



Exploration d'une néphrocalcinose

Lucile FIGUERES

MCU-PH, CHU de Nantes

Lucile.figueres@chu-nantes.fr

 @LucileFigueres



« Bonjour docteur, je viens pour une néphrocalcinose ?.... »

- ▶ Quand allez vous être confronté.e à une néphrocalcinose ?
 - Exploration de calculs rénaux et/ou d'hypercalciurie
 - Suivi d'une pathologie à risque (hypo ou hyperparathyroïdie)
 - Découverte fortuite : ne serait ce pas un Cacchi-Ricci ou des plaques de Randall ?
 - Résultats du scanner que vous avez fait pour la rechercher



Néphrocalcinose, quézaco ?

► Définition

- Dépôts de phosphate ou d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal
- Diagnostic :

ASP ?

Echographie ?

TDM low dose sans IV centrée sur les reins



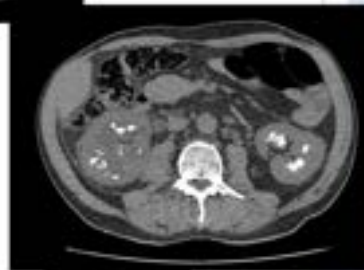
Une échographie rénale normale n'élimine pas une néphrocalcinose et vice-versa



Néphrocalcinose ?



Cacchi Ricci ?



Plaques de Randall ?



Quand rechercher une néphrocalcinose ?

- ▶ Devant quelles hypercalciuries ?
- ▶ Situations hors hypercalciurie ?



Néphrocalcinose = hypercalciurie ?



Oral diagnosis criteria



Dental phenotype

Generalized thin enamel hypoplasia over temporals and permanent teeth, flat cupped

- Semi-lunar shape of maxillary central incisor edge
- Root elongation
- ▲ Pulp calcification

Gingival phenotype

- Dental follicle hypertrophy of impacted teeth
- Gingival hyperplasia

REVIEW

Open Access

Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive *FAM20A* mutations

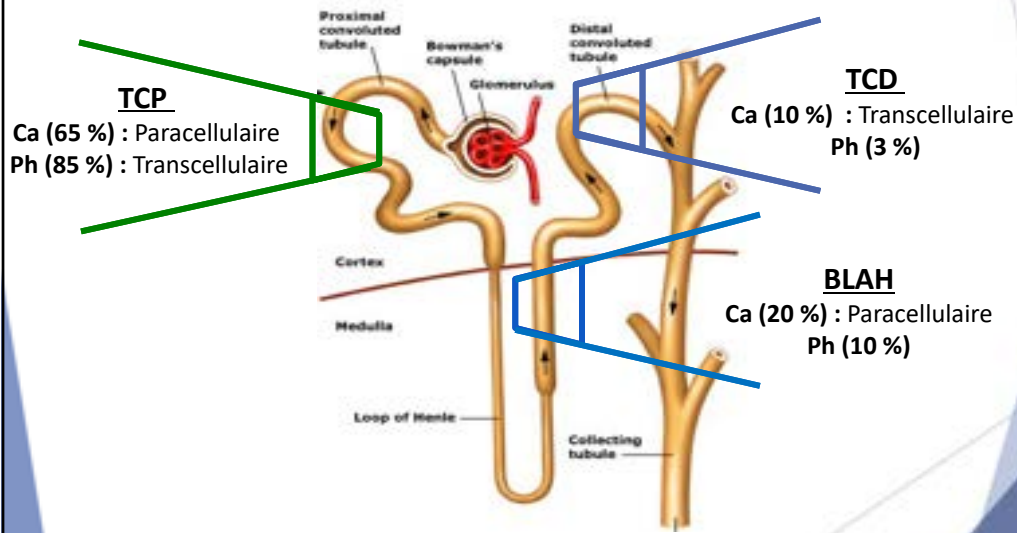
Muriel de la Dure-Molla^{1,2}, Mickaël Dumortier^{1,3}, Paulo Marco Yamaguti⁴, Ana-Carolina Azevedo⁵, Alan J. Mignoff⁶, Sirkka Vuolu⁷, Marilide Huckert^{1,8,9}, Anne Senda^{1,10} and Agnes Bösch-Zupan^{10,11}



