

M<sup>lle</sup> CHEKLAT d'avoir été présente durant toute cette année.

M<sup>me</sup> AAGOUN ainsi que tout le personnel du laboratoire de Toxicologie.

Les membres du jury : Dr Mehni, Dr Belkaid ainsi que Dr Belazougui d'avoir consacré de leur temps et présidé notre soutenance.

AMEL

|   |      |
|---|------|
| <b>SOMMAIRE</b> .....                                   | i    |
| Liste des abréviations.....                             | v    |
| Liste des figures.....                                  | vii  |
| Liste des tableaux.....                                 | viii |
| <b>INTRODUCTION</b> .....                               | 1    |
| <b>OBJECTIFS</b> .....                                  | 2    |
| <b>PARTIE THEORIQUE</b>                                 |      |
| <b>CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA LITHIASE URINAIRE</b> |      |
| 1. Définitions.....                                     | 3    |
| 2. Epidémiologie.....                                   | 4    |
| 3. Etiologies de la lithiase urinaire.....              | 6    |
| <b>CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE</b>                   |      |
| 1. Les différents types de calculs.....                 | 7    |
| ✓ Lithiase oxalo-calcique.....                          | 7    |
| ✓ Lithiase phospho-calcique.....                        | 7    |
| ✓ Lithiase urique et uratique.....                      | 8    |
| ✓ Lithiase de cystine.....                              | 8    |
| ✓ Lithiase de phosphate ammoniaco-magnésien.....        | 9    |
| ✓ Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine.....                 | 9    |
| ✓ Lithiases médicamenteuses.....                        | 10   |
| ✓ Calculs mixtes.....                                   | 10   |
| 2. Définition de la lithogénèse.....                    | 11   |
| 3. Les étapes de la lithogénèse.....                    | 11   |
| A. Sursaturation urinaires.....                         | 11   |
| B. Germination cristalline.....                         | 14   |
| C. Croissance cristalline.....                          | 15   |
| D. Agrégation des cristaux.....                         | 15   |
| E. Agglomération cristalline.....                       | 16   |
| F. Rétention des particules cristallines.....           | 16   |

|  |    |
|--|----|
| G. Croissance du calcul.....   | 17 |
| H. La conversion cristalline.....                                    | 18 |
| 4. Promoteurs et inhibiteurs de la lithogénèse.....                  | 18 |
| 5. Etude de la cristallurie.....                                     | 23 |
| 6. Rôle du pH.....   | 24 |
| 7. Les éléments traces dans les calculs.....                         | 26 |
| 8. Classification morphoconstitutionnelle des calculs urinaires..... | 26 |
| 9. Exploration de la lithiase urinaire.....                          | 31 |
| 1. Interrogatoire.....   | 31 |
| 2. Symptomatologie.....  | 31 |
| 3. Bilan radiologique.....   | 32 |
| 4. Examens biologiques de première intention.....                    | 34 |
| 10. Traitement et mesures prophylactiques.....                       | 35 |
| 1. Traitement médical.....   | 35 |
| 2. Traitement chirurgical.....                                       | 35 |
| 3. Mesures prophylactiques des récurrences.....                      | 36 |

### **CHAPITRE III : INTERET DE L'ANALYSE**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| a. Méthode chimique.....       | 38 |
| b. L'examen morphologique..... | 39 |
| c. Méthodes physiques.....     | 39 |

### **CHAPITRE IV : LA SPECTROSCOPIE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER**

|  |    |
|--|----|
| 1. La spectroscopie infrarouge.....                                    | 41 |
| 1.1. Principe de l'IR.....   | 41 |
| 1.2. Les éléments du spectromètre à transformée de Fourier (FTIR)..... | 45 |
| 1.3. Avantages de la spectroscopie FTIR.....                           | 47 |

## **PARTIE PRATIQUE**

### **METHODOLOGIE**

|  |    |
|--|----|
| 1. Type d'étude.....   | 48 |
| 2. Population et durée d'étude.....                                    | 48 |
| -Critères d'inclusion.....   | 48 |
| -Critères d'exclusion.....   | 48 |
| 3. Matériel.....   | 48 |
| 3.1. Appareillage.....   | 48 |
| 3.2. Verreries et accessoires.....                                     | 50 |
| 3.3. Réactifs .....  | 51 |
| 3.4. Logiciel .....  | 51 |
| 4. Protocole.....  | 51 |
| 4.1. Prélèvement.....  | 51 |
| -Procédure de collecte.....  | 51 |
| -Conservation.....   | 53 |
| 4.2. Etape pré-analytique.....   | 53 |
| 4.3. Etape analytique : .....  | 53 |
| 4.4.1. Création d'une bibliothèque.....                                | 53 |
| 4.3.1. Détermination de la composition moléculaire et cristalline..... | 54 |

### **RESULTATS**

### **DISCUSSION**

|  |    |
|--|----|
| 1. Contraintes et biais.....                                     | 89 |
| 1.1. Contraintes rencontrées lors de l'analyse.....              | 89 |
| 1.2. Biais d'échantillonnage.....                                | 90 |
| 2. Points forts de la méthode.....                               | 90 |
| 3. Interprétation des résultats.....                             | 90 |
| 4. Comparaison avec les données nationale et internationale..... | 93 |

**CONCLUSION**.....95  
Recommandations.....96  
**RESUME**

## Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

AMP : Adénosine Mono Phosphate

ARN : Acide Ribonucléique

ARPT : Adénine PhosphoRibosyl-Transférase

ASP : Abdomen Sans Préparation

BU : Bandelette Urinaire

Ca : Calcium

CaCO<sub>3</sub> : Carbonate de Calcium

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

cl : Centilitre

cm : Centimètre

DHA : DiHydroxyAdénine

E. coli : Escherichia coli

ECBU : Etude CytoBactériologique des Urines

g : Gramme

h : Heure

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Infra rouge

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRTF : Spectrophotomètres Infrarouge à Transformée de Fourier

j: Jour

KBr : Bromure de Potassium

Kg : Kilogramme

kps : Produit de solubilité

l : Litre

LEC : Lithotritie Extra Corporelle

M : mole/litre

Mg : Magnésium

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mm : Millimètre

mm<sup>3</sup> : Millimètre cube

µm : Micromètre

mmol : Milli mole

mol : Mole

Ox : Oxalate

OxCa : Oxalate de Calcium

P : Phosphate

PAM : Phosphate Ammoniac-Magnésien

Pb : Plomb

PCa : Phosphate de Calcium

PACC : Phosphate Amorphe de Calcium Carbonaté

PF : Produit de Formation

THP : Protéine de Tamm-Horsfall

UH : Unité Hounsfield

UIV : Urographie IntraVeineuse

Zn : Zinc

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Evolution historique et géographique de la lithiase urinaire.....  | 5  |
| Figure 2 : Fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium en fonction de la sursaturation oxalocalcique.....         | 12 |
| Figure 3 : Fréquence de la cristallurie de phosphate de calcium en fonction de la sursaturation phosphocalcique.....    | 12 |
| Figure 4 : Mécanisme de formation de la lithiase infectieuse.....   | 13 |
| Figure 5 : Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cristallisation et la formation des calculs..... | 14 |
| Figure 6 : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines.....  | 18 |
| Figure 7: Schéma récapitulatif des étapes de la lithogenèse.....  | 22 |
| Figure 8 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique.....  | 41 |
| Figure 9 : L'interféromètre de Michelson et chemin optique dans le spectromètre FT-IR.....                              | 46 |
| Figure 10 : Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier.....  | 47 |
| Figure 11 : Spectrophotomètre IR à transformée de Fourier.....  | 48 |
| Figure 12 : Presse hydraulique.....   | 49 |
| Figure 13 : Moule à pastiller.....  | 49 |
| Figure 14 : Porte-échantillon.....  | 49 |
| Figure 15 : Loupe binoculaire.....  | 50 |
| Figure 16 : Microscope uniloculaire à caméra.....   | 50 |
| Figure 17 : Fiche de renseignements.....  | 52 |
| Figure 18 : Background.....   | 55 |
| Figure 19 : Lancement de l'analyse.....   | 55 |
| Figure 20 : Fiche de résultats.....   | 88 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 01 : Domaine usuel de pH favorisant la précipitation des principales espèces cristallines observées dans les urines..... | 25 |
| Tableau 02 : Classification morpho-constitutionnelle des principaux calculs.....   | 27 |
| Tableau 03 : Analyse morphologique des calculs urinaires.....  | 29 |
| Tableau 04 : Examens de première intention.....  | 35 |
| Tableau 05 : Résultats de l'analyse morphoconstitutionnelle des échantillons.....  | 87 |

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La lithiase urinaire désigne une affection caractérisée par la formation et/ou la présence de calcul(s) dans un tissu, un organe ou sur un dispositif médical; constituant ainsi un obstacle parfois douloureux sur les voies urinaires, justifiant un geste chirurgical d'urgence permettant de rétablir leur perméabilité. La présence de calcul se manifeste le plus souvent par des coliques néphrétiques associées ou non à d'autres symptômes moins caractéristiques[1].

Le premier calcul vésical a été découvert dans les restes d'une momie, exhumés du cimetière d'EL-AMRAH en haute Egypte et remonterait aux environs de 4800 ans avant Jésus-Christ, ainsi que dans des tombes précolombiennes d'Amérique du sud[1].

La lithiase urinaire touche 4 à 20% de la population selon les pays, pour une tranche d'âge de 20 à 60 ans avec une prédominance masculine. Sa fréquence a quasiment triplé durant ces cinquante dernières années et la nature chimique des calculs a changé, révélant une étroite corrélation avec le niveau socio-économique des pays ainsi que le degré de médicalisation.

Pour ce fait, un diagnostic étiologique doit être systématiquement effectué sur la base d'une relation de cause-effet entre la nature physico-chimique du calcul et la pathologie en cause [2].

Le problème majeur rencontré avec cette affection réside dans les récurrences qui sont très fréquentes, généralement liées aux habitudes alimentaires des patients. La détermination de la composition chimique des calculs permet, non seulement, de remonter vers l'histoire de la maladie lithiasique mais aussi d'éviter la survenue de récurrences.

Actuellement, dans le cadre d'une enquête étiologique basée sur l'analyse morpho-constitutionnelle, plusieurs méthodes physiques ont été mises au point, en l'occurrence l'analyse macroscopique par des méthodes optiques telle que la stéréo-microscopie ou encore la microscopie optique à polarisation, associées à la spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier, qui est la méthode de référence en raison de sa polyvalence, sa rapidité dans la détermination de la composition et la structure des calculs, et son faible coût économique. Cette analyse constitue un moyen d'orientation vers la pathologie en cause de la formation des calculs et de ce fait indique au clinicien la première mesure thérapeutique à envisager chez les sujets lithiasiques [2].

## **Objectifs du travail**

- Synthèse bibliographique sur la lithiase urinaire et les méthodes de son exploration;
- Collecte des échantillons de calculs urinaires au niveau du service d'Urologie du CHU de Tizi-Ouzou et leur analyse morphoconstitutionnelle par spectrophotométrie infrarouge ;
- Mise en évidence de la technique spectroscopique par rapport à l'analyse chimique ;
- Intérêt de l'acquisition d'un appareil infrarouge pour le service de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou et pour les patients de la région centre d'Algérie ;
- Validation de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier comme méthode de référence dans l'identification des calculs urinaires au niveau de notre CHU ;
- Elaboration de fiches de résultats de l'analyse du calcul pour l'instauration d'un traitement adapté à chaque patient.

# **PARTIE THEORIQUE**

# **CHAPITRE I**

## **GENERALITES SUR LA LITHIASE URINAIRE**

## 1. Définitions

Le terme « lithiase » du grec « lithos » qui signifie pierre; ou calcul du latin « calculus » qui signifie caillou; est une affection définie par la présence et/ou la formation de concrétions ou précipitation de composés organiques et/ou minéraux dans un tissu, un organe ou sur un dispositif médical [2]. Ces calcifications pathologiques calcique ou non sont classées en trois groupes; les calculs formés dans une cavité ou un canal excréteur (calculs rénaux, biliaires, salivaires, vésicaux...), les calcifications tissulaires ou ectopiques localisées en dehors des canaux excréteurs (qui peuvent être liées parfois à des pathologies sévères comme les cancers du sein, de la thyroïde, des testicules ou encore de la prostate) et pour finir les calcifications, au départ physiologiques comme l'os ou la dent, devenant en partie des calcifications pathologiques suite à une maladie [3]. Du point de vue physicochimique, les calculs sont des complexations de biomatériaux avec une partie organique et une partie minérale associées à des éléments traces [3].

Dans le cas de la lithiase urinaire, on distingue deux types de processus de nucléation primaire dans une urine sursaturée : la nucléation homogène (simple précipitation) et la nucléation hétérogène de plus en plus fréquente liée notamment à la présence à la surface papillaire de plaques de Randall.

La lithiase est une affection multifactorielle (gène, alimentation, environnement) dont la morbidité et le coût sont importants [4]. Le risque majeur est le développement d'infections qui peut être grave voire mortelle. L'hérédité semble avoir un rôle dans la lithogénèse, on parle de sujets « stone formers » présentant des antécédents familiaux de lithiase et cela sans la présence de maladies métaboliques génétiques. Pour les mêmes compositions chimiques certains sujets « stone formers » présentent des lithiases alors que d'autres non, et chez 20 à 60% de ces sujets on observe une hypo-citraturie (facteur protecteur) [4].

Une étude a également démontré que la lithiase du haut appareil urinaire était la plus fréquente avec un rapport, lithiase du haut appareil urinaire [les voies excrétrices supérieures (calices, pyélon, uretère) et les reins] et lithiase urinaire en général, très variables. En France, ce rapport représente 92,7% entre 1954 et 1981.

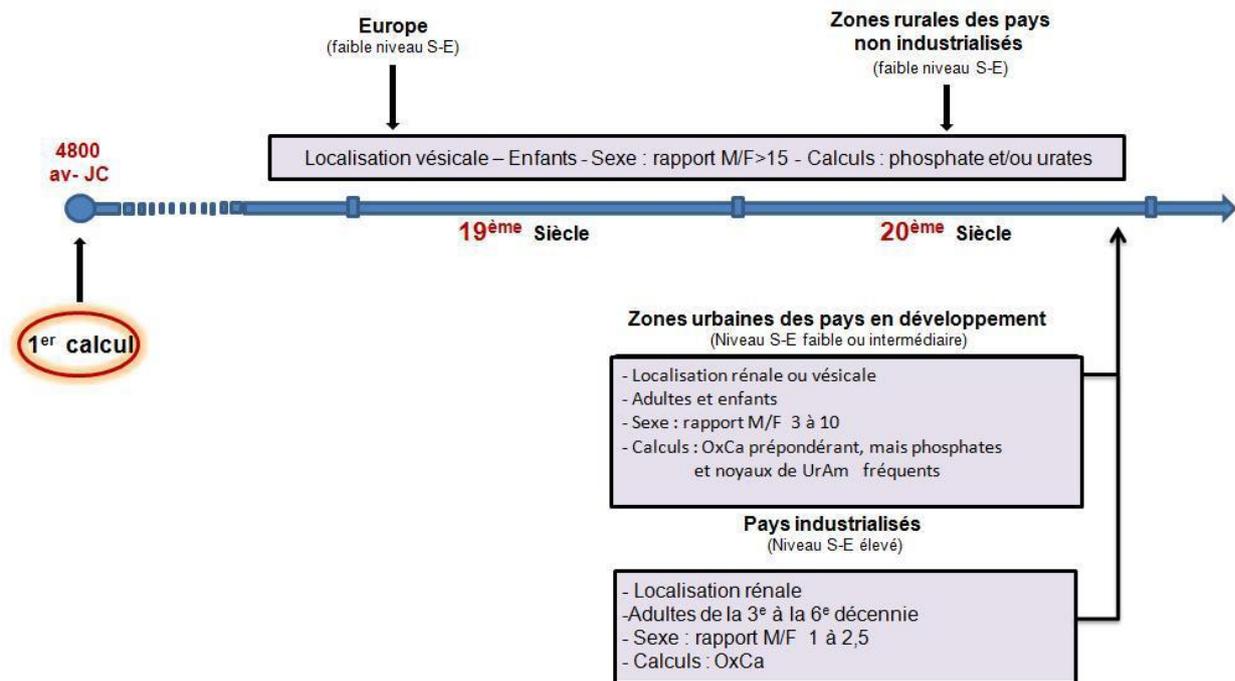
### 2. Epidémiologie

Les lithiases représentent l'une des familles de calcifications pathologiques la plus fréquente et la plus importante. Aujourd'hui, 10 à 20% de la population dans les pays industrialisés souffre de cette pathologie [3]. La prévalence annuelle de la lithiase urinaire a presque triplé en quarante ans (Etats-Unis, Europe occidentale) [2]. Cette prévalence élevée peut s'expliquer par un lien étroit qui lie la lithiase aux comportements alimentaires, eux-mêmes impliqués dans le développement d'autres pathologies comme l'obésité, le diabète de type II ou encore l'ostéoporose [3].

La lithiase reflète le statut socioéconomique du pays. Ainsi, au milieu du XXe siècle, comme au siècle précédent, la lithiase des populations de faible niveau socioéconomique est fréquente et affecte généralement les enfants avec une très forte prédominance masculine. Les calculs ont surtout une localisation vésicale. Au niveau chimique, on note la prépondérance de l'urate d'ammonium et des phosphates calciques et magnésiens. Ainsi, leur composition rend compte à la fois d'une hygiène précaire et d'une alimentation à base de céréales et de végétaux, souvent pauvre en phosphore et en protéines animales [2].

Avec l'élévation du niveau de vie, les caractéristiques physicochimiques et la localisation des calculs évoluent, l'oxalate de calcium est devenu le constituant majoritaire et la localisation des calculs étant rénale. De plus, la lithiase affecte désormais essentiellement les adultes entre 20 et 60 ans avec un sexe ratio homme/femme nettement supérieur à 1 [5].

## PARTIE THEORIQUE CHAPITRE I : GENERALITE SUR LA LITHIASE URINAIRE



**Figure 1 : Evolution historique et géographique de la lithiase urinaire[2].**

Chaque année, près de 100 000 Français souffre de coliques néphrétiques dont le risque de récurrence à 5 ans est estimé à plus de 50 %. Environ 5-10 % des sujets lithiasiques ont une forme sévère avec des récurrences multiples et parfois une altération de la fonction rénale ainsi 3% des causes d'insuffisances rénales terminales sont secondaires à une forme sévère de lithiase urinaire [6].

De nombreuses études menées ces 15 dernières années ont démontré que la fréquence des calculs porteurs d'une plaque de Randall avait considérablement augmenté au cours des dernières décennies, passant de 8,9% au début des années 80 à 20,6% au début des années 2000 avec, de plus, un rajeunissement progressif de la population lithiasique affectée. A titre d'exemple, dans la tranche d'âge 20-29 ans, la proportion des calculs comportant une plaque de Randall était seulement de 5,7% au début des années 80, mais atteignait 23,3% des patients de la même classe d'âge 20 ans plus tard [3].

**3. Etiologies de la lithiase urinaire**

- Mauvaises habitudes alimentaires (60%) : défauts de boissons, excès d'apport en protéines animales, en sel, produits laitiers, en aliments riches en oxalate ou en purines ;
- Défaut de diurèse ;
- Maladies acquises (10%) : hyperparathyroïdie primaire, sarcoidose, syndrome de Sjogren, diabète ;
- Malformation de l'appareil urinaire (10%) : rein en fer de cheval..... ;
- Infections urinaires et intestinales (10%) ;
- Maladies génétiques (5%) : hypercalciurie familiale, hyperoxalurie primaire, cystinurie congénitale, acidose tubulaire, déficit enzymatique de la voie des purines, anomalie des canaux chlores etc ;
- Excès d'apport ou déficit vitaminiques (3%) : vit D, vit C, vit B12 ;
- Maladies digestives (1%) : maladie de crohn, rectocolites hémorragique, etc ;
- Médicament (1%) : Sulfamidés, Aciclovir, Amoxicilline, Méthotrexate, Ciprofloxacine, Sulfasalazine, Felbamate, Indinavir, Ephédrine.

# **CHAPITRE II**

# **PHYSIOPATHOLOGIE**

## 1. Les différents types de calculs

### ✓ Lithiase oxalo-calcique

La lithiase oxalo-calcique est de loin la plus fréquente dans les pays industrialisés. Multifactorielle par excellence, la lithiase oxalocalcique dépend à la fois de facteurs prédisposant, probablement génétiques, de facteurs nutritionnels, et de leurs interactions. L'évolution des connaissances a permis de corriger certaines erreurs passées résultant de la prise en compte d'un seul facteur. Les travaux de Daudon montrent que les calculs d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite) sont préférentiellement associés à l'hypercalciurie, comme ceux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) le sont à l'hyperoxalurie, alors qu'un type morphologique particulier de ces derniers (type Ic) est pathognomonique d'une affection rare, l'hyperoxalurie primaire ou oxalose. Ainsi, même pour les lithiases les plus courantes, l'analyse du calcul ne doit pas être négligée.

La grande majorité des lithiases oxalo-calcique est classée dans la catégorie dite idiopathique. Parmi les facteurs importants pour la genèse de ces lithiases : l'hyperoxalurie, l'hypercalciurie, l'hyperuricurie, l'hypocitraturie et l'acidité urinaire sont tous dépendants de facteurs nutritionnels, plus particulièrement d'une alimentation riche en protéines animales et pauvre en fibres. Cependant, la réponse de la calciurie à un apport protidique élevé (calculé à partir du débit de l'urée urinaire) semble être plus marquée chez les lithiasiques hypercalciuriques que chez les témoins, suggérant que les habitudes alimentaires ne font que révéler une prédisposition propre à cette catégorie de patients[14].

### ✓ Lithiase phospho-calcique

La lithiase phospho-calcique se présente principalement sous la forme de deux espèces moléculaires : la carapatite et la brushite. Dans la majorité des cas, la carapatite (phosphate de calcium carbonaté) est associée à l'oxalate de calcium dihydraté, et signe une hypercalciurie. Lorsqu'elle est associée à la struvite (phosphate ammoniacomagnésien), elle indique une infection urinaire. Si l'origine infectieuse est exclue, un calcul de phosphate de calcium pur ou majoritaire (associé à l'oxalate de calcium) permet d'orienter le diagnostic vers une lithiase calcique secondaire, résultant d'une acidose tubulaire, d'une hyperparathyroïdie primaire ou d'un défaut de réabsorption tubulaire des phosphates. Une identification exacte des composants du calcul et une bonne estimation de leurs proportions sont donc importants

pour le diagnostic. Les calculs de brushite (phosphate acide de calcium) sont beaucoup moins fréquents que ceux de carbapatite (1% contre 15%)[14].

#### ✓ **Lithiases urique et uratique**

La lithiase urique est une « lithiase d'avenir » puisqu'elle est beaucoup plus fréquente chez le diabétique de type 2, en cas de syndrome métabolique (jusqu'à 50 % des lithiases), et chez le sujet âgé où elle représente plus de 20 % des calculs après 55 ans, et plus de 50 % des calculs après 70[15]. Dans 90% des cas, les calculs d'acide urique sont composés de la forme anhydre, pure ou majoritaire en association avec la forme dihydratée. Le principal facteur impliqué dans la lithiase urique est l'hyperacidité urinaire (pH < 5,5), souvent accompagnée d'une diurèse insuffisante. Cette lithiase survient fréquemment en l'absence d'hyperuricurie, d'hyperuricémie ou de maladie goutteuse. La prévention des récurrences se fait principalement par alcalinisation des urines, augmentation de la diurèse et réduction de la consommation de protéines animales[14].

Les calculs d'urate d'ammonium se forment dans un contexte très différent de celui de la lithiase urique, en particulier à un pH urinaire supérieur à 6,5. Il est donc essentiel que les deux espèces moléculaires ne soient pas confondues. La présence d'urate d'ammonium dans un calcul peut révéler deux situations bien distinctes : une infection urinaire à germes porteurs d'uréase, ou un apport insuffisant en phosphates en raison de malnutrition, de diarrhée chronique ou d'abus de laxatifs. Dans le second cas, l'excès d'ions ammonium provient d'une hyperammoniogénèse rénale en réponse à une diminution de capacité de production d'acidité titrable par manque de phosphates. Fréquente dans le tiers monde, cette lithiase est devenue rare dans les pays industrialisés[14].

#### ✓ **Lithiase de cystine**

La découverte d'un calcul de cystine permet de poser le diagnostic d'une maladie héréditaire. La cystinurie, due à un défaut de réabsorption tubulaire de la cystine (et des acides aminés dibasiques), peut rester ignorée pendant des décennies, et n'être révélée que par une première crise lithiasique. Il est alors essentiel que le calcul soit correctement identifié, même si la cystine y coexiste avec d'autres composants.

La lithiase cystinique se caractérise par un taux élevé de récurrences, et peut entraîner des complications sévères (obstruction, infection, insuffisance rénale terminale). Outre l'analyse du calcul et la recherche de cristaux dans le sédiment urinaire, le diagnostic de cystinurie est

établi (ou confirmé) sur la base du taux urinaire de cystine. L'état hétérozygote, qui se caractérise par un taux intermédiaire entre l'état normal et l'état homozygote mutant, n'aboutit que rarement à la formation de calculs de cystine. Les récurrences lithiasiques peuvent être prévenues par une diurèse abondante, une alcalinisation des urines, un régime appauvri en méthionine et, si nécessaire, un traitement par un composé sulfhydrylé ( $\alpha$  mercaptopropionyl glycine, D-pénicillamine) [14].

#### ✓ Lithiase de phosphate ammoniaco-magnésien

La présence de phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) indique l'implication d'une infection à germes porteurs d'uréase (*Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) dans la genèse du calcul. Généralement, la carbapatite est associée à la struvite dans ces lithiases[14].

