

Les néphropathies cristallines aiguës

le piège de cristal

Emmanuel Letavernier

Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires

Hôpital Tenon, Paris

Néphropathies cristallines aiguës

Précipitation intratubulaire de cristaux responsable d'une insuffisance rénale aiguë (obstacle, inflammation ?)

1. Syndrome de lyse tumorale (acide urique ou phosphate de calcium)

2. Révélation aiguë de maladies cristallogènes métaboliques

3. Cristalluries médicamenteuses et toxiques +++

(Sepsis: acide urique ?)

Outils diagnostiques

Y penser quand: Insuffisance rénale aigüe ou rapidement progressive inexpliquée et médicament potentiellement impliqué



Outils diagnostiques:

- Cristallurie (en urgence +++)
- Analyse infrarouge de cristaux (isolés sur filtre ou culot)
- Biopsie + Spectrophotométrie infrarouge sur tissu

Cristallurie

PRELEVEMENT LORS DE LA PHASE AIGUE

1. Choix du prélèvement

Urine fraîche , en cas d'anurie, première urine de reprise de diurèse

2. Conservation (sans conservateurs)

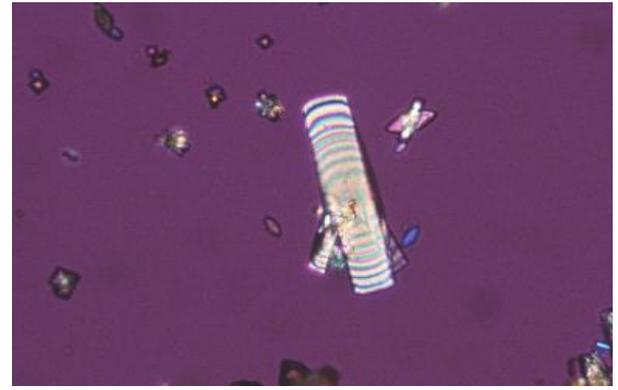
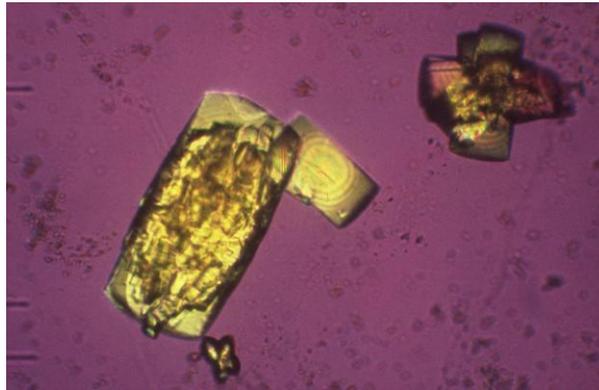
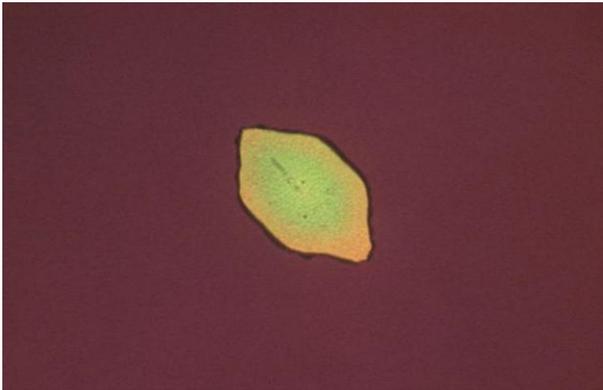
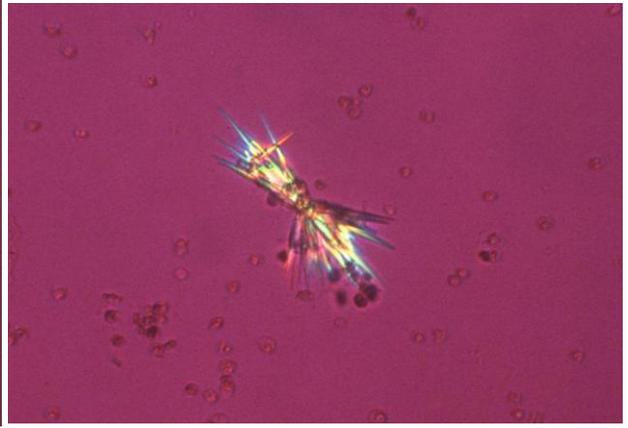
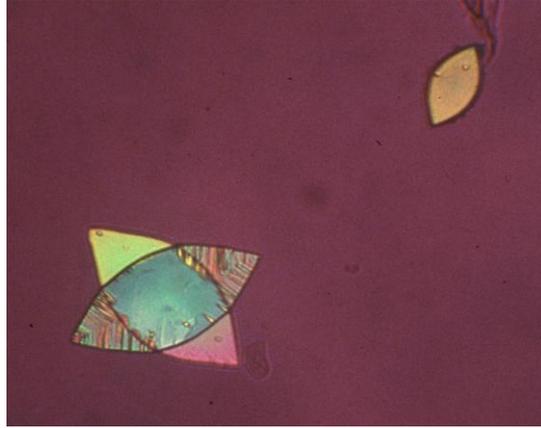
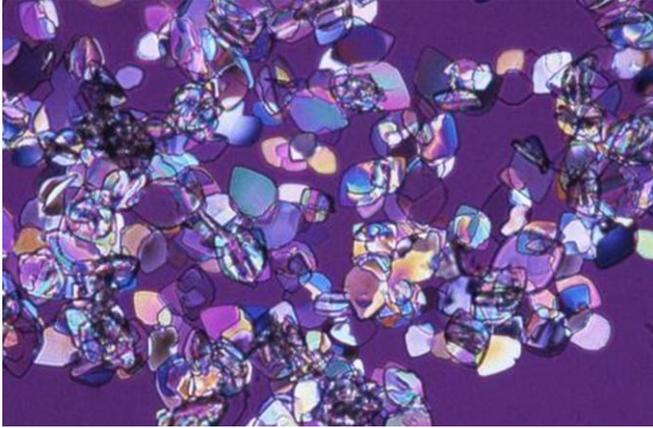
- idéale : aucune (analyse immédiate: émission de l'urine au laboratoire)
- satisfaisante : moins de 3 heures à température ambiante
- Conservation à + 4°C si nécessaire (week-end) en cas de suspicion de néphropathie médicamenteuse

