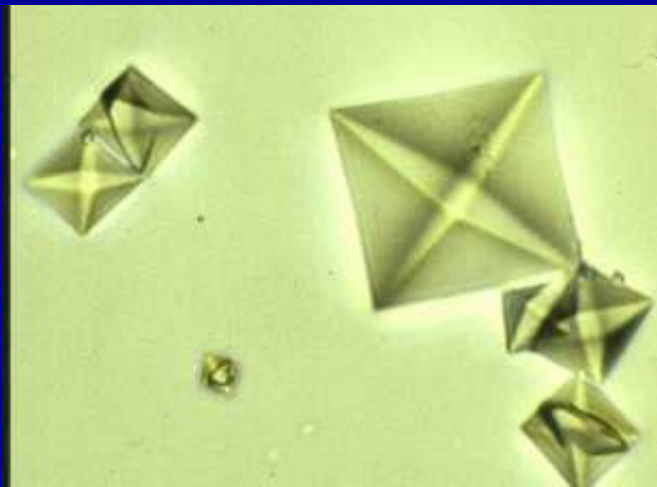


## Caractéristiques biologiques et signification clinique de la cristallurie et des lithiases urinaires



# Cristallurie

## Introduction (1/5)

- Cristallurie, sursaturation urinaire
- Les promoteurs et les inhibiteurs de la cristallisation
- Intérêt de la cristallurie en pratique clinique

## Introduction (2/5)

- La cristallurie résulte d'une sursaturation urinaire, d'une rupture d'équilibre entre *promoteurs* et *inhibiteurs* de la cristallisation urinaire.
- Observée en dehors de tout contexte pathologique chez un sujet sans antécédents, elle traduit une sursaturation vis-à-vis d'une ou de plusieurs espèce(s) cristalline(s) donnée(s).
- Cependant, la simple présence de cristaux particuliers, tels ceux de *cystine*, *dihydroxyadénine*, *struvite*, *urate d'ammonium*, oriente vers des processus pathogènes spécifiques, même en l'absence de signes cliniques.

## Introduction (3/5)

- La cristallurie peut entraîner des lithiases, une néphrocalcinose, une insuffisance rénale aiguë ou chronique.
- Contrairement au sujet normal, le lithiasique *peut* fabriquer des calculs à partir des cristaux présents dans les urines.
- Dans cette optique, l'étude de la cristallurie s'inscrit dans une perspective de surveillance au long cours des sujets lithiasiques

**PROMOTEURS**

+

-

**INHIBITEURS**

**ANOMALIES BIOLOGIQUES**

**RUPTURE D'EQUILIBRE**

**SURSATURATION URINAIRE**

**CRISTALLURIE**

**LITHIASE**

**IRA / IRC**

**NÉPHROCALCINOSE**

## Introduction (4/5)

- Les promoteurs et les inhibiteurs de la cristallisation.
- Le plus souvent, action conjointe de 2 ou 3 promoteurs.

**RUPTURE D'EQUILIBRE**



**CRISTALLURIE**

**PROMOTEURS**

**Calcium**

**Oxalate**

**Phosphate**

**Acide urique**

**Sodium**

**Magnésium**

**Ammonium**

**Cystine**

**Dihydroxyadénine**

**Xanthine**

**INHIBITEURS**

**Citrate**

**Pyrophosphate**

**Magnésium, zinc**

**Glycoprotéines**

**Glycosaminoglycanes**

**Fragments d'ARN**

## PROMOTEURS ET INDUCTEURS DE CRISTALLISATION

### PROMOTEURS

Oxalate

Calcium

Phosphate

Magnésium

Ammonium

Urate

Sodium

Cystine

Dihydroxyadénine

Xanthine

### PHASES INSOLUBLES

Oxalates de calcium

Phosphates de calcium

Phosphate ammon-magnésien

Urate acide d'ammonium

Acide urique

Urate acide de sodium

Cystine

Dihydroxyadénine

Xanthine

**PROMOTEURS**

+

-

**INHIBITEURS**

**ANOMALIES BIOLOGIQUES**

**RUPTURE D'EQUILIBRE**

**SURSATURATION URINAIRE**

**CRISTALLURIE**

**LITHIASE**

**IRA / IRC**

**NÉPHROCALCINOSE**

Le citrate et le magnésium diminuent la [promoteurs]  
impliqués dans les espèces sursaturables

Les macromolécules couvrent les cristaux,  
entravent la croissance et l'agrégation cristalline

# Introduction (5/5)

## Intérêt de la cristallurie en pratique clinique

Dépistage maladies génétiques  
cristallogènes

Dépistage cristalluries  
médicamenteuses

Intoxication  
éthylène glycol

**CRISTALLURIE**

IRA d'origine  
médicamenteuse

Facteurs de risque lithogène

Détection du risque  
clinique de récurrence

Surveillance thérapeutique

## Première partie : aspects techniques (1/5)

- Choix du prélèvement
- Conservation du prélèvement
- Préparation de l'échantillon
- Méthodes d'étude
- Examens à pratiquer
- Mode opératoire

## Aspects techniques (2/5) Choix du prélèvement

- 1ères urines du réveil, couvrant une longue période du nycthémère, et correspondant à une sursaturation souvent importante.

Aspects techniques (3/5)  
Conservation – Préparation – Méthodes d'étude

- Conservées entre 20° et 37°C; jamais à 4°C  
Examinées au laboratoire dans les 2 heures
- Préparation de l'échantillon : urine homogénéisée par retournement; en aucun cas il ne faut chercher à sensibiliser la recherche de cristaux (pas de culot de centrifugation).
- Méthode d'étude : microscope optique avec polarisation

## Aspects techniques (4/5)

### Examens à pratiquer

- Protocole d'étude standard
  - Echantillon traité dès réception
  - Mesure du pH à 0,1 ou 0,2 unités près
  - Mesure de la densité urinaire : très utile afin de juger de la bonne répartition nyctémérale des apports hydriques
    - > 1020 : apports hydriques mal répartis; risque de récurrence pendant la nuit
    - < 1015 : idéale au réveil
    - < 1012 : idéale dans la journée
  - Examen au microscope à polarisation après homogénéisation par retournement (cellule de Malassez) : hématies, leucocytes, germes, cylindres

Aspects techniques (5/5)  
Méthodes d'étude (cas particulier)

- Cas particuliers : centrifugation de l'urine dans le cadre du
  - diagnostic primitif d'une anomalie génétique cristallogène
    - Déficit en adénine phosphoribosyl transférase transmis selon le mode autosomique récessif – cristaux de dihydroxyadénine
    - Cystinurie congénitale transmise selon le mode autosomique récessif – cristaux de cystine
  - la recherche d'une cristallurie médicamenteuse

## Deuxième partie : description des cristaux

- Cristaux les plus fréquents
  - Oxalate de calcium
  - Acide urique
  - Phosphates de calcium
  - Phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté (struvite)
  - Urate acide d'ammonium
- Cristaux peu fréquents
  - Origine métabolique : cystine, dihydroxyadénine, calcite
  - Origine médicamenteuse

## Description des cristaux : oxalate de calcium

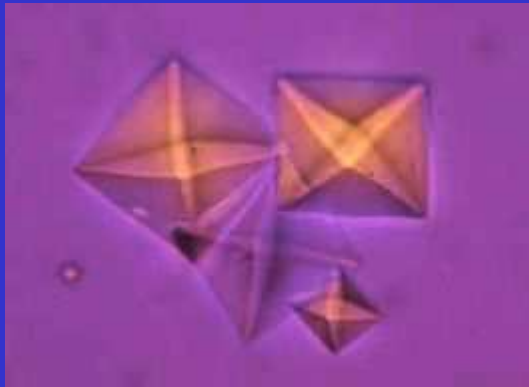
- Oxalate de calcium dihydraté (weddellite)
- Oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

## Description des cristaux : oxalate de calcium

- Oxalate de calcium dihydraté (weddellite) :
  - espèce calcium dépendante  
urines hypercalciuriques ( $\text{Ca}^{++} > 3,8 \text{ mmol/l}$ )  
rapport molaire calcium/oxalate  $> 5$
  - contexte biochimique fréquemment observé  $>$   
intérêt clinique limité

## Description des cristaux

oxalate de calcium dihydraté (weddellite)



Cristaux octaédriques  
Polarisation faible  
20 à 30  $\mu$

Cristaux dodécaédriques  
Hypercalciuries majeures  
(métaboliques)



De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
oxalate de calcium dihydraté



Surface spiculée,  
enchevêtrement de cristaux quadratiques  
aux arêtes et angles vifs ou émoussés,  
brun/beige/jaune

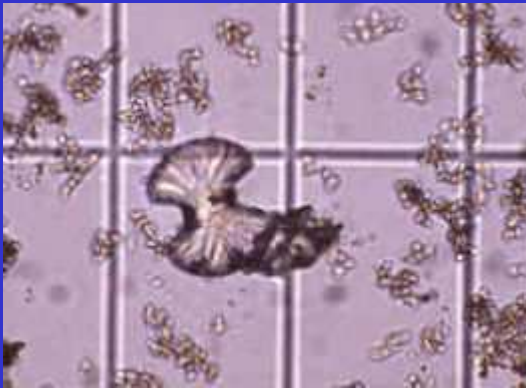
Lithiase oxalique de type morphologique IIa IIb, calcium dépendante

## Description des cristaux : oxalate de calcium

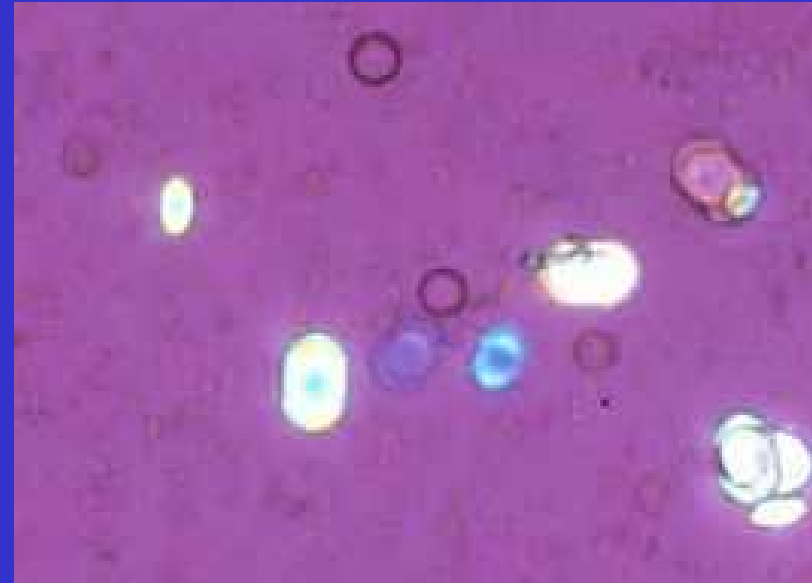
- Oxalate de calcium monohydraté (whewellite) :
  - espèce oxalo dépendante  
urines hyperoxaluriques  
rapport molaire calcium/oxalate  $< 5$
  - rare dans les urines de sujets normaux
  - essentiellement observée chez les lithiasiques  
présentant une hyperoxalurie
- Hyperoxalurie = une des principales causes de lithiase rénale

## Decription des cristaux

oxalate de calcium monohydraté (whewellite)



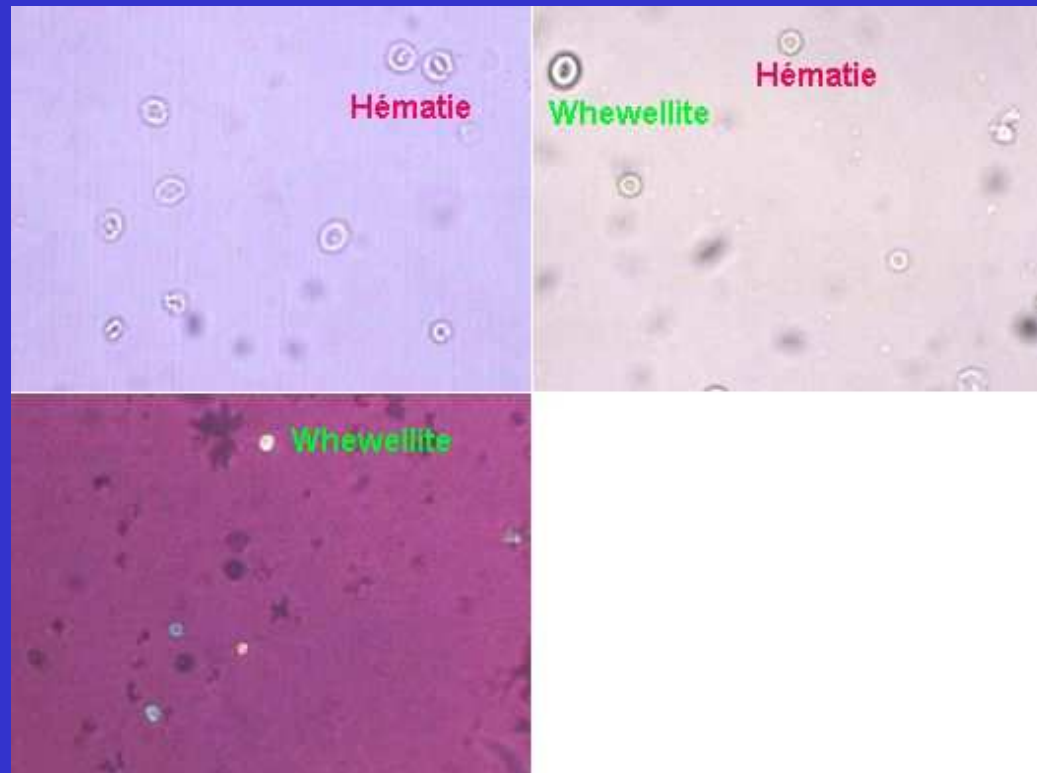
cristaux en sablier



cristaux ovales  
polarisation  
dépression centrale

## Description des cristaux

oxalate de calcium monohydraté (whewellite)



Les cristaux hématiformes de whewellite sont biréfringents en lumière polarisée

De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

Hyperoxalurie = principale cause de lithiase rénale



Surface mamelonnée ou lisse,  
brun à brun foncé,  
ombilication papillaire fréquente,  
voile grisâtre



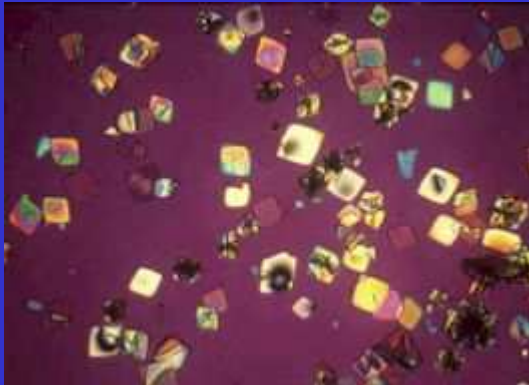
Section concentrique,  
cristallisation radiale  
brun foncé

Lithiase oxalique de type morphologique Ia, oxalo dépendante

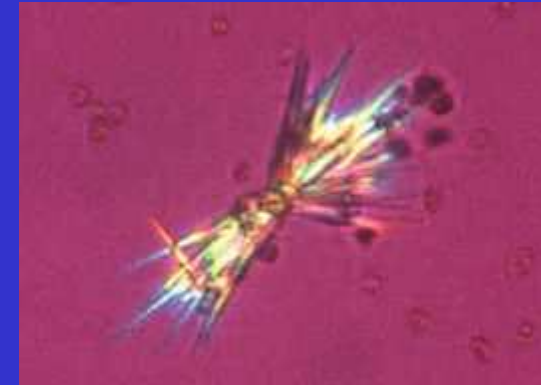
## Description des cristaux : acide urique

- Acide urique dihydraté, acide urique anhydre, pH dépendant (pH 5,2), urines acides, souvent sans hyperuricurie
- Urates amorphes complexes, urico dépendants

## Description des cristaux : acide urique dihydraté



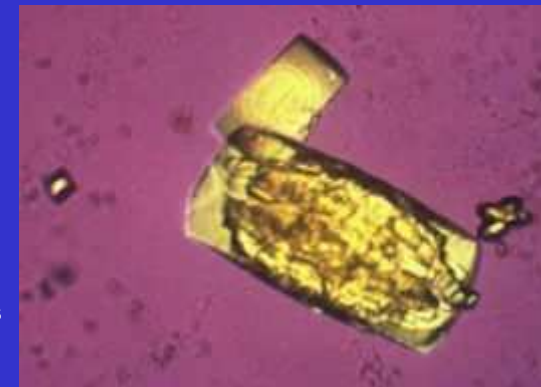
Cristaux polychromes typiques d'acide urique dihydraté, losangiques, aux côtés légèrement incurvés. Polarisation très intense, plus ou moins hétérogène. Dimension moyenne : 45 microns. pH : 5,3.



Aiguilles d'acide urique dihydraté en aiguilles polychromes.



Cristaux d'acide urique dihydraté en bâtonnets aux extrémités souvent amincies, dits en cacahuète.



Volumineux cristaux tabulaires d'acide urique dihydraté, de formes diverses, plus ou moins épais, agrégés. Polarisation intense, hétérogène.

De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
acide urique dihydraté



Surface hétérogène, bosselée, rugueuse,  
bosselée.  
Couleur beige/ôcre/orangée/brun-rouille

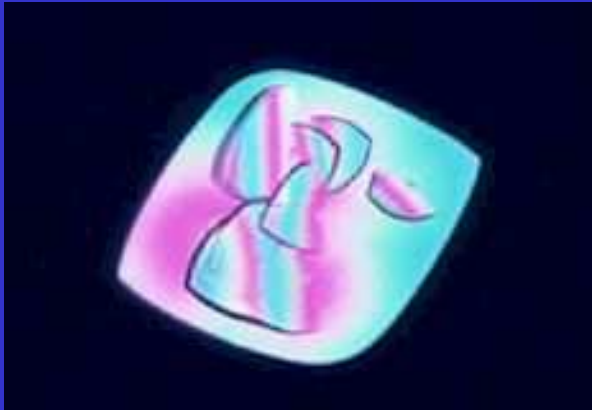


Section inorganisée, poreuse, lacunaire,  
avec ébauche de concentricité diffuse en  
périphérie.  
Couleur orangée.

Lithiase urique de type morphologique IIIb, urico dépendante

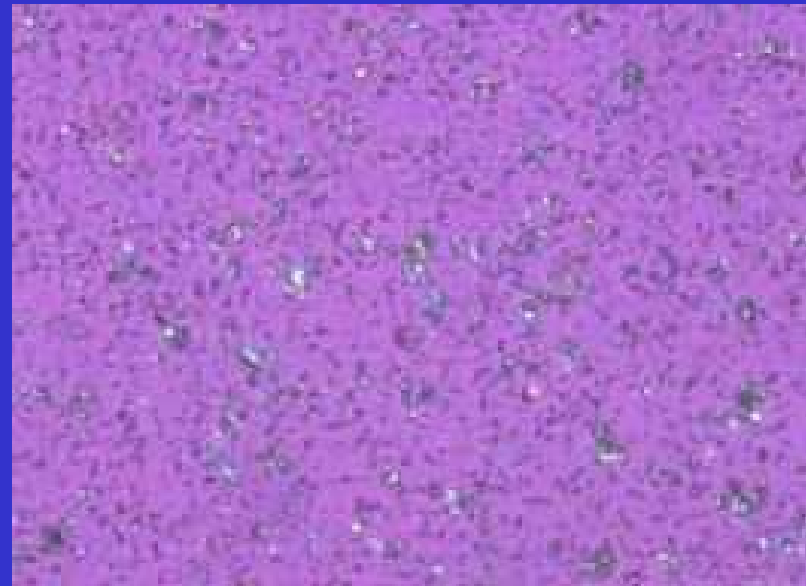
## Description des cristaux

### acide urique anhydre



Acide urique anhydre. Sédiment ocre à orangé. -  
Cristaux à polarisation intense, polygonaux, à 6, 8  
côtés ou davantage, peu épais. Spectre  
infrarouge. pH : 5,5.

### urates amorphes complexes



Urates amorphes complexes. Sédiment rose carminé ou ocre clair.  
Granulations plus ou moins fines, légèrement polarisantes;  
parfois, aspect de sphères assez grosses (20-30 microns, à  
polarisation hétérogène donnant l'aspect de petits grains  
agglomérés.  
Critères d'identité: culot de centrifugation plus ou moins carminé,  
réaction de la murexide, du sodium, du potassium positives.  
Spectre infrarouge. pH : 5,5 – 5,9.

De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
acide urique anhydre



Surface lisse, finement rugueuse,  
homogène.  
Couleur homogène, beige/jaune/orange.



Section concentrique à cristallisation  
radiale, orangée

Lithiase urique de type morphologique IIIa, urico dépendante

## Description des cristaux : phosphates de calcium

5 formes :

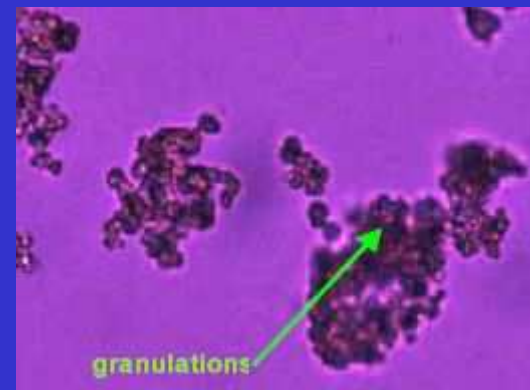
- carbapatite
  - phosphate octocalcique pentahydraté
  - whitlockite
  - brushite (phosphate acide de calcium dihydraté)
  - phosphates amorphes de calcium carbonaté
- identification difficile au microscope ; recours à SIR

## Description des cristaux

### phosphates amorphes de calcium carbonaté



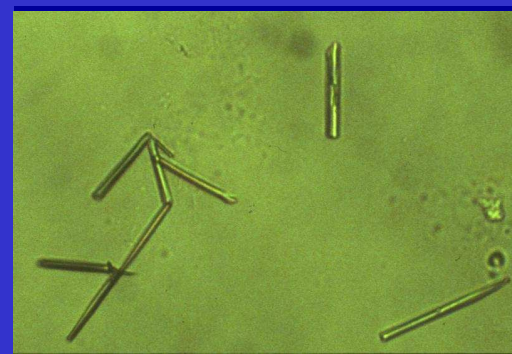
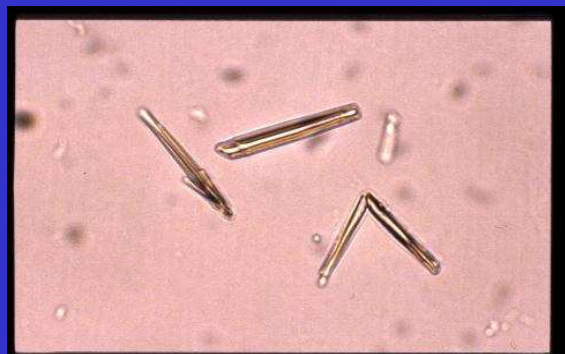
Phosphates amorphes de calcium carbonatés : cylindre de granulations non polarisantes amalgamées avec du mucus. pH: 7,4.



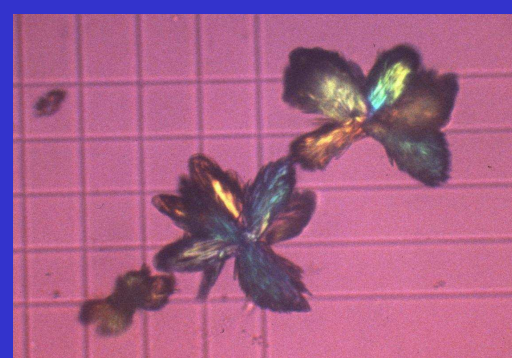
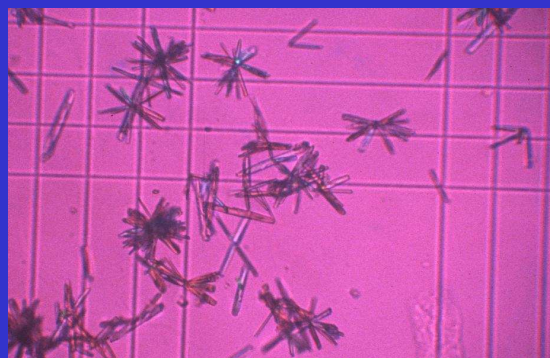
Phosphates amorphes de calcium carbonatés : sédiment abondant, blanchâtre, laiteux. Grosse granulations non polarisantes, isolées ou plus volontiers en amas irréguliers. pH : 5,8 - 8,5.

