

■ Revues générales

Lithiases rénales chez l'enfant : que rechercher ?

RÉSUMÉ : Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes (15 % de la population souffrira d'une lithiasse au cours de la vie !) chez l'adulte comme chez l'enfant, avec une symptomatologie d'autant plus atypique que l'enfant est jeune. Elles peuvent être le plus souvent d'origine infectieuse, malformative, héréditaire mais aussi "environnementale", liées à de mauvaises habitudes alimentaires (et notamment l'excès de sel et de protéines).

Le diagnostic étiologique est primordial car il permet de proposer dans certains cas une prise en charge spécifique, en plus des mesures générales communes à toutes les lithiases (hyperhydratation, prise en charge précoce des infections urinaires). Nous présentons ici l'épidémiologie des lithiases rénales pédiatriques, le bilan de débrouillage à réaliser et la prise en charge générale et spécifique des principaux types lithiasiques.



**J. BACCHETTA^{1, 2, 3}, M. MOSCA¹,
D. DEMÈDE⁴,
A. BERTHOLET-THOMAS^{1, 2}**

¹ Centre de Référence des Maladies Rénales Rares,

² Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphore,

³ Faculté de Médecine Lyon Est, Université Lyon 1,

⁴ Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, BRON.

■ Épidémiologie

Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes (15 % de la population souffrira d'une lithiasse au cours de la vie !) chez l'adulte comme chez l'enfant, avec une symptomatologie d'autant plus atypique que l'enfant est jeune.

En effet, dans la série turque d'Alpay *et al.* de 162 enfants avec lithiasse entre 2 mois et 16 ans, 57 % des enfants de moins de 1 an rentraient dans la maladie lithiasique par une infection urinaire ou une découverte fortuite lors d'une échographie réalisée pour une autre cause ; 37 % des enfants entre 1 et 5 ans étaient diagnostiqués lors du bilan d'une hématurie macroscopique (avec 20 % de découverte fortuite) ; ce n'est qu'après 5 ans que 41 % des enfants présentaient une colique néphrétique (ou du moins une douleur du flanc) [1]. Globalement, l'infection urinaire n'était une porte d'entrée dans le diagnostic que chez 16 % des enfants mais, au cours du suivi, 46 % des patients présentaient au moins un épisode infectieux [1].

La maladie lithiasique peut être vectrice d'insuffisance rénale terminale

(IRT), expliquant 3 % des causes d'IRT chez les adultes arrivant en dialyse [2]. L'insuffisance rénale aiguë sera liée à un calcul obstructif sur rein unique, un calcul obstructif vésical ou urétral, ou de manière plus rare un calcul obstructif bilatéral. L'insuffisance rénale chronique est la conséquence d'une néphrocalcinose, d'une obstruction chronique ou d'infections à répétition.

■ Étiologie

Les lithiases urinaires peuvent être d'origine infectieuse (notamment germes uréasiques tels *Proteus* ou moins fréquemment *Klebsiella*), malformative, héréditaire ou "environnementale", liées à de mauvaises habitudes alimentaires (et notamment l'excès de sel et de protéines).

La survenue d'une lithiasse est la conséquence d'un déséquilibre entre promoteurs (calcium, oxalate, acide urique, cystine, bactéries...) et inhibiteurs (citrate, magnésium, phosphate, uromoduline...) de la cristallisation, le tout dans un environnement dépendant du volume urinaire (seuil de cristallisation)

Revue générale

et du pH (lithogénèse majorée des lithiases cystiniques en milieu acide ou *a contrario* des lithiases infectieuses à germes uréasiques en milieu alcalin par exemple). Dans la série turque précédemment citée, Alpaya *et al.* rapportent notamment 34 % d'hypercalciurie, 33 % d'hypocitraturie (parmi lesquels 21 % en association) et 13 % de bilan métabolique normal [1].

