

# BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &  
VENDREDI 24  
MAI 2024

## Les cristalluries: Les enjeux et pièges

Dr FROCHOT V

Service des explorations fonctionnelles rénales –  
Hôpital TENON (APHP – UMRS1155)



**Les cristallisations sont indispensables à la constitution du squelette des animaux vertébrés.**

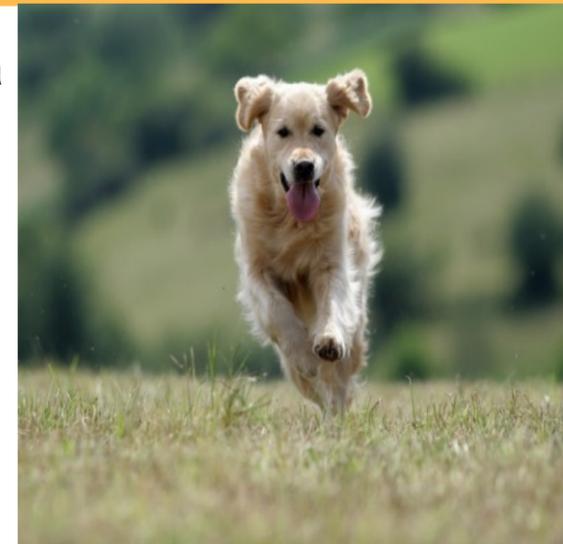
**Elles contribuent ainsi:**

**-à la posture et au maintien du corps**

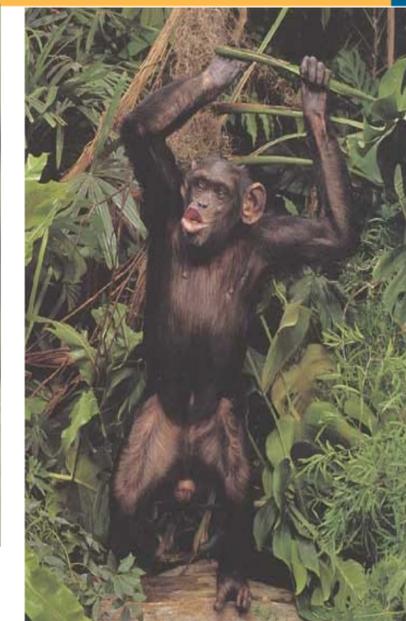
**-à la mobilité des individus**

**-à de multiples fonctions, ... par exemple**

**pour marcher**



**pour courir**



**pour la  
préhension des  
objets**



**pour voler**



**... ou les deux à la fois**



**pour vaincre la gravité**



**pour nager**



**pour entendre**



**Pour faire des activités de groupe  
... ludiques ou sportives**



**pour se protéger  
des prédateurs**

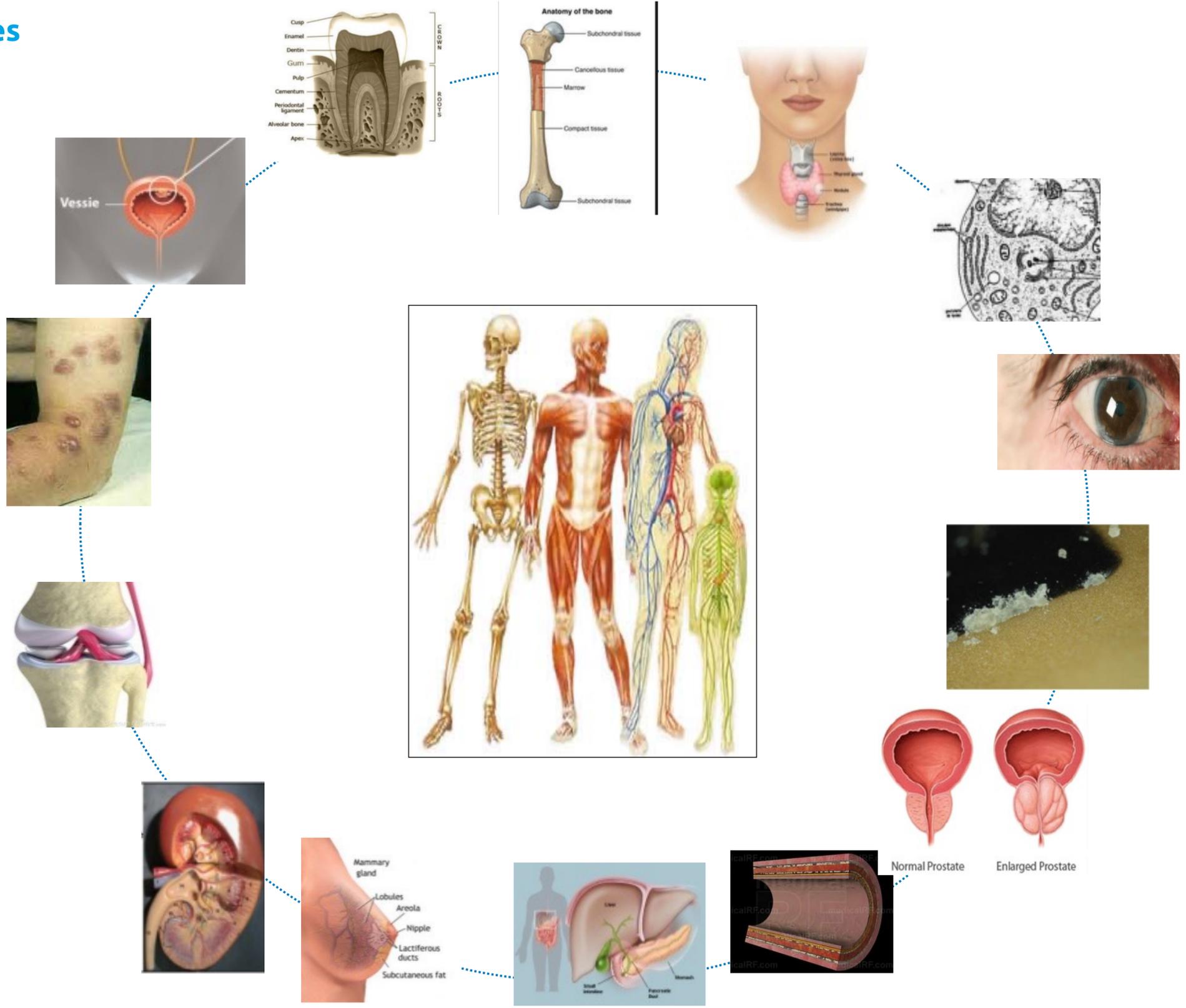


**pour se nourrir**



**... pour penser sereinement  
à l'abri d'une enveloppe  
protectrice d'apatite**

# Les cristalluries: Les enjeux et pièges



- ▶ La lithiase touche 10% de la population générale.
- ▶ La cristallurie désigne la présence de cristaux dans les urines. Elle est la conséquence d'une sursaturation urinaire excessive à l'origine de complications rénales telles que lithiase, néphrocalcinose, insuffisance rénale aiguë ou chronique susceptible d'évoluer vers le stade terminal. Cependant, la cristallurie n'est pas en soi un marqueur pathologique. La distinction entre une cristallurie « physiologique » et une cristallurie « pathologique » tient à la reconnaissance des différents critères qui la caractérisent : pH de l'urine, nature des cristaux, faciès cristallin, abondance, agrégation, mais aussi fréquence de la cristallurie appréciée par la répétition de l'examen sur des prélèvements sériés et, bien entendu, au contexte clinique (lithiase, néphrocalcinose, altération de la fonction rénale).

**PROMOTEUR**

**S**

CALCIUM  
OXALATE  
PHOSPHATE  
ACIDE URIQUE  
SODIUM  
MAGNESIUM  
AMMONIUM  
CYSTINE  
2-8, DIHYDROXYADENINE  
XANTHINE

**INHIBITEURS**

CITRATE, PYROPHOSPHATE  
MAGNESIUM, ZINC  
GLYCOPROTEINES (Néphrocalcine,  
bikunine, uropontine, lithostathine,  
Protéine de TAMM-HORSFALL,  
UPTF1, Alpha-1-microglobuline,  
GLYCOSAMINOGLYCANES (sulfates  
de chondroïtine, d'héparane,  
de dermatane et de kératane)

**SURSATURATION**

**ANOMALIES BIOLOGIQUES  
= RUPTURE D'EQUILIBRE**

**CRISTALLURIE**

**CALCULS**

**NÉPHROCALCINOSE**

## Urine du réveil (ou urine fraîche) : LA TOTALITE

- conservée à température ambiante ou à 37°C (3h)
  - les cristalluries NC sont examinées
  - exception cristalluries médicamenteuses
- examinée dans les deux heures (tolérance 3 heures)
- mesure du pH et de la densité
- examen en microscopie à polarisation sur urine homogénéisée par retournement:
  - cytologie
  - détermination des espèces cristallines
  - détermination des faciès cristallins
  - comptage des cristaux par espèce cristalline
  - mesure des tailles moyenne et maximale des cristaux
  - comptage des agrégats
  - mesure des tailles moyenne et maximale (agrégats)
  - calcul du coefficient d'agrégation

### **CRISTALLURIES MÉDICAMENTEUSES**

PRELEVEMENT LORS DE LA  
PHASE AIGUE

+

Indiquer « recherche de  
médicaments »

+

Indication du(es)  
médicament(s)

# PRE ANALYTIQUE

## 1) Piège 1

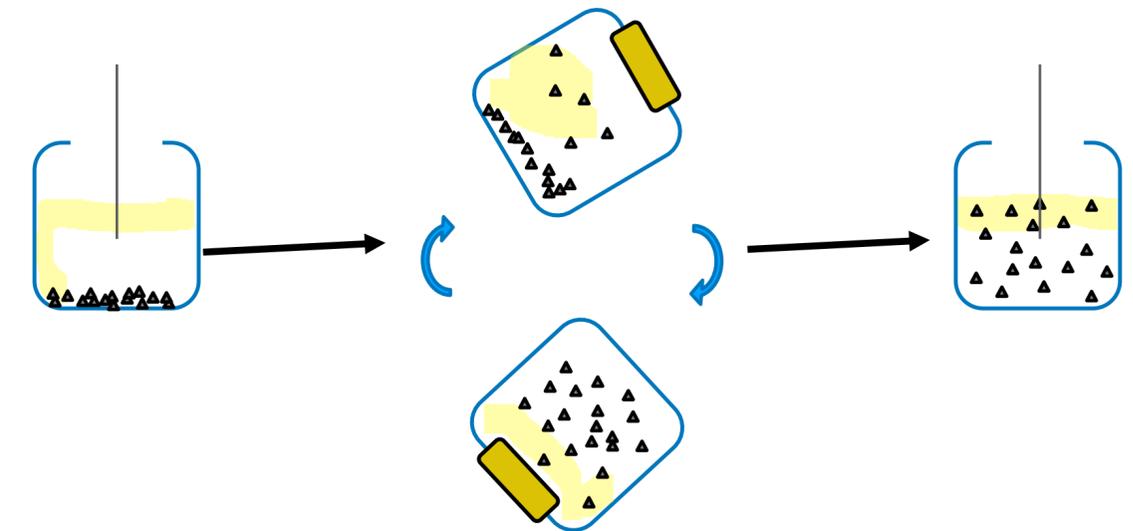
Prélèvement :

=> **Totalité des urines** du réveil ou des urines fraîches à jeun



**SEDIMENTATION  
des cristaux**

Au labo, homogénéise  
par retournement



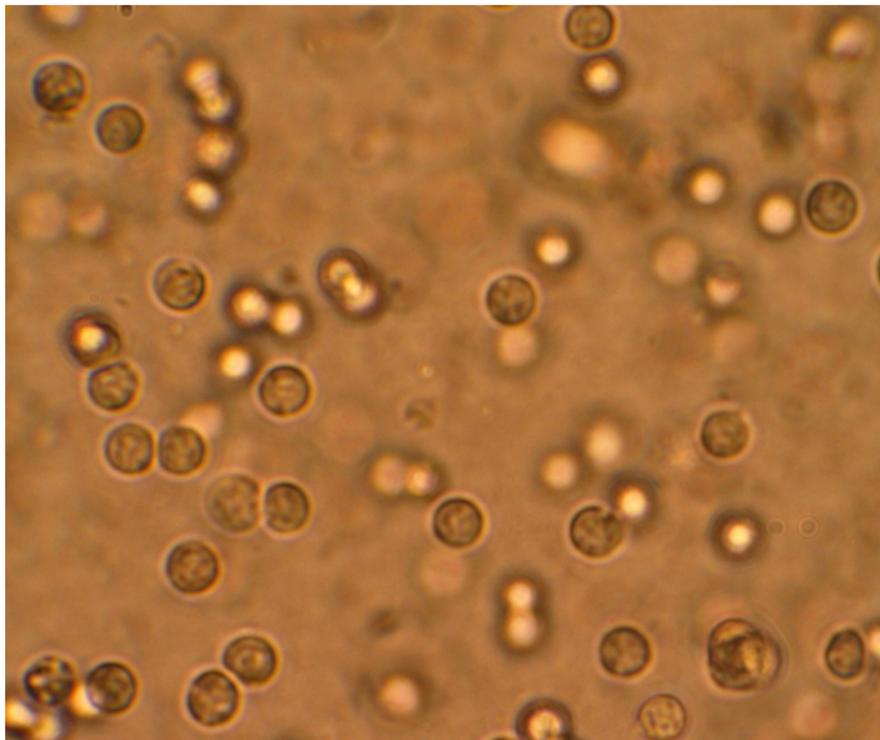
# PRE ANALYTIQUE

## 2) Piège 2

Prélèvement :

⇒ Totalité des urines du réveil ou des urines fraîches à jeun

⇒ Conservée à température ambiante ou à 37°C **(3h)**



Risque de modifications  
du milieu urinaire (pH)

# PRE ANALYTIQUE

## 2) Piège 2

Prélèvement :

⇒ Totalité des urines du réveil ou des urines fraîches à jeun

⇒ Conservée à **température ambiante** ou à 37°C (3h)



Apparition d'espèces  
cristallines

## PRE ANALYTIQUE

### 3) Piège 3

Prélèvement :



⇒ Totalité des urines du réveil ou des urines fraîches à jeun

⇒ Conservée à température ambiante ou à 37°C (3h)

⇒ **Absence de conservateur ou adjuvant**

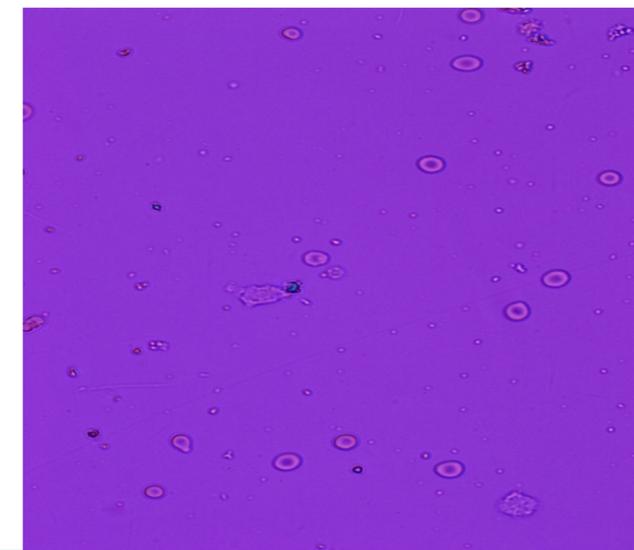


Tube borate



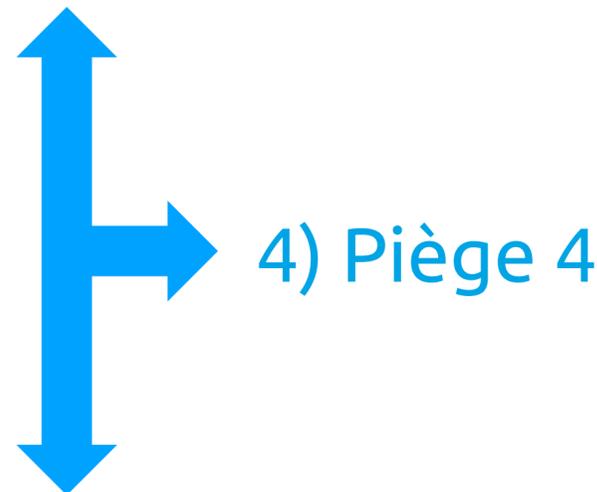
**Borate = modification  
du milieu (pH,.....)**

Tube avec accélérateur de coagulation

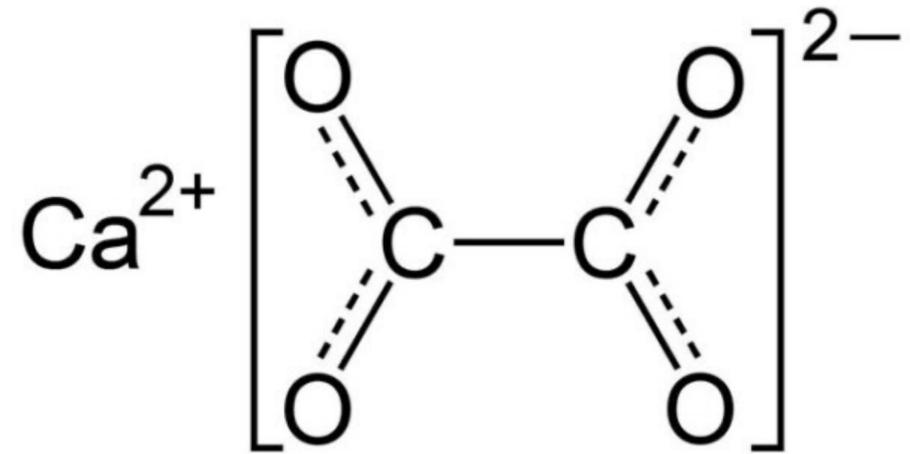


# Bonnes pratiques de dosage des analytes de la biochimie urinaire des cristalluries

- **Prélèvement : urine du réveil ou urine fraîche à jeun**
- **Conservation : < 2h à 37°C ou température ambiante**
  - **Dosage à partir de la totalité des urines (risque de sédimentation rapide des cristaux)**
- **Pré-analytique important pour**
  - **Calcium**
  - **Oxalate**
  - **Phosphate**
  - **Acide urique et urates**



Dosages biochimiques urinaires dans les urines présentant des cristaux  
: importance de la phase préanalytique  
Ann Biol Clin 2017 ; 75 (5) : 525-30



Faible solubilité de  
l'oxalate de calcium

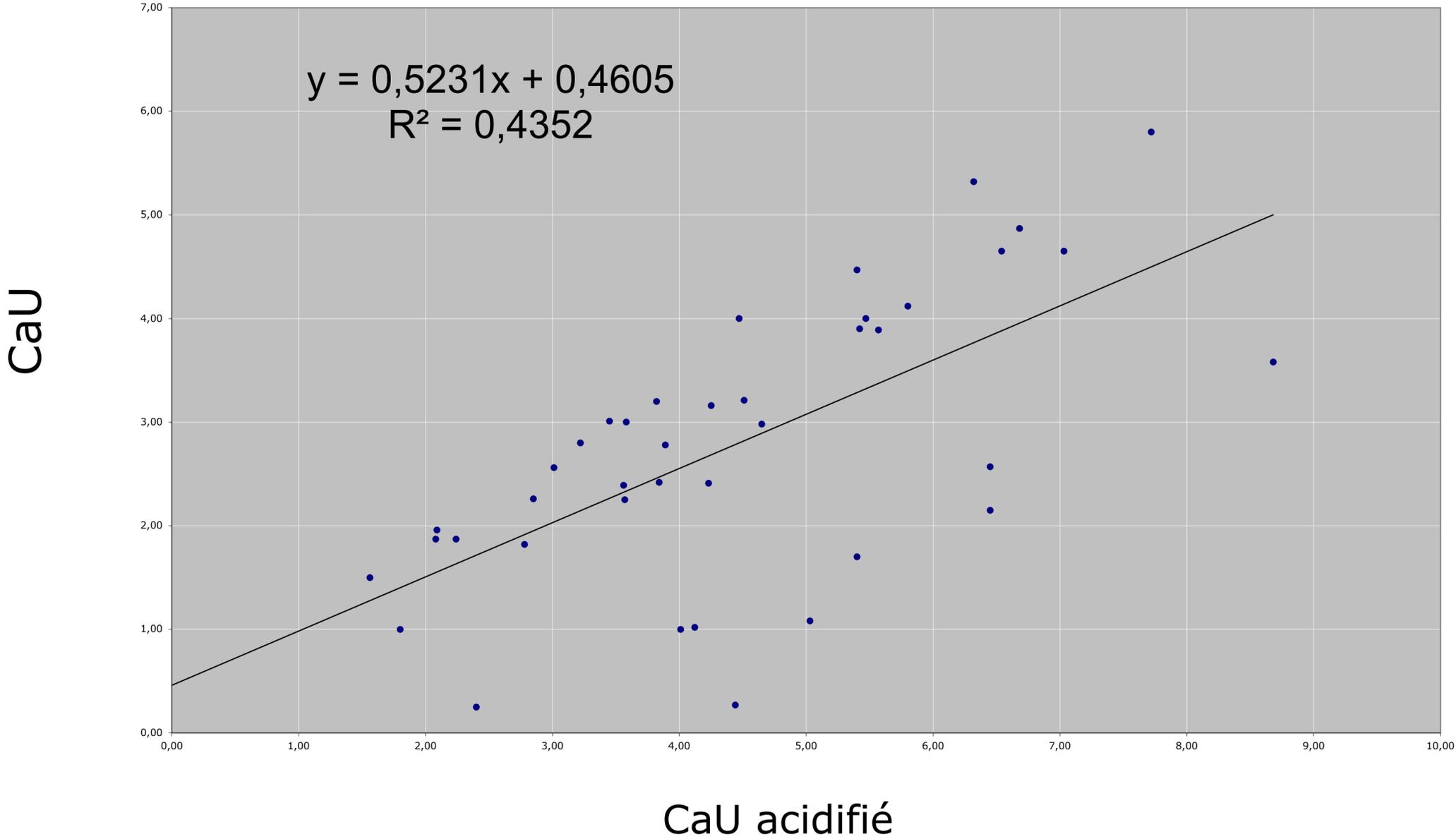
$$\text{pKa}_1 = 1,27 \quad \text{pKa}_2 = 4,27$$

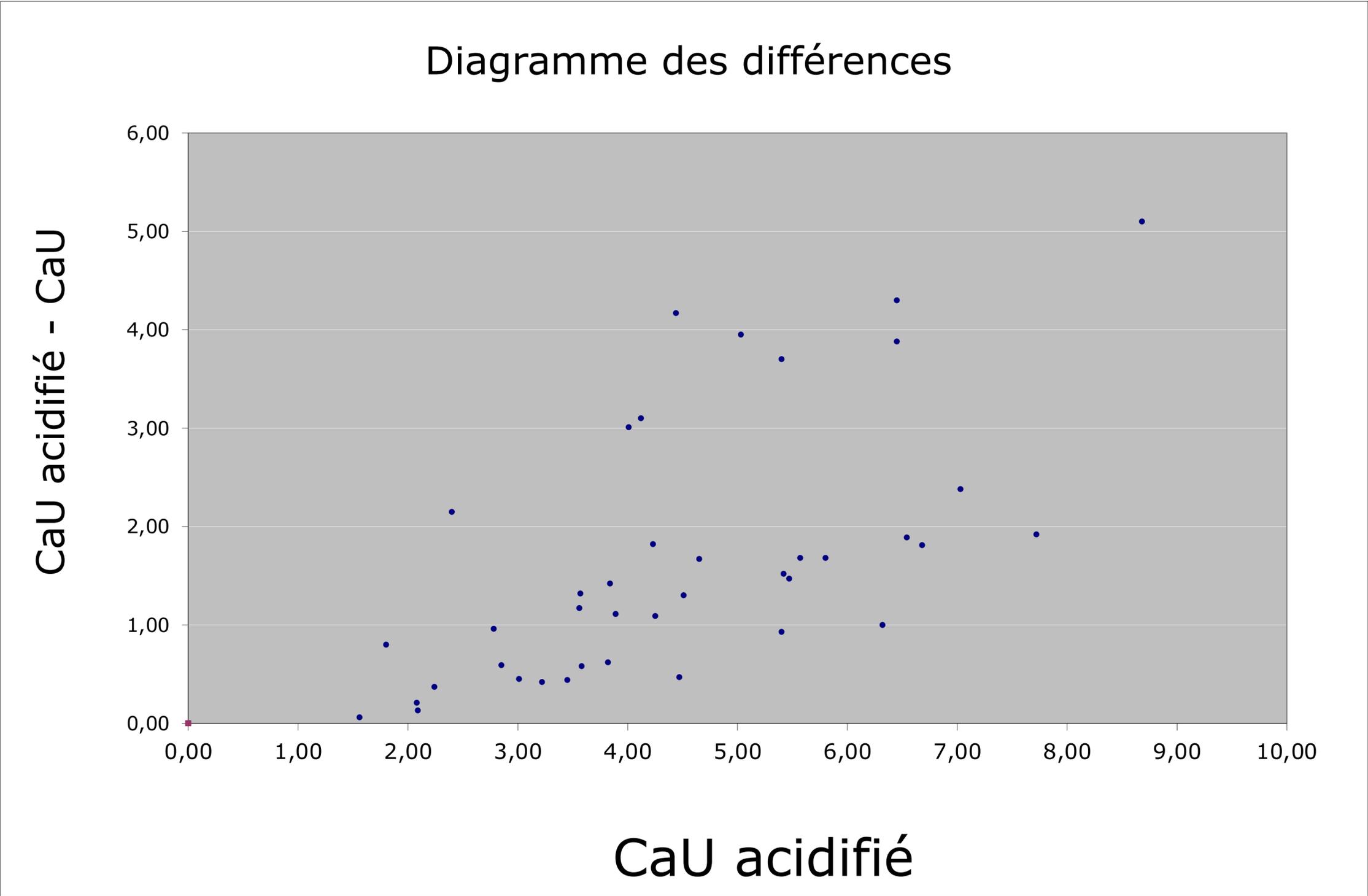
40 échantillons avec weddellite > 20/mm<sup>3</sup>.