## Description des cristaux

### brushite 1/2

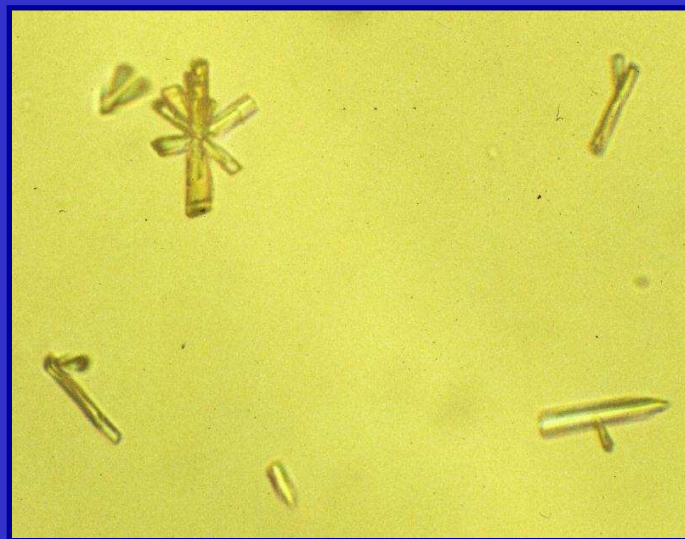


### baguettes de brushite



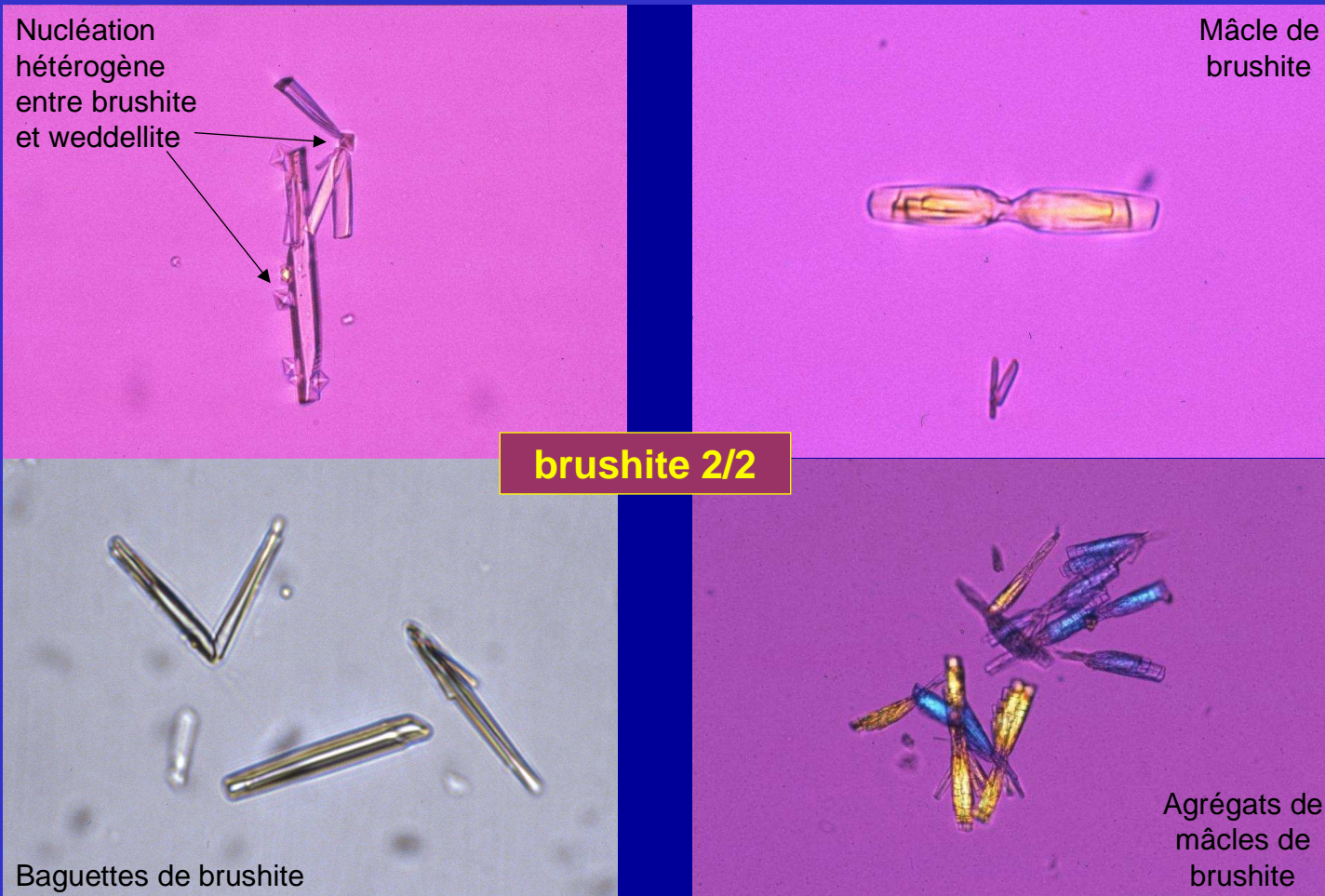
### agrégats de cristaux de brushite

## Description des cristaux



# Description des cristaux

## brushite 2/2



De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
brushite



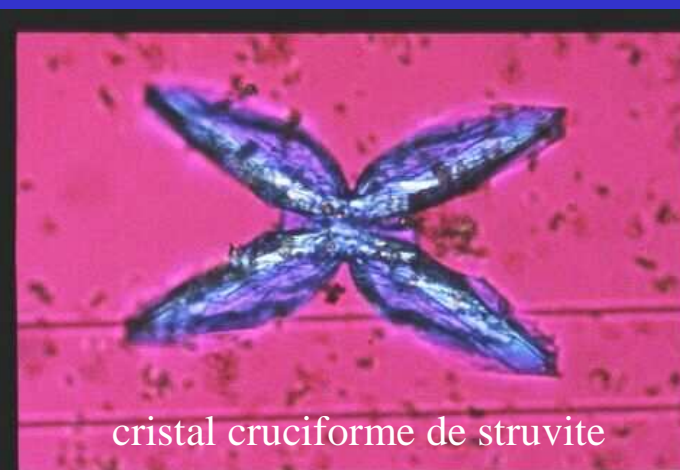
Surface pommelée en chou-fleur ou finement rugueuse, de couleur beige à beige/jaune clair. Parfois fins sillons courts et sinueux.



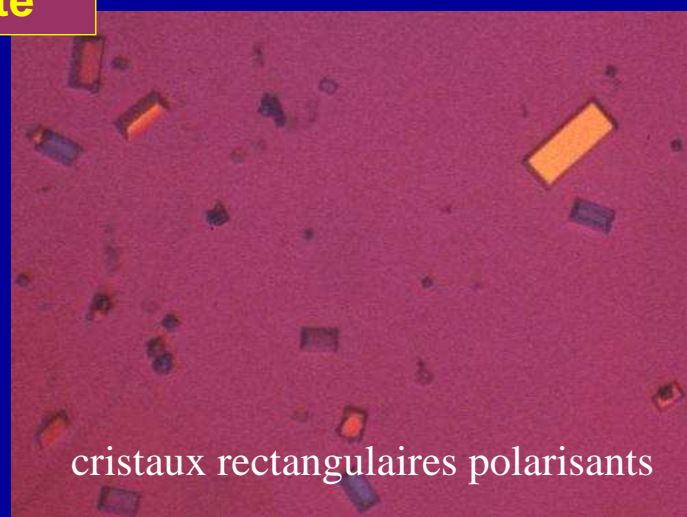
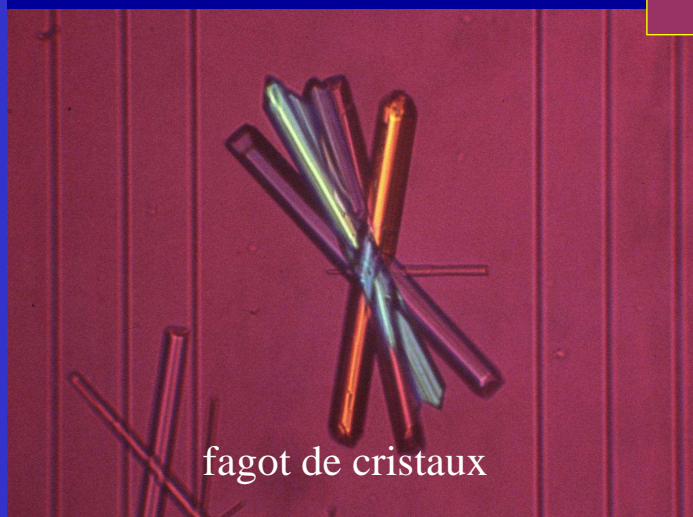
Section concentrique et radiale beige à convergence excentrée.

Lithiase de type morphologique IVd

Description des cristaux :  
phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté (struvite)



**struvite**



De la description des cristaux ...  
... à la description des lithiases  
struvite

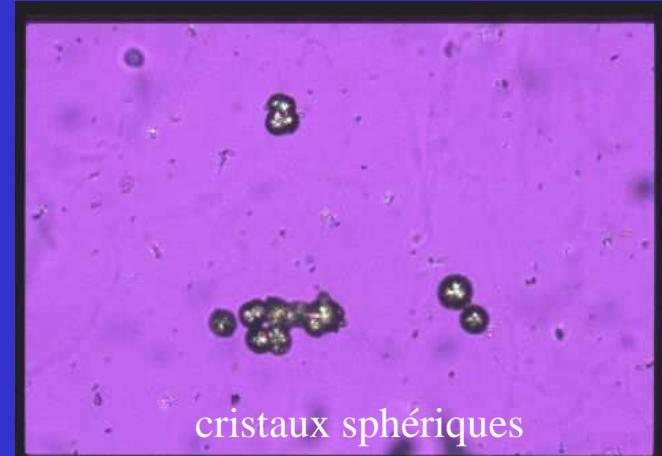


Surface pseudo-spiculée, blanche ou  
beige, faite de cristaux non quadratiques  
enchevêtrés.

Lithiase de type morphologique IVc

# Description des cristaux :

urate acide d'ammonium



urate acide  
d'ammonium

pH 8,4



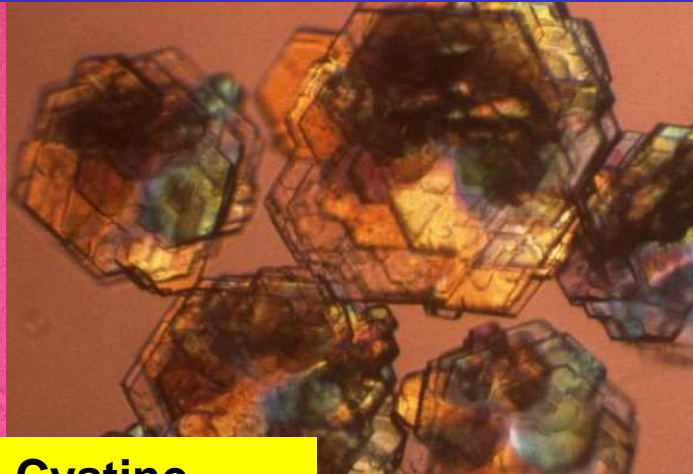
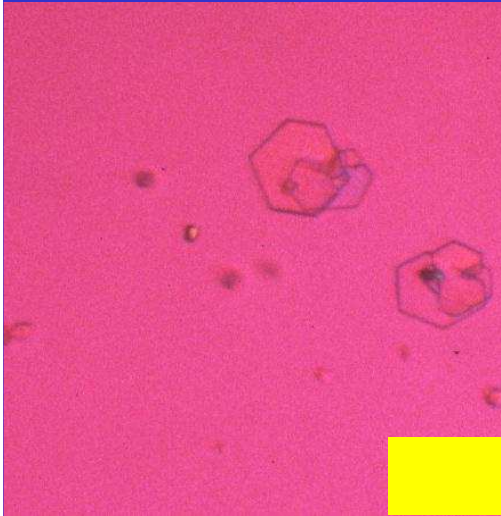
## Deuxième partie : description des cristaux

- Cristaux les plus fréquents
  - Oxalate de calcium
  - Acide urique
  - Phosphates de calcium
  - Phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté (struvite)
  - Urate acide d'ammonium
- Cristaux peu fréquents
  - Origine métabolique : cystine, dihydroxyadénine, calcite
  - Origine médicamenteuse

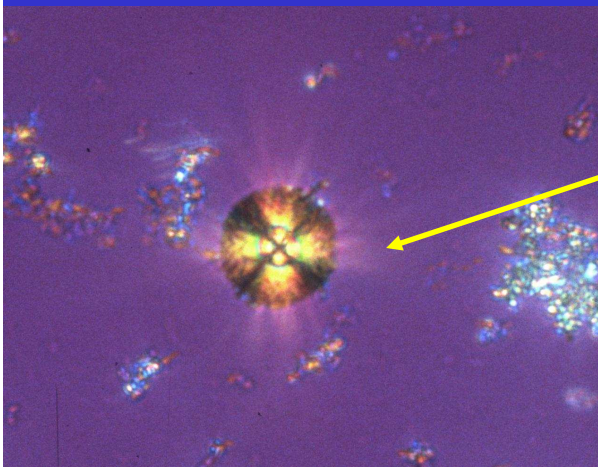
## Deuxième partie : description des cristaux

- Origine métabolique : cystine, dihydroxyadénine, calcite
  - cystine : cystinurie congénitale  
cristaux lamellaires hexagonaux, regroupés en agrégats, minces, non polarisants.  
Tendance au chevauchement et au mâclage (formation de nouveaux cristaux à partir d'un cristal initial qui sert de support).
  - 2,8 dihydroxyadénine : déficit en adénine phosphoribosyl transférase  
polarisation monochrome avec croix noire centrée, et couronne noire épaisse
  - calcite (carbonate de calcium anhydre)

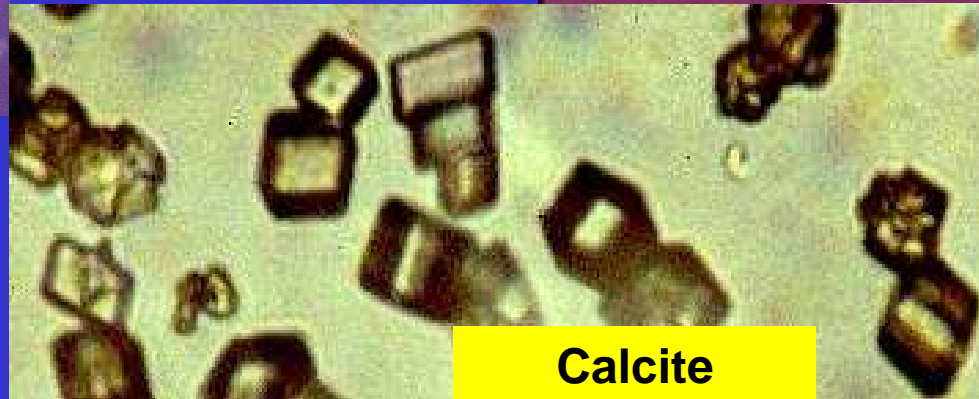
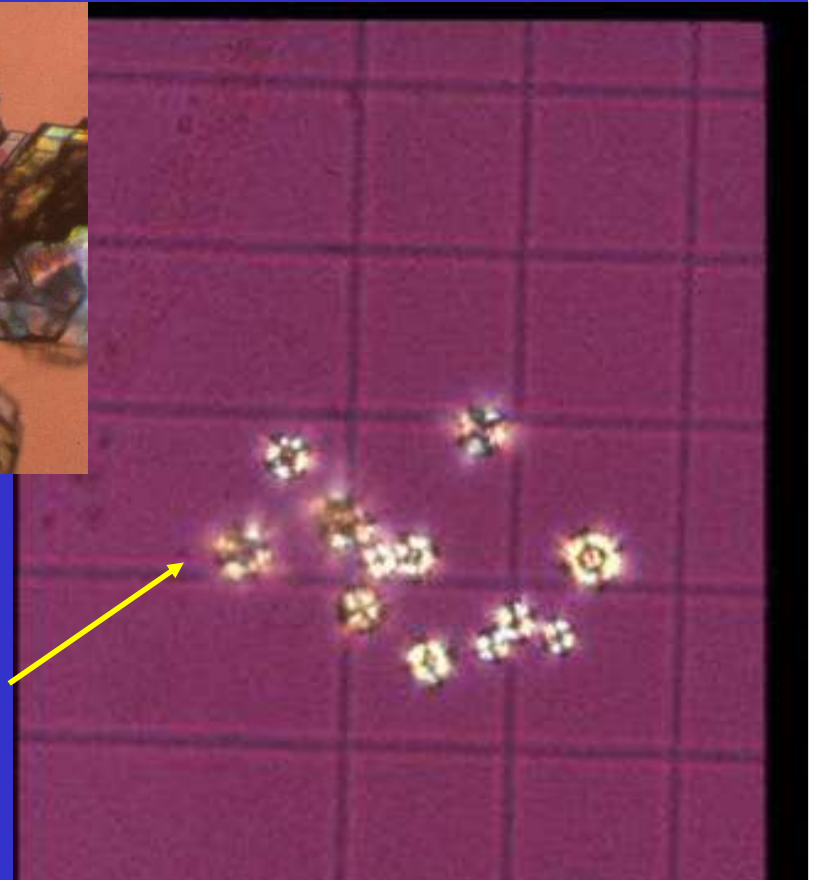
# Description des cristaux



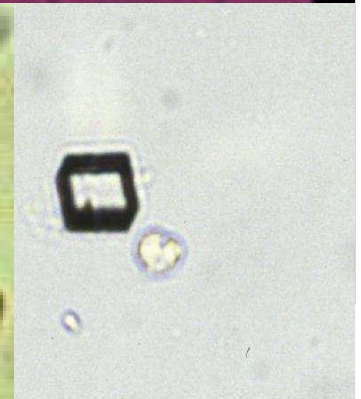
**Cystine**



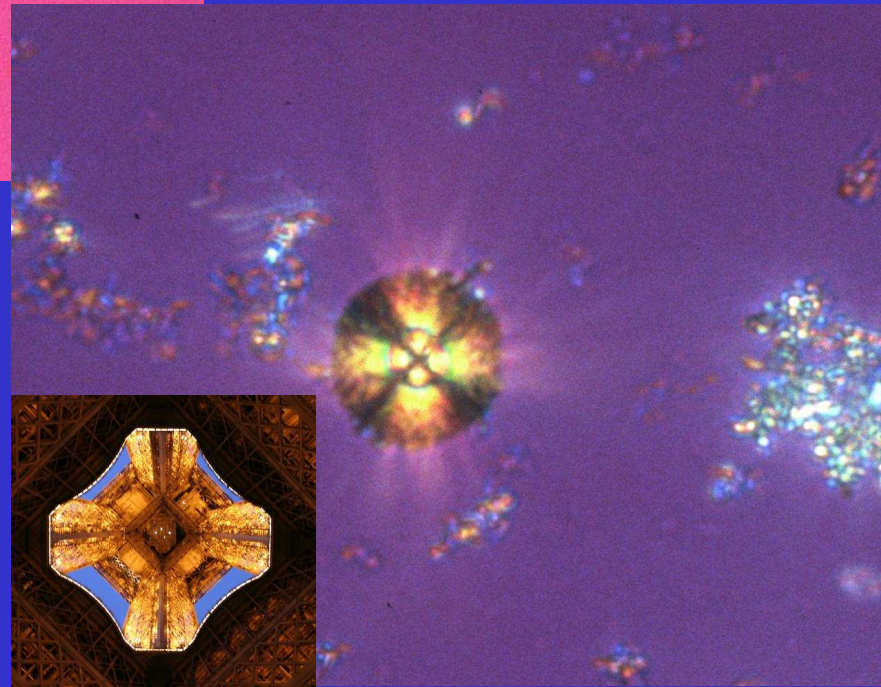
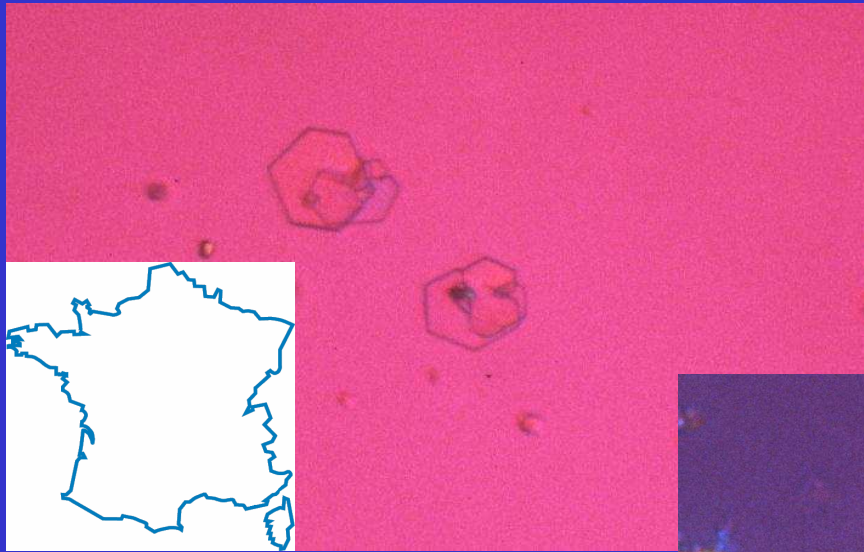
**Dihydroxyadénine**



**Calcite**



# Description des cristaux



## Description des cristaux

### Médicaments antiviraux



indinavir

Aiguilles et lamelles polarisantes et agrégées parallèlement les unes aux autres. Polychromes. 150 à 300  $\mu$

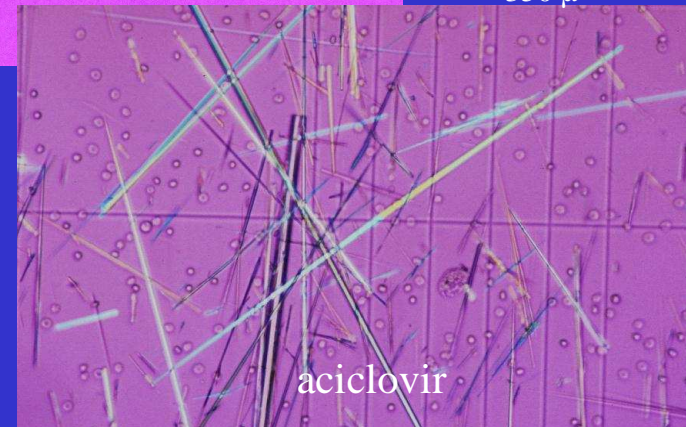


atazanavir

Aiguilles monochromes polarisantes. 350  $\mu$

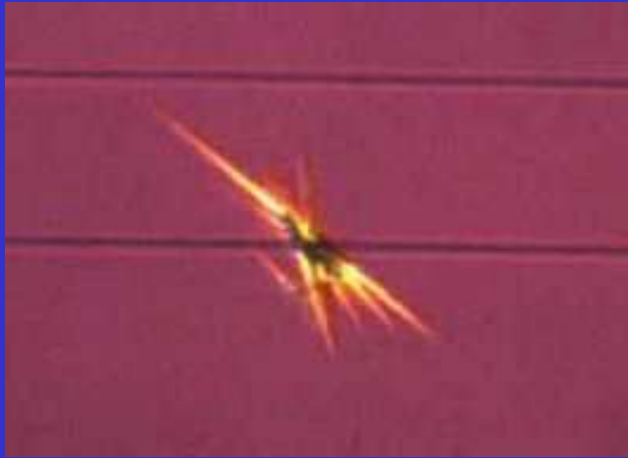


Baguettes et aiguilles polarisantes. Tropicisme des GB pour les cristaux.



aciclovir

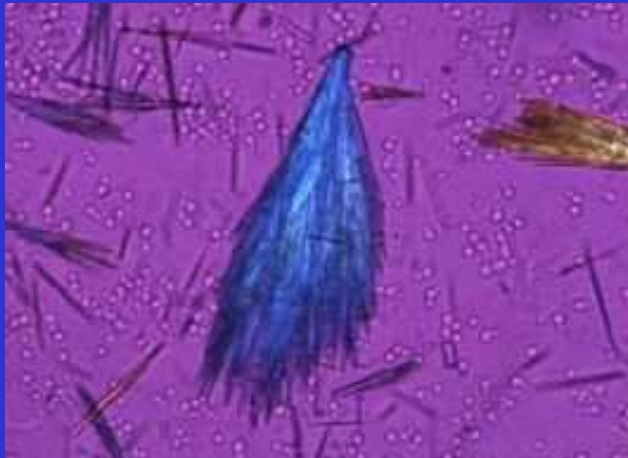
## Description des cristaux



Quinolones : cristaux polarisants d'un métabolite de l'acide pipémidique (rare). Les agrégats en gerbe sont irréguliers mais la convergence est généralement excentrée. Dimensions des aiguilles : 20 - 100 microns. pH : 6,6.



