



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٧٠١١+ | +٠٥١٤١١٤+ A +٠٥٠٥٣٠+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

# LA NÉPHROCALCINOSE CHEZ L'ENFANT :

## Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès (Unité Néphrologie pédiatrique).

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur Mahamadou Fodé Diarra  
Né le 20 Septembre 1981 à Kati (Mali)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : PÉDIATRIE

Sous la direction de :

Professeur : HIDA MOUSTAPHA

Session Mai 2018

# REMERCIEMENTS

*A notre maître, monsieur le professeur*

*HIDA MOUSTAPHA*

*J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants qui restent exemplaires.*

*Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de votre Savoir.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.*

*A notre maître, professeur Madame*

*SOULMI FATIMA ZAHRA*

*Merci de m'avoir permis de rédiger ce travail Chère Maître.*

*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la  
considération que j'ai pour vous.*

*Je suis très touché par votre extrême courtoisie et le dévouement avec  
lequel vous m'aviez encadré tout au long de ce travail.*

*Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail.*

*Votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques m'ont aidé tout au  
long de la réalisation de ce travail. Vous avez guidé nos pas et illuminé  
notre chemin vers le savoir.*

*J'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide.*

*Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon  
profond respect.*

*Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité, bonheur et santé.*

*A Tous Nos Maîtres, professeurs du service de pédiatrie du CHU*

*Hassan II de Fès*

*Je remercie pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles,*

*Vos qualités pédagogiques et humaines nous ont énormément touchées.*

*Nous vous exprimons notre grand plaisir de travailler sous votre direction.*

*Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail.*

*Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude.*

*A tous Les membres de l'équipe médicale et du personnel soignant, ainsi qu'à nos patients anonymes dont les observations normales ou pathologiques figurent ici, nous adressons nos très sincères remerciements.*

# PLAN

<b>I. Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>II. Physiopathologie.....</b>	<b>13</b>
A. La lithogénèse .....	13
1- Les étapes de la lithogénèse .....	13
B- Les promoteurs et les inhibiteurs de la cristallisation .....	23
C- La néphrocalcinose .....	24
<b>III. Diagnostic positif.....</b>	<b>35</b>
1. Interrogatoire .....	35
2. Signes cliniques .....	37
3. Examens paracliniques .....	37
1- Bilan Radiologique .....	37
2- Bilan biologique et métabolique .....	38
<b>IV. Patients et méthode .....</b>	<b>63</b>
<b>V. Résultats .....</b>	<b>65</b>
1. Épidémiologie .....	65
A. Âge.....	65
B. Sexe .....	65
C. Consanguinité .....	66
D. Lithiases urinaires dans la famille.....	66
E. Facteurs favorisants.....	66
F. Origine géographique .....	66
2. Signes cliniques d'appel .....	67
3. Le bilan radiologique .....	67
4. Bilan biologique et métabolique .....	68
4.1. Bilan sanguin .....	68
4.2. Bilan urinaire .....	68

5.Étiologies.....	72
6. Traitement.....	73
<b>VI. Surveillance et évolution .....</b>	<b>74</b>
<b>VII. Discussion.....</b>	<b>75</b>
<b>VIII. Conclusion.....</b>	<b>97</b>
<b>IX. Résumés.....</b>	<b>99</b>
<b>X. Annexes.....</b>	<b>103</b>
<b>XI. Bibliographie .....</b>	<b>106</b>

## Liste des figures

Fig. 1 : Fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium en fonction de la sursaturation oxalocalcique

Figure 2 : Facteurs inducteurs de la sursaturation urinaire.

Figure 3 : Domaines de saturation en fonction de l'état de saturation de l'urine.

✓ Voie (1) dominante qui est essentiellement sous la dépendance des processus de cristallisation.

✓ Voie (2) qui relève de la formation préalable d'une matrice organique, habituellement de nature protéique, dans les voies excrétrices urinaires.

Figure 4 : Image de néphrocalcinose en ASP

Figure 5 : Figure 8(A) : Images échographiques de la néphrocalcinose ;

Figure 6 : Figure 9(B) : Images de néphrocalcinose en échographie doppler.

Figure 7 : Figure 10: Grades de la néphrocalcinose à l'échographie.

Figure 8 : répartition des patients en fonction de l'âge.

Figure 9 : répartition des patients en fonction de sexe.

Figure 10 : répartition des patients en fonction de leur origine.

Figure 11 : répartition des patients en fonction des signes révélateurs.

Figure 12 : Répartition des patients en fonction des signes physiques.

Figure 13 : répartition des patients en fonction du résultat de l'échographie.

Figure14 : répartition des patients en fonctions de la calcémie.

Figure15 : répartition des patients en fonctions de la calciurie de 24heures.

Figure 16 : répartition des patients en fonctions du dosage de la vitD.

Figure 17 : répartition des patients en fonctions de la réserve alcaline.

Figure 18 : répartition des patients en fonctions du résultat de l'ECBU

Figure 19 : répartition des patients en fonctions du résultat de la cristallurie.

Figure 21 : répartition des patients en fonctions des étiologies.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau 2: Les facteurs inhibiteurs et promoteurs de lithogénèse.

Tableau 2 : Interprétation des examens de première intention

Tableau 3 : Les valeurs normales pour l'excrétion des solutés urinaires.

Tableau 4 : Exploration approfondie

Tableau 5 : Classification des néphrocalcinose selon leur localisation et leur étiologie.

Tableau 6 : les Principales étiologies de la Néphrocalcinose de l'enfant suivant l'âge.

Tableau 7 : Échelle de classification de la néphrocalcinose médullaire.

Tableau 8 : Avantages, désavantages et indications relatives d'ASP, échographie, TDM et IRM dans l'évaluation de la maladie lithiasique.

Tableau 9 : Correlation entre génotype et phénotype du syndrome de Bartter .

## **ABREVIATIONS**

<b>AGT</b>	: Glyoxylate aminotransférase
<b>APRT</b>	: Adénine phosphoribosyl transférase
<b>ASP</b>	: Abdomen sans préparation
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>CN</b>	: Coliques néphrétiques
<b>DHA</b>	: 2,8-dihydroxyadénine
<b>DRTA</b>	: Distal renal tubular acidosis
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>FHHNC</b>	: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
<b>GEUP</b>	: Groupe d'études en urologie pédiatrique
<b>HGPRT</b>	: Hypoxanthine guanine phosphoibosyl transférase
<b>HHRH</b>	: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria.
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IU</b>	: Infection urinaire
<b>LEC</b>	: Lithotritie extracorporelle
<b>NLPC</b>	: Néphrolithotomie per cutanée
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines
<b>PRPS</b>	: Phosoribosyl pyrophosphate synthétase
<b>PTH</b>	: Parathyroid hormone
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>UCG</b>	: Uretro-Cystographie Rétrograde
<b>UIV</b>	: Urographie intraveineuse
<b>URSS</b>	: Urétéroscope souple

## **I. Introduction :**

Le terme de néphrocalcinose a été introduit par Albright en 1934 qui la définit par des dépôts calcaires diffus au sein du parenchyme rénal visible radiologiquement. . Elle est encore plus rare chez l'enfant [1] que chez l'adulte. Des chiffres de 3 à 5 pour 1000 ont été rapportés chez l'adulte. En revanche, on l'observe de plus en plus chez les prématurés et, selon les séries, entre 15 % à 60 % des prématurés ont des dépôts de calcium dans le parenchyme rénal. Elles sont peu étudiées et mal explorées au Maroc.

Les étiologies en sont multiples, mais impliquent presque toutes un trouble métabolique, souvent d'origine génétique, augmentant l'excrétion urinaire du calcium ou de l'oxalate.

Les néphrocalcinoses sont surveillées par échographie, elles augmentent dans environ 40% des cas, restent stables dans 40% et diminuent dans 20% .En pédiatrie, les études longitudinales sont rares [6][7]. Dans l'étude d'Ammenti qui exclut les néphrocalcinoses des prématurés, la majorité des patients suivis sur une période de 4ans présente une stabilisation de la fonction rénale après prise en charge de la maladie initiale, mais une persistance de la néphrocalcinose. Si la cause peut être traitée, la néphrocalcinose se stabilise. Dans le cas contraire, les calcifications augmentent avec le risque du développement d'une insuffisance rénale progressive secondaire à une néphrite interstitielle chronique et de l'apparition d'une hypertension artérielle.

### **Objectif était d'étudier les profils :**

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques et surtout
- Etiologiques et thérapeutique

## **II. Physiopathologie**

### **1 - Etapes de la lithogénèse**

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

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

#### **1-1 La sursaturation urinaire :**

La sursaturation se définit comme étant la concentration maximale d'un ou de plusieurs solutés au-delà de laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble [10].

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

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

Lorsque la concentration de la substance excède son produit de solubilité, la solution est sursaturée vis-à-vis de cette substance et des cristaux de celle-ci

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès peuvent en principe se former (11). Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. À cause de cela, le risque de développer des cristaux ne devient réel que pour des niveaux de sursaturation élevés (facteur 2 à 20) selon la substance et son environnement figure 1 [2].

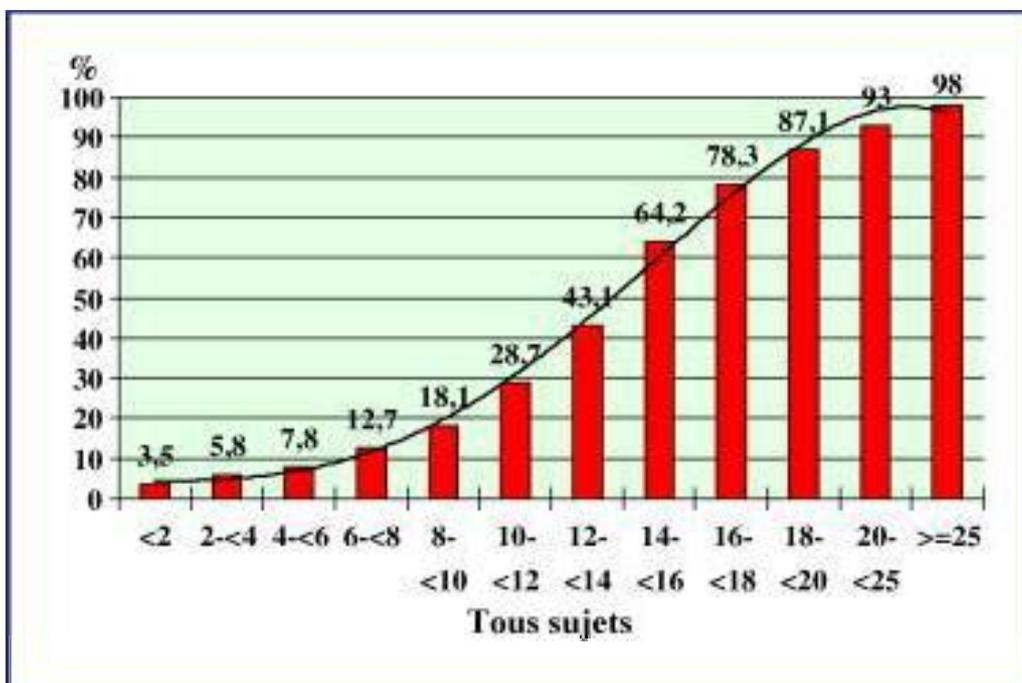


Fig. 1 : Fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium en fonction de la sursaturation oxalocalcique [2].

Les principales causes de sursaturation sont : un défaut de diurèse l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie, l'hyperuricurie, l'hyperphosphaturie, l'hyperacidité ou l'hyperalcalinité des urines, ainsi que des anomalies anatomiques, ou encore la présence d'un corps étranger [12].

## 1-2 La germination cristalline :

Le niveau de sursaturation à partir duquel les cristaux se forment rapidement définit un seuil de risque désigné sous le terme de produit de formation (PF), il dépend de la composition de l'urine et varie d'un individu à l'autre et, dans de moindres proportions, chez un même individu, d'un prélèvement à l'autre. Ce seuil est propre à chaque substance cristalline [2].

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

Cette étape dite germination ou nucléation cristalline peut s'exprimer selon deux modes différents : nucléation homogène et nucléation hétérogène [12].

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 [2,10].

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

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

Ce mécanisme est responsable de la majorité des maladies lithiasiques observées aujourd'hui. Une des conséquences de la nucléation hétérogène est la formation de calculs de composition mixte [2,7].

### **1-3 La croissance cristalline :**

Cette étape assure la transformation des germes cristallins initiaux mesurant quelques centaines d'angströms, en cristaux de plusieurs microns. Le temps nécessaire à cette croissance cristalline est généralement supérieur au temps de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du tube rénal d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention à un niveau quelconque du néphron. La croissance cristalline intervient donc d'avantage dans l'augmentation de taille des particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes [12].

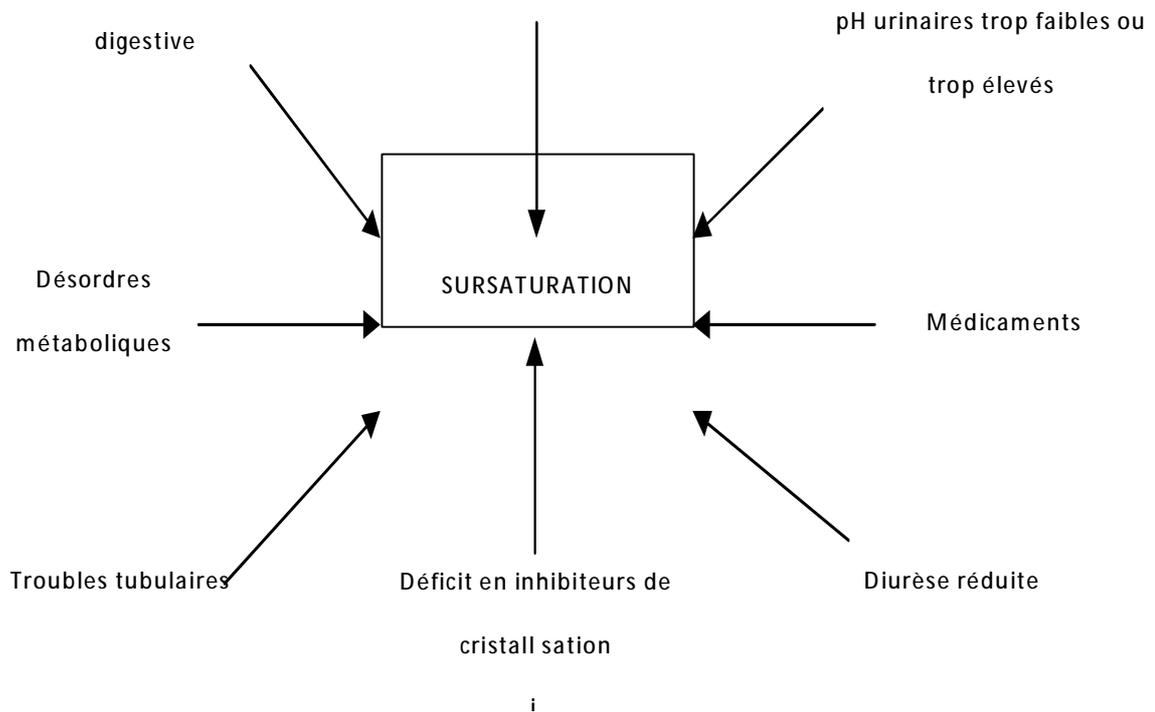


Figure 2 : Facteurs inducteurs de la sursaturation urinaire [16] [22].

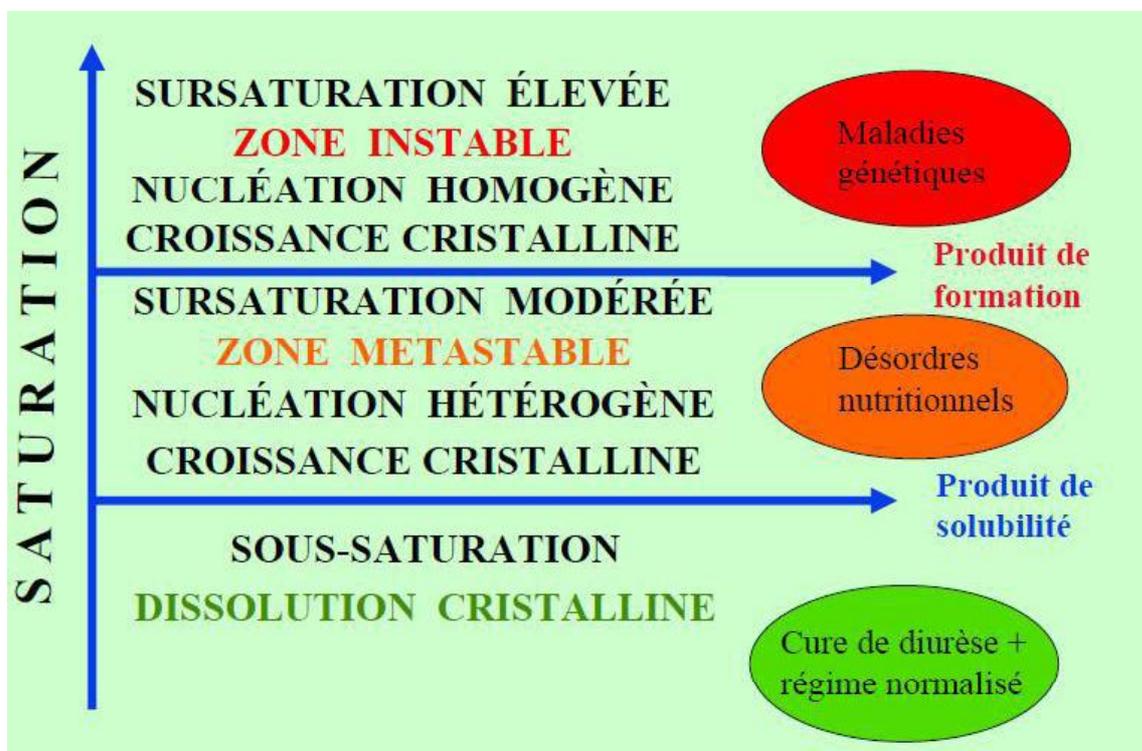


Fig. 3: Zones de saturation urinaire [12].

#### **1-4 L'agrégation des cristaux :**

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

À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein [2,10].

#### **1-5 L'agglomération cristalline :**

Elle implique des macromolécules urinaires qui, par leurs nombreuses charges négatives, peuvent se fixer à la surface des cristaux et favoriser secondairement la fixation de nouveaux cristaux sur les premiers en les organisant les uns par rapport aux autres, contribuant ainsi à l'architecture du calcul. Il s'agit d'un aspect fondamental des processus lithiasiques s'exprimant aussi bien au niveau des étapes initiales de la lithogénèse, qui aboutissent à la rétention de particules dans les voies urinaires, que dans les phases ultérieures de croissance du calcul initié. Les macromolécules impliquées dans ces processus sont essentiellement des protéines. Certaines sont souvent impliquées dans des processus d'inhibition cristalline et semblent donc avoir un rôle ambigu qui s'explique par la variabilité du milieu urinaire [2]. On peut illustrer cette complexité par quelques exemples.

Le premier concerne la principale protéine urinaire, c'est-à-dire la protéine de Tamm-Horsfall (THP). Sous forme de monomère, la THP est un inhibiteur efficace de la croissance et de l'agrégation cristalline [13]. En revanche, lorsqu'elle se polymérise, elle perd ses propriétés inhibitrices et semble même capable de promouvoir la cristallisation, du moins dans les expérimentations réalisées in vitro [14, 15].

L'albumine, deuxième protéine des urines, possède une activité inhibitrice vis-à-vis de la croissance cristalline et tend par ailleurs à augmenter la germination cristalline [16].

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

#### **1-6 Rétention des particules cristallines :**

Cette étape peut être considérée comme la première étape du processus lithogène proprement dit, à partir de laquelle des particules cristallines formées au cours des différentes phases de la cristallogénèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul [2].

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

- **Adhésion des cristaux à l'épithélium tubulaire**

Les cristaux formés dans la lumière tubulaire sont habituellement entraînés avec l'urine hors du néphron et rejetés dans les cavités excrétrices (12), mais lorsque des cristaux s'accrochent à la membrane apicale des cellules, ils sont internalisés par des vésicules d'endocytose puis soumis à une lyse intracellulaire [17]. Si le processus d'endocytose est un phénomène relativement rapide, nécessitant quelques heures, celui de la dissolution lysosomiale des cristaux est beaucoup plus long. De ce fait, le tube rénal peut corriger les effets potentiellement délétères d'une cristallisation occasionnelle et peu abondante, mais pas ceux d'une cristallisation massive ou fréquente qui peut conduire à une accumulation de particules cristallines dans l'espace intracellulaire et aboutir à un processus d'apoptose [2].