Les dosages de calcium :

1. Remise en suspension
2. Acidification par de l'acide chlorhydrique concentré (pH<2)
3. Ultra-sons pendant 60 minutes.

### Regression linéaire





Ce bilan est actuellement systématiquement prescrit dès le premier épisode lithiasique.

Il comprend :

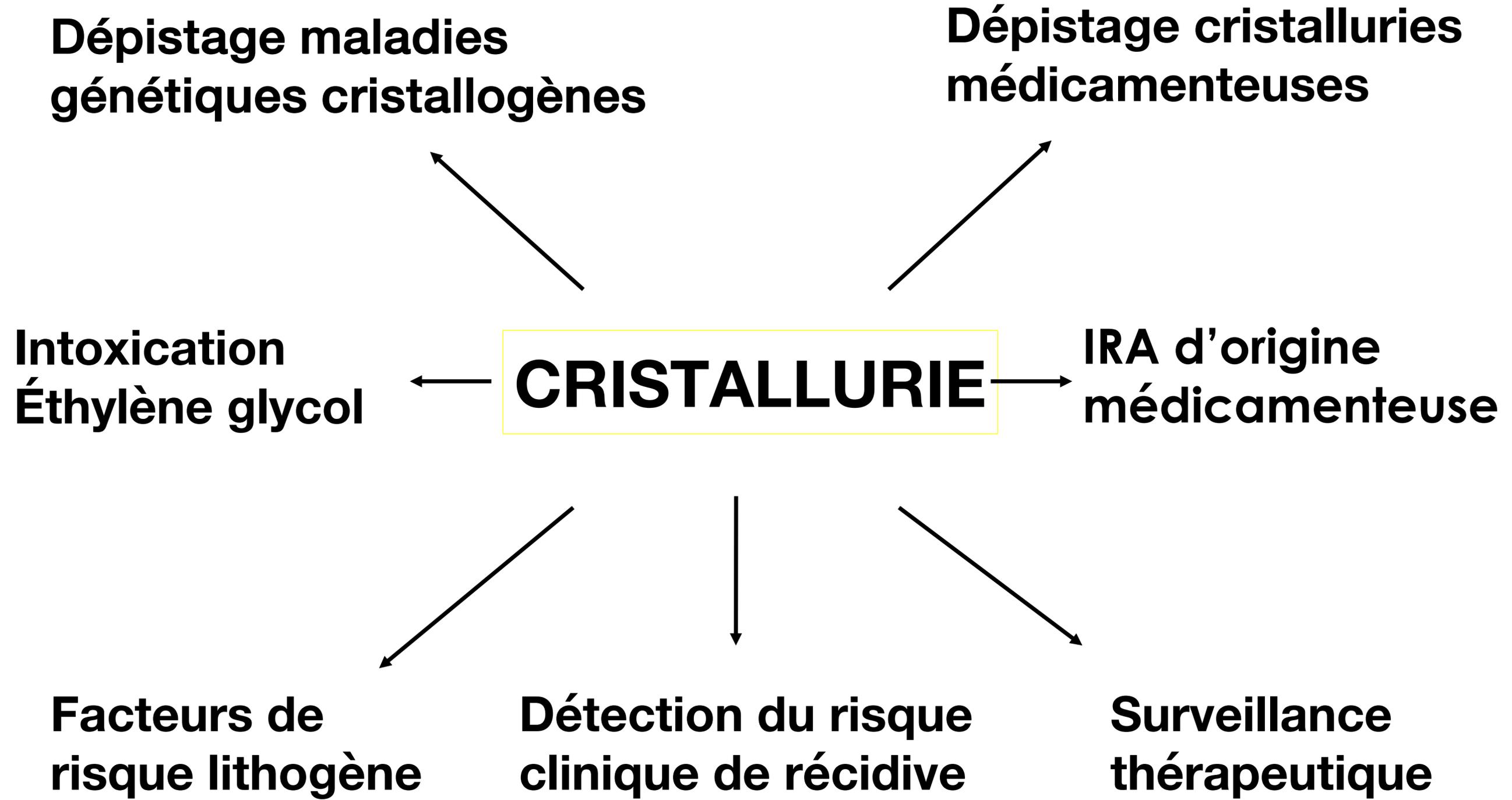
- un bilan sanguin : créatininémie, calcémie, glycémie à jeun, uricémie ;
- un bilan sur urines de 24 h : créatinine, volume total, calcium (☠), sodium, urée, urates (☠) ;
- un bilan sur urines du matin (à jeun) : pH, densité, BU, cristallurie (☠).

Les conditions de recueil des urines de 24 h doivent être précises.

Il est important que le patient ne modifie pas ses habitudes alimentaires pour la réalisation de ce bilan.

Il doit être réalisé à plus d'un mois d'un épisode aigu ou d'un geste urologique.

\* *Comité lithiase de l'Association française d'urologie (CLAFU). Recommandations pour le bilan métabolique et la prise en charge médicale de la lithiase. 2011.*

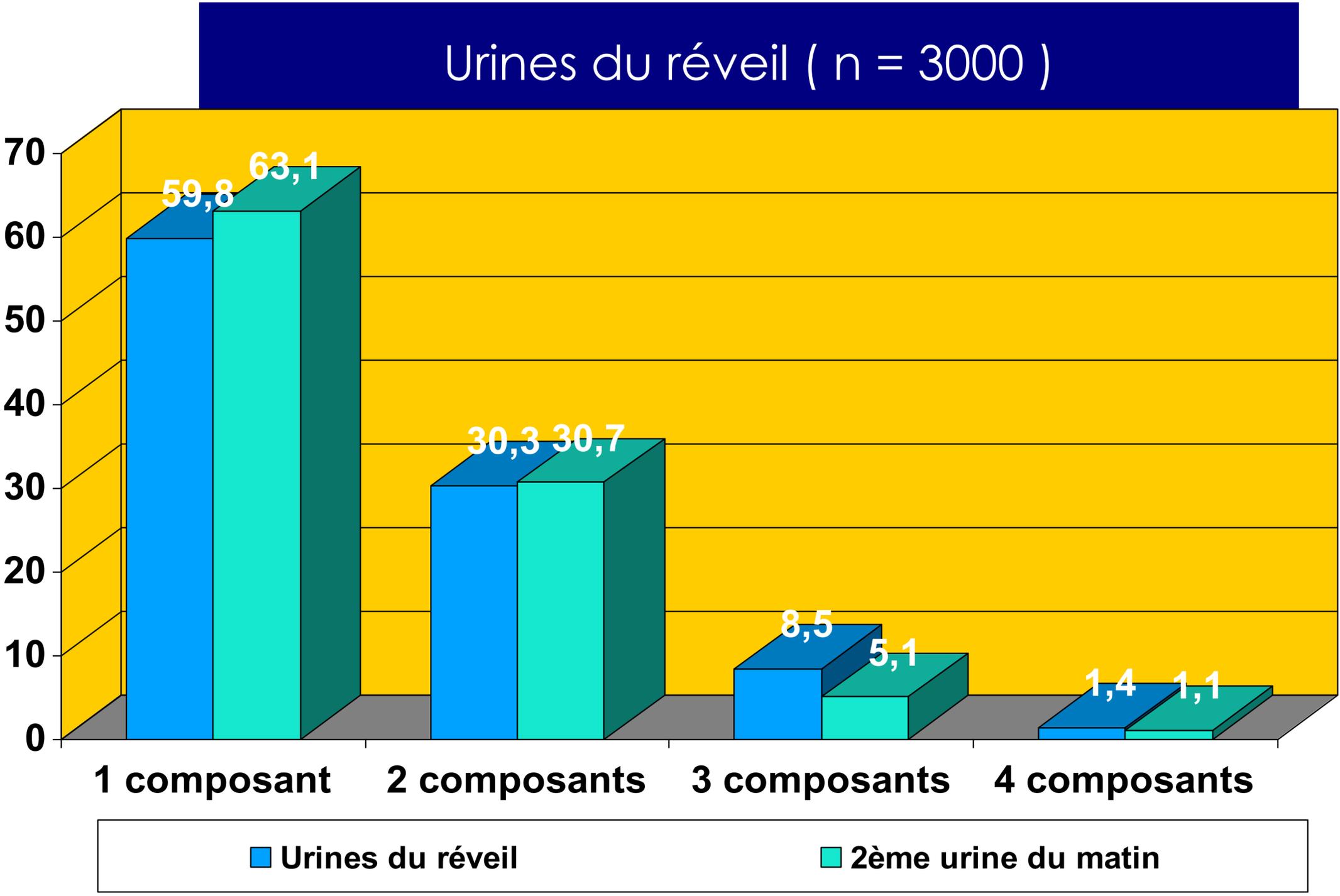


# PROBLÈMES POSÉS PAR L'ANALYSE CONVENTIONNELLE DES CRISTALLURIES

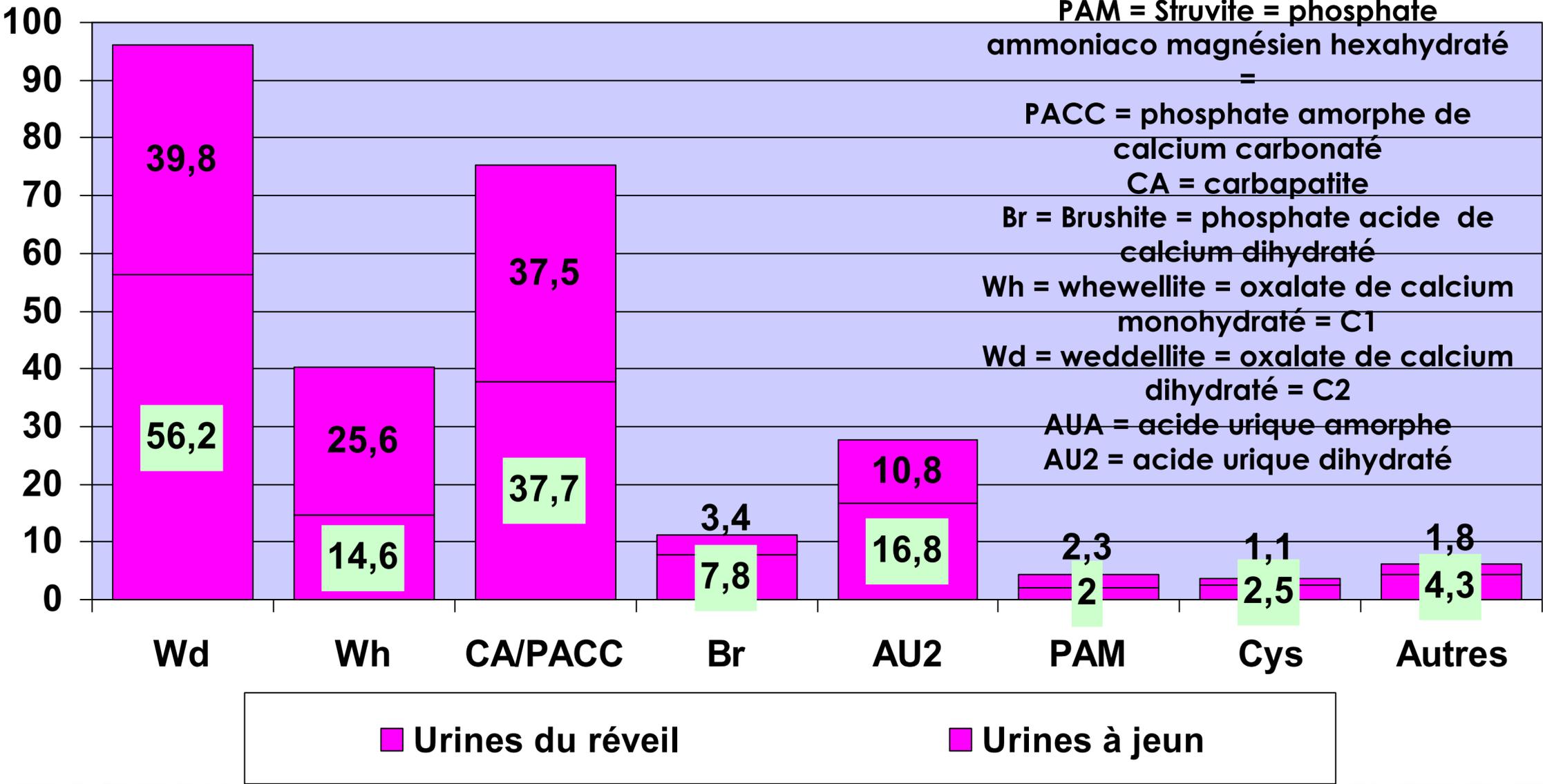
1. Il existe dans les urines plus de :
  - 40 espèces cristallines
  - 75 faciès cristallins
  - 110 formes cristallines
2. Difficulté de reconnaissance de certaines formes cristallines à cause de leur:
  - taille réduite ( < 2 microns )
  - ressemblance avec d'autres espèces
3. Faciès inhabituels

# CRISTAUX: QUELQUES DÉFINITIONS

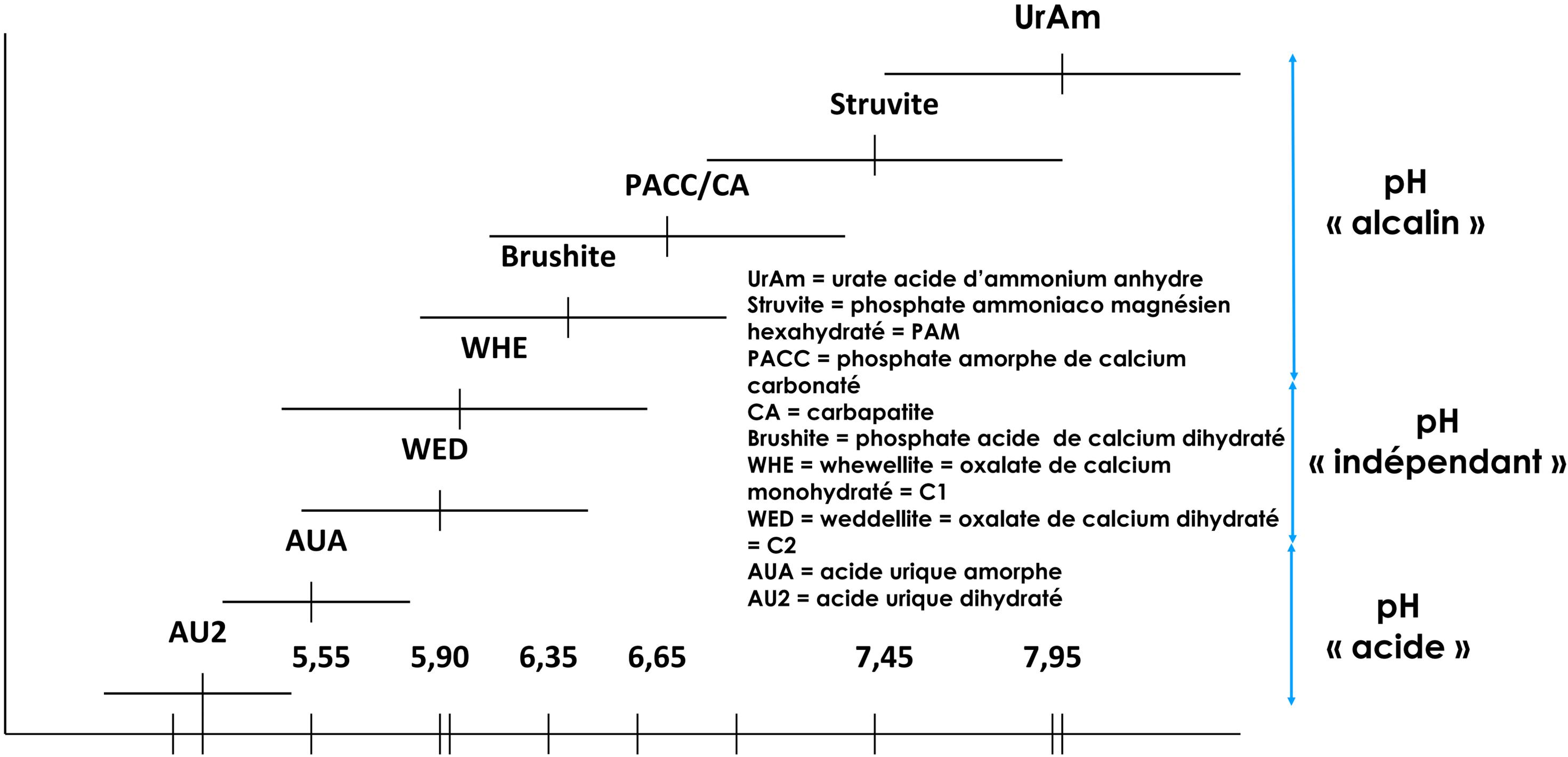
- Oxalate de calcium => 3 formes cristallines:
  - monohydraté = whewellite (Wh ou C1)
  - dihydraté = weddellite (Wd ou C2)
  - trihydraté = caoxite (C3), rare
- Acide urique => 4 formes cristallines:
  - anhydre = uricite (AU0), monohydraté (AU1, rare), dihydraté (AU2), « acides uriques amorphes » (AUA)
- Phosphates de calcium => 5 formes cristallines
  - phosphate acide de Ca dihydraté = Brushite (Br)
  - orthophosphates = carbapatite (CA), phosphate octocalcique, whitlockite, phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACCC)