Le diagnostic étiologique est primordial et doit être "policier", puisqu'il permet dans certains cas de proposer une prise en charge spécifique. Il commence par un interrogatoire extrêmement détaillé : antécédents personnels et familiaux de lithiases et/ou infections urinaires, consanguinité, apports hydriques (et recherche d'une polyuro-polydipsie, nycturie), supplémentation en vitamine D et habitudes alimentaires.

L'estimation des apports calciques d'une manière quantitative est possible en utilisant par exemple l'autoquestionnaire de Fardelonne, disponible sur le site du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), et d'une manière qualitative avec la répartition des produits laitiers sur le nycthémère. Le clinicien peut estimer de manière plus rapide les apports calciques en se basant sur : 100 mL de lait de vache = 1 laitage = 1 portion de fromage = 120 à 150 mg de calcium élément. On estime aussi les apports en protéine animales (apport à chaque repas) et sodés (consommation de préparations industrielles, chips, charcuterie, etc.).

On recherche également, dans des situations particulières, la prise de médicaments potentiellement lithogènes (antiépileptiques, ceftriaxone, indinavir, sulfadiazine, etc.).

Bilan

L'examen clinique s'attache à faire le point sur la croissance, à rechercher des signes d'atteinte extra-rénale (surdité et

examen neurologique notamment) et à vérifier la pression artérielle.

Au niveau radiologique, l'échographie rénale et des voies urinaires est l'examen de référence en pédiatrie, permettant à la fois le diagnostic positif (localisation, nombre et taille des calculs), la recherche de complications (lithiase enclavée avec dilatation en amont) et la recherche de signes associés (néphrocalcinose). Un abdomen sans préparation peut être réalisé pour rechercher des calculs, plus ou moins opaques en fonction de l'étiologie : les calculs d'oxalate de calcium sont très opaques, finement spiculés ; les calculs de phosphate de calcium sont opaques, lisses, homogènes, potentiellement coralliformes ; les calculs de cystine sont moins opaques ; les calculs d'acide urique sont radiotransparents.

Du fait de l'irradiation induite et de son intérêt guère supérieur à l'échographie, le scanner n'a pas de place en première intention dans la lithiase urinaire de l'enfant.

Le bilan biologique permet de chercher des signes de gravité d'une part (fonction rénale estimée par la formule de Schwartz 2009 : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min pour

$1,73 \text{ m}^2 = 36,5 \times \text{taille en cm/créatinine en } \mu\text{mol/L}$) [3], et d'avancer dans le diagnostic étiologique d'autre part.

Au niveau sanguin, un ionogramme complet avec électrolytes (sodium, potassium, bicarbonates, calcium, phosphore, magnésium, urée, créatinine, acide urique, protidémie) ainsi qu'un bilan phosphocalcique (parathormone, 25 OH vitamine D, 1,25 dihydroxyvitamine D) permet de chercher des signes de tubulopathie proximale mais également d'anomalies du métabolisme phosphocalcique.

Au niveau urinaire, idéalement, le calcul est analysé (morphologie, analyse en spectromorphométrie infrarouge) : dans ce cas, le bilan urinaire peut être adapté en fonction des résultats. Dans le cas contraire, la créatinine, le calcium, le phosphore, le sodium, la cystine, l'oxalate, le citrate et l'acide urique, avec le calcul du rapport composé étudié/créatininurie, sont dosés le même jour que le bilan sanguin sur miction du matin fraîchement émise. Chez les enfants pouvant recueillir de manière fiable leurs urines de 24 h, cet examen est intéressant pour avoir une idée du volume total, de la consommation sodée journalière et, bien sûr, de la concentration et de l'excrétion des composés lithogènes. Le **tableau I**