- **Rétention cristalline obstructive dans le néphron**

Plusieurs pathologies lithiasiques s'expriment de cette façon. La plus fréquente est la maladie de Cacchi-Ricci. On y observe des calculs représentant de

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

véritables moules tubulaires développés au niveau des ectasies puis parfois expulsés (figure 4), beaucoup de ces calculs pouvant rester coincés dans les segments distaux des néphrons et réaliser l'aspect de pseudo-néphrocalcinose médullaire qui est souvent associé à cette maladie [2].

- **Lithogénèse papillaire**

Hypothèse évoquée pour la première fois en 1936, par l'urologue américain Randall, qui a décrit un aspect de lithogénèse à partir de calcifications papillaires initialement développées dans l'interstitium et servant, après effraction à la surface de l'épithélium papillaire, de support à la formation de calculs oxalocalciques [18].

Evan et al. et Mattaga et al, ont entrepris des études histologiques, physicochimiques et biochimiques pour essayer de comprendre comment se formaient ces calcifications, aujourd'hui désignées sous le nom de plaques de Randall [19]. Ils ont montré que les dépôts de carbapatite qui les composent apparaissent primitivement dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henle et qu'elles s'étendaient ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire.

La destruction locale de l'épithélium papillaire aboutit à la mise en contact de la surface de la plaque avec l'urine sursaturée issue des tubes collecteurs voisins, ce qui entraînerait un processus de cristallisation sur la plaque par nucléation hétérogène [20].

Les calculs issus de ce processus ont une morphologie très particulière qui permet de les reconnaître par un simple examen optique sous un faible grossissement (figure 3) [21].



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

Un autre mode de cristallisation et de rétention cristalline est la stagnation de l'urine, même modérément sursaturée, dans une cavité rénale déclive ou un diverticule caliciel ou dans la vessie en amont d'un obstacle prostatique. La rétention locale d'urine peut entraîner une cristallisation et les cristaux ainsi formés peuvent avoir des difficultés, pour des raisons anatomiques, à s'évacuer, ce qui entraîne une lithogénèse régulière et répétée aboutissant progressivement à la formation de multiples calculs sur le même site anatomique [2].

#### **1-7 Croissance du calcul :**

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

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

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

Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines [2].

#### **1-8 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 (secondairement à un traitement, changement des habitudes hygiéno-diététiques) [22].

## 2. Promoteurs de la lithogénèse

Les ions qui participent à la formation des espèces insolubles sont appelés promoteurs de la cristallisation. Ils s'associent très souvent par deux ou par trois pour former une substance cristallisable qui, elle-même, peut se présenter sous plusieurs espèces cristallines [2].

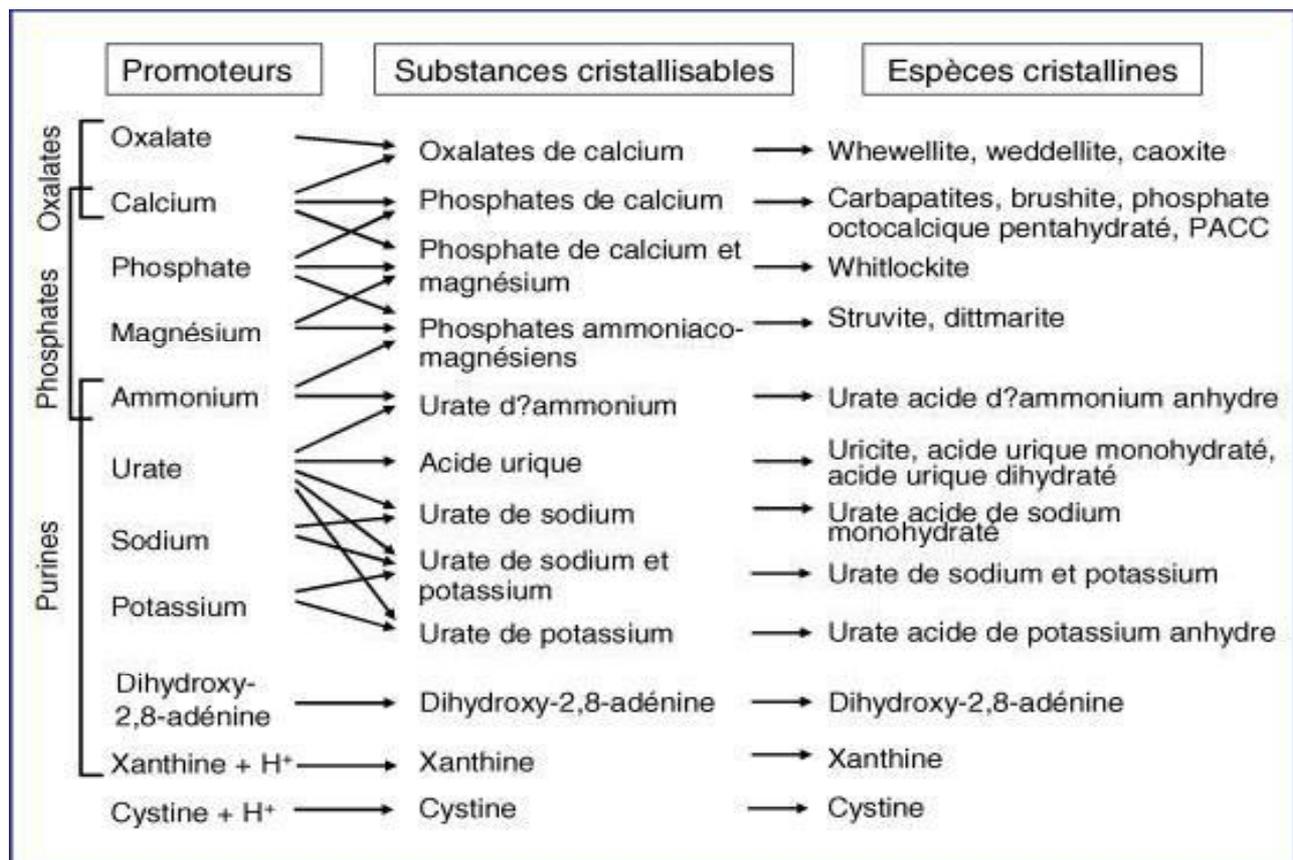


Figure 6 : Promoteurs, substances cristallisables et espèces cristallines [2].

### **3. Inhibiteurs de la lithogénèse :**

La formation des calculs résulte du déséquilibre entre facteurs promoteurs et inhibiteurs de la lithogénèse [22].

Les inhibiteurs de la lithogénèse sont définis comme des molécules qui augmentent le seuil de sursaturation nécessaire à l'initiation de la nucléation, qui ralentissent la croissance cristalline et qui inhibent secondairement la nucléation [23].

Les inhibiteurs sont présents aussi bien chez le sujet normal que le lithiasique, mais sont globalement moins efficaces chez ces derniers pour empêcher la formation des cristaux, soit parce qu'ils sont en quantité insuffisante par rapport aux promoteurs, soit parce qu'ils sont structurellement modifiés, ce qui altère leur efficacité [24].

Les inhibiteurs de la lithogénèse, sont classés, selon leur mécanisme, en deux catégories :

- Les molécules ioniques urinaires, agissent en formant un complexe soluble avec les substances cristallisables, et diminuant ainsi la sursaturation, ainsi le citrate complexe le calcium libre ionisé urinaire et inhibe l'agrégation cristalline [25].
- Les inhibiteurs de haut poids moléculaire, exercent leur action directement sur les cristaux en bloquant les sites de croissances situés à leur surface, ils appartiennent essentiellement à deux familles chimiques : les Glycosaminoglycanes et les glycoprotéines [12].

Tableau 1 : Inhibiteurs de la cristallisation.

Inhibiteurs de faible poids moléculaire	cible	Inhibiteurs macromoléculaires	Cible
		Protéines	OxCa
Zn <sup>2+</sup>	OxCa	Protéine de Tamm-Horsfall	OxCa
Fe <sup>3+</sup>	OxCa	Néphrocalcine	OxCa, PCa
Mg <sup>2+</sup>	OxCa	Uropontine	OxCa
Citrate	OxCa, PCa	Bikunine	OxCa
Isocitrate	OxCa, PCa	Fragment 1 de la prothrombine	OxCa
Phosphocitrate	OxCa, PCa	Fibronectine	OxCa
Pyrophosphate	OxCa, PCa	Calprotectine	OxCa
Aspartate	OxCa		
Glutamate	OxCa	Lithostathine	CaCO <sub>3</sub>
Hippurate	OxCa	Glycosaminoglycanes	OxCa,
		Sulfate de chondroïtine	acide urique, urates
		Sulfate d'héparane	OxCa
		Sulfate de kératane	OxCa
		Sulfate de dermatane	OxCa
		Acide hyaluronique	OxCa, PCa

#### **4. Le rôle du pH urinaire :**

Le pH urinaire exerce une influence considérable sur plusieurs molécules promotrices et inhibitrices de la lithogénèse, avec des conséquences très importance sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition, le risque de cristallisation spontanée de certaines espèces comme l'acide urique, les urates et le phosphate [12].

Le pH urinaire physiologique varie entre 5,5 et 7,0 [5].

##### **Rôle de l'acidité :**

Un pH acide c'est-à-dire inférieur à 5,3 favorise la précipitation de l'acide urique dont la solubilité est moins de 1mmol/l au dessous de pH 5, alors qu'elle dépasse 3mmol/l au dessus de pH 6, on conçoit aisément d'une urine en permanence acide pour des raisons métaboliques ou hygiéno-diététiques soit propices au développement d'une lithiase urique [12].

##### **Rôle de l'alcalinité :**

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

Quand le pH est supérieur à 7,5 en présence d'une hyperammoniogenèse (germes uréasiques), il existe un risque de précipitation de phosphate

Ammoniacomagnésien (struvite), mais aussi d'urate d'ammonium en cas d'hyperuraturie associée [12].

## **5. Anomalies morpho-anatomiques des voies urinaires :**

Globalement, au moins 10% de l'ensemble des calculs urinaires sont associés à une anomalie anatomique de l'appareil urinaire. L'anomalie anatomique est habituellement génératrice de stase et facilite de ce fait, en ralentissant le flux urinaire, la cristallisation des espèces en sursaturation, la prolifération de bactéries lithogènes ou la rétention de particules cristallines formées plus haut dans l'appareil urinaire [26]. Ce sont les lithiases d'organes à différencier des lithiases d'organismes secondaires à des anomalies métaboliques.

**Tableau 2 : principales anomalies anatomiques associées à la maladie lithiasique [27].**

<b>Anomalies anatomiques congénitales</b>
Maladie de Cacchi-Ricci
Diverticules caliciels et pyéliques
Mégacalyose
Kystes parapyéliques
Polykystose rénale
Rein en fer à cheval
Malrotation rénale
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale
Méga-uretère
Urétérocèle
Duplicité-bifidité pyélo-urétérale
Reflux vésico-urétéral
Vessie neurogène
<b>Anomalies anatomiques acquises</b>
Sténose urétérale
Compression urétérale extrinsèque
Dysfonction vésicale
Obstacles sous-cervicaux (uréthroprostatiques)
Dérivations urinaires

## **6. Facteurs nutritionnels :**

La grande majorité des lithiases relève d'anomalies métaboliques urinaires induites par des comportements nutritionnels inadaptés, toutes les enquêtes épidémiologiques visant à expliquer les variations de fréquence de la lithiase urinaires montrent que l'alimentation est l'une des principaux facteurs modulant le risque de formation de calculs [3].

### **Facteurs nutritionnels directs :**

Les éléments susceptibles de cristalliser dans les urines et qui sont apportés par l'alimentation [3].

#### **· Calcium**

Est l'une des composantes essentielles des lithiases dites calciques, En Grande-Bretagne, des enquêtes épidémiologiques ont montré que la fréquence de la lithiase calcique croît linéairement avec les apports alimentaires de calcium jusqu'à un niveau d'environ 25 mmol/24h, soit 1 g/24h (28). À l'inverse, le risque lithogène induit par un régime pauvre en calcium est également une éventualité fréquemment observée [3].

#### **· Oxalate**

C'est un facteur important de la lithogénèse oxalocalcique, présent dans de nombreux aliments végétaux. Une alimentation végétale souvent riche en acide oxalique et pauvre en calcium, favorise l'absorption intestinale des ions oxalates libres qui sont alors éliminés par le rein.

L'hyperoxalurie qui en résulte peut être responsable de la formation de novo de calculs ou de la croissance de calculs préexistants développés initialement par un autre mécanisme. Certains aliments sont particulièrement riche oxalate comme, le chocolat noir, les épinards, et le cacao [3].

- **Citrate**

Le citrate urinaire est un complexant efficace de la cristallisation oxalocalcique, l'excrétion urinaire du citrate est essentiellement dépendante de l'équilibre acido-basique intracellulaire. Toute situation génératrice d'acidose aura tendance à augmenter la réabsorption tubulaire du citrate et engendrera une hypocitraturie, donc un défaut de complexation du calcium urinaire. La meilleure façon de majorer la citraturie est d'augmenter la charge alcaline alimentaire [3].

- **Les apports hydriques**

Le défaut de boissons est la première cause de lithiase [29].

La conséquence est une augmentation de la concentration des solutés lithogènes, qui peut aggraver un déséquilibre entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation urinaire. La diurèse quotidienne devrait être voisine de 1,5 l dans un pays tempéré, la diurèse quotidienne devrait être portée à 2 l/j chez les sujets lithiasiques pour réduire significativement le risque cristallogène. Les apports hydriques doivent être convenablement répartis sur les 24 heures pour éviter les pics de concentration nocturnes responsables de récurrence lithiasique chez certains sujets [3].

### **Facteurs nutritionnels indirects**

- **Apports protéiques**

L'influence des apports protéiques sur l'excrétion urinaire des facteurs lithogènes a fait l'objet de nombreux travaux.

Ils ont permis de mettre en lumière les effets multifactoriels des excès de protéines animales sur l'expression du risque lithogène urinaire: abaissement du pH de l'urine, augmentation de l'excrétion du calcium et de l'acide urique, voire de l'oxalate et diminution de celle du citrate. [30, 31, 32, 33]

- **Le sel**

Les apports excessifs de sel induisent plusieurs effets lithogènes. Le plus constant est l'accroissement de l'excrétion calcique par diminution de la réabsorption tubulaire du calcium [3].

- **Les sucres raffinés**

Entraînent une hyperinsulinémie qui provoque à la fois une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore et une augmentation de l'excrétion tubulaire du calcium [34], souvent associées à une augmentation de l'élimination urinaire d'oxalate [3].

- **Les lipides**

Les alimentations riches en lipides, et notamment en triglycérides susceptibles de libérer des acides gras libres dans la lumière intestinale, sont une cause potentielle d'hyperoxalurie [3].

- **Les fibres végétales**

Bien que la baisse de consommation des fibres végétales non absorbables apparaisse comme un facteur de risque lithogène au plan macro épidémiologique (35), l'effet des fibres végétales est moins clair au plan individuel. Un apport insuffisant de fibres déséquilibre l'absorption de certains nutriments potentiellement impliqués dans les processus de cristallisation, notamment le calcium et l'oxalate [3].

**Tableau 3 : Rôle des habitudes alimentaires dans la lithogénèse [3].**

habitudes alimentaires	Mécanismes
<b>effets directs</b>	
apports élevé en calcium	hypercalciurie
apports élevé en oxalate	hyperoxalurie
apport élevé en purines	hyperuricurie
apport faibles en fibres végétales	hypercalciurie et oxalurie
apport faibles en boissons	Augmentation de la concentration des purines
<b>effets indirects</b>	
apports élevé en protéines	hypercalciurie,      pH      urinaire,
apports élevé en lipides	hypocitraturie
apports élevé en sucres raffinés	hyperoxalurie
apports élevé en sel	hypercalciurie
	hypercalciurie

## **7. Le syndrome métabolique et lithiase urinaire :**

Le syndrome métabolique est défini selon, la Classification du NCEP AT III (National Cholesterol Education Program), par la présence d'au moins trois des éléments suivants :

- Taille supérieure ou égale à 102 cm chez l'homme et 89cm chez la femme,
- Triglycéridémie supérieure à 1,50 g/l,
- HDL-C inférieur à 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme,
- Pression artérielle supérieure ou égale à 130/85mmHg,
- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l,

En dehors des facteurs de risques de lithiases précédemment cités, et en rapport avec une alimentation déséquilibrée, il semble que l'existence d'un syndrome métabolique favorise l'apparition des lithiases composées d'acide urique. Par ailleurs, il a été observé pour l'ensemble des lithiasiques une corrélation inverse entre le pH urinaire (reflet de la résistance du rein à l'insuline) et le poids des patients.

Les patients ayant un syndrome métabolique auraient ainsi du fait d'un défaut d'ammoniogénèse (secondaire à la résistance à l'insuline du rein), un pH urinaire plus acide qui favoriserait la formation des cristaux d'urates (36).

### 1.8 Maladies génétiques et lithiase urinaire :

Certaines maladies sont directement liées à la formation de lithiases urinaires.

Nous allons citer que l'oxalose qui représente un exemple concret de l'intérêt de l'utilisation de l'outil génétique :

**L'oxalose** : secondaire à l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP 1), une maladie rare, est due à un déficit en l'alanine glyoxylate aminotransférase (AGT)

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

déficit enzymatique récessif autosomique affectant le métabolisme hépatocytaire et conduisant à une synthèse excessive d'oxalate.

Cependant elle n'est pas une exceptionnelle de lithiase urinaire et d'insuffisance rénale chez l'enfant (13 % des causes d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant dans une série tunisienne), en particulier dans les pays à fort taux de consanguinité, par exemple le Maghreb, où une mutation spécifique est identifiée : la mutation T853C (Ile244Thr), localisée sur l'exon 7 du gène AGXT, dont la recherche par biologie moléculaire peut constituer un diagnostic de certitude [37,38].

### **8. Néphrocalcinose [22], [20], [16] :**

Les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à une néphrocalcinose sont, dans beaucoup de situations, les mêmes que ceux qui favorisent la lithiase urinaire. Ainsi, ces deux entités sont très souvent étroitement liées.

Dans la néphrocalcinose, les dépôts calciques sont localisés dans les cellules épithéliales des tubules rénaux, dans la lumière de ceux-ci et dans le tissu interstitiel (fig. 5). À partir d'un certain seuil de concentration intracellulaire de sels de calcium, la cellule dégénère et les dépôts calciques se déversent dans l'interstice ou la lumière tubulaire. Dans ce dernier cas, des cylindres calciques se forment et favorisent ainsi l'apparition d'une lithiase urinaire.

Les néphrocalcinoses survenant dans le contexte d'une perturbation métabolique sont parfois appelées primaires, pour les différencier des néphrocalcinoses secondaires, qui résultent de la calcification de tissus nécrosés (suite à une atteinte infectieuse, ischémique ou toxique) ou de substances fixant fortement le calcium, et accumulées de manière pathologique dans le parenchyme rénal, telle l'amyloïde.

Contrairement à ce qu'on observe chez les patients porteurs de calculs urinaires, ceux présentant une néphrocalcinose isolée sont généralement asymptomatiques, en particulier durant l'enfance. Une néphrocalcinose peut toutefois se manifester par une hématurie microscopique ou macroscopique, une augmentation rapide de la tension artérielle, une infection urinaire ou encore une leucocyturie stérile.

Selon la localisation des calcifications, on distingue les néphrocalcinoses de type médullaire de celles de type mixte et de celles de type cortical.

Les néphrocalcinoses de type médullaire correspondent à 95 % des cas : les pyramides rénales présentent des calcifications fines ou grossières. Les causes possibles sont très nombreuses. Cette forme de néphrocalcinose doit être différenciée principalement de microcalculs dans des canaux collecteurs dilatés (reins médullaires en éponge).

Les formes mixtes avec atteinte de la médulla et du cortex s'observent surtout dans l'hyperoxalurie primaire de type I, bien que plusieurs autres causes soient possibles.

Les néphrocalcinoses corticales sans atteinte des pyramides sont rares et surviennent principalement après une nécrose corticale.

Les néphrocalcinoses atteignent habituellement les deux reins. Cependant, elles peuvent aussi être unilatérales, notamment les formes secondaires (par exemple, rein mastic de tuberculose), mais aussi les formes primaires (par exemple, lorsqu'une obstruction urinaire ou une autre raison diminue unilatéralement la fonction glomérulaire et ainsi la calciurie).