#### ✓ Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine

Cette lithiase, particulièrement rare, est due à un déficit héréditaire d'adéninephosphoribosyl transférase (APRT). Dans le cas normal, l'adénine résultant du catabolisme des purines est recyclée en AMP par l'action de l'enzyme APRT. Chez l'individu homozygote pour la déficience en APRT, cette transformation n'a pas lieu et une partie de l'adénine est oxydée par l'action de la xanthine oxydase. Le produit de cette oxydation (2,8-dihydroxyadénine) est éliminé par le rein, mais sa très faible solubilité le fait cristalliser dans les voies urinaires et provoque la formation de calculs, avec un risque d'aboutir à une insuffisance rénale terminale. L'expressivité de la déficience chez les homozygotes est assez variable. Certains individus restent asymptomatiques, alors que la majorité souffre de lithiases récidivantes dès la petite enfance. Les hétérozygotes ont un taux sanguin d'APRT réduit à environ 25% du taux normal. A part quelques rares exceptions, l'état hétérozygote ne s'accompagne pas de lithiase. Si l'identification de la 2,8DHA en spectrophotométrie IR est évidente, les méthodes chimiques (kits) la confondent avec l'acide urique.

Contrairement à la lithiase d'acide urique, celle de la 2,8DHA ne peut pas être traitée par alcalinisation des urines, étant donné que la solubilité de cette dernière reste très basse dans la zone de pH comprise entre 5 et 8. En revanche, l'administration d'allopurinol, accompagnée d'une bonne hydratation et de mesures diététiques (régime ovo-lacto-végétarien) permet de prévenir les récurrences [14].

**✓ Lithiase médicamenteuse**

Certains médicaments sont susceptibles de cristalliser dans les tubules rénaux, et de provoquer une lithiase voire une insuffisance rénale. L'analyse du calcul permet alors d'identifier le médicament responsable et/ou ses métabolites, associés parfois à d'autres composants de l'urine. Les médicaments, qu'ils soient présents dans le calcul sous forme native ou sous forme de métabolites, traduisent un traitement prolongé ou à forte dose de ces derniers associé à des facteurs de risque concomitants tel qu'une anomalie du pH urinaire, un métabolisme hépatique modifié, ou bien une infection [11,12].

Les principaux médicaments lithogènes sont : Indinavir, Vitamine D, Calcium, Hydroxyde d'aluminium/magnésium, Triamterène, Allopurinol, Nitrofurantoïne, Sulfamides, Amoxicilline, Ceftriaxone, Floctafénine, Trisilicate de magnésium, Pectine....[16].

**✓ Calculs mixtes :** Les calculs sont rarement purs, en effet plus de la moitié des calculs ont une morphologie mixte, associant deux ou plusieurs types liés à la présence de plusieurs espèces chimiques. La fréquence des associations est très variable, ces dernières traduisent un processus lithogène particulier d'où l'intérêt de leur mise en évidence. Même si la proportion de l'une des phases est très faible, il convient de ne pas la négliger dans l'interprétation étiologique car la nature de l'espèce cristalline et sa localisation au sein du calcul peuvent être des éléments clefs du diagnostic étiologique. Les associations les plus fréquentes sont : Ia + IIa ou Ia+IIb (20,4%) suivi par IIa+IVa<sub>1</sub> ou IIb+IVa<sub>1</sub> (12%) [13].

En effet plusieurs études menées ces dernières décennies ont démontrés que les calculs rénaux prennent naissance à partir d'un élément appelé Plaque de Randall découverte par Alexander Randall dans les années trente. Il s'agit d'une calcification ectopique sous forme de dépôts blanchâtres localisés derrière l'épithélium papillaire dans l'interstitium de la médullaire profonde, certaines pouvant affleurer à la surface.

L'analyse chimique de ces plaques, considérée aujourd'hui comme l'origine de la plupart des calculs oxalocalciques rénaux (oxalate de calcium monohydraté pur ou associé à de l'oxalate de calcium dihydraté), a révélé la présence de calcium associé à des ions phosphates et/ou carbonates mais aussi d'autres composants comme l'urate de sodium, l'acide urique ou des porphyrines.

Sur le plan morphologique, ces calculs présentent une ombilication papillaire correspondant à la zone d'ancrage à l'épithélium papillaire par l'intermédiaire de la plaque[3].

## 2. Définition de la lithogénèse

La lithogénèse regroupe l'ensemble des processus de formation des calculs urinaires comportant deux grandes étapes : la cristallogénèse : qui est la précipitation de substances dissoutes dans l'urine et qui ne constitue pas en soi un processus pathologique; et la calculogénèse qui correspond en la rétention et croissance des cristaux à différents niveaux de l'appareil urinaire [5].

Ces étapes se déroulent rarement de façon successive ou simultanée; chez 5 à 10% des adultes et 30 à 40% des enfants lithiasiques; ou au contraire de manière très espacée, intermittente, traduisant la complexité des processus physicochimiques associés et la difficulté de compréhension des processus lithiasiques[5], [7].

La lithogénèse des calculs oxalocalciques est plurifactorielle tandis que celle des calculs de struvite, d'acide urique, de 2,8DHA et de struvite est monofactorielle mais quelle que soit l'étiologie responsable de la lithiase la première étape est caractérisée par la sursaturation de l'urine en une ou plusieurs substances[7].

## 3. Les étapes de la lithogénèse

### A. Sursaturation urinaire

L'urine est un solvant aqueux (95% d'eau et 5% d'ions) de volume compris entre 1200 et 1500 ml/ j chez l'adulte, constitué par ordre décroissant de concentrations de : urée, les ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $(\text{HPO}_4)^{2-}$ , et  $(\text{SO}_4)^{2-}$ , la créatinine, l'acide urique et à des quantités très faibles et très variables d'ions calcium, magnésium et bicarbonate[5].

La sursaturation se définit comme étant la concentration maximale d'un ou de plusieurs solutés au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble[8].

La sursaturation des urine est donc une étape fondamentale et dépend de plusieurs facteurs à la fois notamment: de la concentration molaire des substances dissoutes; qui elle-même dépend à la fois du débit urinaire quotidien des solutés et du volume de la diurèse; de leur degré d'ionisation, qui dépend lui-même du pH urinaire, ainsi que du rapport du produit d'activité ionique de la substance considérée à son produit de solubilité  $K_{ps}$ .

Le  $K_{ps}$  est défini par la concentration soluble maximale de la substance dans le milieu. Lorsque ce rapport est inférieur à 1, la solution est sous-saturée : il n'y a aucun risque de cristallisation. Si le rapport est supérieur à 1, la solution est sursaturée vis à vis de cette substance et des cristaux peuvent alors se former.

Mais la cinétique de cristallisation dépend du degré de sursaturation et de ce fait, une sursaturation modérée entraîne une nucléation hétérogène dans un laps de temps assez lent et une sursaturation élevée entraîne une nucléation homogène dans un laps de temps réduit. Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe, de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions (électrolytes, acides organiques, macromolécules. . .) susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. À cause de cela, le risque de faire des cristaux ne devient réel que pour des niveaux de sursaturation élevés compris entre 2 et 20 selon la substance et son environnement[7].

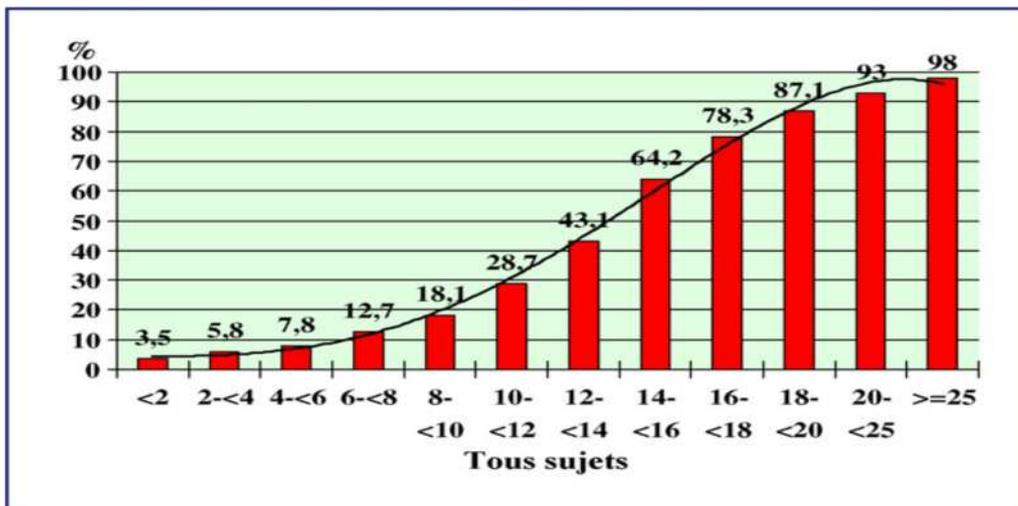


Figure 2 :Fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium en fonction de la sursaturation oxalocalcique[7].

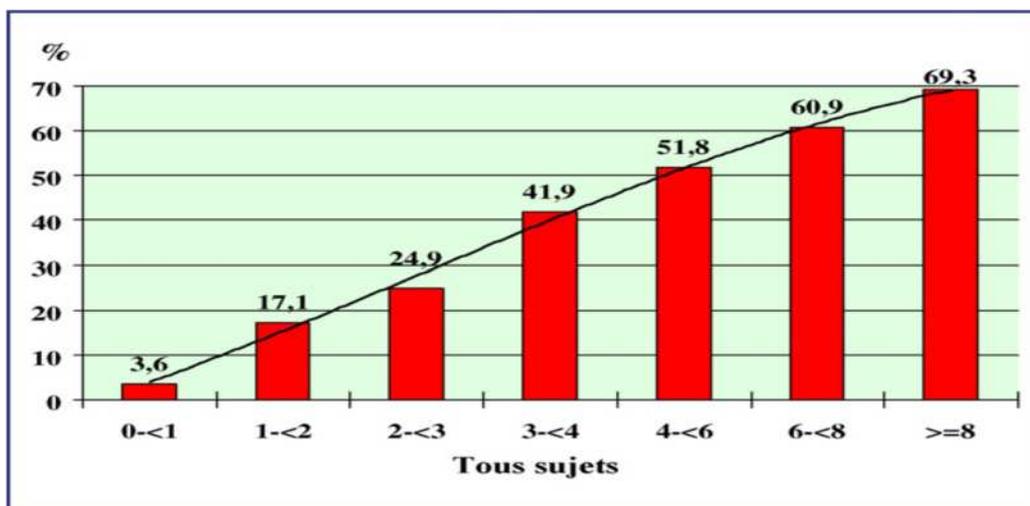


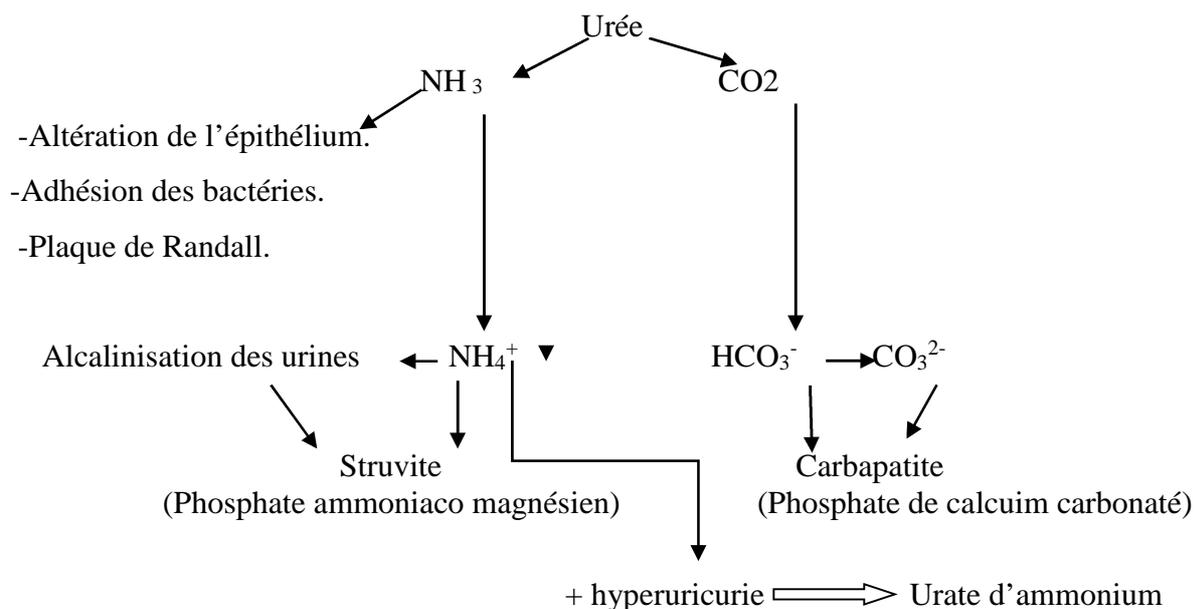
Figure 3 :Fréquence de la cristallurie de phosphate de calcium en fonction de la sursaturation phosphocalcique[7].

Ces deux figures montrent que pour des sursaturations de l'ordre de 10 un pourcentage élevé d'urines reste exemptes de cristaux, traduisant son aptitude; de par sa composition en

éléments minéraux, organiques ionisés ou non et aussi en macromolécules qui exercent une force ionique élevée; à retarder la formation de cristaux.

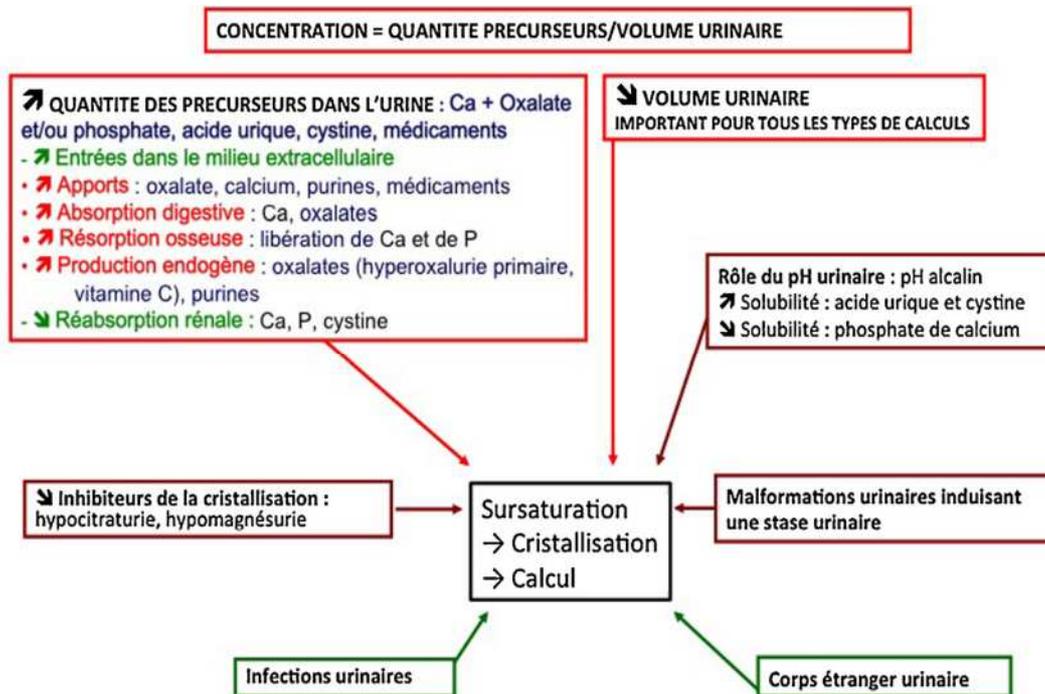
Plusieurs étiologies sont responsables de la sursaturation de l'urine :

- Excès d'apport exogène d'origine alimentaire : hypercalciurie ; hyperoxalurie ( jus de fruits, thé, chocolat, café) ; hyperuricosurie(viande, lait) ou médicamenteuse[5,9] ;
- Excès de production par le métabolisme endogène : hypercalciurie observée dans les abus de vitamine D, hyperparathyroïdie, hyperoxalurie primaire[5,9] ;
- Défaut de réabsorption tubulaire: cystinurie, syndrome de perte rénale de calcium ou de phosphate, associé (ou pas) à un faible volume de diurèse qui peut être secondaire à un excès d'élimination extra-rénale (transpiration)[5,9] ;
- pH urinaire inadéquat qui entraîne une diminution de la solubilité d'une substance alors que sa concentration urinaire est normale (acide urique, phosphate calcique)[5,9] ;
- Diminution des inhibiteurs de la cristallisation (citrate...)[5,9] ;
- Anomalies anatomiques: syndrome de jonction pyélo-urétérale, reflux vesico-urétérale, diverticule caliciel, anomalies congénitales rénales..... entraînent une stase prolongée au niveau des voies excrétrices supérieures[5,9] ;
- Augmentation de la résorption osseuse: Ca,P [5,9] ;
- Infections urinaires: notamment les germes uréasiques qui dégradent l'urée en  $\text{NH}_3$ (Proteus(76 %), Pseudomonas (8 %), Providencia (6 %) et Klebsiella (5 %)) et autres germes qui sécrètent des substances servant de précurseurs aux calculs[5,10].



**Figure 4 : Mécanisme de formation de la lithiase infectieuse.**

Quelle que soit l'anomalie urinaire responsable de la cristallisation (excès de calcium ou d'oxalate), la dilution de l'urine aura toujours l'effet le plus important sur le produit molaire (oxalocalcique par exemple) et constitue de ce fait la première mesure préventive à proposer à tout patient lithiasique[9].



**Figure 5 : Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cristallisation et la formation des calculs[9].**

### B. Germination cristalline

Dans cette étape on introduit le terme de produit de formation ou seuil de risque qui est défini comme étant le niveau de sursaturation de l'urine à partir duquel des cristaux se forment. Lorsque le niveau de sursaturation atteint le seuil de risque ; qui dépend de la composition de l'urine et varie d'un individu à l'autre et, dans de moindres proportions, chez un même individu, d'un prélèvement à l'autre ; les molécules initialement dissoutes non dissociées qui se sont formées à partir des ions en solution, se rassemblent pour constituer des germes cristallins, premier stade des particules solides conduisant à la formation des calculs. Ce seuil est propre à chaque substance cristalline. Schématiquement, on distingue deux types de nucléation : la nucléation homogène et la nucléation hétérogène.

#### -La nucléation homogène

Lorsque le produit de formation d'une espèce est atteint, des germes cristallins de cette espèce se forment à partir des ions de la substance en solution dans l'urine. Dans ce cas, la cristallurie

se compose uniquement de l'espèce considérée. On parle alors de germination cristalline par un processus de nucléation homogène. C'est le cas de 2,8DHA dans les déficits génétiques homozygote en APRT ; oxalate de calcium monohydraté dans l'hyperoxalurie primaire de type 1, struvite dans les infections urinaires à germes uréasiques, acide urique et xanthine.

#### **-La nucléation hétérogène**

Les calculs mixtes représentent 93% des calculs décrits dans la littérature[11], et les associations entre OxCa et PCa représentent plus de deux tiers des cas. Biologiquement, les urines sont simultanément sursaturées vis-à-vis de plusieurs substances cristallisables par exemples : OxCa et PCa, OxCa et acide urique ou encore OxCa et urate de sodium. Ils sont particulièrement retrouvés chez les patients lithiasiques. Ceci est dû au fait que le produit de formation de l'une des substances est atteint entraînant sa cristallisation, induisant ainsi celle d'une autre espèce, pour laquelle le produit de formation n'est pas encore atteint à cause d'une sursaturation moindre. La présence d'au moins deux espèces cristallines dans l'urine est très fréquente vu que 40% des urines contenant des cristaux ont une cristallurie spontanément mixte.

#### **C. Croissance cristalline**

C'est l'étape de transformation des germes cristallins initialement formés, de taille avoisinant les quelques centaines d'angströms en cristaux de quelques microns (1 à 100µm) par captation de nouvelles molécules, de la substance sursaturée, présentes dans l'urine. Les germes cristallins issus de la sursaturation sont très petits, n'entraînent pas une obstruction des voies urinaires, par ailleurs le temps nécessaire à la croissance cristalline est supérieur à celui du transit de l'urine au travers du néphron, de ce fait le risque de lithiase intra-rénale est très faible et donc la rétention des cristaux dans le rein fait intervenir d'autres mécanismes telles que la fixation à l'épithélium. Par contre la rétention de l'urine dans la vessie pour plusieurs heures entraînent la croissance des cristaux en particules plus au moins grosses susceptibles de s'agréger et d'entraîner un processus lithiasique.

#### **D. Agrégation des cristaux**

L'agrégation cristalline est un processus rapide faisant intervenir des forces d'attraction électrostatique et des interactions entre germes cristallins et macromolécules, des agrégats

volumineux, dépassant parfois 200 microns, peuvent se former en moins d'une minute dans un délai inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein.

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

### **E. Agglomération cristalline**

Les cristaux s'organisent les uns par rapport aux autres et constituent ainsi l'architecture fondamentale du calcul et cela via des macromolécules urinaires, de nature protéique, qui se fixent; grâce à leurs charges négatives; à la surface des cristaux et contribuent à la fixation d'autres cristaux sur les premiers.

Cette agglomération dépend de plusieurs facteurs dont: pH, force ionique, concentration en inhibiteurs de faible poids moléculaire, concentration en promoteurs ou en électrolytes, leur affinité aux cristaux et leur efficacité d'action.

Ceci a été élucidé par le rôle de certaines protéines présentes physiologiquement dans les urines, dont l'albumine, qui favorise la germination cristalline. Ceci entraîne la formation de cristaux plus petits et plus nombreux, réduisant la sursaturation urinaire d'une part, et facilitant d'une autre part leur évacuation en raison de leur petite taille. Mais ce n'est pas le cas des patients lithiasiques, chez lesquels la fréquence de cristallurie, et de ce fait la fréquence de récurrences, est élevée, puisque la présence de grandes quantités de cristaux est favorable à l'agrégation, l'agglomération et à la rétention cristalline. L'albumine constitue une fraction quantitativement considérable dans certains calculs.

Mais aussi l'uropontine aide à promouvoir l'agglomération des cristaux, notamment la whewellite et la brushite, en les rendant résistants à la fragmentation extra et endocorporelle.

### **F. Rétention des particules cristallines :**

Durant cette étape, les particules formées lors des différentes phases de cristallogénèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires pour accroître et devenir calculs. On distingue quatre situations possibles :

#### **➤ Adhésion du cristal ou d'un agrégat de cristaux à l'épithélium tubulaire**

Les cristaux s'accrochent à la membrane apicale des cellules tubulaires, et par un phénomène d'endocytose ils pénètrent dans le milieu intracellulaire où ils subissent une dissolution

lysosomiale, ceci en cas de cristallisation occasionnelle et peu abondante. Par ailleurs, en cas de cristallisation fréquente ou massive, ce processus est dépassé entraînant l'accumulation des cristaux dans les cellules tubulaires, cause de l'apoptose.

➤ **Rétention cristalline obstructive dans le néphron**

Elle est associée à plusieurs maladies, souvent d'origine génétique telle : la maladie de Cacchi-Ricci dans laquelle se développent des cristaux constituant des moules tubulaires au niveau des ectasies, parfois expulsés. Mais la plupart sont coincés dans les segments distaux des néphrons constituant ainsi une pseudo-néphrocalcinose médullaire. Les insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse (les aminopénicillines ou la N acétylsulfadiazine) induites par la cristallisation massive intratubulaire de ces molécules prescrites à fortes doses, peuvent s'accompagner de la formation de calculs.

➤ **Lithogenèse papillaire**

Responsable de ce qu'on appelle une cristallisation par nucléation hétérogène qui s'effectue sur une plaque initialement formée sur l'épithélium papillaire: plaque de Randall. Il s'agit de dépôts de carbapatite dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henlé et qui s'étendent ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire, constituant un support aux calculs oxalocalciques.

➤ **Rétention cristalline sans adhésion à l'épithélium**

La rétention locale d'urine, même modérément sursaturée dans une cavité rénale déclive ou un diverticule caliciel ou dans la vessie en amont d'un obstacle prostatique, peut entraîner la formation de cristaux qui, pour des raisons anatomiques, ne pourront pas s'évacuer. Ceci est responsable d'une lithogenèse régulière et répétée aboutissant progressivement à la formation de multiples calculs sur le même site anatomique.

**G. Croissance du calcul**

La vitesse de croissance dépend du niveau de sursaturation des urines et aussi de la nature des anomalies métaboliques présentes. Lorsque la lithogenèse résulte de fautes diététiques, les calculs se développent par poussée au gré des sursaturations urinaires. Alors qu'en cas de maladie génétique, leur développement se fait de manière régulière. C'est-à-dire qu'en cas d'anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul formé est dit pur (cystine en cas de

cystinurie), dans la situation contraire, il renferme des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui est le cas de la plupart des calculs urinaires.

### H. La conversion cristalline

C'est l'évolution de la forme cristalline primitive instable à la forme thermodynamiquement stable, avec modification morphologique du calcul lorsque la cristallogénèse active est finie.

#### 4. Promoteurs et inhibiteurs de la lithogénèse

Il existe normalement dans les urines, un équilibre entre promoteurs et inhibiteurs de cristallisation. Cet équilibre peut être rompu soit par un excès des promoteurs, soit par un déficit des inhibiteurs[2].

##### ➤ Les promoteurs

Ils sont une dizaine et agissent isolément ou en association par deux ou par trois pour former des substances cristallisables qui peuvent se présenter sous plusieurs espèces cristallines. Ils se forment dans des environnements biologiques particuliers et reflètent l'étiologie en cause. Dans le cas de l'oxalate de calcium, la whewellite (oxalate de calcium monohydraté) est avant tout oxalate-dépendante, donc le marqueur d'états hyperoxaluriques, alors que la weddellite (oxalate de calcium dihydraté) est plutôt calcium-dépendante et observée préférentiellement dans des contextes hypercalciuriques[7]. Par ailleurs pour les phosphates calciques, on distingue la brushite, une forme cristalline calcium-dépendante et la whitlockite retrouvée en cas d'infections. Le schéma ci-dessous résume les différents promoteurs.