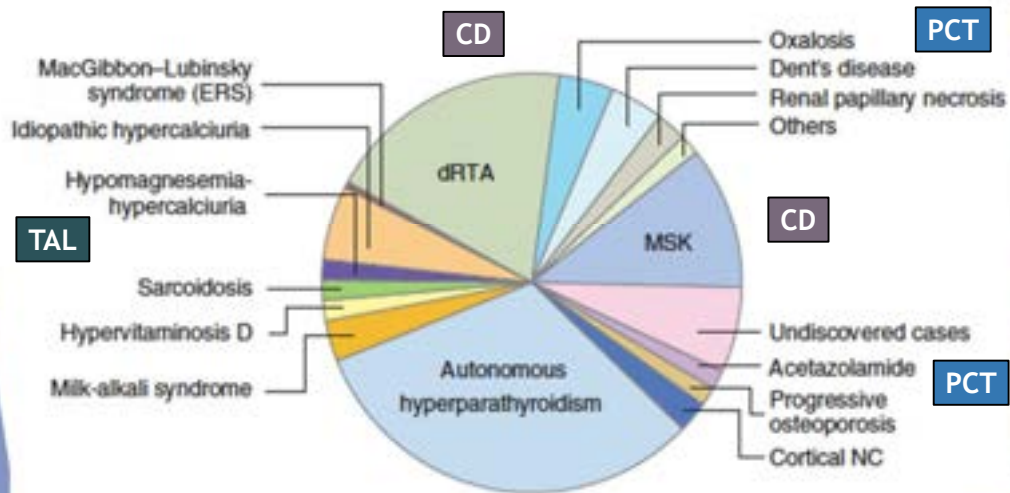
6



Réabsorption calcique



Néphrocalcinoses

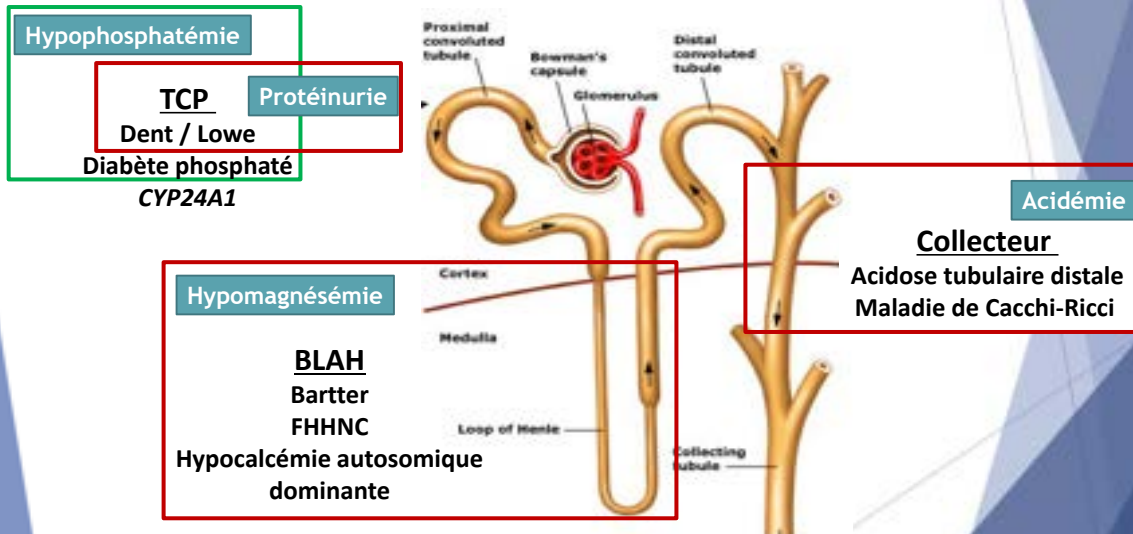


Shavit et al, KI 2015
Dickson et al, IJMS 2020

Néphrocalcinoses : causes

GENETIQUES	ACQUISES
<ul style="list-style-type: none"> - Dent / Lowe - Diabète phosphaté - Inactivation de <i>CYP24A1</i> - Hyperoxalurie primitive - Syndrome de Bartter - Syndrome FHHNC - Acidose tubulaire distale - Maladie de Cacchi-Ricci <p><i>Cystinose</i> <i>Syndrome de Fanconi-Bickel</i> <i>Donohue/Rabson-Mendenhall</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperparathyroïdie primitive - Hypoparathyroïdie (mal)traitée - Acidose tubulaire distale acquise <ul style="list-style-type: none"> - Hypervitaminoses D - Intoxication vitamine A - <i>Buveurs de laits et d'alcalins</i> - <i>Hyperoxaluries secondaires</i> - <i>Préparations coliques avec phosphate</i>

