

# Nephrocalcinose

P Bataille

Hôpital Docteur Duchenne

Boulogne sur Mer

**Question 1** : Les causes de néphrocalcinose sont multiples, parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui est juste ?

1. l'hyperparathyroïdie primaire, l'acidose tubulaire distale et l'ectasie calicielle sont les 3 étiologies principales de néphrocalcinose.
2. l'hypercalcémie, la maladie de Dent, l'intoxication à la vitamine D et l'hyperoxalurie primaire ou entérique sont les 4 étiologies principales de la néphrocalcinose radiologique.
3. la néphrocalcinose corticale et la néphrocalcinose mdullaire n'ont pas d'étiologie spécifique.
4. l'hypercalciurie idiopathique, l'acidose tubulaire distale et les tubulopathies héréditaires sont les causes principales de néphrocalcinose médullaire.

**Question 2** : Pour mettre en évidence une néphrocalcinose, l'examen le plus sensible est :

1. ASP
2. les coupes néphrotomographiques
3. l'échographie et la tomodensitométrie à égalité
4. la tomodensitométrie et l'IRM
5. la tomodensitométrie

**Question 3** : Quelle est la proposition exacte concernant la prise en charge d'une hyperparathyroïdie primaire ?

1. La cure chirurgicale d'un adénome parathyroïdien prévient définitivement la récurrence lithiasique.
2. L'adénome parathyroïdien étant identifié et enlevé chez un homme de 35 ans, aucune investigation supplémentaire ou enquête complémentaire ne sont indispensables dans la prise en charge.
3. Après la cure chirurgicale, la persistance d'une hypercalciurie doit chercher à rechercher un adénome résiduel.
4. Après la cure chirurgicale, un traitement hypocalciuriant par thiazide peut être utile pour prévenir la récurrence si il persiste une hypercalciurie.

**Question 4** : Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui est inexacte ?

1. La maladie de Dent peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale.
2. Au cours de la mutation activatrice du calcium sensor, la normalisation de la calcémie est indispensable pour prévenir l'aggravation de la néphrocalcinose et la dégradation de la fonction rénale.
3. L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose conduit habituellement à l'insuffisance rénale chronique terminale entre 15 et 35 ans
4. L'inhibition de l'anhydrase carbonique par acétazolamide peut induire une néphrocalcinose ou une lithiase comme on l'observe dans l'acidose tubulaire distale et non proximale.

# Définition

- ✓ Néphrocalcinose chimique
  - ↑↑ de la concentration de  $\text{Ca}^{++}$  dans la  $\phi$
  - $\approx$  néphropathie hypercalcémique
- ✓ Néphrocalcinose microscopique
  - Présence de cristaux de  $\text{Ca}^{++}$  (oxalate ou phosphate)
- ✓ Néphrocalcinose macroscopique
  - Calcifications (imagerie)
  - Diagnostic  $\neq$  : lithiase (  $\text{Ca}^{++}$  voies excrétrices)

*Wrong O, Nephrology, Oxford, 2002*

# Néphropathie Hypercalcémique

## Etiologies principales

- ✓ Hyperparathyroïdie primaire
- ✓ Néoplasie (ostéolyse ou production de *PTHrp*)
- ✓ Hypervitaminose D (sarcoïdose incluse)
- ✓ « Milk alkali » syndrome
- ✓ Ostéoporose rapidement progressive (Cushing, immobilisation)

## Présentation clinique

- ✓ perte de sel et hydrique  $\Rightarrow$  IRA pré-rénal
- ✓ Défaut de concentration des urines  $\Rightarrow$  soif et polyurie
- ✓ Défaut de sécrétion tubulaire des ions  $H^+$
- ✓ Perte de potassium et de Calcium
- ✓ HTA 50% des patients

# Néphrocalcinose Microscopique

- En dehors de la néphropathie hypercalcémique et des formes néonatales d'hyperoxalurie primaire sévère = Néphropathie hyperphosphatémie
- Etiologies des hyperphosphatémies sévères
  - Rhabdomyolyse (crush-injury)
  - Lyse tumorale
  - Acidose lactique ou acido-cétose
  - Administration de phosphore<sup>+++</sup>

# Néphropathie aigue hyperphosphatémique

- ✓ Incidence probablement élevée
- ✓ 7M de colonoscopie USA si incidence de 1à5/1000 ⇒ 1400 à 7000 cas annuel
- ✓ Pronostic risque d'IRCt non négligeable et IRC séquellaire
  
- ✓ Facteurs de risque
  - Age avancé, déshydratation
  - IRC préexistante
  - Diurétique

*Markowitz G, JASN , 2007*

# Intoxication par l'administration de phosphate

## ✓ Biologie

- Hyperphosphorémie, hypocalcémie
- Acidose métabolique à trou anionique élevé
- Hypernatrémie
- IRA ou subaigue ( < 2S, 38%; < 2 mois 86%)

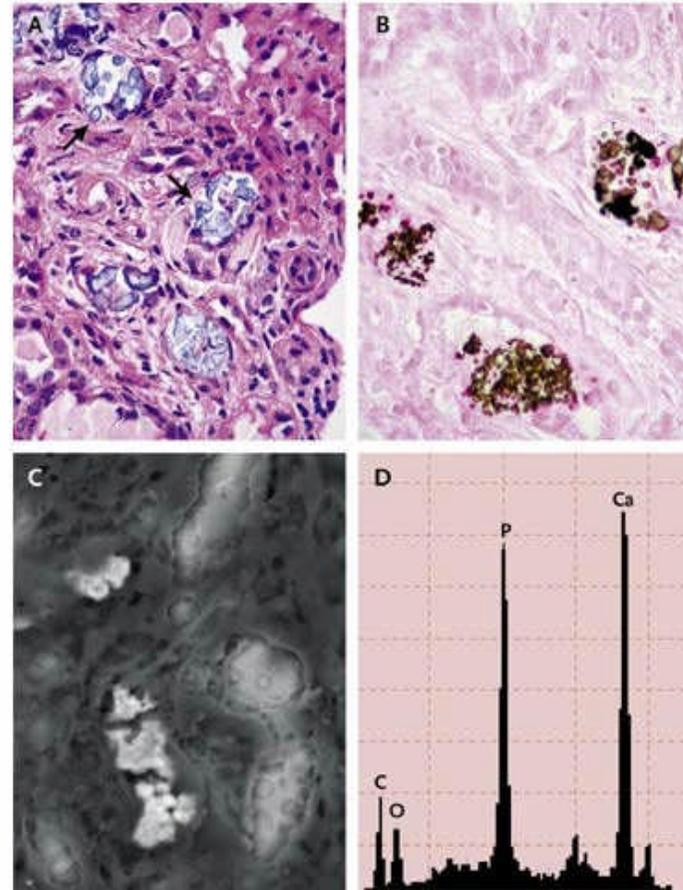
## ✓ Préparation intestinale par OSPS (Orale sodium phosphate solution)

- 2 flacon de Fleet® =
  - Na 191 mmol
  - PO<sub>4</sub> 208 mmol

# Néphropathie aiguë hyperphosphatémique

## Anomalies histologiques

- ✓ Chronique 47 % du cortex
  - Atrophie tubulaire
  - Fibrose interstitielle
- ✓ Aigues
  - Stigmates de NTA proximales distales et tubes collecteurs
  - Œdème interstitiel
  - Dépôts abondants de phosphate de calcium dans TD et CC
  - Intraluminaux et intracytoplasmiques +/- interstitiels
  - Von-Kossa +



# Néphrocalcinose Macroscopique: Imagerie (1)

- ✓ ASP examen traditionnel , visualisation si  $\text{Ca}^{++}$   $\Rightarrow$   
D > 100 UH
- ✓ Scanner examen de référence (1)
  - Localisation , relation avec les voies excrétrices  $\neq$   
néphrolithiase
  - Différence entre néphrocalcinose (dépôts dans le  
tissu rénal) et calcul dans les petits calices
  - mise en évidence des ectasies pré-calicielles  
(injection de produit de contraste) mais moins bon /  
UIV
  - Irradiation = ASP  $\times$  10

**1) Cheidde L, Nephron Clin Pract, 2007**

# Néphrocalcinose

## Macroscopique: Imagerie (2)

### ✓ Echographie

- Sensibilité > ASP
- Zone d'hyperéchogénicité
- à ≠ kyste papillaire, graisse de siège hilair, angiomyolipome, hémangiome, oncocytome, néoplasie, infarctus, foyer de pyélonéphrite

### ✓ IRM sans intérêt

Néphrocalcinose  
secondaire à une  
acidose tubulaire distale:  
même patient

ASP:

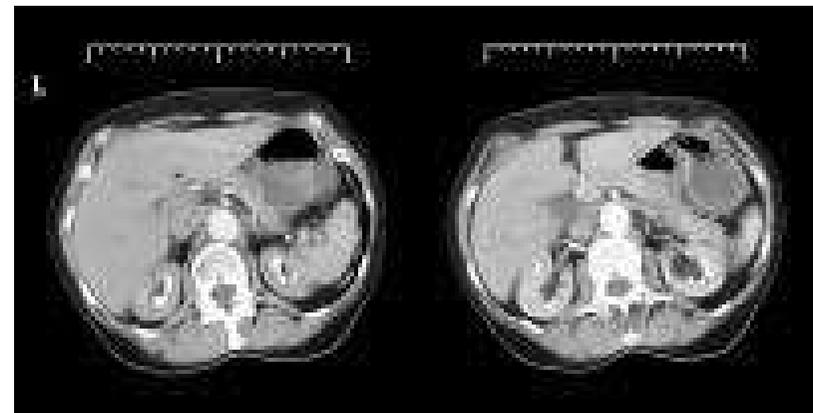
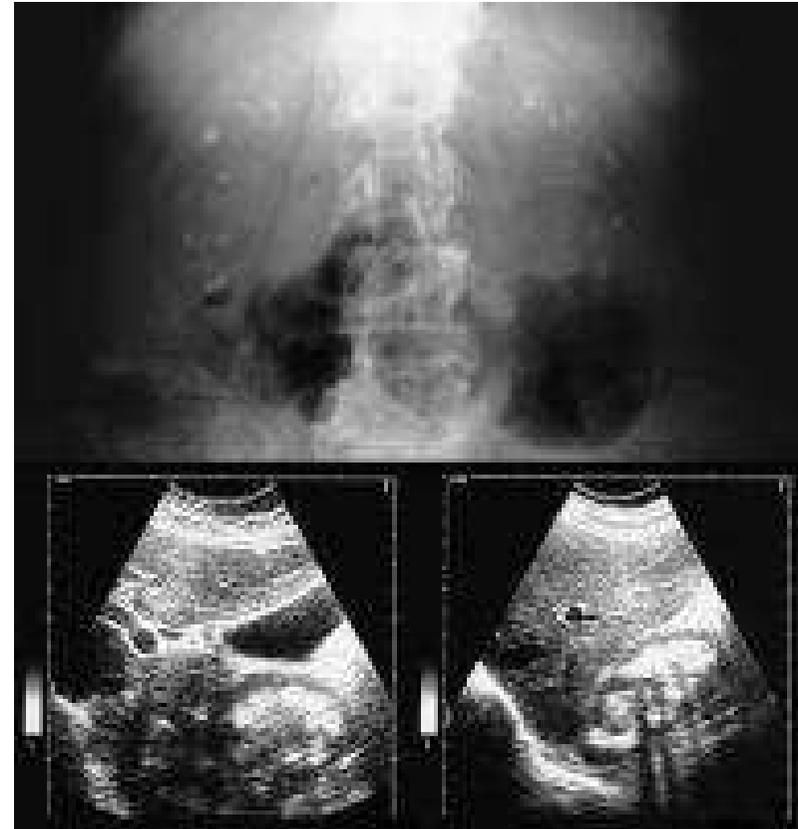
Calcifications bilatérales  
des pyramides