Cristaux en aiguilles et en baguettes d'ampicilline trihydratée (rare) vus en lumière polarisée. Polarisation peu intense. Dimensions : 50 à 400 microns. pH : 6,4.



Grandes aiguilles d'amoxicilline trihydratée isolées ou plus ou moins agrégées en rameaux de genêt, de 50 à 300 microns, vues en lumière polarisée. pH : 5,8. Origine : traitement par des doses généralement élevées d'amoxicilline (Clamoxyl™).

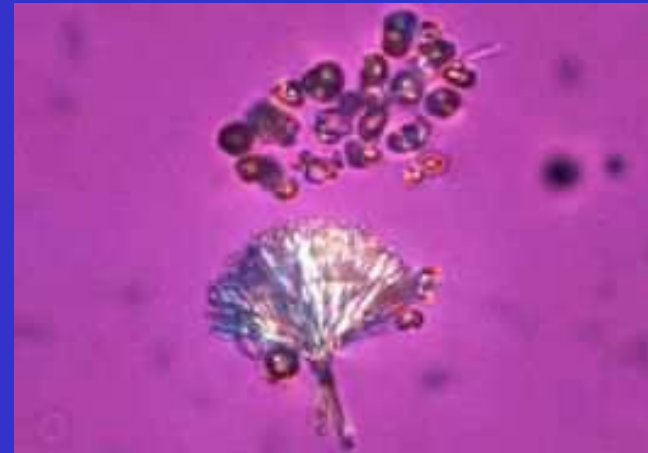
## Antibiotiques 1/2

## Description des cristaux

### Antibiotiques 2/2



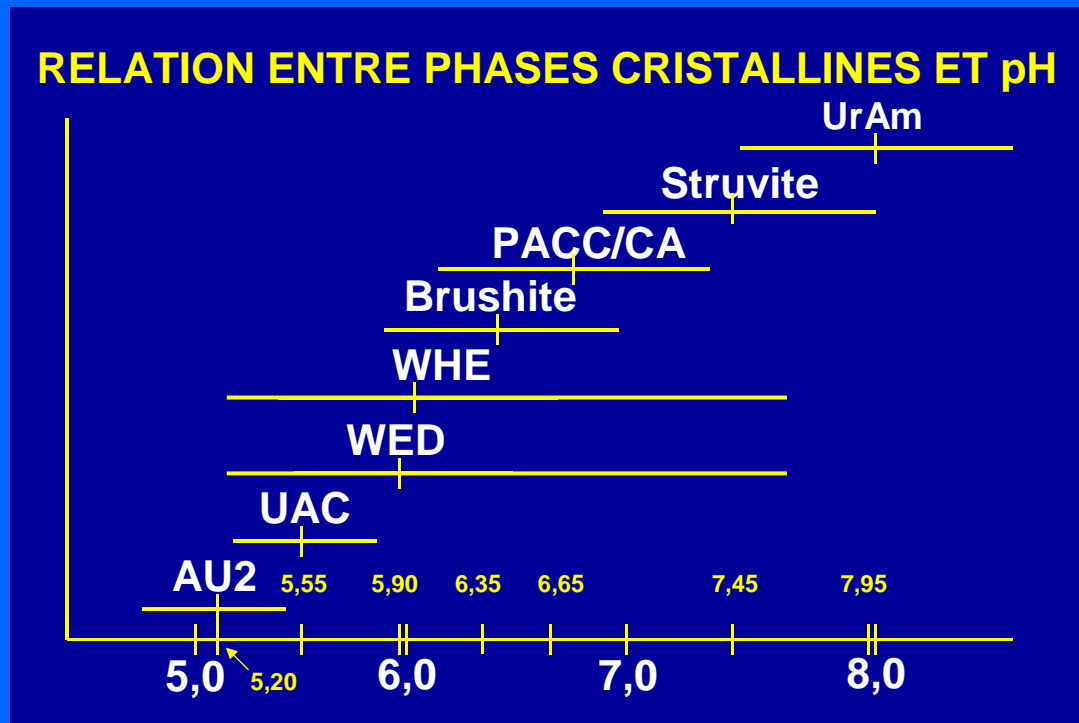
Cristaux prismatiques polymorphes de chlorhydrate de N-acétylsulfaméthoxazole (Bactrim™, Eusaprim™). Ces cristaux, fréquemment losangiques, parfois hexagonaux, souvent épais sont facilement confondus avec les cristaux d'acide urique dihydraté. Les formes losangiques ont généralement, pour ce dernier, des angles plus arrondis que dans le cas du sulfamide. Polarisation positive. Dimensions : 15 à 45 microns. pH : 5,6.



Petits cristaux de N-acétylsulfadiazine (rare) en aiguilles polarisantes agrégées en aigrettes rayonnantes. Dimensions : 10-20 microns. pH : 7,3. Origine : traitement par sulfadiazine (Adiazine™).

## Troisième partie : cristallurie en pratique

- Importance de la mesure du pH



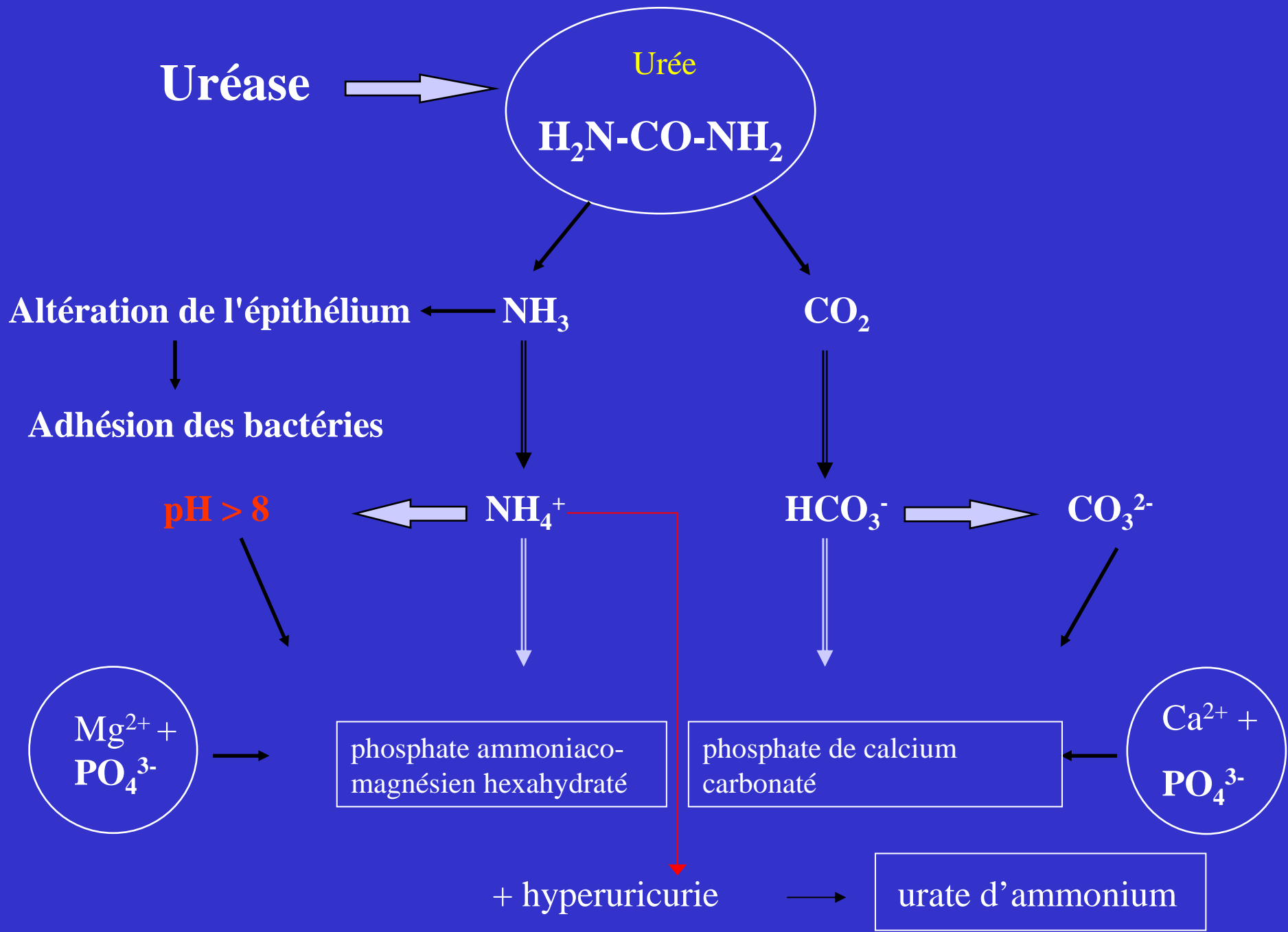
## Troisième partie : cristallurie en pratique

### domaine de pH de quelques espèces cristallines

Whewellite (OxCa monohydraté)	5,2-7,8
Weddellite (OxCa dihydraté)	5,2-7,6
Oxalate de calcium trihydraté	5,0-7,6
Acide urique anhydre	5,0-5,8
Acide urique monohydraté	5,0-5,8
Acide urique dihydraté	4,6-5,9
Urates amorphes complexes	5,2-6,2
Urate acide d'ammonium anhydre	6,4-9,0
Urate acide de sodium monohydraté	6,4-9,0
Urate acide de calcium hexahydraté	6,6-9,0
Urate acide de magnésium hexahydraté	6,6-9,0
Urate double de potassium et de sodium	6,6-9,0
Dihydroxy-2,8 adénine	4,7-9,0
Xanthine	4,7-7,0
Phosphates amorphes de calcium carbonatés	5,9-9,0
Carbapatite (PhCa carbonaté cristallisé)	5,9-9,0
Brushite (PhCa acide dihydraté)	5,5-8,8
Phosphate octocalcique pentahydraté	5,9-9,0
Whitlockite (PhCa et Mg hydraté)	5,9-9,0
Struvite phosphate ammoniacomagnésien hexa	6,7-9,0

## Troisième partie : cristallurie en pratique

- Importance de la mesure du pH dans le cas particulier de l'urate d'ammonium :  
**hyperuricurie + hyperammoniurie**
  - pH = 6,5 : diarrhées électrolytiques chez le dénutri, l'anorexique :  
perte de bicarbonates, sodium et potassium dans les selles. Acidose métabolique. Augmentation de la synthèse rénale d'ammonium pour compenser la charge acide (le tampon phosphate fonctionne moins bien, car carence en phosphore). Urines concentrées (par perte de liquides). Uricurie élevée.
  - pH = 7,5 – 8,0 : infections urinaires à germes uréasiques

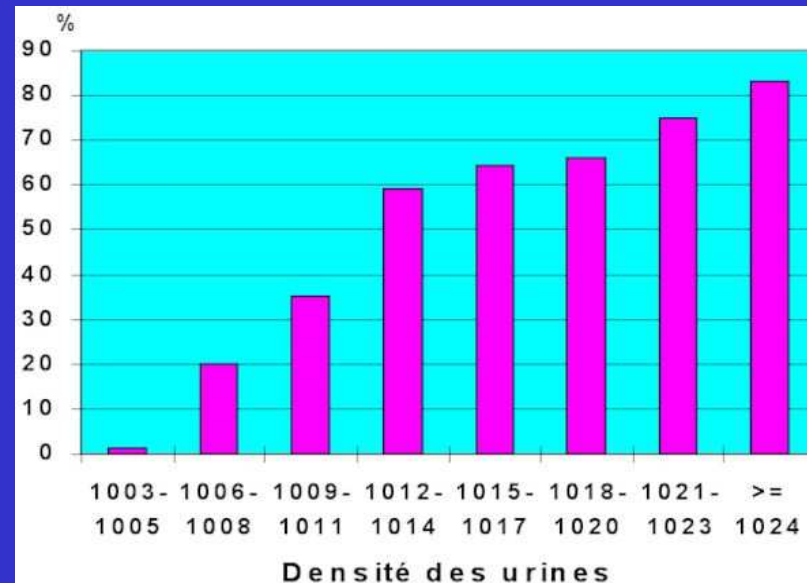


## Troisième partie : cristallurie en pratique

- Principaux facteurs de risque d'une cristallurie mesurables
  - Oxalate > 0,3 mmol/l
  - Phosphate > 24 mmol/l
  - Calcium > 3,8 mmol/l
  - Urate > 3,5 mmol/l si pH  $\geq$  6,0  
> 2,0 mmol/l si pH  $\leq$  5,2
  - Citrate < 1,0 mmol/l
  - Magnésium < 1,5 mmol/l
  - Diurèse 24 h < 1500 ml/24h
  - Densité > 1012 journée

## Troisième partie : cristallurie en pratique

- Rôle déterminant de la densité de l'urine dans la cristallogenèse.  
Au seuil de 1012, doublement de la présence de cristaux.



Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - **Nature chimique des cristaux**
  - Nature cristalline
  - Faciès cristallin
  - Taille des cristaux
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - Fréquence de la cristallurie
  - Abondance de la cristallurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- Nature chimique des cristaux
  - **cystine** : cystinurie congénitale
  - **dihydroxyadénine** : déficit homozygote en adénine phosphoribosyltransférase
  - **xanthine** : déficit homozygote en xanthine déshydrogénase
  - **struvite** (phosphate ammoniac magnésien hexa hydraté): infections urinaires à germes uréasiques
  - **urate d'ammonium** : hyperuricurie + hyperammoniurie
    - pH = 6,5 : diarrhées électrolytiques chez le dénutri
    - pH = 7,5 – 8,0 : infections urinaires à germes uréasiques
  - **médicaments** : antibiotiques, antiviraux

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - **Nature cristalline**
  - Faciès cristallin
  - Taille des cristaux
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - Fréquence de la cristallurie
  - Abondance de la cristallurie

## Quatrième partie : critères d'interprétation d'une cristallurie

- Nature cristalline
  - oxalate de calcium :
    - oxalate de calcium monohydraté (whewellite)
      - » hyperoxalurie
    - oxalate de calcium dihydraté (weddellite)
      - » hypercalciurie +/- hyperoxalurie
  - phosphate de calcium :
    - phosphate acide de calcium dihydraté (brushite)
      - » hypercalciurie, hypocitraturie, pH 6,0-6,5
    - carbapatite (phosphate de calcium carbonaté); phosphate amorphe de calcium carbonaté ; whitlockite (phosphate mixte de calcium et de magnésium hydraté)
      - » hypercalciurie, infections urinaires
  - acide urique :
    - acide urique anhydre, acide urique dihydraté
      - » marqueur d'acidité
    - urates amorphes complexes
      - » hyperuricurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - Nature cristalline
  - **Faciès cristallin**
  - Abondance de la cristallurie
  - Taille des cristaux
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - Fréquence de la cristallurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

– Faciès cristallin

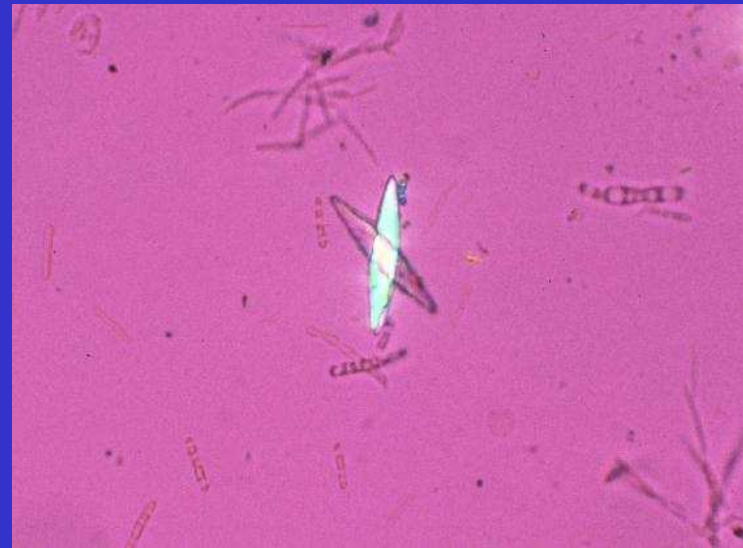
- oxalate de calcium monohydraté (whewellite)
  - forme ovale avec centre déprimé; aspect en cacahuètes
  - aspect en navette (intoxication à l'éthylène glycol)
- oxalate de calcium dihydraté (weddelite)
  - octaèdre (peu de signification clinique sauf chez le lithiasique connu)
  - dodécaèdre - faciès hexagonal (hypercalciurie majeure)

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

Faciès cristallin – oxalate de calcium monohydraté



aspect classique



aspect en navettes

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

Faciès cristallin – oxalate de calcium dihydraté



faciès classique octaédrique



faciès dodécaédrique –  
hypercalciurie majeure

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

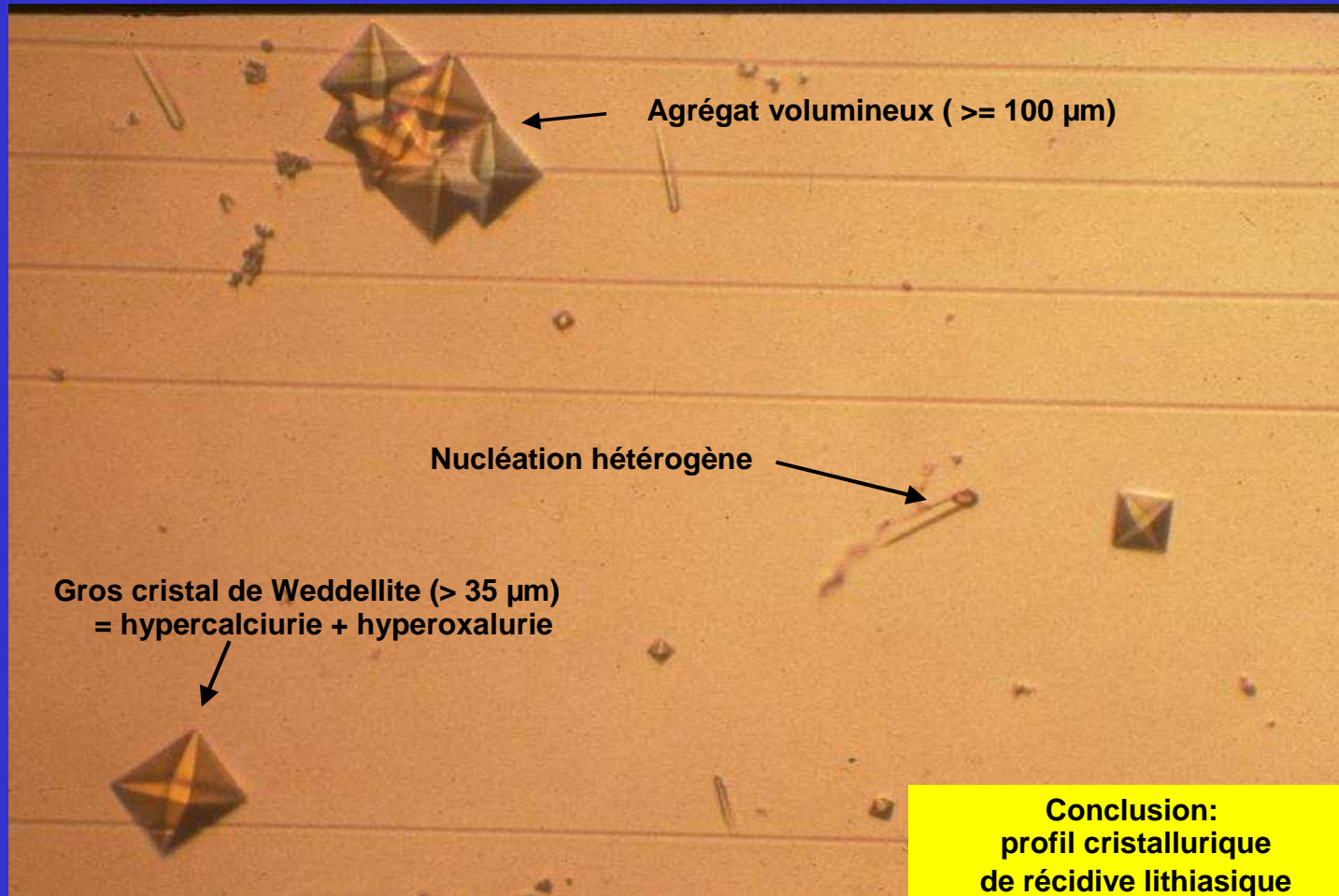
- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - Nature cristalline
  - Faciès cristallin
  - **Taille des cristaux**
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - Fréquence de la cristallurie
  - Abondance de la cristallurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- Taille des cristaux
  - oxalate de calcium dihydraté (weddelite) :  
si  $> 35 \mu$ , sursaturation par hyperoxalurie et hypercalciurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

Taille des cristaux



Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - Nature cristalline
  - Faciès cristallin
  - Taille des cristaux
  - **Taux d'agrégation des cristaux**
  - Fréquence de la cristallurie
  - Abondance de la cristallurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- L'agrégation cristalline est considérée comme l'un des principaux facteurs de formation des lithiases : les grands agrégats peuvent être retenus par le rein et altérer l'épithélium tubulaire ou papillaire : **rétenion cristalline**
- Chez le sujet non lithiasique, le taux d'agrégation de l'oxalate de calcium est inférieur à 5%, alors qu'il peut dépasser 20% chez le sujet lithiasique.