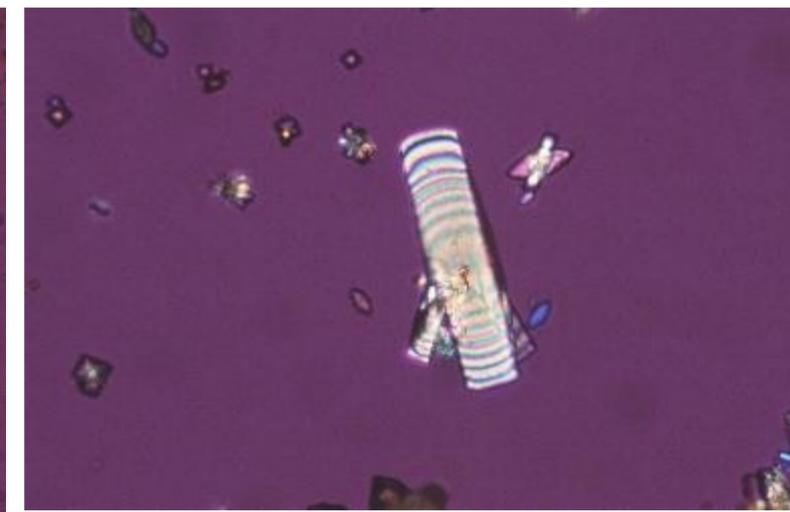
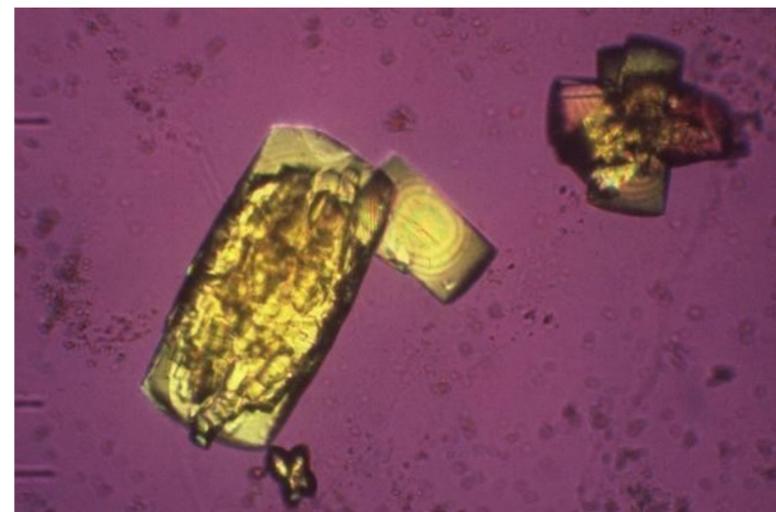
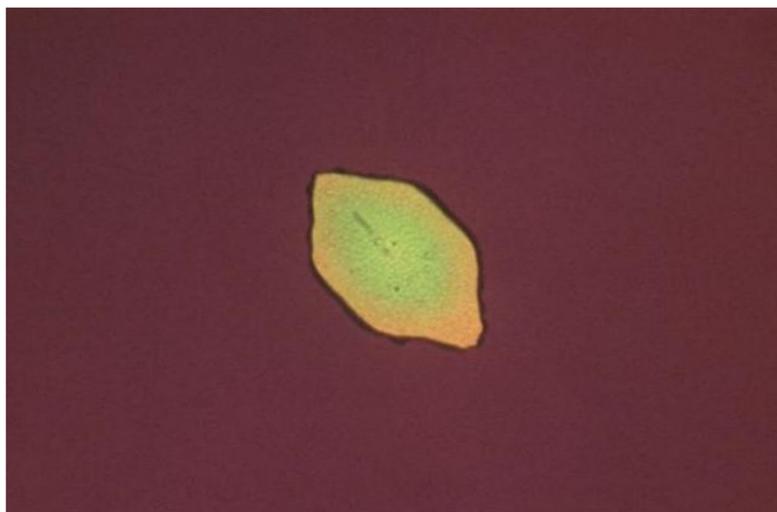
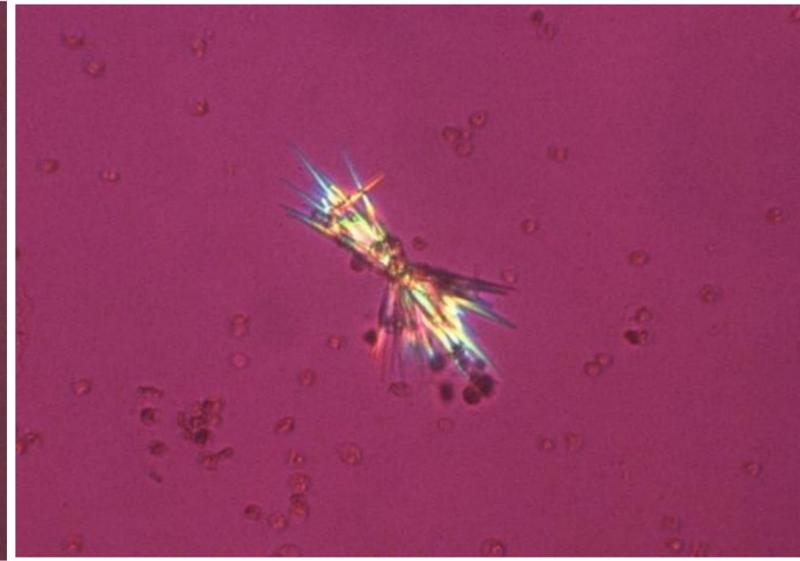
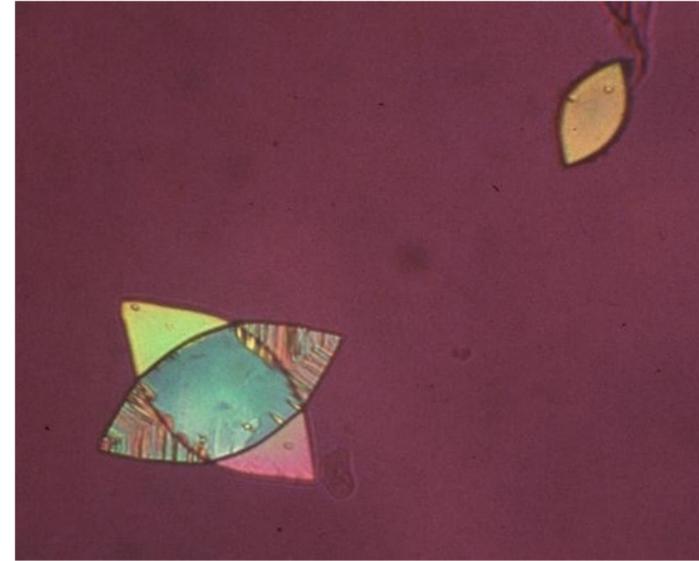
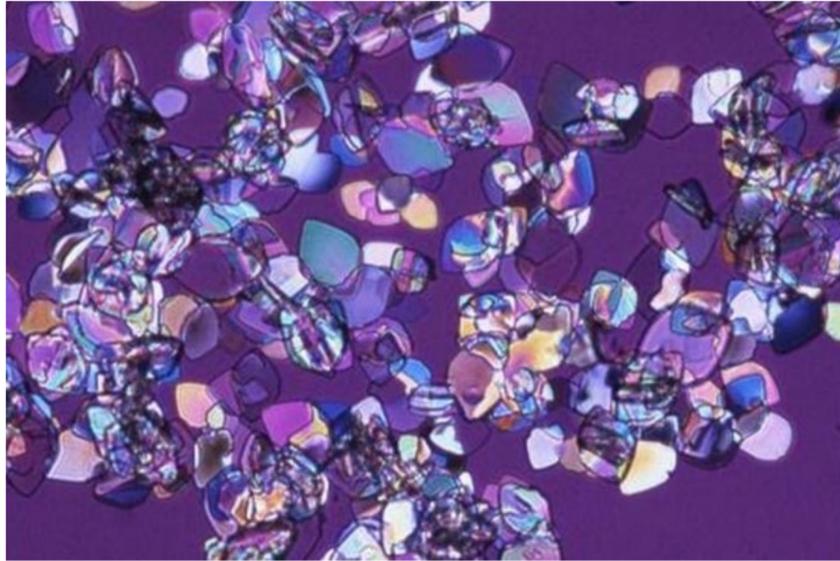
# Fréquence des espèces cristallines observées chez le sujet lithiasique



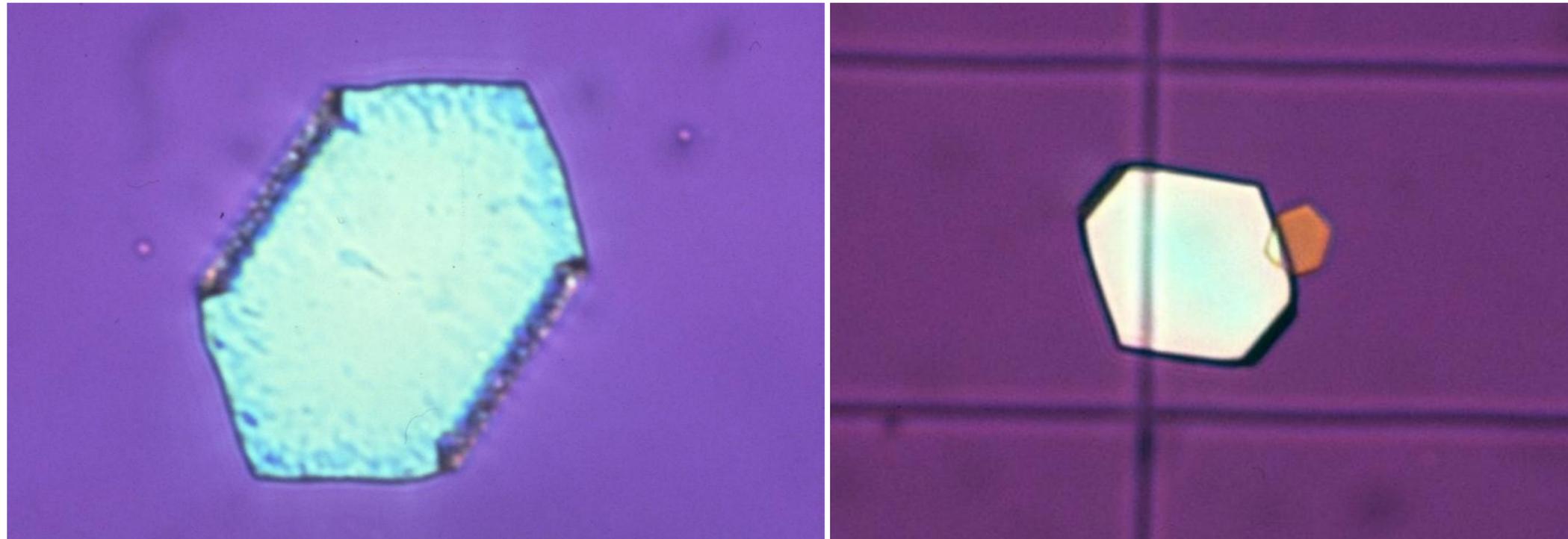
# RELATION ENTRE PHASES CRISTALLINES ET pH



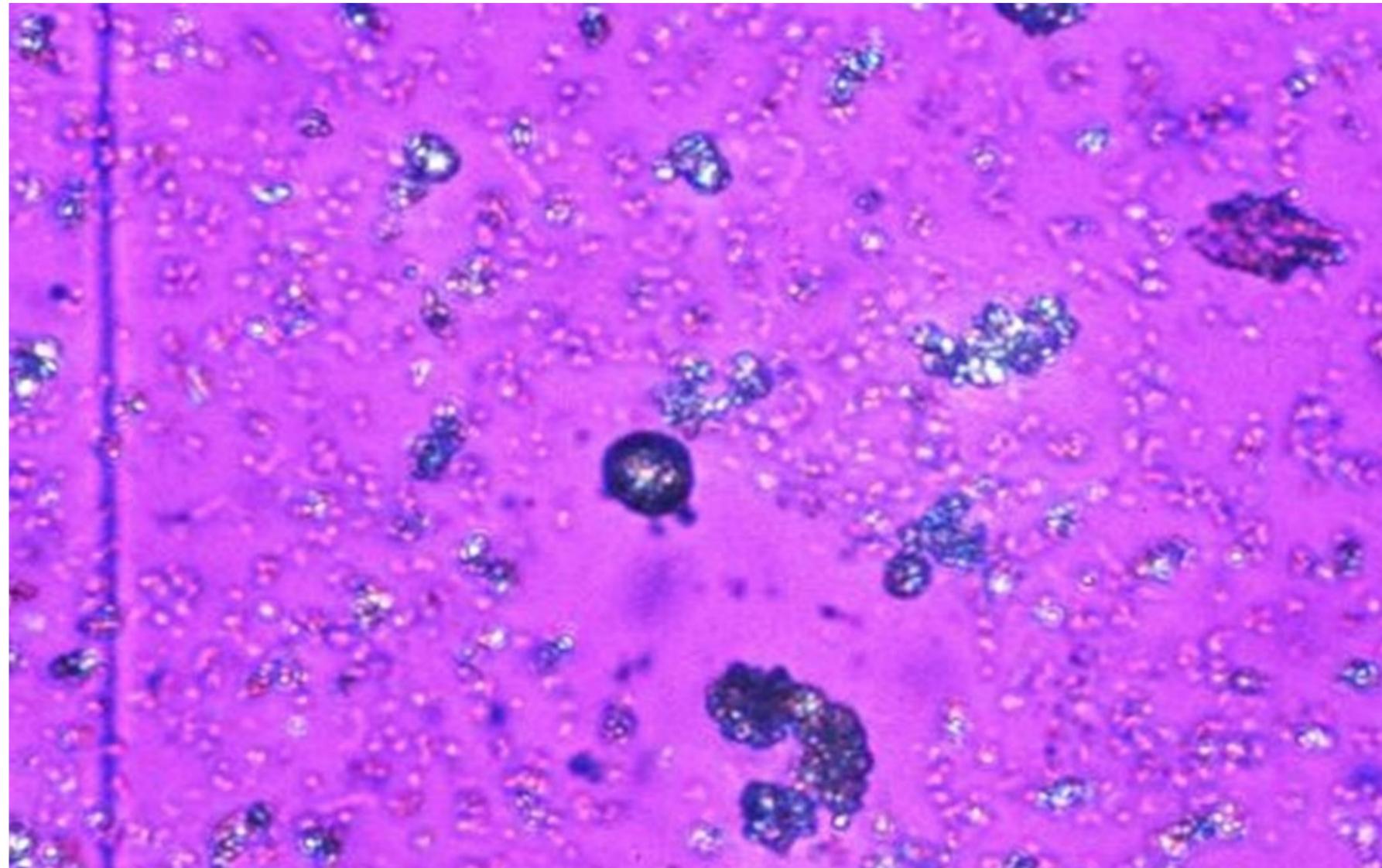
# Acide urique dihydraté (pH acide)

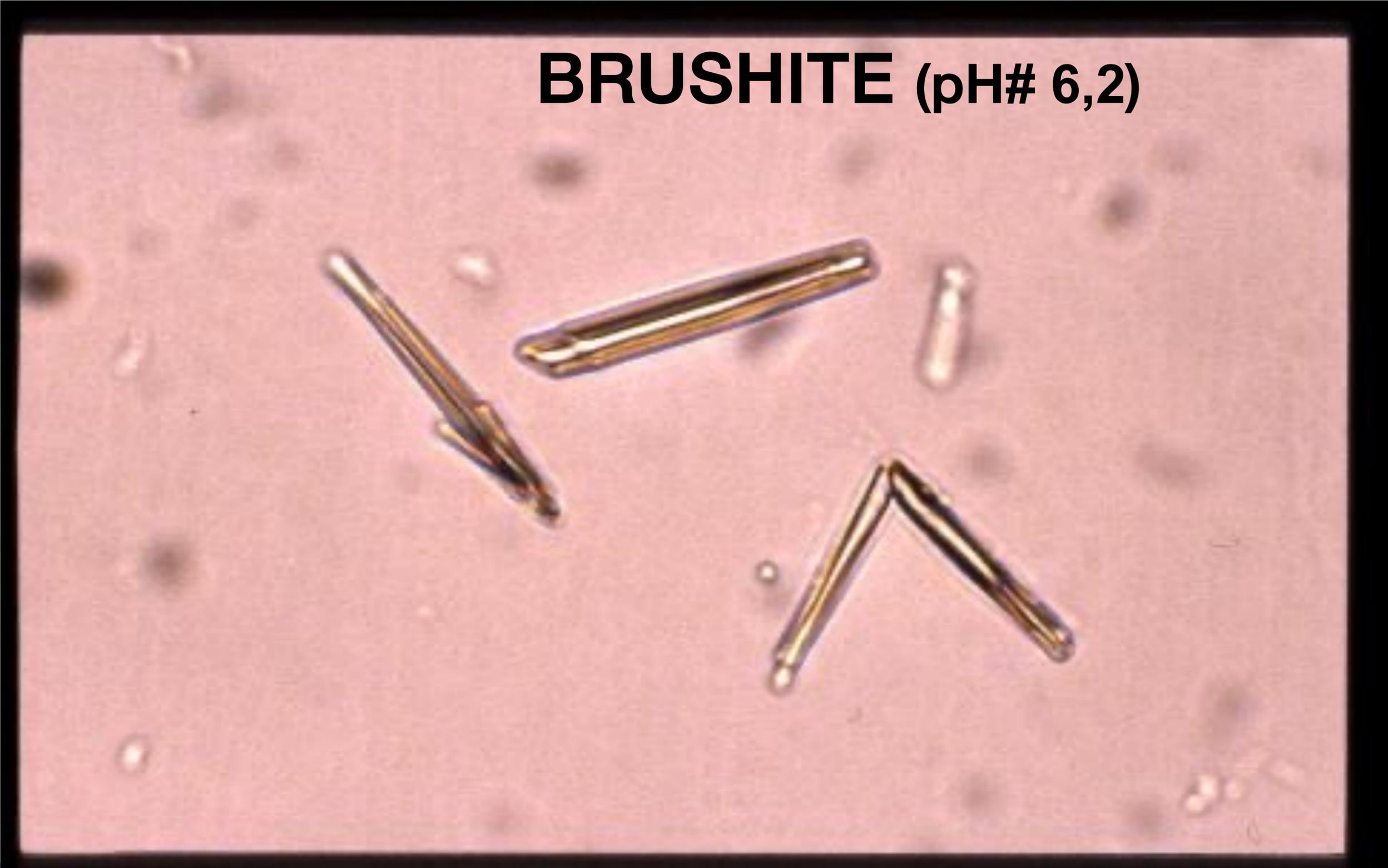


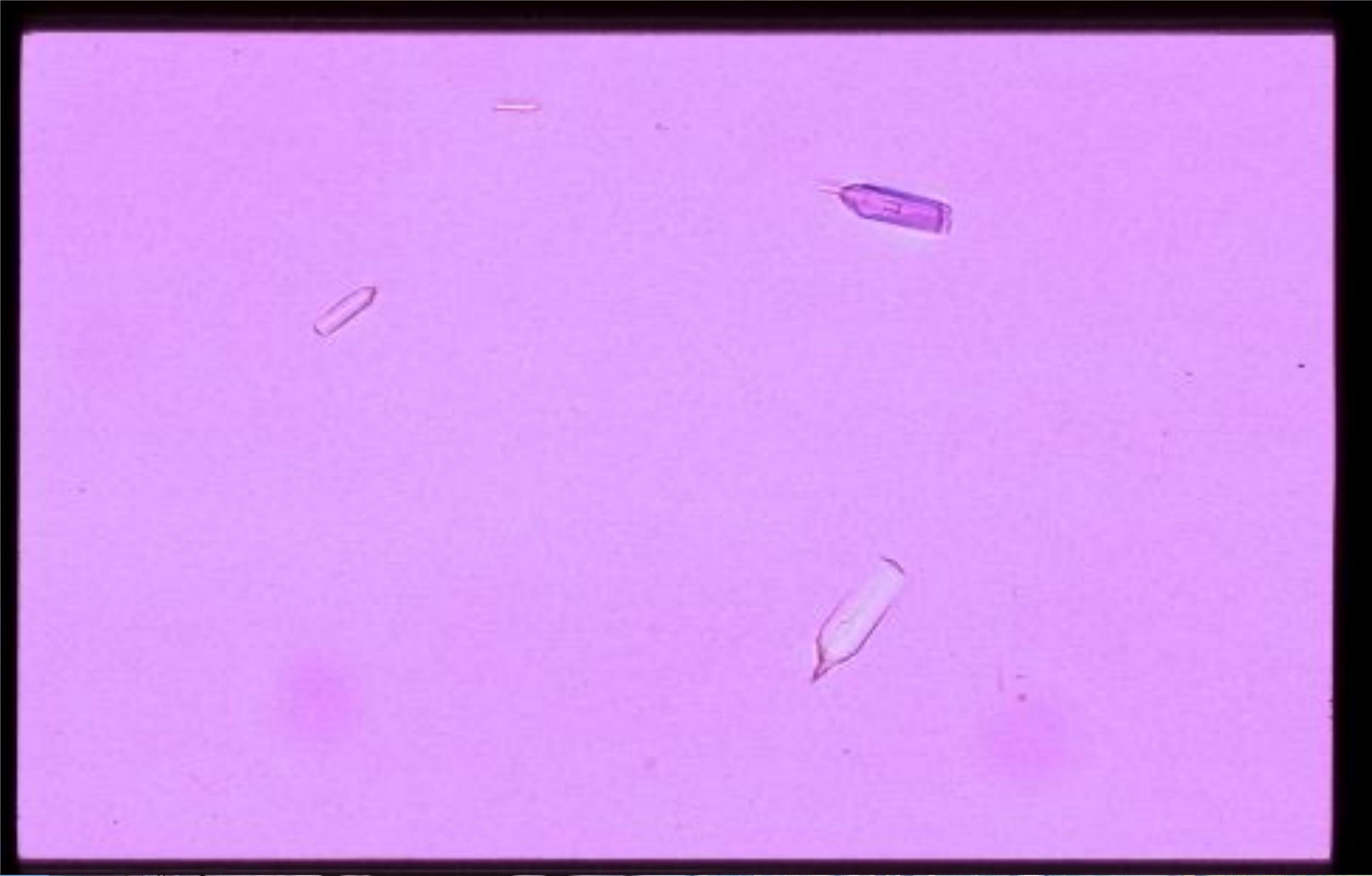
# Acide urique monohydraté et anhydre (pH acide)