Préciser la recherche de médicaments sur la demande +++

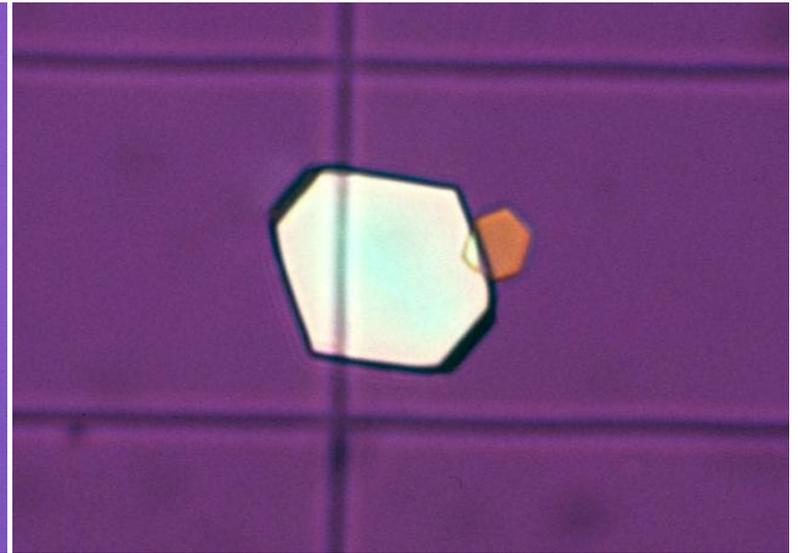
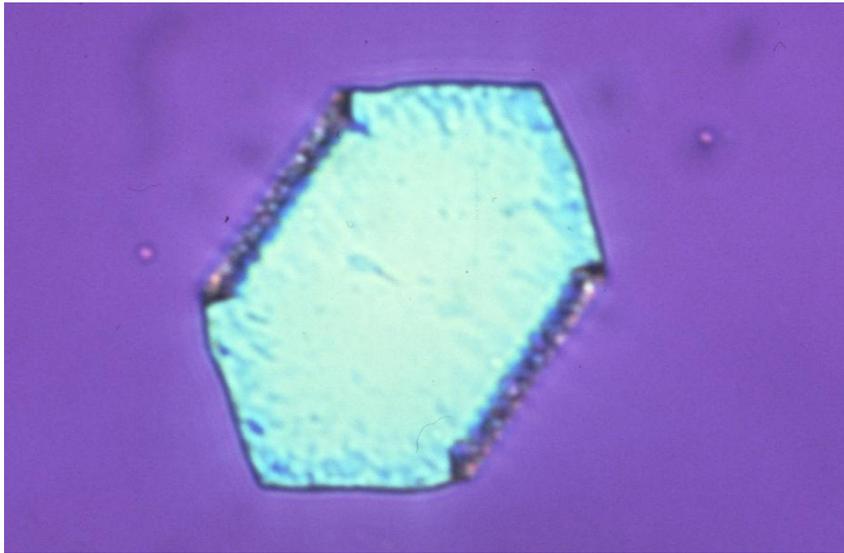
1. Syndrome de lyse et cristaux

- Acide urique (si pH acide) ou urates (prévenu par la rasburicase)
- Phosphate de calcium (amorphes: PACC) surtout si pH urinaire alcalin
- Rôle exact des cristaux ?

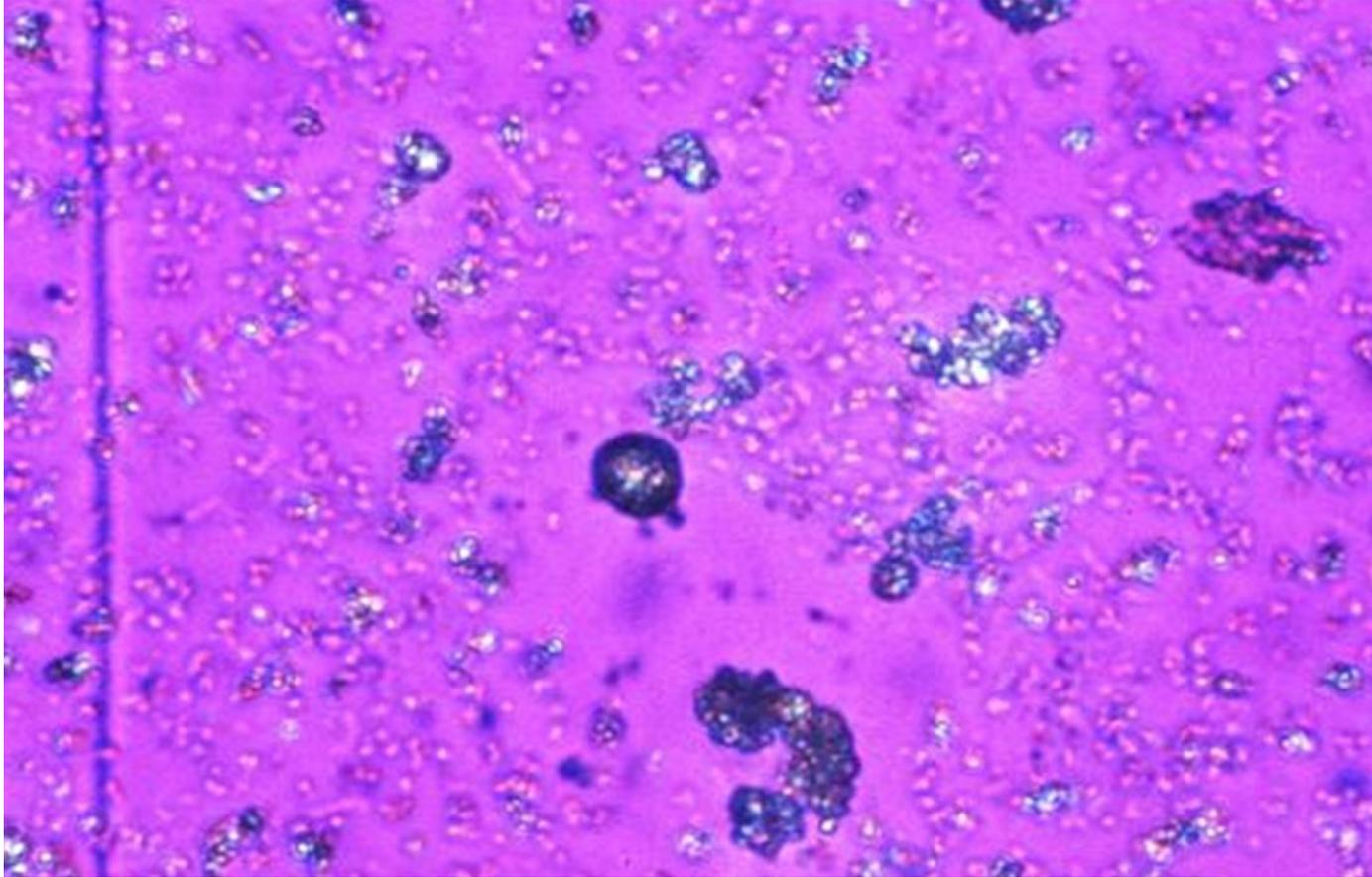
Acide urique dihydraté (pH acide)