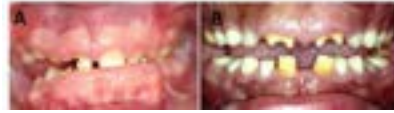
Tubulopathies avec hypercalciurie



La consultation d'un patient avec néphrocalcinose

▶ Interrogatoire

- Phénotype osseux ?
- Phénotype dentaire ?
- Malabsorption ?
- Traitements ?
- Famille ?

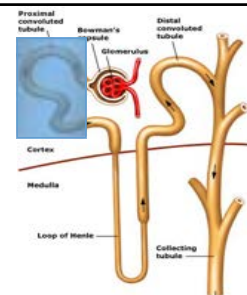


▶ Biologie

- Fonction rénale ?
- Tubulopathie proximale ?
- Tubulopathie distale ?

Hyperoxalurie primitive (HOP)

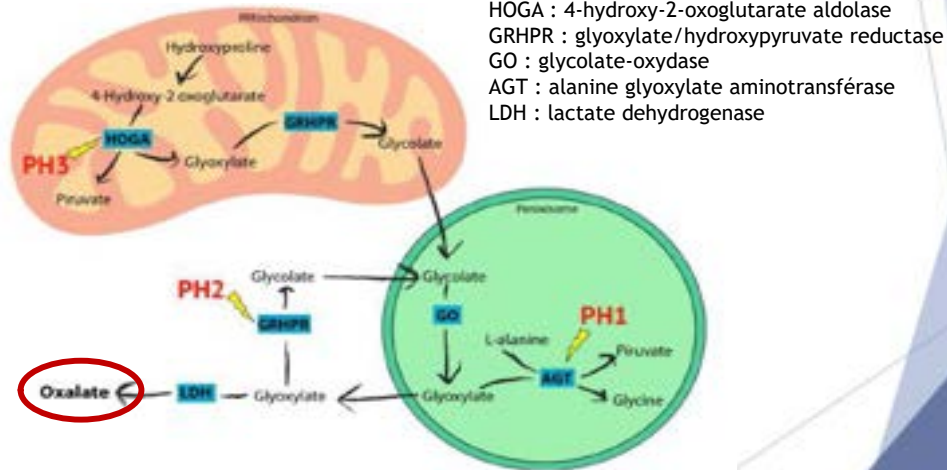
- ▶ Symptômes dans les premiers mois de vie /enfant /adulte
- ▶ Lithiases récidivantes, bilatérales, néphrocalcinose, hyperoxalurie
- ▶ Cristallurie / SPIR spécifique (Ic)
- ▶ Dépôts systémiques d'oxalate



Photos P Cochat (Lyon)

Physiopathologie de l'HOP

Production hépatique d'oxalate



Dindo et al, Urolithiasis 2019

Selon Dindo et al, Urolithiasis 2019
(Par Claire Tassin)