### **III. Diagnostic positif : [13] [20] [22]**

#### **1- Interrogatoire :**

L'interrogatoire permet de rechercher l'essentiel des facteurs de risque.

##### **1-1 Mode de révélation :**

- ✓ Polyurie-polydypsie
- ✓ Retard staturo-pondéral
- ✓ Troubles digestifs
- ✓ Hématurie
- ✓ Infection urinaire à répétition
- ✓ Troubles mictionnels
- ✓ Fièvre
- ✓ Anurie
- ✓ Rétention aigue des urines
- ✓ Colique néphrétique hyperalgique
- ✓ Découverte fortuite

##### **1-2 ATCD :**

###### **a- Antécédents personnels :**

- L'hypothyroïdie,
- Le diabète, syndrome métabolique,
- Les maladies auto-immunes,
- Les maladies intestinales :
  - L'iléite, l'insuffisance pancréatobiliaire, malabsorption intestinale ou résection iléale favorisant la lithiase oxalocalcique,
  - La colite ou iléostomie favorisant la lithiase urique.
- Retard de croissance Polyurie polydypsie

- Episodes de Déshydratation
- Trouble digestif
- Prise médicamenteuse (vitamine D ou de calcium).

**b. Antécédents familiaux :**

- Néphrocalcinose ou de lithiase urinaire
- Insuffisance rénale
- Uropathie malformative
- Consanguinité
- Maladie génétique

**c-Facteurs environnementaux :**

- Les habitudes alimentaires, L'enquête alimentaire doit renseigner sur les habitudes présentes plusieurs mois et année avant la découverte des calculs.
- La nature et type des boissons,
- Les apports quotidiens en : calcium, les protéines animales, les bases puriques, le sel, les oxalates.
- La prise de médicaments lithogènes : Vitamine D ; Acide oxalique ; Amiodarone ; diurétique thiazidique...
- Le volume quotidien des urines,

## **2- Signes cliniques :**

Bien que cette affection soit généralement asymptomatique, si les symptômes sont présents, ils sont généralement liés au processus causal (par exemple hypercalcémie).

**Ces symptômes sont :**

- L'hématurie,
- La fièvre et les frissons (dans le cadre d'une infection urinaire),
- Troubles digestifs (à types de diarrhées, de nausées et de vomissements),
- La douleur abdominale ou lombaire : Ceux-ci incluent la colique rénale (une néphrolithiase préexistante, comme cela peut se produire chez les patients souffrant d'hypercalciurie chronique),
- La nycturie, la polyurie et la polydipsie : la capacité de concentration urinaire réduite (diabète insipide néphrogénique) comme on peut le voir dans l'hypercalcémie, néphrocalcinose médullaire de toute cause, ou chez les enfants atteints du syndrome de Bartter [4].

## **3- Examens Paracliniques :**

L'imagerie médicale joue un grand rôle dans la détection des néphrocalcinoses et surtout l'échographie qui est une méthode non invasive et très sensible grâce à l'utilisation des sondes de hautes fréquences. La découverte est le plus souvent inattendue lors d'un examen échographique réalisé pour une tout autre raison.

### **1. Arbre urinaire sans préparation (AUSP) [22] :**

Actuellement, les clichés d'abdomen sans préparation (ASP) ne sont pratiquement plus réalisés en routine pour le diagnostic de néphrocalcinose ou de

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

calculs rénaux. Seuls les dépôts de calcium importants et macroscopiques peuvent être visualisés sur ASP. Ils présentent peu d'intérêt par rapport à l'échographie et la tomodensitométrie surtout depuis l'introduction des techniques à faible dose d'irradiation [10]



**Figure 7 : Image de néphrocalcinose en ASP**

L'ASP ne doit être jamais prescrit seul, mais en complément de l'échographie, voir une TDM.

## **2-Echographie :**

L'utilisation de sondes linéaires de hautes fréquences est recommandée, permettant d'obtenir une résolution d'image de qualité et une excellente analyse du parenchyme rénal. Chez l'individu sain, la corticale se différencie de la médullaire et cette différenciation corticomédullaire est plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte. Les pyramides triangulaires sa base corticale hypoéchogènes sont réparties de manière harmonieuse autour du sinus rénal. En comparaison avec le foie ou la rate, le cortex rénal est légèrement plus hypoéchogène, voire isoéchogène. Chez le

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès  
nouveau-né et jusqu'à l'âge de 3 mois environ, le cortex peut apparaître plus échogène avec une différenciation corticomédullaire bien prononcée.

La néphrocalcinose est classée selon le site anatomique atteint : la forme médullaire doit être différenciée de la forme corticale ou mixte.

**✓ Forme médullaire :**

La forme médullaire représente environ 90% des néphrocalcinoses, elle est appelée primaire et ses causes sont multiples. Dans cette forme, la néphrocalcinose entraîne une inversion de la différenciation corticomédullaire avec une hyperéchogénicité anormale des pyramides [8]. Cette hyperéchogénicité pathologique présente des aspects variables: discrète, punctiforme, inhomogène ou au contraire très forte et prononcée.

**✓ Forme mixte :**

La forme mixte avec atteinte de la médullaire et du cortex s'observe surtout dans l'oxalurie. Lorsque l'atteinte est majeure, le rein peut être hyperéchogène dans sa totalité avec des cônes d'ombre intrarénaux témoins de calculs.

**✓ Forme corticale :**

La forme corticale ou néphrocalcinose secondaire survient après une nécrose du cortex d'origine vasculaire par exemple.

Hyperéchogénicité marquée des pyramides(A), Coloration à la rouge alizarine, démontrant des dépôts de calcium dans des tubules rénaux (B).

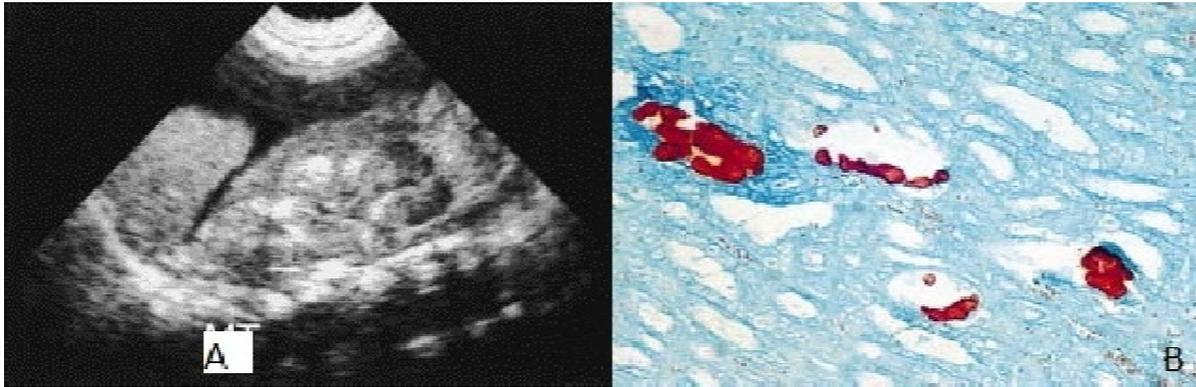


Figure 8(A) : Images échographique de la néphrocalcinose ; Figure 9(B) : Images de néphrocalcinose en échographie doppler.

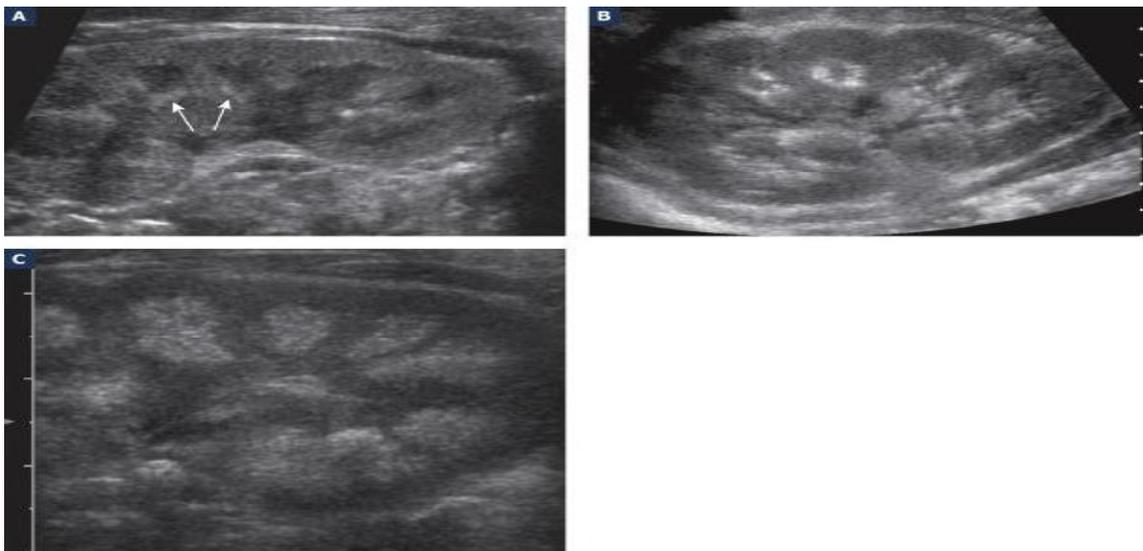


Figure 10: Grades de la néphrocalcinose à l'échographie.

A. Grade 1 : Néphrocalcinose débutante, les pyramides sont bordées de petits points hyperéchogènes (flèches).

B. Grade2 : Néphrocalcinose modérée, l'échogénicité entoure de manière annulaire l'ensemble de la pyramide en préservant le centre hypoéchogène.

C. Grade3 : Néphrocalcinose sévère, l'hyperéchogénicité des pyramides est franche et atteint leur totalité.

### **3. Tomodensitométrie abdomino-pelvienne (TDM) :**

L'indication d'une TDM rénale est souvent posée suite à une échographie ou en cas d'une réponse incomplète aux questions des cliniciens. Les calcifications rénales, ainsi que d'autres anomalies rénales peuvent aussi être détectées fortuitement lors d'un examen abdominal non ciblé sur les reins [22,24].

### **4. Imagerie par résonance magnétique (IRM):**

Imagerie par résonance magnétique Il existe très peu de cas rapportés dans la littérature sur l'utilisation de l'IRM dans le diagnostic de néphrocalcinose. Un patient souffrant d'un syndrome d'Alport compliqué d'une néphrocalcinose corticale présentait en TDM une fine bande hyperdense de calcification à la périphérie du cortex rénal qui était discrètement hypo-intense sur les images d'IRM [22]. Cependant, le diagnostic différentiel des hypo-intensités médullaires en pondération T2 n'est pas spécifique des calcifications. Inclut également les kystes hémorragiques ou infectieux et certaines tumeurs [20,21]. L'IRM joue ainsi peu de rôle dans le diagnostic de néphrocalcinose en raison de la difficulté de détecter des calcifications par cette technique, contrairement à l'échographie et la TDM.

## 5. Bilan Biologique : [22] [20] [12]

**Tableau 3: Interprétation des examens de première intention**

Paramètres	Seuils pathologiques	Orientation étiologique
Calcémie	> 2,6 mmol/l	Hyperparathyroïdie? Sarcoidose? Vitamine D?
Calciurie	> 0,1 mmol/kg/j (> 4mg/kg/j) > 3,8 mmol/l	Hypercalciurie de débit Hypercalciurie de concentration
Uricurie	> 4,5 mmol/j > 2,4 mmol/l	Hyperuricurie de débit Hyperuricurie de concentration
Urée urinaire	> 5,5 mmol/kg/j	Apport en protéines >1g/kg/j
Natriurèse	> 150mmol/j	Apport en sel >9g/j
Créatininurie	Homme: 9-18 mmol/j Femme: 8-16 mmol/j	Valeurs trop bas suggèrent une collection insuffisant d'urine
Diurèse	< 1,5 l/j	Dilution insuffisante
Densité	> 1020	Diurèse nocturne insuffisante

**Tableau 4: Bilan Biologique (Les valeurs normales pour l'excrétion des solutés urinaires) [13].**

Soluté	Âge	prélèvement aléatoire simple (mg/mg)	Urine de 24H (tout âge)
Calcium	0-6 mois	<0,8	< 4 mg/kg/d
	7-12 mois	<0,6	
	>24 mois	<0,21	
Oxalate	0-6 mois	<0,26	<50 mg/1.73 m <sup>2</sup>
	7-24 mois	<0,11	
	2-5 ans	<0,08	
	5-14 ans	<0,06	
	>16 ans	<0,03	
Citrate	0-5 ans >5 ans	>0.2-0.42	>180 mg/gm G >300 mg/gm F
Cystine	>6 mois	<0,075	<50 mg/1.73 m <sup>2</sup>
Magnésium	-	>0.63mol/mol soit > 0.13g/g	
Acide urique	>2 ans	0.56 mg/dLDFG <sup>a</sup>	<815 mg/1.73 m <sup>2</sup>
Phosphate	-	variable	

**Tableau 5 : Bilan biologique : [12] [22] [20]**

Sang	Urines de 24heures	Urine du réveil	Calculs
Créatinine	Volume	Densité	Spectrophotométrie infrarouge
Calcium	Créatinine	PH	
Acide Urique	Urée	Cristaux	
Phosphate	Sodium	ECBU	
Potassium	calcium		
Magnésium	Acide urique		
Reserve alcaline	Citrate		
Vit D	Oxalate		
	Magnésium		

## **V. Diagnostic différentiel : [20] [22]**

Microkystes

Granulomes infectieux (Candida)

- précipitation intra tubulaire d'urate ou uromodulline

## **VI. Etiologies :**

C'est donc habituellement en présence d'une néphrocalcinose radiologique que se pose le problème de l'étiologie. Le diagnostic étiologique est orienté par l'âge de l'enfant, le contexte clinique, l'aspect et la localisation des calcifications à la radiographie, et les dosages biochimiques (au minimum ionogramme sanguin avec bicarbonates, calcémie, Phosphorémie, Magnésémie, calciurie, parathormone si hypercalcémie, et oxalurie si calcémie et Calciurie normales). Dans la plupart des cas, il existe une hypercalciurie, due ou non à une hypercalcémie plus rarement il s'agit de dépôts d'oxalate de calcium, ou de la calcification de lésions histologiques. Les causes de ces anomalies métaboliques sont principalement des maladies d'origine génétique ou des perturbations iatrogènes.

### **A. Hypercalciuries sans hypercalcémie :**

C'est la situation la plus fréquente. L'hypercalciurie est définie par une excrétion quotidienne de Calcium supérieure à 4 mg (0,1 mmol) kg /j, à deux ou trois reprises. Si le recueil des urines de 24 h est impossible, il faut étudier le rapport calcium/créatinine urinaire, en sachant qu'il diminue avec l'âge, de moins de 2,4 (mmol/mmol) chez le jeune nourrisson à moins de 0,7 chez le grand enfant (voir chapitre « Lithiase »). L'hypercalciurie peut être d'origine génétique, iatrogène ou « idiopathique» [22] [20].

#### **1. Maladies génétiques génératrices d'hypercalciurie :**

Les tubulopathies héréditaires sont à éliminer en premier lieu. L'acidose tubulaire distale (« acidose d'Albright »), dans ses différentes variétés génétiques, avec ou sans surdité associée, entraîne une néphrocalcinose médullaire par le biais de l'hypercalciurie, elle-même due à l'acidose chronique. En l'absence de

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

traitement, elle réalise typiquement une image en « grains de mil » criblant les pyramides, dessinant parfois les contours de la papille.

Dans les cas moins sévères, la néphrocalcinose est plus discrète, faite de petits grains opaques médullaires, ou elle est seulement détectable à l'échographie. Actuellement, son apparition doit être prévenue par un traitement alcalinisant bien conduit, normalisant la calciurie.

### **1-1 Le syndrome de Bartter :**

Le syndrome de Bartter est une tubulopathie héréditaire caractérisée par une alcalose métabolique hypokaliémique, une hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire et une pression artérielle normale. Le trouble primaire est une anomalie de réabsorption de sodium responsable d'une perte de sel avec un hyperaldostéronisme. Il existe une variabilité phénotypique et génétique du syndrome de Bartter puisque actuellement on identifie cinq gènes responsables de six formes différentes du syndrome de Bartter.

Il existe une variabilité phénotypique et génétique du syndrome de Bartter, et, actuellement, cinq gènes ont été identifiés, responsables chacun d'un type particulier de syndrome de Bartter, qui diffère par l'âge de révélation, la sévérité du tableau clinique et la protéine de transport tubulaire impliquée.

**Tableau 9 : Bartter: corrélation phénotype/génotype.**

<b>Bartter: corrélation phénotype/génotype</b> <i>(Laghmani et al. NEJM 2016)</i>
<b>n</b> Syndrome de Bartter «classique» : <b>Type III (CLCKB)</b>
<b>n</b> Syndrome de Bartter «néonatal» <b>Type I (NKCC<sub>2</sub>) et II (ROMK)</b>
<b>n</b> Syndrome de Bartter avec surdité <b>Type IV (Barttin)</b>
<b>n</b> « Syndrome de Bartter like » type V? <b>Activation constitutive du Ca-SR</b>
<b>n</b> Syndrome de Bartter néonatal transitoire <b>MAGE D2 X-linked</b>

- le gène SLC12A1, situé sur le chromosome 15, code pour le NKCC2 ;
- le gène KCNJ1, situé sur le chromosome 11, code pour le canal ROMK,
- le gène CLCNKB, situé sur le chromosome 1, code pour le cotransporteur CLCKB ;
- le gène BSND, situé sur le chromosome 1, code pour la barttine ;
- le gène CASR, situé sur le chromosome 3, code pour le récepteur de calcium.

Le syndrome de Bartter est une affection rare dont le pronostic est dominé, à court terme, par la sévérité des troubles hydroélectrolytiques et le risque de déshydratation et, à long terme, par la possibilité d'une insuffisance rénale chronique. Dans sa forme néonatale due à des mutations des gènes ROMK ou NKCC2, s'accompagne d'une hypercalciurie souvent génératrice de néphrocalcinose, difficile à contrôler malgré l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

## 1-2 La maladie de Dent :

La maladie de Dent (MD) est une tubulopathie rénale génétique caractérisée par des manifestations liées à un dysfonctionnement du tubule proximal.

Elle est liée à l'X (touche presque exclusivement les garçons), parfois dès l'enfance, les femmes porteuses de la mutation présentant un phénotype plus modéré.

Elle est caractérisée par un dysfonctionnement du tubule proximal (TP) avec une protéinurie de bas poids moléculaire et une hypercalciurie, une néphrolithiase, une néphrocalcinose et une insuffisance rénale progressive. Le dysfonctionnement du TP peut être plus sévère, entraînant un syndrome de Fanconi qui ajoute une aminoacidurie, une phosphaturie, une glycosurie, une uricosurie, une kaliurie et un défaut d'acidification de l'urine. La MD est fréquemment compliquée par un rachitisme ou une ostéomalacie. Dans la MD de type 1 les manifestations rénales prédominent ; la survenue de manifestations extra-rénales associées telles qu'une légère déficience intellectuelle, une hypotonie et une cataracte subclinique (plus légère que celle du syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe) caractérise la MD de type 2.

La maladie est causée par des mutations de CLCN5 (MD type 1) ou de OCRL1 (MD type 2) situés sur le chromosome Xp11.22 et Xp25, respectivement. Le gène CLCN5 code pour l'échangeur Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> électrogénique ClC-5 qui appartient à la famille des canaux/transporteurs d'ions chlore. OCRL1 code une 5-phosphatase du phosphatidylinositol biphosphate (PIP2) dont les mutations sont aussi associées au syndrome oculo-cérébro-rénal. Quelques patients atteints de la MD ne présentent pas de mutation de CLCN5 ou OCRL1, indiquant l'implication d'autres gènes.

La prise en charge est symptomatique, visant à traiter l'hypercalciurie et à prévenir la néphrolithiase. Les diurétiques thiazidiques peuvent être utilisés pour

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

traiter l'hypercalciurie même si des effets secondaires significatifs ont été rapportés, comme une hypovolémie et une hypokaliémie liées à la tubulopathie primaire. De la même manière, le traitement du rachitisme par de la vitamine D doit être prudent puisqu'il peut aggraver l'hypercalciurie. Le contrôle à long terme de l'hypercalciurie par un régime riche en citrate peut ralentir la progression de l'atteinte rénale même en l'absence de néphrolithiase.

Le pronostic vital est bon chez la majorité des patients. La progression vers une insuffisance rénale terminale survient entre la 3ème et la 5ème décennie chez 30 à 80% des hommes.