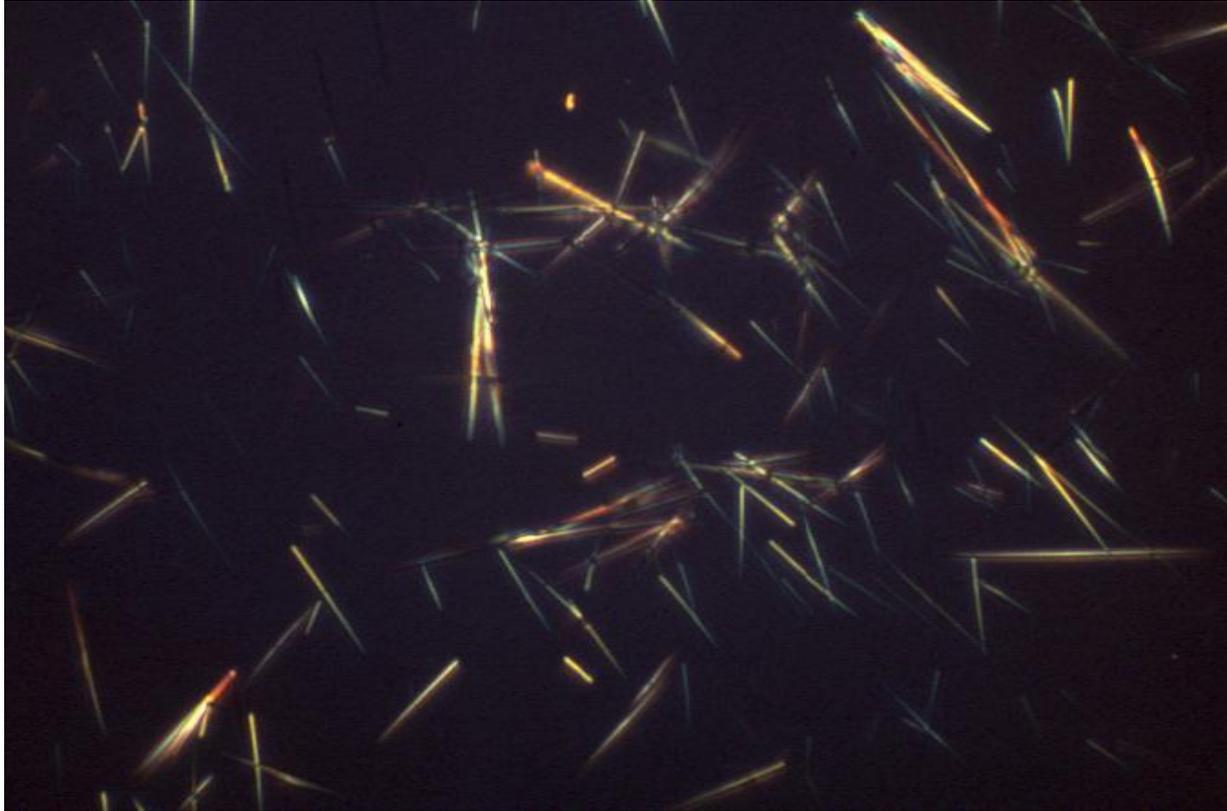
Acide urique monohydraté et anhydre (pH acide)