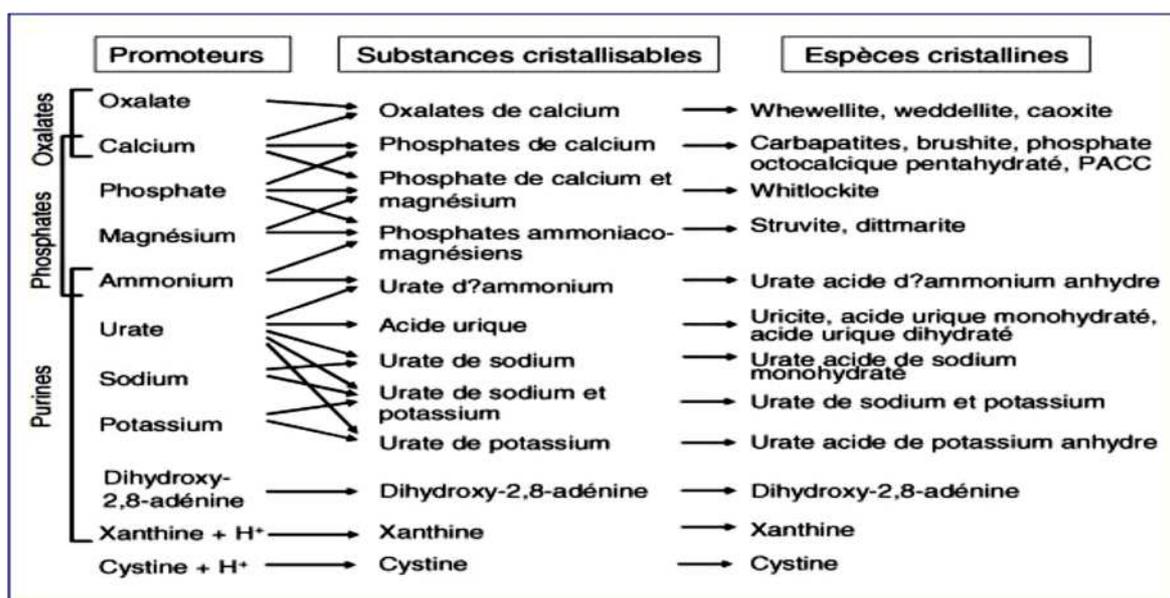


Figure 6 : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines[2].

### ➤ Les inhibiteurs

L'urine est un milieu complexe de par sa composition en électrolytes et par la présence d'inhibiteurs, qui réduisent le risque de cristallisation. Par comparaison avec un milieu aqueux, le produit de solubilité de l'oxalate de calcium monohydraté dans l'eau est de l'ordre de  $3 \times 10^{-9} \text{ mol}^2/\text{L}^2$  alors que dans l'urine, il est supérieur à  $10^{-6} \text{ mol}^2/\text{L}^2$ .

Cet écart de concentration considérable entre le risque de cristalliser dans l'eau et dans l'urine illustre le pouvoir solvant et inhibiteur des urines humaines[7].

L'ensemble de substances, dont le rôle est d'augmenter le seuil de sursaturation et/ou d'empêcher la formation de cristaux, et qui interviennent à différentes étapes de la lithogénèse est appelé inhibiteurs de la lithogénèse. Ils sont simultanément présents chez les sujets sains et lithiasiques mais ils sont moins efficaces chez ces derniers en raison de leur faible concentration ou de la modification de leur structure. Ils sont classés en deux catégories selon le mode d'action, on distingue :

**-Les inhibiteurs de faible poids moléculaire** : sont des ions mono ou polyatomiques qui agissent par complexation des substances cristallisables en produit soluble et réduisent ainsi la sursaturation urinaire, ou bien par fixation à la surface des germes cristallins et empêchent leur agrégation. Les principaux sont :

- Les ions magnésium complexant des ions oxalates, les citrates complexant des ions calcium. Les oxalates de magnésium et citrates de calcium ainsi formés sont plus solubles que l'oxalate de calcium et réduisent de ce fait la quantité d'ions oxalates et calciums présents dans les urines. Ces inhibiteurs agissent à des concentrations molaires équivalentes à celle de calcium. Le déficit profond en magnésium observé lors des entéropathies, entraîne une diminution de l'absorption simultanée du magnésium et du calcium augmentant ainsi le risque lithogène[7], [12].

D'autres inhibiteurs sont actifs à de plus faibles concentrations par adsorption sur le site de croissance qui ne représente que 1% de la surface des cristaux. Parmi eux :

- Le pyrophosphate provient de l'hydrolyse des nucléotides triphosphatés. Il inhibe principalement la germination cristalline des apatites et, à un moindre degré, leur croissance et leur agrégation. Il exerce aussi un effet inhibiteur sur la croissance des cristaux d'oxalate de calcium[12].
- Le citrate est considéré aujourd'hui comme le principal et abondant inhibiteur de faible poids moléculaire. Son mode d'action est triple. D'une part, les ions citrates

complexent les ions calcium, diminuant ainsi la quantité de calcium ionisé susceptible de se lier aux ions oxalate ou phosphate. D'autre part, les ions citrate sont capables de former avec les ions phosphate un ion complexe phosphocitrate qui possède une activité inhibitrice vis à vis des cristaux de phosphate de calcium. Enfin, le citrate possède une forte activité contre l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium, étape cruciale de la formation des calculs [12].

Une hypocitraturie modérée, inférieure à 1 mmol/l (ou, exprimée en débit, inférieure à 1,5 mmol/j) est une caractéristique fréquente des urines des sujets lithiasiques calciques. Une hypocitraturie franche et permanente ne s'observe que dans les déficits d'acidification tubulaire et dans les syndromes de malabsorption digestive avec résection étendue du grêle: elle constitue alors un facteur lithogène majeur dont le traitement repose sur la correction de l'acidose métabolique. Plus que l'hypocitraturie modérée, c'est le déséquilibre entre la concentration du citrate et celle du calcium qui crée le risque lithogène.

Les études de cristallurie spontanée ont montré que le risque de former des cristaux d'oxalate de calcium s'accroît nettement lorsque le rapport de concentration molaire calcium/citrate est supérieur à 3 [12].

**-Les inhibiteurs de haut poids moléculaire :** certains proviennent du catabolisme de molécules actives dans l'organisme et partiellement éliminées ensuite dans les urines par filtration glomérulaire. D'autres sont produites localement par les cellules rénales. Ces derniers agissent par adsorption, grâce à leurs nombreuses charges anioniques liées à la présence de groupements acides ( $\text{COO}^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ), à la surface des cristaux (le recouvrement de 1% de la surface totale des cristaux est suffisant) et ne nécessite de ce fait que de faibles concentrations de l'ordre de  $10^{-6}$  à  $10^{-7}$  M. Cette fixation entraîne l'altération des forces électrostatiques entre les cristallites, empêchant ainsi la croissance et l'agrégation cristalline. D'autres inhibiteurs possèdent la capacité d'empêcher l'adhésion des cristaux et des bactéries à la surface des cellules.

On dénombre trois familles chimiques :

- Les glycosaminoglycanes (GAGs) : ils sont représentés par les sulfates de chondroïtine, héparane et dermatane. Ils possèdent trois actions :

-Adsorption aux cristaux d'oxalate de calcium et de ce fait l'inhibition de leur cristallisation ;

-Adsorption sur les cristaux d'acide urique entraînant l'inhibition de la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur ces derniers ;

-Formation d'un film protecteur à la surface des épithéliums urinaires, empêchant l'adhérence des bactéries et des cristaux.

- Les acides ribonucléiques : ce sont des fragments d'ARN non détruits par les ribonucléases rénales. Grâce à leurs nombreuses charges négatives, ils s'adsorbent à la surface des cristaux, inhibant ainsi leur agrégation.
- Les glycoprotéines : ce sont les principaux inhibiteurs macromoléculaires, ils agissent essentiellement sur l'agrégation ainsi que sur la croissance cristalline. Parmi eux, la protéine de Tamm-Horsfall (THP), sécrétée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Elles ont les propriétés suivantes :

-Sous forme native non polymérisée, elle inhibe l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium ;

-Sous forme polymérisée, lorsque la force ionique des urines est élevée ou que le pH est inférieur à 5,5, elle forme un gel qui perd son activité antiagrégante mais emprisonne les cristaux et s'oppose à la fois à leur agrégation et à leur fixation à l'épithélium.

Il existe des synergies entre les inhibiteurs de faible et de haut poids moléculaire, comme c'est le cas du citrate qui contribue par son effet complexant du calcium à préserver l'activité antiagrégante de la THP. Il faut savoir qu'il n'existe aucun inhibiteur naturel qui agit contre la cristallisation de l'acide urique, la cystine ou de la 2,8DHA.

C  
R  
I  
S  
T  
A  
L  
L  
O  
G  
E  
N  
E  
S  
E

C  
A  
L  
C  
U  
L  
O  
G  
E  
N  
E  
S  
E

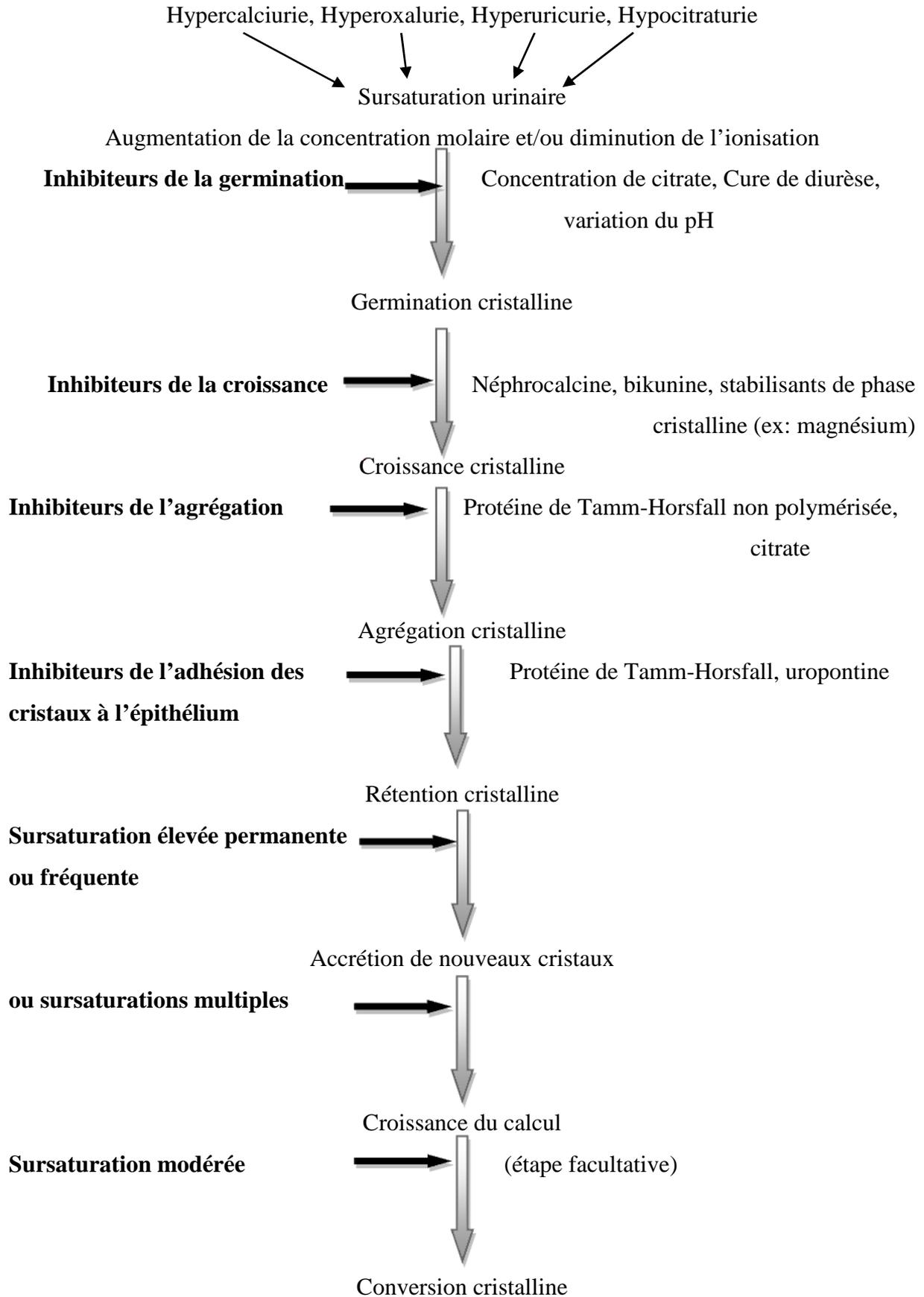


Figure 7: Schéma récapitulatif des étapes de la lithogénèse.

### 5. Etude de la cristallurie

La cristallurie est l'étape intermédiaire entre les anomalies biochimiques urinaires responsable d'une sursaturation des urines et la formation de calculs. Son étude est donc justifiée et d'un intérêt clinique évident lorsque le calcul n'est pas disponible ou lorsqu'on veut évaluer le risque cristallogène des anomalies métaboliques éventuellement détectées chez le patient. La disparition de la cristallurie étant le meilleur garant de l'absence de formation de calcul. L'étude répétée de la cristallurie chez le patient lithiasique, dans le cadre du suivi thérapeutique, est d'une aide précieuse pour la détection précoce d'un risque de récurrence de lithiase et pour optimiser les mesures diététique ou thérapeutique[13].

En pratique, l'examen est réalisé sur les premières urines du réveil, qui présentent l'avantage de couvrir une période relativement longue du nyctémère (6 à 8h) et de refléter l'état métabolique du sujet à jeun tout en conservant l'influence du dernier repas. Le délai de conservation doit être de moins de 2h au-dessus de 20°C.

L'objectif de la cristallurie est l'identification de toutes les espèces cristallines présentes ainsi que des faciès cristallins qui possèdent une signification biologique ou pathologique particulière.

Pour se faire :

-Mesure du pH : la plupart des espèces métaboliques sont, soit directement, soit indirectement, sensibles au pH des urines. Cette donnée oriente le clinicien vers les éventuels cristaux à rechercher :

- ✓ Les espèces cristallines les plus observées en urines acides ( $\text{pH} < 6,2$ ): acide urique (anhydre, monohydraté, dihydraté, amorphe), xanthine, brushite, protéines ;
- ✓ Les espèces cristallines les plus observées en urines neutres ou alcalines ( $\text{pH} \geq 6,2$ ) dont : phosphates calciques, phosphates magnésiens, les urates acide de Na, Mg, Ca,  $\text{NH}_4$  ;
- ✓ Les espèces indépendantes du pH: peu nombreuses, principalement les oxalates de Ca et la 2,8DHA.

-Mesure de la densité : avec un densitomètre ;

-Examen microscopique : se fait par un microscope équipé d'un dispositif de polarisation sur une cellule de Malassez, ce dernier doit comporter la recherche et la quantification des cristaux et de tous les éléments figurés qui peuvent avoir un intérêt diagnostique : hématies, leucocytes, cellules épithéliales, cylindre, bactéries, levures et cristaux[13].

Pour chaque espèce cristalline, sont ensuite déterminés le nombre de cristaux par  $\text{mm}^3$ , leur taille moyenne et maximale, le nombre et les tailles des agrégats. Ces mesures permettent de faire une estimation quantitative du volume cristallin correspondant qui, dans certaines indications cliniques, contribue à une meilleure prise en charge du patient. On dénombre plus de 40 espèces identifiables dans les urines, qui peuvent se présenter sous différentes morphologies et avoir des causes différentes[13].

## 6. Rôle du pH

Le pH urinaire, par ses variations, a une influence sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition, et le risque de cristallisation spontanée de certaines espèces comme l'acide urique, les urates et le phosphate, ceci dépend des caractéristiques de solubilité de ces espèces.

**-Rôle de l'acidité :** l'exemple le plus explicite concerne l'acide urique

- Un pH acide ( $<5,3$ ), où sa solubilité est inférieure à  $1 \text{ mmol/l}$ , favorise sa précipitation et formation de lithiase urique pure ;
- Un pH compris entre  $5,3$  et  $5,8$  favorise une cristallisation mixte soit par l'acide urique, soit l'oxalate de calcium ou par le mélange des deux espèces (nucléation hétérogène);
- Au-delà d'un pH de  $6$ , la solubilité de l'acide urique est supérieure à  $3 \text{ mmol/l}$ , et de ce fait, l'alcalinisation des urines constitue la principale mesure thérapeutique dans la lithiase urique ainsi que dans la lithiase cystinique, où un  $\text{pH} < 7$  diminue la solubilité de la cystine dans l'urine. En temps normal la concentration de la cystine reste au-dessous du produit de solubilité, mais dans le cas d'une cystinurie-lysinurie l'excrétion de la cystine est multiplié par  $10$ , ainsi sa solubilité ne dépasse pas  $1 \text{ mmol/l}$ [12].

**Tableau 01 : Domaine usuel de pH favorisant la précipitation des principales espèces cristallines observées dans les urines[12].**

| Principales espèces cristallines | Domaine usuel de Ph |
|----------------------------------|---------------------|
| Acide urique dihydraté           | 4,7-5,4             |
| Urates amorphes complexes        | 5,2-5,8             |
| Weddellite                       | 5,3-6,6             |
| Whewellite                       | 5,3-6,8             |
| Brushite                         | 5,7-7,0             |
| Carbapatite et PACC              | 5,9-7,5             |
| Struvite                         | 6,8-8,2             |
| Urate acide d'ammonium           | 7,4-8,5             |

**-Rôle de l'alcalinité :** prenons l'exemple du phosphate de calcium et de magnésium ainsi que celui de l'acide urique :

- Lorsque le pH est  $> 6$ , la solubilité des phosphates de calcium diminue et ces derniers précipitent le plus souvent sous forme de carbapatite ou de phosphate amorphe de calcium carbonaté, leur précipitation n'entraîne pas de risque lithogène en l'absence d'autres facteurs ;
- Lorsque le pH est  $>7,5$ , le risque lithogène est plus fréquent, particulièrement l'urate d'ammonium et le phosphate ammoniacomagnésien (struvite), favorisé par une hyperammoniogenèse (germes uréasiques).
- Les cristaux de phosphate de calcium dihydratés (brushite), à  $\text{pH}>6$  et en urine hypercalciurique, sont de grande taille, s'agrègent facilement, et favorisent une nucléation hétérogène avec les oxalates de calcium dihydratés (weddelite).

### 7. Les éléments traces dans les calculs

Les éléments traces sont capables de modifier la cinétique de croissance mais aussi la morphologie des cristaux. Certains travaux expérimentaux sur l'identification, la localisation et la quantification des métaux dans les calculs suggèrent que des métaux comme le Zinc ou l'aluminium puissent avoir des propriétés inhibitrice de la cristallisation[13].

L'examen de la nature et de l'abondance de ces métaux dans les calculs de l'arbre urinaire, montre que les teneurs sont plus élevées pour les calculs calciques que les calculs non calciques notamment pour le Zn et le Pb ; ceci s'explique par le fait que les éléments traces se présentent sous forme de cations doublement chargés avec des rayons ioniques relativement proche du calcium et donc se substituent facilement au Ca.

Parmi les calculs calciques, la carbapatite présente la teneur la plus élevée en métaux tels que le Sr et le Zn, cette dernière est bien plus supérieure qu'à celle observée dans les urines ou dans le tissu rénal, cette différence est liée à la capacité de la carbapatite à former des solutions solides et à accepter un grand nombre de substituants et de ce fait les ions  $\text{Ca}^{2+}$  de l'hydroxyapatite sont remplacés par d'autres cations mono bi ou trivalents ou par des lacunes. La teneur en Zn dans la carbapatite qui compose la plaque de Randall est 10 fois plus supérieure à celle observée dans la carbapatite formées dans les voies excrétrices, et celle du  $\text{Sr}^{2+}$  est 10 fois plus faible, suggérant que le tissu rénal réagit à l'accumulation des cristaux.

### 8. Classification morphoconstitutionnelle des calculs urinaires

Il a été démontré suite à l'analyse de 45 320 calculs, que la plupart des espèces cristallines pouvaient être reconnus par leurs caractéristiques structurales et que l'organisation des cristaux ou des couches cristallines, pour une même phase, pouvait orienter le diagnostic étiologique vers des pathologies ou des processus lithogènes particuliers[13]. En alliant méthode physique et typage morphologique, M.Daudon a établi une classification morpho-constitutionnelle en sept types subdivisés en vingt-deux sous-types dont les principaux sont résumés dans le tableau ci-après.

En dehors de ces calculs, il existe d'autres localisations: vésicale, salivaire, digestive, lacrymale, pancréatique, articulaire.

Tableau 02 : Classification morpho-constitutionnelle des principaux calculs.

| Composition   | Type    | Critères   | Facteurs favorisants  |
|---|---------|--|---|
| Whewellite :<br>oxalate<br>de<br>calcium<br>monohydraté | Ia      | -surface lisse ou mamelonnée ou bourgeonnante, aspect parfois ridé.<br>-section concentrique compacte à cristallisation radiale.<br>-couleur brun généralement foncée.<br>-calculs petits, avec une ombilication unique. | -hyperoxalurie de débit ou de concentration.<br>-maladie de Cacchi-Ricci.<br>-alimentation riche en oxalates et en protéines animales.<br>-diurèse in suffisante.                       |
|   | Ib      | -surface rugueuse et mamelonnée.<br>-section compacte cristalline inorganisée, parfois lacunaire.<br>-couleur brun foncé à brun-noire.   | -hyperoxalurie de débit ou de concentration.<br>-alimentation riche en oxalates et en protéines animales.<br>- stase par anomalie urologique.<br>-diurèse in suffisante.                |
|   | Ic      | -surface lisse ou bourgeonnante de couleur claire.<br>-section cristalline finement granuleuse inorganisée.<br>-couleur brun clair à crème.  | -oxalose, hyperoxalurie primaire.   |
|   | Id      | -surface lisse.<br>-section concentrique compacte microcristalline sans organisation radiale.<br>-couleur brun-jaune clair à grège.  | -hyperoxalurie de débit ou de concentration.<br>-alimentation riche en oxalates et en protéines animales.<br>-diurèse in suffisante.<br>-stase, lithiase multiple, anomalie urologique. |
|   | I actif |  | Syndrome de malabsorption (maladie de Crohn, maladie cœliaque)  |
| Weddelite :<br>oxalate<br>de<br>calcium dihydraté       | IIa     | -cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs.<br>-brun clair, jaune.<br>- section à cristallisation radiale lâche.<br>-couleur brun jaune clair à crème.   | -hypercalciurie quelle qu'en soit l'origine.  |
|   | IIb     | - cristaux épais et ternes aux angles émoussés, couleur beige crème.<br>- section inorganisée, brun-jaune.   | - Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie.  |
|   | IIc     | -surface rugueuse, beige à jaune.<br>-section concentrique en périphérie mais inorganisée au centre.<br>-couleur brun, jaune +/- foncé.  | -hypercalciurie.<br>-stase confinement anatomique.  |

|   |               |   |   |
|---|---------------|---|---|
| Acide urique anhydre                            | IIIa          | -surface lisse ou très peu bosselée de beige à orange.<br>-section concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge.                  | -pH urinaire acide.<br>-hyperuricurie intermittente.<br>-stase.   |
| Acide urique dihydraté +/- acide urique anhydre | IIIa<br>IIIab | -surface rugueuse, poreuse, couleur crème à brun rouge.<br>-section inorganisée, compacte.<br>- couleur orange à rouge.                   | -pH urinaire acide.<br>-hyperuricurie +/- hyperuricémie.<br>-consommation d'aliments riches en purines.<br>-troubles hydro-électrolytiques.                                     |
| Urates divers                                   | IIIc          | -surface rugueuse, poreuse, couleur crème à brun.<br>-section inorganisée, compacte.<br>-couleur gris à brun.                             | -hyperuricurie avec alcalinisation des urines, soit thérapeutique soit d'origine infectieuse.   |
| Urate acide d'ammonium                          | IIIId         | -surface rugueuse, poreuse, couleur gris à brun.<br>-section inorganisée, couleur gris à brun.  | -hyperammoniogénèse rénale ou urinaire.<br>-infection urinaire à germes ammoniogènes.<br>-malnutrition.<br>-perte de bases digestives (diarrhée infectieuse, abus de laxatifs). |
| Carbapatite +/- oxalate                         | IVa1          | -surface rugueuse, bosselée, couleur blanc à beige.<br>-friable, concentrique, couleur blanc à beige.                                     | -infection urinaire à germes non uréasiques.<br>-hypercalciurie.<br>-troubles de l'acidification tubulaire.<br>-hyperparathyroïdie primaire.                                    |
| Carabapatite                                    | IVa2          | -surface bosselée, craquelée, vernissée, brun jaune.<br>-section concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun.            | -acidose tubulaire congénitale ou acquise.<br>-maladie de Cacchi-Ricci.   |
| Carbapatite + Struvite + Urate acide d'ammonium | IVb           | -surface bosselée, rugueuse avec des dépôts blanc à brun foncé.<br>-section concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun. | - hyperparathyroïdie primaire (sans ou avec struvite)<br>-infection urinaire à germes uréasiques. (avec struvite)   |
| Struvite (PAM)                                  | IVc           | -cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc.<br>-section lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre.                      | -infection de l'arbre urinaire par des germes uréasiques.<br>-diurèse insuffisante.   |
| Brushite  | IVd           | -surface rugueuse ou pommelée légèrement translucide, crème à beige.<br>-section concentrique radiale, crème à grège.                     | - hyperparathyroïdie primaire.<br>-hypercalciurie.<br>-anomalie urologique.<br>-sarcoïdose.   |
| Cystine   | V             | -surface granuleuse ou bosselée, cireuse, translucide brun à jaune.<br>-section radial, grossier jaune à brun clair.                      | -cystinurie-lysinurie.  |

|           |     |   |                             |
|-----------|-----|---|-----------------------------|
| Protéines | Vla | -surface souvent molle, lisse, blanc à brun.<br>-section inorganisée, brun à blanchâtre en condensation variable. | -pyélonéphrites chroniques. |
|-----------|-----|---|-----------------------------|