Echographie

Hyperéchogénicité des  
pyramides avec leurs  
cônes d'ombre

Scanner

Calcifications bilatérales  
de la médulaire



Etiologies	Nombre	%
<b>Siège cortical</b>	<b>9</b>	<b>2,4</b>
GNC	3	0,8
Nécrose corticale (2 SHU, 1 obstétrique)	3	0,8
Pyélonéphrite chronique	1	0,3
Nodule bénin cortical	2	0,5
<b>Siège Médullaire</b>	<b>366</b>	<b>97,</b>
HPTP	121,5	32,
Milk Alkali syndrome	12	3,2
Hypervitaminose D	6	1,6
Sarcoïdose	6	1,6
Ostéoporose rapidement progressive	5,5	1,5
Hypercalciurie idiopathique	22	5,9
Défaut d'émail dentaire et néphrocalcinose	2	0,5
Oxalose	12	4,3
Acidose tubulaire distale	73	19,
acetazolamide	1,5	0,3
Dent	16	4,2
Hypomagnésémie -	6	1,6
Cacci-Ricci	42,5	11,
Nécrose papillaire	9	2,4
Autres ( Williams, Bartter, Fanconi, Hypothyroïdie)	6	1,6
Indétérminé	25	6,7

Séries la plus importante de la Littérature:

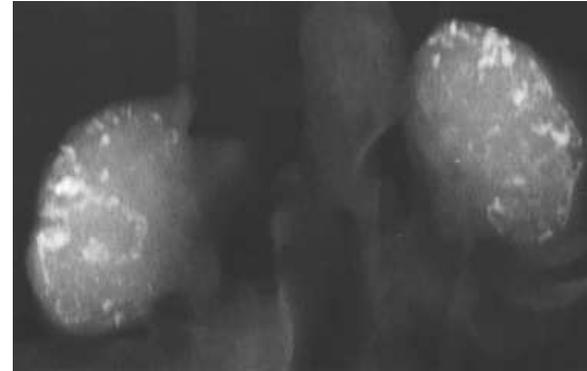
375 patients consécutifs observés  
Entre 1954 et 1995 à Londres  
Manchester, Newcastle et Dundee

*Wrong O, Nephrology, Oxford, 1996*

# Néphrocalcinose corticale

## Etiologies

- GNC
- Nécrose corticale
- Pylonéphrite chronique
- Rejet aigu post-transplantation
- Oxalose néonatale
- Traumatisme rénal (LEC)
- Polykystose rénale (hgie)
- Néphrocalcinose nodulaire corticale ?



Nécrose  
Corticale  
post-SHL  
16 mois



RVU et  
Pyelonephrite  
Chronique  
14 ans

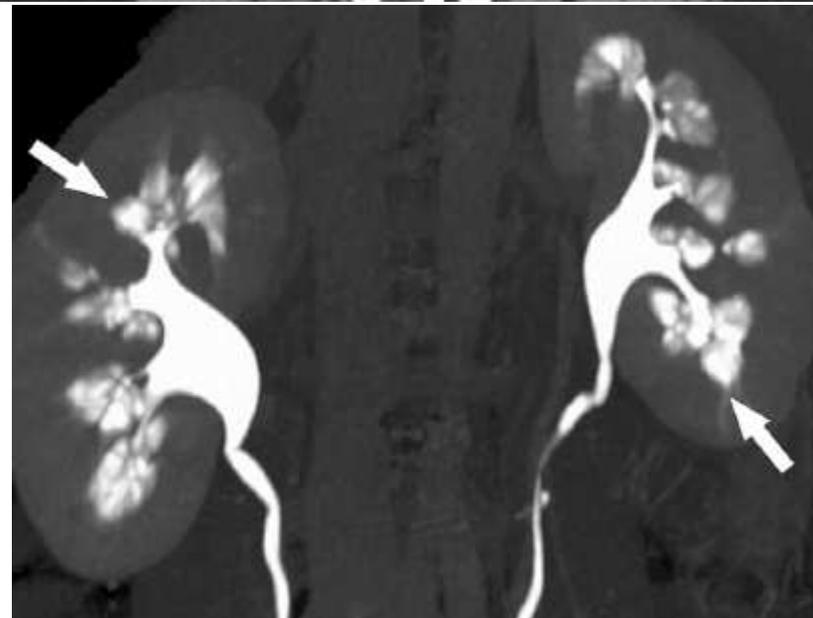
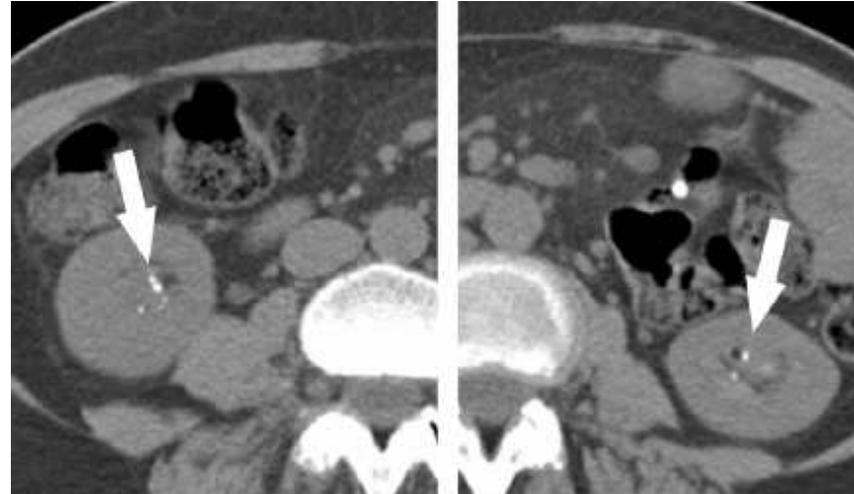
# Néphrocalcinose Médullaire

- ✓ Ectasie – précalicielle de Lenarduzzi-Cacchi-Ricci
- ✓ Anomalies du métabolisme calcique
- ✓ Hyper-oxaluries
- ✓ Tubulopathies héréditaires et non héréditaires
- ✓ Nécrose papillaire
- ✓ Néphrocalcinose néo-natale et furosémide

# MSK (1)

- Origine :
  - Anomalie du développement (RETproto-onc)
- Diagnostic en 2008
  - Scanner multi-barettes
    - Coupes sans injection
    - Coupes à 60''
    - Coupes à 6-8 mn + **reconstruction coronale**
    - Brush et Blush

*Maw AN, AJKD, Jul, 2007*



# MSK (2)

- ✓ Clinique
  - Calcul, néphrocalcinose
  - Infection urinaire
- ✓ Facteur de risque
  - Hypercalciurie
  - HPTP
  - ATD ( hypocitraturie)
  - Hypomagnésurie
- ✓ Traitement
  - Correction FdR + TZ
  - Prévention diurèse

Table 1 | Disorder associated with MSK

	Prevalence (%)	Reports in PubMed	Text books
Beckwith-Wiedemann syndrome	13% (Choyke <i>et al.</i> <sup>38</sup> ) <sup>a</sup>		
Congenital hemihypertrophy		15	
Wilm's tumor		5 <sup>b</sup>	
Horse-shoe kidney		2	
Polycystic renal disease <sup>c</sup>		5	
Other urinary tract malformations	10% (Gambaro <i>et al.</i> <sup>47</sup> ) <sup>d</sup>		
Caroli syndrome and congenital hepatic fibrosis	~70% (Kerr <i>et al.</i> <sup>42</sup> ) <sup>e</sup>		
Anodontia		1	
Ehlers-Danlos syndrome		1	
Marfan syndrome		1	
Young's syndrome (immotile cilia)		2	
Congenital pyloric stenosis		1	
Renal artery fibromuscular dysplasia			Yes

*Gambaro G , KI, 2006*

Beckwith-Wiedeman : risque de néoplasies Associées (surrénales, rein, foie)

# Néphrocalcinose médullaire

- Anomalie du métabolisme du calcium
  - HPTP
  - Hypervitaminose D
  - Ostéoporose rapidement progressive
  - Hypercalciurie idiopathique
  - Anomalie de l'émail dentaire (syndrome de MacGibbon-Lubinski)

# Hyperparathyroïdie primaire et Néphrocalcinose (1)

- Etiologie la plus fréquente 33%
  - Caractéristiques des patients
    - ♂ > ♀, age < 60 ans
    - Hypercalciurie plus fréquente vs asymptomatique ou forme osseuse
  - Risque de récurrence de lithiase au cours de HPTP (1,2)
    - 27 fois > témoins
    - Après PTX, risque 8,7 % supérieur / témoins
    - Persistance de l'hypercalciurie chez ceux qui récidivent
    - Disparition du risque, 10 ans après PTX
- 1) Mollerup C, BMJ 2002; 2) Frockjaer V, World J Surg 2002*

# Hyperparathyroïdie primaire et Néphrocalcinose (2)

## ➤ Diagnostic

- Évident si forme classique hypercalcémique avec ↑ des taux de PTH
- Forme normocalcémique
  - test de Pak suspicion d'HPTP si ↑ de calcémie > à 0,1mmol /l et ↓ de PTH < à 30%
- Si hypercalcémie associée à [PTH] normal (diag ≠ hypercalcémie familiale bénigne)
  - test d'hypocalcémie provoquée
  - absence de mutation du CaR

## ➤ Après PTX

- Surveillance (récidive, calciurie), TZ si hypercalciurie ?
- Ne pas manquer le diagnostic de MEN type 1<sup>\*\*\*</sup> et type 2A
  - HPTP avant 40 ans, hyperplasie, récurrence d'HPTP, histoire familiale d' HPTP

# Différentes types d'HPT

TABLE 1. CATEGORIES OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM.\*

CHARACTERISTIC	SPORADIC ADENOMA	MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1	FAMILIAL HYPOCALCAEMIC HYPERCALCAEMIA	NEONATAL SEVERE PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM
Inheritance	Not inherited	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal recessive
Age at onset of hypercalcaemia	55 yr	25 yr	Birth	Birth
Urinary calcium excretion	Normal to high	Normal to high	Low to normal	Low to normal
Serum parathyroid hormone concentration	High	High	Normal	Very high
Parathyroid glands				
No. abnormal	One	Multiple	Multiple	Multiple
Enlargement	20 times normal size	5 times normal size	Minimally enlarged	Very enlarged
Clonality	Monoclonal or oligoclonal	Monoclonal or oligoclonal	Polyclonal	Polyclonal
Effectiveness of parathyroidectomy	95% cured	90% cured, but many recur	Surgery not indicated	Total parathyroidectomy required
Pathophysiology	Stepwise acquired mutations of certain genes, such as <i>MEN1</i> , promote the emergence of a neoplastic clone in parathyroid gland	Sequential inactivation of both copies (first copy by inheritance) of the <i>MEN1</i> gene leads to the growth of one or more neoplastic clones in parathyroid glands	Monoclonal inherited inactivation of the calcium-sensing receptor gene decreases the sensing of serum calcium by parathyroid cells and by renal tubules	Biallelic inactivation of the calcium-sensing receptor gene impairs calcium sensing in parathyroid cells more than does monoallelic inactivation

\*All entries are typical for that disorder. Ranges are broad, with overlap (not shown) among categories.

Manquent: Jaw tumor ( tumeur ossifiante du maxillaire, génétique) forme familiale et MEN type 2A ( 70 ans , Cancer médullaire et Phéo, mutation RET)

# Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire (1)

## ➤ Indications chirurgicales

Age < 50 ans
Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose...)
Hypercalcémie $\geq 110$ mg/l ou 2,75 mmol/l avec protides normaux (le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas de dosage)
Calciurie > 400 mg/24h ou 10 mmol/24h
Diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence) (ou la formule de Cockcroft et Gault avec ses limites chez les patients âgés) en dessous de 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (15) établissant le diagnostic de maladie rénale chronique
Densité osseuse (DXA) avec un T-score $\leq -2,5$ DS à n'importe quel site A évaluer sur 2 sites, le col de fémur constituant le 1 <sup>er</sup> site de référence (la mesure au rachis lombaire étant moins fiable avec l'âge) Pas de consensus pour la définition de l'ostéoporose densitométrique (basée sur le T-score) chez l'homme

# Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire (2)

- Si abstention chirurgicale
  - Boisson abondante (diurèse > 2L/J)
  - Régime normocalcique 1g/J et correction carence en vitamine D
  - Éviction des thérapeutiques hypercalcémiantes (thiazide, Vit D dérivés  $1\alpha\text{OH}$ , lithium)
  - Si immobilisation : surveillance calcémie
  - Densitométrie osseuse /2ans et si atteinte osseuse: biphosphonates en cas de C.I. chirurgicale
  - Cinacalcet ?