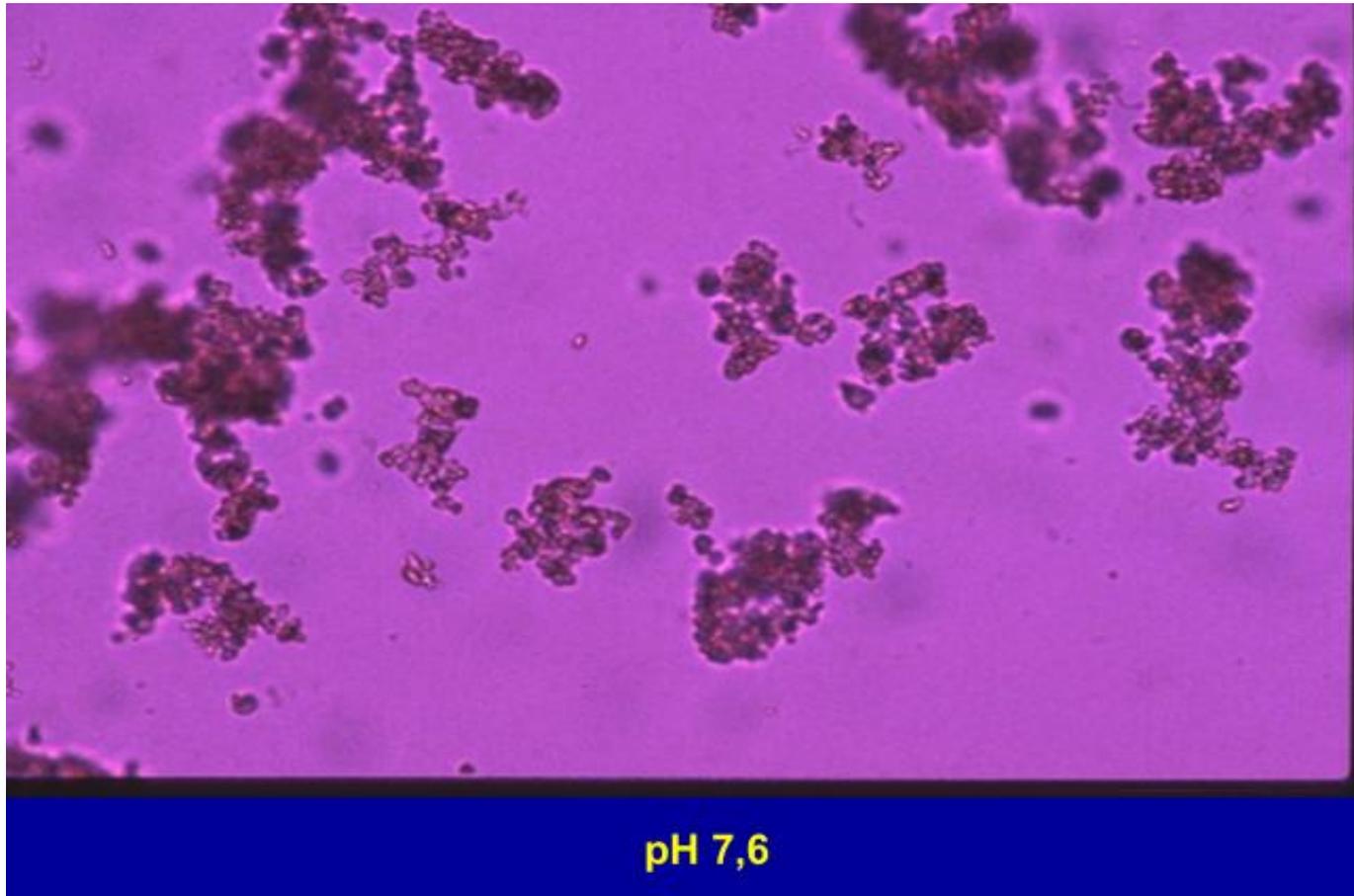
Acide urique amorphe (pH intermédiaire et uraturie élevée)



Urate de sodium (uraturie élevée et pH neutre ou alcalin)



Phosphates de calcium amorphe (pH alcalin)

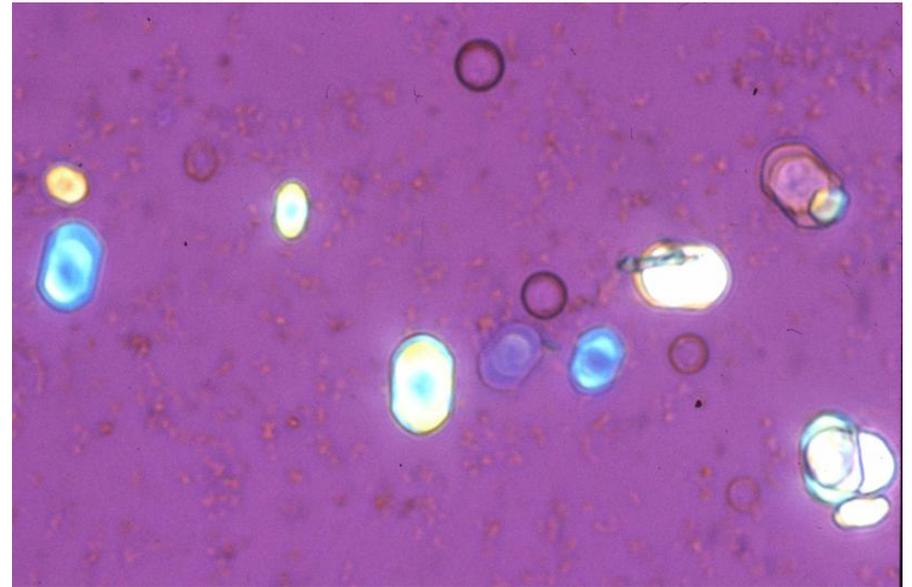
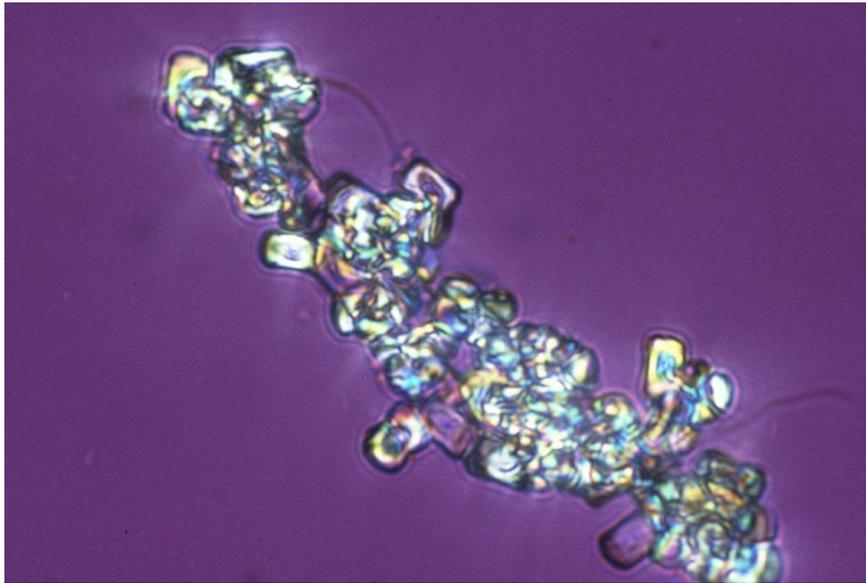