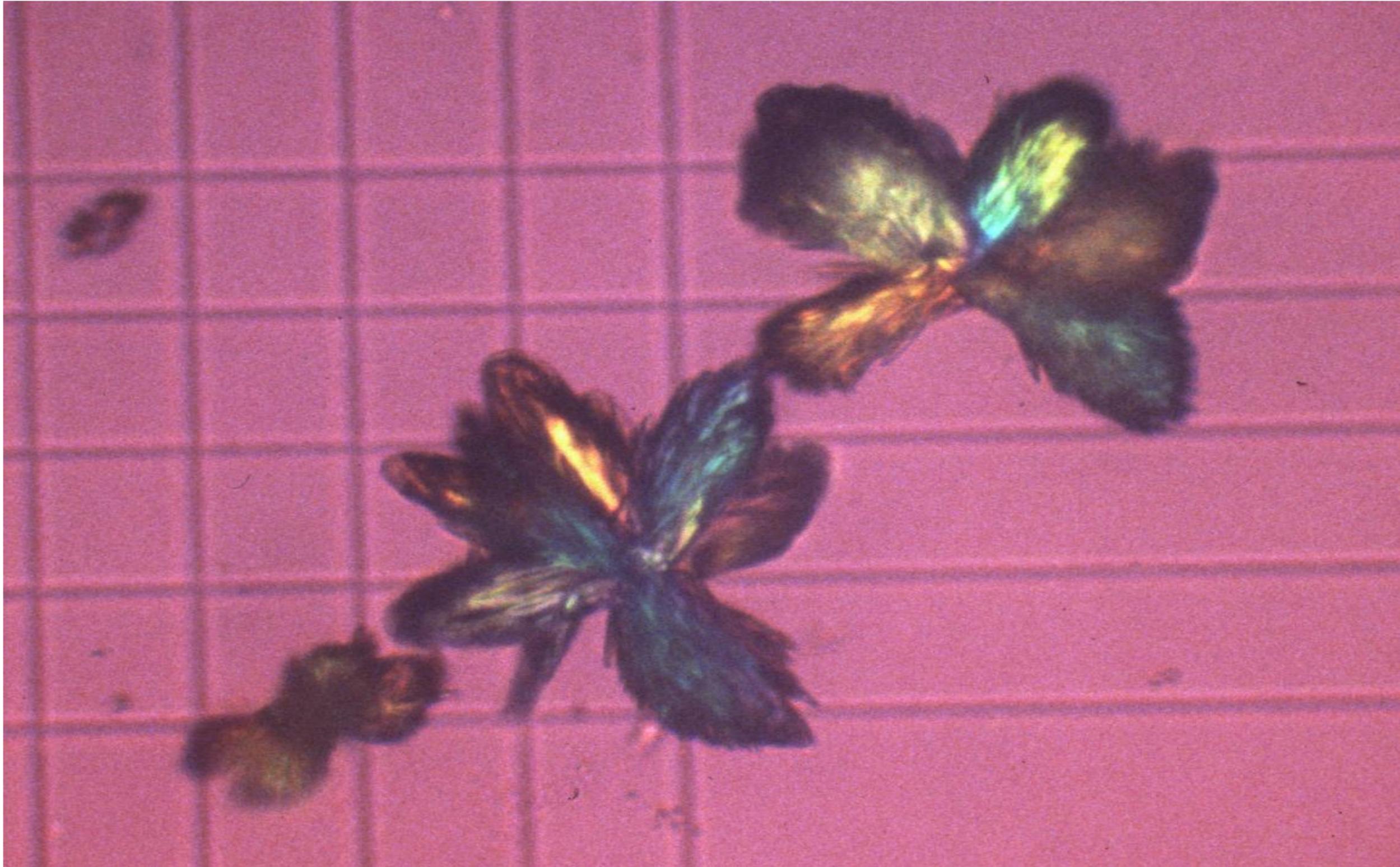


# Acide urique amorphe (pH intermédiaire et uraturie élevée)

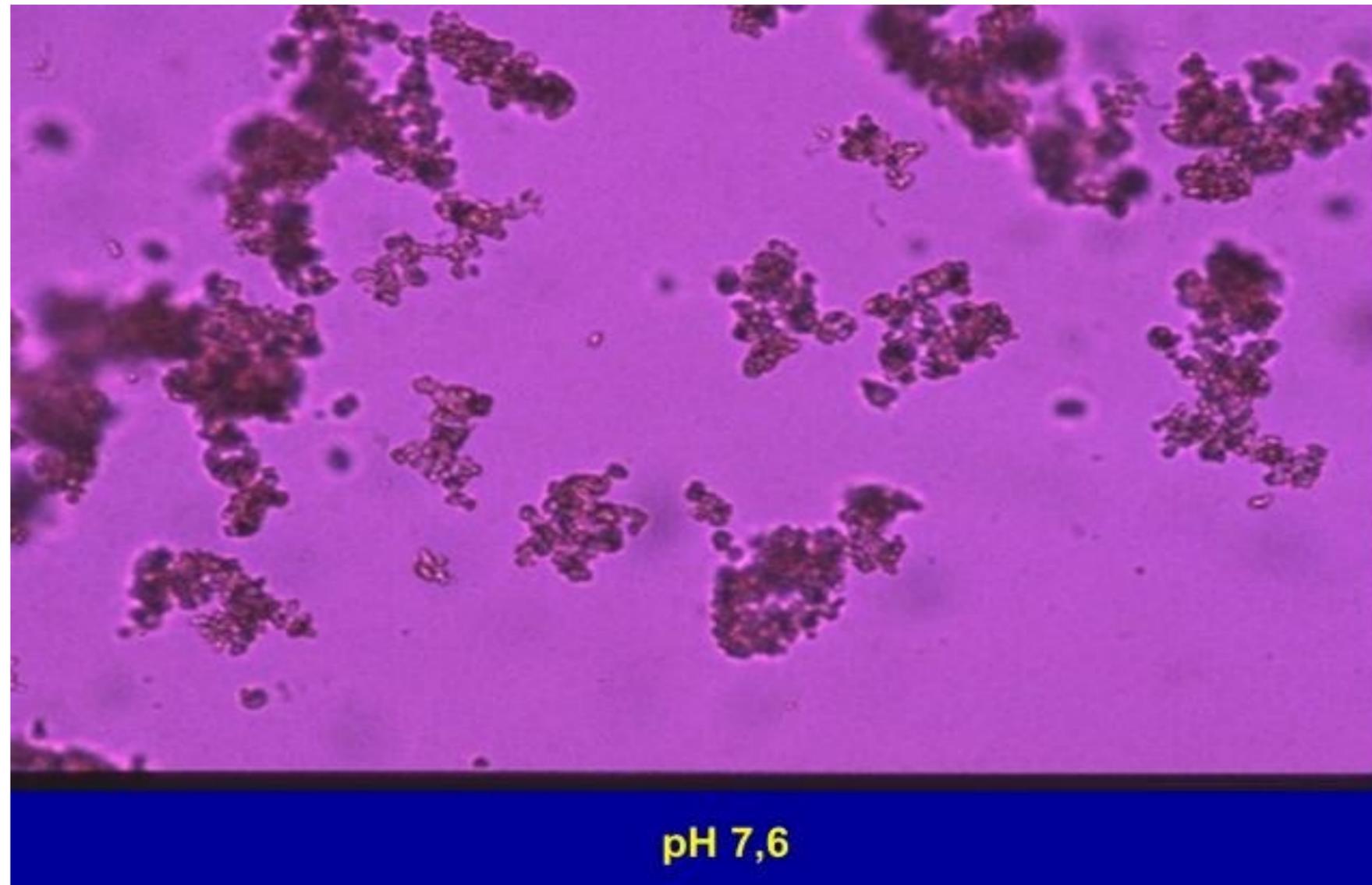


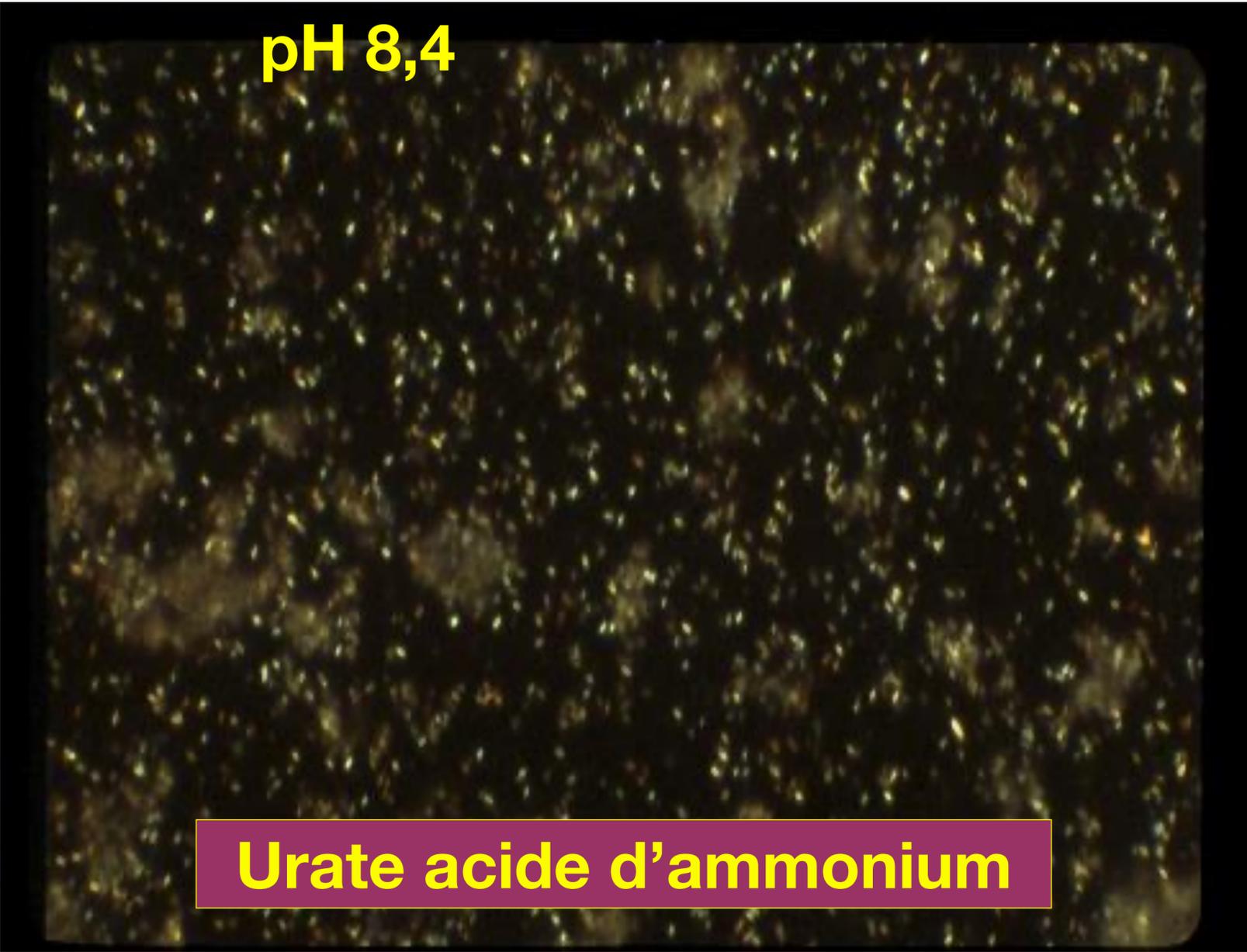


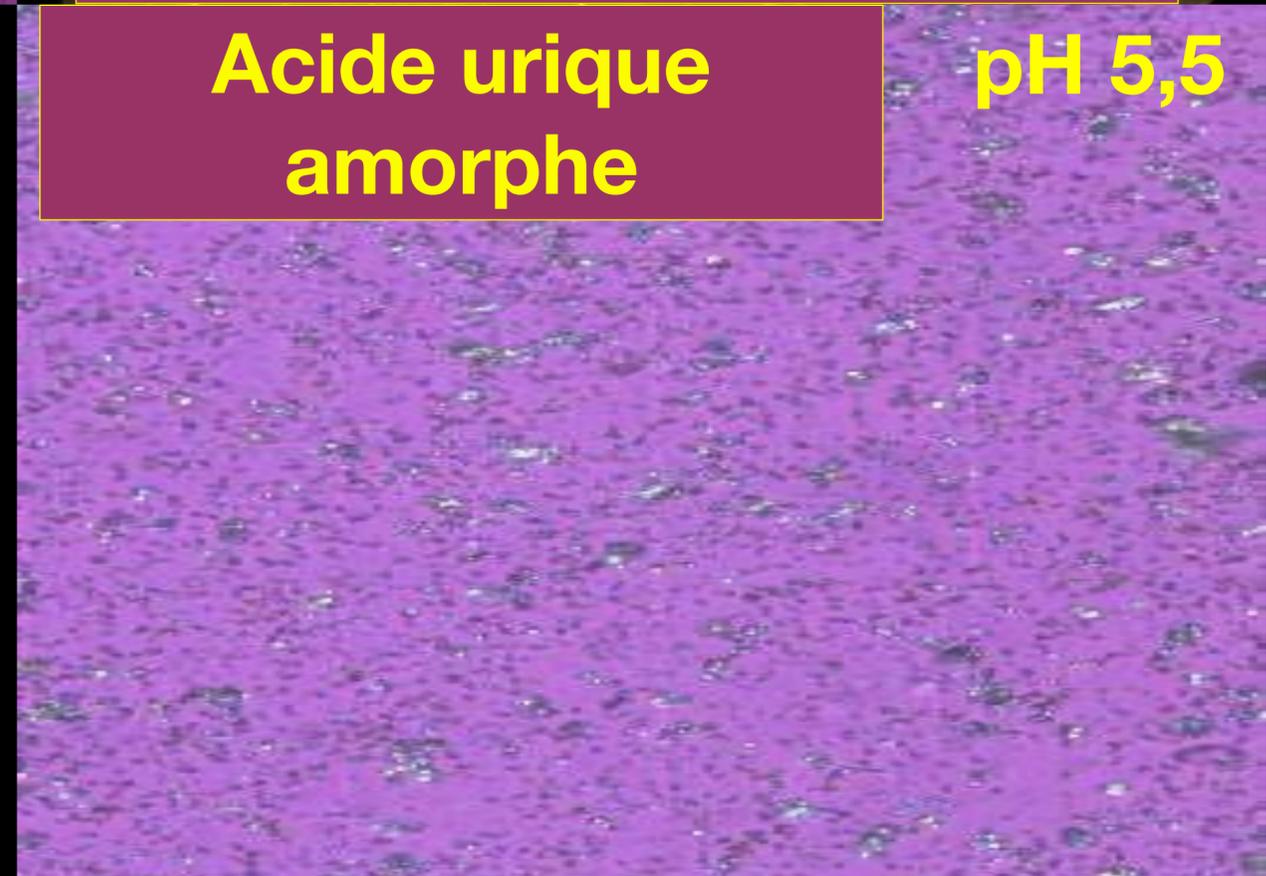


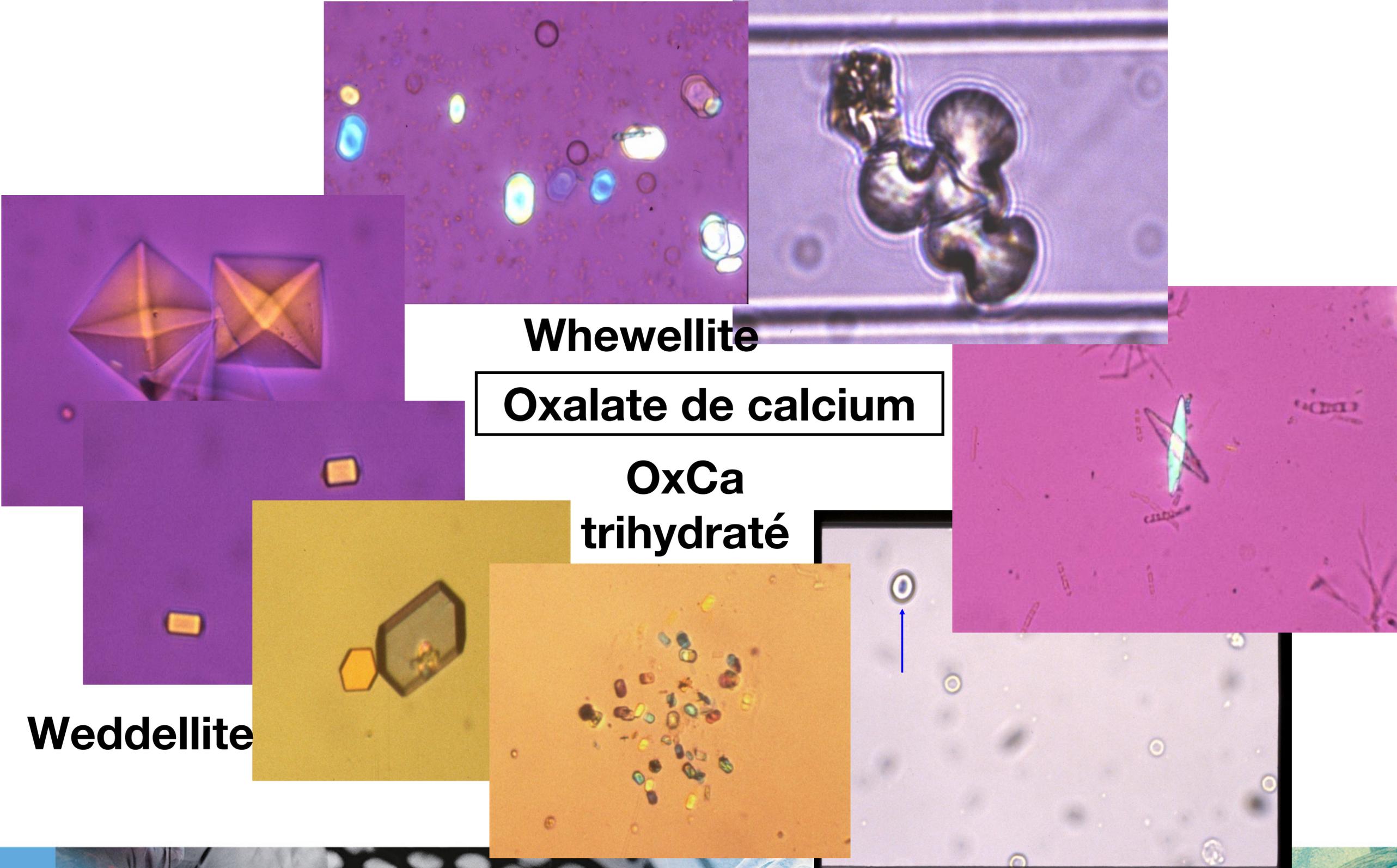


# Phosphates amorphes de calcium carbonatés (pH alcalin)







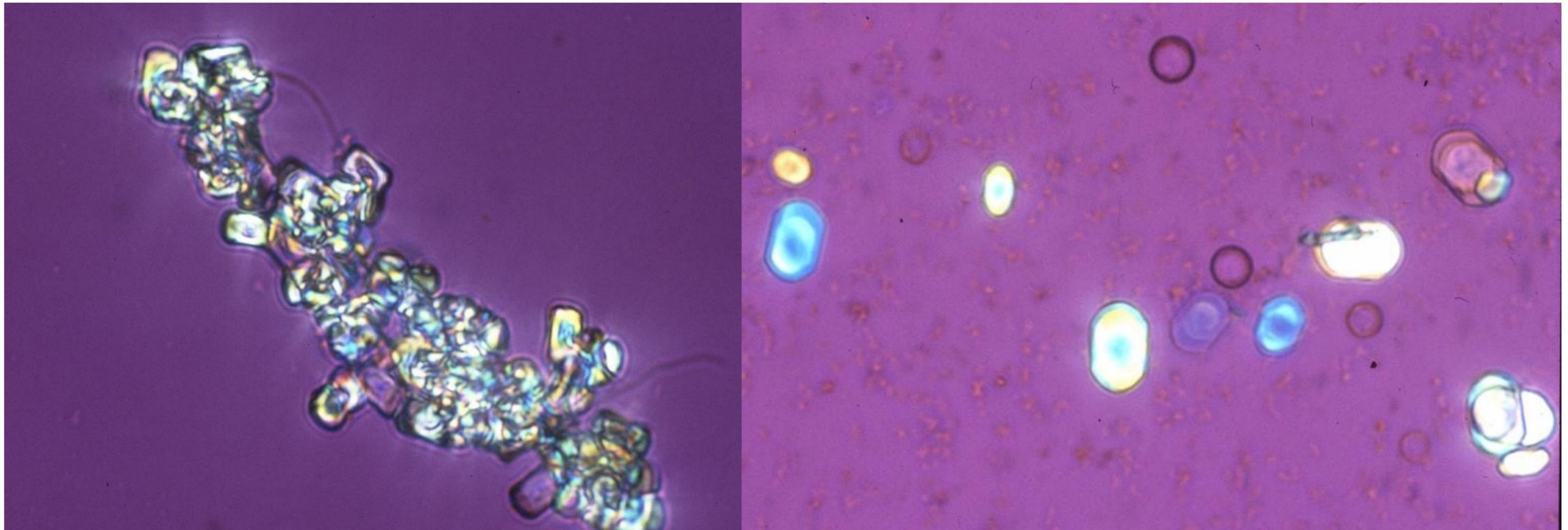


**Whewellite**  
**Oxalate de calcium**

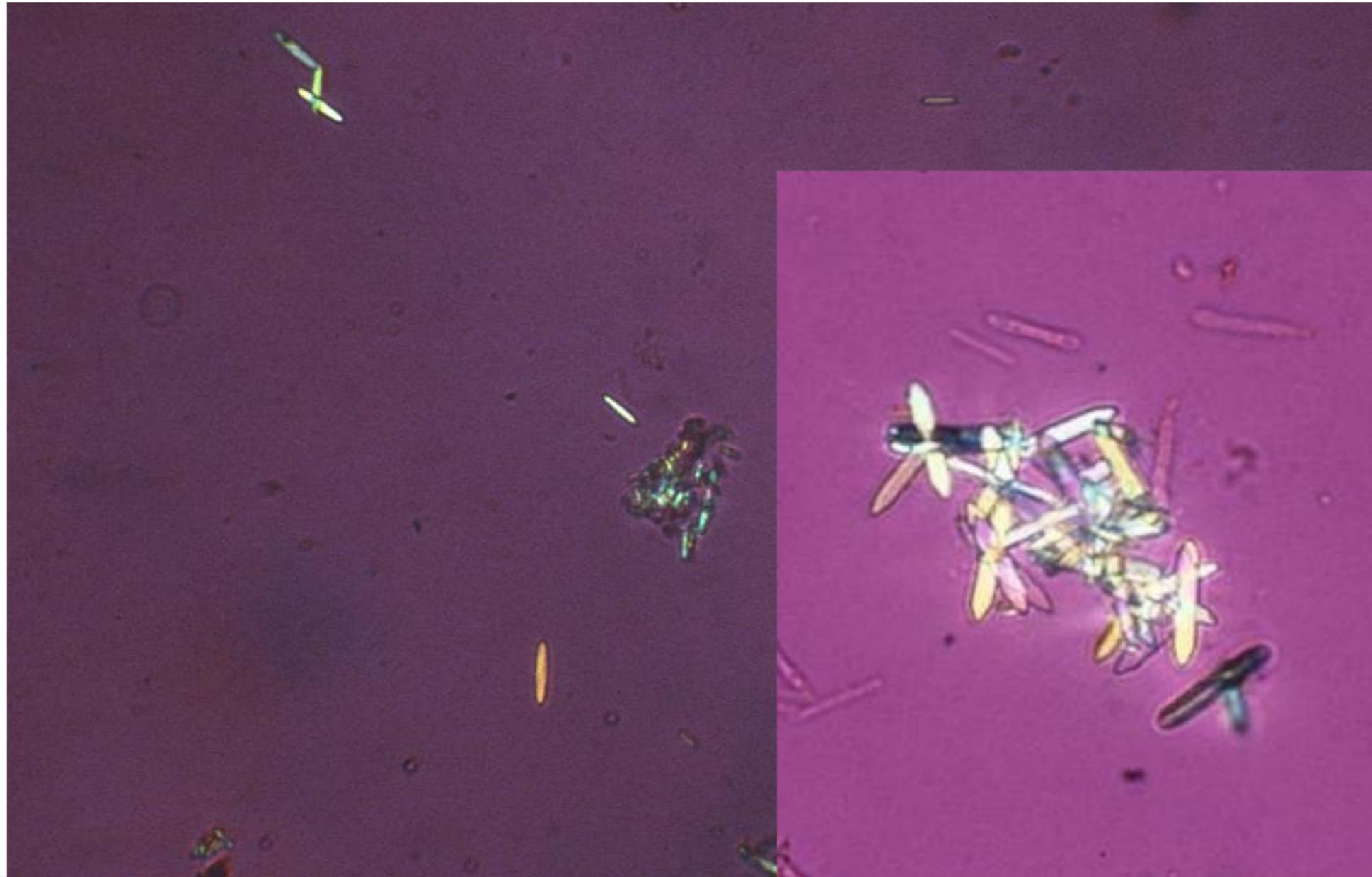
**OxCa**  
**trihydraté**

**Weddellite**

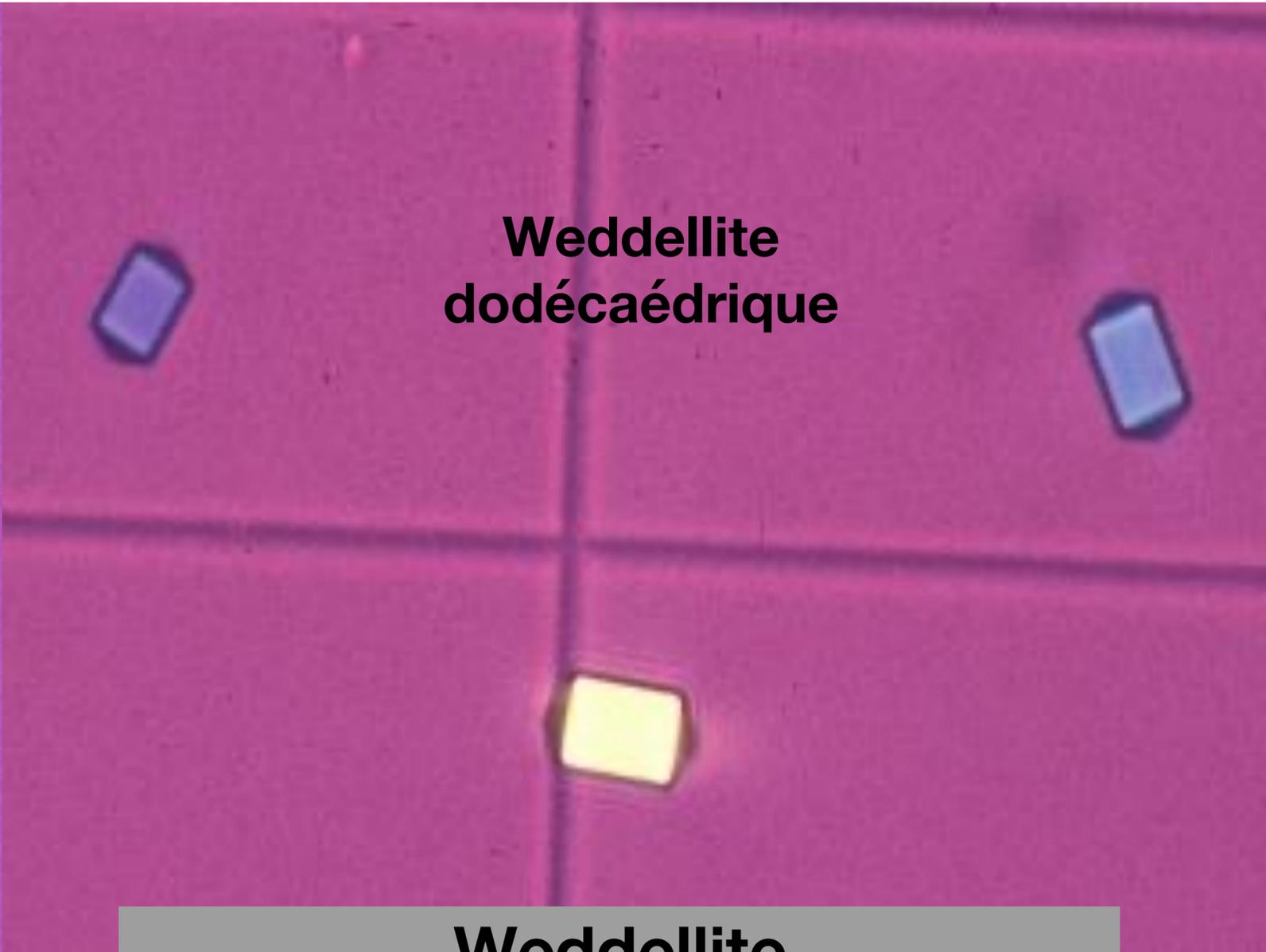
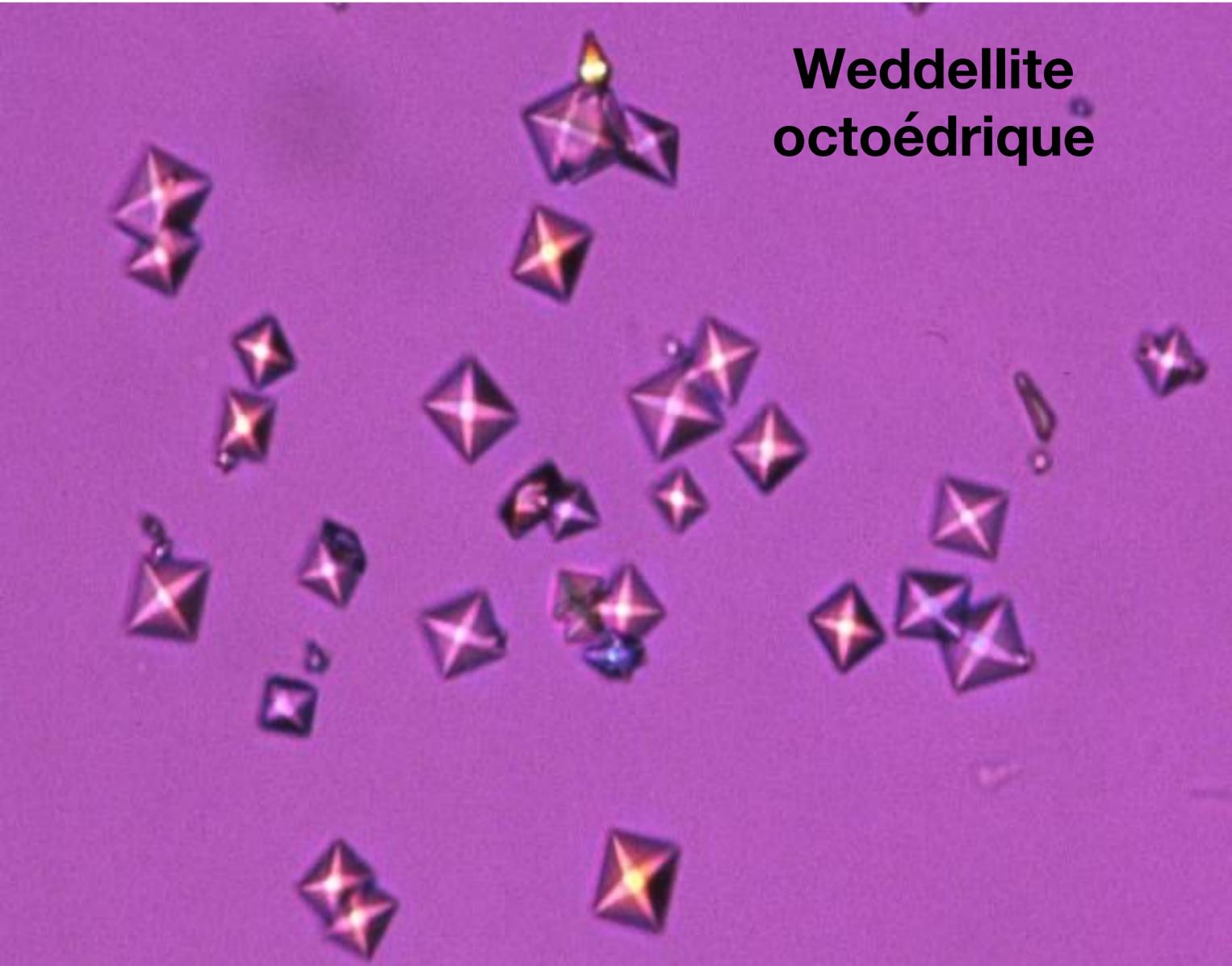
# Whewellite (hyperoxalurie majeure)



# Intoxication à l'éthylène glycol



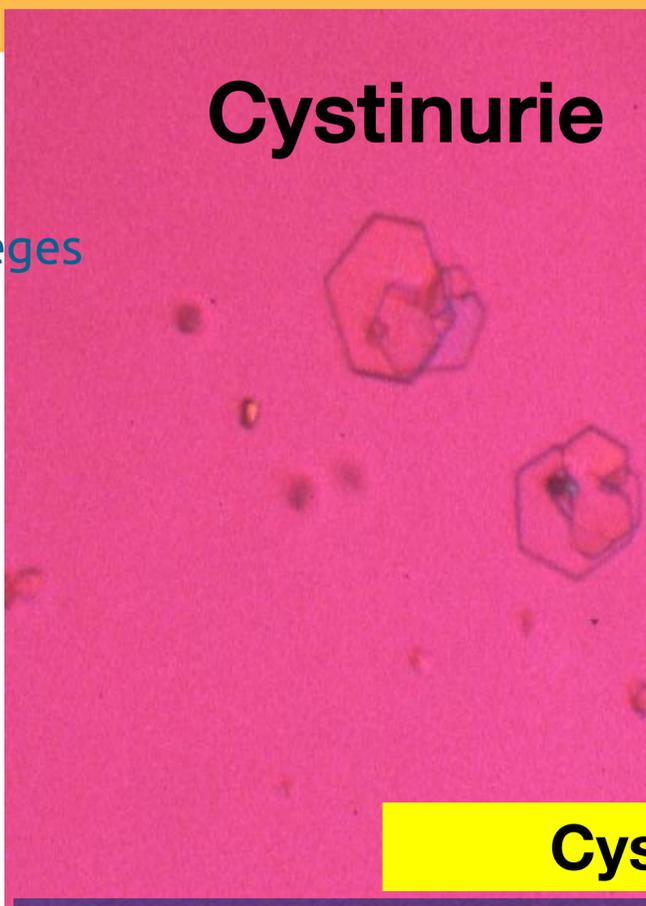
**Oxalate de calcium  
monohydraté en  
« navette »**



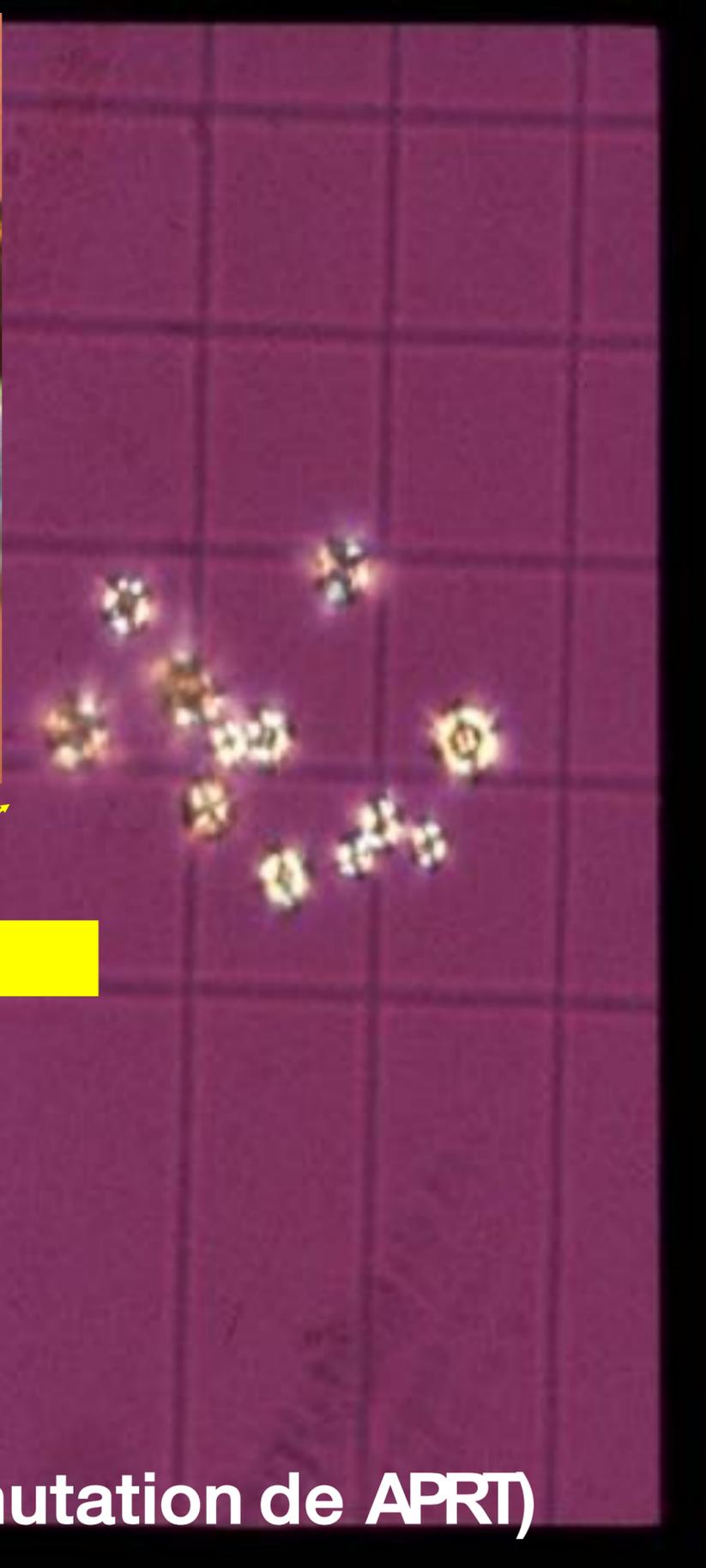
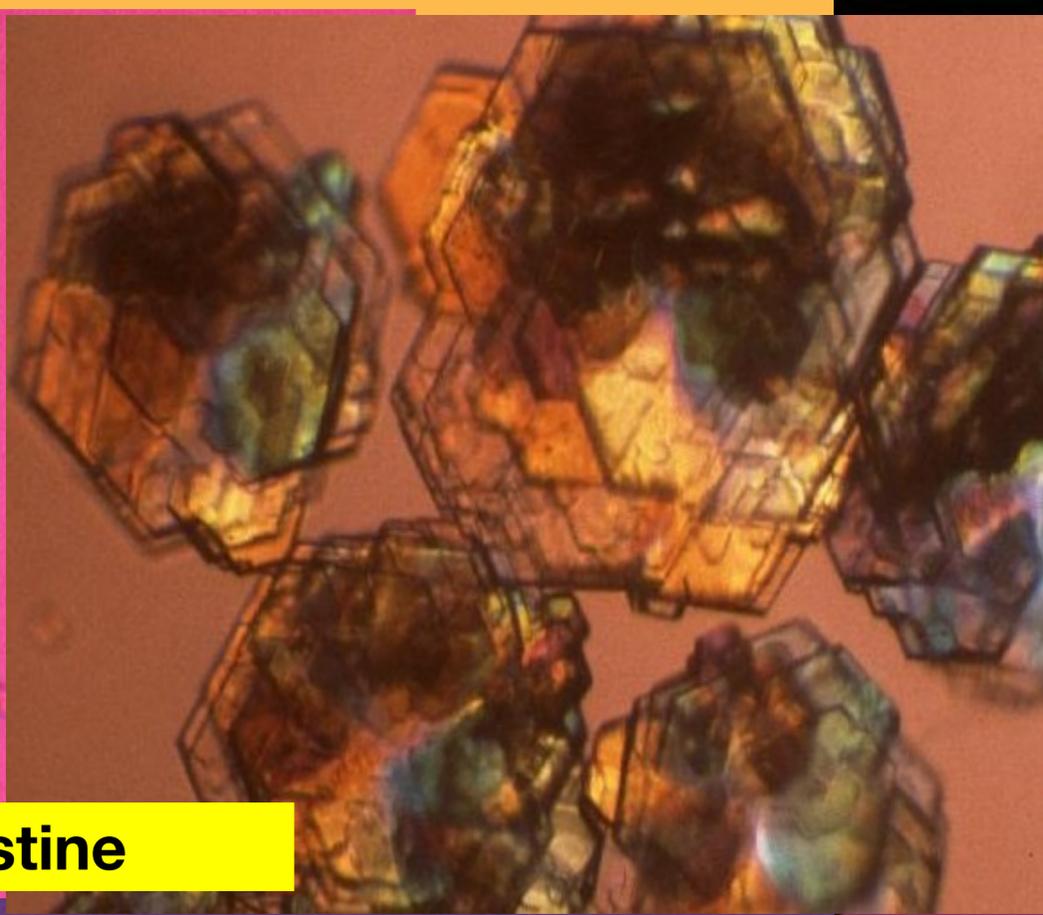
**Weddellite  
(hypercalciurie majeure)**

# Cystinurie

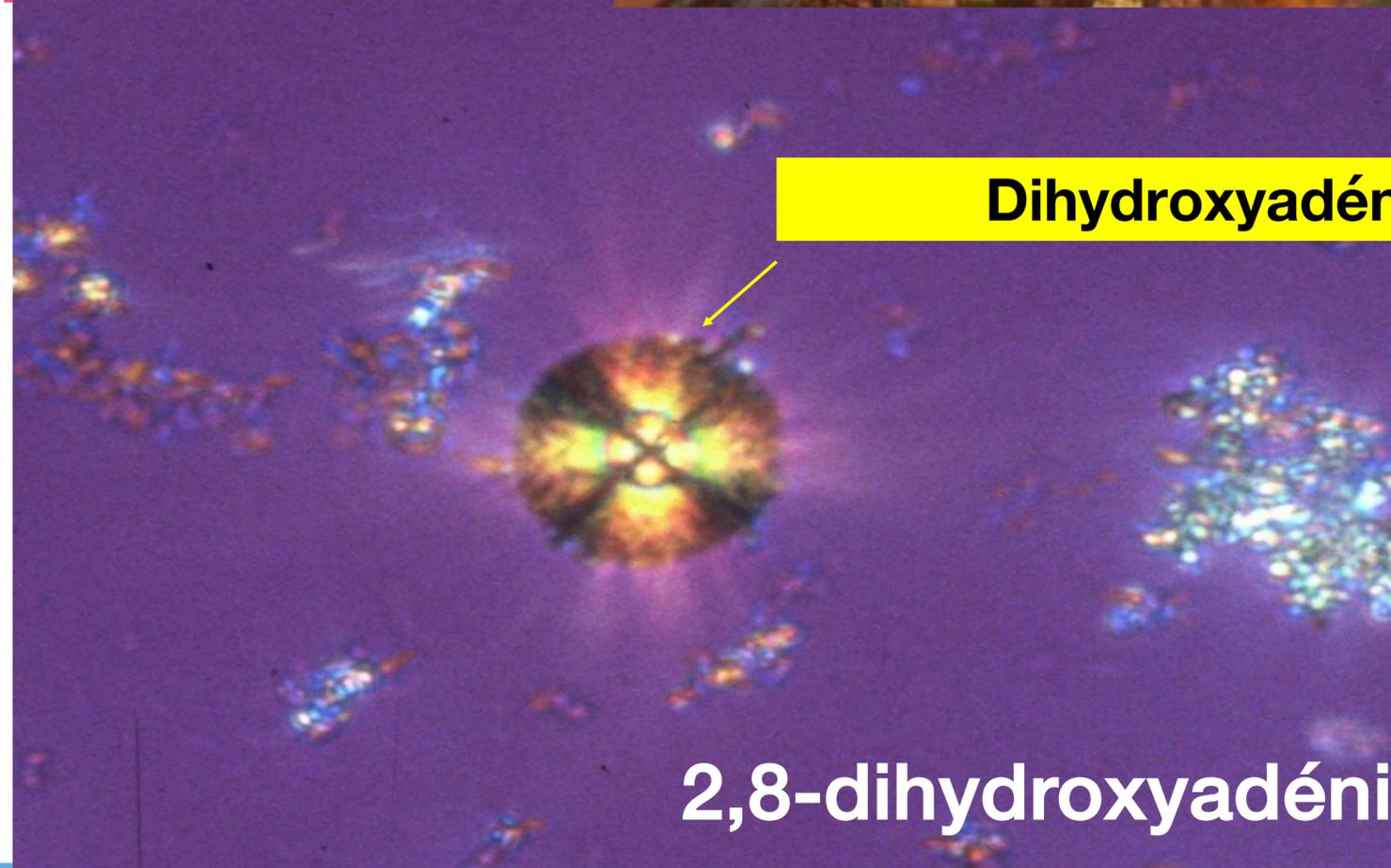
Les cristalluries:  
Les enjeux et pièges



Cystine



Dihydroxyadénine



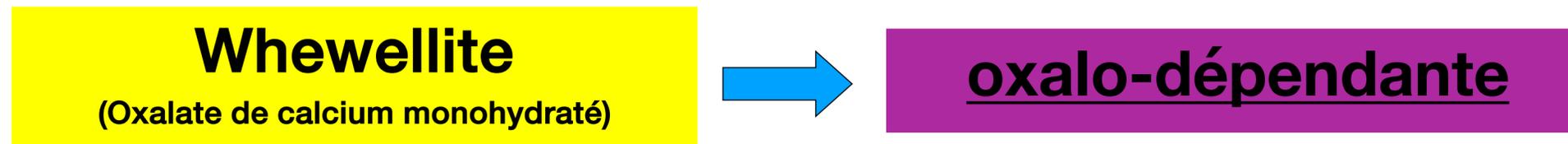
2,8-dihydroxyadénine (mutation de APRT)

## Espèces usuelles

Acide urique	=> pH acide, hyperuricurie
Acides uriques amorphes	=> hyperuricurie
Oxalates de calcium:	- whewellite => hyperoxalurie
	- weddellite => hypercalciurie avec ou sans hyperoxalurie
Phosphates de calcium:	- brushite => hypercalciurie, hyperphosphaturie, hypocitraturie, pH 6-6,5
	- PACC, CA => pH > 6,5
Phosphate ammoniaco-magnésien	=> IU à germes uréasiques
Urate acide d'ammonium	=> hyperuricurie + hyperammoniogenèse

NATURE CHIMIQUE	→	Cystine, 2,8-dihydroxyadénine, Xanthine, Médicaments, Struvite, Urates d'Ammonium
NATURE CRISTALLINE	→	Whewellite = hyperoxalurie Brushite = hypercalciurie sans hyperoxalurie
FACIES CRISTALLIN	→	Weddellite dodécaédrique = hypercalciurie majeure. Whewellite navettes = Ethylene-glycol
ABONDANCE	→	Brushite : Hyperparathyroïdie I Whewellite : hyperoxalurie primaire Volume cristallin élevé (VCG) => ↗ récursive
TAILLE DES CRISTAUX	→	Weddellite = Hyperoxalurie + hypercalciurie Volume cristallin élevé (VCG) => ↗ récursive
AGREGATION	→	Déficit inhibiteurs: Citrate

# Cristallurie d'oxalate de calcium



paramètre	critère	Signification
présence	$\geq 0,1$ cristal /mm <sup>3</sup>	hyperoxalurie
faciès	hexagones et navettes étirés	intoxication à l'éthylène glycol
quantité	nombre $> 200$ /mm <sup>3</sup>  Volume cristallin oxalo calcique $> 500 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ Volume = $n \times L^3 \times 0,19$ L : longueur moyenne des cristaux en $\mu\text{m}$ n : nombre de cristaux / mm <sup>3</sup>	hyperoxalurie majeure : Hyperoxalurie primaire, Hyperoxalurie entérique  Si hyperoxalurie primaire avec transplantation rénale = risque d'altération du greffon par cristaux
fréquence	$> 50\%$ des cristalluries ont des cristaux	risque majeur de récurrence de lithiase ( $> 90\%$ )

# Cristallurie d'oxalate de calcium

**Weddellite**  
(Oxalate de calcium dihydraté)