# Hypervitaminose D (1)

## ➤ 2 circonstances : iatrogénie et sarcoïdose

### – Hypervitaminose D iatrogène (dosage 25OHD3)

- Supplémentation excessive dans le lait ( 70à 500 ×dose recommandée)
- 56 pts symptomatiques / 11000 , 2 cas avec néphrocalcinose (1)

### – Préparation de vitamine D dans le traitement des hypocalcémies

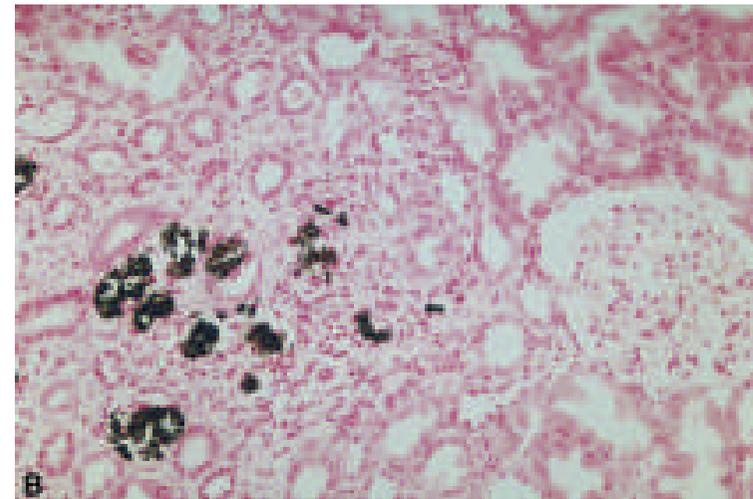
- Hypoparathyroïdie post opératoire
- Mutation activatrice du CaS
- Rachitisme hypophosphatémique
- Autres causes d'hypocalcémie (ODR, Rachitisme vitamino-dépendant, cystinose, Lowe, maladie coeliaque)

1) Scanlon KS, *American Journal of Public Health*, 1995

# Hypervitaminose D (2)

## Sarcoïdose

- ✓ Activité  $1\alpha\text{OHase}$  du granulome
- ✓ Hypercalcémie transitoire principalement après exposition solaire
- ✓ Hypercalciurie fréquente
  - Devant une hypercalciurie, rechercher les signes de sarcoïdose
- ✓ Risque IRC (néphrite granulomateuse, néphrocalcinose ?)



# Autres perturbations du métabolisme calcique

- ✓ Ostéoporose rapidement progressive (Cushing, corticothérapie, immobilisation)
- ✓ Syndrome MacGibbon-Lubinsky
  - 11 cas répertoriés , IRCt possible
  - Autosomique récessive
  - Anomalie de la dentition
  - Mécanisme de la néphrocalcinose ? ( svt hypocalciurie, citraturie normale)
- ✓ Hypercalciurie idiopathique
  - Fréquence  $\approx$  6%
  - Eliminer autres tubulopathies (Dent, hypomagnésémie-hypercalciurie, ATD, HPTP etc...)

# Hyperoxalurie

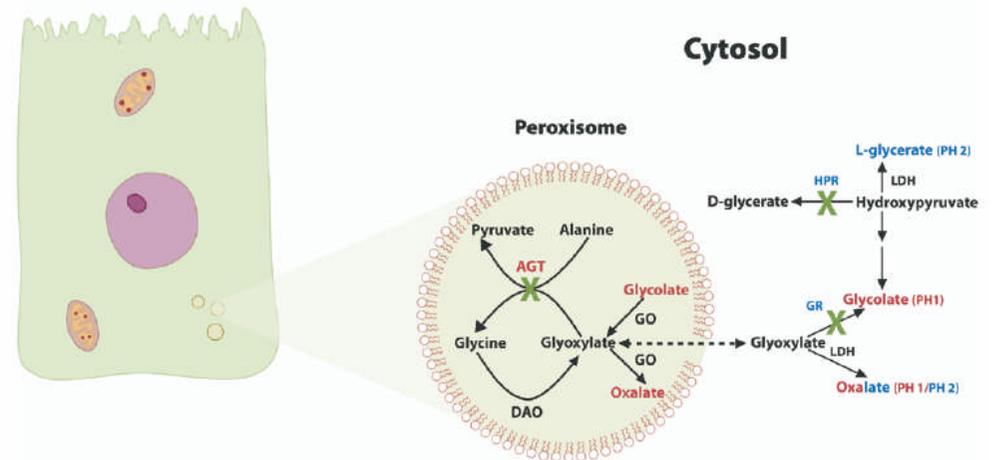
- ✓ Définition:  $UOxV > 0,7 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2 /24\text{h}$
- ✓ Effet supérieur /  $\text{Ca}^{++}$  sur la sursaturation de  $\text{CaOx}$
- ✓ Souvent idiopathique ( importance de l'apport en oxalates surtout si régime carencé en Ca)
- ✓ Hyperoxalurie primaire
  - type 1) déficit en AGT ( $\uparrow$  glycolaturie);
  - type 2) déficit en GR/HPR ( $\uparrow$  L-glycerate urinaire)
  - type 3) ? (enzymopathie hépatique ou rénale ?) (1)
- ✓ Médicamenteuse : naftidrofluryl chez IRC
- ✓ Entérique

# Hyperoxalurie primaire type 1

➤ Différentes formes en fonction des mutations

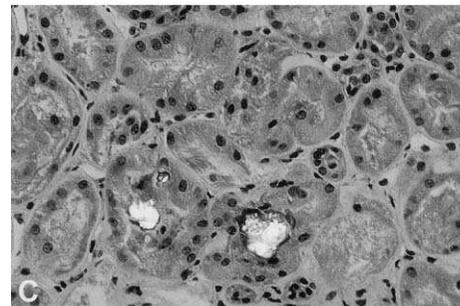
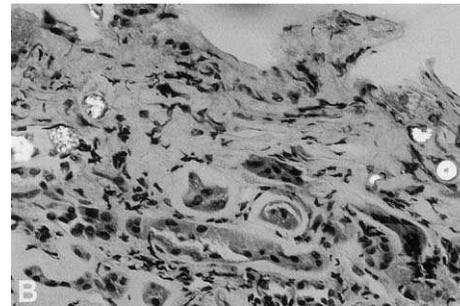
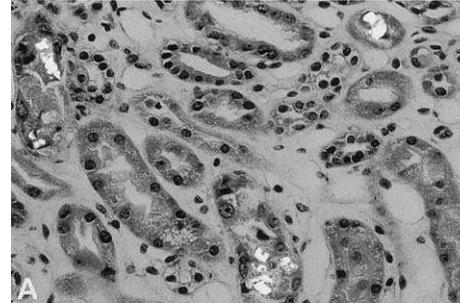
➤ Diagnostic

- Suspicion si oxalurie ↑↑, hyperglycolaturie
- Si IRC, valeur Ox/Crea > 0,05 et dosage oxalémie
- Confirmation : analyse génétique ( 60 mutations pour AGT)
- Si non concluant: PBH dosage activité d'AGT et glutamate-glyoxylate



# Hyperoxaluries entériques

- Malabsorption
- ✓ Ileopathie sans résection, grêlectomie iléale sans colectomie, insuffisance pancréatique exocrine, by-pass intestinal pour obésité
- ✓ Stéathorrhée ( > 10 g/j), formation de savon ( captation du  $\text{Ca}^{++}$  )  $\Rightarrow$  Ox libre absorbable au niveau colique + déshydratation par diarrhée  $\Rightarrow$  COM
- ✓ Hypocitraturie 2<sup>nd</sup> à perte de base favorise formation de COM
- Défaut de colonisation digestive par oxalobacter formigenes ( mucoviscidose) ou par L acidophilus ou S. thermophilus ,  
**Sidhu H, Lancet, 1998**



**IRA post greffe liée  
À une malabsorption  
2<sup>nd</sup> à une  
pancréatite,  
Stéatorrhée 43g/j**

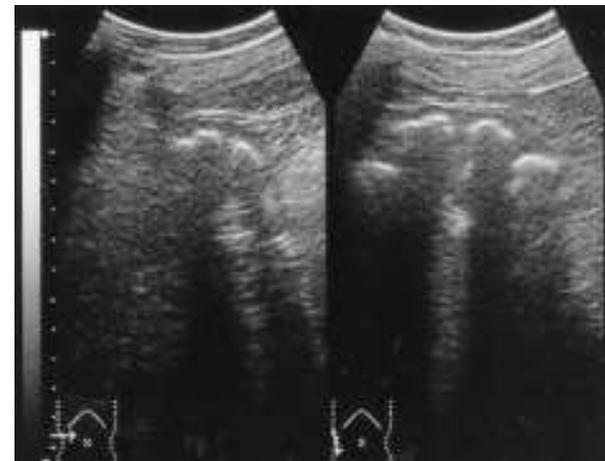
**Cuvelier C, AJKD 2002**

# Néphrocalcinose et tubulopathies

- ✓ Acidose tubulaire distale
- ✓ Syndrome de Fanconi
- ✓ Dent et syndrome de Loewe
- ✓ Rachitisme héréditaire hypophosphatémique et hypercalciurique ( HHRH)
- ✓ Mutation activatrice du calcium sensor ou hypocalcémie autosomique dominante
- ✓ Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie
- ✓ Syndrome de Bartter : type 1, type 2 et type 3

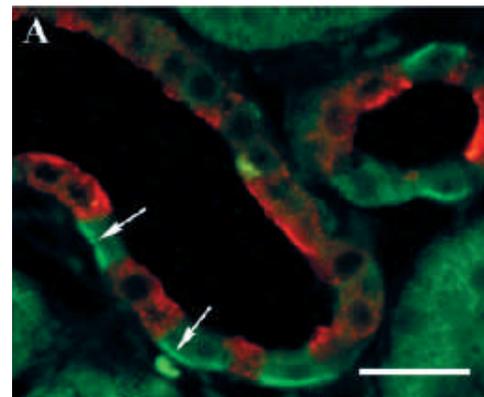
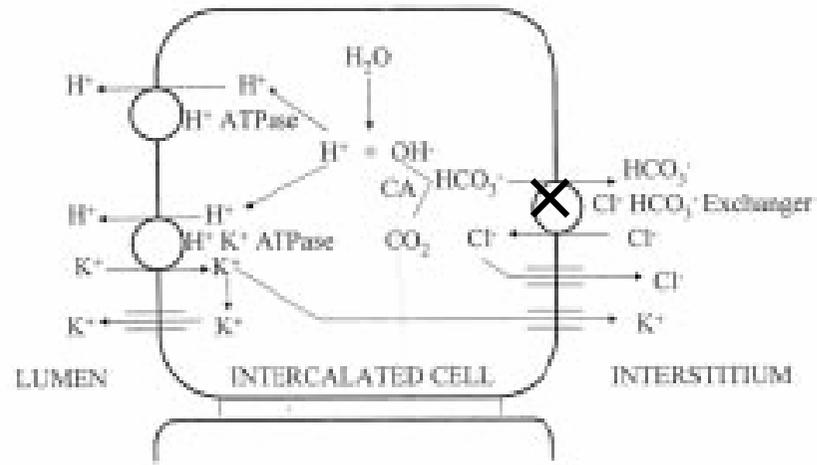
# Acidose tubulaire distale

- ✓ 2<sup>nd</sup> étiologie de néphrocalcinose après HPTP: 19%
- ✓ Phosphate de calcium ( carbonate apatite)
- ✓ Facteurs locaux:
  - Hypocitraturie
  - Ph u entre 6 et 7
  - hypercalciurie