2. Révélation aigüe d'une maladie cristallogène

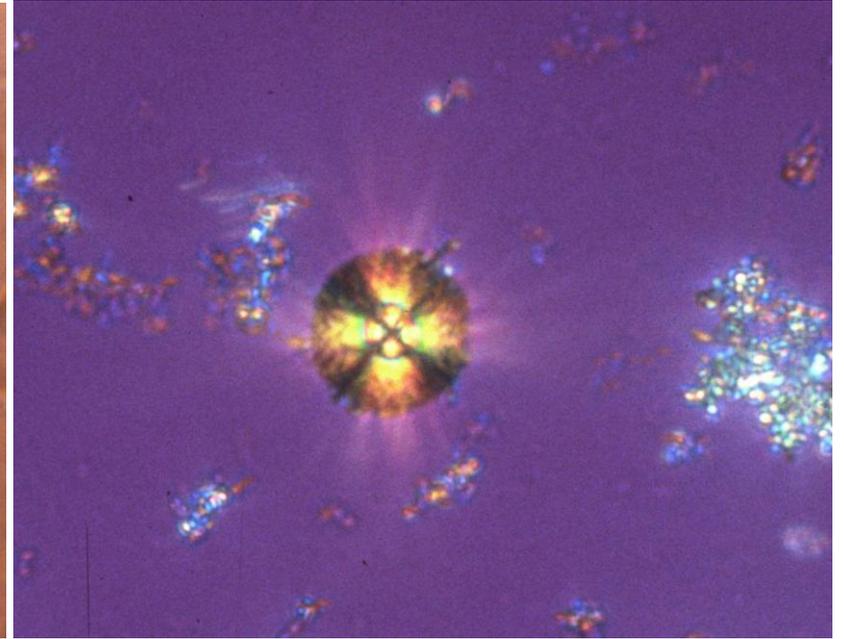
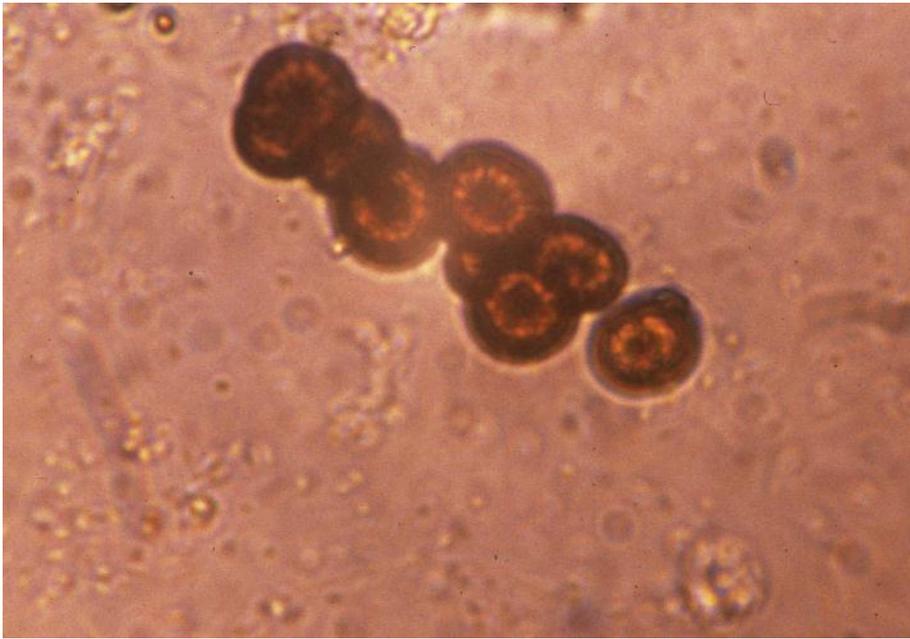
Parfois insuffisance rénale aigüe dans un contexte d'hypovolémie ou déshydratation extracellulaire

- Hyperoxalurie majeure
hyperoxalurie primaire ou entérique
(malabsorption: grêle court, by-pass étendu,
orlistat...)
- Néphropathie à 2,8 dihydroxyadénine

Whewellite (hyperoxalurie majeure)



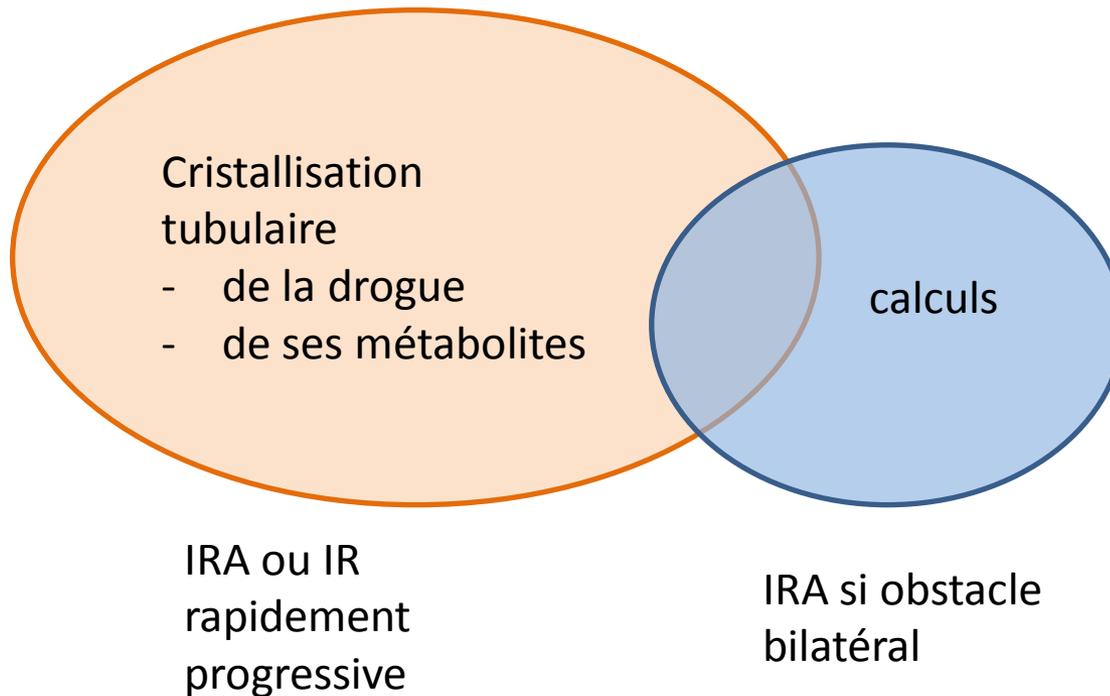
2,8-dihydroxyadénine (mutation de l'APRT)