## Formation de la lithiase

Sursaturation



Germination cristalline



Croissance cristalline



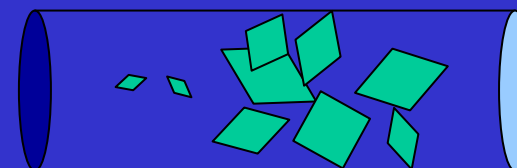
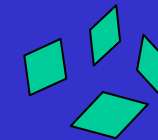
Agrégation cristalline :

un des principaux facteurs de formation lithiasique



Rétention cristalline :

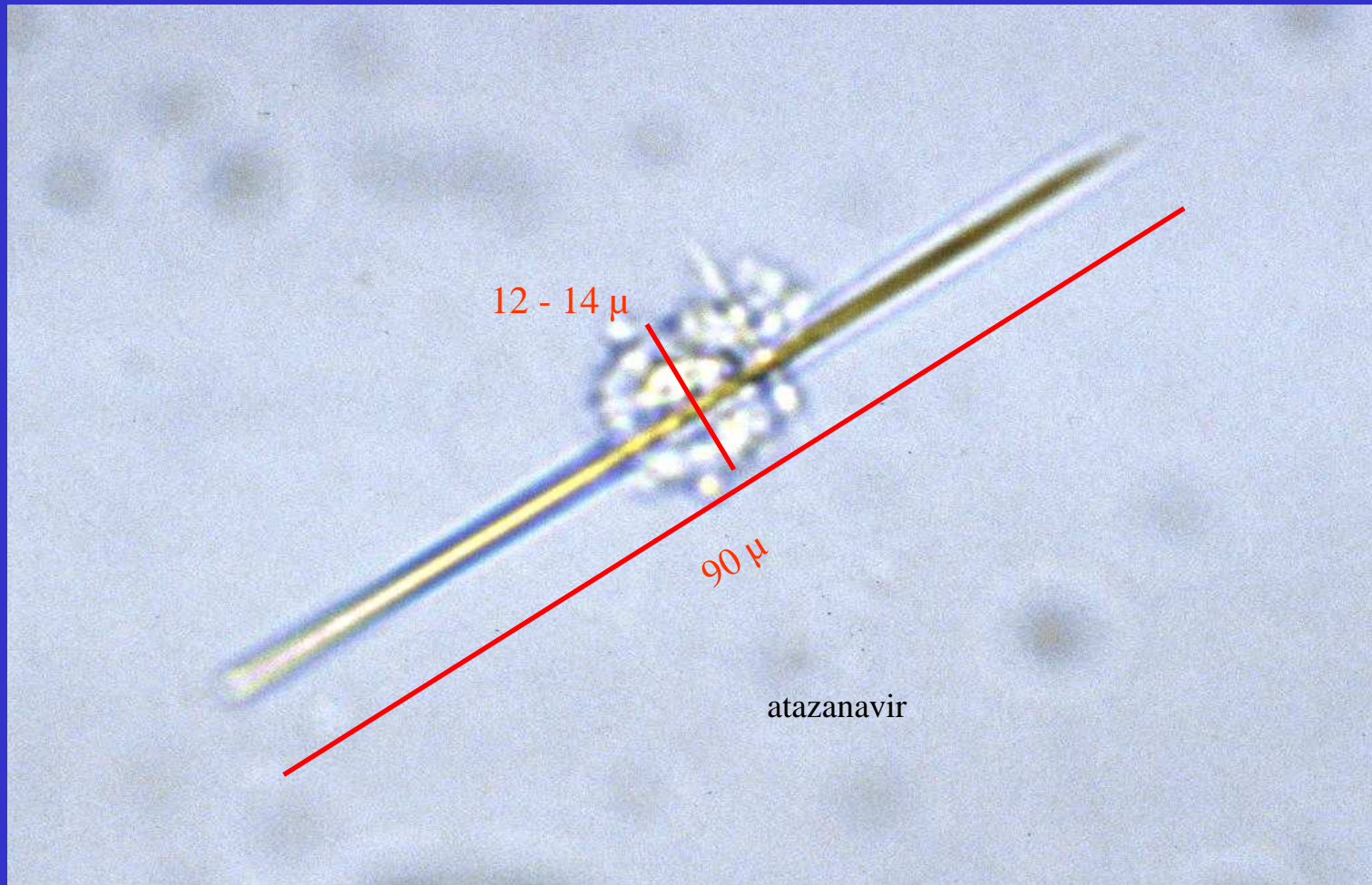
accrétion de nouveaux cristaux, croissance du calcul



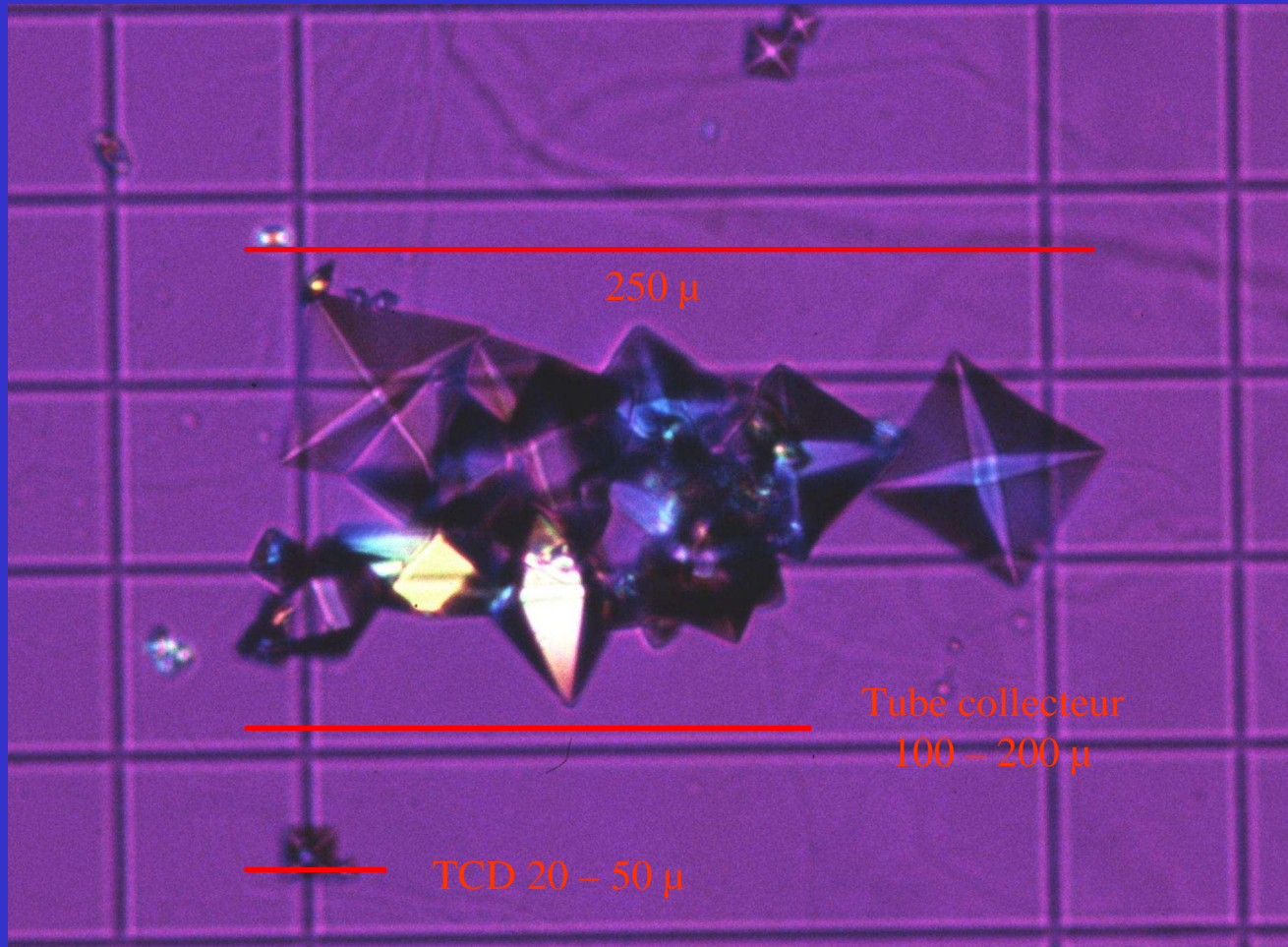
## Formation de la lithiase

<i>Portion du néphron</i>	<i>Diamètre (<math>\mu</math>)</i>
Tube contourné proximal	50 – 65
Branche descendante de l'anse de Henlé	14 – 22
Branche ascendante de l'anse de Henlé	14 – 22
Tube contourné distal	20 – 50
Tube collecteur	100 – 200

## Formation de la lithiase



## Formation de la lithiase



Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - Nature cristalline
  - Faciès cristallin
  - Taille des cristaux
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - **Fréquence de la cristallurie**
  - Abondance de la cristallurie

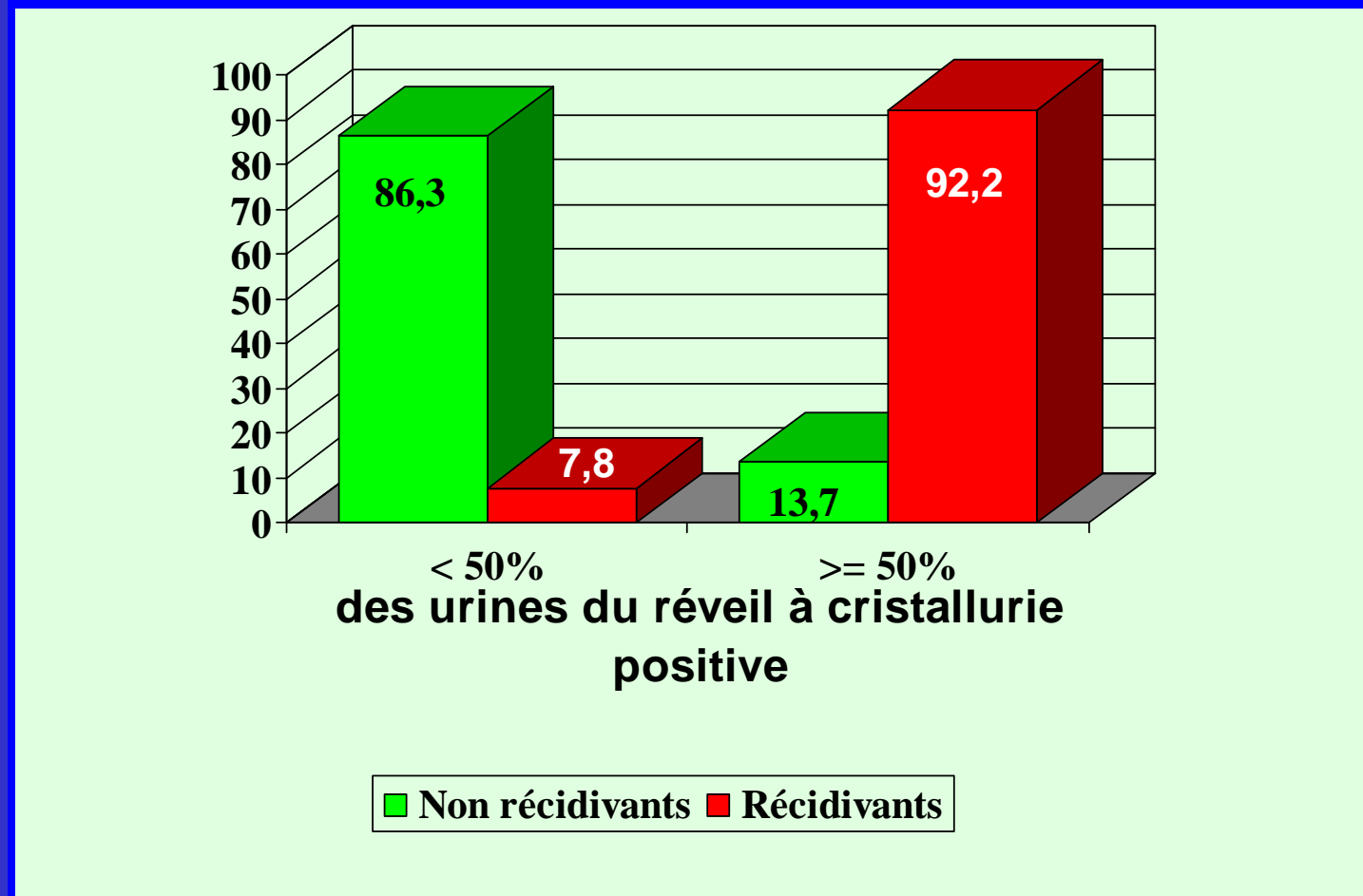
Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

– Fréquence de la présence des cristaux

- Etude prospective comparant 265 patients suivis sur une période de 60 mois.
- 6,5 prélèvements par patients
- < 50% cristallurie positive :  
pas de récurrence dans 86,3%
- $\geq$  50% cristallurie positive :  
pas de récurrence dans 13,7%

*Jungers P., Daudon M., Conort P. Lithiase rénale : diagnostic et traitement. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1999*

## Cristallurie et récurrence des lithiases (n=265)



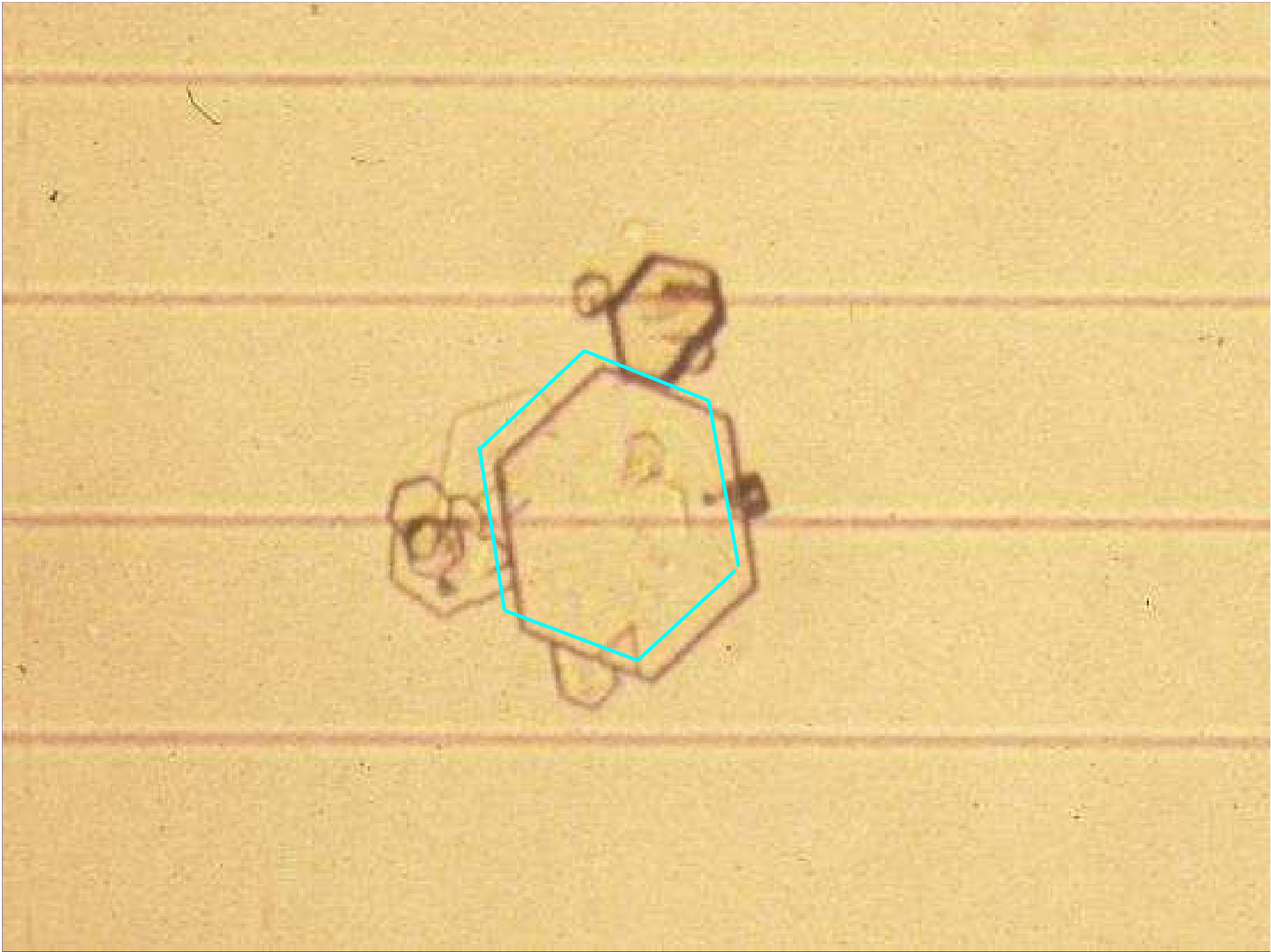
*Jungers P., Daudon M., Conort P. Lithiase rénale : diagnostic et traitement. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1999*

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- 7 critères
  - Nature chimique des cristaux
  - Nature cristalline
  - Faciès cristallin
  - Taille des cristaux
  - Taux d'agrégation des cristaux
  - Fréquence de la cristallurie
  - **Abondance de la cristallurie**

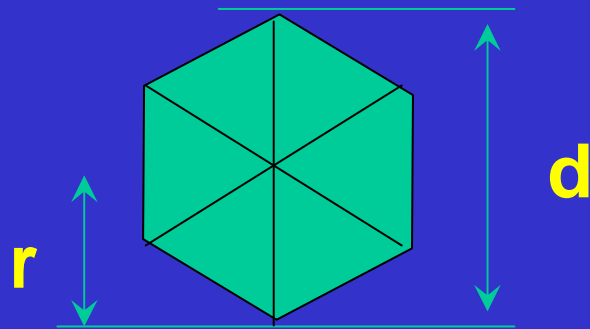
Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie

- Nombre de cristaux
  - >200 cristaux de whewellite /mm<sup>3</sup> :  
suspicion hyperoxalurie majeure
  - Cas clinique : prise en charge post opératoire
- Volume cristallin global (VCG) :
  - développé pour la whewellite, la weddellite et la cystine



## CYSTINE: Détermination du volume cristallin

Cystine = hexagone régulier => S



$$= \frac{3 r^2 \sqrt{3}}{2}$$

$$= \frac{3 d^2 \sqrt{3}}{8}$$

$$= 0,65 d^2$$

**d = diagonale moyenne des cristaux en micromètres**

$$r = d/2$$

## DÉTERMINATION DU VOLUME CRISTALLIN GLOBAL DE LA CYSTINE (VCG cys)

- **Pour les cristaux lamellaires (cas général):**

$$VCys = N \times d^2 \times 0,65$$

où N = Nombre moyen de cristaux/mm<sup>3</sup>

d = diagonale moyenne des cristaux en micromètres

- **Pour les cristaux épais :**

$$VCys = N \times d^2 \times 0,65 \times e$$

Où e = épaisseur moyenne des cristaux

## Surveillance

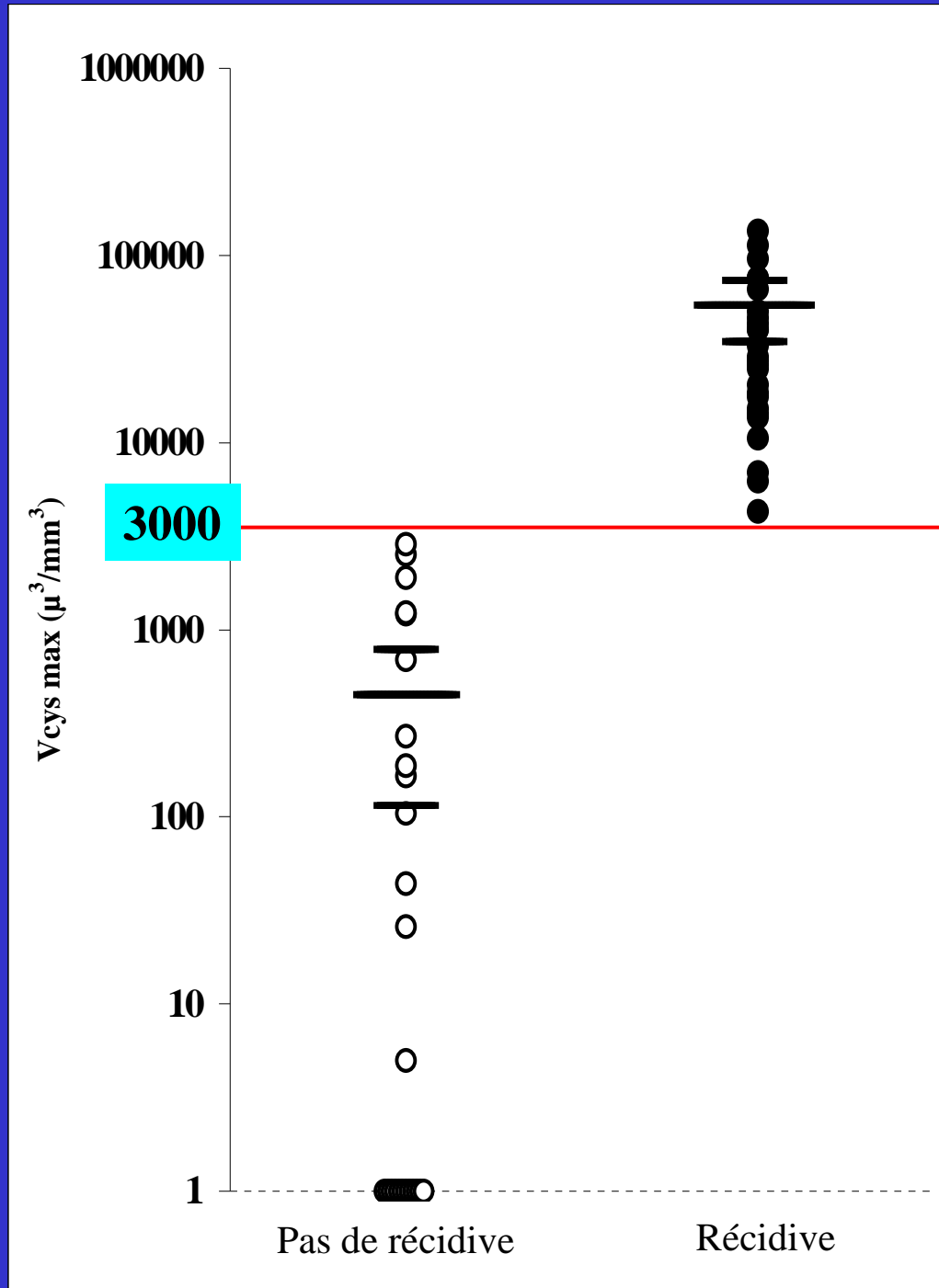
33 patients non récidivants

Vcys moyen

233  $\mu^3/\text{mm}^3$

Valeur maximale du Vcys max:

2857  $\mu^3/\text{mm}^3$



## Vcys max

24 patients  
=> 27 récides

Vcys moyen:

8173  $\mu^3/\text{mm}^3$

Valeur minimale du Vcys max:

4284  $\mu^3/\text{mm}^3$

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie (1/3)

Tableau récapitulatif

Nature des cristaux	Cristallurie	Pathologie/anomalie associée
Weddellite	Présence	Peu significative, sauf chez lithiasique: hypercalciurie de concentration
	Faciès dodécaédrique	Hypercalciurie majeure
	Taille >35 $\mu$	Hypercalciurie + hyperoxalurie +/- hypocitraturie Risque majeur de lithiase
Whewellite	Présence	Hyperoxalurie de débit ou de concentration
	Nombre > 200/mm <sup>3</sup>	Hyperoxalurie massive
	Faciès en navettes	Intox éthylène glyciol
	VCG > 1000 $\mu^3$ /mm <sup>3</sup>	Chez le THR, risque d'altération du greffon par cristallisation intratubulaire

**Quatrième partie :**  
critères d'interprétation d'une cristallurie (2/3)

<b>Nature des cristaux</b>	<b>Cristallurie</b>	<b>Pathologie/anomalie associée</b>
Brushite	Présence	Hypercalciurie + hyperphosphaturie +/- hypocitraturie
	Nombre cristaux > 500/mm <sup>3</sup>	Hyperparathyroïdie primaire
	Nucléation hétérogène avec weddellite	Risque majeur de lithiase calcique
Carbapatite	Présence	Pas de signification clinique
	Précipitation abondante	Acidose tubulaire, tt alcalinisant, infection urinaire
Struvite	Présence	Infections à germes uréasiques
Urate acide d'ammonium	Si pH > 7,0	Hyperuricurie + infections à germes uréasiques
	Si pH < 7,0	Hyperuricuries + diarrhées chroniques + carence phosphorée, maladie des laxatifs, anorexiques
Acide urique dihydraté ou anhydre	Si pH < 5,3	Risque de lithiase par hyperacidité, syndrome métabolique
	Si pH > 5,3	Hyperuricurie
Urates amorphes complexes	Précipitation abondante	Hyperuricurie

Quatrième partie :  
critères d'interprétation d'une cristallurie (3/3)

<b>Nature des cristaux</b>	<b>Cristallurie</b>	<b>Pathologie/anomalie associée</b>
Cystine	Présence	Cystinurie congénitale
	VCG > 3000 $\mu^3/\text{mm}^3$	Risque majeur de récurrence lithiasique
2,8 dihydroxyadénine	Présence	Déficit en adénine phosphoribosyltransférase
Médicaments	Cristaux en aiguilles, en baguettes, en lamelles agrégées de grande dimensions	Risque d'IRA ou de lithiase

# L'analyse morpho-constitutionnelle des lithiases urinaires

## Analyse morpho-constitutionnelle

- La lithiase :
  - est le témoin des désordres biochimiques lithogènes responsables de sa formation ;
  - est une source d'informations sur
    - les conditions d'apparition du noyau
    - les facteurs de croissance (couches profondes, moyennes et superficielles);
    - l'activité récente (surface).

## Analyse morpho-constitutionnelle

- Caractéristiques d'une lithiase
  - Composition chimique
  - Composition cristalline
  - Approche semi-quantitative
    - Proportion relative des constituants
    - Taux de carbonatation des phosphates calciques
  - Localisation des constituants
- Méthodes d'étude
  - ( Méthodes chimiques (pm))
  - Méthodes physiques
    - Analyse optique
    - Analyse en SIR
- Classification morpho-constitutionnelle

# Analyse morpho-constitutionnelle – caractéristiques d'une lithiase

- Composition chimique : oxalate de calcium, acide urique, urate d'ammonium, urate de sodium, phosphates de calcium, carbonates de calcium, phosphate ammoniacomagnésien, cystine, protéines, ...
- Composition cristalline : la présence d'une espèce cristalline est, dans la majorité des cas, attachée à des environnements biochimiques et à des facteurs de risque particuliers :
  - elle oriente vers une étiologie plus sélective que la simple composition chimique.
- Approche semi-quantitative :
  - proportion relative des constituants : 80% oxalate de calcium : hyperoxalurie, hypercalciurie;  
80% phosphate de calcium : troubles de l'acidification, hyperphosphaturie, hypercalciurie, infection;
  - taux de carbonatation des phosphates calciques : ils incorporent une proportion variable d'ions carbonate, qui dépend de la teneur en CO<sub>2</sub> du milieu. L'uréolyse induite par une infection à germes uréasiques libère du CO<sub>2</sub>;  
un taux de carbonatation des phosphates > 15 % doit être considéré comme témoignage d'une infection.
- Localisation des constituants
  - l'étude séquentielle de la surface au noyau renseigne sur la stabilité ou sur l'évolutivité de la pathologie lithiasique.

## Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

- ( Méthodes chimiques (pm))
- Méthodes physiques
  - Analyse optique de la structure morphologique
    - caractéristiques superficielles et internes de la lithiase;
    - choix des zones qui feront l'objet de l'étude en SIR
  - Analyse en SIR : identification moléculaire et cristalline

## Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

- Comparaison méthode chimique (Ch) / SIR – 194 échantillons

TFE 2006/2007 - Melle Bertrand - HECE

- 25 éch : Ch indique 2 substances en plus que SIR
- 60 éch : Ch indique 1 substance en plus que SIR
- 4 éch : SIR indique une substance en plus que Ch  
(1 C1 ; 1 C2 ; 2 carbapatite)
- 102 éch : Ch et SIR indiquent les mêmes substances

## Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

Comparaison méthode chimique (Ch) / SIR – 194 échantillons

### Oxalate de calcium

Ch \ SIR	+	-	Total
+	166 (85,5%)	19 (9,7%)	185 (95,2%)
-	1 (0,5%)	8 (4,2%)	9 (4,8%)
Total	167 (86,0%)	27 (13,9%)	194 (100%)

## Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

Comparaison méthode chimique (Ch) / SIR – 194 échantillons

### Acide urique

Ch \ SIR	+	-	Total
+	12 (6,2%)	4 (2,0%)	16 (8,2%)
-	0 (0,0%)	178 (91,7%)	178 (91,7%)
Total	12 (6,2%)	182 (93,8%)	194 (100%)

## Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

Comparaison méthode chimique (Ch) / SIR – 194 échantillons

### Phosphate de calcium

Ch \ SIR	+	-	Total
+	87 (44,8%)	24 (12,3%)	111 (57,1%)
-	7 (3,6%)	76 (39,1%)	83 (42,7%)
Total	94 (48,4%)	100 (51,4%)	194 (100%)

# Analyse morpho-constitutionnelle – méthodes d'étude

Comparaison méthode chimique (Ch) / SIR – 194 échantillons

## Cystine

Ch \ SIR	+	-	Total
+	2 (1,0%)	1 (0,5%) <sub>oxal/carb</sub>	3 (1,5%)
-	0 (0,0%)	191(98,4%)	191 (98,4%)
Total	2 (1,0%)	192 (98,9%)	194 (100%)

## Analyse morpho-constitutionnelle – classification morpho-constitutionnelle

La synthèse des données morphologiques et de l'analyse constitutionnelle permet de classer la lithiase dans une catégorie étiopathogénique caractérisée par un facteur de risque lithogène dominant.

6 types et 22 sous-types

## Classification morpho-constitutionnelle et corrélations étiopathogéniques (1/4)

<i>Types</i>	<i>Sous-types</i>	<i>Composition usuelle</i>	<i>Principales orientations étiologiques</i>
I	Ia	Whewellite (C1)	Hyperoxalurie de concentration - Plaque de Randall (ombilication) - Maladie de Cacchi-Ricci
	Ib	Whewellite	Hyperoxalurie, +/- stase
	Ic	Whewellite	Hyperoxalurie primaire
	Id	Whewellite	Hyperoxalurie + lithiases multiples + confinement anatomique
	I actif	Whewellite	Hyperoxalurie absorptive
II	IIa	Weddellite (C2)	Hypercalciurie, quelqu'en soit la cause
	IIb	C2 + C1 par perte d'H <sub>2</sub> O ou cristallisation mixte	Hypercalciurie + hyperoxalurie modérée ou intermittente
	IIc	Weddellite	Hypercalciurie + confinement anatomique + stase + lithiase multiple

## Classification morpho-constitutionnelle et corrélations étiopathogéniques (2/4)

<i>Types</i>	<i>Sous-types</i>	<i>Composition usuelle</i>	<i>Principales orientations étiologiques</i>
III	IIIa	Acide urique anhydre (AU0)	Stase, hyperacidité urinaire, hyperphosphaturie
	IIIb	Acide urique dihydraté (AU2) et/ou AU0	Hyperuricurie, défaut d'ammoniogenèse rénale, hyperuricémie, syndromes myélo prolifératifs
	IIIc	Urates divers	Hyperuricurie + alcalinisation des urines (thérapeutique ou infectieuse) + excrétion cations excessive
	IIId	Urate acide d'ammonium	Malnutrition (carence phosphorée), + hyperuricémie + hyperammoniogenèse rénale ou urinaire (infectieuse ou nutritionnelle), perte digestive de bases (diarrhées chroniques, abus de laxatifs, anorexie)

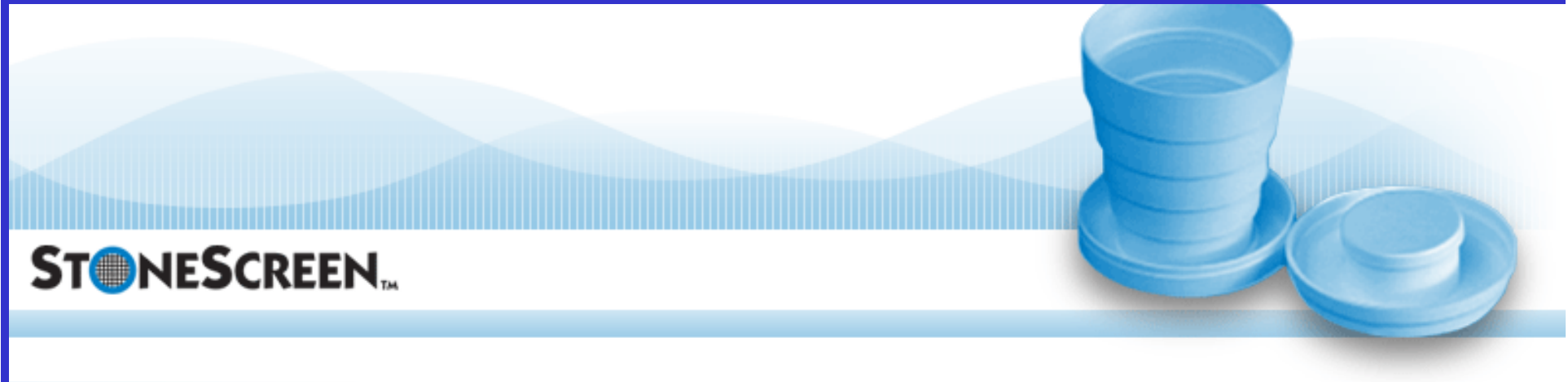
## Classification morpho-constitutionnelle et corrélations étiopathogéniques (3/4)

<i>Types</i>	<i>Sous-types</i>	<i>Composition usuelle</i>	<i>Principales orientations étiologiques</i>
IV	IVa1	Carbapatite (CA)	Hypercalciurie, trouble mineur de l'acidification, hyperparathyroïdie primaire
		CA + PACC	Infection urinaire
		CA + whitlockite	Infection urinaire à germes non uréasiques
		CA + struvite	Infection urinaire à germes uréasiques
	IVa2	Carbapatite	Acidose tubulaire d'Albright, syndrome de Gougerot-Sjögren
	IVb	CA + struvite	Infection urinaire à germes uréasiques
	IVc	Struvite (phosphate ammoniacomagnésien hexahydraté)	Infection urinaire à germes uréasiques
	IVd	Brushite (phosphate acide de calcium dihydraté)	Hypercalciurie +/- hyperphosphaturie, hyperparathyroïdie primaire

## Classification morpho-constitutionnelle et corrélations étiopathogéniques (4/4)

<i>Types</i>	<i>Sous-types</i>	<i>Composition usuelle</i>	<i>Principales orientations étiologiques</i>
V	Va	Cystine	Cystinurie congénitale
	Vb	Cystine + carbapatite	Cystinurie + alcalinisation thérapeutique mal adaptée
VI	VI a	Protéines	Pyélonéphrites chroniques
	VI b	Protéines + composé métabolique ou iatrogène	Protéinurie transitoire ou chronique, hématurie, lithiases médicamenteuses
		Protéines + carbapatite + struvite	Infection de l'arbre urinaire à germes uréasiques ou non
	VI c	Protéines	Insuffisance rénale terminale, dialyse chronique + supplémentation en calcium et vitamine D

# Analyse morfo-constitutionnelle



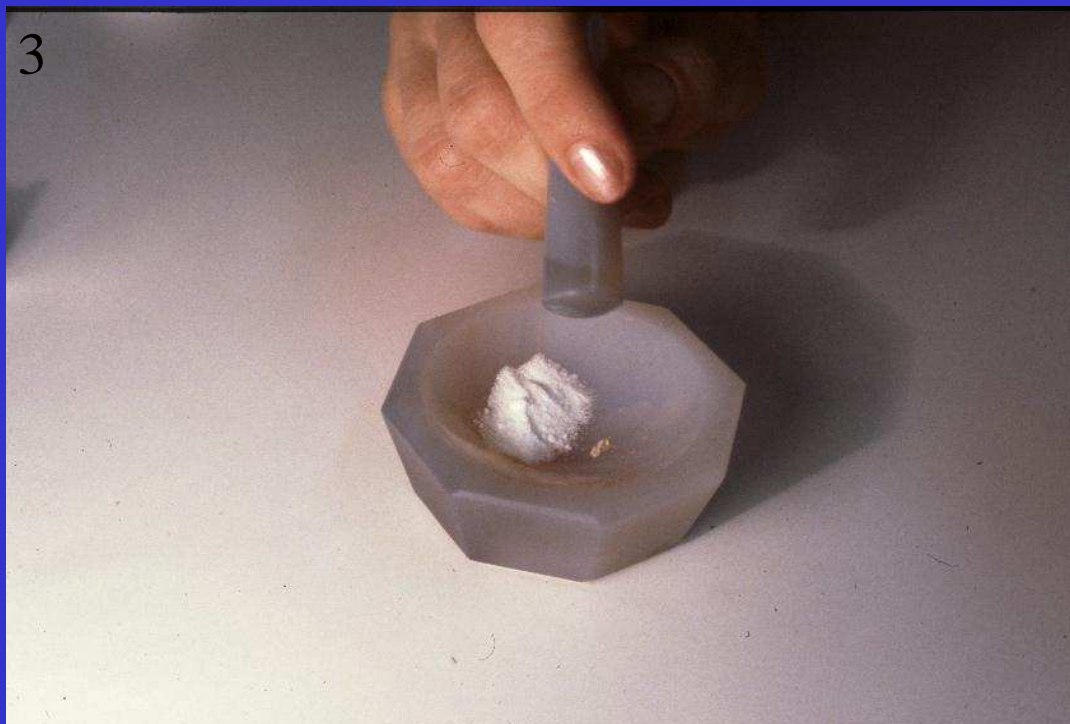
## Analyse morpho-constitutionnelle – classification morpho-constitutionnelle

- Critères analytiques à considérer, devant figurer sur le compte-rendu :
  - Type morphologique
  - Composition infrarouge qualitative, semi-quantitative, quantitative
  - Localisation des constituants (surface; section couches superficielles, moyennes, profondes; noyau)
  - Particularités spectrales (% de carbonatation) ou morphologiques (plaque de Randall, faces d'accrolement, ...)

## Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge



## Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge



## Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge



# Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge



# Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge



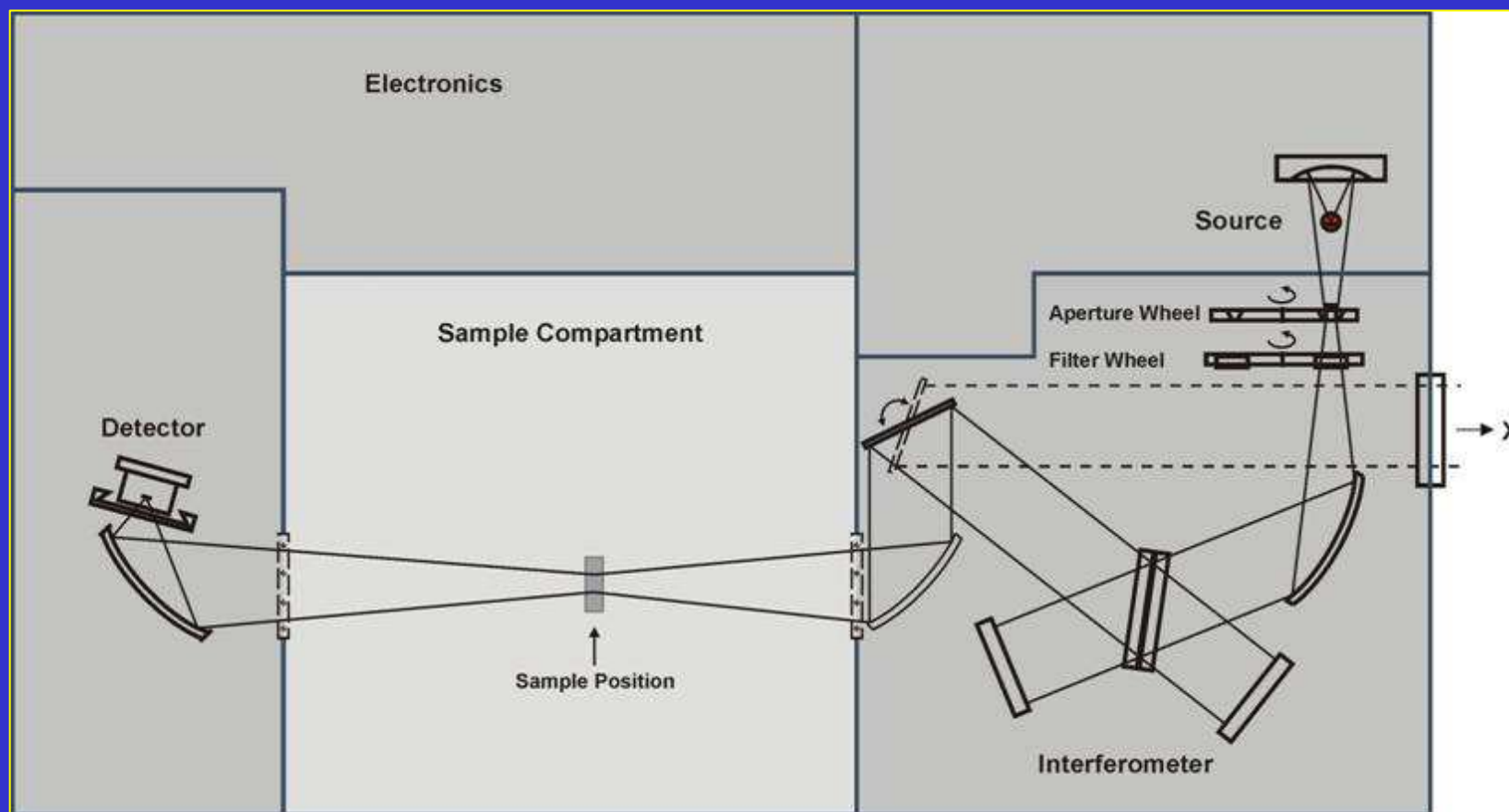
# Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge

Spectrophotomètre  
infrarouge



# Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge

Les vibrations infrarouge émises par la **source** sont dirigées vers un **interféromètre**, qui module le signal. Le signal passe dans le **compartiment échantillon**, et est ensuite focalisé sur le **détecteur**. Le signal mesuré par le détecteur est appelé **interférogramme**.



# Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge

## The Fourier Transform

Data acquisition results in a digitized **interferogram**,  $I(x)$ , which is converted into a **spectrum** by means of the mathematical operation called a **Fourier Transform (FT)**.

The general equation for the Fourier Transform is applicable to a continuous signal. If the signal (interferogram) is digitized, however, and consists of  $N$  discrete, equidistant points, then the discrete version of the FT (DFT) must be used:

$$S(k \cdot \Delta) = \sum I(n \cdot \Delta x) \cdot \exp(i2\pi k \cdot n/N)$$

The continuous variables  $x$  and  $\lambda$  have been replaced with  $n \cdot \Delta x$  and  $k \cdot \Delta$ , representing the  $n$  discrete interferogram points and the  $k$  discrete spectrum points. The fact that we now have a discrete, rather than continuous, function, and that it is only calculated for a limited range of  $n$  (i.e. the measured interferogram has a finite length) leads to important effects known as the picket-fence effect and leakage.



## Analyse morpho-constitutionnelle – la spectrophotométrie infrarouge

- Les molécules excitées par le faisceau infrarouge subissent deux types de mouvements :
  - vibrations
    - valence symétrique
    - valence asymétrique
  - déformations
    - dans le plan
    - hors du plan
    - balancement
    - torsion
    - va et vient

# DIFFERENTS TYPES DE VIBRATIONS INFRAROUGES POUR UN GROUPEMENT FONCTIONNEL OU UNE MOLECULE DONNEE



V. sym.



V. asym.



D. cisail.(d.p.)



D. va et vient (h.p.)



D. torsion (h.p.)

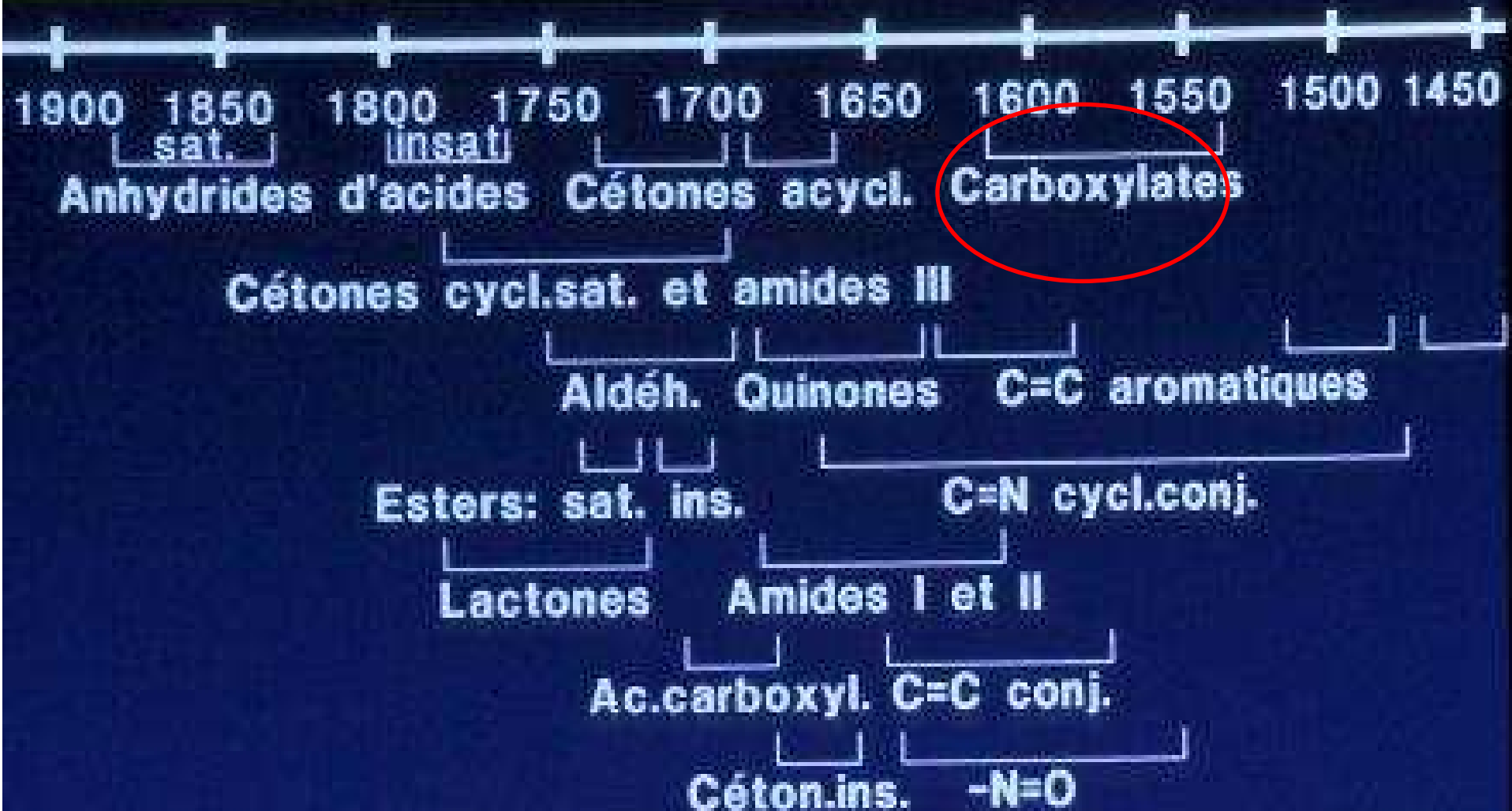


D. balanc.(d.p.)

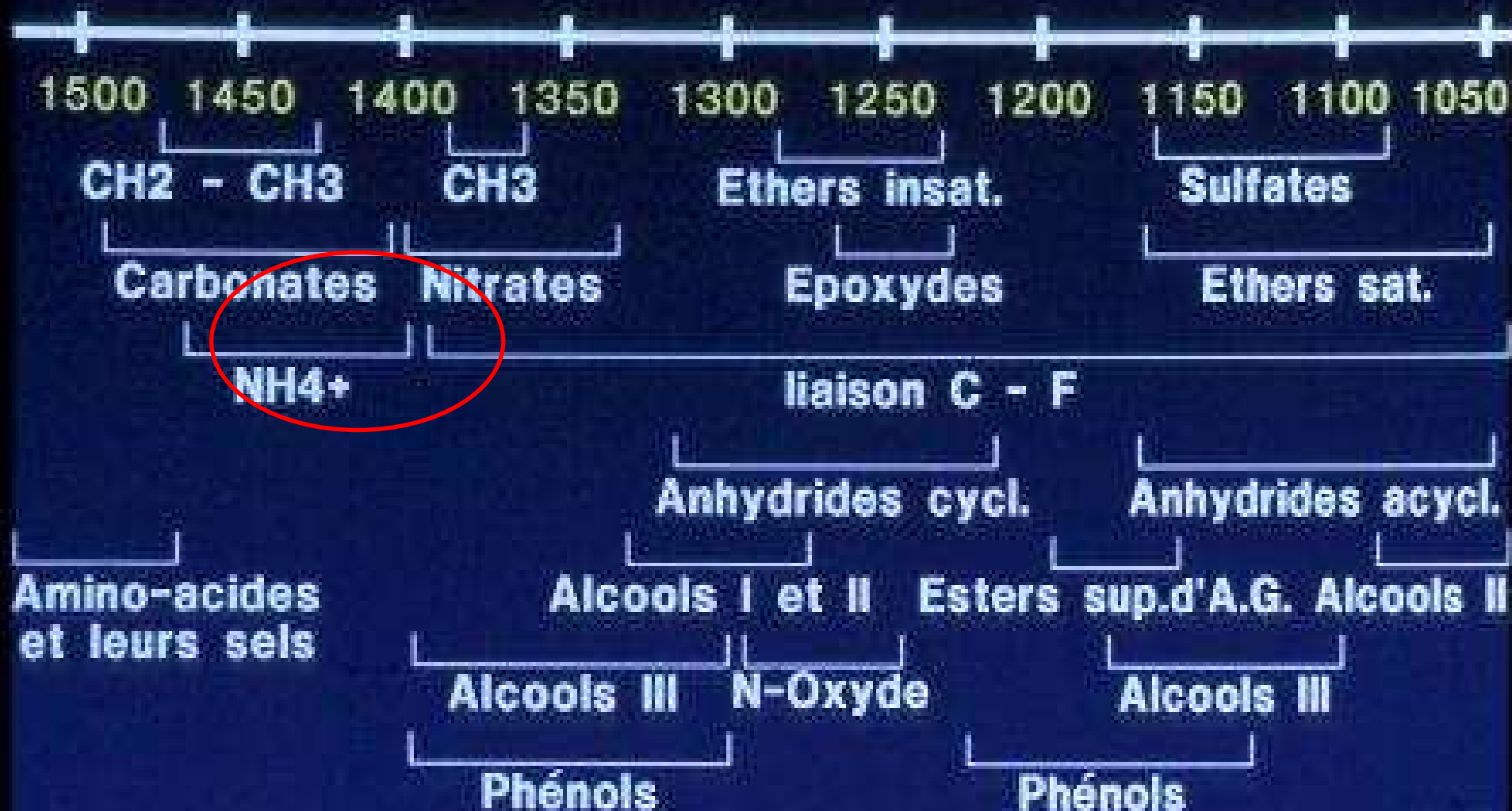
# PRINCIPALES VIBRATIONS INFRAROUGES (1)