Bilan sur urines de 24 h	Calcium	< 4 mg/kg/jour ou < 0,12-0,15 mmol/kg/jour
	Oxalate	< 40-45 mg/1,73 m ² /jour
	Acide urique	< 815 mg/1,73 m ² /jour
	Cystine	< 75 mg/1,73 m ² /jour
Bilan sur "spot"	Calcium (mmol/L)	3,8 = seuil de cristallisation
	Calcium/créatinine (mmol/mmol)	< 2,0 chez les moins de 1 an < 1,5 chez les 1-3 ans < 1,0 chez les 3-5 ans < 0,8 chez les 5-10 ans < 0,6 chez les plus de 10 ans
	Oxalate/créatinine	15-260 μmol/mmol chez les moins de 1 an 11-120 μmol/mmol chez les 1-5 ans 60-150 μmol/mmol chez les 5-12 ans 2-80 μmol/mmol chez les plus de 12 ans
	Acide urique	< 0,53 mg/dL DFG
	Citrate/créatinine	0,3 à 0,7 mmol/mmol

Tableau I : Les valeurs normales du bilan urinaire en pédiatrie.

reprennent les valeurs de référence en pédiatrie de ces principaux composés [4, 5]. Un examen cytot bactériologique des urines (ECBU), une bandelette urinaire (densité, pH, protéines, sang) et une cristallurie complètent le bilan urinaire.

■ Diagnostic étiologique

L'analyse spectromorphométrique des calculs est très importante pour orienter le diagnostic étiologique, mais elle nécessite un biologiste expérimenté : des calculs de struvite ou phospho-ammoniac-magnésiens orientent vers une cause infectieuse, des cristaux de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite) vers une hypercalciurie, des calculs de cystine vers une cystinurie, des calculs d'urate vers une anomalie des purines, des calculs de xanthine vers une xanthinurie, des calculs de 2,8-dihydroxyadénine vers un déficit en adénosine phosphoribosyltransférase (APRT) et des calculs médicamenteux vers une cause iatrogène.

Dans le domaine de la lithiase pédiatrique, la composition des calculs évolue au cours du temps : dans la série de Necker évaluant 1 579 calculs analysés entre 1987 et 2007, à un âge moyen de $6,3 \pm 5,4$ ans chez les garçons et $9,4 \pm 5,5$ ans chez les filles, les calculs d'origine infectieuse sont en baisse significative (surtout chez les filles), avec une progression dans les deux sexes des calculs calcium-dépendants, très probablement en lien avec les modifications des comportements nutritionnels [6].

Les lithiases génétiques doivent être évoquées devant des lithiases bilatérales et multiples, à début précoce, avec récurrences fréquentes, chez des enfants avec antécédents familiaux de lithiase et/ou une consanguinité. Une néphrocalcinose peut être associée, de même qu'une atteinte tubulaire (polyuropolydipsie, acidose métabolique, anomalies de la concentration des

urines...) et/ou des signes extra-rénaux. La connaissance des étiologies génétiques des lithiases a progressé de manière exponentielle ces dernières années, une vingtaine de causes d'hypercalciurie génétique étant en effet répertoriées [7, 8]. On peut ainsi proposer la classification suivante des lithiases héréditaires :

- selon la partie du tubule atteinte : tubule proximal (maladie de Dent) [9], anse ascendante de l'anse de Henlé (syndrome de Bartter), tubule distal et tube collecteur (acidose tubulaire distale, pseudo-hypo-alдостеронisme de type 2, mutation des paracellines/clauidines et syndrome hypercalciurie/hypomagnésémie/insuffisance rénale) [10];
- maladie lithiasique monogénique (cystinurie, hyperoxalurie, pathologie du métabolisme des purines, xanthinurie, déficit en APRT) [5, 11, 12];
- maladie lithiasique par anomalies du métabolisme phosphocalcique (hypersensibilité à la vitamine D et mutation de la 24-hydroxylase, pathologies