calcium-dépendante

## paramètre

## critère

## Signification

présence

octaèdres

sursaturation oxalo calcique sans  
signification clinique

faciès

dodécaèdres et hexagones

hypercalciurie franche (> 6 mmol/L)

quantité

Volume cristallin oxalo calcique >  
500  $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$

Volume =  $n \times L^3 \times Z$

L : longueur moyenne des cristaux en  $\mu\text{m}$

Z : facteur dépendant du faciès de la  
weddellite

Si hyperoxalurie primaire avec  
transplantation rénale = risque  
d'altération du greffon par cristaux

taille

n : nombre de cristaux /  $\text{mm}^3$   
Taille des cristaux > 35  $\mu\text{m}$

Hypercalciurie et hyperoxalurie  
entraînant un risque lithogène majeur

# Cristallurie d'acide urique

Acide urique dihydraté



Hyperacidité urinaire

**paramètre**

**critère**

**Signification**

présence

$\geq 0,1$  cristal /mm<sup>3</sup>

si pH urinaire  $< 5,3$  = acidité  
si pH urinaire  $\geq 5,3$  = uricurie

agrégats

$\geq 100\mu\text{m}$

déséquilibre entre inhibiteurs et promoteurs de cristallisation  
déficit en glycosaminoglycanes

Taux d'agrégation  $> 20\%$

=> risque majeur de récurrence

fréquence

$> 50\%$  des cristalluries ont des cristaux

risque majeur de récurrence ( $> 90\%$ )

## Cristallurie d'acide urique

**Acides uriques amorphes**



**Hyperuricurie**

**paramètre**

**critère**

**Signification**

présence

$\geq 0,1$  «cristal» /mm<sup>3</sup>

uricurie souvent  $> 3,5$  mmol/L

fréquence

$> 50\%$  des cristalluries ont des cristaux

chez le lithiasique, risque majeur de récurrence ( $> 90\%$ )

# Cristallurie de phosphates calciques

## Brushite

(phosphate acide de calcium dihydraté)



## Hypercalciurie

### paramètre

### critère

### Signification

présence

$\geq 0,1$  cristal /mm<sup>3</sup>

hypercalciurie + hyperphosphaturie  
+- hypocitraturie

nombre

$\geq 500$ /mm<sup>3</sup>

rechercher hyperparathyroïdie  
primaire

nucléation  
hétérogène

agrégats hétérogènes de brushite +  
weddellite

risque majeur de récurrence  
lithiasique

fréquence

> 50% des cristalluries ont des  
cristaux

risque majeur de lithiase ou de  
récurrence (> 90%)

## Cristallurie de struvite

<b>Struvite</b> (Phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté)	→	<u>Uréolyse</u>
paramètre	critère	Signification
présence	$\geq 0,1$ cristal /mm <sup>3</sup>	infection urinaire à germes uréasiques  si germe non uréasique identifié => autre germe à rechercher (uréasique)  chez le lithiasique, risque majeur de récidive (> 90%)

## Cristallurie d'urate acide d'ammonium anhydre

**Urate acide d'ammonium  
anhydre**



**Hyperuricurie**

paramètre	critère	Signification
présence	$\geq 0,1$ cristal /mm <sup>3</sup>	hyperuricurie + hyperammoniogénèse
pH	$< 7,0$	diarrhées + carence phosphorée
	$\geq 7,3$	infection à germes uréasiques
fréquence	$> 50\%$ des cristalluries ont des cristaux	risque majeur de lithiase ou de récurrence ( $> 90\%$ )