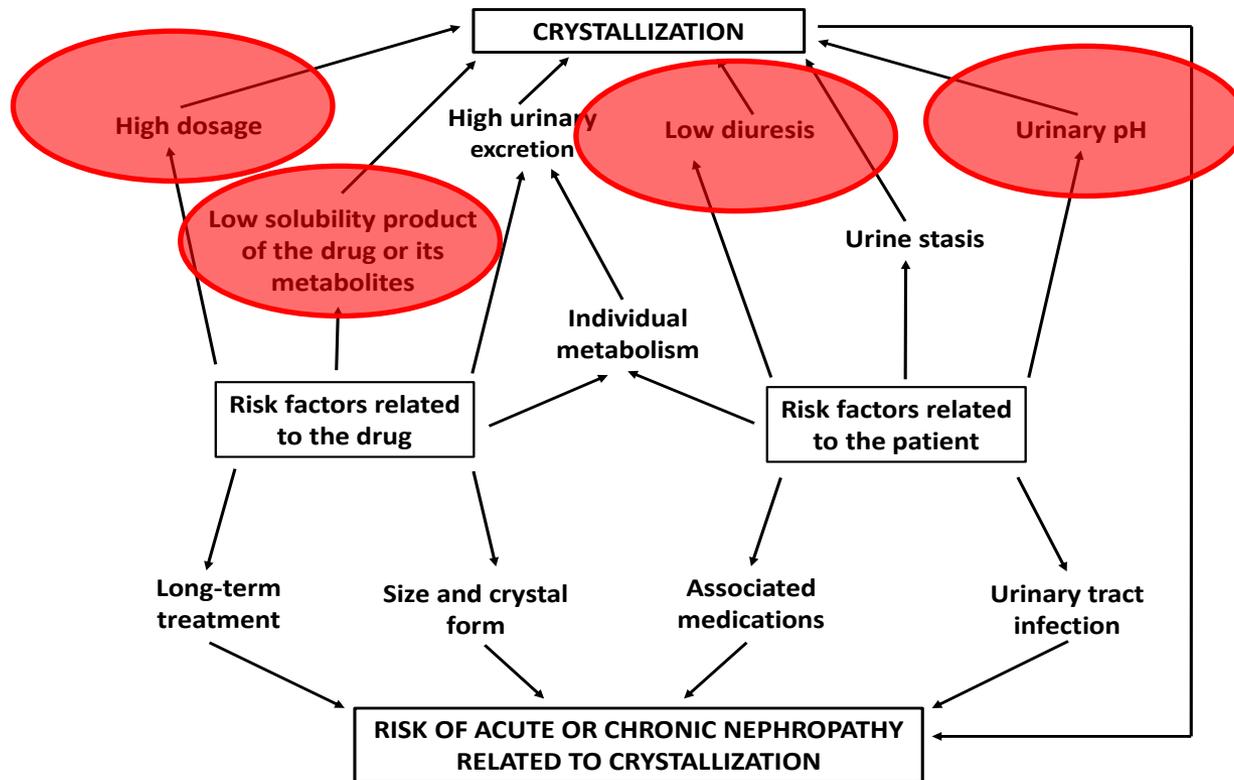
3. Néphropathies cristallines médicamenteuses

Précipitation de cristaux de médicaments ou de leurs métabolites dans les tubules rénaux et/ou les cavités urinaires (calculs)

Mécanisme de la néphrotoxicité: obstacle mécanique, lésions tubulaires, inflammation tissulaire....



Facteurs de risque de néphropathie cristalline médicamenteuse



Médicaments cristallisant dans les urines

Antibactériens (I)

Sulfamides

- Sulfadiazine (SD)
- Sulfaméthoxazole
- Sulfaguanidine
- Sulfapérine
- Sulfafurazole

Forme cristallisée

- N-acétylsulfadiazine (NASD)*, SD*
- N-acétylsulfaméthoxazole, HCl*
- N-(di-)acétylsulfaguanidine**
- N-acétylsulfapérine
- N-acétylsulfafurazole