### **1-3 La cystinose :**

La cystinose est une affection liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes entraînant une accumulation lysosomiale de cet acide aminé dans différents organes. La prévalence est estimée à 1/200 000.

Trois formes cliniques de cystinose (infantile, juvénile et oculaire) ont été décrites en fonction de l'âge d'apparition et de la sévérité des symptômes. Dans la forme infantile, la plus fréquente, les premiers signes apparaissent après 3 mois, marqués par un syndrome polyuro-polydipsique et un retard de croissance staturopondéral important, secondaires à un syndrome tubulaire proximal généralisé (syndrome de Toni-Debré-Fanconi) avec perturbations hydroélectrolytiques sévères. L'accumulation de cystine dans différents organes est responsable d'une hypothyroïdie, d'un diabète insulino-dépendant, d'une hépatosplénomégalie avec hypertension portale, d'une atteinte musculaire et d'une atteinte cérébrale. L'atteinte oculaire, secondaire aux dépôts de cystine dans la cornée et la conjonctive, entraîne un larmolement et une photophobie. La maladie évolue progressivement après l'âge de 6 ans vers l'insuffisance rénale terminale. La forme juvénile se déclare après l'âge de 8 ans et présente un tableau clinique de sévérité

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

intermédiaire, l'insuffisance rénale terminale se produisant après l'âge de 15 ans. Enfin, la forme oculaire se déclare chez les adultes qui sont généralement asymptomatiques et peuvent présenter uniquement une photophobie. La cystinose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Le gène en cause dans la maladie, *CTNS*, situé sur le chromosome 17p13 et comportant 12 exons, code pour une protéine de membrane des lysosomes de 367 acides aminés, la cystinosine.

Le dosage de cystine dans les leucocytes permet le diagnostic.

Le diagnostic anténatal est possible par l'étude génétique si un autre enfant de la fratrie est atteint ou par mesure de l'incorporation de cystine radiomarquée dans des fibroblastes issus d'une biopsie de trophoblaste ou de prélèvement de liquide amniotique. Le traitement comporte des suppléments hydroélectrolytiques et vitaminiques, l'indométacine qui entraîne une amélioration de l'état général et de la croissance staturale, et la cystéamine qui diminue le taux de cystine leucocytaire, permettant de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale et l'atteinte des autres organes. La transplantation rénale n'est pas suivie de récurrence sur le greffon.

#### **1-4 L'acidose tubulaire rénale distale :**

Est caractérisée par un pH urinaire élevé même en présence d'une acidose plasmatique. La prévalence de la maladie n'est pas connue. Les conséquences cliniques de la forme complète d'acidose tubulaire distale sont un retard de croissance staturale, une acidose plasmatique hyperchlorémique, une hypokaliémie, une hypercalciurie avec néphrocalcinose et une hypocitraturie. Une surdité peut être présente. L'acidose tubulaire distale est secondaire à un défaut d'excrétion des ions H<sup>+</sup> par les cellules du tube collecteur. Elle peut être transmise selon le mode autosomique récessif ou autosomique dominant. Dans l'acidose tubulaire distale de type I, de transmission autosomique récessive, il s'agit de mutations du

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

gène *ATP6B1*, codant pour la protéine ATP6V1B1, une sous-unité de l'ATPase transportant les ions H<sup>+</sup>. Cette forme s'accompagne d'une surdité progressive. L'acidose tubulaire distale de type II, également de transmission autosomique récessive, est secondaire à des mutations du gène *ATP6N1B* qui code pour la protéine ATP6VOA4, une autre sous-unité de l'ATPase transportant les ions H<sup>+</sup>. Dans cette forme, une surdité peut apparaître tardivement mais ceci est inconstant. Les mutations du gène *SLC4A1* qui code pour une protéine échangeuse d'anion (AE1) permettant l'échange des ions chlore pour des ions bicarbonate, sont responsables de formes autosomique dominante et moins souvent autosomique récessive d'acidose tubulaire distale. Ces deux formes s'accompagnent d'une surdité progressive. Le défaut d'acidification de l'urine peut être incomplet et n'être révélé qu'après une charge acide par du chlorure d'ammonium permettant de montrer que le tube distal est incapable de baisser le pH urinaire en dessous de 5,5 même lorsque le taux de bicarbonates plasmatiques est inférieur à 18 mmol/l. Le traitement de l'acidose tubulaire distale a pour but de normaliser la bicarbonatémie, la kaliémie et la calciurie. Il comporte un supplément de bicarbonate de potassium et de sodium. Le traitement s'accompagne d'un rattrapage statural et d'une baisse de la calciurie. [22 ,16].

## **2. Hypercalciuries iatrogènes**

Une des principales causes de néphrocalcinose du nourrisson est l'hypercalciurie due à l'utilisation du furosémide et/ou des corticoïdes chez le prématuré et chez le nouveau-né en insuffisance cardiaque. Cependant, même en l'absence de ces traitements, il existe chez les grands prématurés (< 1 500 g) une forte incidence de néphrocalcinoses (10 à 60 % suivant les séries), à l'origine desquelles on invoque la prématurité en elle-même, par l'immaturation tubulaire, et des facteurs nutritionnels dus à l'alimentation artificielle de ces bébés.

La corticothérapie prolongée chez l'enfant plus âgé est rarement en cause actuellement, de même que le surdosage en vitamine D, donné soit à titre préventif chez l'enfant normal, soit à titre curatif dans le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X.2 [5] [6] [22].

L'apport de sodium inhibe la réabsorption tubulaire calcique et majore la calciurie et l'on admet que l'augmentation de la ration sodée alimentaire de 6 g par jour élève la calciurie d'environ 25 mg chez le sujet sain et de plus de 50 mg chez le lithiasique. Il existe une relation épidémiologique entre la lithiase rénale et l'apport en protéines animales d'origine non laitière (viandes). Là encore, le lien entre la calciurie et l'apport protéique, présent chez tous les individus, est plus net chez les sujets porteurs d'une hypercalciurie idiopathique. Le catabolisme des acides aminés sulfurés (méthionine en particulier) contenus dans la viande provoque l'apparition d'acides fixes et de sulfates. Ces acides sont tamponnés par le carbonate de calcium au niveau plasmatique ce qui conduit à un relargage du calcium et à son élimination rénale. De plus, ils agissent directement sur le tubule rénal en limitant la réabsorption calcique. Enfin, les sulfates, très faiblement réabsorbés au niveau du rein, complexent le calcium urinaire et limitent ainsi sa réabsorption tubulaire. L'ingestion de sucres et d'alcool sont responsables d'une élévation transitoire de l'insulinémie qui diminue la réabsorption tubulaire du calcium et provoque une hypercalciurie transitoire. Une sévère privation en phosphore stimule la production de vitamine D et de ses métabolites, facilitant l'absorption intestinale calcique et l'hypercalciurie. Enfin, par des mécanismes encore mal élucidés, une réduction des apports alimentaires en potassium accroît l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore. L'hypokaliémie provoquerait une réduction de la réabsorption tubulaire des phosphates et une hypophosphorémie relative qui stimulent la production de calcitriol (et donc l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium).

### **3. Hypercalciurie idiopathique**

L'hypercalciurie dite « idiopathique » est une cause majeure de néphrocalcinose de l'enfant dans certaines séries (un tiers des causes dans une grande enquête collaborative allemande). Cependant, la définition de l'hypercalciurie idiopathique est variable selon les auteurs, et certaines formes autrefois décrites correspondent à des tubulopathies héréditaires maintenant bien individualisées. Ce diagnostic ne peut donc être porté qu'après une exploration tubulaire soignée. À l'avenir, la connaissance progressive des nombreux gènes impliqués dans le métabolisme du calcium permettra probablement de démembrer le cadre de l'« hypercalciurie idiopathique », dont on connaît le caractère familial [5] [6] [22].

#### **3-1 L'hypercalciurie primaire :**

Est un syndrome qui se caractérise par une hypercalciurie très importante, associée à une hyperphosphaturie et une hypophosphatémie. Ce syndrome serait dû à un trouble enzymatique au niveau du tube rénal qui entraîne une mauvaise réabsorption du calcium.

Une forme familiale est décrite atteignant les enfants assez jeunes et qui se manifeste de plus par un retard staturo-pondéral.

L'origine génétique de cette forme familiale semble probable. Le traitement repose sur une alimentation peu salée, un régime pauvre en protides (viande) et sur la suppression des aliments riches en calcium (laitages). Si ce régime est insuffisant à normaliser l'hypercalciurie, il sera possible d'administrer des diurétiques thiazidiques, qui ont entre autre, la capacité d'augmenter l'absorption intestinale du calcium et de freiner la fuite du calcium dans les urines.

## **B. Hypercalciuries avec hypercalcémie**

### **1 Intoxication à la vitamine D :**

L'intoxication par la vitamine D reste rare, mais ses complications peuvent être dramatiques.

L'interrogatoire poussé a retrouvé une erreur de dosage de la vitamine D. La prise en charge a consisté en une hyperhydratation avec administration des diurétiques et corticoïdes. L'évolution peut être fatale avec survenue d'un arrêt cardiocirculatoire.

Généralement, la vitamine D est peu toxique en cas de surdosage aigu. Cependant, la littérature scientifique mentionne plusieurs cas d'intoxications chroniques chez les nourrissons, avec somnolence, hypotonie, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, perte de poids, polyurie, calciurie et hypertension légère. La plupart de ces effets proviennent de l'absorption de calcium par le tractus intestinal, donc du développement d'une hypercalcémie.

En 2003 American Academy of pediatric (AAP) a recommandé une supplémentation quotidienne de 200 UI de vitamine D pour tous les enfants âgés de plus de deux mois [29]. Cette recommandation était basée sur des études réalisées aux états unis, au Norvège et en chine suggérant que les nourrissons ayant reçu une suppl **peut survenir à l'âge précoce de la vie [31], que le taux d'hy** émen **tendance d'être plus faible chez les nourrissons allaités** tation quotidienne de 100 ou 200 UI étaient moins susceptibles de développer le rachitisme [30]. Cependant il y a eu des préoccupations que ces doses étaient insuffisantes en se basant sur des études qui ont montré que le rachitisme droxyvitamine D [32], et que la supplémentation de 400 UI chez ces nourrissons maintient un taux d'hydroxyvitamine D plus élevé [33].

En 2008, l'AAP, the Canadian Paediatric Society et the European Society for Paediatric Endocrinology ont augmenté l'apport **quotidien recommandé en vitamine**

D chez les nourrissons et les enfants à 400 UI [34]. Les nourrissons qui sont allaités et les enfants qui consomment moins d'un litre de lait enrichis en vitamine D par jour, auraient besoins de supplémentation pour atteindre 400 UI de vitamine D par jour [33,35] . En plus des sources alimentaires, l'exposition solaire offre aux enfants une teneur supplémentaire en vitamine D [36].

#### 4- L'hyperparathyroïdie :

Est une production anormalement élevée d'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdes.

L'augmentation de PTH entraîne l'augmentation du taux de calcium plasmatique :

- \* L'augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes.
- \* La réduction de l'élimination rénale du calcium.
- \* L'augmentation de l'absorption intestinale du calcium par la vit D.

La prévalence HPTP est de : 3 cas/1000 dans la population générale. Plus élevée chez la femme de 55 – 75 ans : 2 à 3 femmes/1 homme. Son traitement est fonction de l'étiologie.

Le traitement est basé sur l'hyperhydratation et des mesures hypocalémiants.

5- **Le syndrome de Williams (SW), ou de Williams et Beuren :** est l'association d'un retard mental, d'une cardiopathie congénitale, d'un faciès et d'un comportement caractéristiques de l'individu affecté. Il existe également des anomalies diverses du tissu conjonctif, et il y a possible hypercalcémie.

L'enfant est souvent né avant terme et petit. Il présente souvent des troubles digestifs avec vomissements, douleurs abdominales responsables de pleurs

fréquents, signes pouvant évoquer une maladie de Hirschsprung. Il est souvent hypotonique, avec une hernie ombilicale et un strabisme. Il acquiert tardivement le langage mais celui-ci est de bonne qualité.

La recherche de la microdélétions se fait habituellement par la technique de FISH permettant de prouver l'absence d'une allèle du gène *ELN*. Une autre méthode est la recherche de copie par PCR des trois gènes les plus impliqués dans la région critique soit *ELN*, *LIMK1* et *GTF21*. La dernière méthode est la recherche de perte allélique par étude chromosomique des deux parents. Le facteur déterminant est probablement l'atteinte cardiovasculaire.

Il n'existe pas de traitement spécifique. Les rétrécissements vasculaires peuvent être corrigés chirurgicalement. Les perturbations endocriniennes (diabète, thyroïde...) doivent être traitées. Une prise en charge psychologique ou sociale doit être discutée au cas par cas.

Parmi les causes génétiques d'hypercalcémie du nourrisson pouvant entraîner une néphrocalcinose, il existe, outre l'hypophosphatasie, d'exceptionnelles formes familiales d'hypercalcémie hypercalciurie, dont le mécanisme moléculaire est encore inconnu. Plus fréquentes sont les causes iatrogènes : surcharge en vitamine D, en vitamine A, en calcium [15] [6] [22].

## **C.Néphrocalcinoses sans hypercalciurie (22-20-18)**

### **1. Maladies métaboliques :**

Lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phosphocalcique, la première cause à évoquer est l'hyperoxalurie primaire (oxalose). Cette maladie autosomique récessive représente une cause majeure de néphrocalcinose chez l'enfant, surtout dans les populations

à forte consanguinité. Elle explique au moins un tiers des néphrocalcinoses dans notre expérience personnelle.

\* **L'hyperoxalurie de type I, avec hyperglycolaturie** : due à un déficit en alanine-glyoxylate-aminotransférase (AGT) hépatique, qui se complique rapidement de néphrocalcinose par précipitation intrarénale d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) (voir chapitre « Oxalose »). La néphrocalcinose de l'hyperoxalurie se présente habituellement sous forme de grains opaques disséminés dans les reins et associés à des lithiases. Dans les formes sévères du nourrisson avec insuffisance rénale précoce, les reins uniformément calcifiés sont visibles dès le cliché sans préparation ; cet aspect est presque pathognomonique de l'oxalose. Le diagnostic sera affirmé par le dosage de l'oxalurie des 24 h ou le rapport oxalate/créatinine urinaire.

L'hyperoxalurie secondaire à une malabsorption intestinale est très rare chez l'enfant. Une néphrocalcinose, attribuée à l'hypokaliémie chronique, peut s'observer dans le syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes, une forme d'hypertension artérielle génétique.

### **2. Néphrocalcinoses secondaires à des lésions rénales**

2-1 **Ce sont surtout les nécroses corticales** : qui se calcifient, donnant des opacités linéaires en « coquille d'œuf » ou en « toile d'araignée » tout à fait caractéristiques. Plus rarement, on observe des calcifications après thrombose des

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

veines rénales ou nécrose papillaire ou dans des glomérulonéphrites chroniques anciennes.

**2-2 L'ectasie canaliculaire précalicelle de Cacchi et Ricci** : est une cause classique de « néphrocalcinose » des pyramides chez l'adulte, est rarement observée chez l'enfant avant l'adolescence ; il s'agit en réalité de microlithiases à l'intérieur de tubes collecteurs dilatés.

### **3. Néphrocalcinoses histologiques**

Elles posent rarement le problème de leur étiologie car l'examen histologique est fait en général devant une affection connue. Dans les oxaloses, les hypercalcémies idiopathiques ou les intoxications par la vitamine D, la néphrocalcinose histologique est presque constante siégeant dans la corticale et la médullaire. Dans les hypercalciuries idiopathiques ou les acidoses, la néphrocalcinose est en règle absente sur les biopsies précoces. En dehors des nécroses corticales, une néphrocalcinose histologique peut s'observer dans les syndromes néphrotiques, où la présence de quelques dépôts calciques n'est pas rare, la sarcoïdose, la mucoviscidose, et les tubulopathies aiguës : la présence de dépôts calciques dans l'épithélium tubulaire permet de rattacher à une nécrose tubulaire une insuffisance rénale aiguë inexplicée.

**Tableau 6** : Classification des néphrocalcinoses selon leur localisation et leur étiologie [20], [22].

<b>Néphrocalcinoses médullaires</b>
<b>États hypercalcémiques et hypercalciuriques</b>
hyperparathyroïdie primaire hyperparathyroïdie secondaire étiologies endocriniennes autres : .syndrome de Cushing
Traitement à l'ACTH Insuffisance surrénalienne Hyperthyroïdie Hypothyroïdie
syndrome de Williams hypercalcémie idiopathique hypercalcémie familiale
<b>États hypercalcémiques et hypercalciuriques</b>
lyse osseuse : Immobilisation prolongée
. Métastases osseuses multiples . Néoplasies malignes . Maladie de Paget . Augmentation de l'absorption intestinale de calcium . Hypervitaminose D . Sarcoïdose . Syndrome de Burnett (milk-alkali syndrome)
- syndrome paranéoplasique, par exemple néphrome mésoblastique - lymphome B - hypervitaminose A - syndrome de Sjögren - certaines formes de néphrites - intoxications aux sulfamides, métaux lourds, stéroïdes - nécrose lipidique - hypophosphatasie
- syndrome paranéoplasique, par exemple néphrome mésoblastique - lymphome B - hypervitaminose A - syndrome de Sjögren - certaines formes de néphrites - intoxications aux sulfamides, métaux lourds, stéroïdes - nécrose lipidique - hypophosphatasie - déficience congénitale en lactase - syndrome de Down
<b>États normocalcémiques et hypercalciuriques</b>
- hypercalciurie idiopathique - acidose rénale tubulaire distale - syndrome de Bartter - déficience en anhydrase carbonique
<b>États normocalcémiques et hypercalciuriques</b>
- maladie de Dent - maladie de Wilson

<ul style="list-style-type: none"> <li>- tyrosinémie</li> <li>- syndrome oculo-cérébro-rénal de Lowe</li> <li>- thésaurismose de glycogène type I</li> <li>- médicaments : diurétiques hypercalciuriques (furosémide)</li> <li>- alimentation parentérale prolongée</li> <li>- hypercholestérolémie familiale</li> <li>- hypophosphatasie</li> <li>- pseudohypoparathyroïdie</li> <li>- dysplasie métaphysaire de Jantzen</li> <li>- syndrome de McCune-Albright</li> <li>- syndrome de Seyberth (prostaglandine E)</li> <li>- hypomagnésémie familiale</li> <li>- amélogénèse imparfaite</li> </ul>
<p><b>États normocalcémiques et normocalciuriques</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperoxaluries: . primaires type I, II, III</li> <li>- Secondaire :malabsorptions intestinales d'origines variées (maladie cœliaque, stéatorrhée, mucoviscidose, etc.)</li> <li>- Intestin grêle court après opération de by-pass intestinal déficience intestinale en Oxalobacter formigenes nutritionnelle.</li> </ul>
<p><b>États normocalcémiques et normocalciuriques</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- xanthomatose cérébrotendineuse</li> <li>- infections à germes produisant de l'uréase</li> </ul>
<p><b>Défauts en inhibiteurs de la cristallisation calcique :</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- idiopathique</li> <li>- acidose tubulaire rénale distale</li> <li>- hypocitraturie</li> <li>- hypomagnésurie</li> <li>- hypomagnésémie</li> </ul> <p>Autres défauts en inhibiteurs de la précipitation de calcium : défauts en néphrocalcine, uropontine, ostéopontine</p>
<p><b>Néphrocalcinoses médullaires mixtes et corticales</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- oxalose primaire</li> <li>- glomérulonéphrite chronique</li> <li>- hypercalcémie chronique d'étiologies diverses, par exemple intoxication à la vitamine D</li> <li>- thrombose de la veine rénale</li> <li>- nécrose lipidique</li> <li>- drépanocytose</li> <li>- anesthésie au méthoxyflurane</li> <li>- intoxication à l'éthylène glycol</li> <li>- intoxication au venin de serpent</li> <li>- rejet chronique</li> <li>- néphropathie du sida, infection à Mycobacterium avium-intracellulare</li> </ul>
<p><b>Néphrocalcinoses corticales isolées</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- nécrose corticale</li> <li>- après lithotripsie extracorporelle</li> <li>- néphrocalcinose corticale nodulaire bénigne</li> </ul>

**Tableau 7 : les Principales étiologies de la Néphrocalcinose de l'enfant suivant l'âge**

[1] [9].