## CRISTALLURIES MEDICAMENTEUSES

PRELEVEMENT LORS DE LA PHASE  
AIGUE

+

Indiquer « recherche de  
médicaments »

+

Indication du(es) médicament(s)

# Médicaments cristallisant dans les urines

## Forme cristallisée

### Sulfamides

- Sulfadiazine (SD)
- Sulfaméthoxazole

N-acétylsulfadiazine (NASD)\*, SD\*  
N-acétylsulfaméthoxazole, HCl\*

### Quinolones

- Ciprofloxacin
- Norfloxacin

Ciprofloxacin, sel de Mg\*\*  
Norfloxacin, sel de Mg\*\*

### Aminopénicillines

- Amoxicilline
- Ampicilline

Amoxicilline trihydratée  
Ampicilline trihydratée

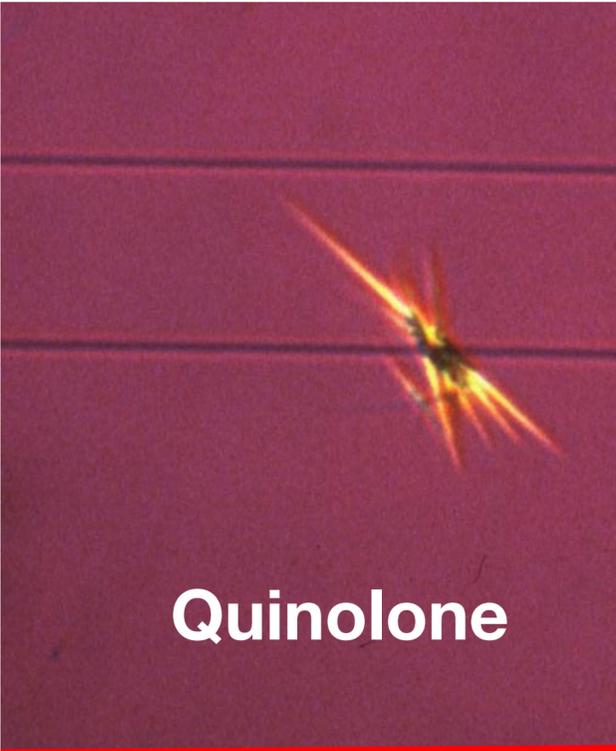
### Céphalosporines

- Ceftriaxone

Ceftriaxonate de calcium

### Vancomycine

\* En urines acides  
\*\* En urines neutres ou alcalines



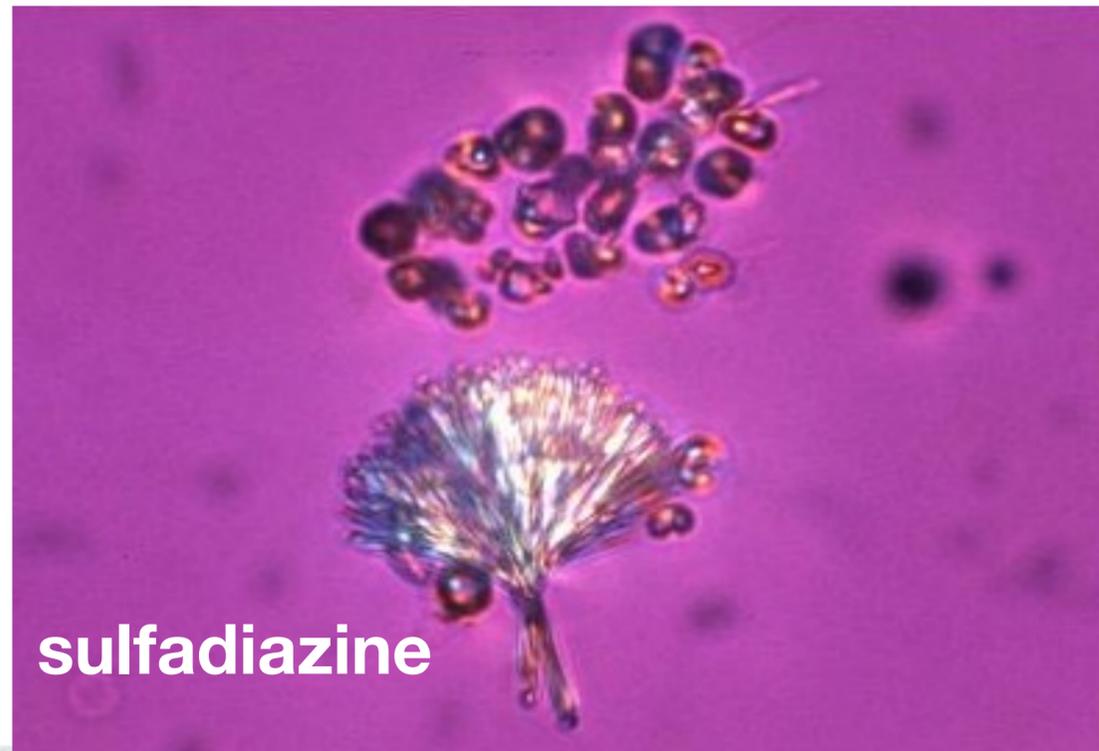
Quinolone



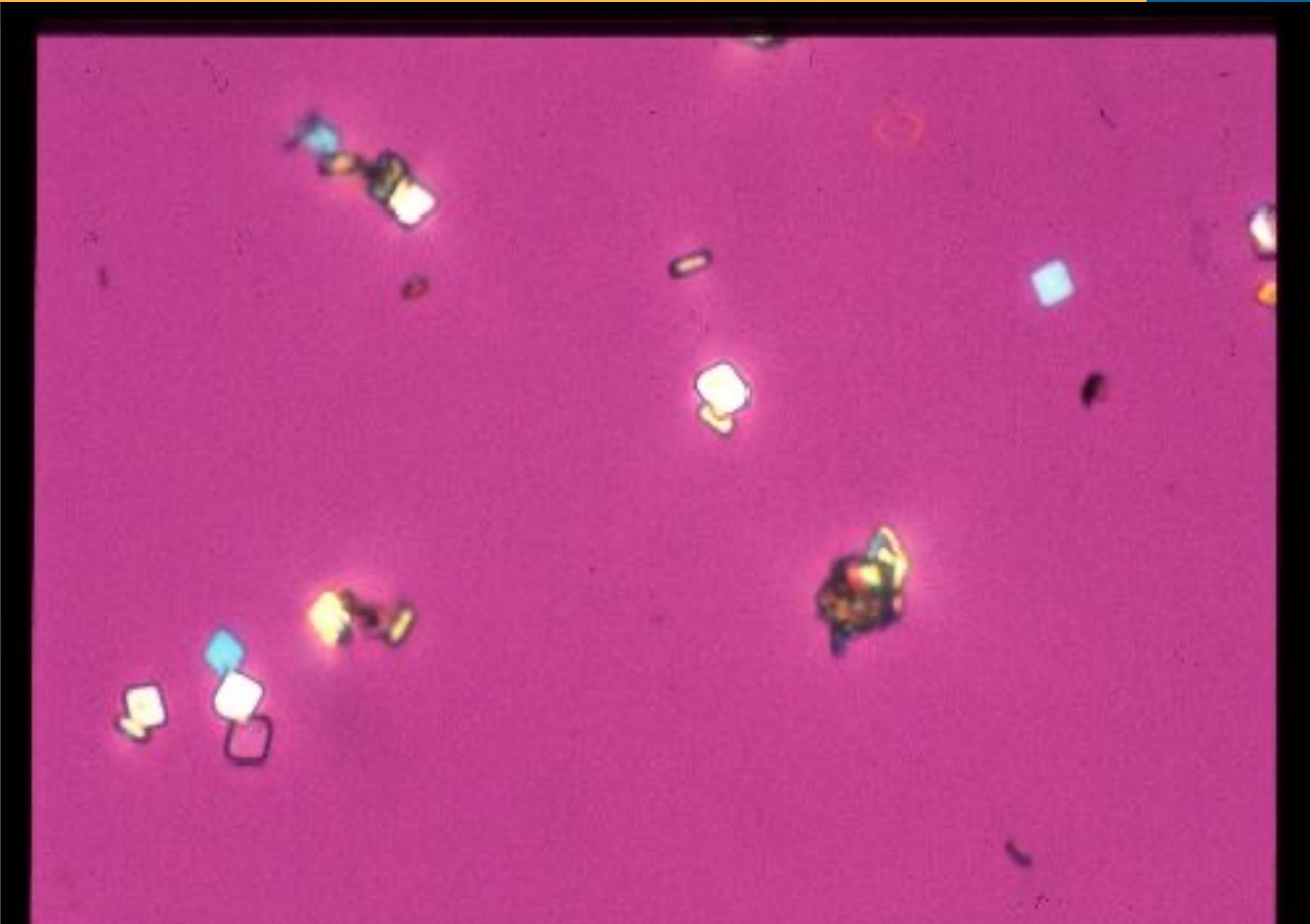
Aminopénicillines



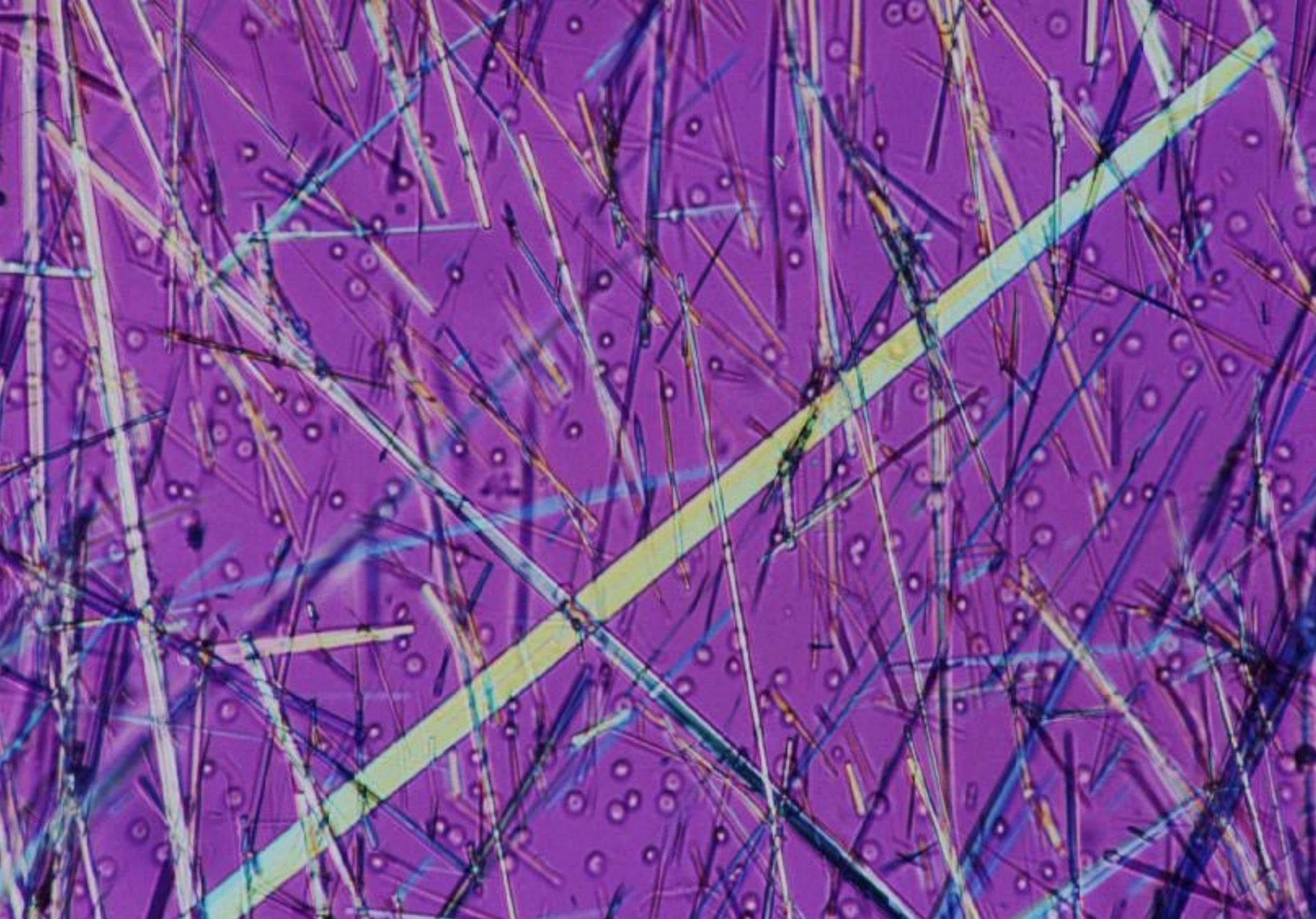
N-acétylés de sulfaméthoxazole,



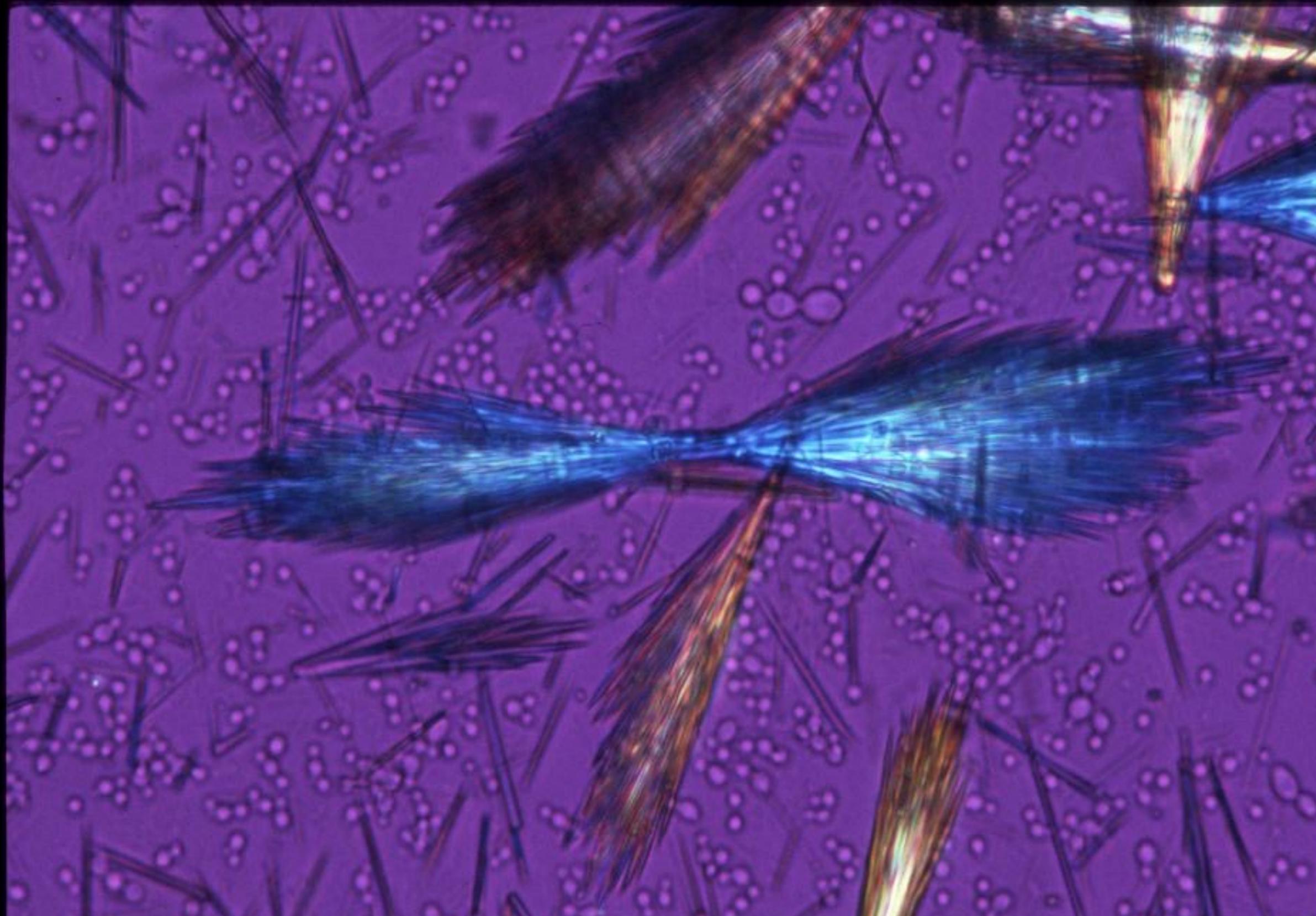
sulfadiazine



**CHLORHYDRATE DE N-ACÉTYLSULFAMÉTHOXAZOLE**



**ACICLOVIR**



## AMINOPÉNICILLINES

# Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin



Cyril Mousseaux<sup>1,2</sup>, Cédric Rafat<sup>1</sup>, Emmanuel Letavernier<sup>2,3</sup>, Vincent Frochoi<sup>1,2</sup>,  
Younes Kerroumi<sup>4</sup>, Valérie Zeller<sup>4</sup> and Yosu Luque<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France

<sup>2</sup>UMR\_S1155, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France; <sup>3</sup>Laboratoire des Lithiases, Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France; and <sup>4</sup>Centre de Référence des Infections-Ostéo-Articulaires Complexes, GH Diaconesses Croix Saint Simon, Paris, France

**Correspondence:** Cyril Mousseaux, Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France. E-mail: [mousseaux.cyril@gmail.com](mailto:mousseaux.cyril@gmail.com)

**Received 16 October 2020; revised 23 November 2020; accepted 30 November 2020; published online 13 December 2020**

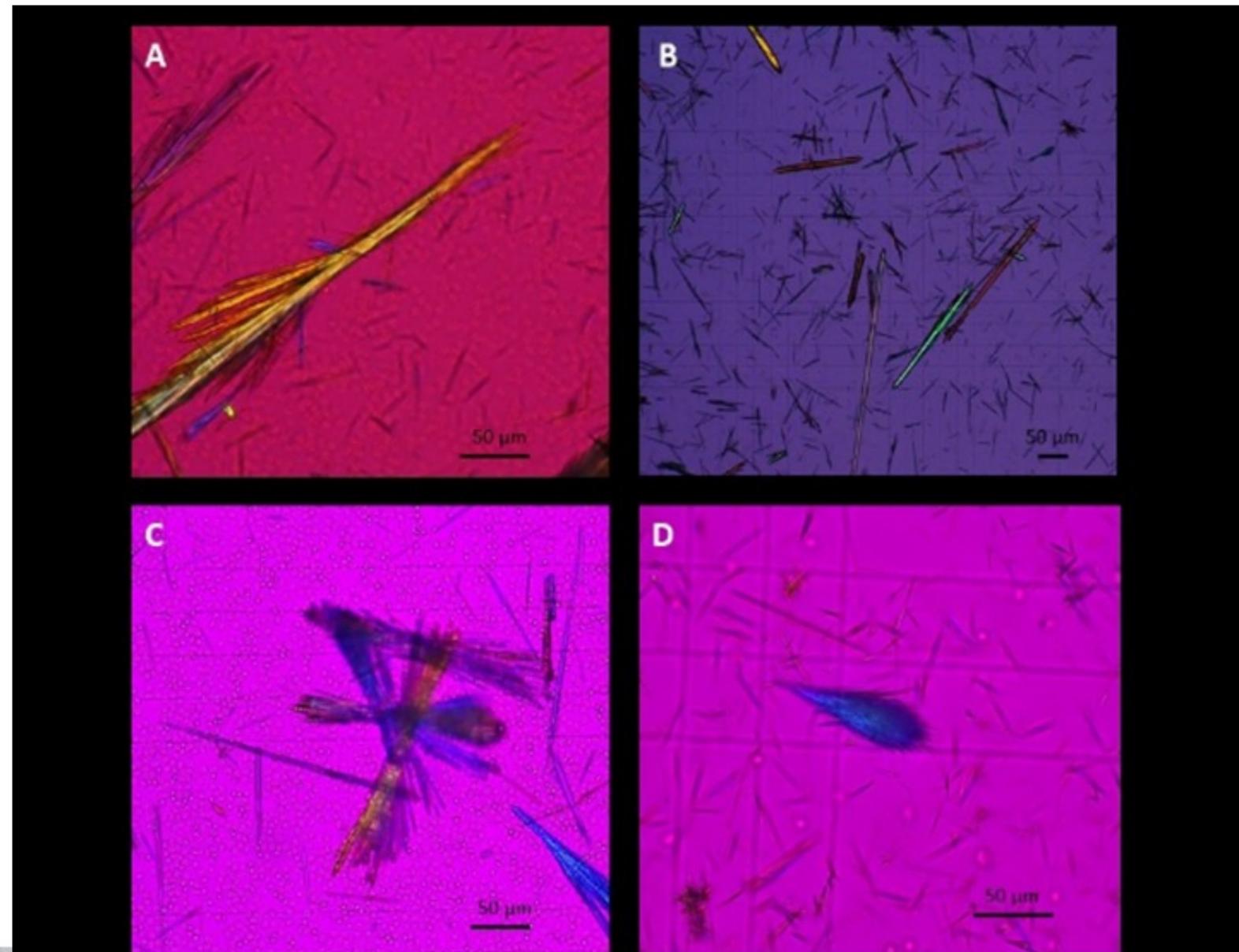
*Kidney Int Rep* (2021) **6**, 830–834; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.11.040>

© 2020 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

# Imputabilité des cristaux d'amoxicilline dans l'IRA

65 cristalluries « prospectives » chez 34 patients atteints d'endocardite infectieuse traités par amoxicilline

*Jamme M, Oliver L, Ternacle J, Lepeule R, Moussafeur A, Haymann JP, San S, Fiore A, Mongardon N, Daudon M, Lim P, Letavernier E. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2021 Apr 12:gfab074. doi: 10.1093/ndt/gfab074.*