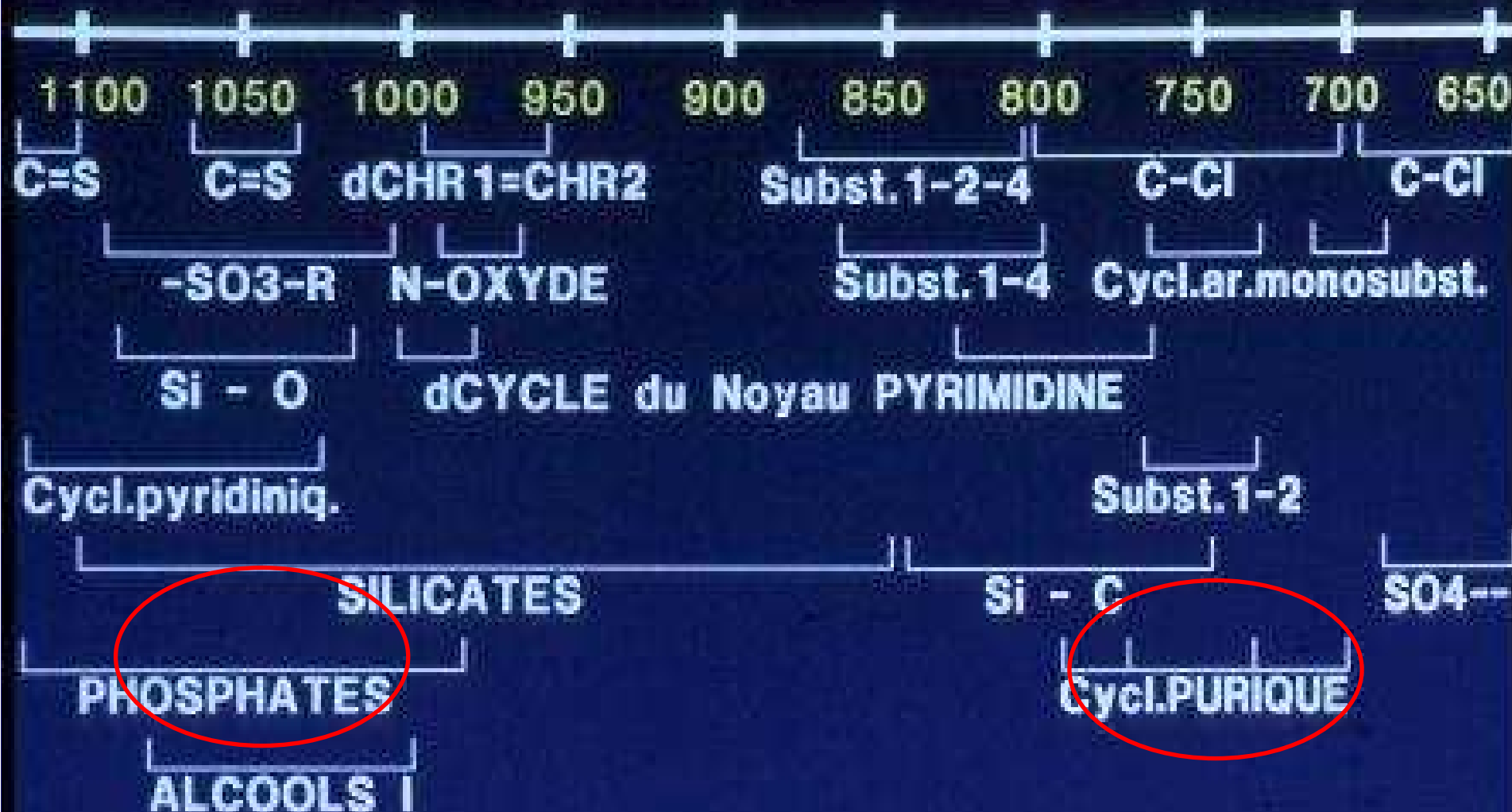
## PRINCIPALES VIBRATIONS INFRAROUGES (2)



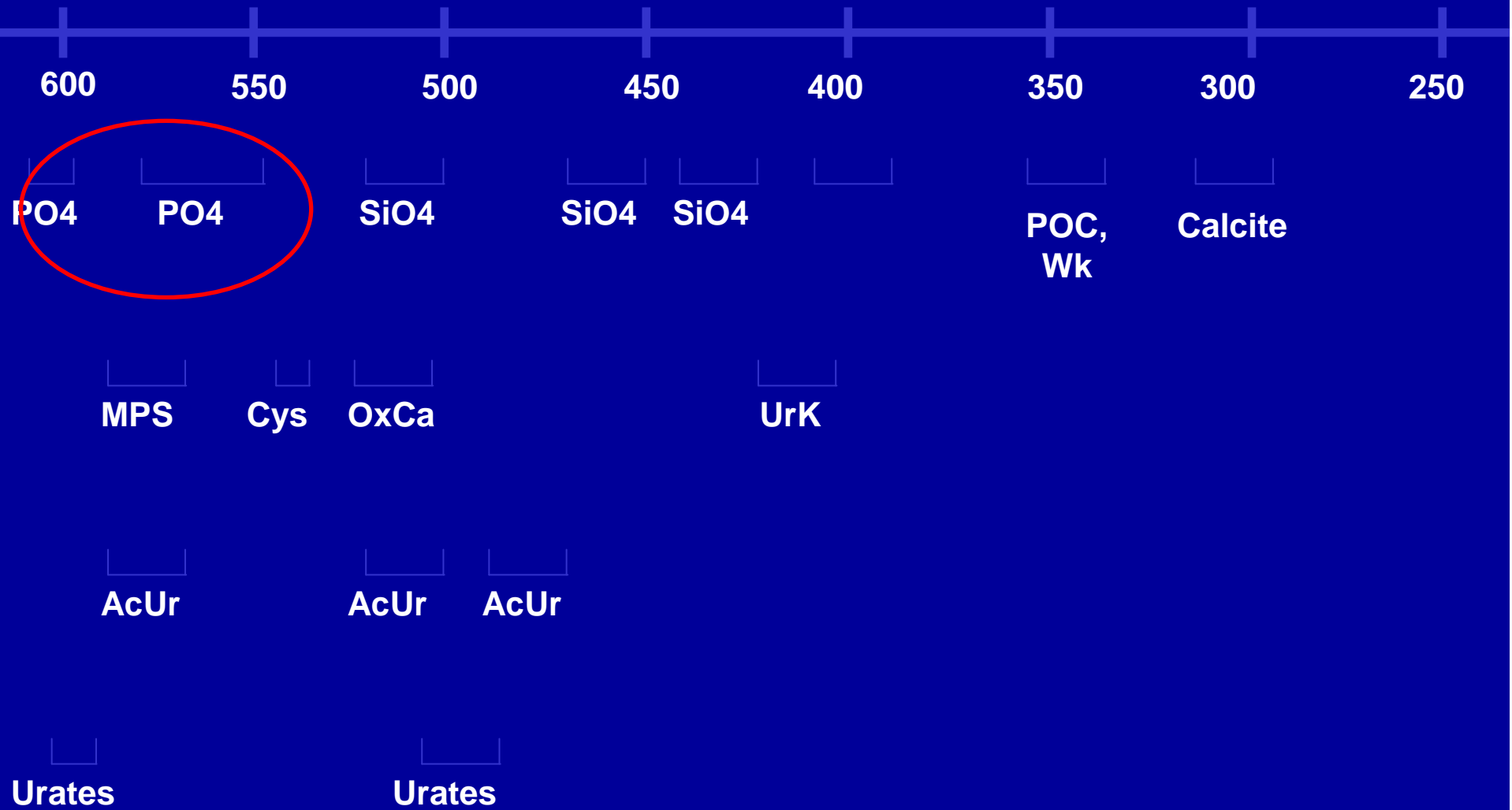
## PRINCIPALES VIBRATIONS INFRAROUGES (3)



## PRINCIPALES VIBRATIONS INFRAROUGES (4)



## Principales vibrations infrarouges



## Analyse morpho-constitutionnelle



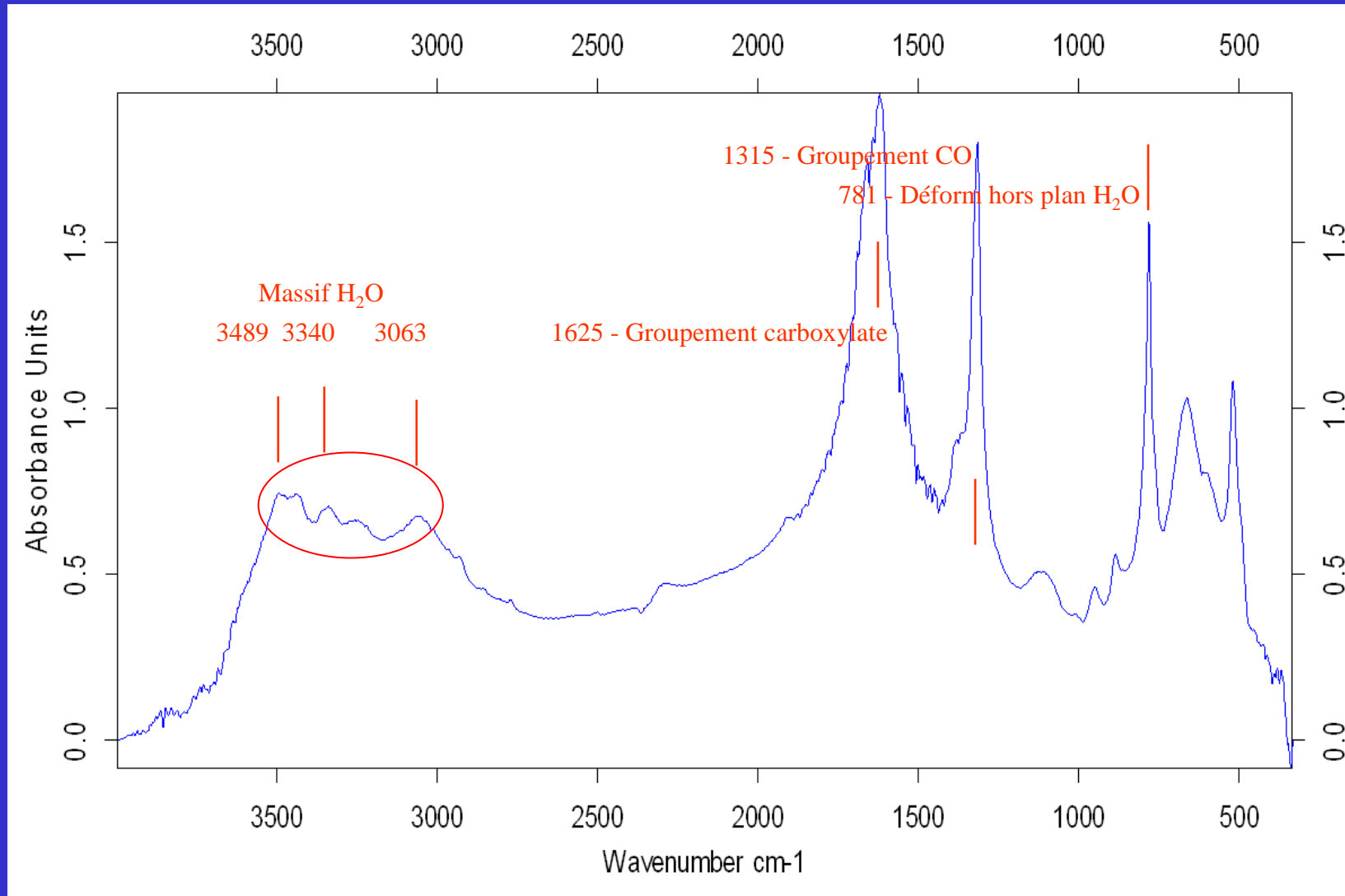
Surface mamelonnée ou lisse,  
brun à brun foncé,  
ombilication papillaire fréquente,  
voile grisâtre



Section concentrique,  
cristallisation radiale  
brun foncé.  
Noyau : point de convergence

Lithiase oxalique de type morphologique Ia, oxalo dépendante

# SIR - Whewellite



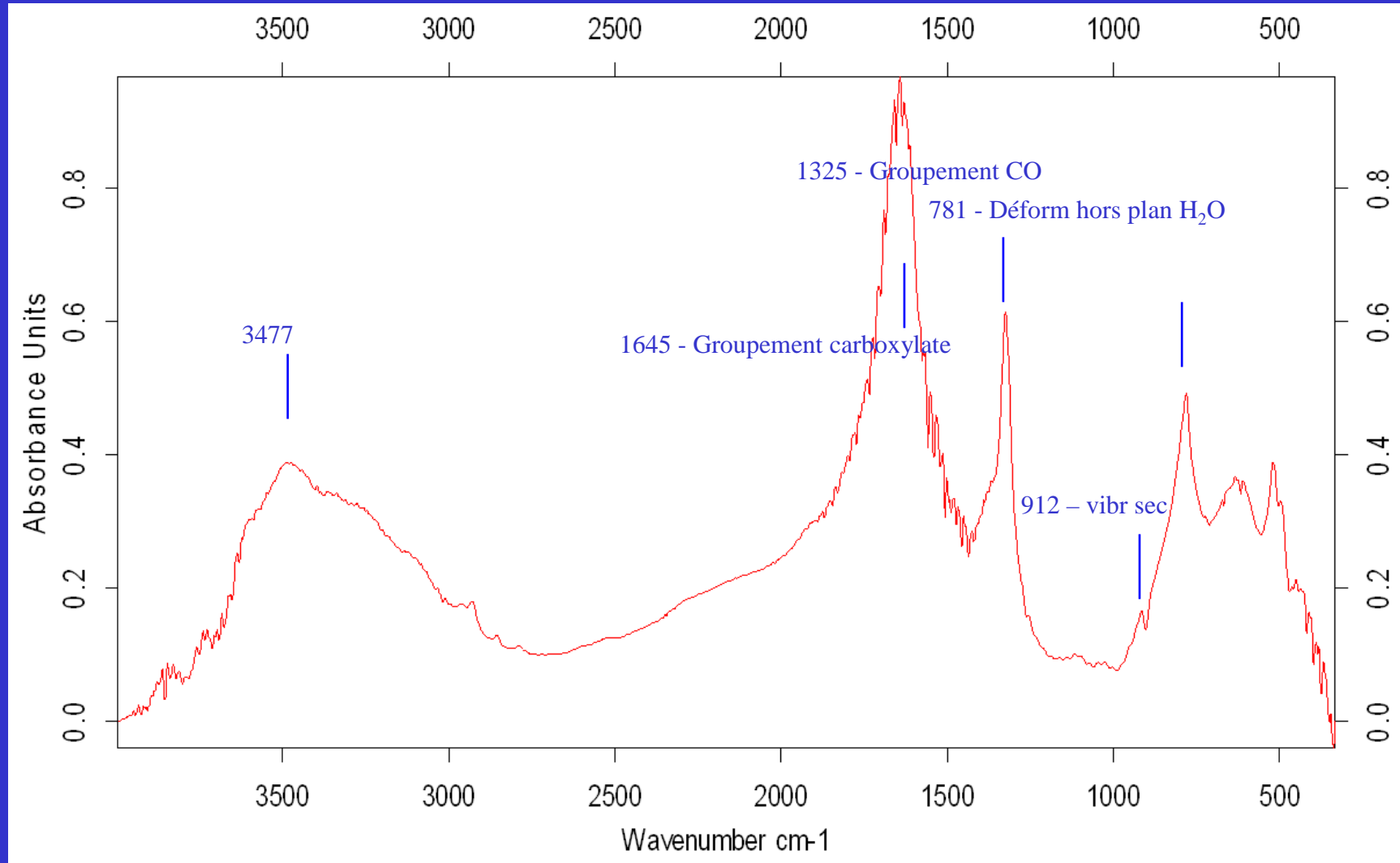
## Analyse morpho-constitutionnelle



Surface spiculée, enchevêtrement  
de cristaux quadratiques aux angles  
et arêtes vifs, brun/jaune/clair

Lithiase oxalique de type morphologique IIa, calcium dépendante

# SIR - Weddellite



# Analyse morpho-constitutionnelle

## Compte-rendu d'analyse morphologique et infrarouge de calcul urinaire

N° labo : 08-113 159  
Réf ext : NI11 0075

NOM et prénom : ABC 123  
DDN : 24 06 1947  
Prescripteur : Dr TIMMERMANS Luc  
Copie : Laboratoire du Centre Hospitalier TUBIZE-NIVELLES (site NIVELLES) ; rue Samiette 1, 1400 Nivelles

Date : 10 03 2008

- Analyse morphologique

Origine, forme, dimensions, poids : 15 fragments, 26 mg

Surface : beige, enchevêtrement de cristaux quadratiques aux arêtes et angles vifs

Dureté : dure et friable

Section : beige, cristalline

Noyau : beige, cristallin

- Typage morphologique

Type superficiel : IIa

Type de la section :

Couches périphériques : IIa  
Couches moyennes : IIa  
Couches profondes : IIa

Type du noyau : IIa

- Analyse par spectrophotométrie infrarouge

Couches périphériques : oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

Couches moyennes : oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

Couches profondes : oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

Noyau / masse centrale : oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

Composition quantitative globale : oxalate de calcium dihydraté (weddellite)

### Conclusion

Lithiase de structure oxalique, calcium dépendante.

### Facteurs favorisants habituels dans ce type de calcul

IIa - Hypercalciuries de débit ou de concentration, rénales ou absorptives.

## Analyse morpho-constitutionnelle

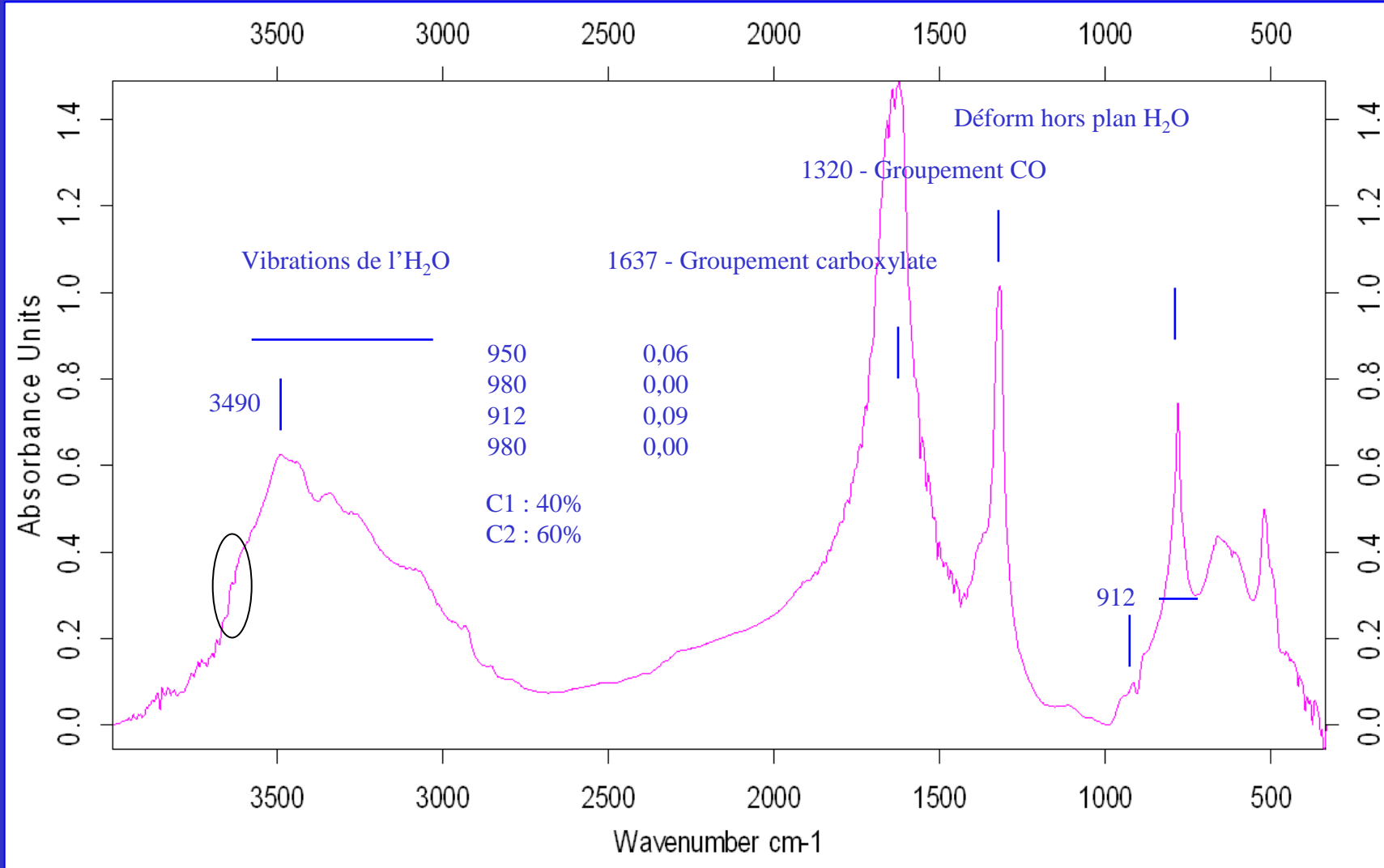


Surface spiculée, enchevêtrement de cristaux quadratiques aux angles et arêtes vifs, brun/jaune/clair

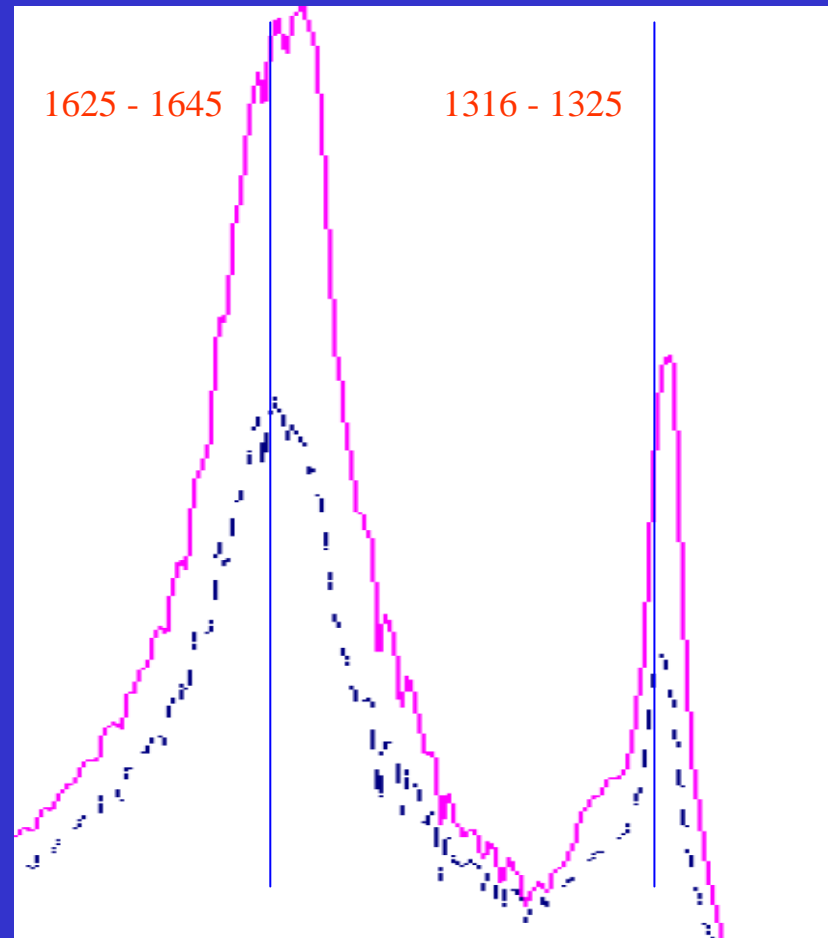
Surface mamelonnée et rugueuse, mamelons +/- creux, brun à brun clair.