Tableau 03 : Analyse morphologique des calculs urinaires [24].

| Type | Composition chimique   | Interprétation clinique  | Morphologie   |   |
|------|------------------------|--|---|---|
|      |                        |  | Aspect de la périphérie   | Aspect de la section  |
| Ia   | Whewellite             | Hyperoxalurie intermittente, maladie de Cacchi Ricci   | Mamelonné, présence d'une ombilication<br><br>Brun généralement foncé<br><br>Plaque de Randall      | Concentrique, à cristallisation radiale, brun foncé                                   |
| Ib   | Whewellite             | Hyperoxalurie avec stase urologique, hyperoxalurie ancienne  | Rugueux, mamelonné, mamelons souvent cassés<br><br>Pas d'ombilication<br><br>Brun foncé à brun noir | Inorganisé parfois lacunaire<br><br>Brun foncé  |
| Ic   | Whewellite             | Oxalose, hyperoxalurie primaire  | Lisse bourgeonné, couleur crème   | Cristaux prismatiques plus ou moins soudés, inorganisé. Brun clair à crème            |
| Id   | Whewellite             | Hyperoxalurie avec confinement anatomique souvent lié à des anomalies morphologiques des voies urinaires | Lisse brun jaune  | Concentrique en fines couches sans cristallisation radiale                            |
| IIa  | Weddelite              | Hypercalciurie   | Cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs.<br>Brun clair, jaune                               | Cristallisation radiale lâche. Brun clair, jaune                                      |
| IIb  | Weddelite + whewellite | Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie  | Cristaux épais et ternes aux angles émoussés, beige crème   | Inorganisé Brun, jaune  |
| IIc  | Weddelite              | Hypercalciurie avec stase  | Rugueux, beige à jaune  | Concentrique en périphérie mais inorganisé au centre. Brun, jaune plus ou moins foncé |

|       |   |  |   |   |
|-------|---|--|---|---|
| IIIa  | Acide urique anhydre                            | Hyperuricurie intermittente urines à pH acide  | Lisse ou très peu bosselé. De neige à orange            | Concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge        |
| IIIb  | Acide urique + acide urique dihydraté           | Hyperuricurie<br>Urines à pH acide   | Rugueux, poreux, crème à brun beige                     | Inorganisé, compacte, orange à rouge                        |
| IIIc  | Urates  | Hyperuraturie et alcalinisation thérapeutique  | Rugueux, poreux, crème à brun                           | Inorganisé, compacte, gris à brun                           |
| III d | Urate acide d'ammonium                          | Avec phosphates : diarrhées infectieuses ou iatrogène + carence phosphorée + hyperuricurie<br><br>Avec struvite : hyperuricurie + infections urinaires à germes uréasiques<br><br>Avec acide urique : alcalinisation thérapeutique | Rugueux, poreux, crème à brun                           | Inorganisé, gris à brun                                     |
| IVa1  | Carbapatite                                     | Infection urinaire, hypercalciurie<br><br>Hyperparathyroïdie primaire, acidose tubulaire secondaire  | Rugueux bosselé<br><br>Blanc à beige                    | Friable, concentrique<br><br>Blanc à beige                  |
| IVa2  | Carbapatite + protéines                         | Troubles de l'acidification rénale (acidose d'Albright, maladie de Cacchi-Ricci)   | Bosselé, craquelé, vernissé<br><br>Brun jaune           | Concentrique de couches de couleurs alternées blanc et brun |
| IVb   | Carbapatite + struvite + urate acide d'ammonium | Infection urinaire avec alcalinisation   | Bosselé, rugueux avec des dépôts blanc à brun foncé     | Concentrique de couches de couleurs alternées blanc et brun |
| IVc   | Struvite + carbapatite                          | Infection urinaire à germes uréasiques, donc alcalinisation  | Cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc              | Lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre  |
| IVd   | Brushite  | Hypercalciurie, hyperparathyroïdie, hyperphosphaturie  | Rugueux ou pommelé légèrement translucide crème à beige | Concentrique radiale<br><br>Crème à grège                   |
| Va    | Cystine   | Cystinurie   | Granuleux ou bosselé, cireux, translucide brun à jaune  | Radial, grossier, jaune à brun clair                        |

|     |                                       |  |                                      |  |
|-----|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Vb  | Cystine+carba<br>patite               | Cystinurie traitée par<br>alcalinisaion                              | Plus ou moins lisse crème à<br>jaune | Finement<br>concentrique, jaune au<br>centre et blanchâtre en<br>périphérie                            |
| VIa | Protéines +<br>Phosphates             | Pyélonéphrite  | Souvent mou, lisse, blanc à<br>brun  | Inorganisé, brun à<br>blanchâtre en<br>condensation variable   |
| VIb | Protéines +<br>divers<br>constituants | Lithiases médicamenteuses<br>et sécrétion de protéines<br>tubulaires | Rugueux, écaillé, brun à noir        | Feuilleté, friable, brun<br>à noir, couleur variable   |
| VIc | Protéines +<br>Whewellite             | Lithiase du dialysé  | Lisse, brun noir                     | Inorganisé ou composé<br>d'une couche<br>protéique, contenant<br>des éléments cristallins<br>brun noir |

## 9. Exploration de la lithiase urinaire

L'exploration repose sur une enquête étiologique systématique et indispensable pour chaque patient lithiasique. Elle comprend l'analyse du calcul et la recherche des facteurs de risque lithogènes à partir des données cliniques, radiologiques et biologiques, pour une meilleure prise en charge thérapeutique et prévention des récives.

### 1. Interrogatoire

Permet de rechercher l'essentiel des facteurs de risque : antécédents personnels et familiaux, facteurs environnementaux, prise de médicaments lithogènes, habitudes alimentaires ; et permet de retracer l'histoire de la maladie lithiasique à savoir : âge du début, chronologie des épisodes lithiasiques, nombre de calculs expulsés[16].

### 2. Symptomatologie

La plupart des lithiases sont asymptomatiques, découvertes suite à une radiographie ou échographie faite pour une autre raison, mais quel que soit le type chimique du calcul, la symptomatologie reste la même, il s'agit le plus souvent de colique néphrétique, qui résulte de la distension aigue des cavités rénales par l'accumulation d'urines en amont d'un calcul bloqué dans l'uretère.

Il s'agit d'une douleur lombo-abdominale aigue, unilatérale, très intense avec des paroxysmes. Elle irradie vers l'aîne, la fosse iliaque et les organes génitaux ; le maximum de la douleur varie selon le site du blocage au niveau de l'uretère.

La douleur peut durer quelques heures à quelques semaines, séparée par des accalmies, au fur et à mesure que le calcul se déplace et permet à l'urine de s'écouler, jusqu'à ce qu'il atteigne la vessie, où l'expulsion spontanée est pratiquement de mise pour un diamètre <5 mm, mais très rare lorsque le diamètre atteint ou dépasse 6 mm.

La colique néphrétique est retrouvée chez 5 à 10% des patients lithiasiques, la plupart sont non compliquées, mais dans 5% des cas elles peuvent se compliquer ou survenir sur des terrains particuliers.

D'autres signes peuvent également être retrouvés, associés ou non aux coliques néphrétiques :

- Hématurie : due à l'irritation mécanique des voies excrétrices, peut être micro ou macroscopique, isolée ou associée à des douleurs, signes urinaires ou à des infections ;
- Infection urinaire : due à la stase des urines, elle doit toujours être recherchée, et est accompagnée de troubles mictionnels (pollakiurie, dysurie, anurie), fièvre parfois révélatrice ;
- Signe digestif: nausées, vomissements, constipation ;
- Signes généraux: anxiété, agitation ;
- Complications : toute conséquence de l'obstruction des voies urinaires, et peuvent même révéler des lithiases restées silencieuses :
  - Infections : Pyélonéphrite sur lithiase, septicémie, destruction du rein....
  - Insuffisance rénale: d'autant plus favorisée par les calculs infectieux (struvite, carbapatite), et les uriques.

### 3. Bilan radiologique

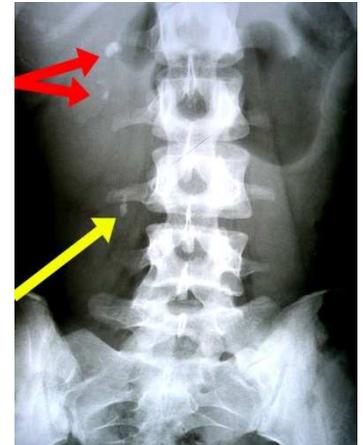
Les renseignements radiologiques doivent permettre de :

- Confirmer rapidement et avec fiabilité le diagnostic positif de colique néphrétique ;
- Éliminer les diagnostics différentiels ;
- Caractériser le calcul : dimensions, topographie, nature chimique ;
- Apprécier la qualité de la voie excrétrice qui conditionne la prise en charge du patient avec une évaluation : des possibilités d'élimination spontanée, des options thérapeutiques chirurgicales, des chances de succès des traitements proposés ;

-Juger du résultat de la thérapeutique dont le but est de rendre le malade sans fragment résiduel [21].

### ➤ Abdomen Sans Préparation (ASP) ou abdomen à vide

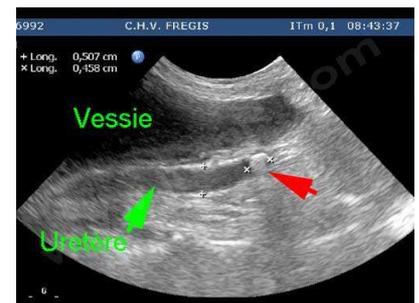
Les urologues recherchent une opacité lithiasique sur le trajet des voies urinaires et apprécient sa topographie, sa taille et le nombre de calculs. Cependant, l'ASP a une sensibilité et une spécificité faibles pour le diagnostic d'obstruction d'origine lithiasique, et pour le diagnostic d'autres pathologies abdominales, aussi un calcul peut ne pas être vu parce qu'il est trop petit (taille minimum de 4 mm) ou radio transparent (densité < 300UH).



L'ASP reste moins cher qu'un scanner et garde tout de même un intérêt pour les patients lithiasiques connus.

### ➤ Echographie

- Meilleure détection des calculs situés dans les cavités pyélo-calicielles et des jonctions pyélo-urétérales et urétéro-vésicales ;
- Innocuité, accessibilité, reproductible, peu coûteux ;
- Mais ne permet pas la détection de calculs de petite taille.



### ➤ Association ASP – échographie

C'est le caractère radio-opaque ou radio-transparent et l'aspect morphologique qui orientent le plus sur la nature du calcul :

- Calculs radio-opaques : phosphocalciques, oxalate de calcium monohydraté ou whewellite (denses, arrondis, réguliers), oxalate de calcium dihydraté ou weddellite (peu homogène, spiculé), phospho-ammoniacomagnésien (struvite), cystine (faiblement radio-opaque, arrondis en tache de bougie) ;
- Calculs radio-transparents : acide urique pur, 2,8DHA, xanthine, origine médicamenteuse, urate d'ammonium, amyloïde (patient dialysé)[16].

### ➤ Scanner

Le scanner sans injection est désormais reconnu comme l'examen de référence. Sa spécificité et sa sensibilité étant voisines de 100 %.



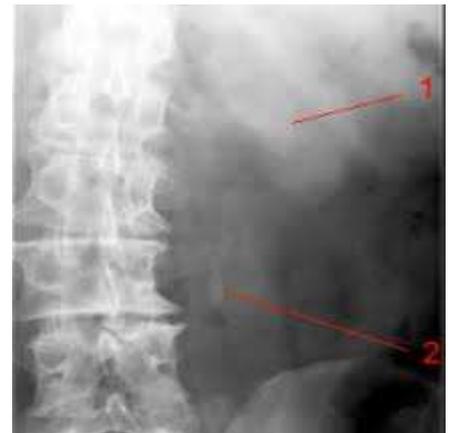
Il visualise tous les calculs, quelle que soit leur nature, sauf ceux d'origine médicamenteuse et permet de mesurer leur densité en unités Hounsfield, donnée importante pour la prédiction de sensibilité à la lithotritie (limite inférieure à 1000 UH). Enfin, en cas de difficulté diagnostique, une injection de produit de contraste peut être envisagée pour la réalisation d'un uroscanner[16].

➤ **Imagerie à résonance magnétique (IRM)**

Elle n'a aucune fiabilité pour détecter des calculs de petite taille ou non obstructifs, elle est nettement plus onéreuse. Cependant elle présente d'excellents résultats pour la mise en évidence de l'obstruction, du niveau de l'obstruction et des signes indirects de l'obstruction au niveau du rein. L'absence d'irradiation et d'injection d'iode fait recourir à cet examen dans des cas particuliers comme celui de la femme enceinte, ou les insuffisants rénaux[21].

➤ **Urographie intraveineuse (UIV)**

Elle vérifie la perméabilité de la voie excrétrice sous-jacente au calcul pour juger des possibilités d'élimination spontanée et permet de rechercher une anomalie anatomique qui pourrait favoriser la stase des urines. Elle n'est désormais plus indiquée en urgence, elle présente de nombreux inconvénients (radiation élevée, injection d'iode, etc) [16].



#### 4. Examens biologiques de première intention

Peu nombreux, et d'un coût modéré, ils recherchent les principales anomalies lithogènes et évaluent les habitudes alimentaires. Ils doivent être réalisés en externe dans les conditions habituelles d'activité, d'alimentation et de boissons du patient, et débutés six semaines après un épisode lithiasique ou une manœuvre thérapeutique. Les résultats sont interprétés en termes de débit par 24h [16].

**Tableau 04 : Examens de première intention [16].**

| Urine de 24h (samedi au dimanche soir) | Sang (lundi matin) | Urine du réveil (lundi matin) |
|--|--------------------|-------------------------------|
| Créatinine                             | Créatinine         | Densité                       |
| Calcium                                | Calcium            | pH                            |
| Acide urique                           | Acide urique       | Cristallurie                  |
| Urée                                   | Glycémie à jeun    | Bandelette urinaire (BU)      |
| Sodium                                 | Phosphore          | et/ou ECBU                    |
| Volume                                 |                    |                               |

### 10. Traitement et mesures prophylactiques

La prise en charge de la lithiase, pour être efficace, doit faire participer les médecins traitants, les radiologues ainsi que les diététiciens[9]. Elle vise à traiter la douleur et l'infection qui accompagnent la lithiase, à prévenir les récurrences, favoriser l'extraction du calcul et éviter toute complication. Chaque type de lithiase implique une prise en charge particulière :

#### 1. Traitement médical : on distingue :

- Les diurétiques thiazidiques ou apparentés (lithiase calcique) ;
- Les sels de phosphates (lithiase calcique) ;
- La cellulose phosphate (lithiase calcique) ;
- L'allopurinol (lithiase urique);
- Le succinimide ;
- Le phylate de sodium (lithiase calcique) ;
- Le citrate de potassium (lithiase calcique, cystinique) ;
- Les antispasmodiques et anti-inflammatoires (pour les coliques néphrétiques) ;
- Antibiothérapie en cas de calculs phospho-ammoniaco-magnésiens et de carbapate.

#### 2. Traitement chirurgical

- La chirurgie ouverte (lombotomie, incision iliaque, l'uretérolithotomie) ;
- La lithotritie extracorporelle: méthode non invasive qui repose sur l'effet physique d'une onde de choc sur les calculs afin de les fragmenter et faciliter leur élimination dans les jours suivants[5]. La densité du calcul permet de prédire de sa composition chimique et donc de l'efficacité de cette technique [17] :

- 1000UH et 1500UH : Oxalates :
  - Monohydraté: pas de LEC
  - Dihydraté: LEC

- 1000UH : on a :
  - Struvite : LEC
  - Cystine: pas de LEC
- 500UH : acide urique : pas de LEC

-La néphro-lithotomie percutanée ;  
-L'urétéroscopie.

### 3. Mesures prophylactiques des récidives

Le traitement préventif se base sur les mesures hygiéno-diététiques de par les apports en nutriments favorisant l'apparition de calculs ainsi que la quantité de liquide absorbé, selon le type de calculs :

#### ✓ La lithiase calcique

- Apport en liquides : moyen essentiel pour éviter la sursaturation et permettre une diurèse supérieure à 2 l/j, par distribution journalière des apports en eau de façon égale, y compris le soir pour éviter les pics nocturnes de sursaturation;
- Régime pauvre en calcium : en moyenne 800mg à 1g par jour ou moins, par restriction des quantités de laitages et des fromages consommés ; au maximum une tasse de lait et un fromage frais par jour et les fromages secs sont interdits. Ce régime doit être associé à une restriction d'oxalates. 1 verre de lait (15 cl) = 1 yaourt = 100 g de fromage blanc [18], dans le cadre de prévenir les lithiases calciques et oxalocalciques ;
- Modération des apports en protéines animales, environs 1 g/kg de poids théorique/j [9] ou 150 g de viande/j [18] ;
- Restriction des apports sodés entre 6 et 7 g/j[9] ;
- Régime pauvre en oxalates en cas de lithiase oxalo-calcique: la réduction de la consommation d'aliments riches en oxalates tels les épinards, chocolat, thé, vin blanc, asperges sans pour autant conduire à une carence oxalique et ainsi maintenir un taux d'oxalurie normal.

**✓ Lithiase urique**

- Maintien d'une diurèse supérieure à 2 l/24h ;
- Alcalinisation des urines : par une eau riche en bicarbonate de sodium (eau de vichy ou de la Salvétat), afin d'obtenir un pH compris entre 6,2 et 6,8 mais pas au-delà de 7 afin d'éviter la formation de cristaux de PCa ou d'urates ;
- Jus d'orange, citron, pamplemousse augmentant le taux de citrate urinaire (puissant inhibiteur de la lithogénèse)[19] ;
- Consommation accrue de fruits et légumes, fibres végétales, grains entiers, et les protéines d'origine végétale ;
- Eviction des aliments riches en bases puriques (charcuterie et abats) ainsi que les aliments sucrés riches en fructose[9].

**✓ Lithiase cystinique**

- Régime alimentaire limité en méthionine et en sodium (moins de 2g/j) [20].

**En résumé**, devant tout type de lithiase il faut :

- Boissons: 2 l/j, répartis sur la journée et la nuit + 2 verres de jus d'orange ;
  - Sel: ne jamais ajouter de sel à table ;
  - Sucres: éviter les sucreries, les bonbons, les pâtisseries et les sodas ;
  - Maintenir une activité physique régulière ;
  - Éviter l'excès de calories ;
- Varier l'alimentation.

# **CHAPITRE III**

**INTERET**

**DE**

**L'ANALYSE**

L'exploration biologique des anomalies métaboliques à l'origine de la lithiase, d'évolution généralement grave, ne peut être prise en considération pour deux raisons :

-Elle est effectuée en dehors des conditions biologiques dans lesquelles se sont formés les calculs ;

-Elle reste infructueuse pour des maladies génétiques rares comme c'est le cas des calculs de sous type Ia : qui sont de loin les plus fréquents souvent associés à des hyperoxaluries modérées ou intermittentes souvent non détectables lors d'un dosage de l'oxalurie réalisé lors de l'enquête étiologique.

L'examen radiologique ne peut déterminer la composition chimique exacte des calculs, car :

-Les calculs radio-opaques peuvent être de la whewellite, weddellite, carapatite, ou encore de la brushite dont les étiologies sont différentes[13] ;

-Les calculs radio-transparent peuvent être faits d'acide urique, d'urate de sodium ou d'ammonium, de dihydroxyadénine ou de xanthine, de médicaments, de protéines, et même parfois de weddellite ou de cystine, dont les étiologies ainsi que le traitement sont parfaitement différents[13].

De ce fait, l'exploration biologique étant lourde, coûteuse, complexe et l'examen radiologique non fiable ; l'analyse des calculs devra être morpho-constitutionnelle effectuée selon des méthodes adéquates :

### **1. Méthode chimique**

Elle passe par plusieurs étapes et nécessite l'utilisation de réactifs spécifiques à chaque type de calcul. Pour se faire, au moins 50mg d'échantillon doit être disponible (dont 5mg doit être conservé pour le dosage du Mg et du Ca) et cela n'est pas toujours possible pour les calculs de très petite taille.

Les étapes de traitement sont :

- Broyer le calcul dans un mortier ;
- Dissolution du calcul pilé dans une solution alcaline afin de mettre en évidence les ions : ammonium, acide urique, cystine et xanthine ;

- Chauffage du résidu non dissous dans une solution fortement acide pour déterminer la présence de sels de calcium (carbonates, oxalates et phosphates de calcium).

Cette méthode a été abandonnée, car elle présente plusieurs inconvénients[13] :

- Sensibilités et spécificités très différentes des réactions chimiques utilisées ;
- Réactifs, très souvent, mal conservés, donc résultats erronés ;
- Identification limitée aux ions uniquement et non détection des molécules ;
- Sous-estimation, surestimation voire non identification de certains composés (cystine) ayant un intérêt clinique capital ;
- Coût élevé et durée d'analyse longue.

## 2. L'examen morphologique

Il s'agit de méthodes d'observation, c'est-à-dire optiques telles : la stéréomicroscopie, microscopie optique à polarisation, microscopie électronique à balayage[13]. Elles sont complétées par des méthodes physiques d'identification cristalline citées ci-dessous.

## 3. Méthodes physiques

- Les techniques de diffraction des rayons X : parmi les premières techniques physiques d'analyse de routine.
- La spectroscopie moléculaire, dont :
  - La spectroscopie infrarouge : actuellement c'est la méthode de référence, de forte sensibilité elle est capable de détecter les constituants très peu abondants mais d'un intérêt clinique important, les composés minéraux ou organiques, cristallins ou amorphes, médicaments ainsi que les faux calculs.
  - La spectroscopie Raman : plus récente, basée sur la transposition d'un faisceau laser à travers une fibre optique. Actuellement elle est appliquée ex vivo, avec

possibilité de l'utiliser dans le futur in situ, pendant le traitement du calcul par l'urologue.

- L'analyse thermique : repose sur la soumission de l'échantillon de calculs à un gradient de température et enregistrement des différentes phases de leur décomposition induite par la chaleur.

Autres méthodes : notamment utilisées pour l'étude des métaux dans les calculs :

-la microscopie électronique à balayage ;

-l'EDAX (Energy Dispersive Assay X) ;

-la spectrométrie de masse ;

-la résonance magnétique nucléaire(RMN).

# **CHAPITRE IV**

**LA**

**SPECTROSCOPIE**

**INFRAROUGE A**

**TRANSFORMEE DE**

**FOURIER**

## 1. La spectroscopie infrarouge

### 1.1. Principe de l'IR

Le rayonnement infrarouge, découvert par Frédéric Wilhelm Hershel en 1800, est une onde électromagnétique qui s'étend de 0,8  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ . Il est arbitrairement divisé en 3 régions, le proche infrarouge (0,8 à 2,5  $\mu\text{m}$  soit pour le nombre d'onde  $\nu = 1/\lambda$  les valeurs comprises entre 12500-4000  $\text{cm}^{-1}$ ), le moyen infrarouge (2,5 à 25  $\mu\text{m}$  soit 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) et le lointain infrarouge (25 à 1000  $\mu\text{m}$  soit 400-10  $\text{cm}^{-1}$ ). Même si les régions du proche et du lointain IR ont suscité un certain intérêt, l'utilisation de la spectroscopie moyen IR, reste la plus adaptée pour l'élucidation de la composition moléculaire d'un composé, ce qui justifie l'utilisation de ce domaine pour l'identification de la composition des calculs urinaires [22].

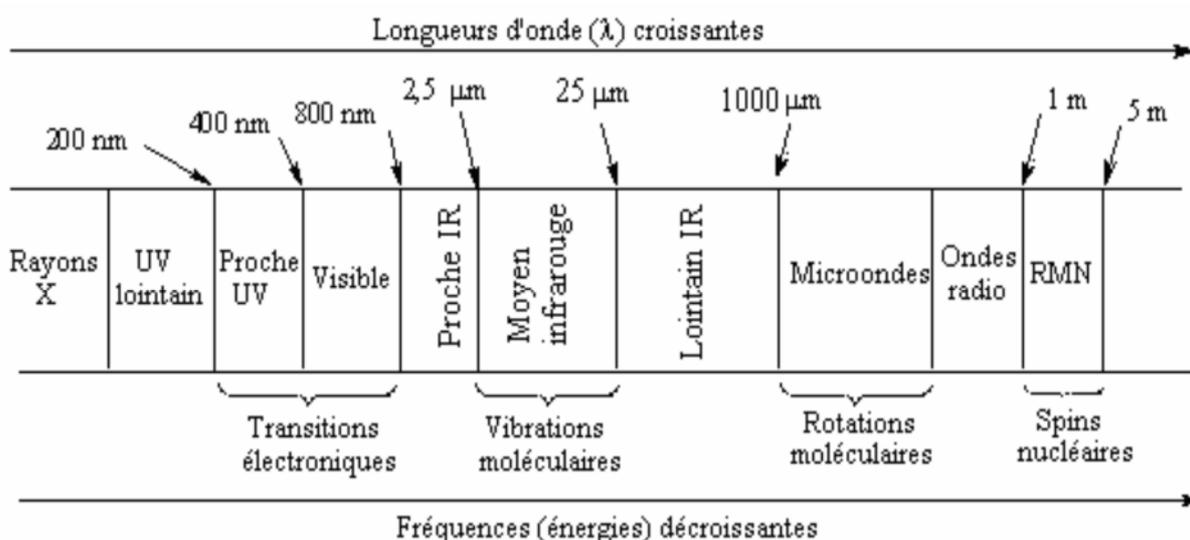


Figure 8 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique [22].