POINTS FORTS

- Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes, même en pédiatrie.
- Elles peuvent être d'origine infectieuse, malformatives, héréditaires ou "environnementales", liées à de mauvaises habitudes alimentaires.
- Le diagnostic étiologique est "policié", reposant sur un interrogatoire détaillé, un bilan biologique et parfois la génétique.
- La prise en charge de toute lithiase repose sur l'hyperhydratation ; des traitements spécifiques peuvent être rajoutés en fonction de l'étiologie (alcalinisation, diurétiques thiazidiques, pyridoxine, dérivés sulfhydriques, etc.).
- Une révolution thérapeutique est en marche dans les hyperoxaluries, formes sévères de lithiases héréditaires, permettant de penser que dans un futur proche les patients auront une injection sous-cutanée tous les 3 à 6 mois d'un modulateur de l'ARN au lieu de se voir proposer une transplantation combinée foie/rein !

hypophosphatémiantes et hypercalciuriantes par mutation des cotransporteurs Na/phosphore Npt2a et Npt2c ou de l'échangeur NHERF1) [13, 14].

Étant donné la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et donc des conséquences thérapeutiques potentielles, il est donc fondamental d'avancer le plus possible dans le diagnostic étiologique. Par exemple, le diagnostic d'une hyperoxalurie génétique doit être fait car d'une part la stratégie de transplantation en cas d'IRT sera adaptée (contre-indication de la transplantation rénale isolée dans les hyperoxaluries type 1), et d'autre part les perspectives thérapeutiques récentes dans le domaine sont complètement révolutionnaires : dans un futur proche, d'une pathologie nécessitant une transplantation combinée foie/rein, l'hyperoxalurie deviendrait (deviendra ?) une pathologie ne nécessitant qu'une injection sous-cutanée tous les 3 à 6 mois d'un modulateur de l'ARN [15]...

Revue générale

Prise en charge

Dans tous les cas, en cas de maladie lithiasique à l'âge pédiatrique, des mesures générales communes à toutes les lithiases doivent être mises en place : hyperhydratation (classiquement 2 à 3 L/m²/jour, avec parfois la nécessité en cas de pathologie lithiasique active d'induire une "potomanie" la nuit ou de proposer une hydratation nocturne par sonde nasogastrique ou gastrostomie), conseils nutritionnels généraux (apports calciques à la limite inférieure des apports journaliers recommandés pour l'âge sauf cas exceptionnels de mutation de la 24-hydroxylase, limitation des apports sodés et protidiques, stimulation des apports en potassium donc en fruits et légumes si la fonction rénale est normale) et prise en charge précoce des infections urinaires. La pression artérielle doit être normale et les médicaments potentiellement lithogènes doivent être évités.

La modulation du pH urinaire est un élément très important dans la prise en charge de certaines lithiases, par exemple dans la cystinurie, avec un objectif de pH urinaire qui doit être entre 7,5 et 8 au prix d'une alcalinisation régulière. De nouveaux traitements alcalinisants de longue durée d'action, permettant de limiter les prises en deux prises par jour, sont actuellement en cours d'évaluation avec des premiers résultats qui semblent très prometteurs, et qui devraient permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et l'observance.

Les traitements spécifiques qui peuvent être proposés sont résumés dans le **tableau II**, néanmoins leur utilisation doit être réservée aux centres experts.

La prise en charge chirurgicale des lithiases est parfois nécessaire. Autant que faire se peut, elle doit privilégier les techniques non invasives telles la lithotritie extracorporelle (sous anesthésie

générale à l'âge pédiatrique), l'ablation du calcul par urétéroscopie souple associée éventuellement à la mise en place de JJ par des chirurgiens urologues pédiatres formés à la lithiase urinaire de l'enfant.

Conclusion

Les lithiases urinaires affectent 10 à 15 % de la population dans les pays développés. Même si elles sont 30 fois moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, elles ne sont pas exceptionnelles à l'âge pédiatrique. Il s'agit le plus souvent de lithiases calciques, avec un rôle important des habitudes alimentaires dans leur genèse. Néanmoins, la lithiase pédiatrique doit systématiquement faire éliminer une lithiase d'origine génétique, qui peut parfois bénéficier d'une prise en charge spécifique en plus de la prise en charge générale commune à toute lithiase.