Lithiase oxalique de type morphologique Ib et IIa

# SIR - Mélange de C1 et C2



## SIR - C1 et C2 (zoom)



## Analyse morpho-constitutionnelle



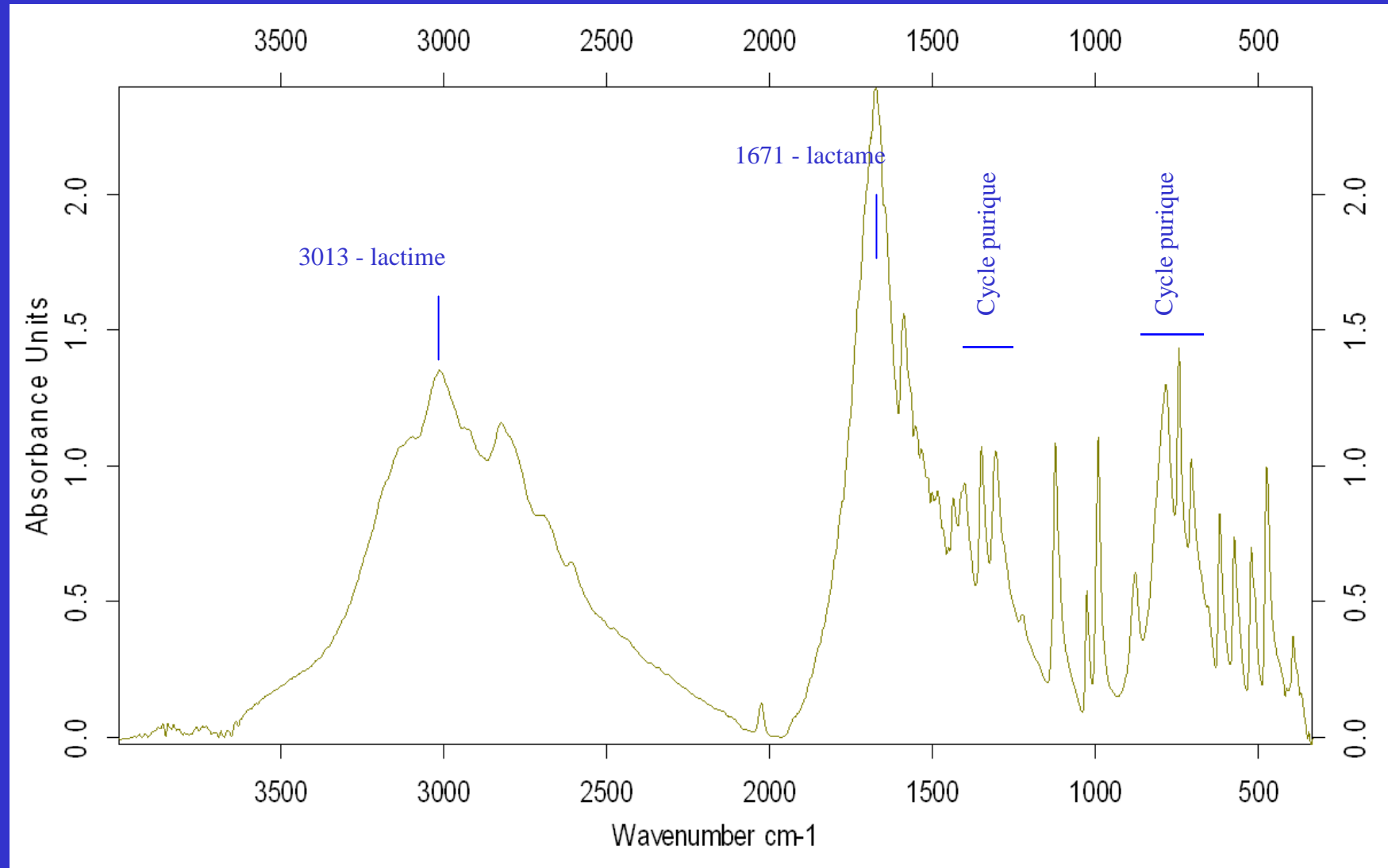
Surface lisse, finement rugueuse,  
homogène.  
Couleur homogène, beige/jaune/orange.



Section concentrique à cristallisation  
radiale, orangée

### Lithiase urique de type morphologique IIIa

# SIR - Acide urique anhydre



## Analyse morpho-constitutionnelle



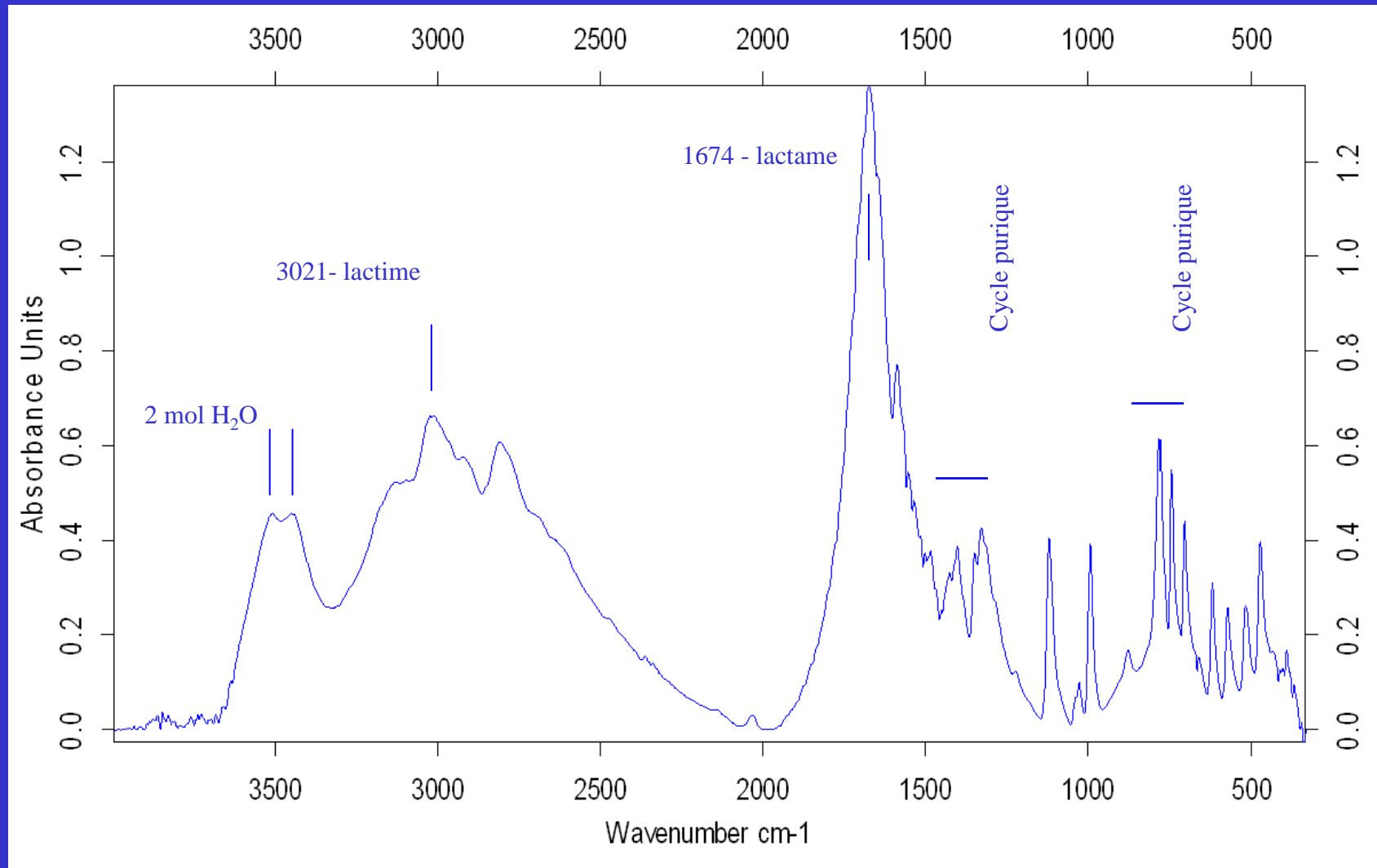
Surface hétérogène, bosselée, rugueuse.  
Couleur beige/ôcre/orangée/brun-rouille



Section inorganisée, poreuse, lacunaire,  
avec ébauche de concentricité diffuse en  
périphérie.  
Couleur orangée.

Lithiase urique de type morphologique IIIb

# SIR - Acide urique dihydraté



## Analyse morfo-constitutionnelle



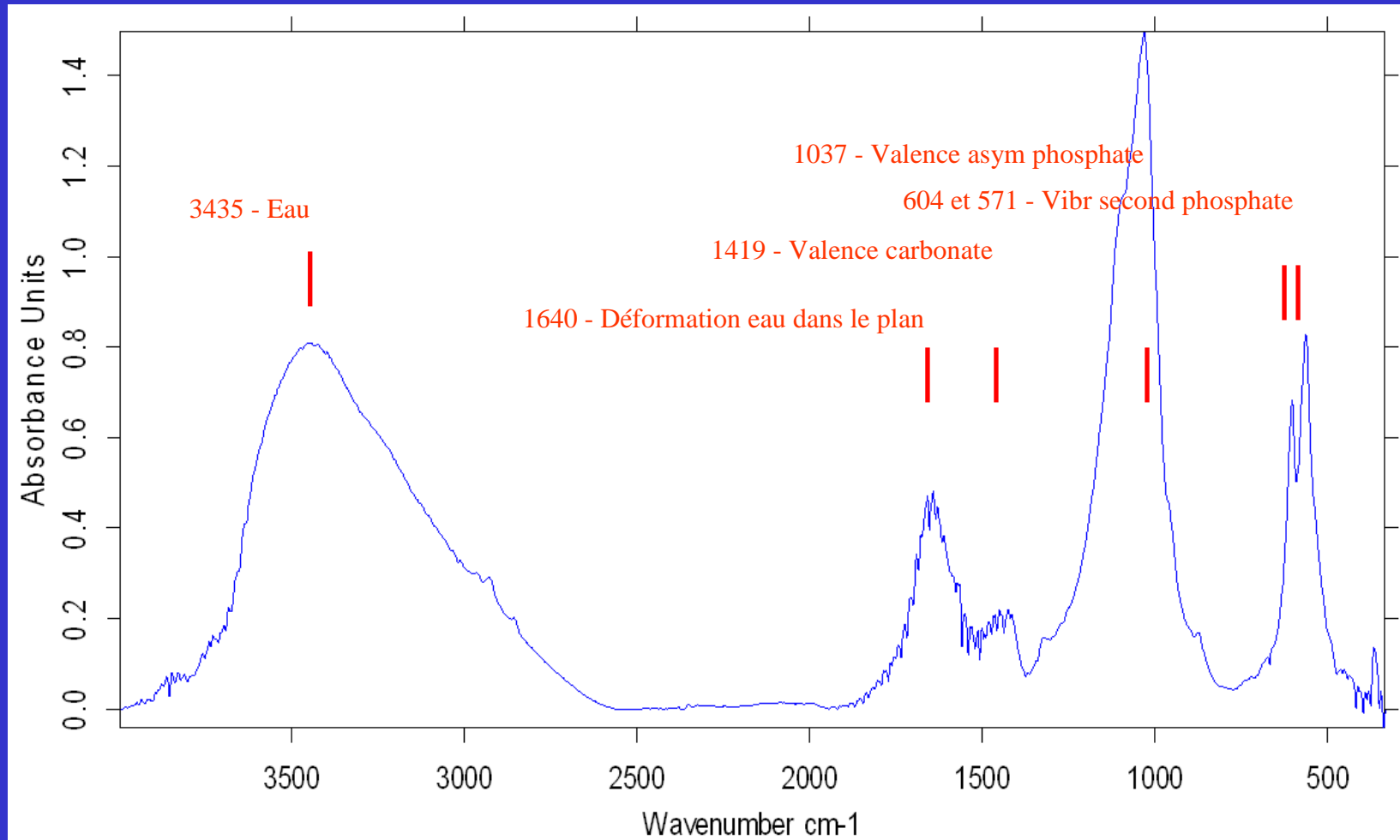
Surface homogène, finement rugueuse,  
ou légèrement bosselée.  
Couleur homogène beige ou brun/jaune  
clair.



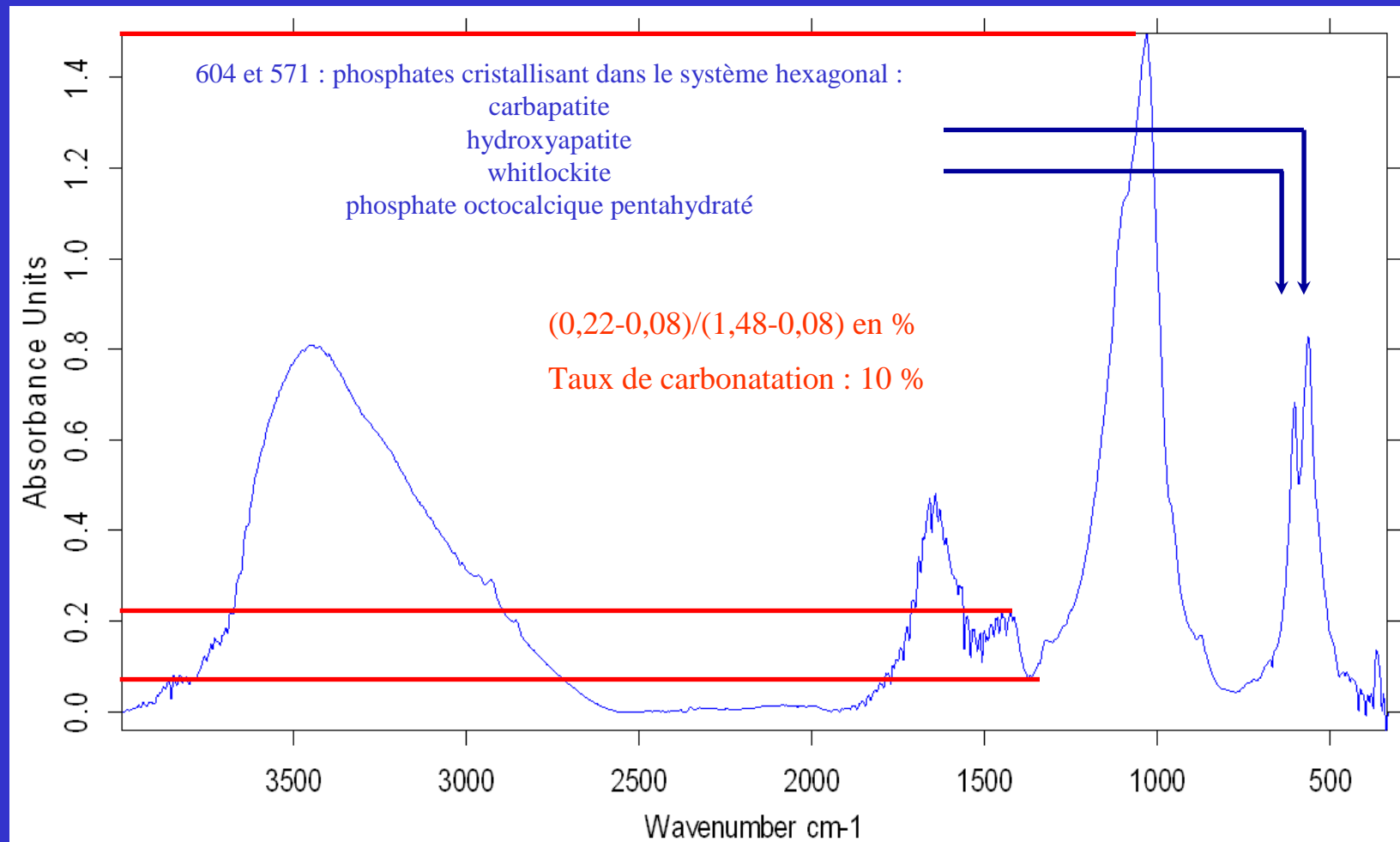
Section concentrique diffuse, beige,  
microscritalline

### Lithiase phosphatique de type IVa1

## SIR - Carbapatite



## SIR - Carbapatite – Taux de carbonatation



## Analyse morpho-constitutionnelle



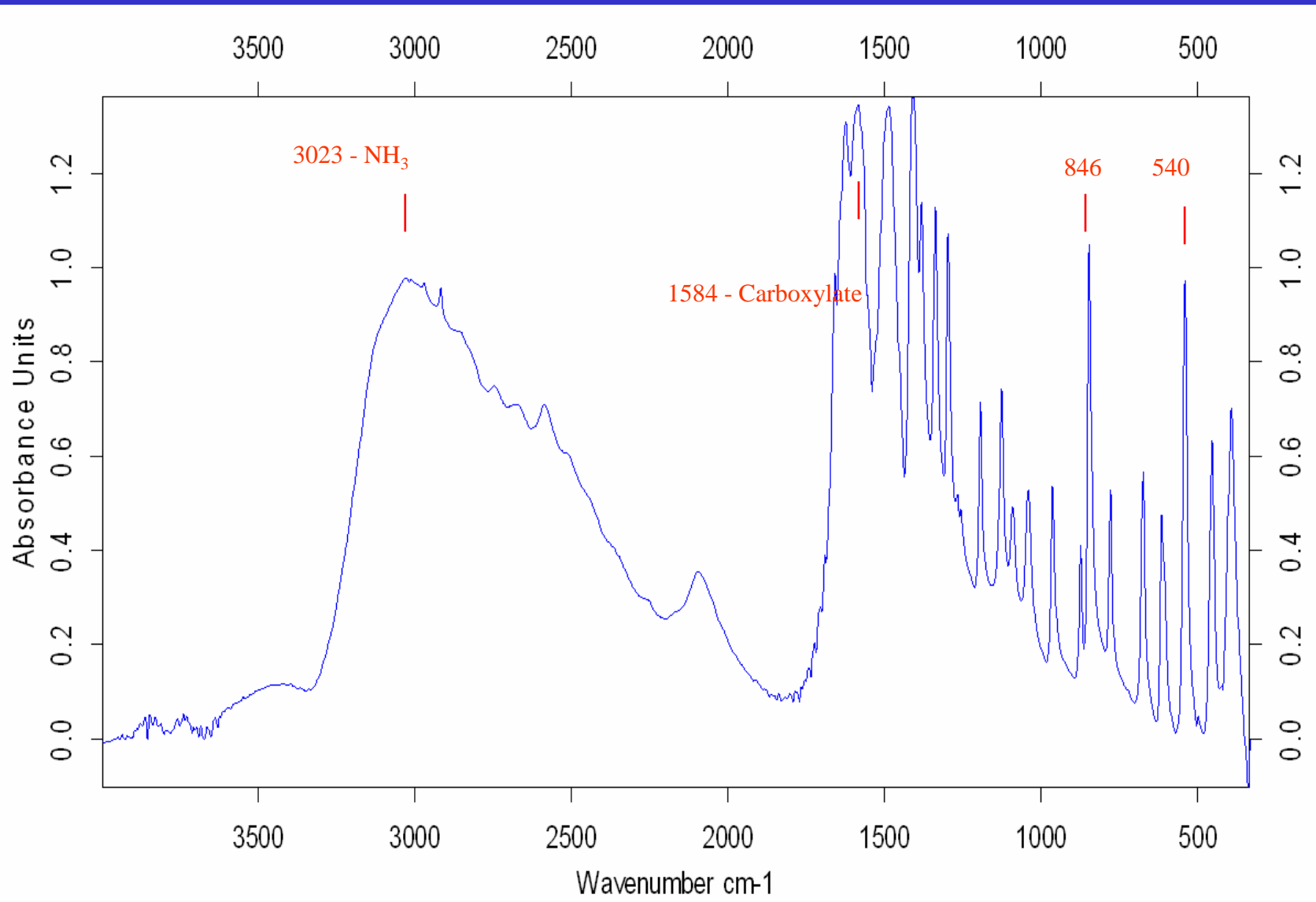
Surface homogène, bosselée ou rugueuse, d'aspect cireux.  
Couleur homogène, brun/jaune clair



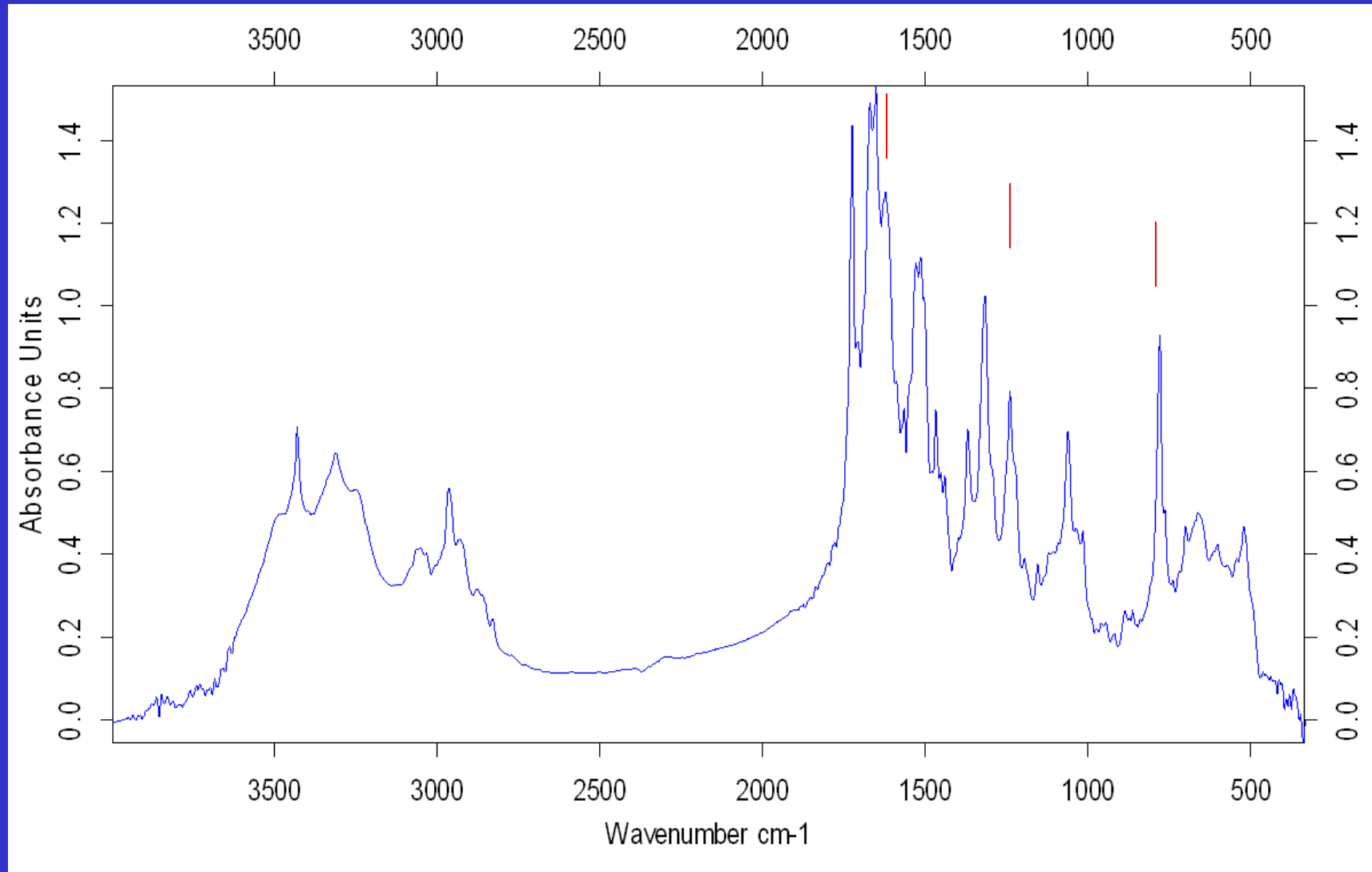
Section radiale diffuse ou inorganisée,  
brun/jaune clair