Il existe deux zones principales dans un spectre IR :

- Une première zone à gauche correspondant à un nombre d'onde compris entre 4000 et 1500  $\text{cm}^{-1}$  où se trouvent les bandes caractéristiques des liaisons de la molécule (les groupements fonctionnels : acide, cétone, alcool, amine,.....)
- Une seconde zone à droite correspondant à un nombre d'onde compris entre 1500 et 400  $\text{cm}^{-1}$  appelée « empreinte digitale » que nous ne pourrions pas analyser à cause de sa complexité et comprend un grand nombre de bandes.

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse physicochimique qualitative et semi-quantitative utilisant un faisceau infrarouge qui provoque une vibration spécifique de chacune des molécules qui lui est exposée. Par absorption d'un photon, l'énergie de vibration de la molécule peut s'accroître dans la mesure où cette énergie correspond à une différence d'énergie entre deux niveaux vibrationnels. On distingue alors des vibrations dites fondamentales et des transitions dites harmoniques ou de combinaison. Les bandes de combinaison, résultent de l'interaction de deux ou plusieurs modes de vibration pour un même groupe fonctionnel, donnant lieu à une absorption. Dans ces transitions, un photon excite deux ou plusieurs vibrations simultanément et induira donc une transition à une fréquence approximativement égale à la somme des fréquences de ces transitions [23].

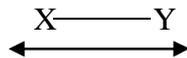
### Différents modes de vibration :

#### ❖ Vibration de valence ou d'élongation « stretching »

Vibration de valence = Vibration dans l'axe du dipôle.

- Cas des molécules diatomiques

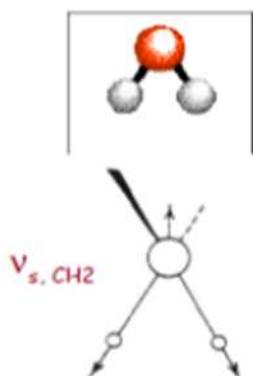
Pour une molécule diatomique, le seul mouvement de vibration possible est la variation de la distance interatomique (élongation).



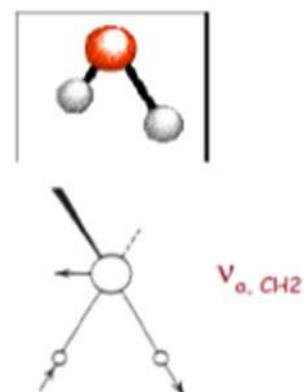
- Cas de molécules à trois atomes

Vibration symétrique ou asymétriques dont chacune est caractérisée par une bande spécifique.

Absorption d'énergie la plus forte : la vibration asymétrique.



Vibration symétrique



Vibration asymétrique

❖ **Vibration de déformation (bending)**

Aux mouvements d'élongation s'ajoutent divers mouvements de déformation angulaire qui modifient les angles entre liaisons.

Moins intense et plus nombreuses :  $E_{\text{Déformation}} < E_{\text{Valence}}$ .

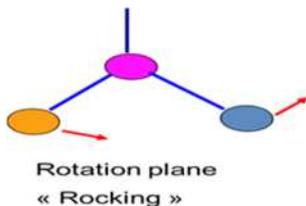
Plus sensibles à l'environnement que celles de valence (gêne stérique) : car elles ont besoin pour se produire d'un volume plus important, et risquent d'être entravées par les atomes voisins.

Elles engendrent des bandes d'absorption situées dans la région du spectre dite « empreinte digitale », et renseignent sur la structure de la molécule.

On distingue :

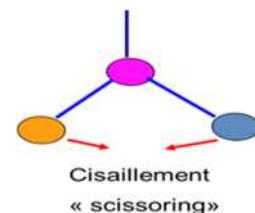
Dans le plan

Asymétrique



Rotation plane

Symétrique



Cisaillement

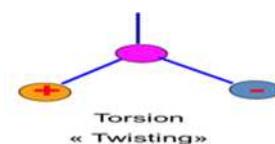
Hors plan :

Symétrique



Balancement

Asymétrique



Torsion

Au moyen d'un traitement algorithmique (transformée de Fourier), ces vibrations se traduisent par la construction d'un spectre dont les bandes d'absorption correspondent à la présence spécifique d'une ou de plusieurs molécules. La position des bandes peut s'expliquer qualitativement en considérant la liaison chimique comme un ressort possédant une constante de raideur définie par la nature de la liaison.

On définit alors la fréquence de vibration selon la loi de Hooke :

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{k/\mu}$$

Avec:

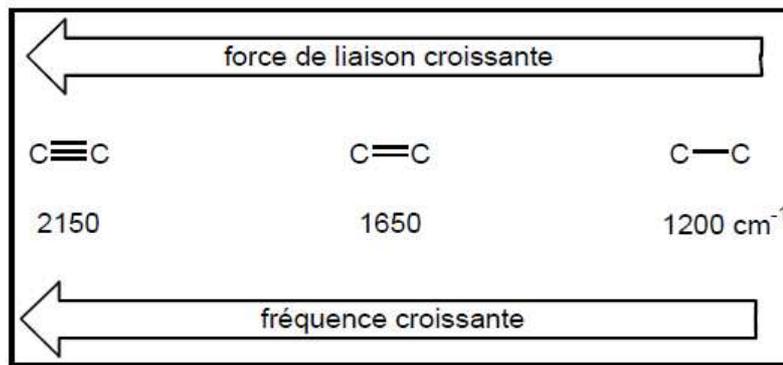
k : constante de raideur (force de liaison)

$\mu$  : masse réduite des deux atomes.  $\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$   $m_1, m_2$  la masse de chaque atome.

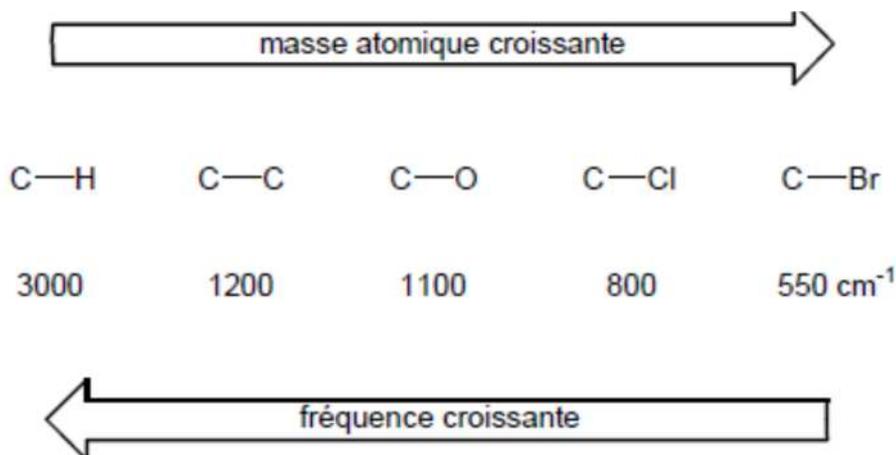
Cette fréquence dépend de k et  $\mu$  :

**Influence de la force de liaison :** la fréquence de vibration est proportionnelle à la force de liaison.

**EFFET DE LA FORCE DE LA LIAISON:**



**Influence de la masse réduite :** la fréquence de vibration est inversement proportionnelle à la masse réduite.



**Influence de l'environnement :** Tout ce qui tend à diminuer la force des liaisons (allonger la liaison) entraîne un déplacement du nombre d'ondes vers les faibles valeurs.

### 1.2. Les éléments du spectromètre à transformée de Fourier (FTIR)

Les spectromètres FT-IR ont été développés pour apporter une réponse aux limitations des spectromètres dispersifs. La difficulté principale à résoudre était celle de la lenteur de l'acquisition [22].

#### ➤ La source lumineuse

Dans la région de l'IR moyen, on utilise une source thermique : lampe Globar à base de carbure de silicium SiC. La radiation lumineuse est le résultat de l'échauffement de ce filament métallique parcouru par un champ électrique.

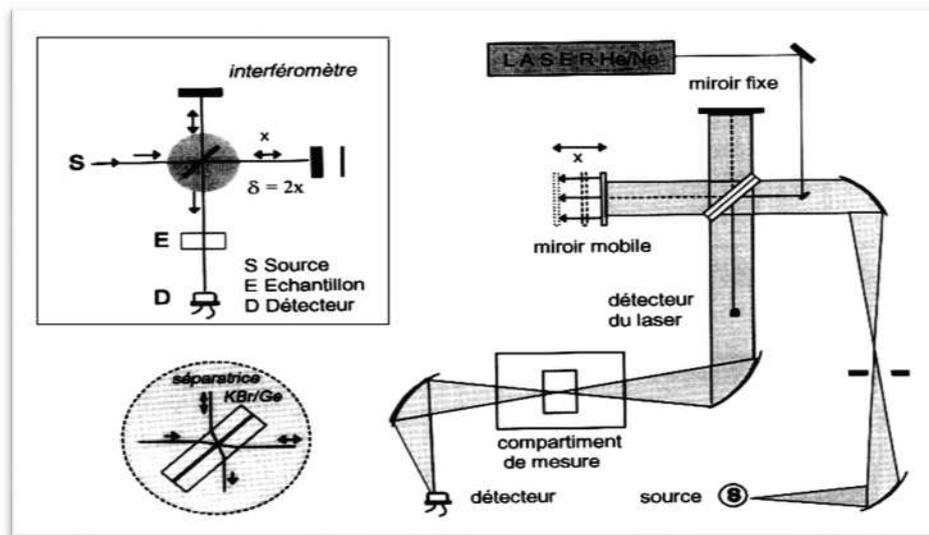
Elle fonctionne à des températures de l'ordre de 1300 °C et rayonne un spectre continu entre 10000 et 250  $\text{cm}^{-1}$  avec une émission maximale à 5300  $\text{cm}^{-1}$ .

#### ➤ L'interféromètre

Dispositif permettant la détection et la mesure de toutes les longueurs d'ondes simultanément.

L'interféromètre de Michelson (1891) utilisé pour la mesure est formé d'une lame séparatrice semi-transparente qui divise le faisceau issu de la source en deux faisceaux, l'un se réfléchit sur un miroir fixe, l'autre sur un miroir mobile. Le déplacement régulier du miroir génère une différence de chemin optique entre les deux faisceaux, quand les deux faisceaux se recombinent sur la lame séparatrice, ils interfèrent. Le faisceau résultant traverse l'échantillon et est recueilli par le détecteur qui en mesure l'intensité globale.

Un laser He-Ne est utilisé pour mesurer de façon exacte le déplacement du miroir mobile de l'interféromètre donc la différence de chemin optique entre les deux faisceaux.



**Figure 9 : L'interféromètre de Michelson et chemin optique dans le spectromètre FT-IR [22].**

➤ **Le compartiment échantillon**

Le faisceau sortant de l'interféromètre est réfléchi vers l'échantillon où des absorptions interviennent. Il arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique.

➤ **Le détecteur**

Il assure la conversion de la radiation incidente en un signal électrique. Il est de type thermique (pyroélectrique), et est à base d'un cristal de Deuterium Triglycine Sulfate (DTGS). Il détecte les variations de température et les transforme en variation d'intensité. Cette différence d'intensité permet alors facilement d'obtenir la transmittance (T), qui s'exprime généralement en %.

➤ **Le convertisseur**

Le tracé de l'intensité reçue par le détecteur en fonction de la course du miroir mobile s'appelle l'interférogramme, c'est la somme des contributions de chaque fréquence. Par transformé de Fourier inverse on obtient le spectre complet de la molécule c'est-à-dire l'intensité en fonction du nombre d'onde.

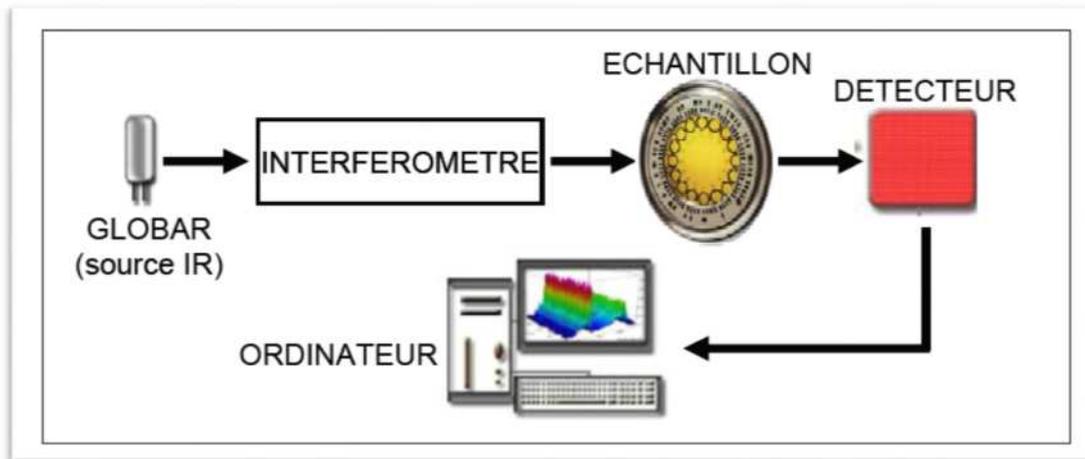


Figure 10 : Schéma d'un spectromètre à transformée de Fourier [23].

### 1.3. Avantages de la spectroscopie FTIR

- Rapidité: du fait d'une mesure simultanée de toutes les fréquences, la mesure dure quelques secondes. Un spectre de 800-8000  $\text{cm}^{-1}$  de résolution de 2  $\text{cm}^{-1}$ , mesuré en 30 minutes sur un spectromètre dispersif, sera collecté en 1 seconde ;
- Reproductibilité et fiabilité ;
- Haute résolution spectrale ;
- Simplicité mécanique : la seule partie mobile de l'instrument est le miroir mobile ;
- Calibration interne : ces spectromètres sont auto-calibrés et ne nécessitent jamais de calibration par l'utilisateur. Un laser He-Ne permet de repérer avec précision la position du miroir mobile.
- Sensibilité : La très bonne sensibilité permet d'envisager des applications en contrôle qualité (identification de contaminants par exemple) [23].

# **PARTIE PRATIQUE**

# METHODOLOGIE

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive monocentrique portant sur l'analyse des calculs urinaires collectés au niveau du service d'Urologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou.

## 2. Population et durée d'étude

Notre population est composée de patients du centre algérien (Béjaia, Bouira, Boumerdes et Tizi-ouzou.), d'âge et sexe confondus, pris en charge au niveau du service d'Urologie pour maladie lithiasique. Cette étude a été réalisée pendant la période du 15 janvier 2017 au 15 mai 2017.

### -Critères d'inclusion

Les patients lithiasiques présentant une lithiase urinaire mise en évidence par un examen radiologique, et chez lesquels les calculs ou fragments de calculs ont été obtenus par chirurgie ouverte, urétéroscopie souple ou semi-rigide, et expulsion spontanée.

### -Critères d'exclusion

Patients lithiasiques porteurs de calculs urinaires ayant été traités par la lithotritie extracorporelle pendant la période de notre étude.

## 3. Matériel

### 3.1. Appareillage

-Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier Modèle PerkinElmer® (figure 8)

Référence : L1600400 Spectrum TWO DTGS.

Gamme spectrale : 4000-400  $\text{cm}^{-1}$



Figure 11 : Spectrophotomètre IR à transformée de Fourier.

-Presse hydraulique : Modèle Specac® (figure 9)

Numéro de série : P33927



**Figure 12 : Presse hydraulique.**

-Moule à pastiller : Modèle PerkinElmer® (figure 10)



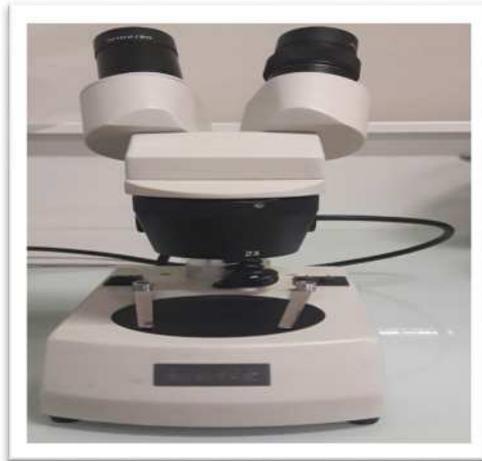
**Figure 13 : Moule à pastiller.**

-Porte-échantillon : Modèle PerkinElmer® (figure 11)



**Figure 14 : Porte-échantillon.**

-Loupe binoculaire : Modèle Motic® (Figure 12)



**Figure 15 : Loupe binoculaire.**

-Microscope uniloculaire à caméra : Modèle Motic® ( figure 13)



**Figure 16 : Microscope uniloculaire à caméra.**

### **3.2. Verrerie et accessoires**

- Mortier et pilon en agate ;
- Verre de montre ;
- Dessiccateur ;
- Pince ;
- Lames bistouri ;
- Pissette ;

- Etuve.

### 3.3. Réactifs

- KBr, Marque Sigma-Aldrich®;
- Chloroforme  $\text{CHCl}_3$ / éthanol  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , Marque Chemika®;
- Silicagel, Marque Sigma-Aldrich®;
- Eau pure.

### 3.4. Logiciel

- PerkinElmer™ : logiciel permettant l'acquisition de spectres IR.
- OMNIC6.0™ : logiciel permettant le traitement des spectres IR obtenus, leur conversion en format image pour une meilleure utilisation.
- Moticplay™ : logiciel couplé au microscope à caméra permettant l'acquisition des photos des calculs.

## 4. Protocole

### 4.1. Prélèvement

#### - Procédure de collecte

Les échantillons de calculs urinaires ont été recueillis au niveau du service d'Urologie du CHU de Tizi-Ouzou chez des patients opérés pour une lithiase de l'appareil urinaire par l'une des procédures suivantes : chirurgie ouverte, urétéroscopie souple ou semi-rigide, ou bien récupérés après émission spontanée.

Des fiches de renseignements ont été remplies à partir des dossiers des malades (figure17).

|   |
|---|
| Numéro de fiche .....   |
| Nom .....   |
| Prénom.....   |
| Age.....  |
| Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> |
| Origine géographique.....                                     |
| Localisation du calcul.....                                   |
| Nombre de calculs.....  |
| Taille.....   |
| Mode d'extraction .....                                       |
| Antécédents familiaux.....                                    |
| Récidive.....   |
| Présence de maladies sous-jacentes.....                       |
| Aspect à l'examen radiologique.....                           |
| ECBU.....   |
| Cristallurie.....   |
| Bilan biologique.....   |

**Figure 17 : Fiche de renseignements.**

### - Conservation

Les échantillons ont été rincés à l'eau distillée pour éliminer toute trace de sang susceptible d'interférer dans l'analyse. Séchés à l'air ambiant, puis conservés dans un dessiccateur contenant du silicagel, à l'abri de l'humidité, pour éviter qu'une contamination bactérienne ou fongique secondaire ne modifie sa composition en milieu humide.

### 4.2. Etape pré-analytique

Il s'agit de l'analyse morphologique des calculs à l'aide d'une loupe binoculaire au grossissement 4x10 dont l'objectif est la détermination de la structure du calcul.

On a décrit l'aspect externe du calcul en fonction des caractéristiques suivantes :

- Nombre d'éléments ;
- Forme ;
- Texture ;
- Couleur ;
- Particularités morphologiques (ombilication papillaire avec une plaque de Randall).

Ensuite, à l'aide d'un bistouri on a sectionné le calcul pour étudier la structure interne :

- Aspect de la section : structure concentrique et/ou radiale, organisation en couches alternées, structure compacte ou lâche ;
- Noyau : homogène ou hétérogène ; lâche ou compact, organisé ou inorganisé.

Toutes ces informations ont été reportées pour chaque patient.

### 4.3. Etape analytique

#### 4.3.1. Insertion d'une bibliothèque

Avant l'analyse, on a introduit six spectres de référence qu'on a utilisé comme bibliothèque, obtenus à partir de six calculs identifiés au préalable au niveau du service de Toxicologie du CHR de Lille

Ces six références sont : oxalate de calcium monohydraté ; oxalate de calcium dihydraté, acide urique, struvite, brushite et cystine.

#### 4.3.2. Détermination de la composition moléculaire et cristalline

Tous les échantillons ainsi prélevés ont été analysés par le spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier afin d'identifier les substances cristallines et non cristallines présentes dans le calcul.

En pratique :

- Réaliser séparément un prélèvement du noyau ou de la partie centrale (en absence de noyau repérable), de chaque couche périphérique, ainsi que de la surface à l'aide d'un bistouri ;
- Pulvériser les fragments restants ou la partie représentative du calcul pour obtenir une poudre globale ;
- Transfert dans un mortier en agate ;
- Addition de la 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% ;
- Pulvériser finement l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate pour obtenir un mélange homogène ;
- Transférer le mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial pouvant supporter une pression de 10 tonnes et permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre ;
- Formation d'une pastille transparente de 0,3 à 0,7 mm d'épaisseur à l'aide d'une presse hydraulique en appliquant une pression de 10 tonnes/cm<sup>2</sup> pendant 2 minutes ;
- Transfert de la pastille dans un support spécial que l'on a inséré dans le compartiment de mesure du spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) ;
- Sélection de la plage du moyen infrarouge 4000-400 cm<sup>-1</sup> et fixation du nombre de balayage à 32 analyses ;
- Effectuer un background qui est l'enregistrement du spectre de l'air ambiant ; afin d'être automatiquement soustrait pendant l'analyse ;



Figure 18 : Background.

- Introduction du nom du patient et lancement de l'analyse ;
- Enregistrement du spectre obtenu.

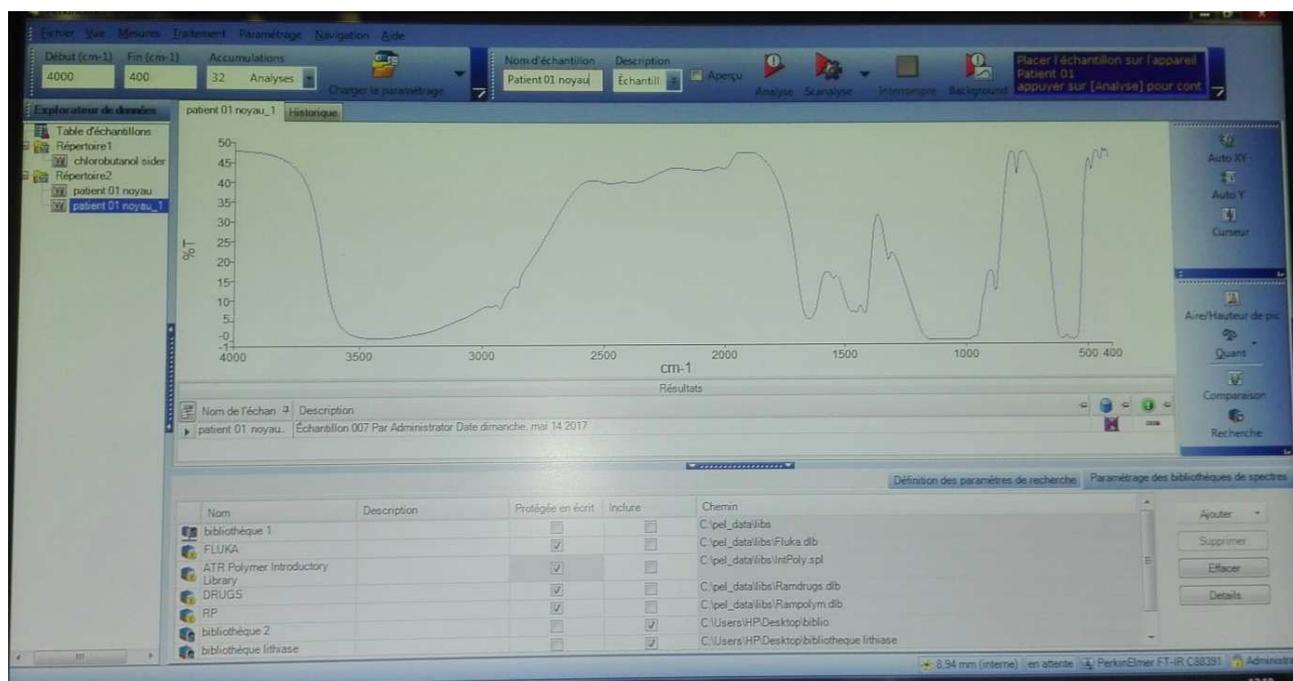


Figure 19 : Lancement de l'analyse.

# RESULTATS

### **1. Caractéristiques de la population d'étude**

Durant la période allant du 15 janvier 2017 au 15 mai 2017, 15 calculs ont été récoltés au service d'Urologie du CHU de Tizi-ouzou et l'analyse a abouti aux résultats suivants.

Des données ont été recueillies sur une fiche de renseignement préétablie, suite à un interrogatoire mené auprès de chaque patient, de ce fait on a pu définir les caractéristiques de notre échantillonnage :

#### **- Age**

La population d'étude va de 13 à 75 ans avec un âge moyen de 46 +/- 17 ans.

#### **- Sexe**

La population d'étude est composée de 10 hommes et de 5 femmes avec un sexe ratio H/F égal à 2.

#### **- Localisation anatomique du calcul**

La répartition anatomique a montré que les calculs du haut appareil urinaire (rein et uretères) représentent 12 cas contre 3 cas du bas appareil urinaire (vessie et urètre).

#### **- Mode de récupération des calculs**

L'analyse des différents modes d'extraction des calculs a montré que la chirurgie ouverte est la plus fréquente (10 cas), suivie par les méthodes endoscopiques (4 cas), et seulement 1 cas par expulsion spontanée.

#### **- Récidives**

2 patients sur 15 ont présenté une récurrence.

#### **- Antécédents familiaux et maladies sous-jacentes**

Aucun antécédent familial n'a été rapporté chez la population étudiée.