	Éléments évocateurs
Nouveau-né et nourrisson	
1. Hypercalciurie du prématuré	Antécédents
2. Tubulopathies congénitales (acidose tubulaire distale syndrome de Bartter, etc.)	- Anomalies hydroélectrolytiques -Retard de croissance
3. Hyperoxalurie primaire	- Insuffisance rénale -Opacité rénale globale
Enfant	
1. Acidose tubulaire distale	- Anomalies hydroélectrolytiques
2. Hyperoxalurie primaire	- Lithiase associée, consanguinité
3. Hypercalciuries génétiques	- Antécédents familiaux - Signes tubulaires associés
4. Hypercalciurie idiopathique	(Diagnostic d'exclusion)

## **VII. Evolution et traitement**

### **1- Prise en charge médicale**

L'augmentation de l'apport hydrique pour produire une quantité d'urine supérieure à 2 litres par jour peut être avantageuse pour tous les patients atteints de néphrocalcinose.

Les patients atteints d'hypercalciurie peuvent réduire l'excrétion du calcium en limitant les protéines animales, en limitant l'apport en **sodium** à moins de 100 mEq par jour et en étant laxiste en ce qui concerne l'apport en potassium.

Si le seul changement de régime n'entraîne pas une réduction appropriée de l'hypercalciurie, un **diurétique thiazidique** peut être administré chez les patients qui ne présentent pas d'hypercalcémie.

Le **citrate** peut augmenter la solubilité du calcium dans l'urine et limiter le développement de la néphrocalcinose. Le citrate n'est pas administré aux patients dont le pH urinaire est égal ou supérieur à 7.

- Le traitement spécifique de la cystinurie par Tiopronine, Captopril.
- Hypothyroïdie : Levothyrox
- Syndrome de Batter : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- L'antibiothérapie a été indiquée en cas où une infection urinaire.

### **2- L'évolution dépend de la cause et de l'intensité de la néphrocalcinose**

Si la cause peut être supprimée ou traitée, la néphrocalcinose se stabilise et peut même régresser, en particulier dans la néphrocalcinose du prématuré. Quelques études à long terme semblent rassurantes quant à la fonction rénale. Si le processus de calcification se poursuit, l'évolution est inéluctable vers l'insuffisance

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès  
rénale terminale, l'exemple le plus typique étant l'oxalose. Dans ces cas, la principale mesure préventive est l'hyperhydratation, continue sur le nyctémère, au besoin par voie intragastrique, pour diluer en permanence les urines et empêcher ainsi la précipitation cristalline [16] [20].

### **3- Le pronostic :**

Dépend de l'étendue des complications et la cause du trouble. Bien que les dépôts supplémentaires dans les reins peuvent être prévenus par un bon traitement, les dépôts déjà formés ne peuvent généralement pas être éliminés. Mais d'importants dépôts de calcium dans les reins ne signifient pas toujours de graves dommages aux reins.

## **VIII. Méthodes et patients :**

Cette étude a été menée de façon rétrospective à l'enfant à l'unité de néphrologie pédiatrique au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès intéressant 27 cas de néphrocalcinose pendant une période de cinq ans allant de janvier 2012 à Décembre 2017.

Le recueil des patients a été réalisé à l'aide des registres d'hospitalisation, puis les données ont été saisies à partir des dossiers médicaux.

Les critères d'inclusion étaient l'âge (dès la naissance à l'âge de 16 ans) et un dossier avec un bilan minimal fait d'ASP et échographie abdominale.

Les dossiers comprenaient au moins l'observation médicale, les bilans radiologiques et les examens biologiques, le dossier infirmier, les traitements instaurés.

Pour notre étude, 27 patients ont été exploités représentant l'ensemble de la population ayant eu la néphrocalcinose durant la période comprise entre janvier 2012 à Décembre 2017.

L'enquête anamnestique consistait à relever pour chaque patient : l'âge, le sexe, les antécédents personnels, les antécédents familiaux des lithiases, d'insuffisance rénale chronique, l'existence d'une consanguinité parentale, le niveau socioéconomique et les signes cliniques d'appel.

Tous ces malades ont subi un examen clinique complet et un bilan radiologique à base d'un cliché d'abdomen sans préparation, une échographie et selon les résultats, TDM abdomino-pelvienne, a été réalisé pour préciser le nombre, la topographie des calculs, et pour chercher d'éventuelles malformations de l'appareil urinaire.

L'exploration biologique comprenait un examen sanguin et urinaire, ont été déterminés dans le sang : calcium, phosphate, magnésium, acide urique, protides totaux, urée, créatinine, réserve alcaline, la PTH, PAL et bicarbonates plasmatiques; dans les urines : un examen cytobactériologique des urines (ECBU), une cristallurie réalisée par l'examen au microscope pour l'étude morphoconstitutionnelle du sédiment obtenu après centrifugation d'une urine fraîchement recueillie de matin, une calciurie, et une oxalurie de 24H en cas de besoin.

Nous avons établi une fiche d'exploitation (annexes) des dossiers comportant pour chaque malade : les données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, biologiques, le traitement et ses résultats.

La saisie et l'analyse statistique des données ont fait appel à une analyse descriptive: pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages; et nous avons utilisé des moyennes et des écarts-types pour les variables quantitatives.

Toutes les informations ont été incluses dans une base de données puis analysées statistiquement par le logiciel Microsoft Excel en utilisant les fonctions statistiques et les tableaux croisés dynamiques.

## V. Résultats :

### 1- Epidémiologie :

#### A ; Age (n=27) :

L'âge a varié entre 1mois et 16ans avec une prédominance de la tranche d'âge entre 0-2ans.

Age moyen est de 2.6 ans +/-2.9ans.

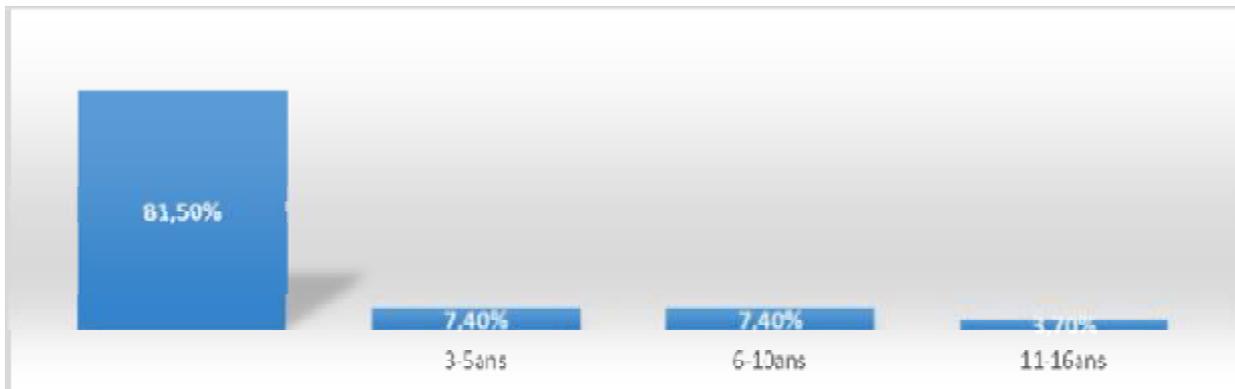


Figure 8 : répartition des patients en fonction de l'âge.

#### B ; Sexe (n=27) :

Il s'agit de 20 garçons 7 filles avec un sexe ratio G/F : 2.86.

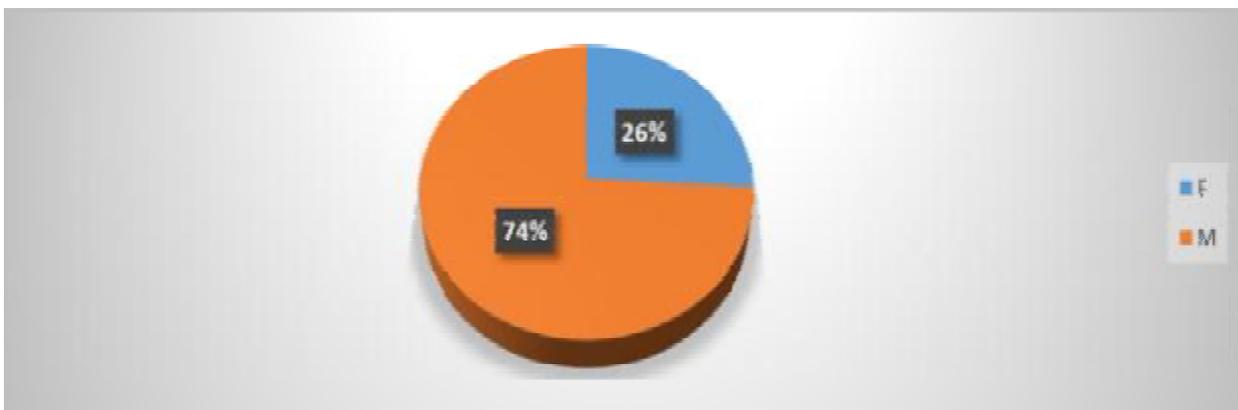


Figure 9 : répartition des patients en fonction de sexe.

**C ; Consanguinité (n=27) :**

La consanguinité chez les parents a été retrouvée dans 37% des cas.

**D ; Lithiase urinaire dans la famille (n=27) :**

Nous avons retrouvé un ATCD de lithiases urinaires dans la famille dans 3.7% des cas.

15.4% de nos patients étaient suivis pour lithiase urinaire.

**E ; Facteurs favorisant (n=27) :**

Infection urinaire à répétition dans 7.4% des cas.

Une prématurité dans 3.7% des cas

Des uropathies malformatives dans 3.7% des cas.

Une Infirmité motrice cérébrale dans 3.7% des cas

Un niveau socio-économique bas a été retrouvé dans 63% des cas.

**F ; Origine géographique (n=27):**

Nous avons retrouvés une prédominance à Fès suivis de Meknès.



**Figure 10 :** répartition des patients en fonction de leur origine.

## 2- Signes cliniques d'appel (n=27) :

Les signes cliniques révélant la néphrocalcinose varient en fonction de l'étiologie.

Les signes révélateurs étaient dominés par des infections urinaires dans 37% des cas.

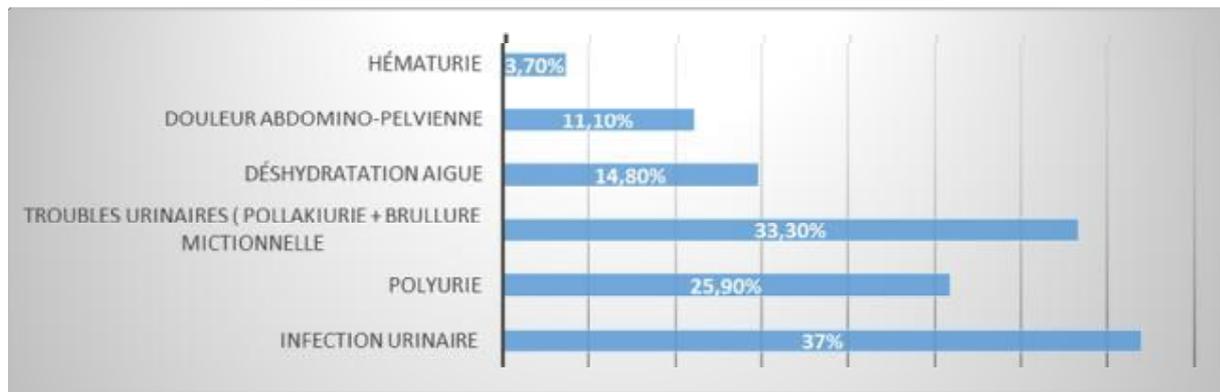


Figure 11 : répartition des patients en fonction des signes révélateurs.

## 3-Signes cliniques (n=27) :

Plus de la moitié de nos patients avait un retard staturo-pondéral (74.1%).

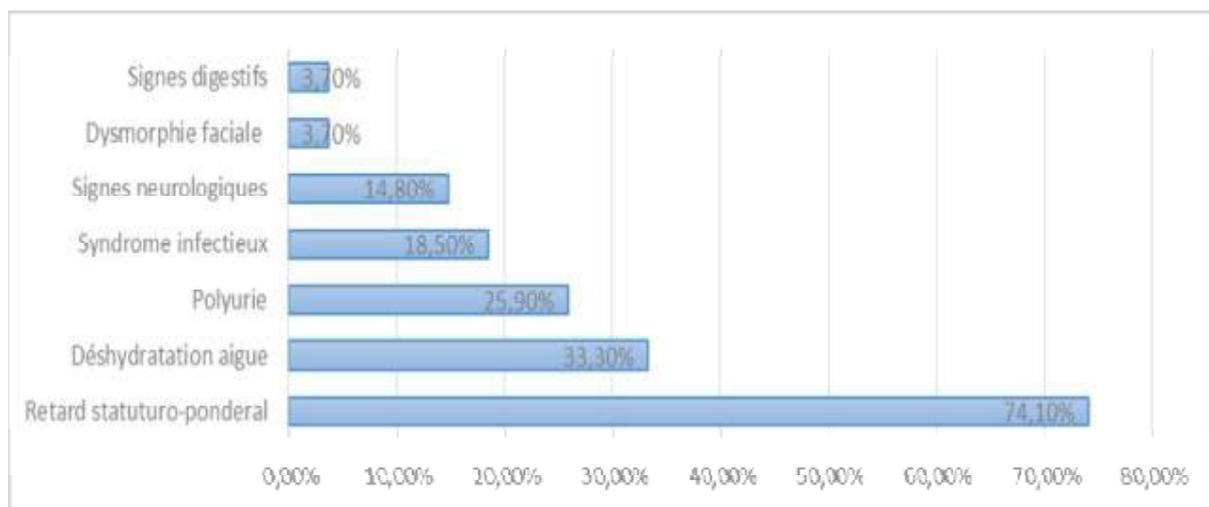


Figure 12 : Répartition des patients en fonction des signes physiques.

#### 4-Les examens paracliniques :

##### A- Radiologique :

1- ASP (n=27) : a été réalisée chez tous nos patients

ASP était normale dans 96.3% des cas

2- Echographie abdomino-pelvienne et rénale (n=27) :

La néphrocalcinose médullaire était la plus représentée (85%).

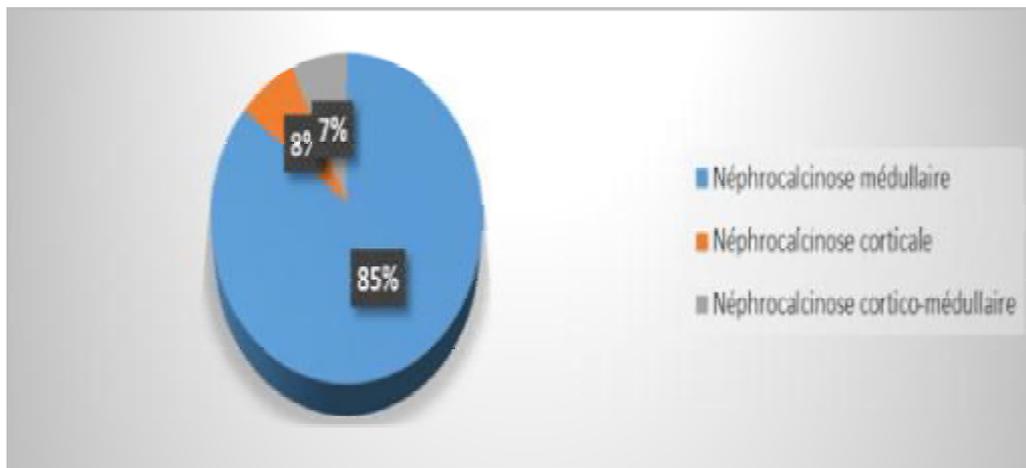


Figure13 : répartition des patients en fonction du résultat de l'échographie.

##### B. Bilan Sanguin :

1-Bilan phosphocalcique :

1-1 Calcémie (n=27) :

Nous avons enregistré 37% d'hypercalcémie.

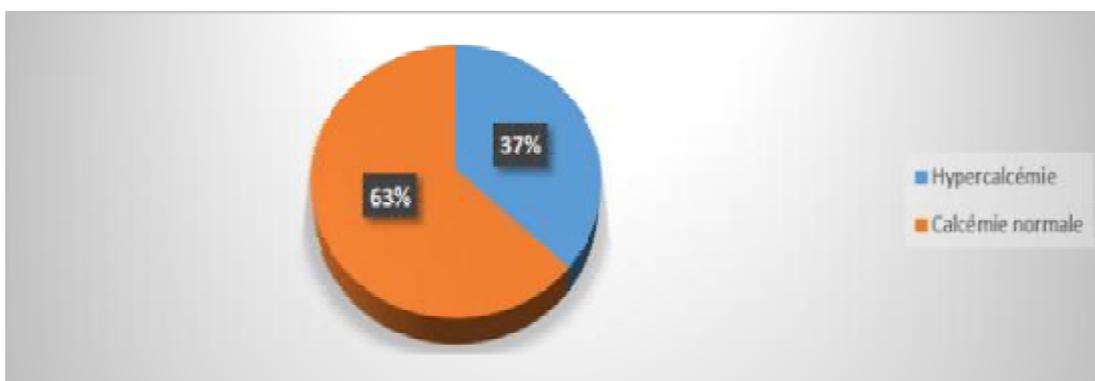
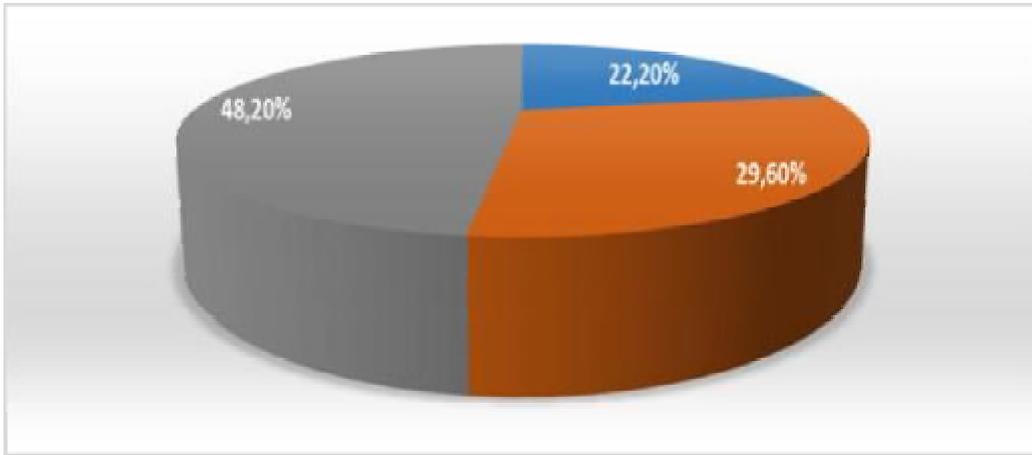


Figure 14 : répartition des patients en fonctions de la calcémie.

**1-2 Vitamine D (n=27) :**

Une hypervitaminose D a été objectivée chez 22.2% des cas.

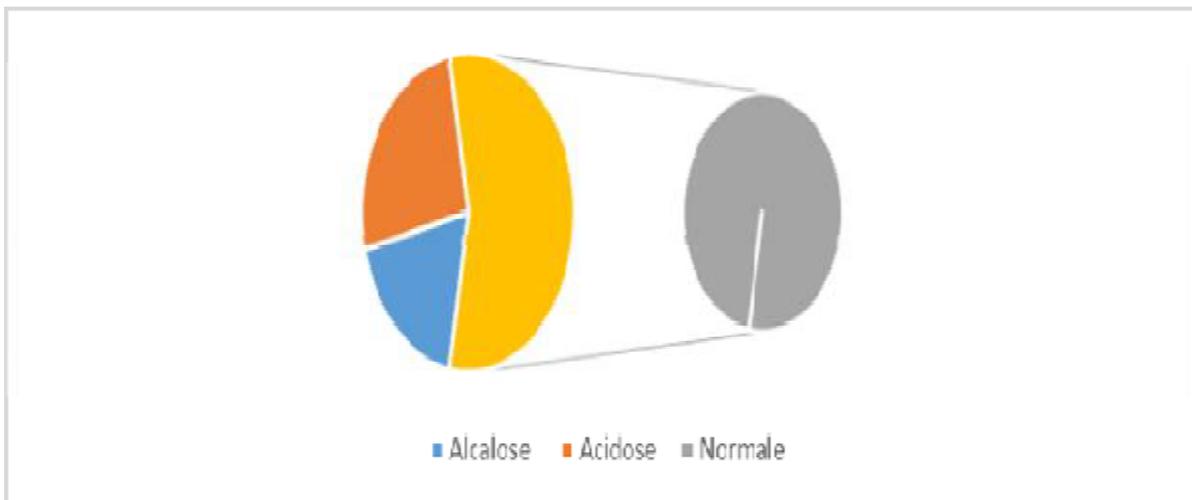


**Figure 15 :** répartition des patients en fonctions du dosage de la vitD.

**2-Ionogramme sanguin :**

**2-1 Reserve alcaline (n=27) :**

Nous avons trouvé 14.8% d'alcalose et 18.5% d'acidose.