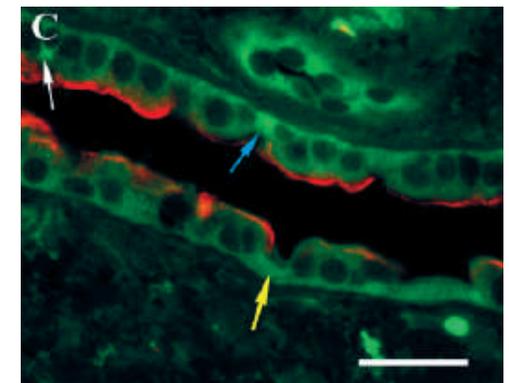


# Acidose tubulaire distale (2)

- Autosomique dominante
  - Adulte ou enfant
  - Complète ou incomplète
  - Mutation hétérozygote pour *AE1* (*Arg589*, *S613F*, délétions majeurs)
    - « mistargeting » de la protéine, à distance de la membrane baso-latérale



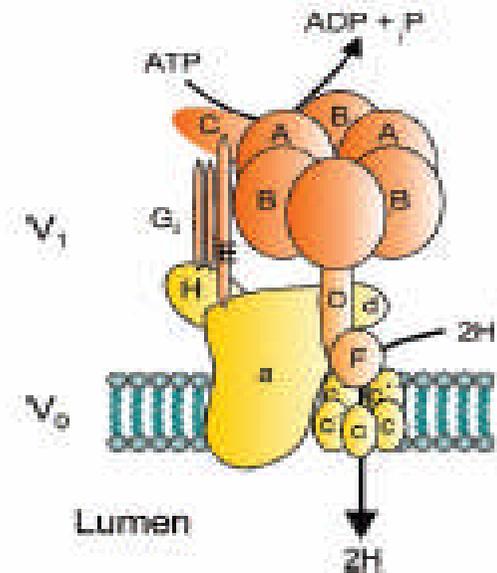
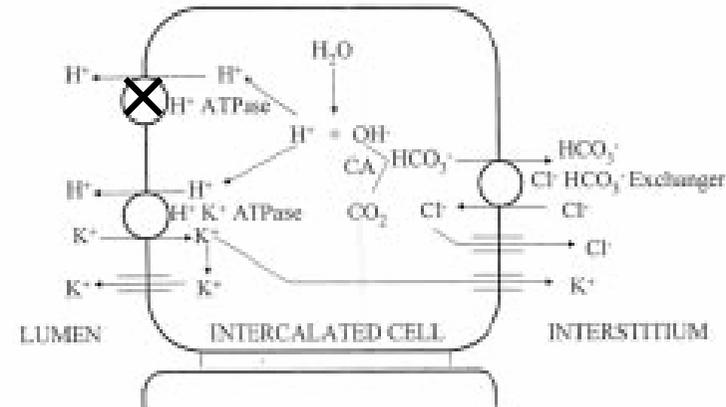
Témoin



Mutation S613F

# Acidose tubulaire distale (3)

- Autosmique récessive
  - Asie , enfant, anémie hémolytique associée
  - Avec surdité sévère (type 1b)
    - Mutation pour ATP6V1B1 (mutation pour la sous-unité B1 de  $H^+$  -ATase)
  - Sans surdité apparente (type 1c)
    - Mutation pour la sous-unité  $\alpha 4$  de  $H^+$  -ATPase



# Acidose tubulaire distale (4)

- Diagnostic de ATD
  - $\text{Phu} < 5,3$  en présence d'une acidose
  - Acidose métabolique  
 $\downarrow\text{K}, \uparrow\text{Cl}$  avec trou anionique urinaire + ( non  $\uparrow$  de  $\text{NH}_4\text{u}$  )
  - Forme incomplète (hypocitraturie)
    - *test d'acidification orale ou test furosémide / fludrocortisone (40mg/1mg)*
- Formes secondaires
  - Maladies auto-immunes (Sjögren, LED, Thyroïdite)
  - HIV infection
  - Médicaments (amphotéricine, vandate)
  - MSK
  - Transplantation
  - Maladie de Wilson

# Acidose tubulaire distale et transplantation

- Série récente de Schwarz C ( NDT, 2006)
- 76/576 patients (GFR > 40ml/mn)
- Type 1 classic 28
- Type 1 hyperkaliémique (voltage defect) 11
- Mécanisme auto-immunité
  - néphropathie d'allogreffe (fibrose interstitielle)
  - Cyclosporine : inhibe switch  $\beta \Rightarrow \alpha$  des  $\phi$  intercalées si acidification nécessaire; tubulopathie Mg
  - FK506: type 1 avec HKaliémie
- Conséquences : néphrocalcinose micro ou macro ?

# Acidose Tubulaire distale et Auto-immunité (1)

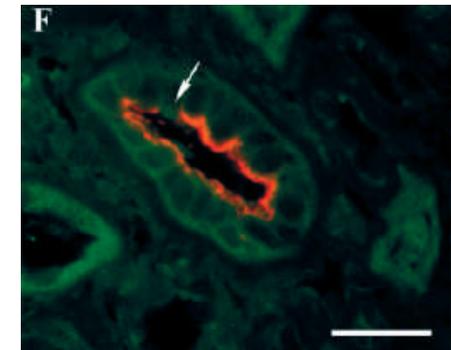
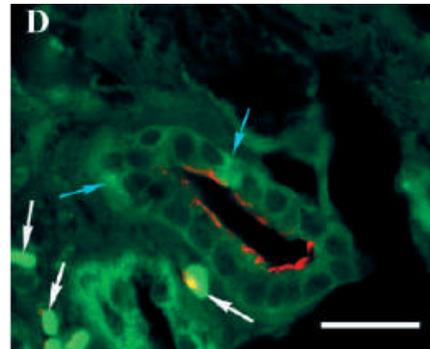
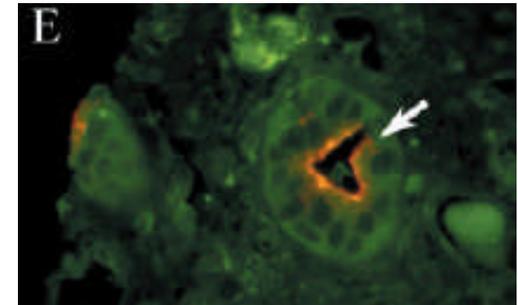
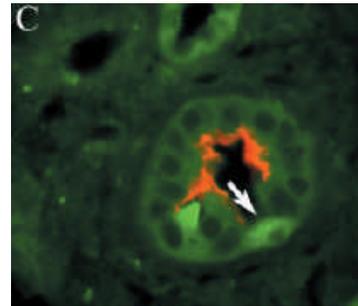
## ➤ Mécanisme

- Défaut d'expression de H<sup>+</sup> -ATase au niveau rénal (1,2,3,4)
- Hyperglobulinémie mais absence d'Ac spécifique de H<sup>+</sup> -ATase dans la majorité des cas à l'exception de Bastani B (4)
- Rôle de l'atteinte tubulo-interstitielle

*1) Cohen EP, JASN 1992; De Franco PE, JASN 1995; 3) Joo Kw, Clin Nephrol 1998; 4) Bastani B, NDT 1995*

# Acidose Tubulaire distale et Auto-immunité (2)

- ✓ Défaut d'expression de AE1 et H<sup>+</sup> ATPase dans les atteintes auto-immunes (1)
- ✓ Au cours du VIH, hypergammaglobulinémie et des ttt (2)
- ✓ Dans LED, AT type 4 possible mais sans néphrocalcinose (3)



1) Walsh S, *NDT* 2007; 2) Laing CM, *NDT* 2006; 3) Li SL, *Rheumatology* 2005

*Walsh S, NDT 2007*

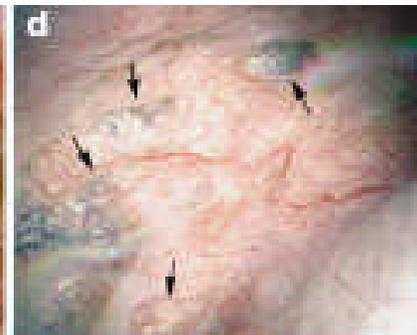
# Acidose tubulaire distale et traitement (1)

- ✓ Risque : IRCt 3/73 série de Wrong O, 2003
- ✓ Alcalinisation\*\*
- ✓ Prévention de l'aggravation de la néphrocalcinose et de l'atteinte osseuse (ostéomalacie) et retard de croissance
- ✓ Moyens :
  - Potassium 1-3 meq/kg/j sous forme de Citrate de potassium, bicarbonate de potassium
  - Éviction du bicarbonate de sodium
  - Cible correction de l'acidose métabolique et de l'hypocitraturie (inconstant)

# Acidose tubulaire distale et traitement (2)

- Traitement chirurgical de l'acidose tubulaire distale
- ✓ 5 patients avec ATD type 1 et lithiase d'apatite (1 Söjgren, 2 formes héréditaires et 2 indéterminée)
- ✓ Ablation des calculs sous néphroscopie

*Evan AP , Kidney Int 2007*



# Acidose tubulaire et inhibiteurs de l'anhydrase-carbonique (CAII)

## ✓ Acetazolamide

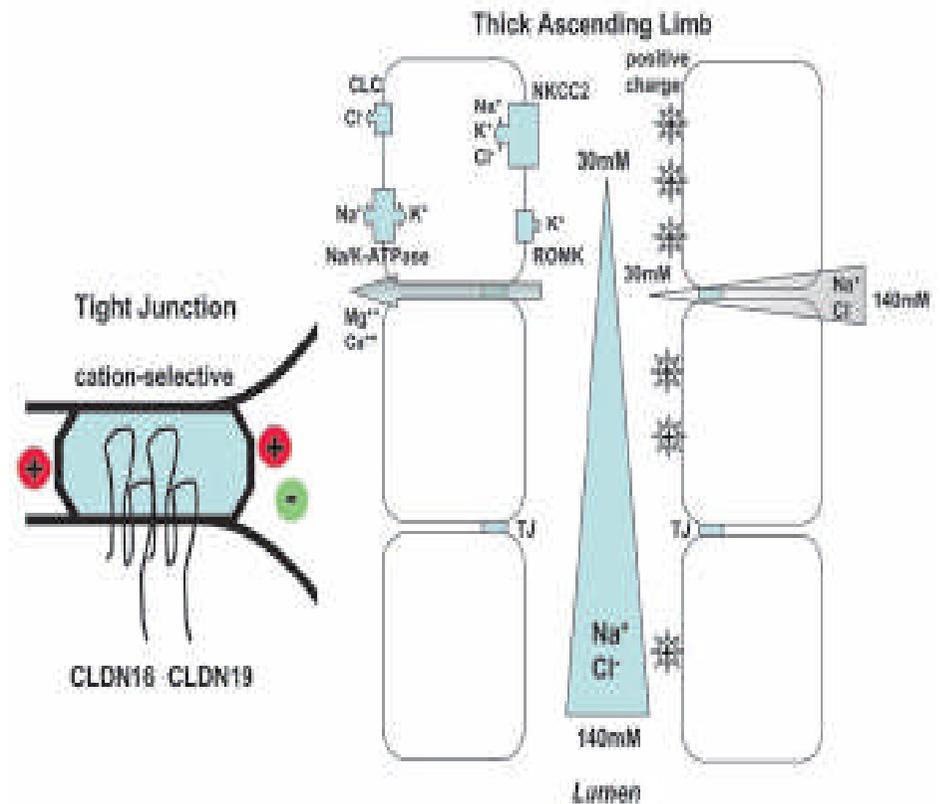
- néphrocalcinose et calculs
- $\approx$  AT type 3 (CA2 deficiency ostéopétrose) ( AT type 1+2)
- néphrocalcinose car citraturie non  $\uparrow$  et défauts de minéraux pour complexer le calcium

## ✓ Topiramate:

- antiépileptique et antimigraineux, sulfamate polysaccharide de structure  $\approx$  acetazolamide
- (1) 1) *Sucré A, NDT 2006*