Quinolones

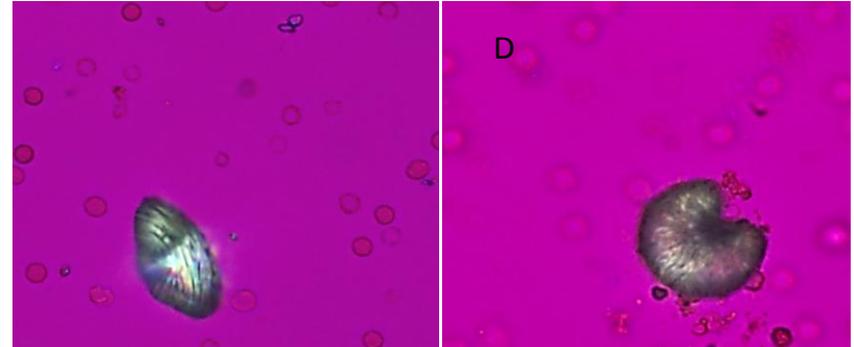
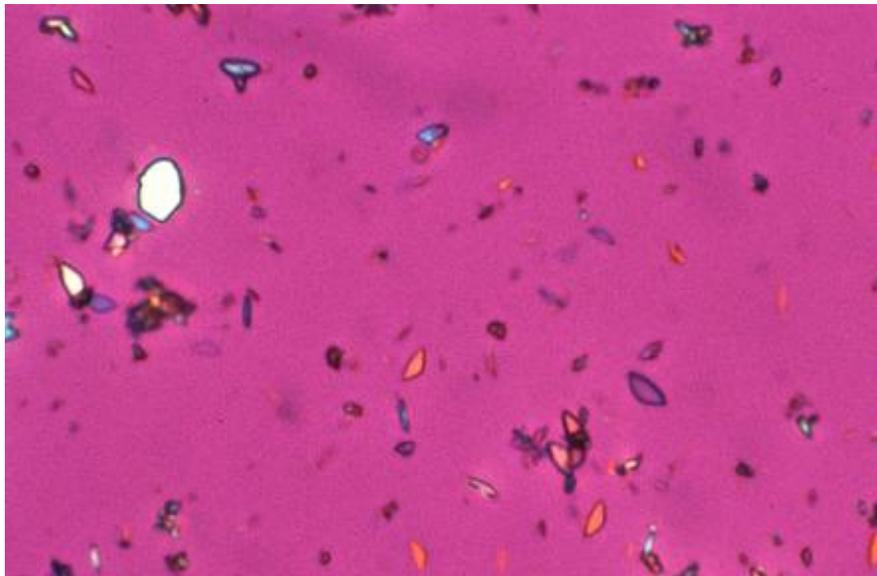
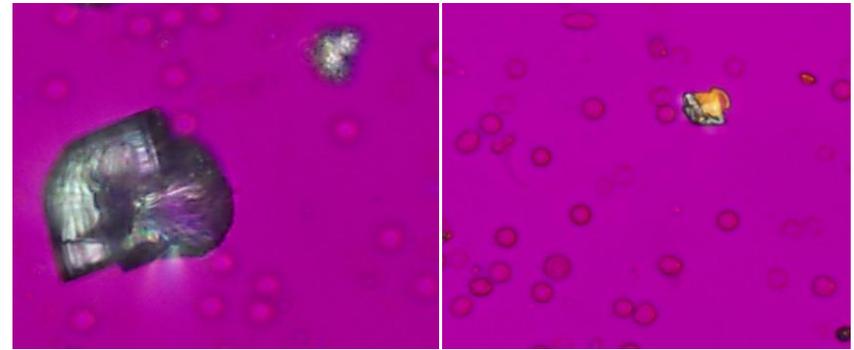
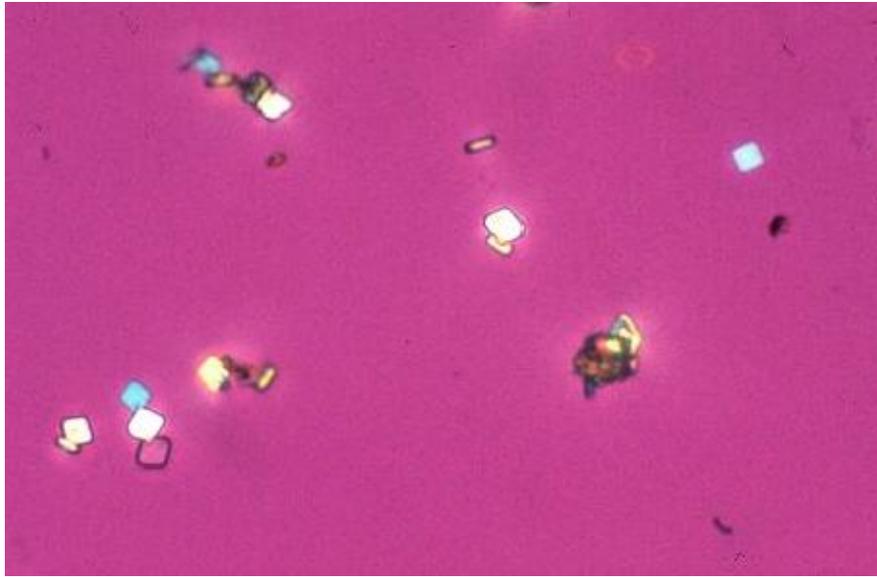
- Ciprofloxacin
- Norfloxacin
- Acide oxolinique
- Fluméquine

- Ciprofloxacin, sel de Mg**
- Norfloxacin, sel de Mg**
- Acide oxolinique*
- Fluméquine

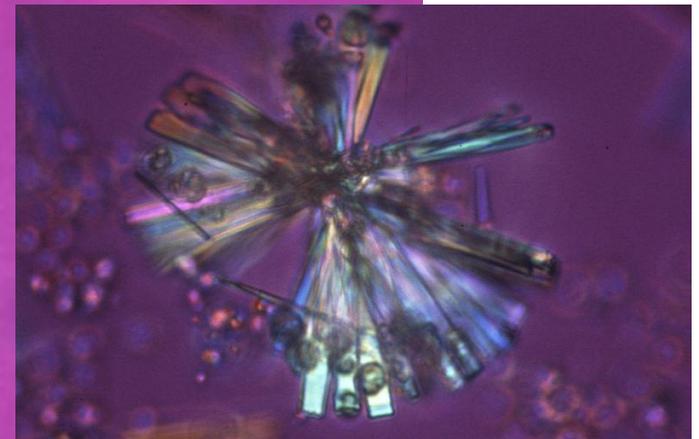
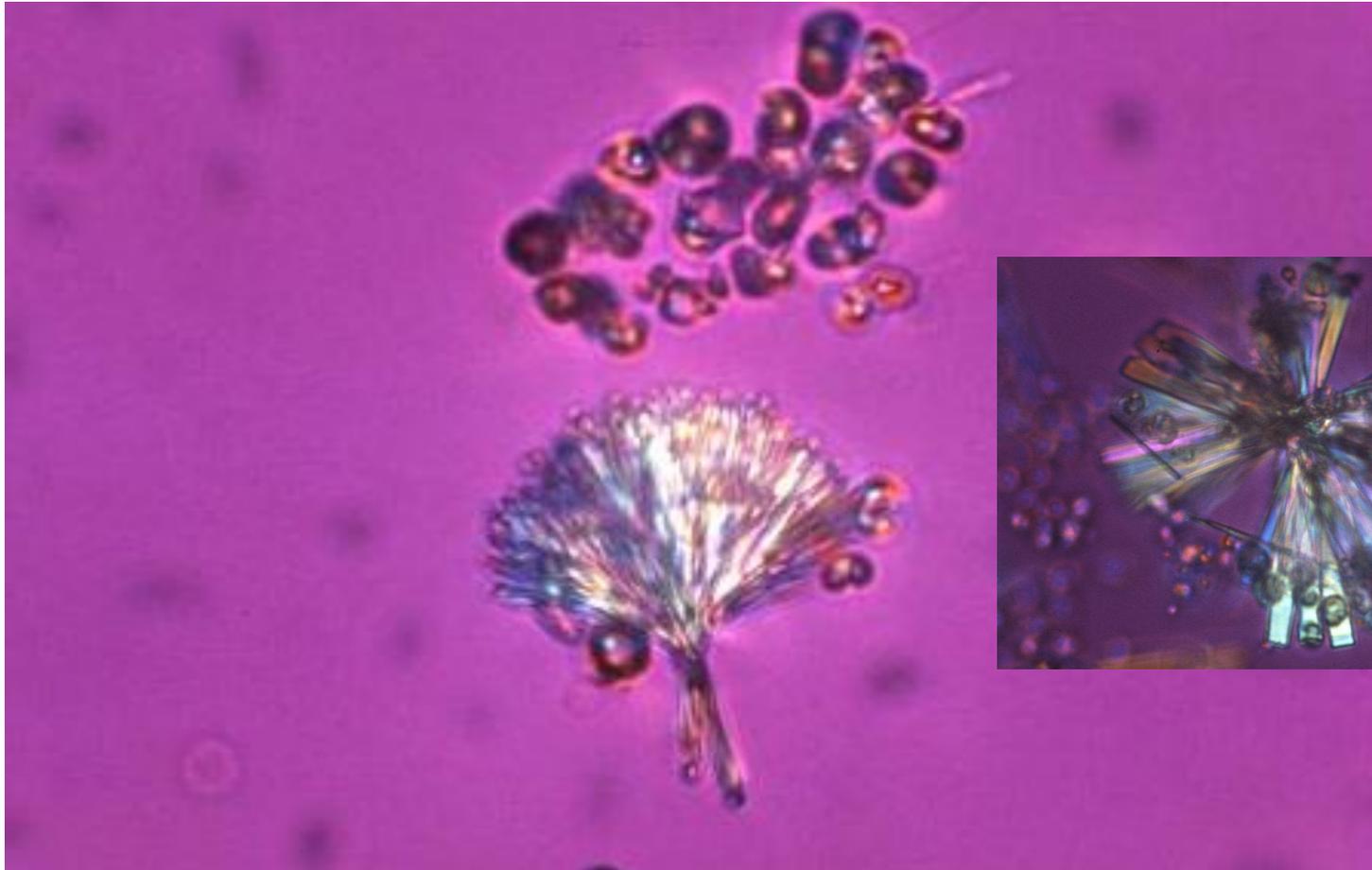
* En urines acides