**Figure 15 :** répartition des patients en fonctions de la réserve alcaline.

**C. Bilan urinaire :**

1- Calciurie de 24heures (n=27) :

Une hypercalciurie a été retrouvée chez 77.8% des cas.

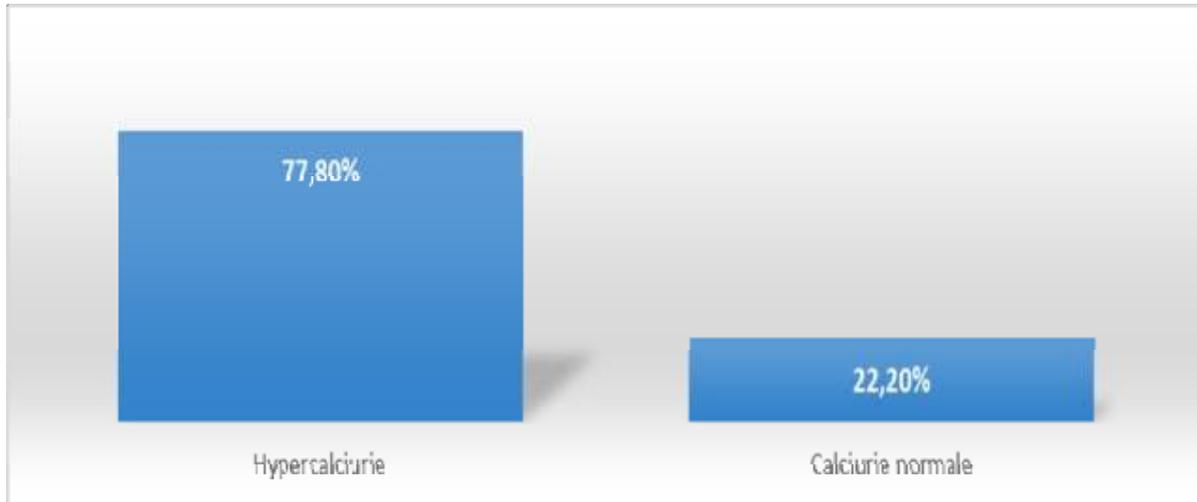


Figure 16 : répartition des patients en fonctions de la calciurie de 24heures.

2. ECBU (n=27) :

L'ECBU était positif dans 37% des cas avec 29.6% d'E.COLI et 7.4% de KP.

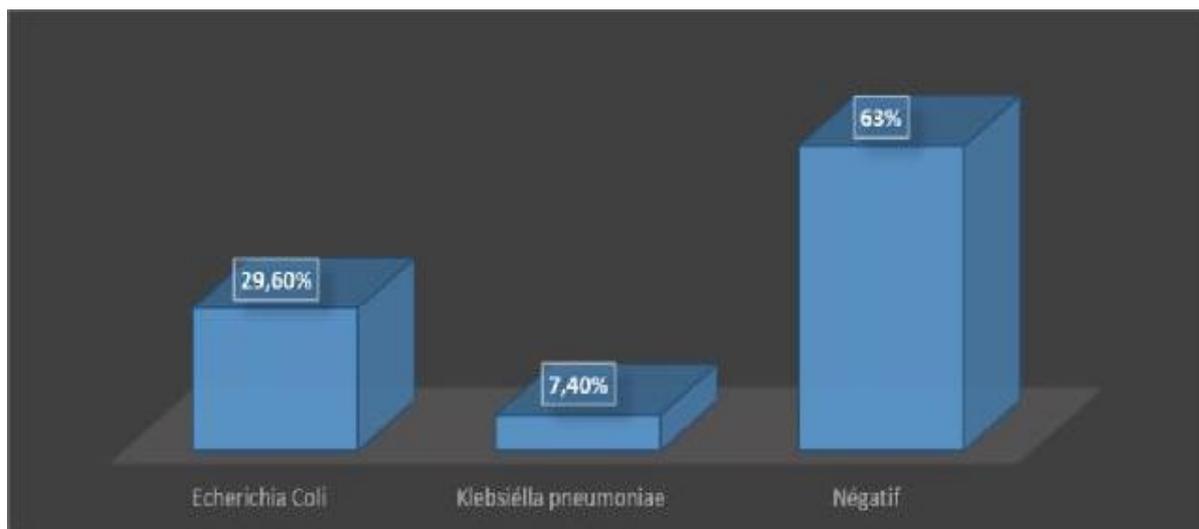


Figure 17 : répartition des patients en fonctions du résultat de l'ECBU.

### 3. Cristallurie (n=7) :

La cristallurie a objectivée 29% de Whewellite suivie de Weddellite 14% et struvite 14%.

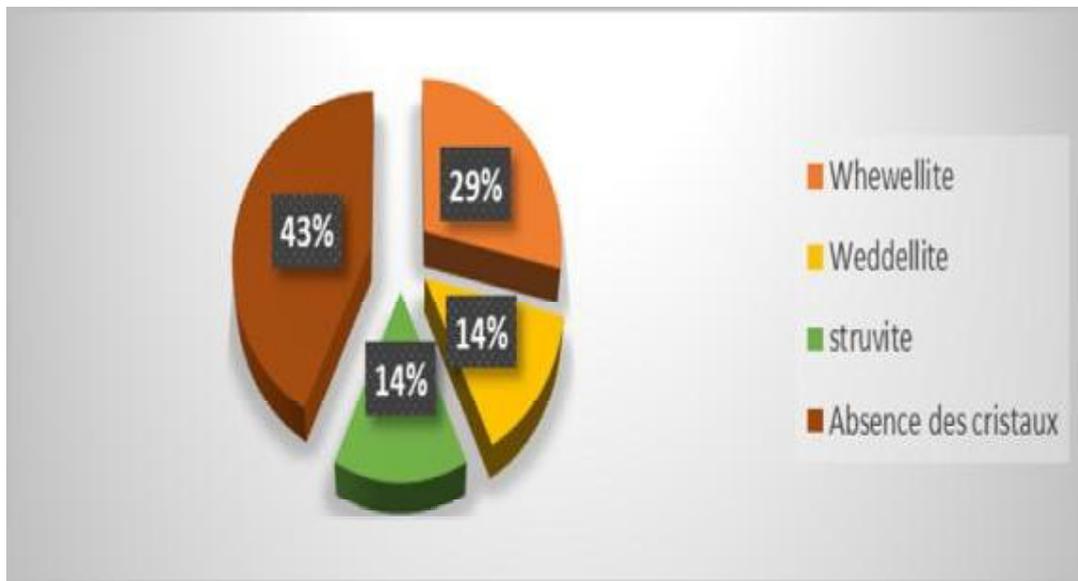
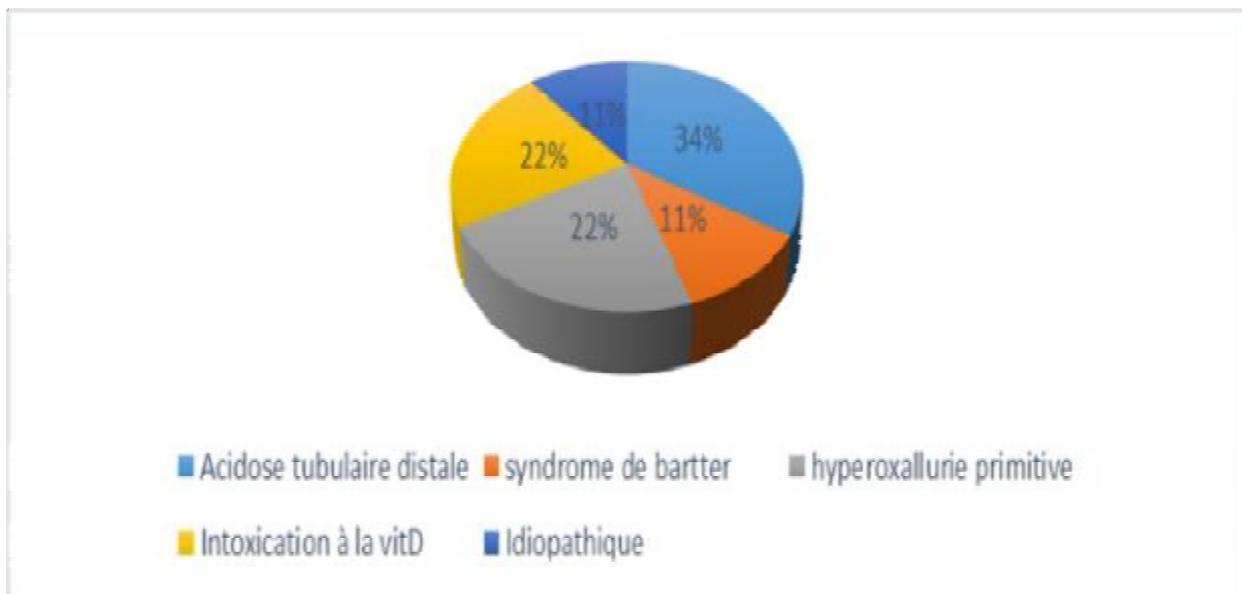


Figure 18 : répartition des patients en fonctions du résultat de la cristallurie.

## 6-Etiologies (n=27) :

Les étiologies étaient dominées par l'acidose tubulaire distale dans 34% des cas suivis de l'intoxication à la vitamine D et d'hyperoxalurie soit 22% chacun et 11% de syndrome de Bartter.

Aucune étiologie n'a été retrouvée chez 11% de nos patients.



**Figure 19** : répartition des patients en fonctions des étiologies.

## **7- Traitement :**

### **A. Prise en charge médicale**

100% de nos patients ont bénéficié une hyperhydratation

Le traitement inhibiteur et symptomatique à base d'alcalinisation, par supplémentation en magnésium, citrate, bicarbonate de sodium, et Esidrex dans 40.7% des cas.

Une antibiothérapie a été indiquée dans 44.4% des cas.

Une antibiothérapie a été indiquée dans 44.4% des cas.

Le traitement spécifique :

Indométacine (AINS) a été indiquée dans 11.1% des cas

Levothyrox a été indiquée dans 3.7% des cas

Vitamine D a été indiquée dans 14.8% des cas

Arrêter de la vitamine D chez 29.6% des cas.

Eviter un apport protidique et sodé excessif, sans réduire l'apport calcique, indispensable la croissance de l'enfant.

Aucun de nos patients n'avait une indication chirurgicale car une lithiase rénale associée à une néphrocalcinose contre indique une chirurgie risque d'aggravation de la fonction rénale.

## **8. Evolution :**

\* **Evolution clinique** : a été marquée par des épisodes de déshydratation chez 14.8% surtout chez les patients présentant de syndrome de Bartter.

\***L'évolution biologique** : a été marquée par une persistance de la calciurie chez 7.4% de nos patients avec une amélioration de la calciurie chez 92.6% des cas et 14.8% d'atteinte rénale (protéinurie positive).

\***L'évolution échographique** : a été marquée par une stabilité de la néphrocalcinose chez 48.1% des cas et une régression de la néphrocalcinose chez 51.9% des cas.

L'évolution dépend de la cause et de l'intensité de la néphrocalcinose. Si la cause peut être supprimée ou traitée, la néphrocalcinose se stabilise et peut même régresser, en particulier dans la néphrocalcinose du prématuré. Quelques études à long terme semblent rassurantes quant à la fonction rénale. Si le processus de calcification se poursuit, l'évolution est inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale, l'exemple le plus typique étant l'oxalose.

Dans ces cas, la principale mesure préventive est l'hyperhydratation, continue sur le nyctémère, au besoin par voie intragastrique, pour diluer en permanence les urines et empêcher ainsi la précipitation cristalline.

Le pronostic renal à long terme est lié aux lésions tubulo-interstitielles chroniques associées à la néphrocalcinose.

## **VI. Discussion**

### **1. Epidémiologie**

#### **A. Âge**

Dans notre série l'âge varie entre 1 mois et 16 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge entre 0-2ans. L'âge moyen est de 2.6ans +/-2.9ans ce qui est inférieur à celui de Johnson et El Lekhlifi et al (âge moyen de  $8 \pm 3,8$  ans) [12] [22].

#### **B. Sexe**

Dans notre étude il y a une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2.9, résultat supérieur à celui de la série marocaine de CONTEH BAKARY à Rabat publié en 2014 mais inférieur à celui de la série El Lekhlifi et al dans la région de Meknès publiée en 2014 (G/F = 4,3) [12]. En Europe ce rapport est compris entre 1,5 et 3 [1], [16] - [14] et il est de 2,1 au Kuwait [5]. Notre rapport est proche de celui de l'Europe et ceux rapportés plusieurs séries tunisiennes [10], [17], [18].

#### **C. ATCD et facteurs de risque**

Nous avons retrouvé dans 37% des cas une consanguinité chez les parents, supérieur à celui donné par Jallouli et al en Tunisie et de CONTEH BAKARY au Maroc publié en 2014 [10] [1]. Dans 3.7% des cas, nous retrouvons un cas de lithiases urinaires dans la famille.

Dans 33% des cas, nous retrouvons un facteur favorisant avec infections urinaires à répétition dans 25.9%, la prématurité dans 3.7%, une duplication urétérale dans 3.7%. 20 patients ont un bas niveau socioéconomique soit 63% des cas. Une notion de prise de médicament (vit D etc.) a été retrouvée chez 22.2% des malades.

Parmi les facteurs de risque on cite la nutrition ou des régimes spécifiques, la quantité de liquide prise (déshydratation), les médicaments (vitamines D/A, stéroïdes, diurétiques, etc.), l'immobilisation, et la supplémentation en minéral. Les enfants avec une maladie digestive chronique (par exemple : la maladie de Crohn, cystique fibrose, chirurgie digestive), troubles neurologiques (médicaments anti-convulsant, boisson inadéquate), ou ayant des anomalies de voies urinaires favorisant la stase urinaire et l'infection urinaire (vessie neurogène, méga-uretère, Mégacalyose, hydronéphrose) sont particulièrement à risque de faire la néphrocalcinose ou la lithiase urinaire [21].

Les facteurs de risque métaboliques ou environnementaux sont rapportés dans la littérature chez 63 à 86% des enfants [4]. Ils sont certainement sous-estimés, particulièrement en Europe où les explorations métaboliques sont moins réalisées qu'en Amérique du Nord [9].

#### **D. Prévalence**

Au Maroc, la prévalence de la néphrocalcinose chez l'enfant est inconnue. La plupart des séries sont monocentriques. Ellekhlifi et al. à Meknès ont rapporté un taux de fréquence annuel de 0.02% [12] alors qu'en Tunisie dans la série de Alaya la fréquence était de 17% [2] et 25% dans celle de Jallouli et al.[10] Aux États-Unis, la prévalence des hospitalisations des enfants pour néphrocalcinose varie selon les états, de 1 pour 1000 à 1 pour 7600, mais est actuellement en augmentation [17], [18].

Nous constatons que l'origine de nos malades était surtout à Fès (48.1%) suivis de Meknès (22.20%).

Des taux d'incidence et des facteurs étiologiques différents, observés chez l'enfant avec la lithiase urinaire ou la néphrocalcinose, réfléchissent les différences du contexte géographique, génétique et socio-économique aussi bien que la source de la série et la conception d'étude [19].

Bien que les taux exacts pour la néphrocalcinose soient inconnus, l'incidence de lithiase urinaire chez l'enfant serait approximativement 10 % de celle chez l'adulte, qui est autour de 5 % dans des pays industrialisés [10]. Des études ont trouvé une incidence annuelle de 1% chez les enfants d'âge scolaire [11], [3], [17], [12].

En Espagne, Camacho Diaz et al. [18] ont observé 1 cas d'urolithiase chez 4500 enfants dans leur hôpital d'enfant. Edvardsson et collègues ont rapporté incidence annuelle de néphrolithiase égale à 5.6 par 100,000 des enfants islandais pendant la période 1995-2000[18].

## **2. Signes cliniques**

### **A. Infection urinaire**

Les signes révélateurs étaient en majorité par la fièvre avec un pourcentage de 37%, résultat similaire au rapport d'EL Lekhlifi et al. ont rapporté 31% des cas d'infection urinaire comme signe d'appel [12].

L'infection urinaire ou la pyurie associée à des accès fébriles est plus fréquente chez les jeunes enfants que chez les adolescents. Si l'association «calcul infection urinaire» est fréquemment rapportée, les auteurs ne précisent pas toujours s'il s'agit de calculs générés par l'infection urinaire (struvite) ou si l'infection est simplement favorisée et entretenue par le calcul. Chez l'enfant de moins de deux ans, particulièrement le garçon, l'infection urinaire est à l'origine de calculs de struvite et de Carbapatite qui généralement ne récidivent pas une fois l'infection éradiquée et le calcul extrait [14]. Les fillettes sont plus exposées que les garçons à partir de cinq ans [12].

La néphrolithiase peut se compliquer d'une infection urinaire. La pyurie pourrait être présente avec ou sans bactériurie [23,22].

### **B- Douleur**

Nous constatons des douleurs de type abdominal non spécifique et des coliques néphrétiques prédominantes dans la tranche d'âge entre 10 et 16 ans. La douleur représente 11.1% de l'ensemble des signes cliniques retrouvés.

Les symptômes de la néphrocalcinose sont non spécifiques, surtout chez le nourrisson et le jeune enfant [1,22]. La douleur abdominale est le symptôme le plus fréquent des lithiases urinaires associée, chez le grand enfant nettement identifiable comme douleur de type colique, chez le nourrisson et jeune enfant on retrouve une

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

douleur abdominale « non spécifique » difficile à différencier d'une appendicite aiguë [21]

La douleur est habituellement abdominale ou pelvienne. Elle est présente dans près de 50 % des cas. Elle est fréquente chez l'adolescent, plus rare chez le jeune enfant. Elle est souvent intense, mais difficile à localiser, moins précise que chez l'adulte, et peut être prise à tort pour une urgence chirurgicale digestive. Les coliques néphrétiques typiques sont rares chez le jeune enfant et s'observe essentiellement à partir de 15ans [16], [16].

### **C. Troubles urinaires et hématuries**

Les troubles urinaires (brulures mictionnelles, pollakiurie, dysurie...) (33.3%), et l'hématurie (3.7%) ont été les principaux signes chez les enfants. ce qui est inférieur aux données de la littérature.

Bartoch SM a rapporté dans son travail en 2004 que l'hématurie macroscopique et microscopique pourrait être présente chez jusqu'à 90% des enfants néphrocalcinose associée aux lithiases urinaires [19], ce qui coïncide avec les données de plusieurs autres auteurs allant de 33 à 90 % des cas [17], [13], [14]. Le groupe d'études en urologie pédiatrique (GEUP) l'a rapportée chez 39 enfants (32 %) [15] ,notre résultat est similaire à ce résultat.

Parfois l'hématurie ne révèle qu'une anomalie biochimique isolée des urines (hypercalciurie, hyperoxalurie ou hyperuricurie) alors qu'aucun calcul n'est mis en évidence. Mais 20 % des enfants présentant une hématurie associée à une hypercalciurie développent un calcul urinaire dans les cinq ans [14 ,10].

### **C. Découverte fortuite**

La néphrocalcinose est surtout asymptomatique, particulièrement pendant la petite enfance. Donc, le diagnostic est souvent fortuit lors d'un bilan radiologique réalisé pour d'autres raisons ou à l'occasion des symptômes en rapport avec la diminution de la capacité de concentration des tubules rénaux [16].

Cependant, la colique néphrétique a été rapportée chez certains jeunes enfants avec la néphrocalcinose, mais c'est plus probable en raison du passage de petits calculs qu'à la néphrocalcinose en soi. Ce n'est pas exceptionnel de diagnostiquer la néphrocalcinose pendant l'échographie rénale systématique d'enfant à haut risque ou dans le cadre de l'évaluation diagnostique d'infection urinaire [6]. Les premiers signes cliniques, dans le cas échéant, sont l'hématurie macro ou microscopique et/ou la leucocyturie stérile qui peut être diagnostiquée à tort pour une infection urinaire [12].

### **C. Retard de croissance :**

La présentation clinique est non spécifique.

L'échec de croissance et le retard de développement sont les plus manifestations cliniques communes [5]; dans notre étude plus de la moitié de nos patients avaient un retard de croissance.