	HOP type 1 (80 %)	HOP type 2	HOP type 3
Âge de début	Naissance → 60 ans (moyenne 5-6 ans)	Tous les âges (surtout 18-24 mois)	Tous les âges
Epidémiologie	P : 1-3/M d'habitants I : 1/100 000 naiss.	Asiatiques++	
Gène muté Déficit enzymatique	AGXT Alanine-glyoxylate-aminotransférase	GRHPR Glyoxylate/hydroxypyruvate reductase	HOGA1 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase
Clinique	Lithiase, IRC, néphrocalcinose Oxalose quand DFG <45	Lithiase + rarement : IRC, néphrocalcinose	Lithiase Fonction rénale préservée
Biologie	<input checked="" type="checkbox"/> Oxalurie ET <input checked="" type="checkbox"/> glycolaturie	<input checked="" type="checkbox"/> Oxalurie et de la L-glycératurie	Rapport 4- hydroxyglutarate /créatinine > 2 mmol/mol
Survie rénale à 40 ans	40%	80%	95%

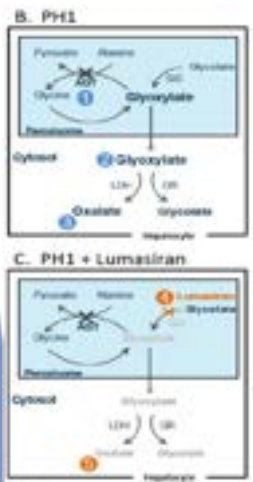
Cochat et al, NDT 2012

Table 1. Organ involvement in PH patients with renal failure^a

Organ	Symptoms	
+++++	Kidney ^b	Stones, medullary or diffuse nephrocalcinosis, cortical nephrocalcinosis
+++	Bone ^c	Fractures, bone pain, growth retardation
+++	Eye ^c	Disturbed vision, specific brown coloured retinal deposits
+	Arteries ^d	Media calcifications
+	Myocardium ^d	Cardiac failure, arrhythmia, heart block, left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction
+	Thyroid ^d	Hypothyroidism
	Skin ^e	(Painful) skin nodules, skin necrosis, gangrene, calciphylaxis-like skin lesions, pruritus
	Nerves ^e	Ischaemic neuropathy
	Muscle ^e	Myopathy by CaOx deposition
	Bowel ^e	Prolonged oxalosis: depositions of CaOx in the intestinal wall
	Joints ^e	Arthritis (late sign)

+ anémie par infiltration médullaire pouvant nécessiter de fortes doses d'EPO.

Lumasiran[®], une révolution !



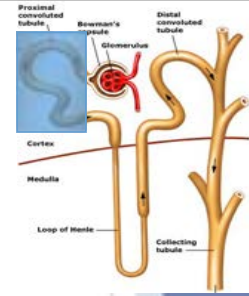
Quelles sont les indications actuelles en France ?

- ▶ Lumasiran
- ▶ 35 patients ont bénéficié de l'ATU
- ▶ HP1 avant dialyse ou en dialyse

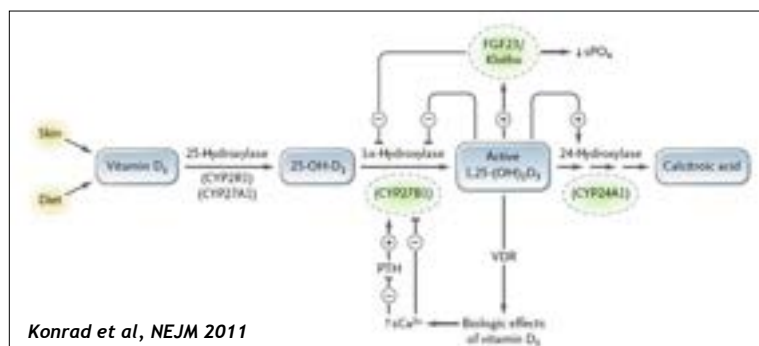
Poids du patient	Posologie recommandée en fonction du poids corporel réel												
	Deux fois/semaine						Trois fois/semaine						
< 50 kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
50 kg + < 75 kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
≥ 75 kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg

Syndrome de Dent

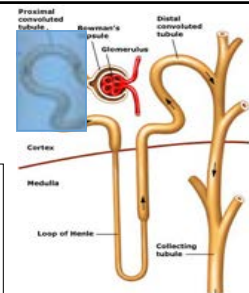
- ▶ Atteinte tubulaire proximale : mutation inactivatrice du canal chlore *CLCN5* (endosomes)
- ▶ Lié à l'X
- ▶ Néphrocalcinose + lithiases + Protéinurie tubulaire, insuffisance rénale
- ▶ ± atteinte type Fanconi
- ▶ Protéinurie chez les femmes vectrices
- ▶ Proche du sd de Lowe (*OCRL1*) : déficience intellectuelle, cataracte, hypotonie



Mutation inactivatrice de *CYP24A1*



- ▶ Hypercalcémie fluctuante +/- Néphrocalcinose +/- Lithiases
- ▶ Signes extrarénaux : chondrocalcinose, dépôts calciques rétiens...



Mutation inactivatrice de *CYP24A1*

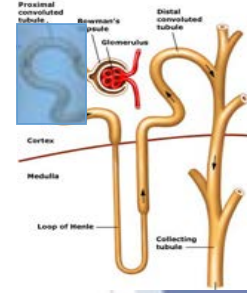
	P1 II.b	P2 II.a	P3 II.a	P4 II.a	P5 III.c	P6 II.a	P8 II.b
Age (years)	50	46	1	7	4	2	9
Duration of follow-up (years)	5	15	2	8	4	1	8.5
Serum Creatinine at follow up (μM)	68	180	24	51	33	30	35