# Hypomagnésémie Familiale avec Hypercalciurie et Néphrocalcinose (FHHNC)

- AR(  $\approx$  40 cas)
- ✓ Mutation des gènes codant pour 2 protéines des jonctions serrées
  - Claudine 16 ( paracelline) et Claudine 19
    - Claudine 16 : canal Na
    - Claudine 19: Cl<sup>-</sup> bloqueur
- Effet de ces protéines des jonctions serrées:
  - gradient électrique  $\Rightarrow$  réabsorption passive paraç de Mg et Ca
  - Recyclage de K<sup>+</sup> par le ROMK
  - Recyclage de Na<sup>+</sup> par claudine 16
  - Création du gradient électrique car blocage du Cl<sup>-</sup>



# Hypomagnésémie Familiale avec Hypercalciurie et Néphrocalcinose (FHHNC)

## ➤ Phénotypes

- Homozygote , mutation Claudine 16
  - Enfance: polyurie, polydypsie, UTI, vomissement, tétanie, convulsion, néphrocalcinose, calculs
  - Progression vers l'IRCt entre 15 et 35 ans
  - Hypocalcémie et hypomagnésémie, hypercalciurie, ↑ PTH, FEMg > 4%
  - Test diag : furosemide: défaut d'↑ de la magnésurie
  - Atteinte ophtalmologique : Claudine 19 *Konrad M, Am J Humo Genet 2006*
  - *Traitement : thiazide et supplémentation magnésienne, transplantation pas de récidence*
- *Hétérozygote: hypercalciurie et néphrocalcinose, Weber S JASN 2001*

# Syndrome de Bartter et Néphrocalcinose

A. R. ou sporadique

4 types de Bartter:

type 1 mutation de NKCC2;

type 2 mutation de ROMK,

type 3 mutation de CLC-NkB,

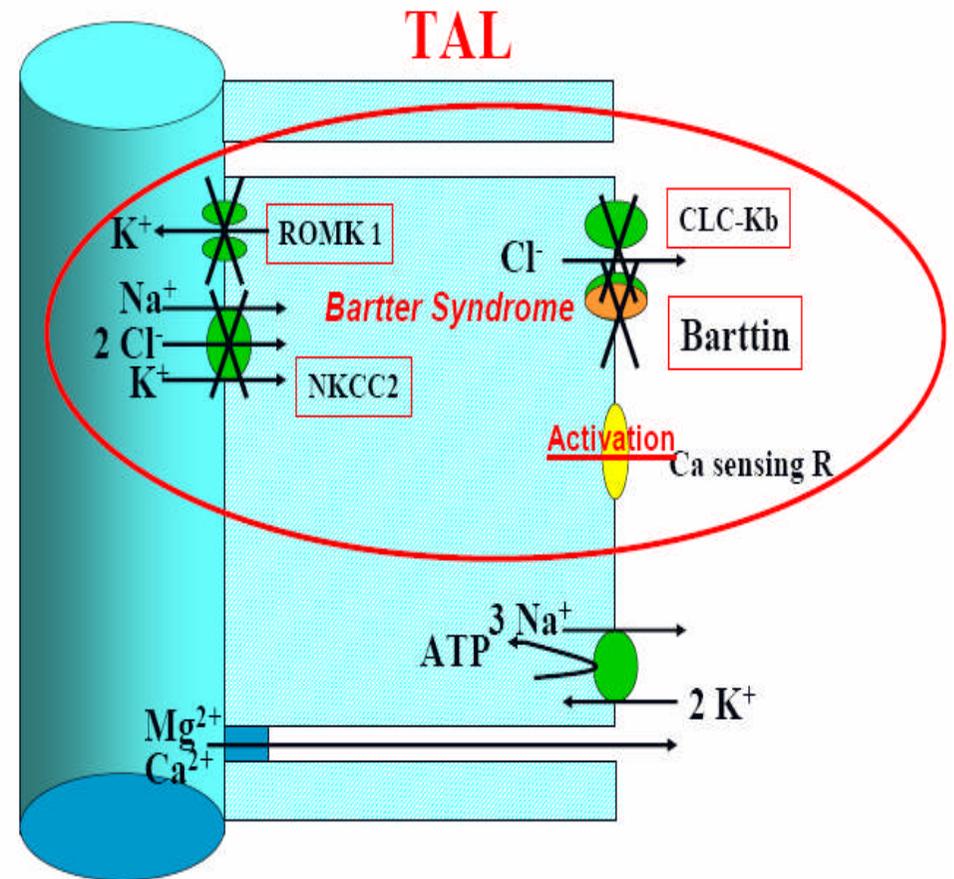
type 4 mutation inactivatrice codant Barttine, prot. régulatrice de CLCNkB

## Physiopathologie

↓ réabsorption para- $\phi$  de Ca

induit par défaut de réabsorption de NaCl

⇒ Hypercalciurie, polyurie, fuite sodée  
alcalose métabolique contraction  
volémique ⇒ stimulation du  $\Sigma$  rénine  
Angiotensine-Aldostérone



Néphrocalcinose surtout dans type 1 et 2

# Syndrome de Bartter et Néphrocalcinose (2)

- Type 3: mutation de ClC-Kb
  - Calciurie variable (présence de ClC-Kb également au niveau du TCD)
  - Phénotype mixte Gitelman-Bartter
- Type 1 et 2
  - Pré-natal : polyhydramnios et prématurité
  - Post-natal: déplétion volémique sévère avec alcalose métabolique et déplétion potassique
  - Adulte ou adolescence (mutation respectant partiellement le fct de NKCC2)
    - Hypokaliémie, hyperuricémie, néphrocalcinose

# Pseudo-Bartter secondaire à la Prise de Furosémide

- Femme de 30 ans
  - Consommation prolongée de furosemide (80mg/j durant 4 ans) (alcalose métabolique hypoK)
- ✓ Série Koréenne: Kim K, NDT, 2001
- ✓ Néphrocalcinose médullaire des prématurés (ARDS) ou enfants avec cardiopathie traités par furosémide

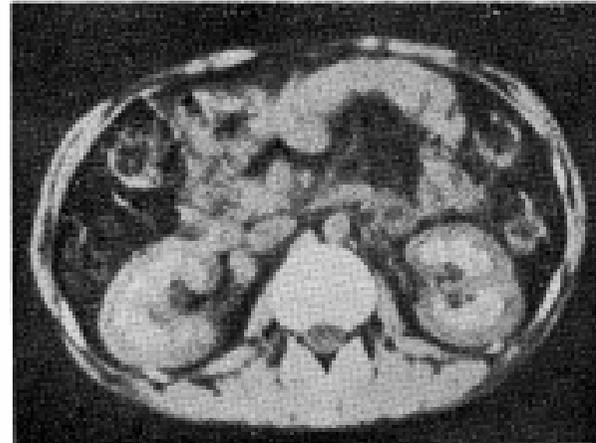


Fig. 2. CT scan of bilateral renal calcification,

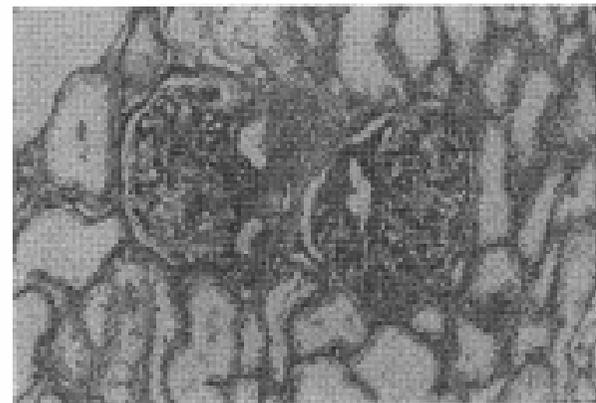


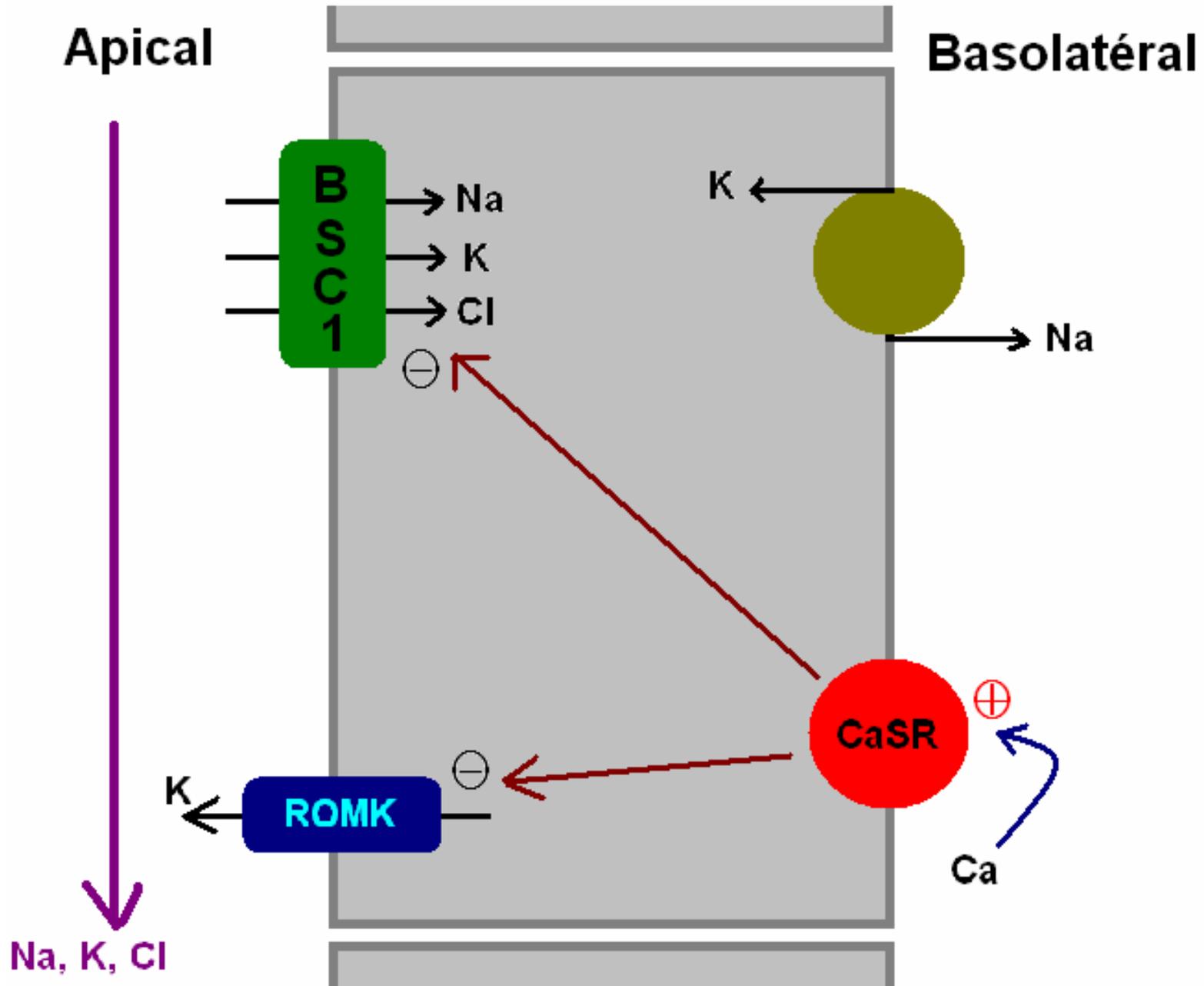
Fig. 3. Histological finding (PAS stain),