### **3. Bilans paracliniques.**

#### **A. Bilan radiologique**

##### **1. ASP, échographie abdominale, et les autres examens radiologiques.**

L'ASP, comme l'échographie, a été fait chez tous nos patients. Les autres examens radiologiques sont faits en fonction du besoin et selon le cas.

Pour la détection et le suivi de néphrocalcinose, l'échographie à haute résolution est la méthode d'imagerie optimale [16], [12]. Certains pièges dans l'échographie rénale chez le nouveau-né, le nourrisson et le prématuré en particulier, doivent être notés : des dépôts de la protéine de Tamm-Horsfall (THP) dans les calices rénaux peuvent ressembler à la néphrocalcinose. Le dépôt THP, cependant, disparaît en 1-2 semaine, et l'échographie de contrôle montrera des reins tout à fait normaux. En outre, l'échogénicité du cortex rénal chez les nouveau-nés est physiologiquement augmentée, donc la détection de la néphrocalcinose corticale peut être difficile et peut se manifester seulement quelques semaines plus tard, lorsque le rebord de la calcification cortical devient visible [16].

<b>Tableau 8: Échelle de classification de la néphrocalcinose médullaire [13]</b>	
Grade I	Légère augmentation de l'échogénicité autour de rebords des pyramides médullaires
Grade II	Légère augmentation diffuse de l'échogénicité de toute la pyramide médullaire
Grade III	Augmentation plus importante, plus homogène de l'échogénicité de toute la pyramide médullaire

Cependant, la néphrocalcinose corticale diffuse peut-être déjà détectable peu après la naissance chez les patients avec suspicion d'hyperoxalurie primitive, et il est directement visible à l'échographie et l'ASP [16].

L'ASP est moins utile, puisque seulement l'association de pyramides hyperéchogènes avec une ombre acoustique postérieure constitue un signe clair de néphrocalcinose. Des calcifications étendues sont donc, nécessaires avant que la néphrocalcinose ne soit diagnostiquée par la radiographie standard [16].

**Tableau 9: Avantages, désavantages et indications relatives d'ASP, échographie, TDM et IRM dans l'évaluation de la maladie lithiasique [33].**

Modèle d'imagerie	Avantages	Désavantages	indications
ASP	Rapide Disponible, moins cher	Seuls les calculs radioopaques Pas efficace si obstruction Mauvaise visualisation chez les patients obèses Pas nécessaire en cas de calculs non radio-opaque.	En cas calculs rénaux Évaluation préopératoire Évaluation postopératoire Suivi des malades sous traitement conservateur
Échographie	Pas de rayonnement ionisant Évaluer l'obstruction, moins cher que la TDM	Utilisateur dépendant Difficile à utiliser chez les obèses Évaluation limitée des structures anatomiques Explore mal l'uretère	Echographie peut être utilisée chez tout Enfants Femme enceinte
TDM	Acquisition rapide des données Visualise presque tous les calculs Évaluer l'obstruction Identifie les fausses coliques néphrétiques (appendicite, diverticulite, colique hépatique)	Maximum doses de rayonnement ionisant Pas toujours disponible Plus cher que l'échographie et la radiographie.	*Calcification rénale *Coliques néphrétiques
IRM	Pas de rayonnement ionisant Évaluer l'obstruction	Coût cher pas toujours disponibilité limitée : Ne visualise pas bien le calcul.	Aucune indication claire.

2. La TDM sans injection de produit de contraste est l'examen le plus spécifique pour la détection d'une néphrocalcinose, mais il est moins sensible que l'échographie.

Dans une étude expérimentale sur un modèle expérimental de néphrocalcinose chez le lapin comparant l'échographie et la TDM aux données histologiques, la sensibilité pour détecter une néphrocalcinose était de 96 % pour l'échographie et de 64% pour la TDM, alors que la spécificité était de 85 % pour l'échographie et de 96% pour la TDM[94]. Cependant, l'échographie rénale est le premier choix d'imagerie diagnostique chez le nouveau-né et l'enfant avec des calculs soupçonnés ou la néphrocalcinose [46].

L'indication d'une TDM rénale est souvent posée suite à une échographie ou en cas d'une réponse incomplète aux questions des cliniciens. Les calcifications rénales, ainsi que d'autres anomalies rénales peuvent aussi être détectées fortuitement lors d'un examen abdominal non ciblé sur les reins [22].

L'avantage majeur de la TDM comparée à l'échographie provient de sa sensibilité très élevée pour détecter des différences de densité des tissus [95] et du fait que l'analyse des reins n'est pas entravée par des gaz intestinaux superposés aux loges rénales. Comparée à la radiographie conventionnelle qui ne détecte que des calcifications dont la densité dépasse 100UH, la TDM est beaucoup plus sensible [19].

La TDM permet de localiser les calcifications et d'en évaluer la quantité, tout en démontrant la morphologie rénale et en mettant en évidence d'éventuelles lésions autres que la néphrocalcinose dans les reins ou les organes avoisinants [5].

## **B. Bilan étiologique**

### **1. Bilan biologique**

La néphrocalcinose est une maladie rare affectant les enfants. Il est caractérisé par un dépôt aberrant de calcium dans le parenchyme rénal. Comme la néphrocalcinose n'est qu'un symptôme, pas la maladie elle-même, une pathologie sous-jacente doit être identifiée. Leurs causes sont multiples, mais la majorité implique un trouble métabolique, généralement de nature génétique ou iatrogène, augmentant l'excrétion urinaire de calcium ou oxalate. Dans notre étude, les tubulopathies étaient la principale cause de néphrocalcinose. Il représentait

45% des cas.

Dans la distribution des étiologies de la néphrocalcinose varie d'un groupe ethnique à l'autre. Dans plusieurs pays, les causes ont été dominées par la fonction rénale distale acidose tubulaire. Dans la série de Ronnefarth et al [4] 152 enfants, l'hypercalciurie était la plus fréquente cause affectant 34% des patients.

Nous avons recueilli 27 cas de néphrocalcinose sur une période de 5 ans. Cela témoigne de la rareté de la pathologie.

La présentation clinique est non spécifique.

L'échec de croissance et le retard de développement sont les plus manifestations cliniques communes [5]; dans notre étude environ plus de la moitié de nos patients avaient un retard de croissance.

L'hyperoxalurie représentait 22% de l'étiologie principale de la néphrocalcinose chez les enfants. Cela pourrait être expliqué par le taux élevé de consanguinité dans notre Pays, également observé dans notre étude (37% des cas).

Le dosage de bêta 2-microglobuline dans l'urine est essentiel à la recherche de la maladie de Dent, chez l'homme ou parfois la femme porteuse, en cas de calcul

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

calcique récidivant dans un contexte de protéinurie ou une histoire familiale d'insuffisance rénale, sclérose glomérulaire segmentaire focale ou une récurrence lithiasique. Le prélèvement urinaire de 24 heures doit être analysé pour oxalate, acide urique, sodium, citrate, taux de créatinine, volume, pH et cystine (test de cyanide-nitroprusside) [11].

Déterminer si la quantité d'urine prélevée est adéquate. Les sursaturations en oxalate de calcium, phosphate de calcium et acide urique peuvent se calculer sur de modèles informatiques en fonction du prélèvement urinaire. Il y a des divergences : un seul prélèvement urinaire de 24H au moment de diagnostic est-il suffisant pour une évaluation adéquate [16] ou si 2 prélèvements séparés donnent un meilleur résultat [10].

Litholink, Mission et Dianon sont parmi les sociétés qui donnent le profil chimique du calcul à partir d'urine de 24H. L'évaluation peut se faire en mesurant le ratio du taux de calcium, acide urique, citrate ou oxalate par rapport au taux de créatinine dans un prélèvement urinaire simple. Les résultats sont moins précis, car les enfants ne savent pas utiliser les toilettes. Le bilan urinaire est à répéter après quelques semaines à quelques mois suit au changement du régime ou après l'instauration d'un traitement. Étude microscopique à la recherche de cristallurie n'apporte pas de diagnostic en général sauf en cas de présence de cristaux hexagonaux (cystine) ou cristaux de phosphate (Struvite) [11] [13],.

## **2. La Cristallurie :**

La cristallisation oxalocalcique est la forme de cristallurie la plus fréquente dans les urines humaines. Cela tient à la très faible solubilité de l'oxalate de calcium (environ  $3 \times 10^{-9}$  [mmol/L pour la whewellite en milieu aqueux] [40,41] et au fait que la plupart des urines sont ainsi sursaturées, à des degrés divers, vis-à-

vis de cette espèce moléculaire. Il a été montré que le principal déterminant de la cristallisation était le produit molaire oxalo-calcique (pCaOx) [42]. Lorsque celui-ci est suffisamment élevé, toutes les urines, qu'elles proviennent de sujets lithiasiques ou normaux, contiennent des cristaux d'oxalate de calcium. La forme cristalline, mono- (whewellite) ou dihydratée (weddellite), dépend principalement (mais pas exclusivement) du rapport molaire calcium/oxalate (rCa/Ox). Lorsque celui-ci est inférieur à 5, ce qui correspond cliniquement à des contextes d'hyperoxalurie avec calciurie normale ou basse, il se forme essentiellement de la whewellite. A l'inverse, lorsque le rapport molaire est supérieur à 14, ce qui, cette fois, correspond à des situations d'hypercalciurie avec oxalurie normale ou seulement modérément augmentée, la cristallisation se fait essentiellement sous la forme de weddellite [42,43]. Entre ces deux seuils, les phases cristallines sont plus équitablement réparties et peuvent apparaître mélangées au sein d'une même cristallurie. Une troisième forme cristalline, trihydratée (caoxite), est oxalo-dépendante, mais rare dans les urines humaines.

#### **4. Étiologies :**

Les causes infectieuse, métabolique et génétique représentent les principales étiologies pour nos malades. Actuellement, une cause est retrouvée dans 30 à 80% des cas (moyenne 50 %) [11], [3], [18]–[10]. Les causes de lithiase chez l'enfant sont en relation directe avec l'âge de début de la pathologie. Avant deux à trois ans, l'infection des voies urinaires, les malformations anatomiques, les épisodes récurrents de diarrhées et/ou déshydratations et pour certains nourrissons les carences nutritionnelles représentent les causes essentielles. Après deux à trois ans, les anomalies métaboliques et génétiques, les écarts nutritionnels et les apports hydriques insuffisants sont les facteurs principaux [14].

▼ **Le syndrome de Bartter** : est une affection rare, mais non exceptionnelle.

En effet, dans notre service, nous n'avons pu colliger que trois cas de syndrome de Bartter. Sa prévalence n'est pas bien connue dans le monde, car beaucoup de prématurés meurent par déshydratation avant même l'établissement du diagnostic. Son incidence mondiale a

été estimée à 1,2 cas/million d'habitants et sa prévalence à un patient pour 830 000 [2,3,5]. Sa physiopathologie est actuellement bien connue. Le trouble primaire est une anomalie de la réabsorption de sodium dans l'anse de Henlé et le tube contourné distal secondaire à des anomalies au niveau des canaux transporteurs de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> : NKCC2, ROMK1 et ClCKB. La perte de sodium et la polyurie provoquent une contraction du volume extracellulaire et de la volémie, responsable de la stimulation de l'appareil juxtaglomérulaire avec activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone qui agit au niveau du tube collecteur en augmentant la réabsorption du sodium et la sécrétion de potassium [6,7]. Par ailleurs, au cours du syndrome de Bartter, on trouve une augmentation de la sécrétion tissulaire de prostaglandine E2 (PGE2) en réponse à l'abaissement de la volémie et de la déshydratation extracellulaire. Bien que cet hyperprostaglandisme soit un signe constant, il est plus marqué dans la forme néonatale aboutissant à une polyurie fœtale avec polyhydramnios [6,8,9]. Au cours du syndrome de Bartter, les signes cliniques sont non spécifiques et sont dominées par les troubles digestifs. Ainsi, les vomissements chroniques constituent une circonstance

de découverte fréquente, qu'elle soit accompagnée ou non de déshydratation [2,10], comme cela était noté chez nos patients présentant un syndrome de Bartter soit 11% de nos patients . La polyurie constitue une circonstance de découverte habituelle du syndrome de Bartter (50 à 70 % des cas) ; elle peut aboutir à une

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

déshydratation sévère, notamment chez le nouveau-né et le nourrisson [11,12]. Chez ces patients, la polyurie était constante ; elle était même massive chez notre deuxième patient conduisant à un hydramnios caractéristique. Le retard de croissance est souvent rapporté au cours du syndrome de Bartter, comme cela a été trouvé chez deux de nos patients [2,11]. Une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Bartter a été constatée chez nos trois patients, avec un faciès triangulaire, un grand front bombé, des oreilles décollées, de gros yeux et un petit menton [13].

Sur le plan biologique, l'alcalose métabolique hypokaliémique avec augmentation de l'activité rénine plasmatique caractéristique du syndrome de Bartter.

L'hypokaliémie constitue un signe fréquent, mais non constant. Elle peut ne pas être évidente pendant les épisodes de déshydratation [2,11,15], comme chez notre deuxième patient qui avait initialement une kaliémie normale, mais, après la réhydratation, nous avons objectivé une hypokaliémie constante aux différents prélèvements.

▼ **L'acidose tubulaire rénale** : fait partie d'un groupe d'affections qui exposent à l'acidose métabolique chronique [3, 4,5,7]. Les défauts spécifiques responsables de ces altérations de l'acidification engendrent quatre syndromes : acidose tubulaire distale (type I) ; acidose tubulaire proximale (type II), acidose tubulaire mixte (type III) et l'acidose tubulaire hyperkaliémique (type IV) [4, 5,7]. La revue de la littérature montre le nombre souvent limité des cas étudiés, ex : l'étude de Caldas et al rapportait 28 cas sur 13 ans d'ATR distale [8], l'étude d'Anurag Bajpai et al [9] rapportait 18 cas sur 4 ans et l'étude tunisienne rapportait 11 cas sur 10 ans d'ATR distale [10]. A l'échelle nationale, sans prendre en considération nos patients, 9 cas d'ATR ont été rapporté dans une série de Rabat sur 5 ans, et 7 cas

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès dans une série de Casa sur 5 ans [10]. L'acidose tubulaire distale et l'acidose tubulaire proximale représentent les deux formes principales chez l'enfant [7]. L'ATR est une pathologie essentiellement de l'enfant, mais peut être découverte à tout âge [10]. L'âge moyen de début varie selon les études, selon Caldas et al, il est de 6 mois +/- 2 mois chez le premier groupe et de 7 ans +/- 1 an chez le deuxième groupe [8]. Dans la série tunisienne, il est de 18 mois s'approchant ainsi des résultats de notre étude Acidose tubulaire rénale chez l'enfant (À propos de 8 cas) A. ALADLOUNI, I.AIT SAB Faculté de Médecine et de Pharmacie - Marrakech Thèse n° 3 [10]. Les deux sexes peuvent être touchés [8, 9,10]. Du point de vue clinique l'ATR se caractérise fréquemment par un retard staturopondéral, une polyuro-polydipsie et un rachitisme, les troubles digestifs peuvent être rapportés [1,3, 4,5,6]. A ce tableau clinique peuvent s'associer des signes extra rénaux dans les formes secondaires [6]. Le bilan biologique montre une acidose, un PH urinaire supérieur à 6,5 dans l'acidose tubulaire distale et inférieur à 5,5 dans l'acidose tubulaire proximale [6]. Le bilan hydro-électrolytique est perturbé avec une hyperchlorémie, une hyponatrémie, et une hypokaliémie à l'exception du type IV qui se caractérise par une hyperkaliémie [3,4]. Le bilan phosphocalcique peut objectiver une hypercalciurie définie par une excrétion urinaire du calcium supérieur à 4 mg/kg/j et une hypocitraturie qui sont caractéristiques de l'acidose tubulaire distale dont les complications sont la néphrocalcinose et la néphrolithiase, et par conséquent les coliques néphrétiques et les infections urinaires à répétition [11]. Dans certains cas une hypophosphorémie avec une hyperphosphaturie peuvent s'observer [3,11]. Le bilan radiologique objective en plus de la néphrocalcinose des signes classiques du rachitisme [3,11]. La pathogénie de ce dernier fait intervenir plusieurs facteurs notamment l'acidose métabolique et son effet sur la résorption osseuse, les anomalies du métabolisme phosphocalcique et l'altération du métabolisme de la

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

vitamine D par hyperparathyroïdie secondaire [10]. L'acidose tubulaire peut être primitive ou secondaire [6]. Dans l'acidose tubulaire distale, la forme primitive classique décrite par Butler et Albright, représente la forme majeure chez l'enfant [10]. Par contre, l'acidose tubulaire proximale est fréquente dans sa forme secondaire connue sous le nom de Toni-Debré- Fonconi [6,7, 8, 10,13].

Dans notre série, l'acidose tubulaire distale représentait 34% . Sur le plan thérapeutique, le bicarbonate de sodium est la substance alcalinisante la plus utilisée [10]. Sa dose varie selon le type D'ATR, elle est de 2 mmol/kg/j dans l'ATR distale et de 10 à 20 mmol/kg/j dans l'ATR proximale [6,10]. Le chlorure de potassium est nécessaire en présence d'une hypokaliémie à la dose de 3 mmol/l [10]. Actuellement, le traitement alcalinisant par le citrate de potassium offre de nouvelles perspectives thérapeutiques [10,14].

#### ▼ L'hyperoxalurie

L'hyperoxalurie, (plus de 0,5 mmol/1,73m<sup>2</sup> et par jour) est une cause fréquente de lithiase urinaire chez l'adulte et chez l'enfant. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une hyperoxalurie «modérée» et idiopathique généralement expliquée par des écarts nutritionnels. Chez l'enfant il existe également l'hyperoxalurie primaire, beaucoup plus rare, maladie héréditaire qui aboutit à l'insuffisance rénale terminale. Elle doit toujours être suspectée, surtout s'il existe une notion de consanguinité [3] [12]. On distingue actuellement deux formes d'hyperoxalurie primaire : le type 1 [13], en rapport avec un déficit enzymatique hépatique en alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) et le type 2, plus rare, liée à un déficit enzymatique leucocytaire et hépatique en glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase (GR) [14]. L'association lithiase-néphrocalcinose ± insuffisance rénale chez un enfant est très évocatrice. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'insuffisance

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

rénale terminale avec surcharge systémique (oxalose). Les symptômes et l'évolution sont moins sévères dans le type 2 et le pronostic est meilleur. Le diagnostic repose avant tout sur l'analyse morphoconstitutionnelle du calcul (whewellite de type Ic) [15] et sur le dosage de l'oxalurie (très élevé : supérieur à 1 mmol/j) et de ses précurseurs métaboliques (glycolaturie pour le type 1, L-glycératurie pour le type 2).

La confirmation du type d'hyperoxalurie primaire est apportée par la mesure l'activité enzymatique de l'AGT (type 1) ou de la GR (type 2) à partir d'une biopsie hépatique.

Enfin, il existe également l'hyperoxalurie secondaire ou « hyperoxalurie entérique » en rapport avec une malabsorption intestinale des graisses et des acides biliaires, qui en fixant le calcium, aboutit à une hyperabsorption d'oxalate libre (maladies inflammatoires de l'intestin, résections iléales, mucoviscidose) [16].

#### ▼ L'hypercalciurie

L'hypercalciurie (plus de 4mg/kg par jour de calcium urinaire ou 0,1mmol/kg par jour) représente l'une des principales anomalies métaboliques, comme pour l'adulte. L'hypercalciurie peut être primitive ou secondaire. Autrefois, la maladie la plus fréquemment à l'origine d'hypercalciurie chez l'enfant était l'acidose tubulaire distale ou acidose d'Albright (trouble de l'acidification urinaire à transmission récessive autosomique) se révélant chez le nourrisson par un arrêt de croissance et une déshydratation par polyurie. L'hypercalciurie due à l'acidose plasmatique entraîne une hypocitraturie et aboutit, en l'absence de traitement alcalinisant, à une néphrocalcinose médullaire avec formation de lithiases. Grâce à un diagnostic précoce permettant la correction de l'acidose et la normalisation de la calciurie, l'incidence de la lithiase dans l'acidose distale a actuellement beaucoup diminué. Il existe d'autres maladies métaboliques génétiques avec les tubulopathies

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

responsable d'hypercalciurie : maladie de Wilson, glyco-génose de type I, syndrome de Bartter, hypomagnésémie familiale. La majorité des causes iatrogènes a disparu en raison de leur connaissance (corticothérapie à hautes doses, immobilisation prolongée, excès vitaminique D, furosémide chez le prématuré) [17]. Comme pour l'adulte, l'incidence l'hypercalciurie idiopathique chez l'enfant lithiasique est très variable (10 - 40 %) suivant les auteurs et la définition de l'hypercalciurie. La distinction entre les formes « absorptives » et les formes « rénales » est un peu artificielle, car il existe beaucoup de formes mixtes [18]. Le caractère souvent familial de l'hypercalciurie idiopathique est connu depuis longtemps. Parmi les hypercalciuries familiales bien définies, la lithiase liée à l'X ou « maladie de Dent » est une cause classique, mais très rare chez l'enfant [19]. L'hypercalciurie idiopathique est une cause fréquente de néphrocalcinose chez les enfants. Il affecte 13-34% des enfants atteints de néphrocalcinose [4, 20]. Une enquête devrait être menée pour exclure d'autres causes qui peuvent être associées à une hypercalciurie. Dans notre étude, l'étiologie était rare. Les autres causes de néphrocalcinose sont rares, objectivées dans notre étude.