Clairance (MDRD) : 63 → 38 ml/min

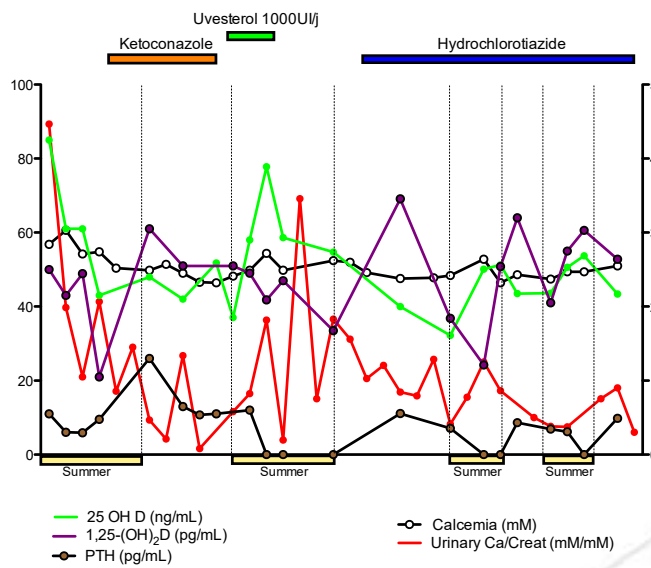
Risque d'IRC



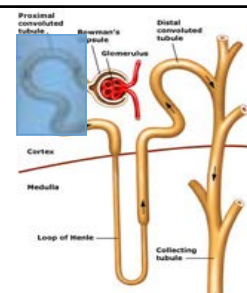
Figures et al, AJKD 2014



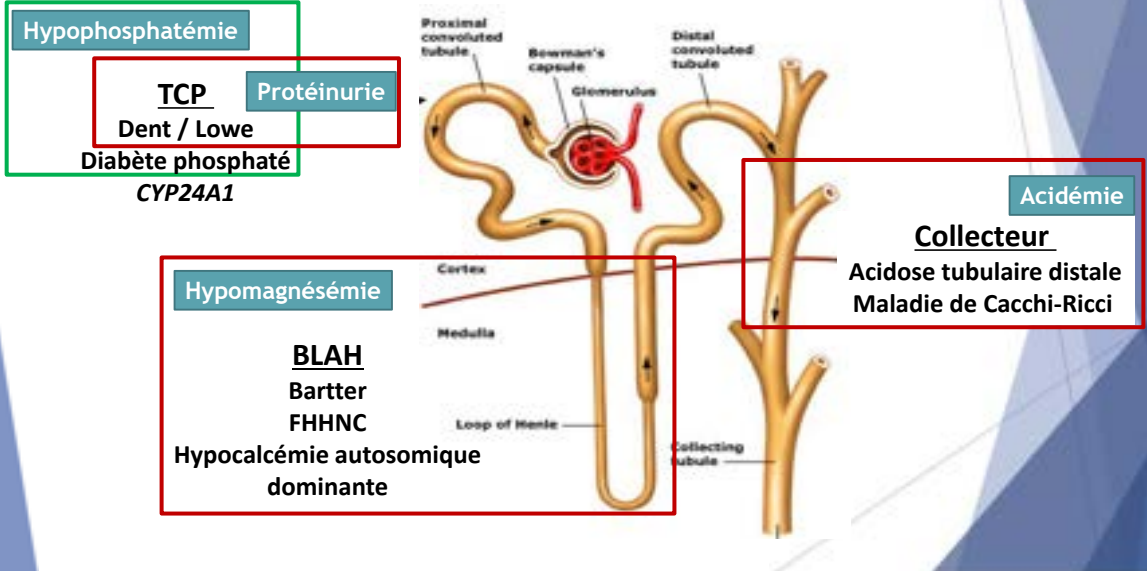
Mutation inactivatrice de *CYP24A1*



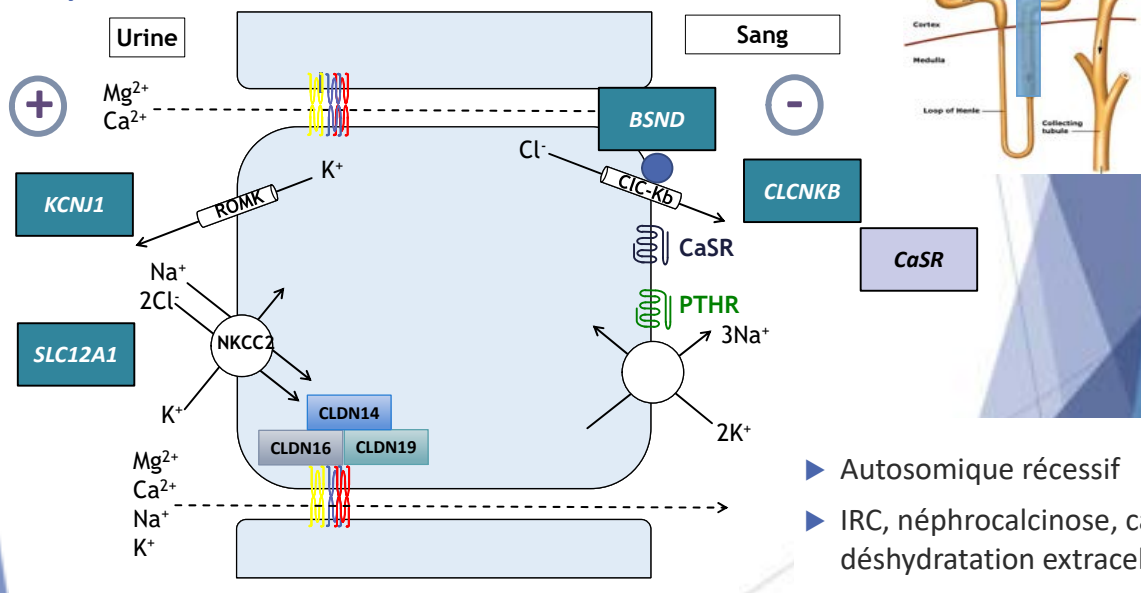
Figures et al, AJKD 2014



Tubulopathies avec hypercalciurie



Syndrome de Bartter



- ▶ Autosomique récessif
- ▶ IRC, néphrocalcinose, calculs, déshydratation extracellulaire