# Mutation activatrice du récepteur au calcium (CaR) (1)

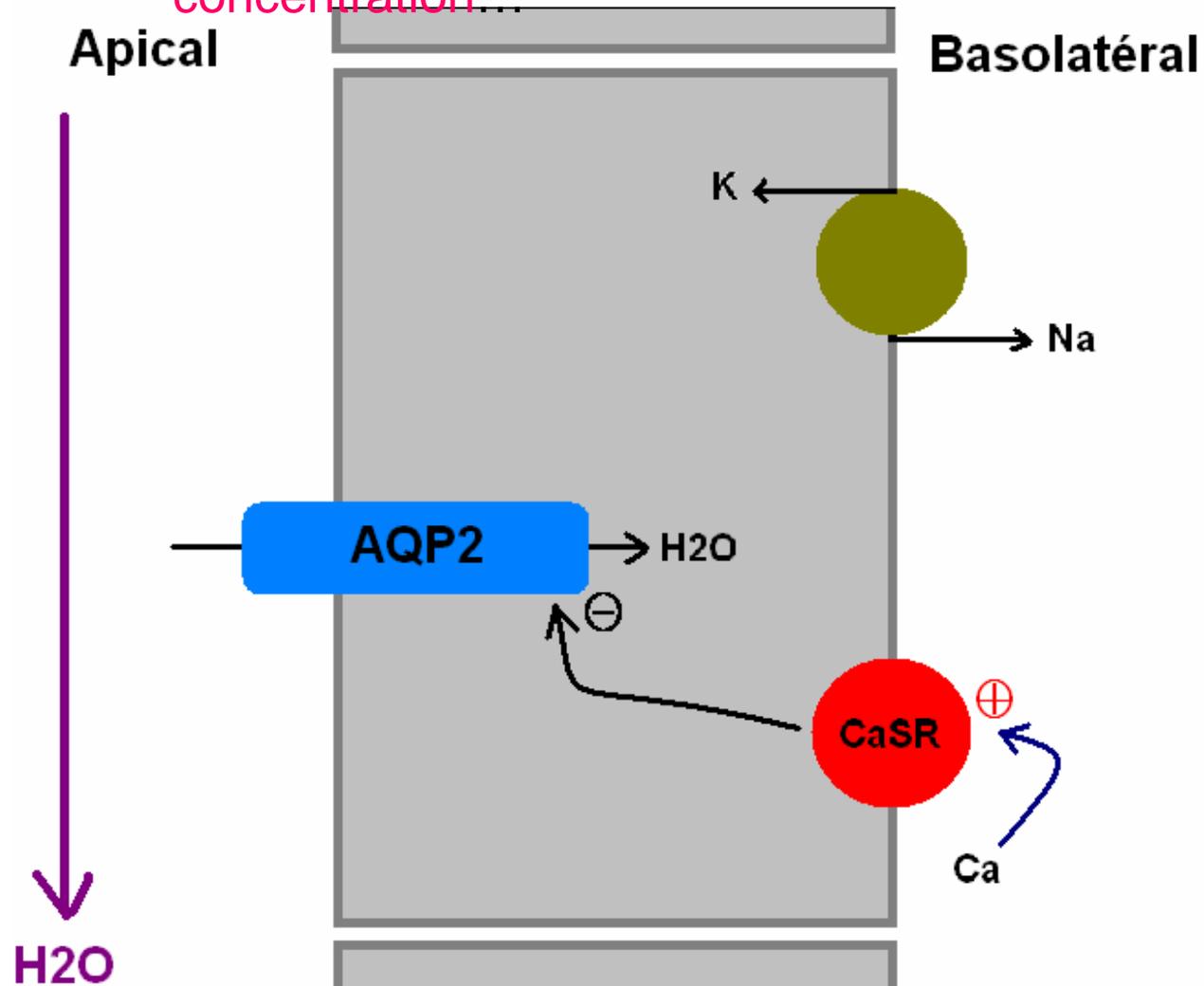
- A.D. (1)
- Enfant : hypocalcémie, hypercalciurie , PTH normale ou basse, tétanie, paresthésie, convulsion
- Adulte:
  - néphrocalcinose, hypocalcémie et hypercalciurie
  - IR en partie iatrogène ( vitamine D + calcium donné pour correction hypocalcémie)

1) *Pearce SH, N Engl J Med, 1996*

Au niveau de l'anse de Henle...



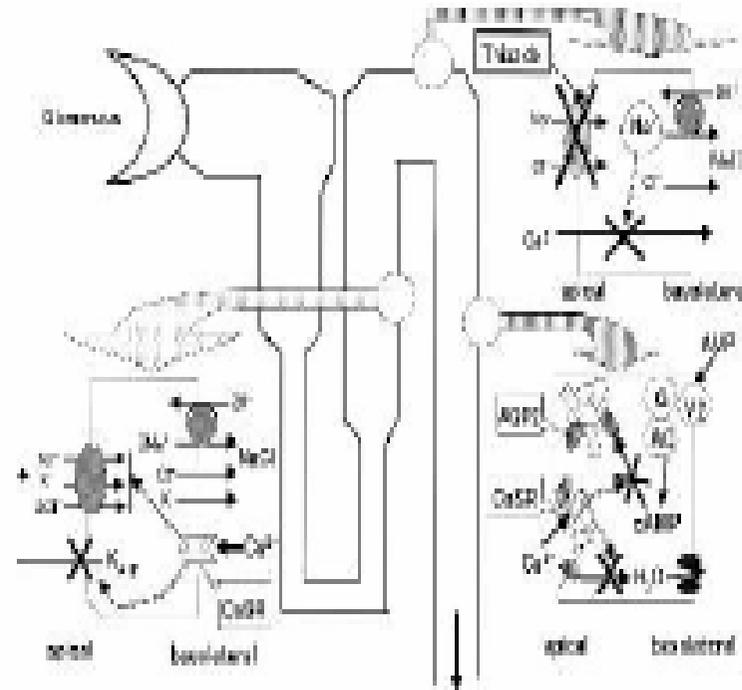
Au niveau du canal collecteur: prévention de la précipitation lumine des sels de calcium ..au prix de la perte du pouvoir de concentration...



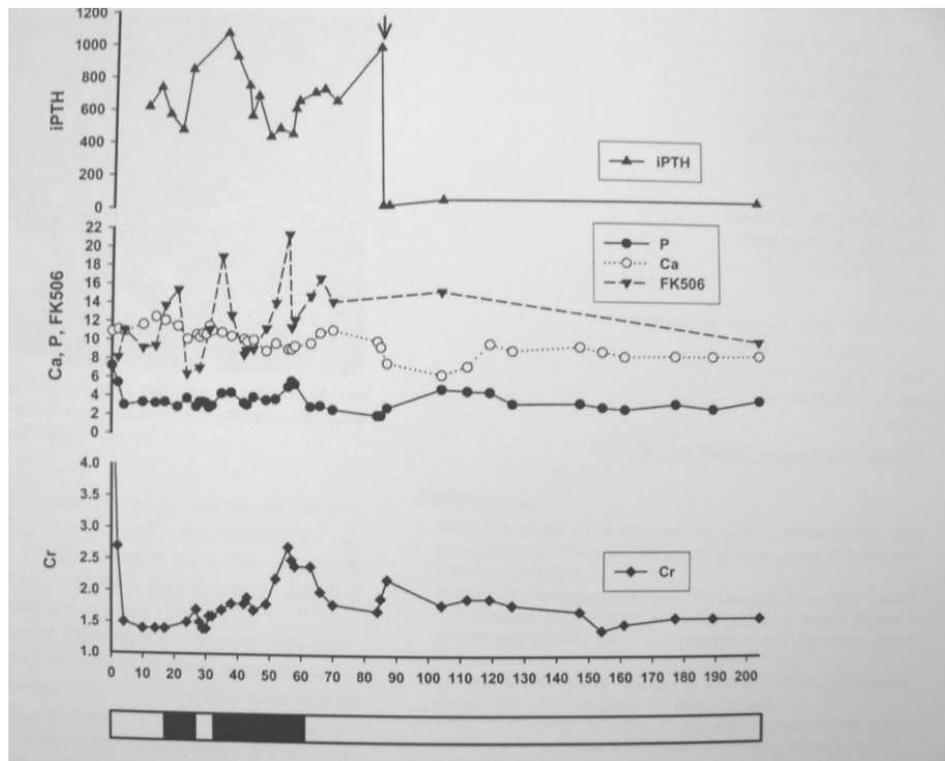
# Mutation activatrice du récepteur au calcium (CaR) (2)

## ➤ Principe du traitement

- Risque important de déshydratation si correction de la calcémie
- niveau minimal de calcémie pour éviter convulsion et tétanie
- Hydratation+++ et thiazide



# Nephrocalcinose induite par le Cinacalcet



*Peng L, Am J Med, Sept 2007*

- IRA post transplantation induit par le cinacalcet prescrit entre J17 et J61 pour hypercalcémie 2<sup>nd</sup> à HPT post transplantation
- PBR: dépôts intra-tubulaire de calcium entourés de mono- $\phi$ , absence de rejet ou infection virale
- Hypercalciurie sous cinacalcet (370  $\Rightarrow$  178 mg/J après arrêt)
- Normalisation de la fct rénale et PTX à J90

# Diabète Phosphatés Héréditaires

- Sans hypercalciurie ( calcitriol nl ou ↓↓)
  - PHEX
  - FGF23
  - DMP-1
- Avec hypercalciurie ( calcitriol ↑↑)
  - Dent
  - NaPi-2c
  - NaPi-2a
  - NHERF
  - PTH-R

# Rachitismes hypophosphatémiques héréditaires

## Gènes en cause

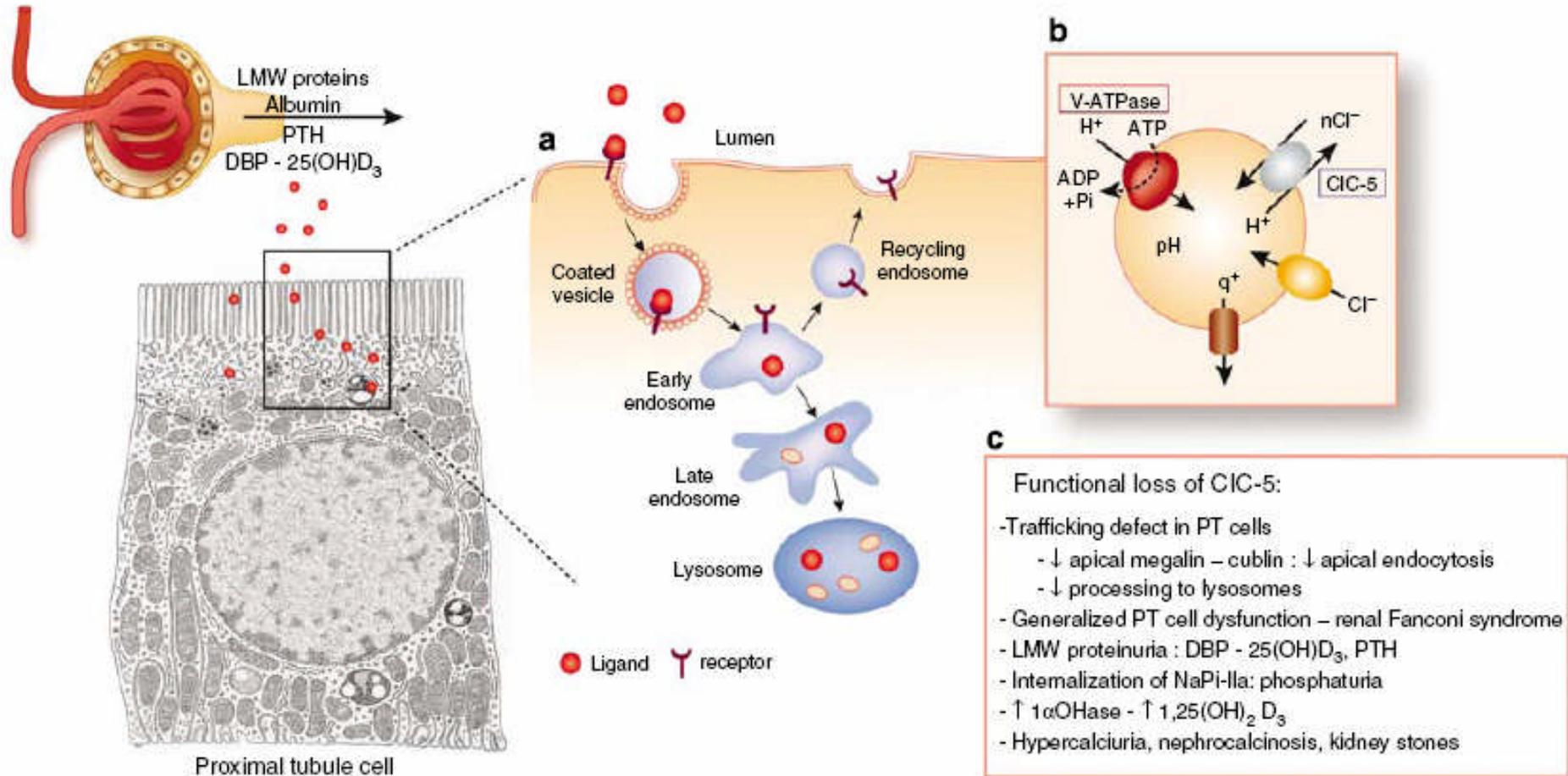
## Mode de transmission

- Avec hypocalciurie ( $\downarrow$ 1-25D3)
    - PheX
    - FGF23
    - Dmp1
  - Avec hypercalciurie ( $\uparrow$ 1-25D3)
    - CICN5
    - NaPi2c
    - NaPi2a
    - NHERF
    - PTH-R
- Dominant lié à l’X
  - Autosomique dominant
  - Autosomique récessif
  - Récessif lié à l’X
  - Récessif autosomique