Pour ce qui est des maladies sous-jacentes, deux ont présenté des malformations anatomiques (maladie de jonction pyélo-urétérale, et méga uretère obstructif), un (1) patient a présenté un goitre, un autre 1 est atteint de diabète, enfin 1 patient hypertendu.

#### **- ECBU et étude de la cristallurie**

Tous les patients présentaient un ECBU négatif.

En ce qui concerne la cristallurie, 13 patients ont eu une urine exempte de cristaux, 1 patient possédait des cristaux d'oxalate et 1 autre possédait des cristaux de phosphore.

**- Aspect à la radiologie**

Sur les 15 échantillons analysés, 9 calculs ont été radio opaques, 2 calculs légèrement radio opaques et 4 ont été radio transparents.

## 2. Résultats de l'analyse morphologique des calculs

Pour chaque patient, une analyse morphologique a été effectuée selon le protocole décrit précédemment et les résultats sont rapportés comme suit :

### Patient N° 01

Nombre de calcul : 01

Poids : 0,389 g

#### Détermination du type morphologique de la surface :

Couleur : brun jaune-claire, recouvert par un voile gris ;

Surface : rugueuse, poreuse, cristaux pyramidaux brillants ;

Forme : ovale ;

Particularité morphologique : dôme blanchâtre.

**Noyau** : couleur blanche, cristallisation concentrique.

#### Caractéristique de la section

Organisation en couches alternées blanchâtres et brunâtres concentriques.



**Patient N° 02**

Nombre de calcul : 01

Poids : 4,675 g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun, partie blanchâtre ;

Surface : lisse, en partie mamelonnée, ombiliquée ;

Forme : coralliforme ;

Particularité morphologique: mamelonné.

**Noyau :** lâche, brun et inorganisé.**Caractéristique de la section :** Organisation en couches concentriques alternées, blanche et brune.

**Patient N° 03**

Nombre de calcul : 01

Poids : 7,245g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun ;

Surface : entièrement mamelonnée et rugueuse ;

Forme : coralliforme ;

Particularité morphologique: aucune ;

**Noyau** : non identifié.**Caractéristique de la section** : Cristalline lâche.

**Patient N° 04**

Nombre de calcul : 01

Poids : 2,44g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : jaune brun-clair ;

Surface : rugueuse, cristaux bipyramidaux avec angles et arêtes vifs ;

Forme : ovale ;

Particularité morphologique : /

**Noyau :** brun, concentrique.

**Caractéristique de la section :**

Inorganisée



**Patient N° 05**

Nombre de calcul : 01 fragment

Poids : 0,026g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun ;

Surface : rugueuse, mamelonnée ;

Forme : ovale ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau :** marron ;**Caractéristique de la section :** Dense, formée de couches concentriques alternées brunes et jaunes à cristallisation radiale.

**Patient N° 06**

Nombre de calcul : 01

Poids : 0,573g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : blanc, brillant ;

Surface : lisse et rugueuse par endroit avec un canal ;

Forme : en forme de canine ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau :** non identifié.**Caractéristique de la section :** Couches concentriques à cristallisation radiale.

**Patient N° 07**

Nombre de calcul : 02

Poids : 3,61g et 21,748g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : orange et de couleur crème par endroits ;

Surface : lisse ;

Forme : rond, ovale ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau** : brun, inorganisé, dense ;**Caractéristique de la section** : Alternance de couches concentriques orange et beiges à cristallisations radiales.

**Patient N° 08**

Nombre de calcul : 01

Poids : 0,119g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : blanc ;

Surface : homogène faite de cristaux aux angles et arêtes émoussées ;

Forme : non identifiée ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau :** non identifié ;

**Caractéristique de la section :**

Cristalline lâche.



**Patient N° 09**

Nombre de calcul : 02

Poids : 0,065g et 0,210g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun foncé et blanc ;

Surface : lisse et mamelonnée ;

Forme : ovale ;

Particularité morphologique : plaque de Randall ;

**Noyau :** non identifié ;

**Caractéristique de la section :**

Alternance de couches concentriques à cristallisations radiales



**Patient N° 10**

Nombre de calcul : 01

Poids : 0,193g

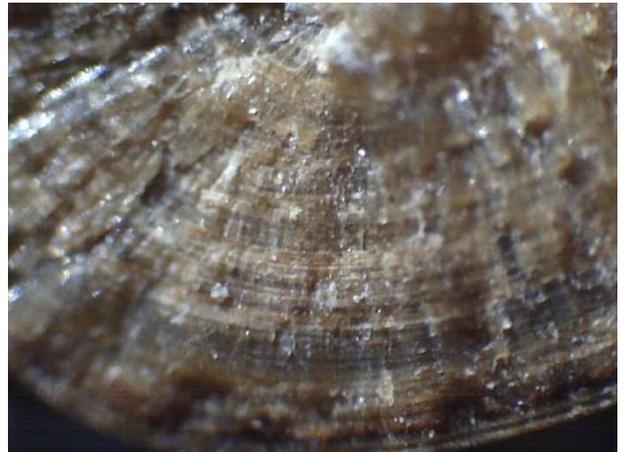
**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun foncé, avec des régions grises ;

Surface : lisse et mamelonnée ;

Forme : rond

Particularité morphologique : aucune

**Noyau :** brun**Caractéristique de la section :** Dense, alternance de couches concentriques bruns foncés et jaunes à cristallisations radiales.

**Patient N° 11**

Nombre de calcul : 01

Poids : 0,131g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun foncé ;

Surface : lisse

Forme : rond ;

Particularité morphologique :

**Noyau** : clair inorganisé ;

**Caractéristique de la section :**

Structure dense de couleur brune avec une couche concentrique jaune au milieu.



**Patient N° 12**

Nombre de calcul : 01

Poids : 4,13g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : jaune claire, beige ;

Surface : lisse avec quelques mamelons ;

Forme : ovale ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau** : cristallin, inorganisé, lâche jaune orangé ;

**Caractéristique de la section :**

Alternance de couches concentriques identiques à cristallisations radiales.



**Patient N° 13**

Nombre de calcul : fragment.

Poids : 0,089g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : blanc, crème ;

Surface : /

Forme : non identifiée ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau :** non identifié ;

**Caractéristique de la section :**

Inorganisé, lâche, poreux.



**Patient N° 14**

Nombre de calcul : 01 calcul fragmenté

Poids : 3,45g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun foncé ;

Surface : entièrement mamelonnée ;

Forme : coralliforme ;

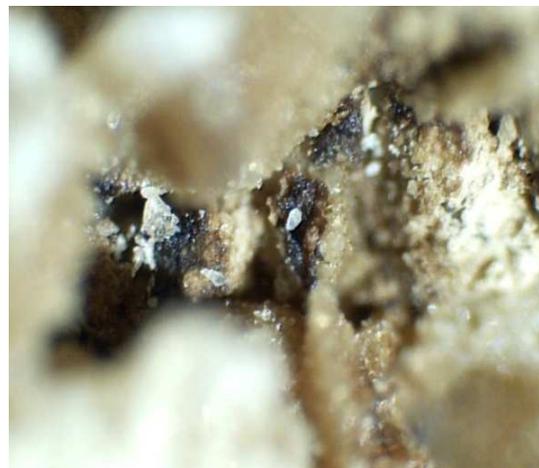
Particularité morphologique : calculs caliciels ;

**Noyau :** non identifié ;

**Caractéristique de la section :**

Cristaux lâches inorganisés.

Les deux petits fragments : identiques au patient 08



**Patient N° 15**

Nombre de calcul : 01 calcul fragmenté.

Poids : 11,62g

**Détermination du type morphologique de la surface :**

Couleur : brun, orange, blanc ;

Surface : rugueuse à parties lisses ;

Forme : coralliforme ;

Particularité morphologique : aucune ;

**Noyau** : non identifié ;

**Caractéristique de la section :**

Dense, alternance de couches concentriques.

**Petits fragments**

Couleur : orange ;

Surface : rugueuse ;

Forme : rond.

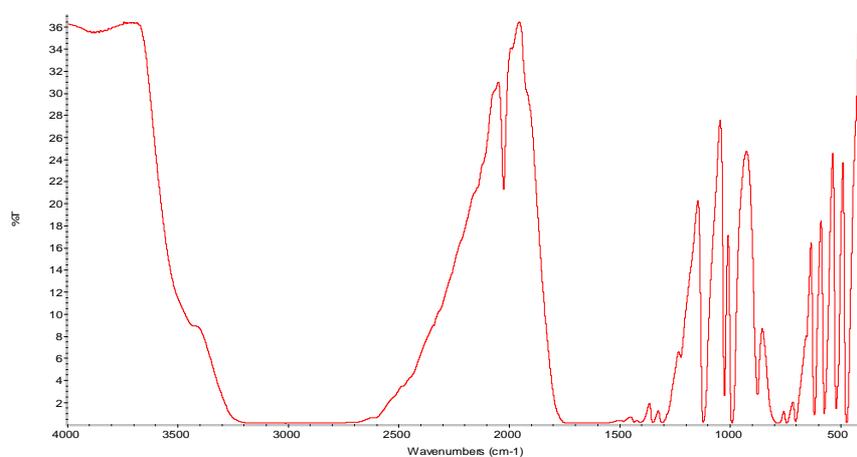


### 3. Résultats de l'analyse physicochimique des calculs

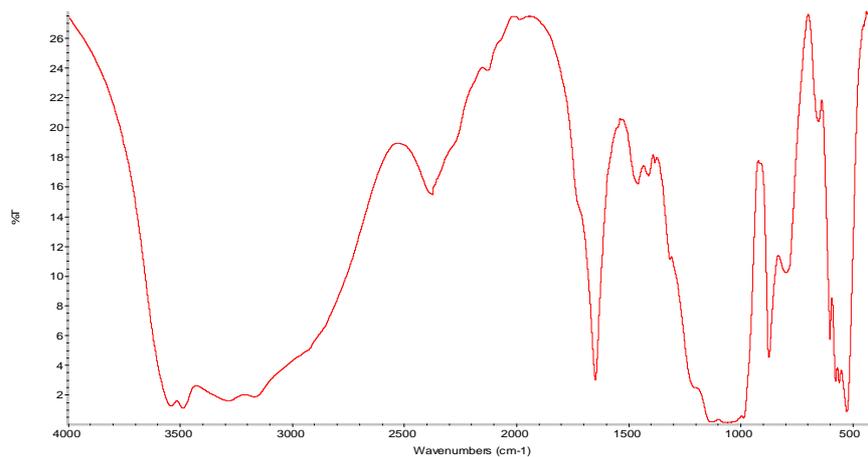
Après chaque analyse, l'icône 'Recherche' permet de faire apparaître une fenêtre de résultats contenant les différents pourcentages de similitude entre le spectre de l'échantillon et celui de référence.

Le pourcentage le plus élevé est choisi parmi les propositions.

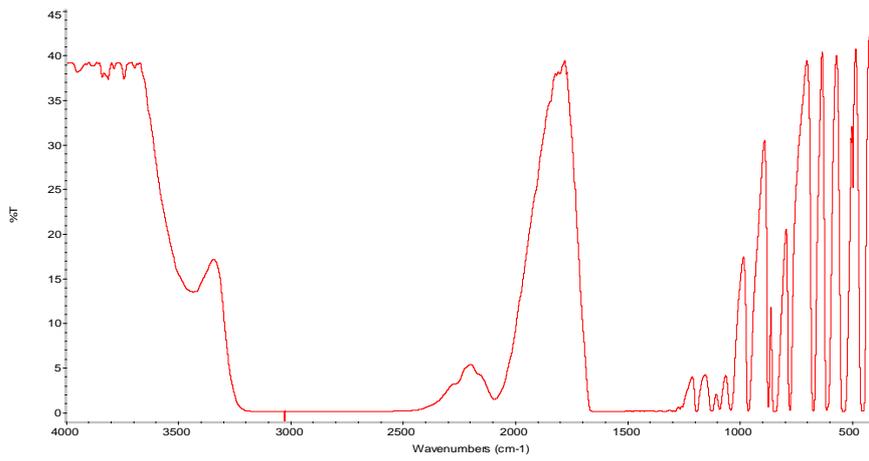
Les spectres de référence :



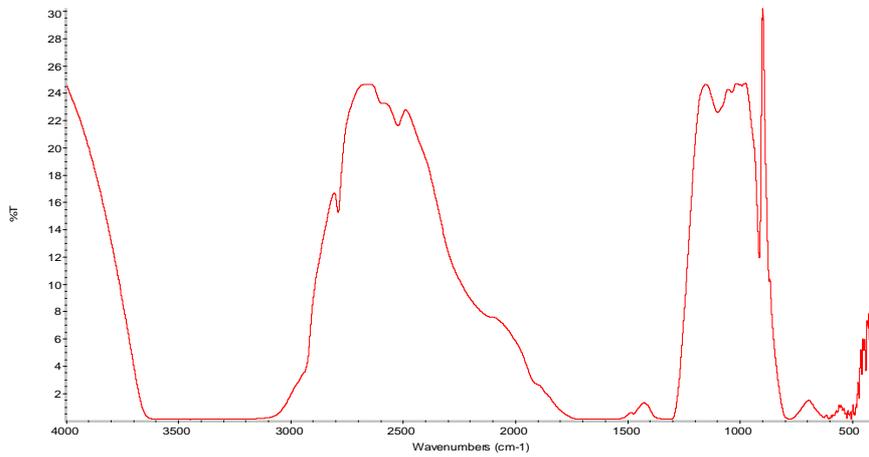
Acide urique



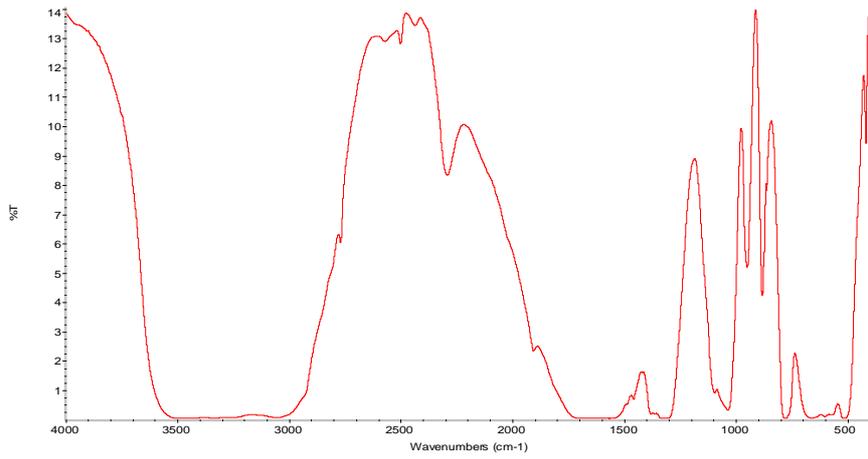
Brushite



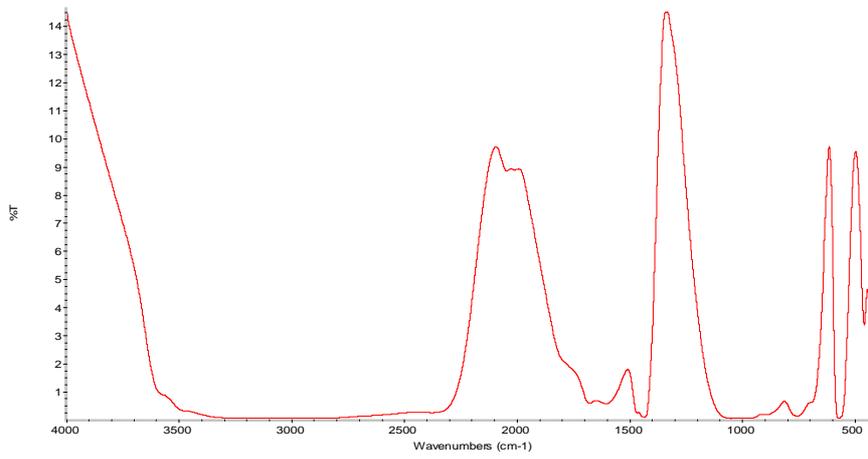
Cystine



Oxalate de calcium dihydraté

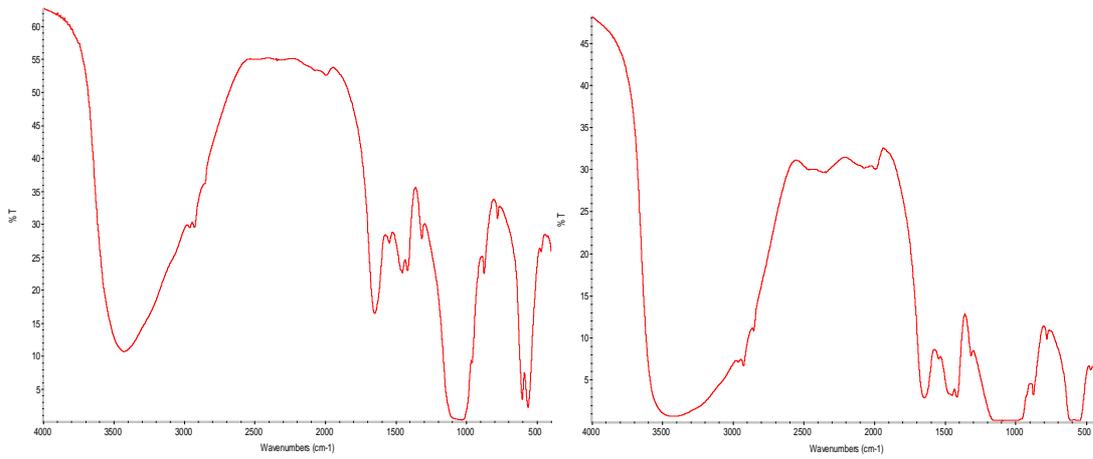


Oxalate de calcium monohydraté



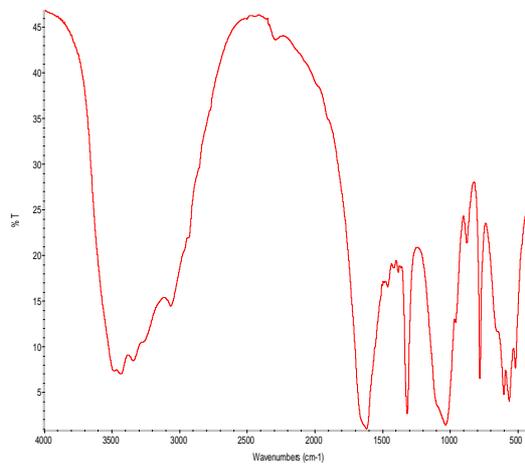
Struvite

Patient N° 01



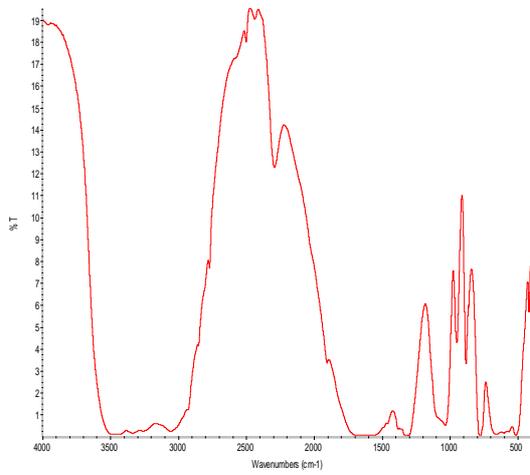
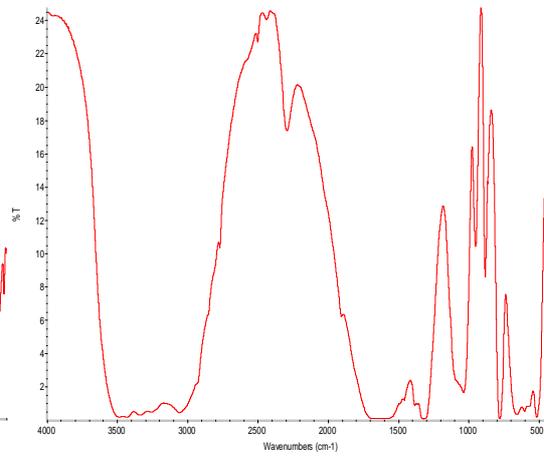
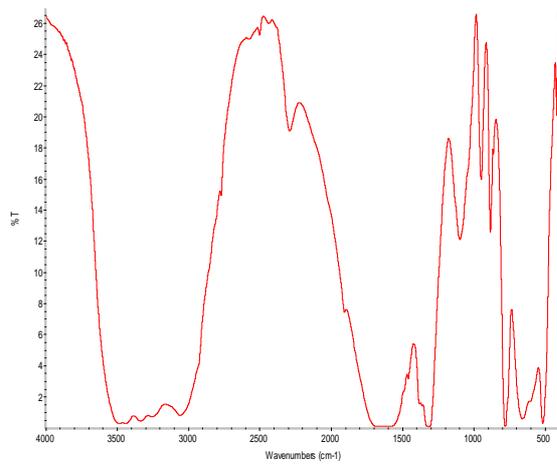
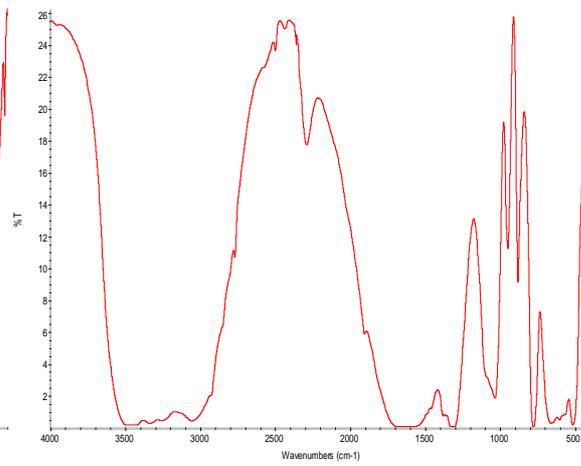
Couche interne : 5% brushite

Noyau : 48% brushite

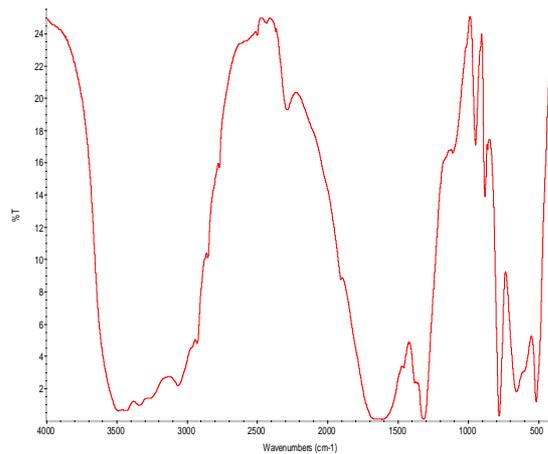
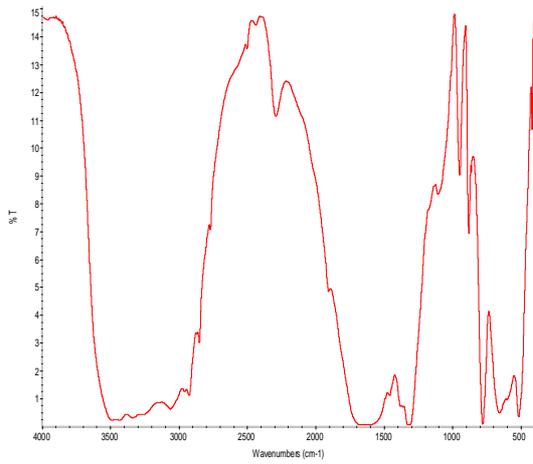


Total : 70% OxCa, H<sub>2</sub>O

## Patient N° 02

Noyau : OxCa, H<sub>2</sub>O 98%1<sup>ère</sup> couche interne : OxCa, H<sub>2</sub>O 98%2<sup>ème</sup> couche interne : OxCa, H<sub>2</sub>O 97%Total : OxCa, H<sub>2</sub>O 98%

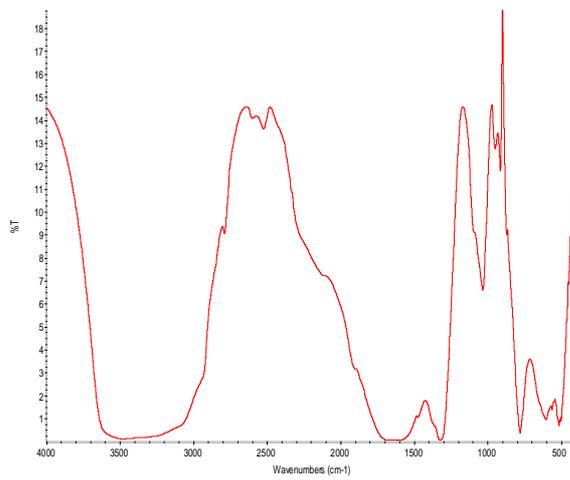
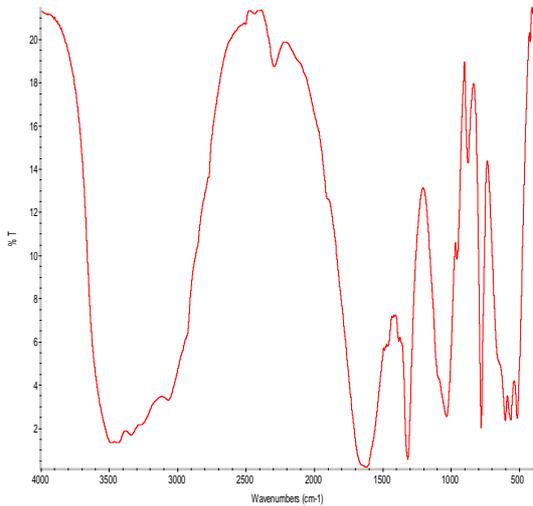
Patient N° 03