Syndrome FHHNC

- ▶ Autosomique récessif
- ▶ IRC, néphrocalcinose, calculs, hypomagnésémie

Syndrome FHHNC

Claudine-16

- ▶ Hypomagnésémie
- ▶ Insuffisance rénale précoce et sévère

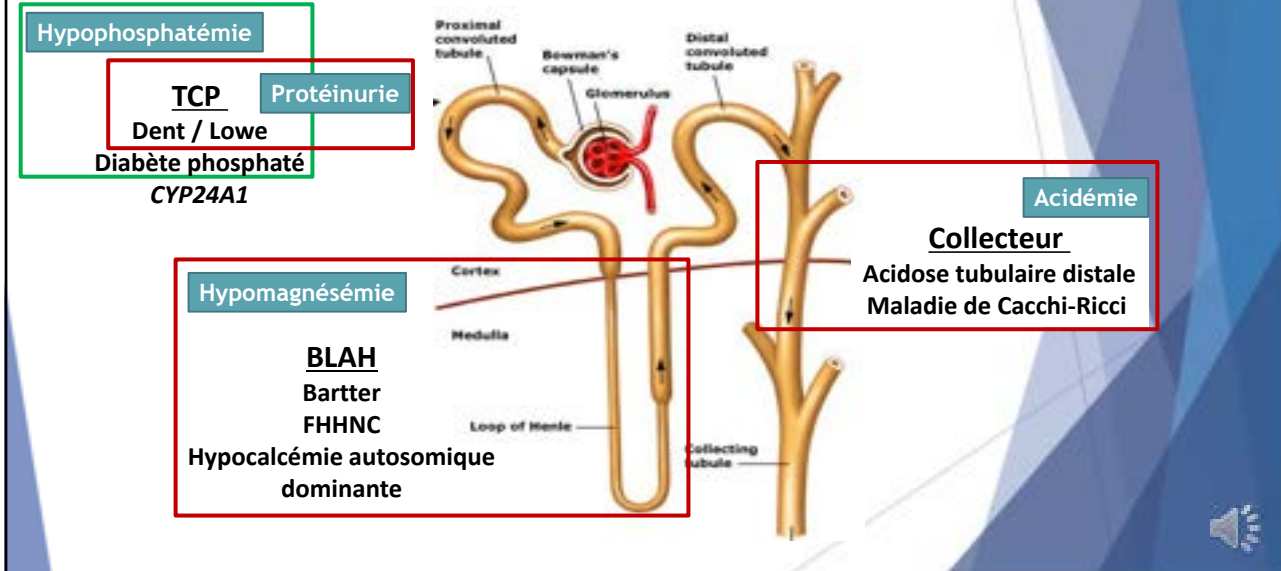
Bardet et al, JBMR. 2016
Yamaguti et al. Jmed Genet 2016

Claudine-19

Patients at risk (n)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
CLDN16	9	6	4	3	2	1			
CLDN19	25	18	9	5	2				

Godron et al, CJASN. 2012

Tubulopathies avec hypercalciurie



Acidose tubulaire distale

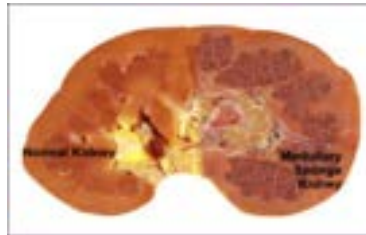
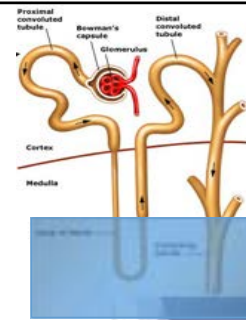
- ▶ Acidose métabolique chronique → Hyperresorption osseuse → Hypercalciurie
- ▶ Autosomique dominante ou récessive
 - Dominant (*SLC4A1* : AE1) → Adultes, ostéoporose, sphérocytose
 - Récessive (*ATP6V1B1*, *ATP6OA4* : H⁺ ATPase) → Enfant, surdité, Rachitisme