# Maladie de Dent

- A.R. lié à l'X , plus de 100 familles
- Mutation *CLCN5*  $\Rightarrow$  Canal chlore ClC-5 pour 60% des Dent (*Hoopes R, Kidney Int, 2004*)
- Tubulopathie proximale: protéinurie de bpm hypercalciurie, néphrocalcinose-néphrolithiase et IRC
  - Hypercalciurie/néphrocalcinose 75 et 95% des patients
  - Néphrolithiase 50%
  - Atteinte osseuse possible à type de rachitisme (<20%)
  - IRCt : 3<sup>em</sup> et 5<sup>em</sup> décennies pour 30 à 80 % des hommes atteints

# Maladie de Dent

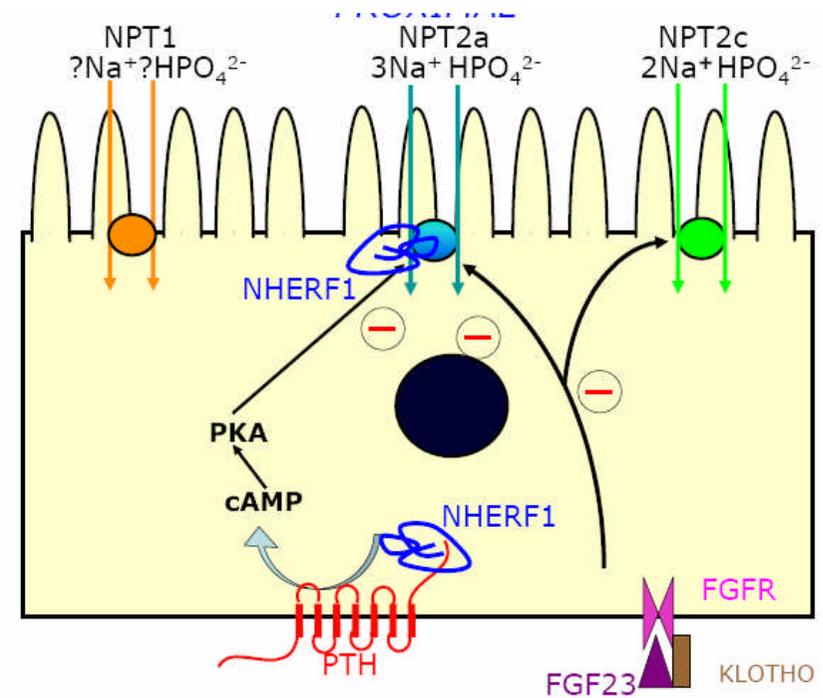


# Maladie de Dent

- Mutation du gène OCRL1 codant pour phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 5-phosphatase : 16% des Dent (*Hoopes R, Am J Hum Genet, 2005*)
- Mutation OCRL1  $\Rightarrow$  syndrome de Lowe : tubulopathie proximale avec Acidose tubulaire + atteintes extra-rénales (retard intellectuel et cataracte)
- 5 familles: mutation OCRL1 et absence/diminution d'activité enzymatique
- Phénotype: absence de cataracte / présence de signes de Dent

# Rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie ( à l'exception du Dent)

- NaPi2c: HHRH (90pts)
  - Hypophosphatémie /TMPO458↓
  - ↑ calcitriol et hypercalciurie
  - Néphrocalcinose
  - Homozygote/ hétérozygote composite ou hétérozygote
- NaPi2a (Prie D NEJM,2002)
- NHERF (Prie D)
- PTH-R



## CALCINOSES TUMORALES FAMILIALES

Défaut de fonctionnalité du FGF23

Calcifications multiples des tissus mous

Hyperphosphatémie, TmP haut, hypercalcémie, hypercalciurie  
calcitriolémie augmentée, PTH normale basse.

### Causes:

**Mutations de FGF23:** défaut de glycosylation, FGF23 instable, concentration de FGF23 intact basse mais c-term augmentée.

**Mutation de GALNT3:** enzyme glycosylant FGF23

**Mutation de Klotho:** co-récepteur de FGF23, également glucuronidase. Concentration plasmatique de FGF23 élevée.

*Prie D*

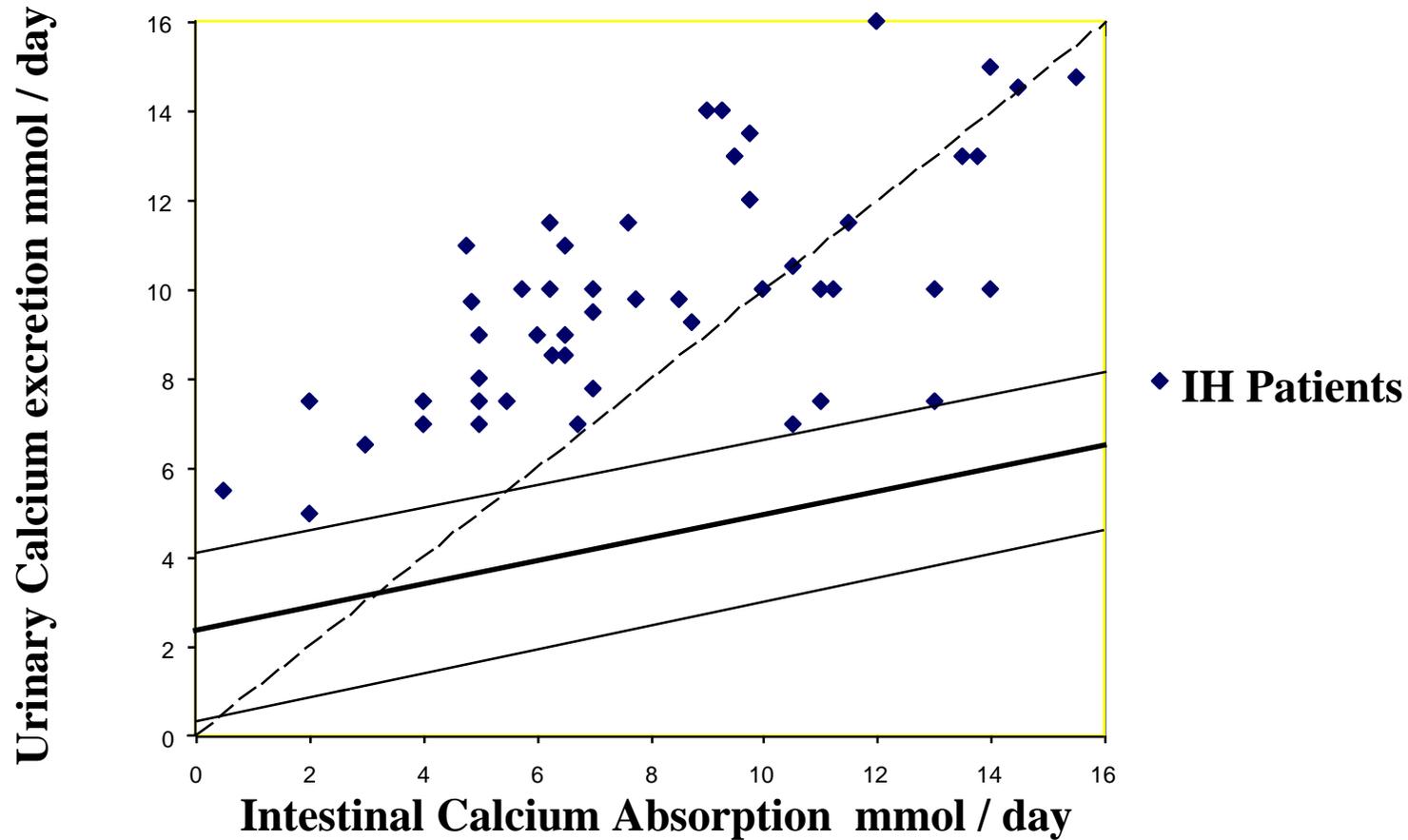
# Hypercalciurie

- ✓ Calciurie : variable avec l'alimentation ( Ca, Na, Protéines, Phosphore, sucre et potassium)
- ✓ 3 types :
  - ✓ Hypercalciuries secondaires (tubulopathies, endocrinopathies, vitamine D, sarcoïdose, ATD)
  - ✓ Hypercalciuries diététiques
  - ✓ Hypercalciurie dite idiopathique
- ✓ Normes:
  - $UCaV > 0,1$  mmol/kg/J en régime libre
  - $UCaV > 0,07$  mmol/kg/J en régime carencé en calcium ( 400 mg/J ) , normosodé (  $\leq 6$ g de NaCl/J) et non excessif en protéine animale

# Hypercalciurie idiopathique (1)

- ✓ Classification de Pak
- ✓ 5 types
  - ✓ AH1 = hypercalciurie par apport calcique excessive
  - ✓ AH2 , hyperabsorption intestinale vraie
  - ✓ AH3, hyperabsorption médiée par fuite tubulaire en phosphore
  - ✓ RH, fuite rénale primitive  $\Rightarrow$  HPT2<sup>nd</sup>
  - ✓ Résorptive, ( en pratique pour Pak, HPT1<sup>er</sup>)
- ✓ Classification peu pertinente  
(hyperabsorption tjs présente, bilan Ca -, nombreux pts avec calciurie de jeune sans  $\uparrow\uparrow$  de PTH, déminéralisation fréquente qq soit le type, continuum entre tous ces types)

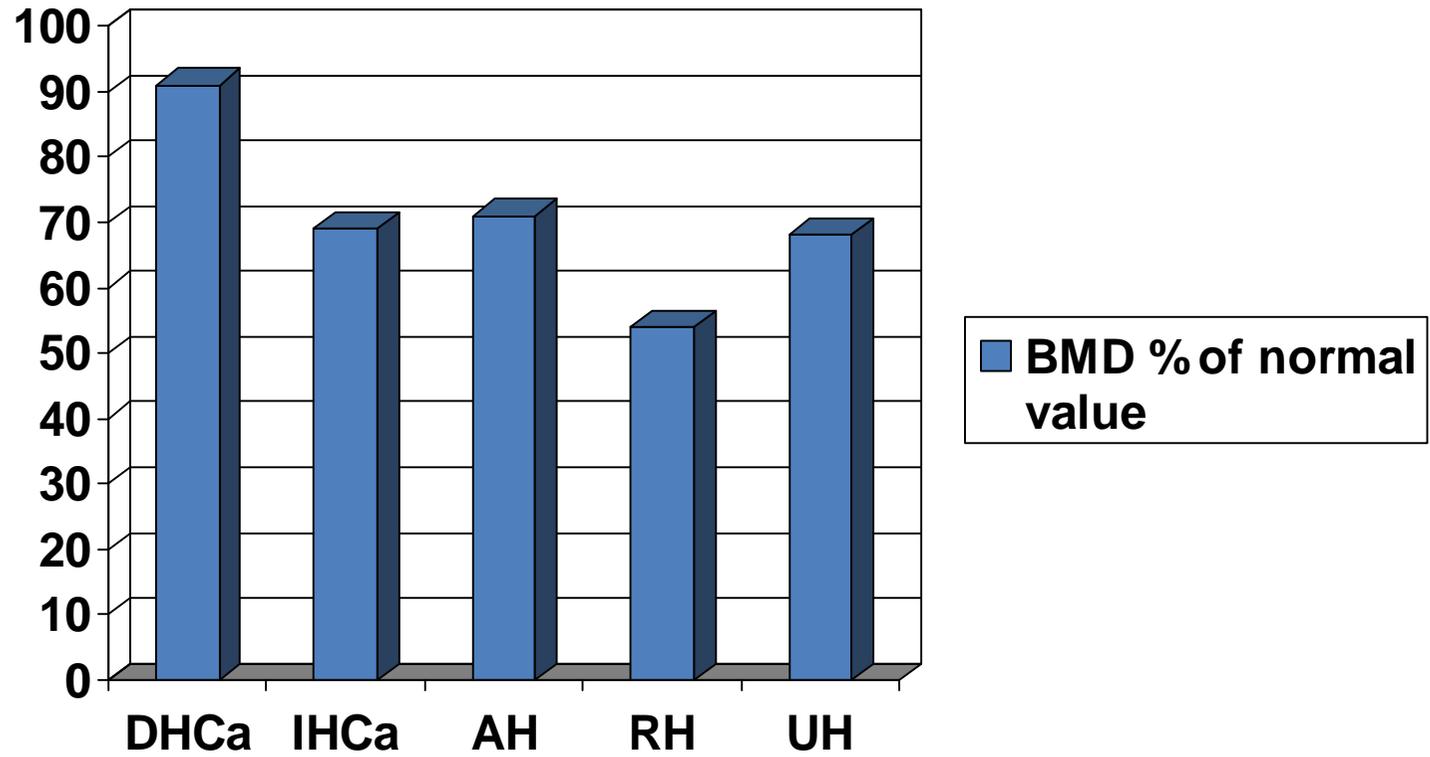
# CALCIUM BALANCE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA



*COE F., FAVUS MJ, THE KIDNEY 1991*

# Hypercalciurie idiopathique (2)

- ✓ Valeur de la classification de Pak
  - Prise en compte de l'apport sodé pour interpréter la calciurie
  - Part entre absorption et résorption dans la calciurie (plus de déminéralisation si calciurie de jeûne)
  - Etudier les malades toujours dans les mêmes conditions
  - Diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire  $\pm$  normocalcémique
- ✓ Hypercalciurie idiopathique souvent familiale:
  - (autosomique dominant) mais recherche négative d'une anomalie monogénique
- ✓ Déminéralisation fréquente + risque fracturaire accru, *Melton Kidney Int 1998*



*Bataille P, Kidney Int, 39, 1193-1205, 1991*

# Interprétation des urines

- Créatinine /kg/jour : limites inférieures et supérieures  
Homme :  $\mu\text{mol}$  (mg) 177-230 (20-26)  
Femme :  $\mu\text{mol}$  (mg) 124-195 (14-22)
- Urée : correspondance d'apport en protéine  
1 g d'urée urinaire = 3 g de protéine ingérés  
 $\text{mmol/jour} \times 0,21 = \text{ration en gr protéine par jour}$
- Sodium urinaire : correspondance d'apport en chlorure de sodium  
17 mmol (meq) de sodium = 1 g de chlorure de sodium ingéré
- Calcium urinaire : limite supérieure  
Régime 1 g Ca /jour 4mg (ou 0,01 mmol) /kg/J  
Régime 400 mg Ca / jour 3 mg ( 0,07 mmo)l/kg/J

# Traitement de l'hypercalciurie idiopathique (1)

- Il faut traiter l'hypercalciurie
  - Facteur de risque ostéoporotique
  - Facteur de risque de lithiase rénale
  - Risque d'aggravation de la néphrocalcinose
- Mesures diététiques
  - Apport sodé  $\leq 7\text{G/J}$
  - Apport protéique  $\approx 1 \text{ gr / Kg / J}$
  - Apport calcique 800 mg à 1 gr/J

# Thiazidiques: Pros and Cons

- Non coûteux
- Une prise /jour
- Hypocalciuriant si régime hyposodé
- Protection osseuse ( risque de fracture ↓ de 10% (1))
- Traitement d'une HTA associée
- Efficacité démontrée pour la prévention de la lithiase (↓de 22% de la récurrence, (2))
- Déplétion K ( mais amiloride et/ou citrate de K)
- Dyslipidémie
- Impuissance
- Allergie
- Fatigue<sup>\*\*\*</sup>

1) *Pearle J, J Endo Urol, 1999*

2) *Jones G, JBMR, 1995*

# Utilisation pratique des thiazides

- Deux molécules: hydrochlorothiazide (HTZ) ou indapamide
  - Posologie progressive
    - HTZ 25 mg  $\Rightarrow$  50 mg/J
    - Indapamide 1,25mg  $\Rightarrow$  2,5 mg/J
- Potentialiser le diurétique:
  - Restriction sodée (  $UNaV < 150$  meq/J)
  - Corriger la déplétion potassique: amiloride de 5mg à 15mg/J

# Indication thérapeutique

- Contexte de lithiase et néphrocalcinose
  - Correction des erreurs diététiques
  - Persistance de l'hypercalciurie malgré la correction des erreurs diététiques après 6 mois: HTZ ou indapamide ± amiloride
  - Existence d'HTA ou ostéopénie, recours volontiers aux Thiazides
- Contexte d'ostéoporose
  - Rechercher hypercalciurie avant mise en place du traitement de l'ostéoporose ( facteur d'aggravation)
  - Persistance de l'hypercalciurie sous ttt anti-ostéoporotique, indication de ttt par Thiazide

# Un cas particulier l'hypercalciurie d'immobilisation

- Mécanisme résorption osseuse
  - Risque majeur de retentissement osseux
  - Risque lithiase et néphrocalcinose ( + infection)
- Quelques cas cliniques efficacité des biphosphonates
- Étude chez le volontaire sain (1)
  - 3 groupes: témoin, contraction musculaire et 60 mg de pamidronate à J-14
  - Régime: 1g de Ca, 3,5 Liquide, 3g de NaCl et 90 gr de protéines

1) *Wanatabe Y, JBMR 2004*

# Formation de Calcul et Immobilisation

- ✓ Début du protocole, aucun calcul décelé dans les 3 groupes (ASP ,échographie)
  
- A J45 de la phase de récupération:
  - 2 calculs dans le Gp témoin
  - 4 calculs dans le Gp Exercise
  - 0 calcul dans le Gp Pamidronate
  
- **Biphosphonates:**  
traitement de choix pour prévenir la déminéralisation et le risque lithiasique *au cours de l'immobilisation prolongée*

*Wanatabe Y et al, J Bone Miner Res 2004*

# Néphrocalcinose Médullaire

- ✓ Les étiologies principales (60 à 70%)
  - HPTP
  - ATD
  - Cacchi-Ricci
- ✓ Bilan Initial
  - HdM : début , ttt actuel ou ancien+++
  - ATCD familiaux
  - Analyse du calcul si lithiase
  - Morphologie : Scanner hélicoïdal avec reconstruction coronale

*Message to take Home*

# Néphrocalcinose Médullaire

- ✓ Investigations biologiques initiales
  - Sang : Ca, PPO<sub>4</sub>, Bicar, Mg, PTH
  - Urines de 24H: Ca, PO<sub>4</sub>, Mg, Ox, Citrates, Protéinurie
  - Ph u
- ✓ Investigation de 2<sup>nd</sup> intention
  - Calcitriol, TMPO<sub>4</sub>, FEMg
  - Bilan immunologique: ANA, Electrophorèse, BGSA
  - Densitométrie osseuse

*Message to take Home*

# Néphrocalcinose Médullaire

- Au terme de ce bilan
  - MSK
  - HPTP (tests dynamiques)
  - Hyperoxalurie ( Primaire (glycolat.COM), 2<sup>nd</sup> (mal.absorption, trouble digestif)
  - ATD: ( hypocitraturie et test furosémide/fludro pour forme incomplète), Primaire (enfance), adulte ( Söjgren, LED, VIH, idiopathique)
  - Bartter (enfant, déplétion volémique)

*Message to take Home*

# Néphrocalcinose Médullaire

- Quand demander une analyse génétique
  - Début précoce, histoire familiale (IRC, Néphrocalcinose), ostéomalacie, anomalie oculaire
  - Protéinurie bpm,  $\text{TMPO}_4 \downarrow \Rightarrow \text{CLCN5}, \text{OCRL1}$
  - $\text{TMPO}_4 \downarrow \Rightarrow \text{NaPi-2c}; \text{NaPi-2a}; \text{NHERF}$
  - Hypocalcémie, hyperphosphorémie, Hypercalciurie  $\Rightarrow$  Mutation act. CaR
  - hypoK, déplétion  $\text{Na}^+ \Rightarrow$  Bartter (NKCC, ROMK)
  - Hypo Mg et  $\text{FEMg} \uparrow \Rightarrow$  Claudine 16, 19
  - Hypercalciurie idiopathique  $\approx 10\%$  (exclusion)

*Message to take Home*

**Question 1** : Les causes de néphrocalcinose sont multiples, parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui est juste ?

1. l'hyperparathyroïdie primaire, l'acidose tubulaire distale et l'ectasie calicielle sont les 3 étiologies principales de néphrocalcinose (VRAI).
2. l'hypercalcémie, la maladie de Dent, l'intoxication à la vitamine D et l'hyperoxalurie primaire ou entérique sont les 4 étiologies principales de la néphrocalcinose radiologique.
3. la néphrocalcinose corticale et la néphrocalcinose mdullaire n'ont pas d'étiologie spécifique.
4. l'hypercalciurie idiopathique, l'acidose tubulaire distale et les tubulopathies héréditaires sont les causes principales de néphrocalcinose médullaire.

**Question 2** : Pour mettre en évidence une néphrocalcinose, l'examen le plus sensible est :

1. ASP
2. les coupes néphrotomographiques
3. l'échographie et la tomodensitométrie à égalité
4. la tomodensitométrie et l'IRM
5. la tomodensitométrie (VRAI).

### Question 3 : Quelle est la proposition exacte concernant la prise en charge d'une hyperparathyroïdie primaire ?

1. La cure chirurgicale d'un adénome parathyroïdien prévient définitivement la récurrence lithiasique.
2. L'adénome parathyroïdien étant identifié et enlevé chez un homme de 35 ans, aucune investigation supplémentaire ou enquête complémentaire ne sont indispensables dans la prise en charge.
3. Après la cure chirurgicale, la persistance d'une hypercalcémie doit chercher à rechercher un adénome résiduel.
4. **Après la cure chirurgicale, un traitement hypocalcémiant par thiazide peut être utile pour prévenir la récurrence si il persiste une hypercalcémie (VRAI)** → la récurrence lithiasique n'est pas rare au décours de la cure chirurgicale. L'hypercalcémie est un facteur prédictif de récurrence lithiasique et peut être d'HPT. Elle doit être traitée pour prévenir la récurrence et atteinte osseuse. Chez un sujet de moins de 40 ans, la mise en évidence d'une HPT doit conduire à écarter une NEM de type 1 principalement surtout s'il existe une histoire familiale et/ou une hyperplasie PTH

## Question 4 : Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui est inexacte ?

1. La maladie de Dent peut conduire à l'insuffisance rénale chronique terminale.
2. **Au cours de la mutation activatrice du calcium sensor, la normalisation de la calcémie est indispensable pour prévenir l'aggravation de la néphrocalcinose et la dégradation de la fonction rénale (FAUX)** → la correction de la calcémie expose au risque accru d'insuffisance rénale en favorisant la précipitation intrarénale de cristaux de phosphate de calcium. Le traitement le plus adapté est de maintenir hypocalcémie modérée (75-80mg/l) évitant les manifestations d'hypocalcémie. Un traitement complémentaire par diurétique thiazidique permettant de réduire la calciurie est probablement utile si la fonction rénale n'est pas trop altérée.
3. L'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose conduit habituellement à l'insuffisance rénale chronique terminale entre 15 et 35 ans
4. L'inhibition de l'anhydrase carbonique par acétazolamide peut induire une néphrocalcinose ou une lithiase comme on l'observe dans l'acidose tubulaire distale et non proximale.