**Table 1. Time-dependent survival competing risk analysis of AKI**

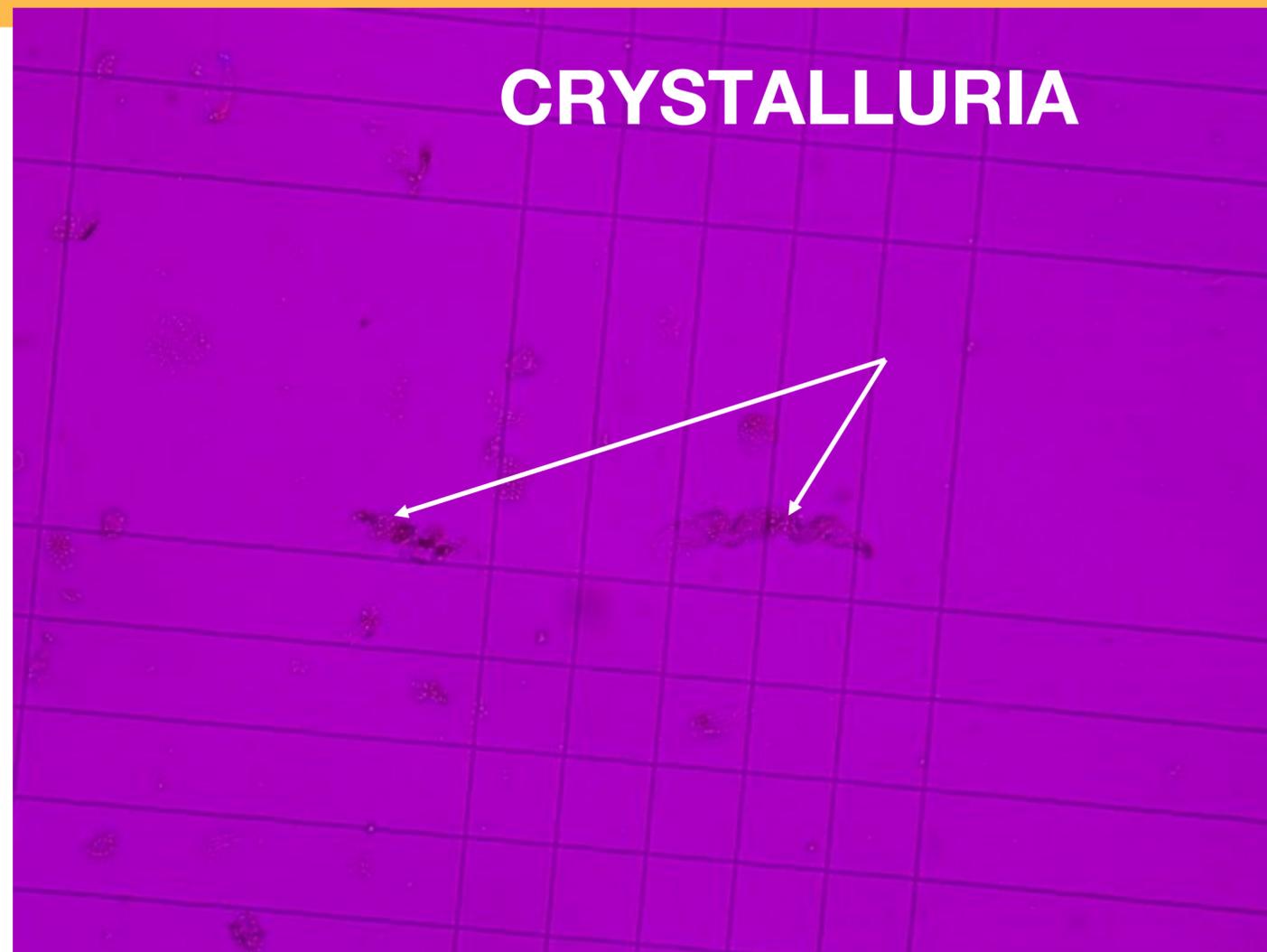
	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	CSH	95%CI	P	CSH	95%CI	P
Age > 70 years	0.75	0.26-2.17	0.59			
Male gender	0.85	0.28-2.53	0.76			
BMI (+1 kg/m <sup>2</sup> )	0.98	0.87-1.10	0.72			
History of valvulopathy	1.10	0.24-4.93	0.90			
History of arterial hypertension	0.67	0.23-1.93	0.46			
History of mellitus diabetes	0.62	0.14-2.75	0.52			
History of CKD	0.57	0.10-4.36	0.58			
History of solid cancer	0.72	0.16-3.34	0.70			
Septic shock at admission	8.94	1.59-50.17	0.01	13.29	2.25-78.60	0.004
Congestive signs at admission	0.38	0.10-1.66	0.19			
Fever	1.26	0.35-4.54	0.72			
Native valve IE	1.25	0.44-3.57	0.68			
Positive documentation	0.96	0.32-2.87	0.94			
Staphylococcus. aureus	1.34	0.17-10.33	0.78			
Streptococcus group	2.93	0.97-8.88	0.05			
Definite IE	1.16	0.36-3.70	0.80			
Possible IE	1.13	0.25-5.05	0.87			
WBC at admission (+1G/L)	1.01	0.92-1.11	0.86			
Hemoglobin at admission (+1g/dL)	0.92	0.68-1.25	0.59			
Platelets at admission (+10G/L)	1.02	0.95-1.10	0.55			
SCr at admission (+10µmol/L)	0.96	0.80-1.15	0.61			
AST at admission (+10UI/L)	1.18	1.07-1.32	0.001			
ALT at admission (+10UI/L)	1.14	1.04-1.24	0.002			
1 <sup>st</sup> line Amoxicillin (+1g per day)	0.98	0.78-1.24	0.89			
1 <sup>st</sup> line Gentamycin	0.63	0.14-2.79	0.54			
1 <sup>st</sup> line Vancomycin	6.31	1.72-23.17	0.005	5.49	1.07-28.22	0.04
Positive AAC*	3.38	1.05-10.97	0.04	7.44	1.83-30.25	0.005
Surgery*	2.21	0.79-6.14	0.12			

CSH, cause-specific hazard ; CI, confidence interval ; BMI, body mass index ; CKD, chronic kidney disease ; IE, infective endocarditis ; WBC, white blood cells ; SCr, serum creatinine ; AAC, antibiotic associated crystals in urine

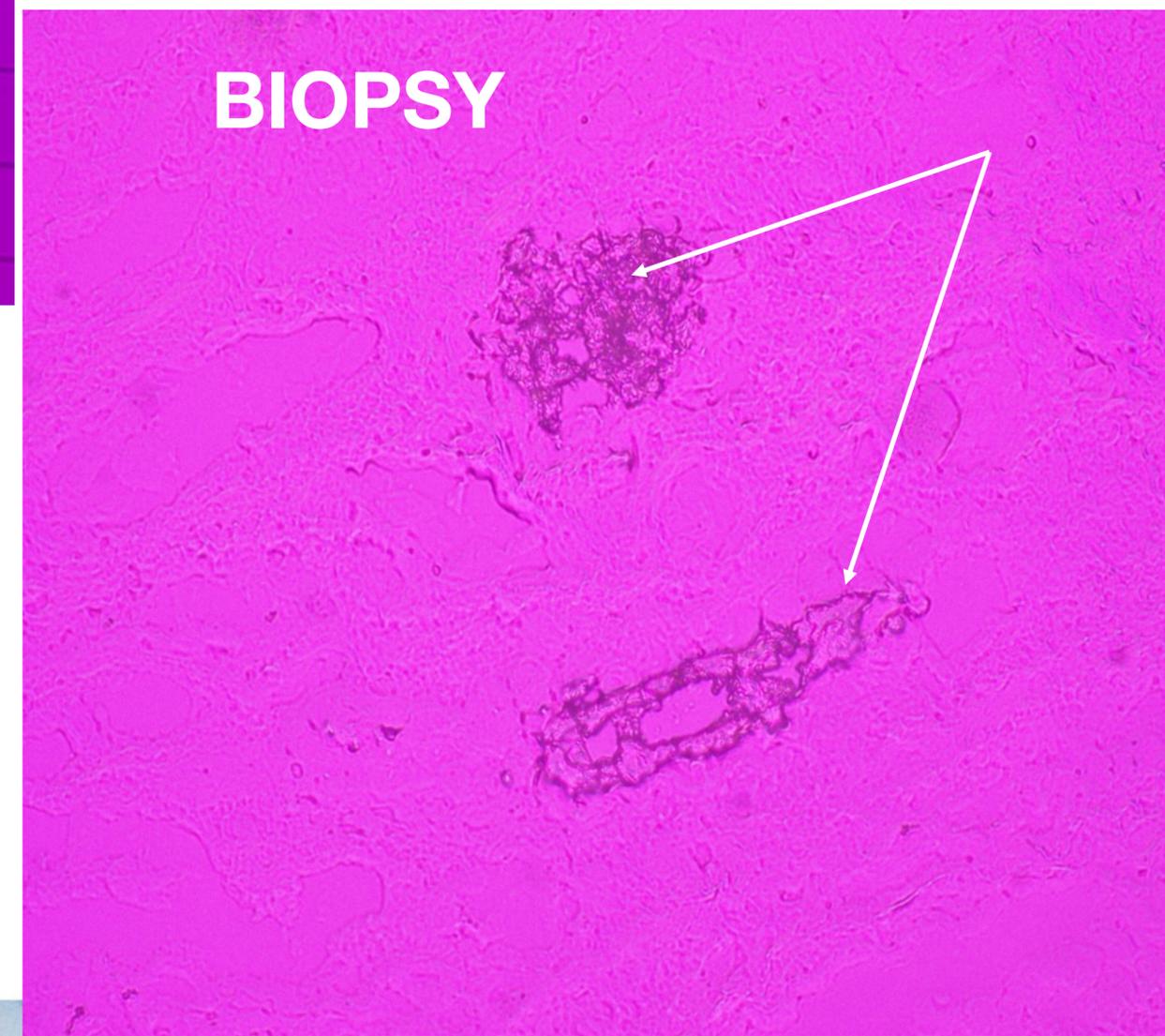
Initial multivariate model before stepwise variable selection included following covariates : Septic shock at admission, Streptococcus group, SCr at admission, 1st line Vancomycin, AST at admission, Positive AAC and surgery

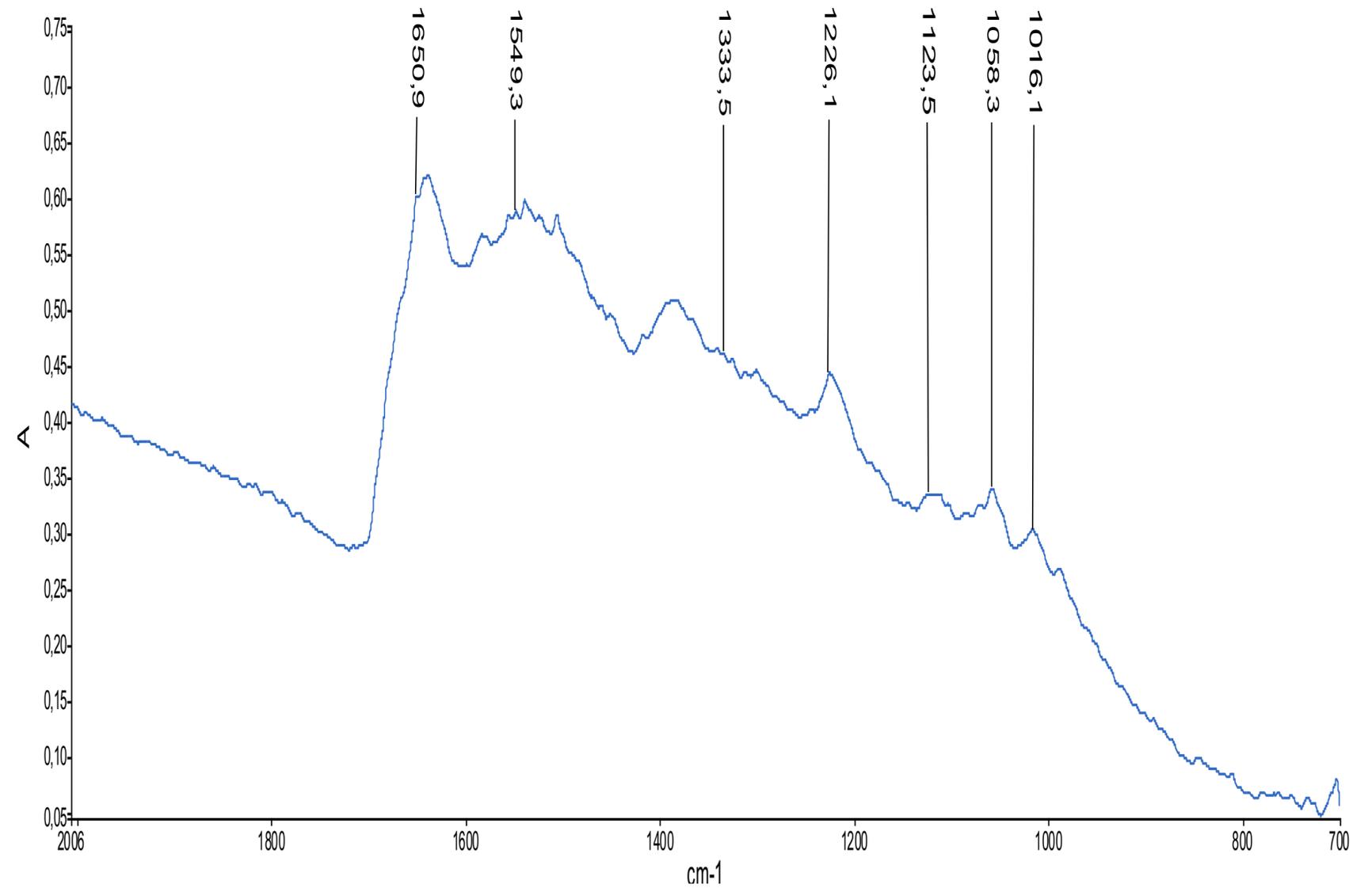
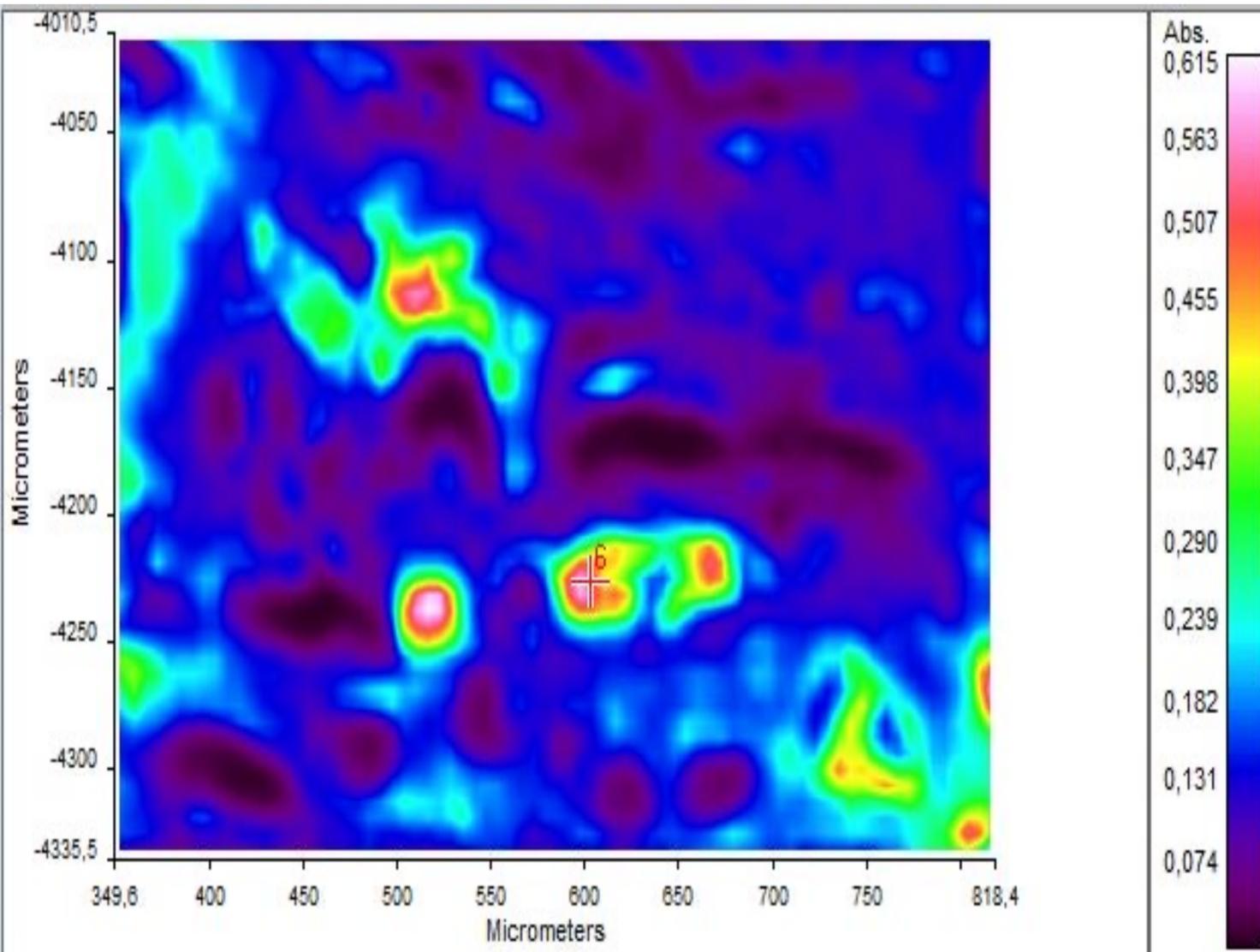
\* These variables had been analyzed as time-dependent covariates

# CRYSTALLURIA



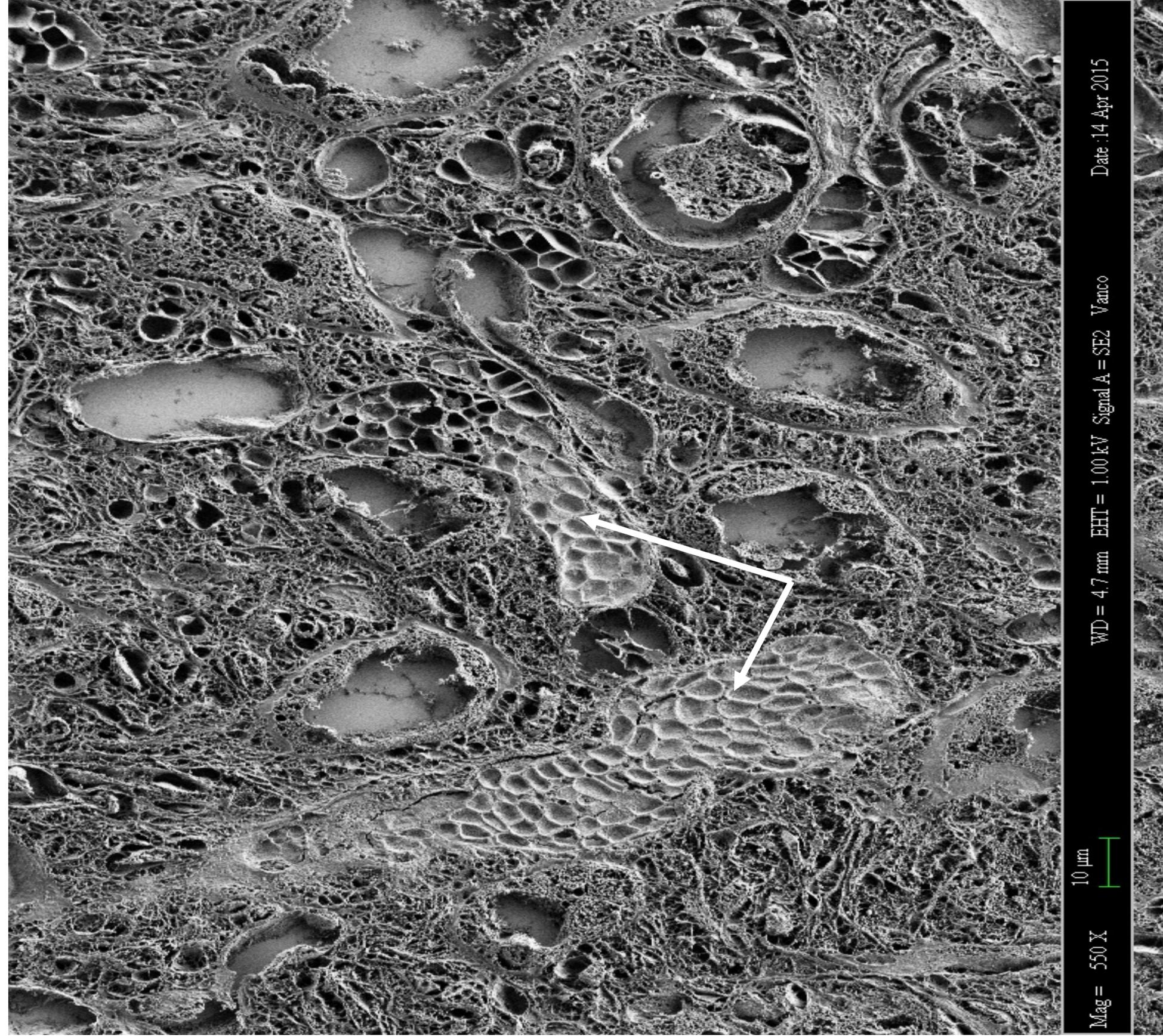
# BIOPSY





## Vancomycin spectrum in biopsy

## Les cristalluries: Les enjeux et pièges



## Vancomycin-Associated Cast Nephropathy.

Luque Y, Louis K, Jouanneau C, Placier S, Esteve E, Bazin D, Rondeau E, Letavernier E, Wolfrohm A, Gosset C, Boueilh A, Burbach M, Frère P, Verpont MC, Vandermeersch S, Langui D, Daudon M, Frochot V, Mesnard L.

J Am Soc Nephrol. 2017 Jun;28(6):1723-1728. doi: 10.1681/ASN.2016080867. Epub 2017 Jan 12.

### **ABSTRACT**

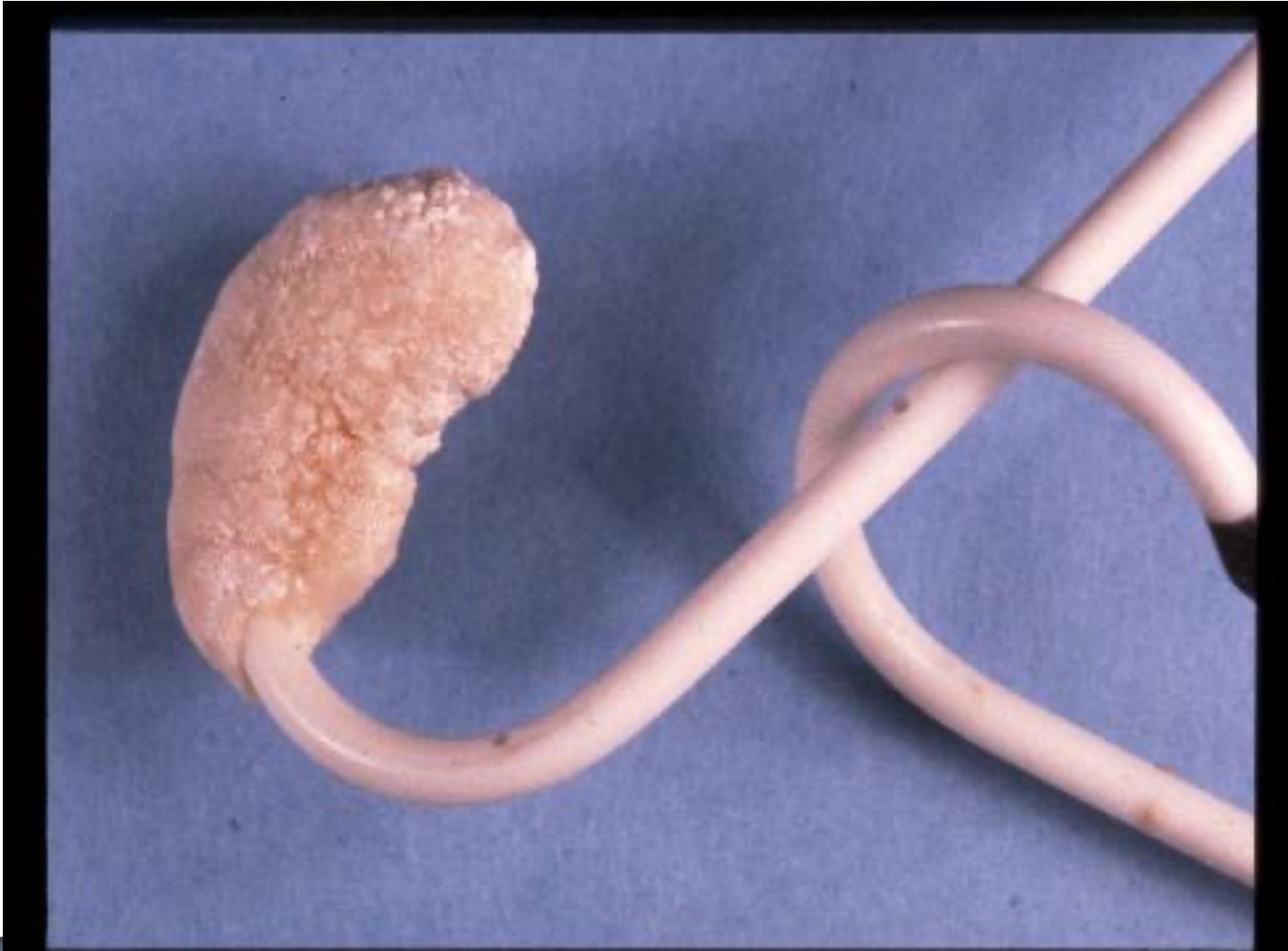
Vancomycin is a widely prescribed antibiotic, but the exact nature of vancomycin-associated nephrotoxicity is unclear, in particular when considering the frequent coadministration of aminoglycosides. We describe here the initial case of a 56-year-old woman with normal renal function developing unexplained ARF without hypovolemia after administration of vancomycin without coadministration of aminoglycosides. Studying the patient's renal biopsy specimen, we ascertained that obstructive tubular casts composed of noncrystal nanospheric vancomycin aggregates entangled with uromodulin explained the vancomycin-associated ARF. We developed in parallel a new immunohistologic staining technique to detect vancomycin in renal tissue and confirmed retrospectively that deleterious vancomycin-associated casts existed in eight additional patients with acute tubular necrosis in the absence of hypovolemia. Concomitant high vancomycin trough plasma levels had been observed in each patient. We also reproduced experimentally the toxic and obstructive nature of vancomycin-associated cast nephropathy in mice, which we detected using different *in vivo* imaging techniques. In conclusion, the interaction of uromodulin with nanospheric vancomycin aggregates represents a new mode of tubular cast formation, revealing the hitherto unsuspected mechanism of vancomycin-associated renal injury.