Couches internes : CaOx, H<sub>2</sub>O 88%

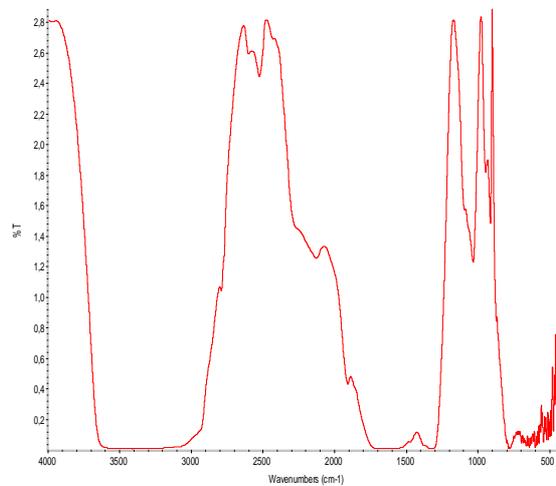
Total : CaOx, H<sub>2</sub>O 91%

Patient N° 04



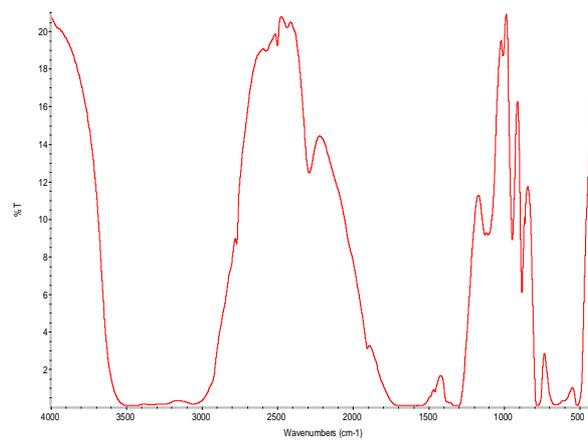
Noyau : CaOx, 2H<sub>2</sub>O 88%

Couches internes : CaOx, 2H<sub>2</sub>O 75%



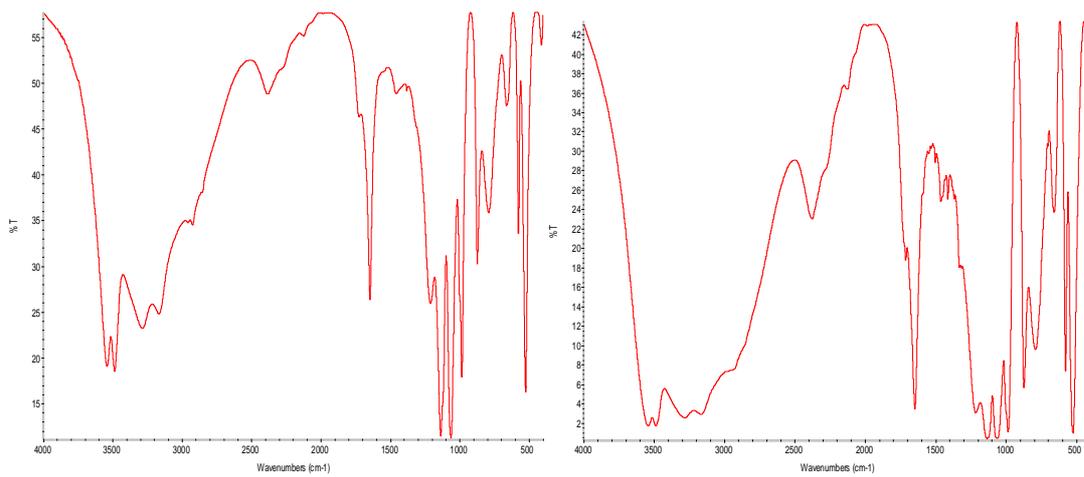
Total : CaOx, 2H<sub>2</sub>O 65%

## Patient N° 05



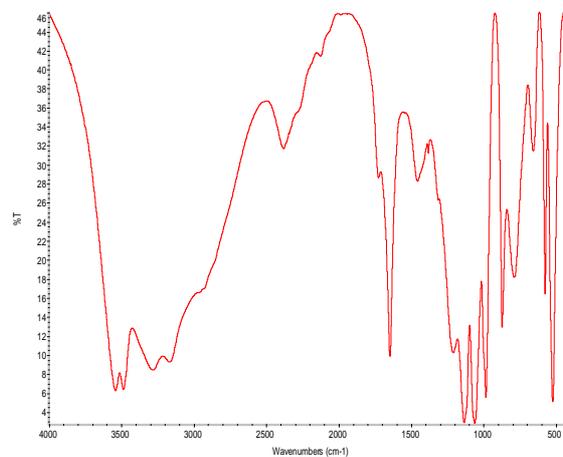
Total : CaOx, H2O 95%

## Patient N° 06



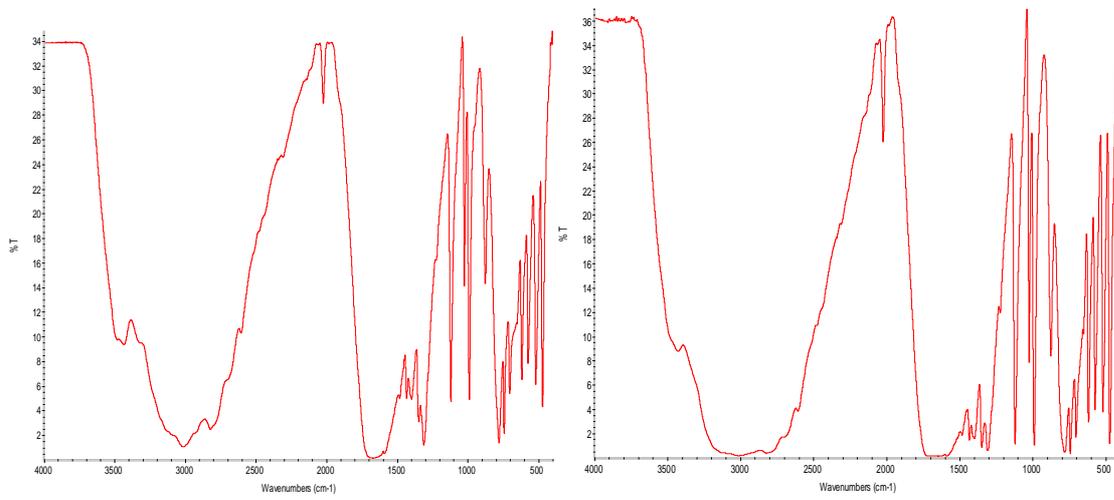
Couche lisse : Brushite 76%

Couche rugueuse : Brushite 71%



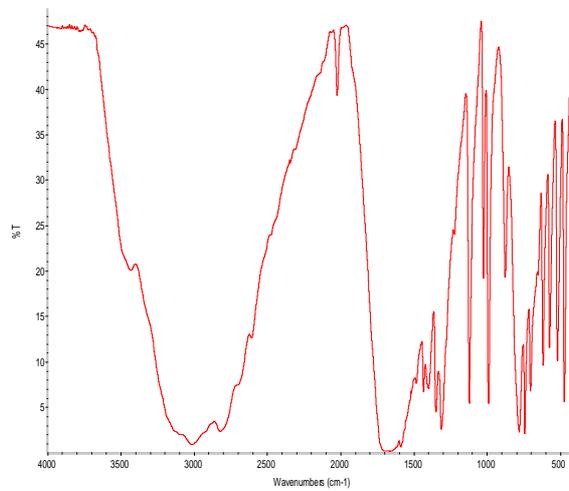
Total : Brushite 74%

Patient N° 07



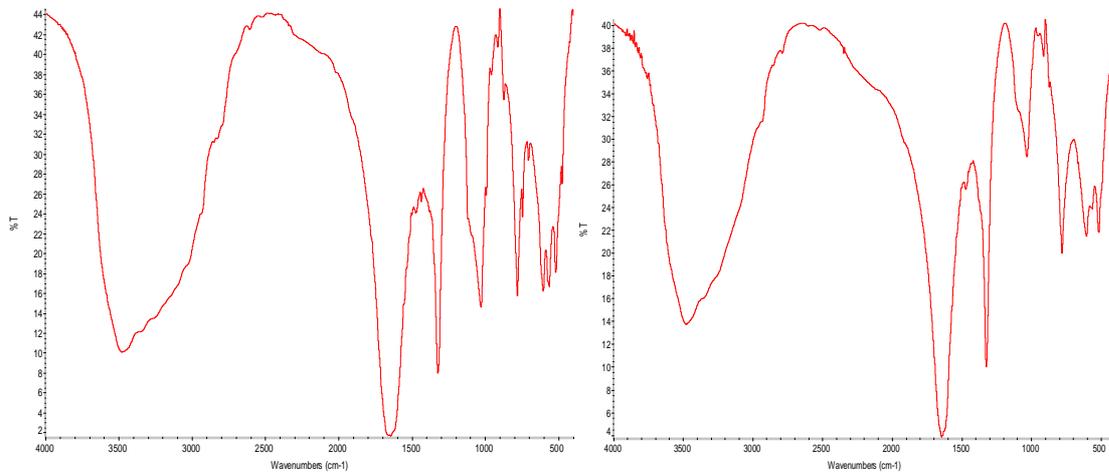
Noyau : acide urique 99%

Couche internes : acide urique 99%



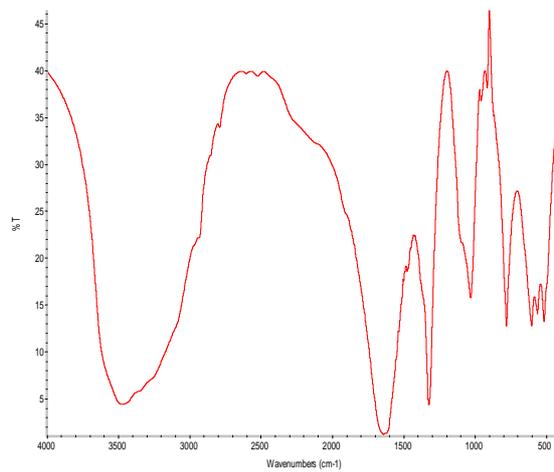
Total : acide urique 99%

Patient N° 08



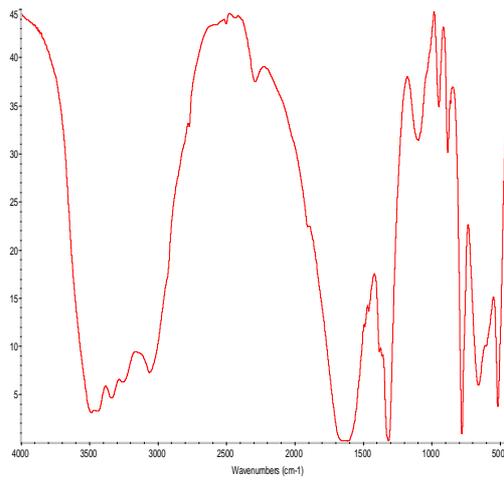
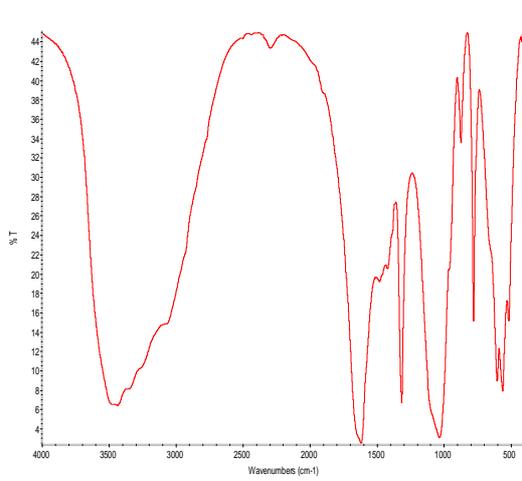
Couches internes : acide urique 58%

Couches externes : CaOx,2H<sub>2</sub>O 61%



Total : CaOx,2H<sub>2</sub>O 62%

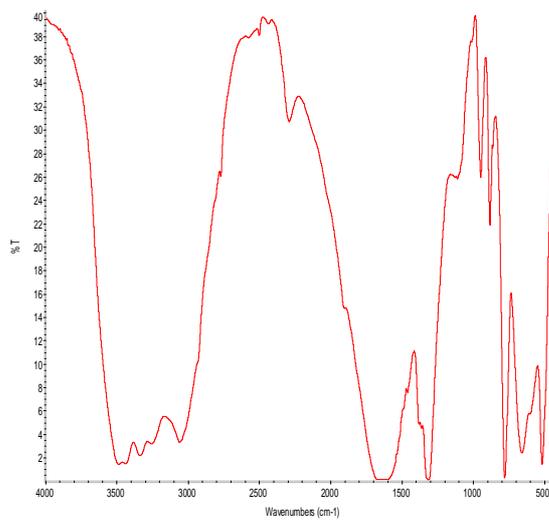
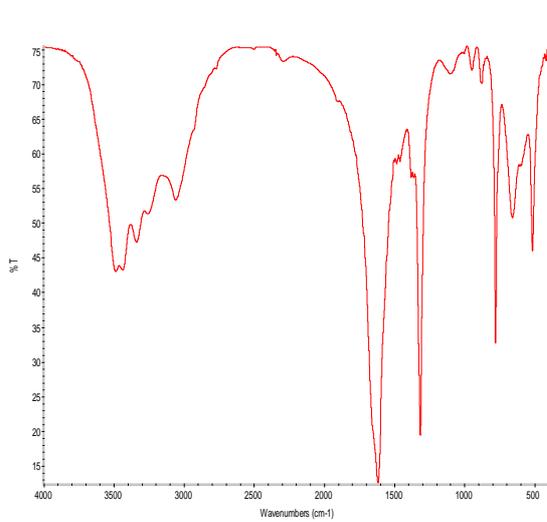
Patient N° 09



Blanc total : CaOx,H<sub>2</sub>O 63%

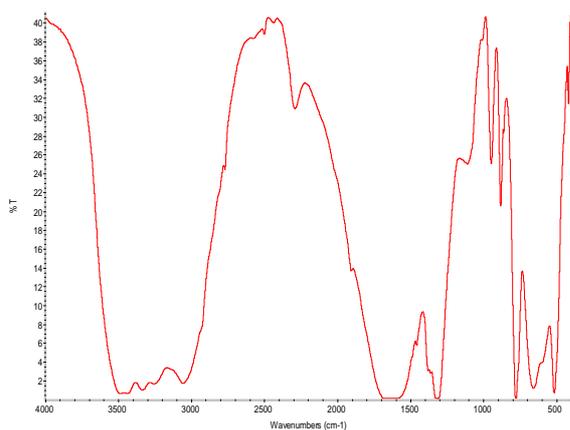
Noir total : CaOx,H<sub>2</sub>O 95%

Patient N° 10



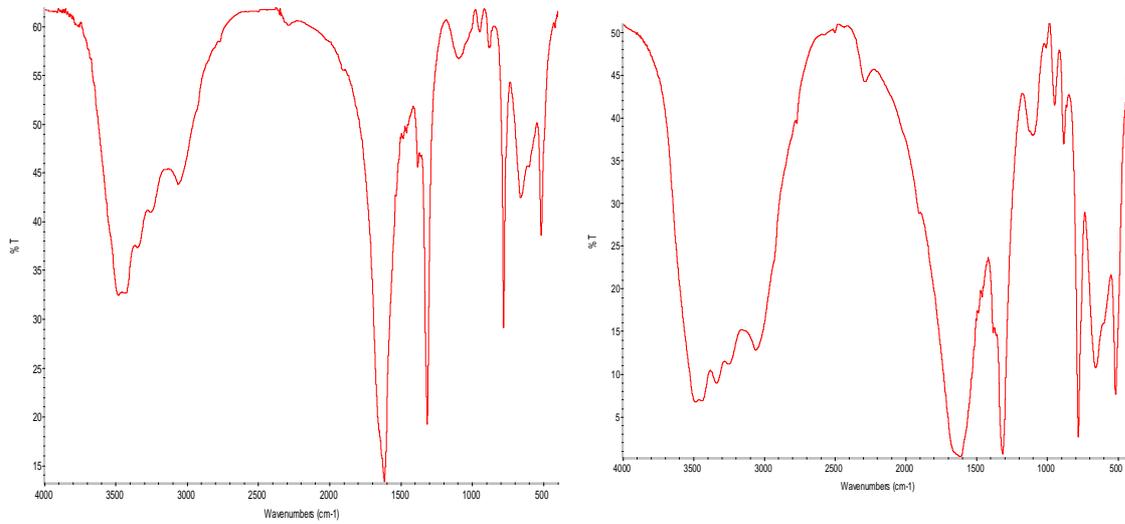
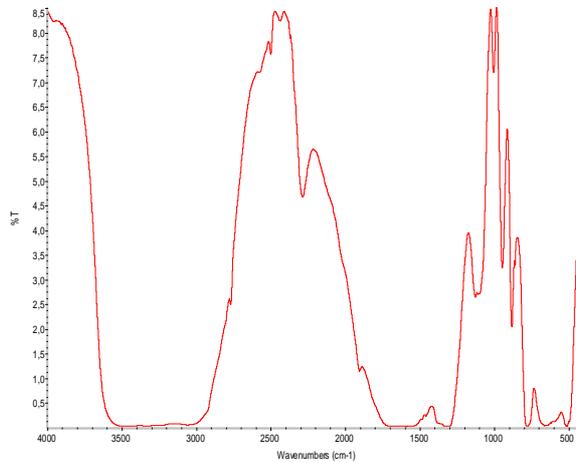
Noyau : CaOx,H<sub>2</sub>O 91%

Couches internes : CaOx,H<sub>2</sub>O 96%

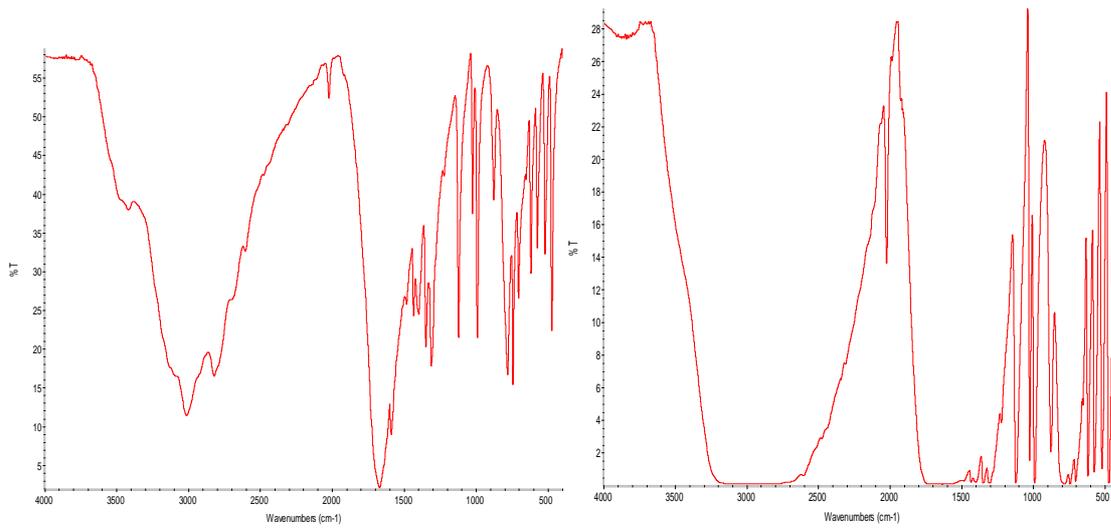


Total : CaOx,H<sub>2</sub>O 96%

## Patient N° 11

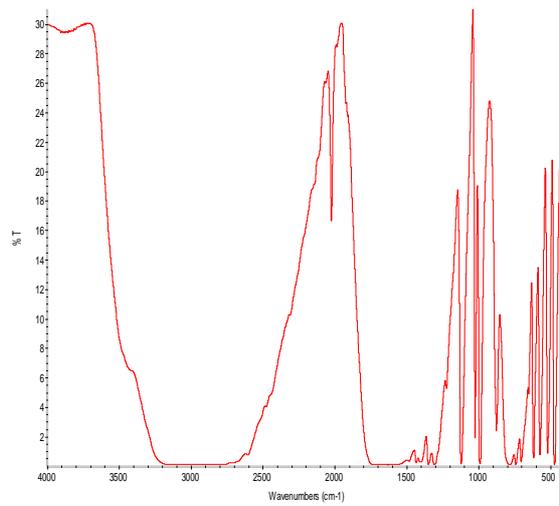
Noyau : CaOx,H<sub>2</sub>O 87%Couches internes : CaOx,H<sub>2</sub>O 94%Total : CaOx,H<sub>2</sub>O 91%

Patient N° 12



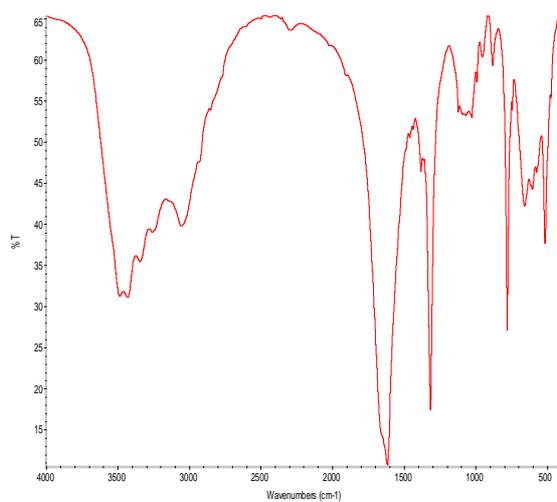
Noyau : acide urique 99%

Couches internes : acide urique 99%

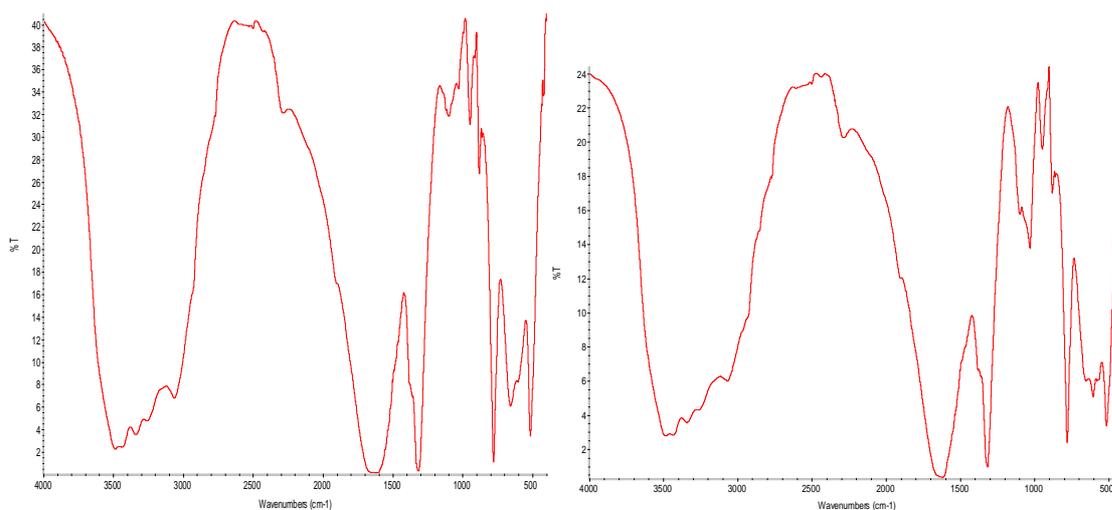
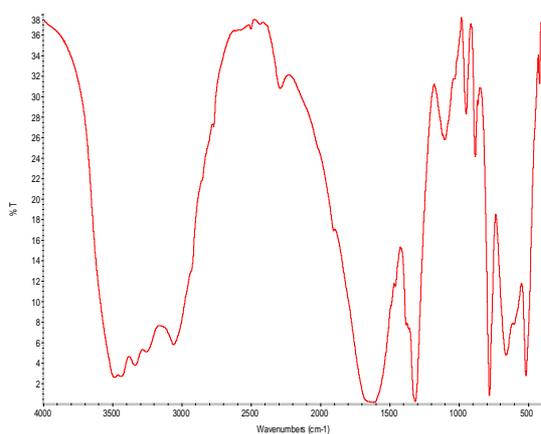


Total : acide urique 99%

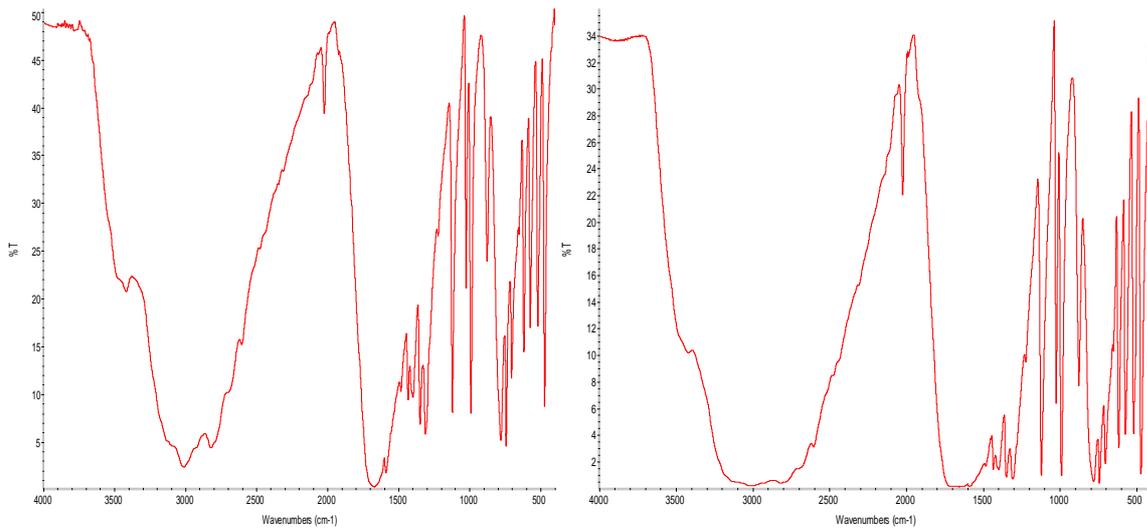
## Patient N° 13

Total : CaOx,H<sub>2</sub>O 62%

## Patient N° 14

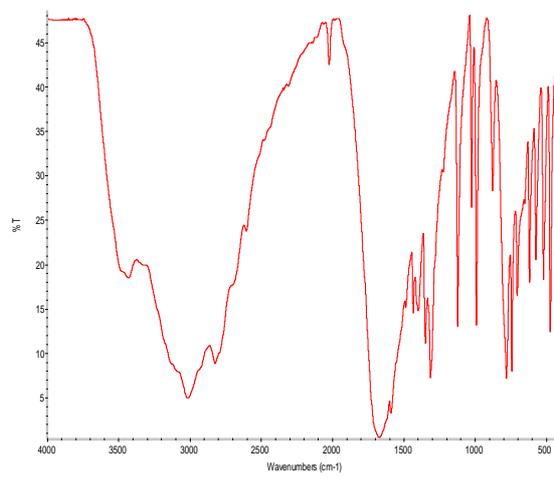
Blanc total : CaOx,H<sub>2</sub>O 91%Brun couches internes : CaOx,H<sub>2</sub>O 90%Brun total : CaOx,H<sub>2</sub>O 95%

## Patient N° 15



Noyau : acide urique 99%

Couches internes : acide urique 99%



Surface : acide urique 98%

#### 4. Détermination du type morphologique

Par combinaison de l'analyse morphologique et constitutionnelle, on a pu classer chaque calcul en type morphologique qui renvoie vers l'étiologie en cause.