Souvent, lors de la première consultation, l'enfant et ses parents sont déçus de ne partir qu'avec un seul traitement, "boire" : sur la durée, c'est probablement un des objectifs les plus difficiles à réaliser !

Anomalie	Traitement proposable	Remarques
Hypercalciurie ; cystinurie ; hyperoxalurie ; hyperuricurie	Citrate de potassium 50 à 150 mg/kg/jour en 3 prises, avec augmentation progressive des doses	À prendre au milieu des repas, risque d'épigastralgies ; en cas d'insuffisance rénale, risque d'hyperkaliémie (proposition du citrate de sodium)
Hypercalciurie	Hydrochlorothiazide 0,5 à 2 mg/kg/jour en 1 à 2 prises	Risque d'hypokaliémie, asthénie, protection solaire, prévoir surveillance biologique régulière, traitement à arrêter en cas de gastro-entérite aiguë
Cystinurie	Dérivé sulfhydryle : tiopronine ou D-pénicillamine	Uniquement en cas d'échec de la prise en charge générale et de l'alcalinisation ; suivi biologique régulier nécessaire
Hyperoxalurie	Pyridoxine	Uniquement dans les formes vitamino-dépendantes
Mutation de la 24-hydroxylase	Fluconazole ou kétoconazole	Pour diminuer la synthèse endogène de 1-25 OH ₂ vitamine D
Acide urique	Allopurinol	

Tableau II : Traitements spécifiques des lithiases en pédiatrie en fonction de la pathologie sous-jacente (indications réservées aux centres experts).

BIBLIOGRAPHIE

- ALPAY H, OZEN A, GOKCE I *et al.* Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2009;24:2203-2209.
- JUNGERS P, JOLY D, BARBEY F *et al.* ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis*, 2004;44:799-805.
- SCHWARTZ GJ, WORK DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4:1832-1843.
- CAMERON MA, SAKHAE K, MOE OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2005;20:1587-1592.
- COCHAT P, RUMSBY G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 2013;369:649-658.
- DAUDON M. [Component analysis of urinary calculi in the etiologic diagnosis of urolithiasis in the child]. *Arch Pediatr*, 2000;7:855-865.

7. STECHMAN MJ, LOH NY, THAKKER RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*, 2009;24:2321-2332.
8. SCHLINGMANN KP, KAUFMANN M, WEBER S *et al*. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*, 2011;365:410-421.
9. BLANCHARD A, CURIS E, GUYON-ROGER T *et al*. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int*, 2016;90:430-439.
10. GODRON A, HARAMBAT J, BOCCIO V *et al*. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with *CLDN16* or *CLDN19* mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012;7:801-809.
11. HARAMBAT J, BOLLÉE G, DAUDON M *et al*. APRT Study Group. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in children. *Pediatr Nephrol*, 2012;27:571-579.
12. DISS M, RANCHIN B, BROLY F *et al*. [Type 1 xanthinuria: Report on three cases]. *Arch Pediatr*, 2015;22:1288-1291.
13. PRIÉ D, UREÑA TORRES P, FRIEDLANDER G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int*, 2009;75:882-889.
14. MOLIN A, BAUDOIN R, KAUFMANN M *et al*. CYP24A1 mutations in a cohort of hypercalcemic patients: evidence for a recessive trait. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:E1343-E1352.
15. DUTTA C, AVITAHIL-CURTIS N, PURSELL N *et al*. Inhibition of glycolate oxidase with dicer-substrate siRNA reduces calcium oxalate deposition in a mouse model of primary hyperoxaluria type 1. *Mol Ther*, 2016;24:770-778.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.