- ▶ Traitement : Citrate de potassium



Maladie de Cacchi Ricci

- ▶ Dilatation kystique des tubes collecteurs
« Ectasie canaliculaire précalicéelle »
- ▶ Bilatérale dans 70 % des cas
- ▶ **Anomalies métaboliques :**
 - Hypercalciurie
 - Hypocitraturie
 - Hyperoxalurie
- ▶ Calculs multiples et variés
- ▶ Diagnostic par TDM injectée avec temps tardif +/- Furosémide



Néphrocalcinose : que faire ?

- ▶ Diagnostic étiologique ++
- ▶ Traitement de la cause lorsque cela est possible (rarement...)
- ▶ Limiter la progression ?
 - Normaliser la calciurie : limiter les apports en sels et protéines. Régime normocalcique. Thiazides pas toujours tolérés
 - Supplémentation citrate
 - Traitement précoce d'éventuelles infections urinaires
- ▶ Pronostic selon la maladie causale

Néphrocalcinose = Take Home Message

- ▶ Toujours une cause sous jacente
- ▶ Est-ce un Cacchi Ricci ?
- ▶ Phénotype osseux, dentaire, familial ?
- ▶ Tubulopathie ? : Clinique + Bicarbonatémie, Phosphatémie, Protéinurie, Magnésémie
- ▶ Traitement dépend de la cause mais souvent décevant



QCM 1

- ▶ **Concernant la néphrocalcinose :**
 - A- Elle peut être secondaire à une hyperparathyroïdie
 - B - Elle est toujours associée à une hypercalciurie
 - C- La plupart des causes génétiques sont de transmission dominante
 - D- Le traitement chirurgical est recommandé
 - E- Toutes les hypercalciuries peuvent se compliquer de néphrocalcinose

QCM 1

► Concernant la néphrocalcinose :

A- Elle peut être secondaire à une hyperparathyroïdie

B - Elle est toujours associée à une hypercalciurie

C- La plupart des causes génétiques sont de transmission dominante

D- Le traitement chirurgical est recommandé

E- Toutes les hypercalciuries peuvent se compliquer de néphrocalcinose

QCM 2

► Un patient de 32 ans consulte pour maladie lithiasique rénale sur hypercalciurie (weddelite) débutée à l'âge de 15 ans. Sa fonction rénale est altérée (DFG 55 ml/min/1,73m²) avec néphrocalcinose bilatérale. Quelles sont les propositions exactes ?

A- Une protéinurie tubulaire oriente vers un diabète phosphaté

B - Une cécité oriente vers une mutation inactivatrice de la claudine-16

C- Une rénine élevée (en l'absence de traitement interférant), oriente vers un Bartter

D- L'analyse génétique n'est pas recommandée en l'absence d'apparenté atteint

E- Sa natriurèse et son urée urinaire des 24h doivent être régulièrement surveillées

QCM 2

► Un patient de 32 ans consulte pour maladie lithiasique rénale sur hypercalciurie (weddélite) débutée à l'âge de 15 ans. Sa fonction rénale est altérée (DFG 55 ml/min/1,73m²) avec néphrocalcinose bilatérale. Quelles sont les propositions exactes ?

A- Une protéinurie tubulaire oriente vers un diabète phosphaté

B - Une cécité oriente vers une mutation inactivatrice de la claudine-16

C- Une rénine élevée (en l'absence de traitement interférant), oriente vers un Bartter

D- L'analyse génétique n'est pas recommandée en l'absence d'apparenté atteint

E- Sa natriurèse et son urée urinaire des 24h doivent être régulièrement surveillées