▼ **La cystinose** : est un trouble autosomique récessif avec une incidence estimée à 1 cas par 100 000 à 200 000 naissances vivantes. Le gène pour la cystinose, CTNS, a été cartographié sur le chromosome 17p13 en 1995 et a été isolé en 1998.2 dans néphropathique cystinose, la cystine libre s'accumule continuellement dans les lysosomes, finalement résultant en cristal intracellulaire la formation dans tout le corps. Parallèlement, l'acquisition d'informations cliniques et de base sur la cystinose au cours des quatre dernières décennies a cristallisé notre compréhension de la cause et le traitement de cette maladie précédemment énigmatique. Depuis que la thérapie a prouvé extrêmement efficace, le diagnostic précoce et le traitement sont aspects critiques.

Comme avec d'autres maladies rares, le sous-dénombrement des cas de cystinose est un problème, et le spectre complet des variantes cliniques n'a pas encore été décrit. La cystinose néphropathique classique représente peut-être 95% des quelque 400 cas signalés en Amérique du Nord. Les formes moins sévères de la cystinose forment probablement un continuum, mais deux sous-types distincts ont été soulignés dans la littérature: la cystinose intermédiaire et oculaire. La cystinose intermédiaire, aussi appelée cystinose «tardive» ou «juvénile», présente les mêmes caractéristiques que la forme néphropathique, mais avec un taux de progression nettement plus lent.<sup>6, 71</sup> Les patients atteints de cystinose intermédiaire peuvent conserver leur fonction rénale dans la trentaine et la croissance est seulement modérément altérée. Les cristaux de cystine s'accumulent dans les cornées à un rythme relativement lent. Deux frères et soeurs taiwanais atteints de cystinose intermédiaire avaient une croissance linéaire et une prise de poids dans les 2 SD de la moyenne de leur groupe ethnique jusqu'à l'âge de 13 et 14 ans, lorsque leurs concentrations plasmatiques de créatinine étaient de 1,2 mg par décilitre et de 3,3 mg par décilitre (292  $\mu$ mol par litre), respectivement. Dans notre série nous n'avons pas trouvé de cas de cystinose.

#### **▼ Causes médicamenteuses**

Une des principales causes de néphrocalcinose du nourrisson est l'hypercalciurie due à l'utilisation d'un surdosage de la vitD, du furosémide et/ou des corticoïdes chez le prématuré et chez le nouveau-né en insuffisance cardiaque [17], [12], [25]. Cependant, même en l'absence de ces traitements, il existe chez les grands prématurés (< 1 500 g) une forte incidence de néphrocalcinose (10 à 60 % suivant les séries), à l'origine desquelles on invoque la prématurité en elle-même, par l'immaturation tubulaire, et des facteurs nutritionnels dus à l'alimentation artificielle de ces bébés [17], [26], [27].

✓ **L'intoxication à la vitamine D** : est une cause rare mais grave de l'hypercalcémie chez le nouveau-né et le petit nourrisson. À travers neuf observations d'hypercalcémie chez des nouveau-nés ayant reçu par voie orale 600 000 unités de la vitamine D2 (Stérol®), une revue des besoins en vitamine D et les mécanismes possibles d'intoxication notamment la part de l'hypersensibilité à cette vitamine vont être discutés. Une sensibilité génétique et des différences métaboliques semblent moduler les seuils de toxicité de la vitamine D. Cependant, le respect des doses recommandées diminue le risque de toxicité. Dans notre étude nous avons rapportés 22% d'intoxication à la vitamine D.

11% de nos patients n'avaient aucune étiologie, chez ces patients nous avons trouvé une néphrocalcinose radiologique avec un bilan étiologique normal.

## **5. Traitement**

### **A. Prise en charge médicale**

Comme pour l'adulte le but du traitement médical est d'éviter la formation des dépôts dans le parenchyme rénal par dilution des urines et de corriger les troubles métaboliques ou la maladie à l'origine de la lithogénèse.

#### **1. Hydratation et régime**

Les apports hydriques doivent être importants ( $> 1,5 \text{ l/m}^2$  par jour) et répartis sur tout le nycthémère. Cette cure de diurèse n'est pas toujours facile à obtenir chez les jeunes enfants. Lorsque la principale mesure préventive est l'hyperhydratation chez les jeunes enfants, comme dans l'hyperoxalurie primaire, la voie intragastrique est envisagée, continue sur le nycthémère pour diluer en permanence les urines et empêcher ainsi la précipitation cristalline. Toutes les formes de liquide peuvent être utilisées sauf les laitages, le thé et l'eau minérale

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès

---

riche en calcium. Le régime alimentaire devra être revu afin d'éviter un apport protidique et sodé excessif [24]. En revanche, il n'est pas indiqué de réduire l'apport calcique, indispensable à l'enfant en croissance.

Le traitement inhibiteur et symptomatique à base d'alcalinisation, par supplémentation en magnésium, citrate, bicarbonate de sodium, et Esidrex dans 40.7% des cas.

## 2. Traitement spécifique

Le traitement de la maladie causale permet en règle générale d'empêcher les récurrences. Cela comprend le traitement d'infections récurrentes ou d'anomalie sérologiques, et une gestion adéquate des troubles métaboliques acquis ou génétiques.

En cas d'hyperoxalurie primaire, la prévention de l'insuffisance rénale passe par la prévention de la néphrocalcinose. En plus de l'hydratation importante (3L/m<sup>2</sup> par jour), indispensable, le traitement préventif comporte :

-l'augmentation de la solubilité de l'oxalate de calcium par alcalinisation permanente (citrate ou bicarbonate de Na<sup>+</sup> ou K<sup>+</sup>) [130] et par supplémentation en magnésium [13] ;

-la prescription de vitamine B6, qui dans certaines formes de la maladie diminue la synthèse d'oxalate par le foie [12] ;

**B. Prise en charge urologique :** Aucun de nos patients n'a reçu un traitement chirurgical.

## **6. Surveillance et évolution**

L'évolution dépend de la cause et de l'intensité de la néphrocalcinose. Si la cause peut être supprimée ou traitée, la néphrocalcinose se stabilise et peut même régresser, en particulier dans la néphrocalcinose du prématuré [26], [15]. Quelques études à long terme semblent rassurantes quant à la fonction rénale [26], [15], [12].

Si le processus de calcification se poursuit, l'évolution est inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale, l'exemple le plus typique étant l'oxalose. Dans ces cas, la principale mesure préventive est l'hyperhydratation, continue sur le nyctémère, au besoin par voie intragastrique, pour diluer en permanence les urines et empêcher ainsi la précipitation cristalline.

# CONCLUSION :

Un diagnostic précoce ainsi qu'un traitement précoce permettrait de limiter la dégradation de la fonction rénale. Sa prise en charge présente toujours une hyperhydratation et généralement un traitement spécifique.

L'évolution dépend de la cause et de l'intensité de la néphrocalcinose.

# RESUME :

## Résumé :

Le terme de néphrocalcinose a été introduit par Albright en 1934 qui la définit par des dépôts calcaires diffus au sein du parenchyme rénal visible radiologiquement. Elle est encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Des chiffres de 3 à 5 pour 1 000 ont été rapportés chez l'adulte. En revanche, on l'observe de plus en plus chez les prématurés et, selon les séries, entre 15 % à 60 % des prématurés ont des dépôts de calcium dans le parenchyme rénal. Elles sont peu étudiées et mal explorées au Maroc.

Nous avons effectué une étude rétrospective concernant 27 patients de néphrocalcinose colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pendant une période de 5 ans du Janvier 2012 au Décembre 2017. Avec comme objectifs d'étudier les profils :

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques et surtout
- Etiologiques et thérapeutiques.

Age moyen est de 2.6 ans +/- 2.9ans avec une prédominance masculine un sexe ratio M/F = 2.86.

Trente-sept pourcent avaient une consanguinité familiale, 15.4% étaient suivis pour lithiase urinaire avec un ATCD de lithiase familial chez 3.7% des cas, un ATCD de prématurité chez 3.7% de nos patients, le niveau socio-économique était bas chez 63% de nos patients.

Le mode de révélation était dominé par des infections urinaires (37%), suivi de polyurie (25.9%), des troubles urinaires (pollakiurie + brûlure mictionnelle) dans

33.3% des cas, une déshydratation (14.8%), des douleurs abdomino-pelviennes (11.1%) et une hématurie (3.7%).

Nous avons enregistré 74.1% de retard-statur pondéral, une déshydratation (33.3%), une polyurie (25.9%), un syndrome infectieux (18.5%), une dysmorphie faciale (3.7%), des signes neurologiques (14.8%) et des signes digestifs (3.7%). L'imagerie (échographie rénale) a été réalisée chez tous nos patients, ayant objectivé une néphrocalcinose médullaire bilatérale chez 85.2% de nos patients avec 7.4% de néphrocalcinose corticale et 7.4% de néphrocalcinose mixte. Une hypercalcémie a été retrouvée chez 37% des cas avec une hypercalciurie à 77.8%. Une hypervitaminose D a été retrouvée chez 22.2% de nos patients avec une carence en vitamine D chez 29.6% des patients, 14.8% de nos patients avaient une alcalose avec 18.5% d'acidose, 25.9% avaient une atteinte rénale avec une protéinurie positive. Un ECBU positif chez 29.6% des cas avec 7.4% d'Escherichia. Coli et 7.4% de Klebsiella pneumoniae, une hypocitraturie chez 16.7% des cas.

Vingt-trois pourcent de nos patients soit 7 cas ont bénéficié la cristallurie avec 29% de whewellite suivie de Weddellite 14% et de struvite (14%), absence des cristaux chez 43% des cas.

Les étiologies étaient dominées par 34% de l'acidose tubulaire distale, une intoxication à la vitD (22%), une suspicion d'Hyperoxallurie primaire (22%), un syndrome de Bartter (11%), une hypothyroïdie congénitale (3.7%), et d'étiologie inconnue (11%).

Le traitement symptomatique à base d'hyperhydratation a été fait chez tous nos patients. Le traitement spécifique était toujours en fonction de la cause.

L'évolution clinique a été marquée par une déshydratation chez 14.8% surtout chez les patients présentant des tubulopathies. L'évolution biologique a été marquée par une persistance de la calciurie chez 7.4% de nos patients et 14.8%

La Néphrocalcinose chez l'enfant : Expérience du service de pédiatrie du CHU Hassan de Fès  
d'atteinte rénale (protéinurie positive). L'évolution échographique a été marquée par une stabilité de la néphrocalcinose chez 48.1% des cas.

**Conclusion :**

Un diagnostic précoce ainsi qu'un traitement précoce permettrait de limiter la dégradation de la fonction rénale. Sa prise en charge présente toujours une hyperhydratation et généralement un traitement spécifique. L'évolution dépend de la cause et de l'intensité de la néphrocalcinose.

Mots clés : Néphrocalcinose ; Enfant ; service de pédiatrie du CHU HassanII de Fès.

# ANNEXES :

La fiche d'exploitation de la néphrocalcinose chez l'enfant au CHU Hassan II Fès.

**Identité :**

Âge ..... Sexe..... Origine.....

Niveau Socio-économique.....

**1. ATCD :**

Consanguinité parentale..... Lithiase (personnel)..... Lithiase  
dans la famille.... Médicaments..... Prématurité.....  
hématurie dans la famille..... IRC dans famille..... Habitude  
alimentaire.....

**2. Circonstances de découvertes :**

Polyurie..... Pollakiurie :..... Brûlure mictionnelle :..... Douleur  
lombaire :..... Hématurie : ..... Infection urinaire :.....

**4. Signes cliques :**

1..... 2..... 3..... 4..... 5.....

**5. Bilan :**

**Radiologie :**

ASP..... Échographie abdominale..... TDM..... Autres.....

**Biologie :**

**Sang :**

NFS.....

Fonction rénale..... Ionogramme ..... PTH..... PAL..... pH.....

**Urine :**

Oxalate..... Phosphate..... Cristallurie..... Calcium..... Cystine.....  
Citrate..... Acide urique..... Magnésium.....

pH..... Créatinine.....      **ECBU :**      Examen direct.....      Culture.....

Germe.....

#### 6. Traitement :

Hydratation et régime.....      Traitement spécifique .....      ATB.....      Autres.....

LEC.....

Néphrolithotomie per cutanée (NLPC).....      Urétéroscopie.....      Chirurgie.....

#### 7. Surveillance :

Examen clinique.....      ASP.....      Echographie rénale.....      ECBU.....

Fonction rénale.....      autres.....

#### 8. Evolution :

Favorable.....      Non      favorable.....      Observance

thérapeutique.....Autres.....

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. O. W. Cameron MA, Sakhaee K, "Nephrolithiasis in children," *Pediatr Nephrol*, vol. 20, pp. 1587–92, 2005.
- [2] N. M. Alaya A, Belgith M, Jouini R, Nouri A, "La lithiase urinaire de l'enfant en Tunisie. Aspects actuels à propos de 104 cas.," *Prog Urol*, vol. 16, p. 474—80, 2006.
- [3] M. Daudon, "L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs dans le diagnostic étiologique d'une lithiase urinaire de l'enfant," *Arch. Pédiatrie*, vol. 7, no. 8, pp. 855–865, Aug. 2000.
- [4] D. N. Schwarz RD, "Pediatric kidney stones : longterm outcomes.," *Urology*, no. 67, pp. 812–6, 2006.
- [5] Gagnadoux MF., "Lithiase urinaire de l'enfant," *EMCPédiatrie I*, pp. 51–58, 2004.
- [6] C. P. Fraser M, Joyce AD, Thomas DF, Eardley I, "Minimally invasive treatment of urinary tract calculi in children.," *BJU Int*, vol. 84, no. 3, pp. 339–42., 1999.
- [7] C. D. Choong S, Whitfield H, Duffy P, Kellett M, Cuckow P, Van't Hoff W, "The management of paediatric urolithiasis," *BJU Int.*, vol. 86, no. 7, pp. 857–60, 2000.
- [8] S. P. DiBartola, J. Felipe de Brito Galvao, K. W. Simpson, and N. Birnbaum, *Fluid, Electrolyte, and Acid–Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier, 2012, pp. 436–455.
- [9] Stapleton FB., "Clinical approach to children with urolithiasis," *Semin. Nephrol.*, vol. 16, no. 5, pp. 389–97, 1996.

- [10] N. A. Jallouli M, Jouini R, Sayed S, Chaouachi B, Houissa T, Ayed M, Jemni M, Mhiri N, Najjar MF, Mhiri R, "Pediatric urolithiasis in Tunisia : a multi-centric study of 525 patients," *J Pediatr Urol*, vol. 2, pp. 551–4, 2006.
- [11] M. Arifi, A. Bouhafs, A. Lachkar, H. Aitouamar, R. Belkacem, and M. Barahioui, "Traitement par lithotritie extracorporelle des calculs du haut appareil urinaire de l' enfant," pp. 594–597, 2006.
- [12] Z. El Lekhlifi, F. Laziri, H. Boumzaoued, M. Maouloua, and M. Louktibi, "Étude épidémiologique rétrospective sur la lithiase urinaire chez l'enfant dans la région de Meknès au Maroc (2000–2012)," *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 27, no. 1, pp. 23–28, Feb. 2014.
- [13] Eknayan G, "History of urolithiasis," *Clin Rev Bone Min Metab*, vol. 2, pp. 177–185, 2004.
- [14] W. H. Shah J, "Urolithiasis through the ages," *Br J Urol*, vol. 89, pp. 801–810, 2002.
- [15] Randall A., "Origin and growth of renal calculi.," *Ann Surg*, vol. 105, pp. 1009–1027, 1937.
- [16] Randall A., "Papillary pathology as a precursor of primary renal calculi," *J Urol*, vol. 44, pp. 580–589, 1940.
- [17] BOURQUIA A., "Diagnostic et enquête étiologique de la lithiase urinaire," *Esper Med*, vol. 7, no. 63, pp. 365–8, 2000.
- [18] R. M. J. SPINARK JP, "Lithiase urinaire.," *Smith Urol.*, pp. 294–321, 1991.
- [19] D. M. . ESTÉPA L, "Contribution of Fourier transforms infrared spectroscopy to the identification of urinary stones and kidney crystal deposits," *Biospectroscopy*, vol. 3, pp. 347–69, 1997.

- [20] et al: Gilsanz V, Fernal W, Reid BS, "Nephrolithiasis in premature infants.," *Radiology*, vol. 154, pp. 107–110, 1985.
- [21] et al: Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M, "Renal calcification incidence in very low birth weight infants," *Pediatrics*, vol. 81, pp. 31–35, 1988.
- [22] R. Adams ND, "Nephrocalcinosis," *Clin Perinatol*, vol. 19, pp. 179–195, 1992.
- [23] C. R. Short A, "The incidence of renal calcification in preterm infants," *Arch Dis Child*, vol. 66, pp. 412–417, 1991.
- [28] R. Mathews, *Pediatric Urology*. Elsevier, 2010, pp. 84–91.
- [29] P. C. Nicar MJ, Hill K, "Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro," *J Bone Min. Res*, vol. 2, pp. 215–20, 1987.
- [30] S. L. Meyer JL, "Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors," *Invest Urol*, vol. 13(1), pp. 36–9, 1975.
- [31] L. Copelovitch, "Urolithiasis in children: medical approach.," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 59, no. 4, pp. 881–96, Aug. 2012.
- [32] H. B. Leumann E, "Urolithiasis in childhood," *Baillières Clin Paediatr*, vol. 5, pp. 655–674, 1997.
- [33] E. J. Mortensen JD, "Nephrocalcinosis: A collective and clinicopathologic study," *J Urol*, vol. 71, pp. 398–406, 1954.
- [34] D. R. Basavaraj, C. S. Biyani, A. J. Browning, and J. J. Cartledge, "The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones," *EAU-EBU Updat. Ser.*, vol. 5, no. 3, pp. 126–136, Jun. 2007.
- [35] Alon US., "Nephrocalcinosis," *Curr Opin Pediatr*, vol. 9, pp. 160–165, 1997.

- [36] A. R. Karlowicz MG, "What are the possible causes of neonatal Nephrocalcinosis," *Semin Nephrol*, vol. 18, pp. 364–367, 1998.
- [37] M. R. Rodman JS, "Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. Hyperparathyroidism and sarcoidosis," *Urol Clin North Am*, vol. 27, pp. 275–285, 2000.
- [38] D. D. Alon US, Lovell HB, "Nephrocalcinosis, hyperparathyroidism and renal failure in familial hypophosphatemic rickets," *Clin Pediatr*, vol. 31, pp. 180–183, 1992.
- [39] Benz-BohmG, Hoppe B., "Urolithiasis and nephrocalcinosis. Medical Radiology - Diagnostic imaging and radiation oncology," *Vol Pediatr. urology. R Fother*, 2001.
- [40] G. R. Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, "Pediatric urolithiasis in Kuwait.," *Int J Urol Nephrol*, vol. 33:, p. 3—6. [10].
- [41] D. M. Oussama A, Kzaiber F, Mernari B, Semmoud A, "Analyse de la lithiase de l'enfant dans le moyen Atlas Marocain par spectrométrie infrarouge.," *Ann Urol*, vol. 34:, p. 384—90.
- 99
- [42] A. Alaya, A. Nouri, and M. F. Najjar, "[Prevalence and composition of urolithiasis in a pediatric Tunisian population].," *Prog. Urol.*, vol. 19, no. 6, pp. 395–400, Jun. 2009.
- [43]. Cochat P, Pichault V, Bachetta J et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases.  
*Pediatr nephrol* 2010;25:415-24
- [44]. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children.  
*Kidney Int* 2011; 80:1278-91.