**Tableau 05 : Résultats de l'analyse morphoconstitutionnelle des échantillons.**

| Patient   | Type morphologique   | Etiologies probables   |
|---|--|--|
| Patient 1<br>Patient 3<br>Patient 14                            | Oxalate de calcium monohydraté<br>type Ib  | -hyperoxalurie de débit ou de concentration.<br>-alimentation riche en oxalates et en protéines animales.<br>-stase par anomalie urologique.<br>-diurèse insuffisante. |
| Patient 2<br>Patient 5<br>Patient 9<br>Patient 10<br>Patient 11 | Oxalate de calcium monohydraté<br>type Ia  | -hyperoxalurie de débit ou de concentration.<br>-maladie de Cacchi-Ricci.<br>-alimentation riche en oxalates et en protéines animales.<br>-diurèse insuffisante.       |
| Patient 4   | Oxalate de calcium dihydraté<br>type IIa   | -hypercalciurie quelle qu'en soit l'origine.   |
| Patient 6   | Brushite type IVd  | -hyperparathyroïdie primaire.<br>-hypercalciurie.<br>-anomalie urologique.<br>-sarcoïdose.   |
| Patient 7<br>Patient 12<br>Patient 15                           | Acide urique anhydre<br>type IIIa  | -pH urinaire acide.<br>-hyperuricurie intermittente.<br>-stase.  |
| Patient 8   | Oxalate de calcium dihydraté type IIb<br>Ou struvite type IVc                        | /  |
| Patient 13  | Oxalate de calcium monohydraté<br>(Fragment non représentatif du type morphologique) | /  |

## Fiche de résultats

Numéro de fiche :

Nom :

Prénom :

Age :

Résultat de l'analyse constitutionnelle par IR :

Type morphologique du calcul :

Etiologies probables :

**Figure 20 : Fiche de résultats.**

# DISCUSSION

Le but de notre étude a été avant tout de réaliser une synthèse bibliographique sur la lithiase urinaire pour une meilleure compréhension des mécanismes lithogènes vu la complexité de cette affection et le large spectre de pathologies associées avec parmi elles les cancers, les maladies infectieuses, les maladies génétiques et les facteurs environnementaux évoqués précédemment.

Cette recherche rend compte ainsi du problème de santé public que représente la lithiase mais aussi de sa complexité dans la mesure où de multiples facteurs (bactériens, génétiques, alimentaires et environnementaux) sont susceptibles d'enclencher la formation de ces calcifications dans un tissu, un organe ou sur un dispositif médical.

La compréhension aboutie des processus biochimiques responsables de la formation des calculs a été rendue possible grâce aux recherches dynamiques dédiées aux calcifications pathologiques notamment en Europe. Sur la base de ces travaux, une classification a été établie reliant à la fois la morphologie et la composition chimique des calculs, à l'étiologie responsable de leur formation.

### **États des lieux en matière de prise en charge de la maladie lithiasique urinaire, à l'échelle du CHU Nedir Mohammed :**

- Un service d'urologie, disposant d'un arsenal thérapeutique important, notamment, la lithotritie extracorporelle, l'urétéroscopie et enfin la chirurgie.
- Un service de radiologie, où tous les examens radiologiques pour le diagnostic positif et/ou étiologique sont réalisables.
- Des laboratoires d'analyses où sont effectués différents paramètres biochimiques nécessaires à l'orientation et le suivi de la fonction rénale.
- Collaboration avec le laboratoire de Toxicologie du département de Pharmacie, qui dispose d'un spectrophotomètre FT-IR nécessaire pour l'analyse constitutionnelle des différents calculs urinaires.

#### **1. Contraintes et biais**

##### **1.1. Contraintes rencontrées lors de l'analyse**

-Absence de personnel formé que ce soit pour l'utilisation de l'appareil IR, la maîtrise du logiciel de traitement ou l'analyse morphologique des calculs ;

- Non disponibilité d'une bibliothèque servant à l'identification ;
- Manque de médiatisation de l'intérêt de l'analyse morphoconstitutionnelle dans le diagnostic étiologique de la maladie lithiasique ;
- Absence d'un protocole préétabli pour l'analyse morphologique ;
- La spectrophotométrie infrarouge n'est pas une technique d'analyse structurale très précise, ce qui veut dire que, lorsqu'elle met en évidence un nouveau corps, non encore décrit dans les calculs, comme un nouveau médicament par exemple, d'autres techniques d'analyse sont nécessaires, comme la diffraction X, la spectrométrie de masse et/ou la résonance magnétique nucléaire pour identifier plus précisément la nouvelle substance détectée par l'analyse infrarouge.

### 1.2. Biais d'échantillonnage

La population de notre étude est de faible effectif car :

- La prise en charge de la maladie lithiasique au niveau du service d'urologie vient en second lieu après les urgences oncologiques ;
- La lithotritie extracorporelle est le traitement chirurgical le plus utilisé durant la période de notre étude soit 142 patients ;
- La LEC ne permet pas de récupérer des échantillons exploitables pour l'étude morphologique ;
- L'étude est monocentrique.

### 2. Points forts de la méthode utilisée

- Rapidité d'obtention des résultats ;
- La pose d'un diagnostic adéquat et donc d'une meilleure prise en charge des patients ;
- Une amélioration du mode de vie des malades leur évitant la dialyse et donc la greffe ;
- Economie financière conséquente réalisée par l'hôpital puisque plusieurs ordres de grandeur séparent le coût d'une telle mesure de physicochimie estimée à une centaine d'euro en France au coût d'une dialyse 65 000 euros/an et d'une greffe rénale 65000 euros/an sans compter le surcoût engendré par le traitement médical lié au rejet possible de la greffe ;
- Ne nécessite qu'un seul technicien formé à cet effet.

### 3. Interprétation des résultats

On a employé la spectrophotométrie FTIR pour l'analyse de nos échantillons puisqu'elle constitue la méthode de référence décrite dans la littérature et sa disponibilité au niveau de notre service de Toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Malgré les contraintes rencontrées lors de notre travail et le faible effectif de la population on a pu avoir quelques résultats, mais on incite à une certaine prudence dans leur interprétation.

Seuls 10 peuvent être pris en considération car les spectres obtenus présentent plus de 90% de similitude avec ceux de référence. Les 5 résultats restants présentent des taux faibles de similitude, variant entre 62% et 76% ce qui les rend peu fiables.

On explique cela comme suit :

-On possède une bibliothèque composée uniquement de 6 spectres de calculs purs ;

-Selon la littérature, 93% des calculs sont mixtes, on suggère que nos calculs sont de composition mixte ce qui justifierait les faibles pourcentages de similitude obtenus ;

-Une même substance cristallisable peut se présenter sous plusieurs espèces cristallines, exemple des phosphates de calcium qui se présentent sous forme de : brushite, carbapatite, phosphate octocalciquepentahydraté, phosphate amorphe de calcium carbonaté.

### **L'âge**

12 patients sur 15, soit 80%, ont un âge compris entre 20 et 60 ans, ce qui correspond aux nombreuses études effectuées en Europe.

### **Le sexe**

On note une prédominance du sexe masculin avec un effectif de 10 hommes pour 5 femmes soit 66,67%. Ces fréquences sont conformes à celles obtenues dans l'étude effectuée dans l'ouest algérien.

### **Localisation anatomique du calcul**

La répartition anatomique montre que les calculs du haut appareil urinaire (rein et uretères) représentent 12 cas soit 80%, contre 3 cas du bas appareil urinaire (vessie et urètre) ce qui est en concordance avec les résultats énoncés par l'étude effectuée dans l'ouest algérien.

### **Etude de la cristallurie**

13 patients ont une urine exempte de cristaux, 1 patient possède des cristaux d'oxalate et 1 autre possède des cristaux de phosphore, dont l'analyse constitutionnelle par spectroscopie infrarouge a révélé respectivement de la weddelite et de la brushite.

### **Composition cristalline**

-Cinq (5) patients possèdent des calculs d'oxalate de calcium monohydraté avec un pourcentage de correspondance avec la référence supérieur à 90%, de type Ia dont l'aspect morphologique correspond à celui décrit pour ce type dans la littérature.

-Trois (3) patients possèdent des calculs d'oxalate de calcium monohydraté de type Ib dont l'aspect morphologique correspond à celui décrit pour ce type dans la littérature.

Couleur : brun foncé ;

Surface : entièrement mamelonnée ;

Forme : coralliforme ;

Caractéristique de la section : Cristaux lâches inorganisés.

Au total 8 calculs sur 15 sont constitués d'oxalate de calcium monohydraté soit 53,33%. Ce résultat est comparable à celui rapporté dans les régions de l'ouest algérien où il représente 50,3% des calculs [13].

-Un (1) patient présente une lithiase d'oxalate de calcium dihydraté avec un pourcentage de similitude entre son spectre et celui de référence relativement faible (65%) et dont l'aspect morphologique correspond à celui décrit pour le type IIa avec les caractéristiques :

-Cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs ;

-Couleur brun clair, jaune ;

-Section à cristallisation radiale lâche, de couleur brun jaune clair à crème.

-Un (1) patient dont l'analyse constitutionnelle révèle de l'oxalate de calcium dihydraté avec une faible similitude avec la référence (62%), alors que leur morphologie indique de la struvite (type IVc) dont : cristaux soudés aux angles peu vifs, blancs, et une section lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre.

-Un (1) patient possède des calculs de brushite, avec un faible pourcentage de similitude avec le résultat de l'analyse spectrale (74%), et une morphologie correspondant au type IVd :

-Surface rugueuse ou pommelée légèrement translucide, crème à beige.

-Section concentrique radiale, crème à grège.

-Trois (3) patients présentent des calculs d'acide urique avec 99% de similitude avec le spectre de référence, et sont de type IIIa dont la morphologie correspond à celle décrite dans la littérature : une surface lisse ou très peu bosselée de beige à orange, et une section concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge.

-Un (1) patient présente de l'oxalate de calcium monohydraté dont le type morphologique n'a pas pu être obtenu car il s'agit d'un fragment non représentatif du calcul.

#### 4. Comparaison avec les données nationale et internationale

En Algérie, seules deux études ont été publiées respectivement en 1996 puis en 2006 et ont porté sur une série de 360 puis de 1354 calculs urinaires de l'adulte provenant de quatre grandes villes de l'ouest algérien.

Pour ces travaux, la composition cristalline montre que l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) est le constituant majoritaire dans 50,3% des calculs contre 50,7% en France, la weddellite dans 16,7% contre 21,7% en France, la carapatite dans 14,1% contre 13,6% en France, l'acide urique dans 8,8% contre 10,8% en France, la struvite dans 4,8% contre 1,3% en France et l'urate acide d'ammonium dans 1,8% des calculs analysés[2,13].

La composition des calculs selon le sexe des malades montre que la weddellite et l'acide urique étaient significativement plus fréquents chez l'homme et qu'inversement la carbapatite et la struvite étaient significativement plus fréquentes chez la femme.

Sur les 1354 calculs de cette série, 390 contenaient de la struvite, soit 28,8%. L'examen selon le sexe des patients faisait ressortir une plus grande prévalence de la struvite chez la femme (37,8% des calculs) que chez l'homme (24,5%) attestant une forte implication des infections à germes uréasiques dans la formation ou le développement des calculs.

Les phosphates de calcium composent le noyau de 48,6% des calculs contre 35,6% pour l'oxalate de calcium. Si l'on examine les phases cristallines, on note que la carbapatite est, de très loin, l'espèce la plus fréquente parmi les phosphates calciques et que la whewellite est environ 3 fois plus fréquente que la weddellite parmi les oxalates de calcium. La struvite représente 6,7% des noyaux chez la femme et 3,8% chez l'homme. Inversement, l'acide urique forme 8,2% des noyaux de calculs chez l'homme et 5,4% chez la femme. Enfin, l'urate d'ammonium ne constitue que 1,6% des noyaux chez l'homme et 2,9% chez la femme.

Une augmentation progressive de la proportion des calculs d'acide urique se manifeste depuis quelques années surtout dans le sexe féminin, où elle est passée de 5,4 à 7,4% entre 1980 et 2009. Cette évolution paraît essentiellement liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [13].

De nombreuses études menées ces 15 dernières années ont démontré que la fréquence des calculs porteurs d'une plaque de Randall avait considérablement augmenté au cours des dernières décennies, passant de 8,9% au début des années 80 à 20,6% au début des années 2000 avec, de plus, un rajeunissement progressif de la population lithiasique affectée. A titre d'exemple, dans la tranche d'âge 20-29 ans, la proportion des calculs comportant une plaque de Randall était seulement de 5,7% au début des années 80, mais atteignait 23,3% des patients de la même classe d'âge 20 ans plus tard[3].

En ce qui concerne la localisation anatomique, elle est en évolution vers le haut appareil urinaire puisque 77,4% des calculs y sont logés contre 22,6% au niveau du bas appareil urinaire.

Il ressort de l'analyse des données que la lithiase urinaire dans l'Ouest algérien a tendance à évoluer dans le même sens que celle des pays industrialisés. Toutefois, les infections urinaires restent une cause fréquente de lithiase par rapport à d'autres études effectuées en Europe, témoin d'une hygiène précaire [2].

# CONCLUSION

## **Conclusion**

La lithiase urinaire est une affection fréquente qui touche 4 à 20% de la population selon les pays, et est souvent d'évolution silencieuse. Elle est caractérisée par son taux de récurrence élevé et la survenue de nombreuses complications dont l'insuffisance rénale terminale, si la cause n'a pas été correctement identifiée.

En Algérie, les résultats publiés lors de précédents travaux montrent que l'épidémiologie a tendance à évoluer dans le même sens que celui des pays industrialisés. A l'issue d'une enquête réalisée, aucune structure hospitalière ne dispose de moyens permettant l'analyse des calculs urinaires. Cet état des lieux justifie l'intérêt que portent le CHU de Tizi-Ouzou avec la faculté de médecine à introduire l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs par spectrophotométrie IR aux bénéfices des patients.

Dans cette thématique, nous avons entrepris la réalisation d'une synthèse bibliographique dans le but d'une meilleure compréhension des processus biochimiques responsables de la formation des calculs ainsi que la relation entre leur structure et l'étiologie en cause. Par la suite, nous avons mis en évidence les différentes méthodes d'exploration de la maladie lithiasique tout en mettant l'accent sur l'apport de l'analyse par spectroscopie infrarouge dans le diagnostic étiologique et donc d'une meilleure prise en charge thérapeutique.

Lors de notre travail pratique, nous avons été confrontés à quelques contraintes qui nous ont empêchées de comparer nos résultats à l'épidémiologie actuelle, néanmoins les résultats obtenus pour ce qui est de l'âge, le sexe et la localisation anatomique vont dans le même sens que ceux des études effectuées en Europe et en Algérie.

Par ce travail nous avons démontré que la classification des calculs basée sur leur morphologie à l'échelle macroscopique et leur composition chimique effectuée par spectroscopie infra rouge à transformée de Fourier est désormais à la base de la pose d'un diagnostic médical. Cette technique constitue donc l'un des changements profonds de la pratique médicale en urologie et en néphrologie au côté de la mise en œuvre de la lithotripsie ou encore de l'urétéroscopie. De ce fait, l'absence d'une analyse précise du calcul constitue une aberration qui peut avoir des conséquences graves sur le plan clinique. C'est pour cela qu'on recommande aux urologues du CHU de Tizi-Ouzou d'utiliser cette méthode.

**Recommandations**

- Acquisition d'une bibliothèque de calculs urinaires dans les plus brefs délais ;
- Informer les urologues du CHU de Tizi-ouzou de la disponibilité de cette technique ;
- Partenariat avec des hôpitaux français pour une meilleure formation notamment dans l'identification du type morphologique.

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] S. EL KABBAJ, F. MEIOUET, A. EL AMRANI . et Laboratoire de Recherche et d'Analyses Médicales de la Gendarmerie Royale., « analyse des calculs urinaires par spectrophotométrie IR à propos de 218 cas au Maroc. » 2000.
  - [2] B. Hannache, « La lithiase urinaire: Épidémiologie, rôle des éléments traces et des plantes médicinales », Université Paris Sud-Paris XI, 2014.
  - [3] D. Bazin et M. Daudon, « Nouvelles Méthodes d'étude des calculs et plaques de Randall », *Actual Néphrol*, vol. 40, 2010.
  - [4] « lithiase urinaire et aperçu épidémiologique. » séminaire maladies non transmissibles, 2006.
  - [5] M. C. MOULAYE, « Étude des lithiases du haut appareil urinaire dans le service d'urologie du CHU du Point «G» à propos de 53 cas », 2006.
  - [6] « Lithiase urinaire. CHAPITRE 22 ». 04-sept-2014.
  - [7] M. Daudon, O. Traxer, E. Lechevallier, et C. Saussine, « La lithogénèse », *Prog. En Urol.*, vol. 18, n° 12, p. 815- 827, déc. 2008.
  - [8] M. FELLAHI TAQSEFT SAAD, « Bilan de la lithiase urinaire, des recommandation à la mise en oeuvre au CHU Hassan II ». 18-févr-2011.
  - [9] M. Courbebaisse *et al.*, « Lithiase rénale de l'adulte : des mécanismes au traitement médical préventif », *Rev. Médecine Interne*, vol. 38, n° 1, p. 44- 52, janv. 2017.
  - [10] MICHEL DAUDON , Service de Biochimie A, Hopital Necker, Paris., « La lithogénèse. » .
  - [11] M DAUDON, D BAZIN Service de Biochimie A, Hopital Necker, Paris Lure, Université Paris Saclay., « Lithiase rénale: De la nature du calcul à la cause de la maladie lithiasique » .
  - [12] M. DAUDON, F. COHEN-SOLAL, et P. JUNGERS, « Mécanismes de la lithogénèse et de la cristallurie ».
  - [13] Michel DAUDON, Olivier TRAXER, Paul JUNGERS, « Lithiase urinaire. 2eme édition »; 2012.
  - [14] J.D.GRAF et E.FERAILLE, « Importance de l'analyse du calcul dans l'exploration de la lithiase rénale. » Revue médicale suisse, 2000.
  - [15] M. Normand, « Le traitement médical de la lithiase urique », *Prog. En Urol. - FMC*, vol. 23, n° 3, p. F77- F83, sept. 2013.
  - [16] O. Traxer, « Lithiase urinaire : bilan métabolique et prévention », *Prog. En Urol.*, vol. 22, n° 14, p. 876- 880, nov. 2012.
  - [17] Dr Fatimata.M.DIYA.NDOYE , Dr Hamidou.DEME., « Imagerie des lithiass urinaires. » 13-mai-2015.
  - [18] Association française d'Urologie, « Régles diététiques et calculs urinaires. » .
  - [19] S. Dominique, « Traitement médical de la lithiase urique », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 14, p. 915- 917, nov. 2014.
  - [20] S. Doizi, J. Letendre, K. Bensalah, et O. Traxer, « Prise en charge pharmacologique de la lithiase urinaire », *Prog. En Urol.*, vol. 23, n° 15, p. 1312- 1317, nov. 2013.
  - [21] J.HUBERT , J.L.DESCOTES , M.F.BELLIN, « Imagerie et lithiase urinaire. » .
  - [22] S.ZAYDOUN «module de chimie analytique : les méthodes spectroscopiques».
  - [23] A. EL HAJJI & S.ZAYDOUN U.M. V / FSR/ Master sciences analytiques./ M9 / Cours de Spectroscopie Infrarouge.
  - [24] « Calculs urinaires . » .
- O. Traxer, H. Safar, M. Daudon, et J.-P. Haymann, « Syndrome métabolique, obésité et lithiase urinaire », *ProgUrol*, vol. 16, p. 418–20, 2006.

- O. Traxer, E. Lechevallier, et C. Saussine, « Bilan métabolique d'un patient lithiasique. Le rôle de l'urologue », *Progrès en Urologie*, vol. 18, n° 12, p. 849- 856, déc. 2008.
- C. Saussine, E. Lechevallier, et O. Traxer, « Lithiase urinaire et laparoscopie. Traitement des calculs du rein (hors anomalies fonctionnelles ou anatomiques) », *Progrès en Urologie*, vol. 18, n° 12, p. 938- 942, déc. 2008.
- C. Saussine, E. Lechevallier, et O. Traxer, « Les recommandations ou guidelines de la lithiase urinaire », *Progrès en Urologie*, vol. 18, n° 12, p. 841- 843, déc. 2008.
- Précis de biopathologie , analyses médicales spécialisées- BIOMNIS 2012, « Calculs urinaires. » 2012.
- Pierre Conort, Service d'Urologie, HopitalPitié-Salpêtrière., « Actualisation des recommandations de prise en charge des lithiases urinaires ». 14-mars-2008.
- M.DAUDON, Service de Biochimie A, Hopital Necker-enfants malades, Paris, « Apport de l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs urinaire et des cristalluries au diagnostic étiologique des pathologies lithiasiques. » .
- E. Lechevallier, O. Traxer, et C. Saussine, « Insuffisance rénale et calcul urinaire », *Progrès en Urologie*, vol. 18, n° 12, p. 1027- 1029, déc. 2008.
- J.FOURCADE , Faculté De Médecine Montpellier-Nîmes., « Néphrologie, lithiase urinaire. » mai-2006.
- Jean-Daniel GRAF , Dr sc HUG, « Lithiases urinaires : Le laboratoire dans le diagnostic et le suivi de la maladie lithiasique. » .
- B. Hannacheet al., « Nature et rôle des éléments traces dans les calculs urinaires », *Progrès en Urologie*, vol. 25, n° 1, p. 22- 26, janv. 2015.
- Dr Raphaele Renard-Penna Service de Radiologie, Hopital de la pitié, Paris, « Uro-scanner et lithiase urinaire : nouveauté en 2007 ». sept-2017.
- S. Doizi, J. Letendre, K. Bensalah, et O. Traxer, « Prise en charge pharmacologique de la lithiase urinaire », *Progrès en Urologie*, vol. 23, n° 15, p. 1312- 1317, nov. 2013.
- Z. Djelloulet al., « Lithiase urinaire dans l'Ouest algerien: Etude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients », *Progrès en urologie*, vol. 16, n° 3, p. 328, 2006.
- M. DAUDON, « Formulaire de recherche ».
- S. C., L. E., et T. O., « Aspects médicoéconomiques de la lithiase urinaire », *Progrès en Urologie*, vol. 18, n° 12, p. 875- 877, déc. 2008.
- Andras HOZNEK Service d'Urologie, CHU Henri Mondor, « Lithiase urinaire ». oct-2004.

## **Résumé**

La lithiase urinaire est une affection définie par la présence et /ou la formation de concrétions ou précipitation de composés organiques et/ou minéraux dans un tissu, un organe ou sur un dispositif médical.

Elle représente l'une des familles de calcifications pathologiques la plus fréquente et la plus importante puisqu'elle touche 4 à 20% de la population selon les pays. C'est une pathologie multifactorielle (gène, alimentation, environnement) dont le risque de récurrences est estimé à 50% ce qui favorise la survenue de diverses complications : osseuse, cardiovasculaire et notamment rénale dont la morbidité et le coût sont importants.

L'objectif de notre travail a été avant tout de réaliser une synthèse bibliographique sur la lithiase urinaire et d'effectuer une analyse morphoconstitutionnelle par spectrophotométrie IR des échantillons récoltés au service d'urologie, afin d'introduire cette méthode au niveau du CHU de Tizi-Ouzou.

Bien que la population d'étude soit faible, les résultats obtenus pour ce qui est de l'âge, du sexe et de la localisation anatomique vont dans le même sens que ceux des études effectuées en Europe.

## **Summary**

Urinary lithiasis is an illness defined by the presence and/or formation of concretions or precipitations of organic and/or mineral compounds in a tissue, an organ or a medical device. It is one of the most frequent and most important families of pathological calcifications, affecting 4 to 20% of the population depending on the country. It is a multifactorial pathology (gene, diet, environment) with a risk of recurrences estimated at 50%, which favors the occurrence of various bone, cardiovascular and renal complications leading to high costs and morbidity rates.

Our main aim was to make a bibliographic synthesis of urinary lithiasis and a morpho-constitutional analysis by IR spectroscopy of samples got from the Urology department, in order to introduce that method to the Tizi-Ouzou University Hospital. Despite the fact that the population studied was low, the results we obtained about age, gender and anatomic location seem to be in agreement with those obtained in Europe.

Mots clés : lithiase urinaire, spectroscopie infrarouge.