# FACTEURS DE RISQUE GÉNÉRAUX DES LITHIASES MÉDICAMENTEUSES

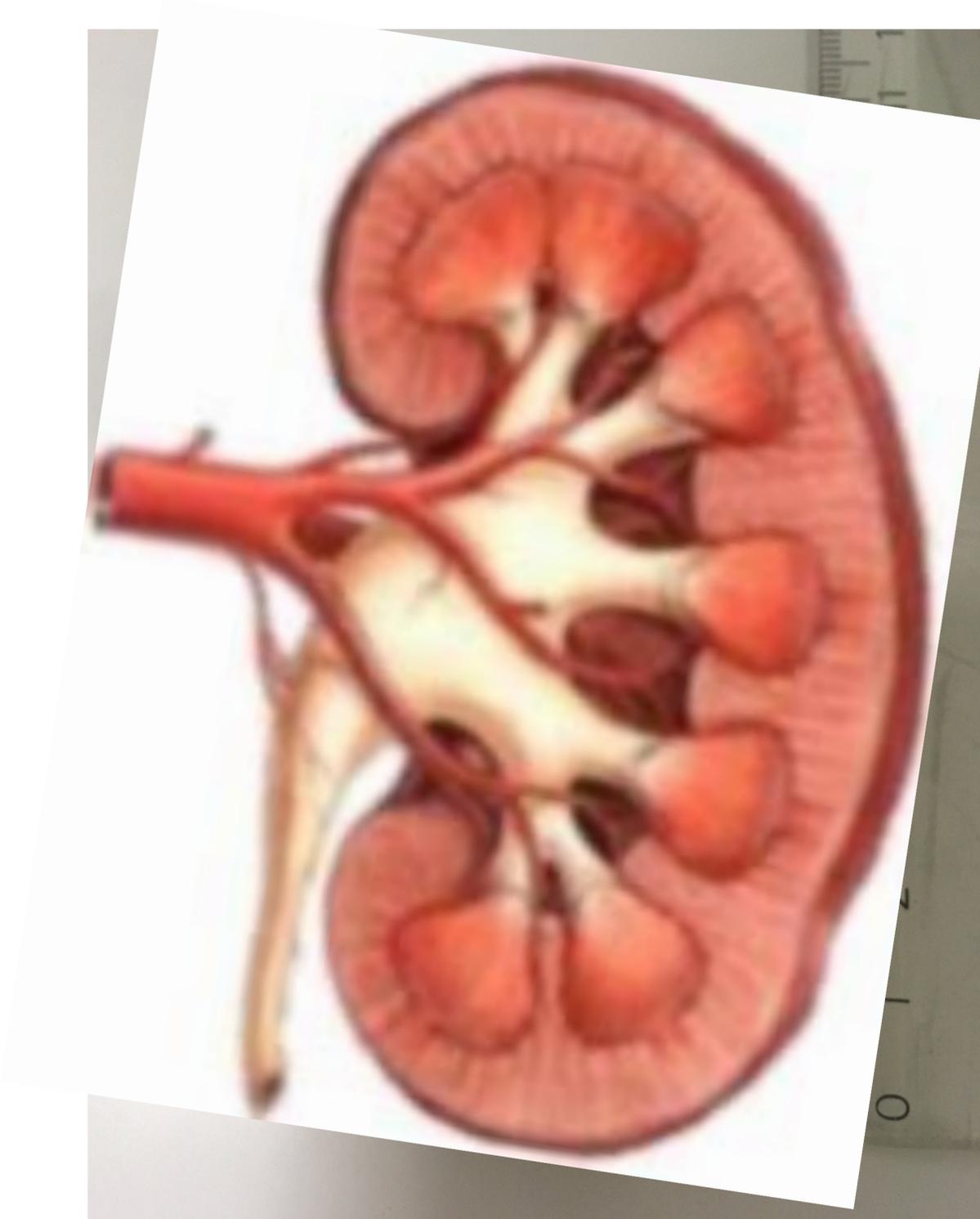
- LIÉS AU PATIENT
  - Diurèse insuffisante
  - Antécédents lithiasiques
  - Calculs préexistants in situ
  - Anomalies métaboliques lithogènes
  - Stase urinaire
  - pH urinaire
- LIÉS AU MÉDICAMENT
  - Posologie élevée
  - Excrétion urinaire élevée
  - Faible solubilité du produit
  - Traitement au long cours sans surveillance
  - Taille et forme des cristaux













- La cristallurie renseigne le clinicien sur de multiples aspects du déséquilibre urinaire dans les pathologies cristallogènes
- Son étude permet:
  - le diagnostic de maladies rares ou peu fréquentes (cystinurie, déficit en APRT, etc),
  - la détection de certaines anomalies biochimiques sans dosage spécifique (oxalate, inhibiteurs)
  - la détection précoce d'un risque de récurrence lithiasique, offrant la possibilité de réajuster le régime ou le traitement avant la récurrence clinique
- L'étude de la cristallurie devrait donc faire partie de tout bilan à visée diagnostique ou de surveillance du patient lithiasique (inscrite à la NABM: B40)

# Remerciements

Explorations fonctionnelles multidisciplinaires

Michel Daudon  
Jean-Philippe Haymann  
Emmanuel Letavernier  
Rémi Chieze

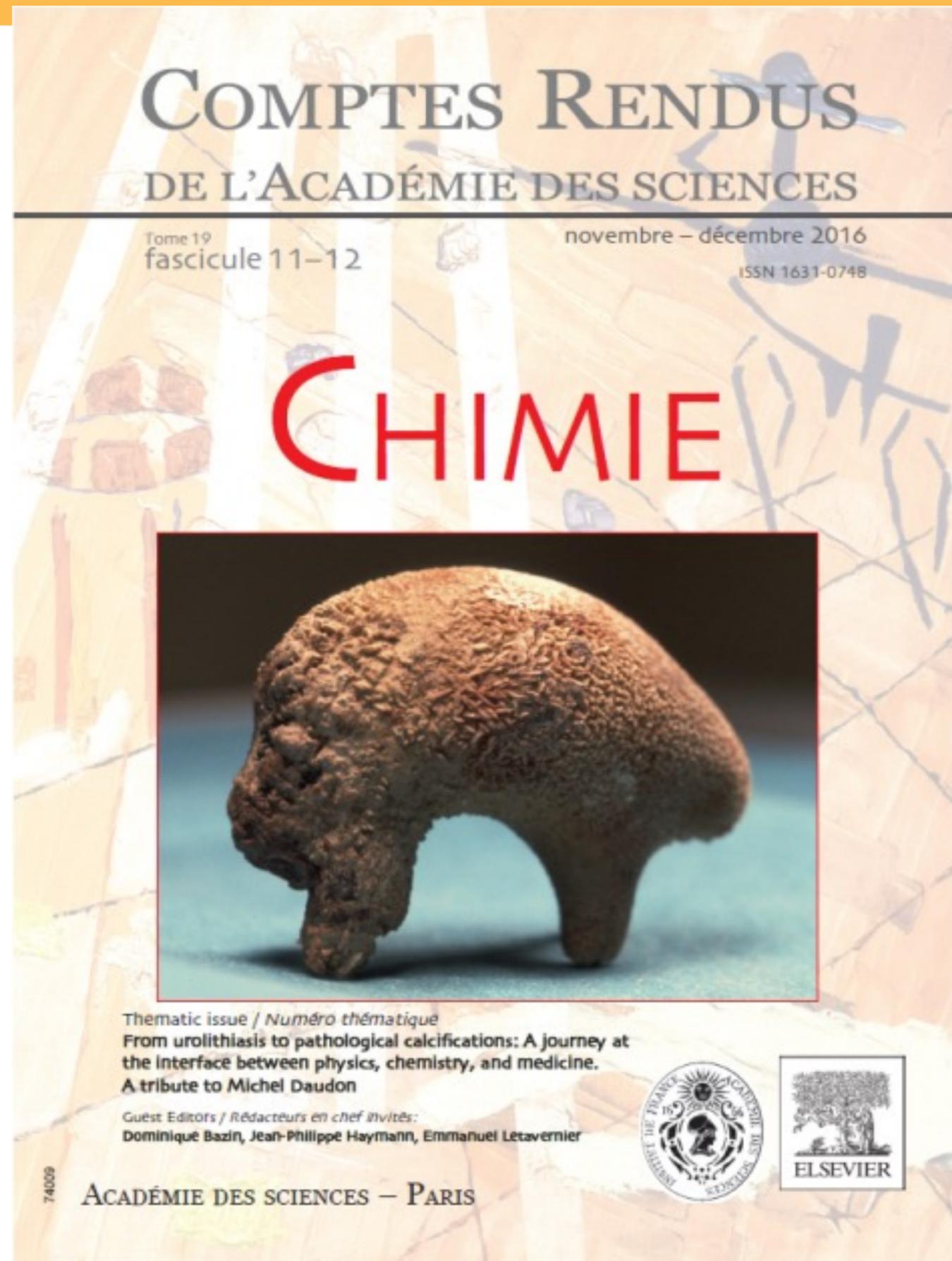
Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale

Yosu Luque  
Laurent Mesnard  
Matthieu Jamme  
Cédric Rafat

Laboratoire de Physique des Solides, U. Paris Sud  
Dominique Bazin

L'ensemble des organisateurs du congrès

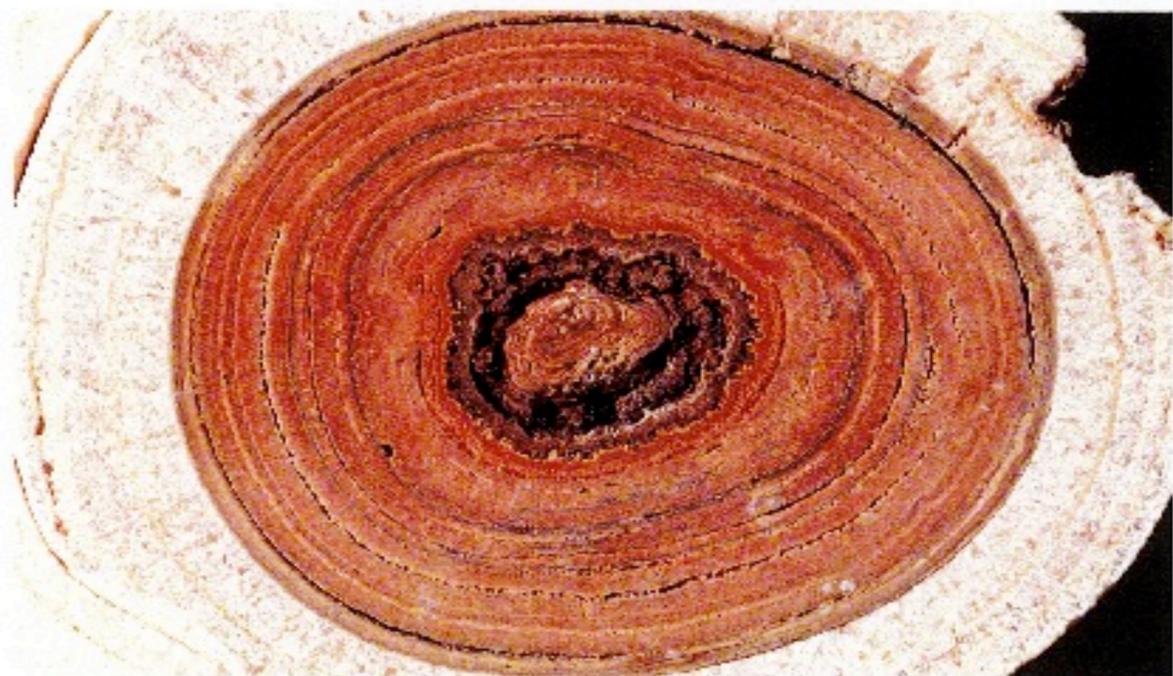




# COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

1178-1543 (electronic)

## Chimie



Volume 25, n° S1, 2022

### Special issue / Numéro thématique

Microcrystalline pathologies: Clinical issues and nanochemistry /  
*Pathologies microcristallines : questions cliniques et nanochimie*

### Guest editors / Rédacteurs en chef invités

Dominique Bazin, Michel Daudon, Vincent Frochet,  
Emmanuel Letavernier, Jean-Philippe Haymann

Académie des sciences — Paris



Comptes Rendus  
Chimie

2022, Vol. 25, Special Issue S1, p. 1-6  
<https://doi.org/10.5902/crchim.207>



BIO MED 2024  
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

Microcrystalline pathologies: Clinical issues and nanochemistry / *Pathologies microcristallines : questions cliniques et nanochimie*

Guest editors

Rédacteurs invités



Jean-Philippe Haymann, Dominique Bazin, Michel Daudon, Emmanuel Letavernier, Vincent Frochet

**Jean-Philippe Haymann**, MD, PhD, is a nephrologist, full professor of physiology at Sorbonne University (Paris, France) and currently runs the metabolic and stone centre department of Tenon Hospital (AP-HP, Paris).

*Jean-Philippe Haymann, néphrologue, professeur de physiologie à Sorbonne Université est actuellement chef du Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires de l'Hôpital Tenon (AP-HP, Paris).*

**Dominique Bazin** Research Director at the CNRS Institute of Physical Chemistry in Orsay (Île-de-France), studied solid state physics at the Université Paris XI, Orsay, where he obtained his 3<sup>ème</sup> Cycle thesis in 1985 on the characterization of nanometer scale metallic clusters. He was appointed CNRS researcher in 1985 in the solid state physics group at LURE (Laboratoire pour l'Utilisation du Rayonnement Electromagnétique) to develop in situ X-ray absorption spectroscopy (XAS) characterization of supported nanometer scale metallic clusters used in various industrial processes such as reforming, Fischer-Tropsch synthesis or automotive afterburning. In 1991, he undertook a postdoctoral fellowship in Professor Dale Sayers' group in Raleigh at NCSU (North Carolina State University) for 14 months to develop AWAXS (Anomalous Wide Angle X-ray Scattering) data analysis. He was appointed director at CNRS in 2001, and in 2004 moved to LPS (Laboratoire de

ISSN (electronic) : 1178-1543

<https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/chimie/>

# CAS CLINIQUES



- Octobre 2006: Monsieur Gilbert W, 52 ans**
- **1<sup>er</sup> calcul expulsé à 31 ans, recueilli, non analysé**
  - **récidive à 36 ans => calcul faiblement radio-opaque => lithotritie extracorporelle => succès  
=> cure de diurèse 2 L/j**
  - **2<sup>ème</sup> récurrence à 42 ans => calcul peu radio-opaque => urétéroscopie => calcul extrait, non analysé**  
**Bilan limité: calcémie = 2,48 mmol/L**  
**créatininémie = 97 mmol/L**  
**=>Recommandation: cure de diurèse alcaline (1L de Vichy + 1L eau plate)**
  - **Evolution: expulsion spontanée 1 calcul à 46 ans, puis 2 calculs à 48 ans**

## **Vos conclusions? Hypothèses sur la nature des calculs?**

**Calcul faiblement radio-opaque donc en faveur d'un calcul d'acide urique d'où alcalinisation des urines. Mais il existe de nombreuses autres espèces qui sont faiblement radio-opaques et apparition des premiers calculs jeune => maladie génétique ?.**

**Que proposez-vous pour aller plus loin?**

**Analyse des calculs et/ou cristallurie**

Octobre 2006: Monsieur Gilbert W, 52 ans

- 2004: Nouvelle colique néphrétique gauche à 50 ans => abdomen sans préparation: pas de calcul visible  
=> Echographie: 2 images de 4-5 mm calices inférieurs gauches + dilatation des cavités excrétrices sur obstacle du bas-uretère gauche =>  
calcul traité par lithotritie extracorporelle => succès

=> Bilan biologique:

	Sang	Urines de 24h
Ca	2,46 mmol/l	3,4 mmol/j
AcUr	460 µmol/l	4,8 mmol/j
Créat	115 µmol/l	13,5 mmol/j
Volume		1,6 L
pH		6,7

Poids du sujet: 79 kg pour 1,71 m => BMI = 27

Vos conclusions?

Hypothèses sur la nature des calculs?

**Malgré alcalinisation suffisante pour de l'acide urique => récurrence (autre espèce cristalline ?)**

**Peut-être augmenter la diurèse à 2 litres ?**

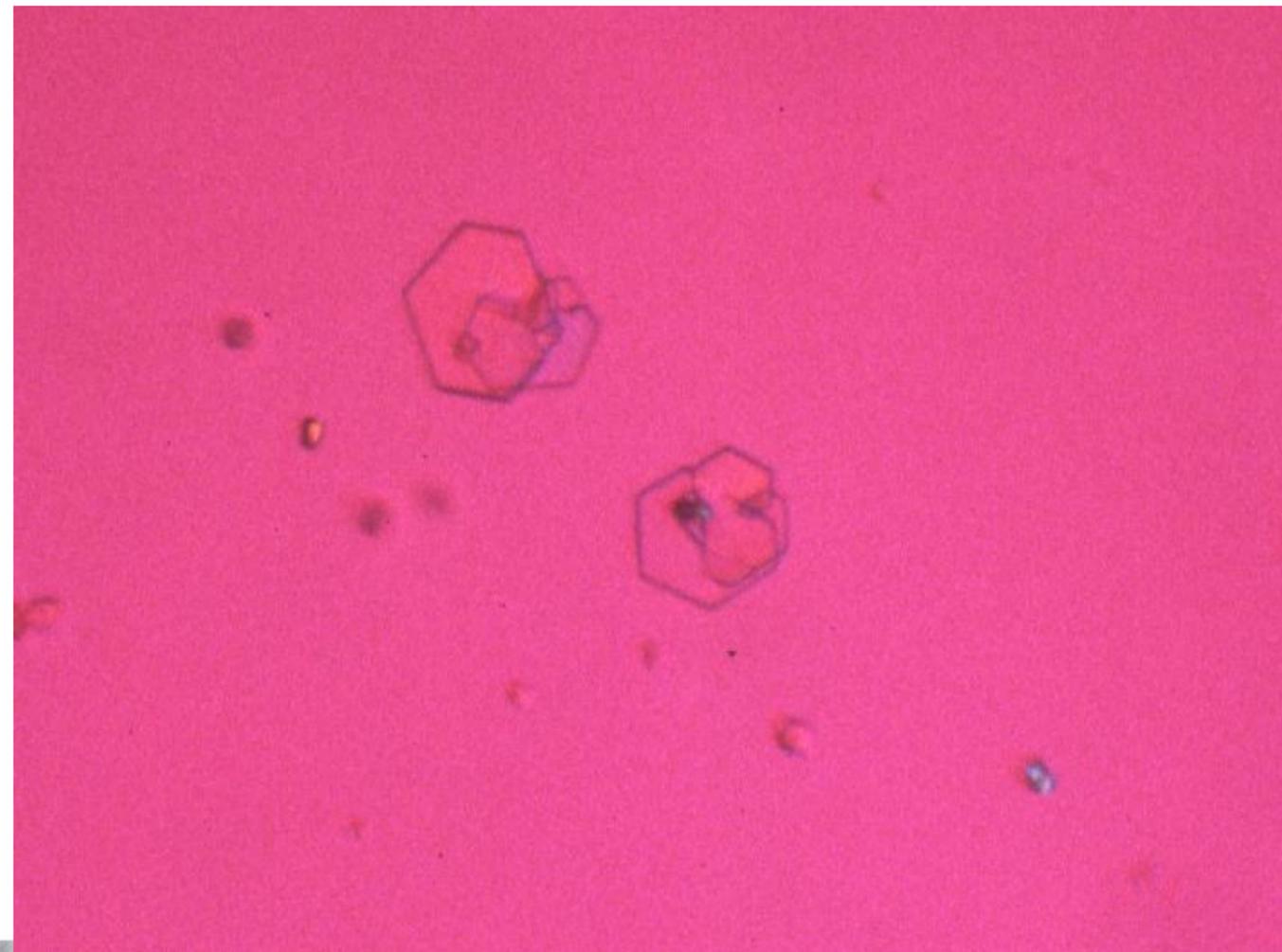
Que proposez-vous pour aller plus loin?

**Analyse des calculs et/ou cristallurie**



Octobre 2006: Monsieur Gilbert W, 52 ans

- Nouvelle colique néphrétique => Scanner = 3 calculs rein gauche + atrophie rein droit + 1 calcul du bas uretère gauche => extrait par urétéroscopie (calcul donné au malade)
- Patient confié au néphrologue => demande de cristallurie sur la 1<sup>ère</sup> urine du réveil



Quels sont ces cristaux?

**pH 6,8**

**Cystine**

Octobre 2006: Monsieur Gilbert W, 52 ans

- => analyse morpho-constitutionnelle du dernier calcul  
demandée: Composition?  
= Cystine pure

**Diagnostic?**

**= cystinurie congénitale**

- Bilan sanguin: acide urique 340  $\mu\text{mol/L}$   
Créatinémie 130  $\mu\text{mol/L}$

Que proposez-vous pour la prise en charge de ce patient?

Traitement des cystinuriques = diurèse à 3 litres / 24h + alcalinisation des urines pH > 7 (car cystine « soluble » quand pH > 7 ( par citrate de potassium et/ou bicarbonates ) + voir prise de médicaments si nécessaire (TROLOVOL, ACADIONE, ...) + éviter les apports d'acides aminés soufrés (viandes, poissons, OEUFS).

Surveillance par des cristalluries avec pH et calcul du volume cristallin en cystine donnant le risque de récurrence ( $V_{cyst} = 0,65 \times n \times D^2$ , n=nb cristaux, D=diamètre moyen des cristaux, risque si > 3000  $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ )

Quelles leçons tirez-vous de ce dossier?

Analyse morpho-constitutionnelle des calculs et les cristalluries sont indispensables