### Lithiase cystinique de type Va

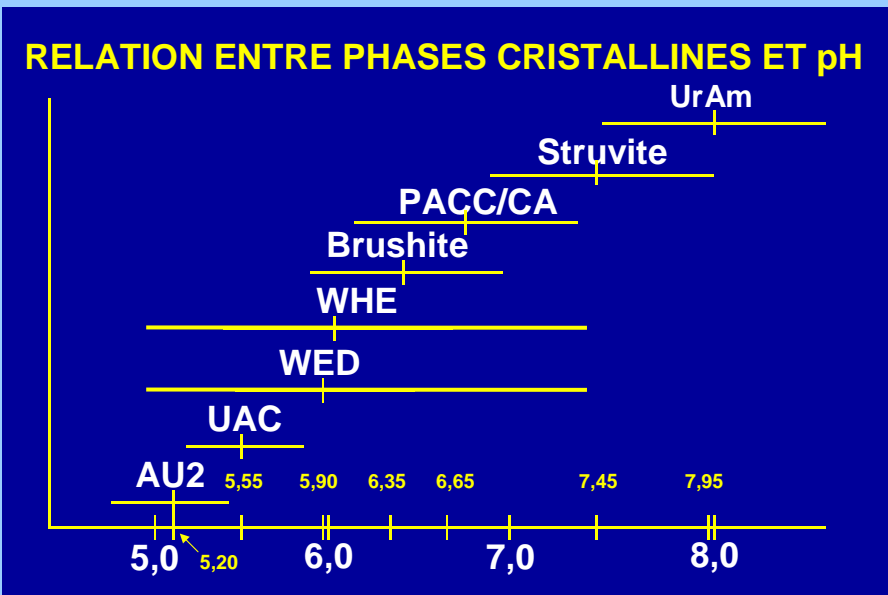
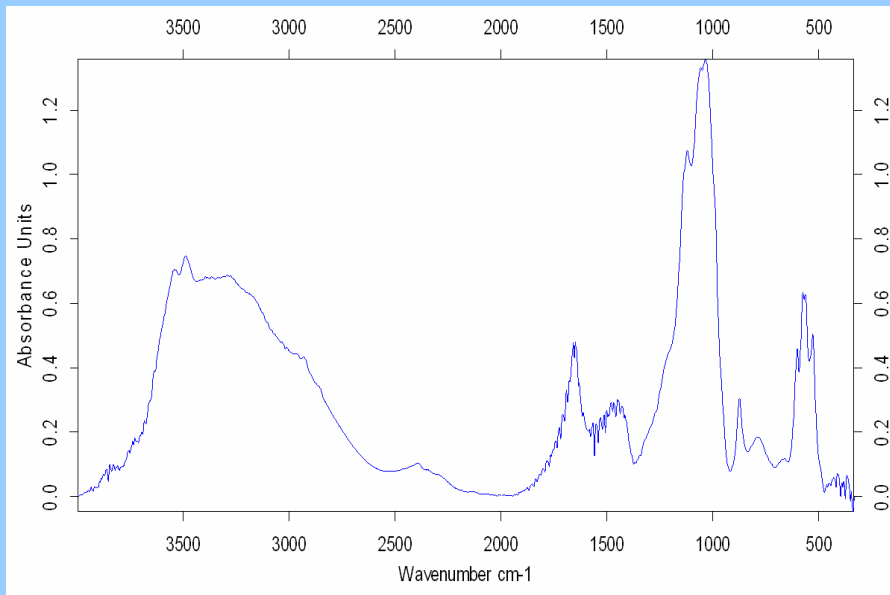
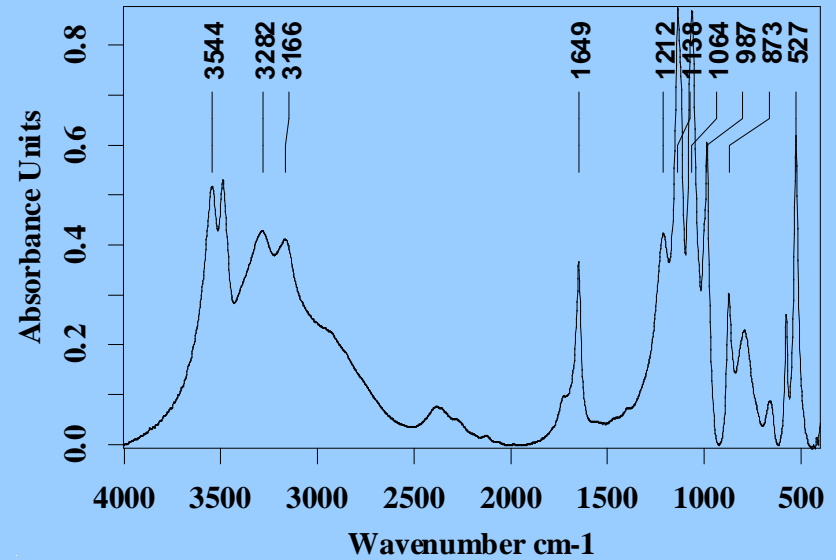
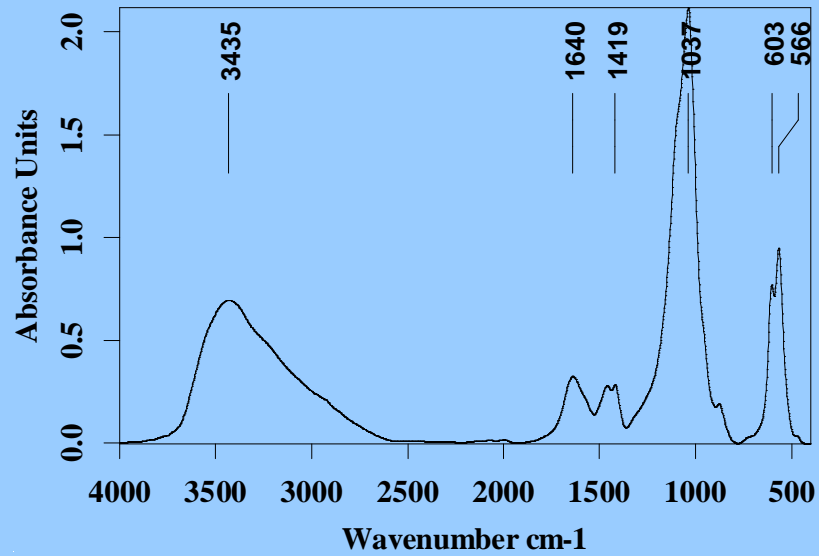
# SIR - Cystine



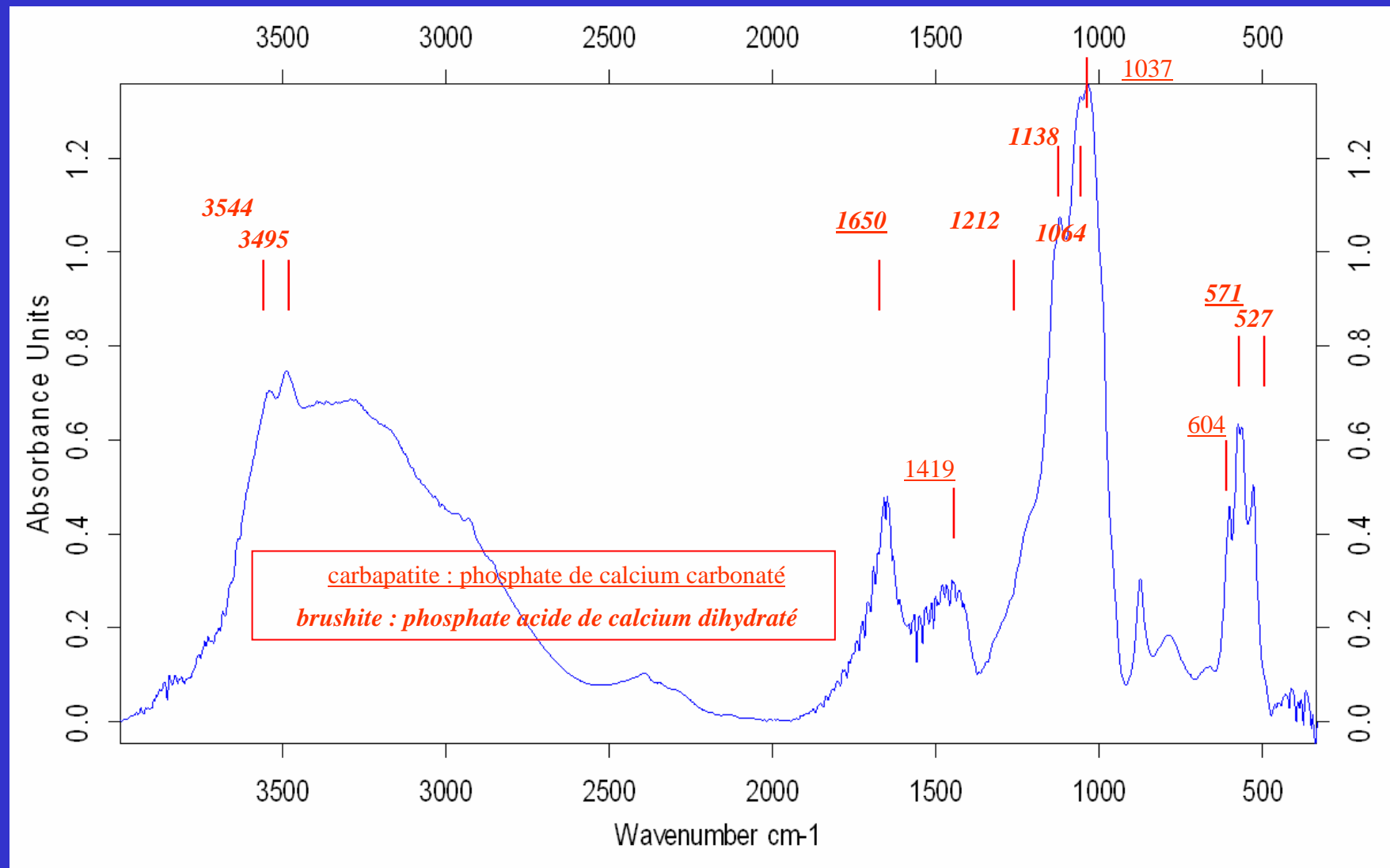
# SIR - Atazanavir et whewellite



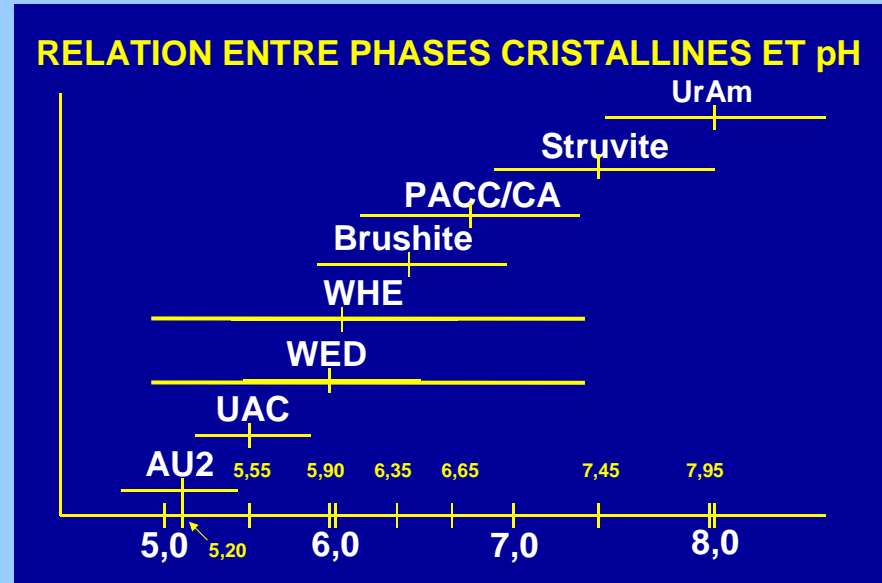
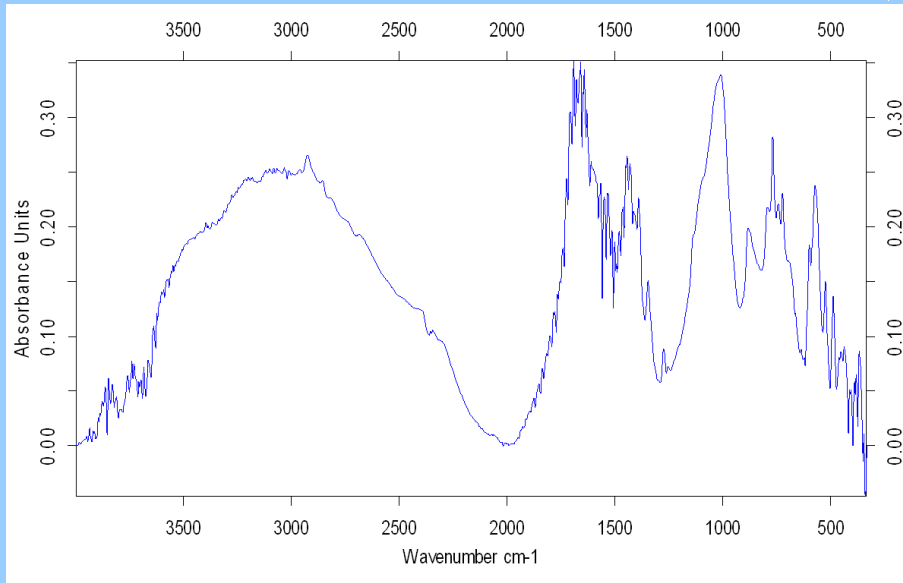
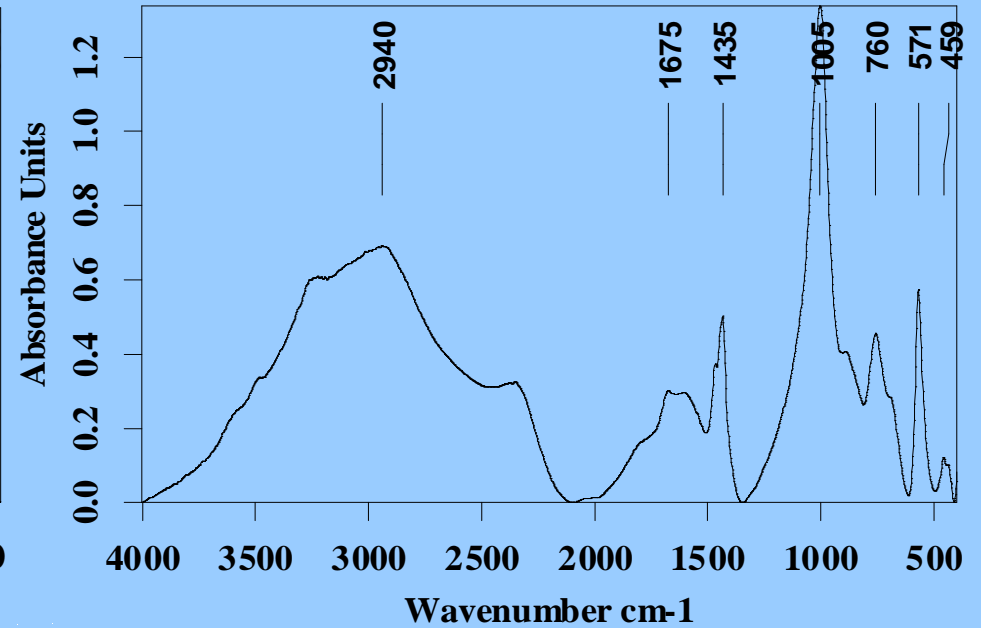
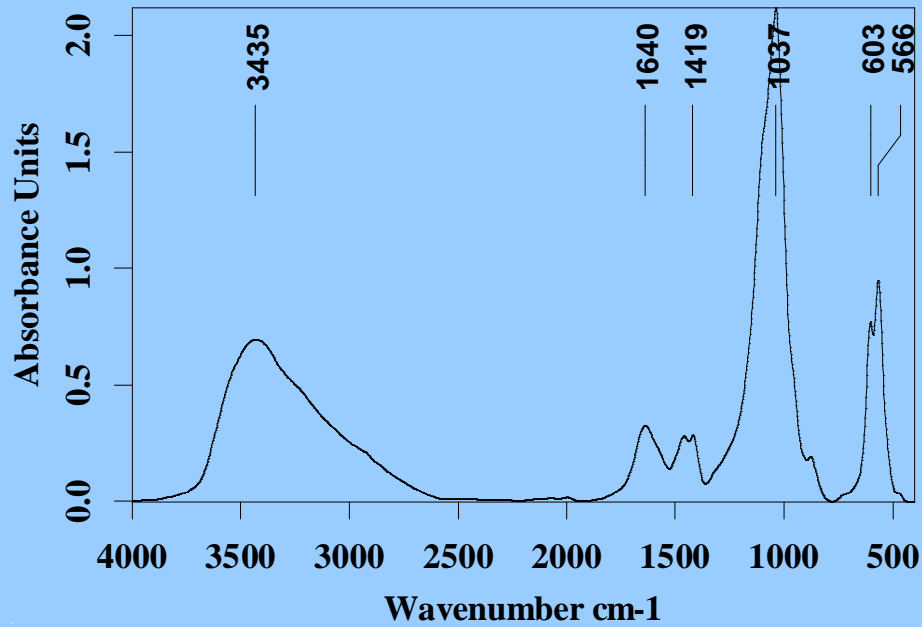
# SIR – Carbapatite et brushite



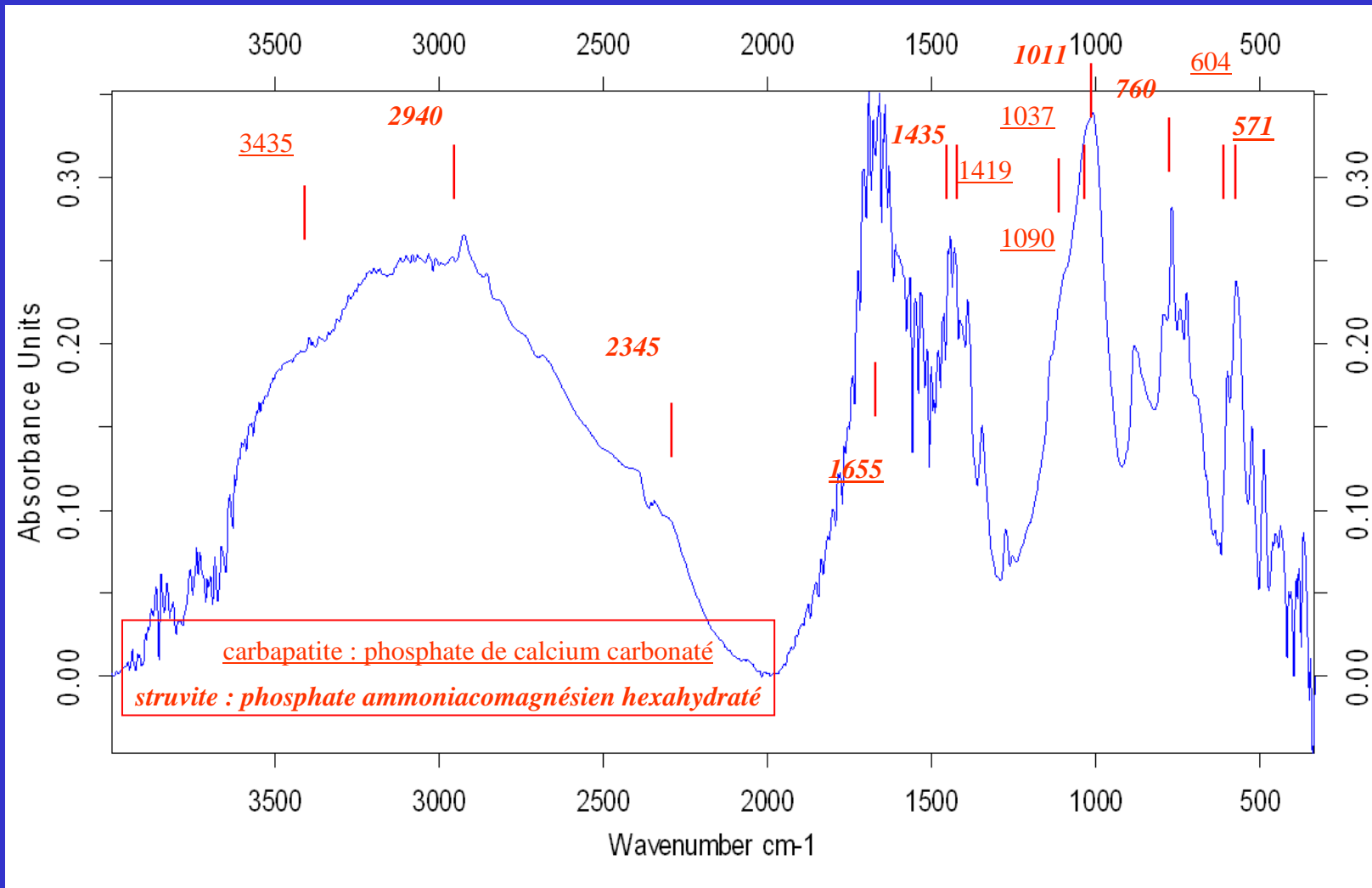
## SIR - Mélange de carbapatite et de brushite



# SIR – Carbapatite et struvite



# SIR - Mélange de carbapatite et de struvite



## Analyse morpho-constitutionnelle



Section concentrique alternée en couches épaisses, beige, brun/jaune.  
Zone de convergence souvent excentrée



Surface hétérogène, rugueuse.  
Couleur hétérogène, beige à brun foncé

### Lithiase coralliforme, IVb avec struvite

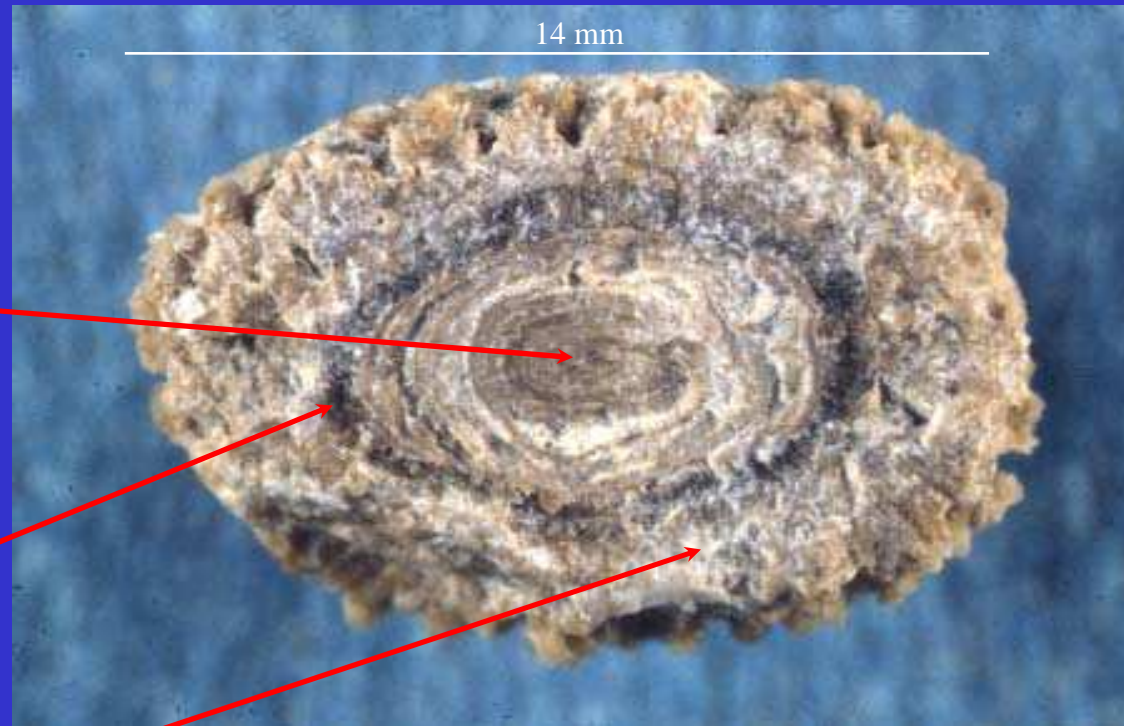
# Analyse morpho-constitutionnelle

Enfant 5 ans, d'origine maghrébine

Noyau d'urate d'ammonium.  
Diarrhées infectieuses avec  
déshydratation  
et carence nutritionnelle en phosphore.  
Morphotype III d

Couche moyenne de whewellite.  
Arrivée en France.  
Alimentation plus riche en oxalate et  
précurseurs.  
Morphotype Ia

Couche superficielle de carbapatite et  
weddellite.  
Apports de calcium, de phosphore  
(produits lactés).  
Morphotype, IIa IIb IVa1



La synthèse des données morphologiques et de l'analyse constitutionnelle permet de classer la lithiase dans une catégorie étiopathogénique caractérisée par un facteur de risque lithogène dominant.

# Analyse morpho-constitutionnelle

- Quelques adresses utiles :
  - Laboratoire CRISTAL : Centre de Recherches et d'Information Scientifique et Technique Appliquées aux Lithiases  
Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades  
Laboratoire Central de Biochimie A  
Professeur M. DAUDON  
Rue de Sèvres 149  
F – 75743 PARIS CEDEX 15
  - BIOFORMATION  
Rue Erlanger 6bis  
F – 75016 PARIS  
[www.bioformation.org](http://www.bioformation.org)
  - Centre Evian  
<http://www.centre-evian.com/>



## Analyse morphi-constitutionnelle

- **Bioformation, stages de formation**
  - « Calculs urinaires et spectrophotométrie infrarouge »  
2 + 5 jours (52 heures)
  - « Identification des cristalluries par microscopie optique à polarisation et interprétation clinique »  
3,5 jours (28 heures)
  - « Analyse morphi-constitutionnelle des calculs urinaires par microscopie optique et spectrophotométrie infrarouge – Perfectionnement »  
4 jours (30 heures)

Avec mes remerciements à Monsieur le Professeur M. DAUDON

## Analyse morfo-constitutionnelle



**Buvez, diluez et éliminez !**