** En urines neutres ou alcalines

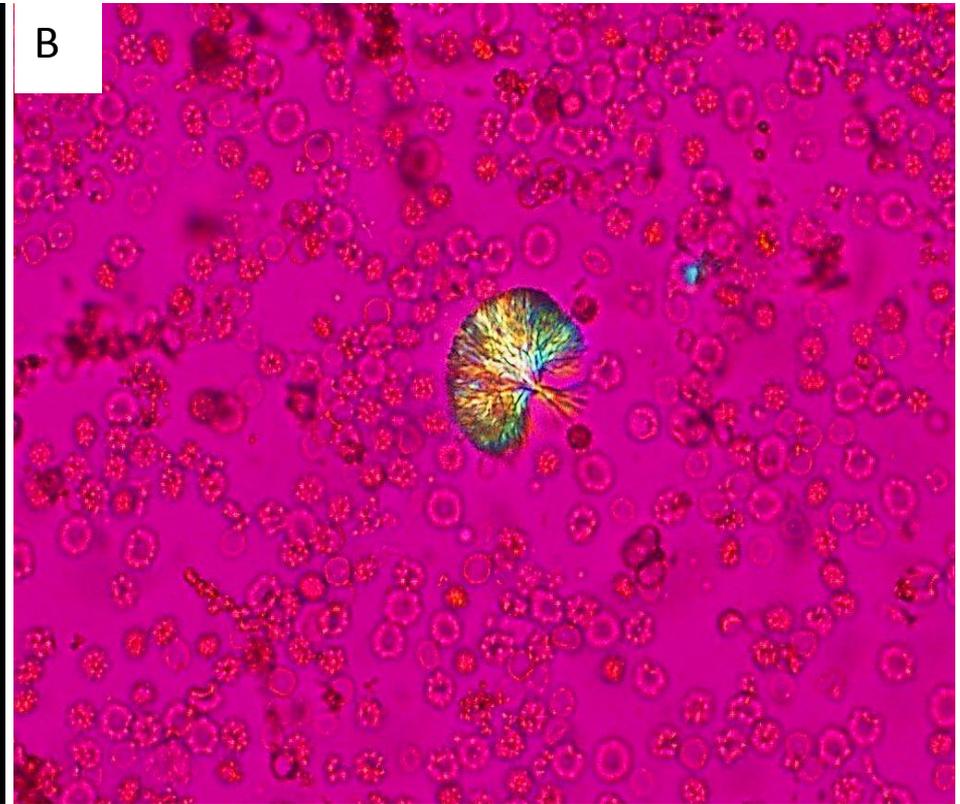
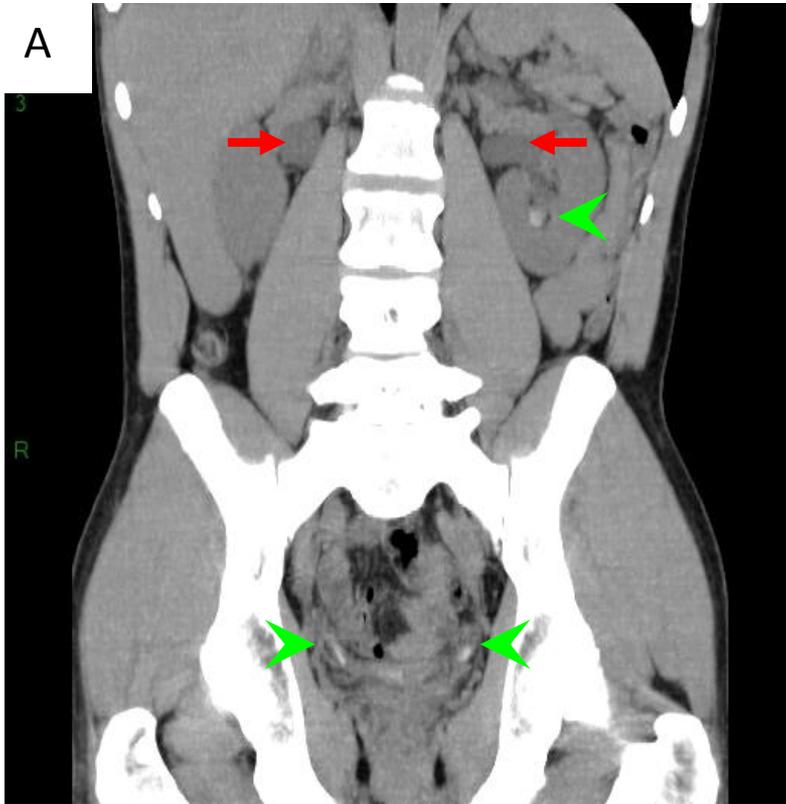
(N-acetyl)Sulfamethoxazole



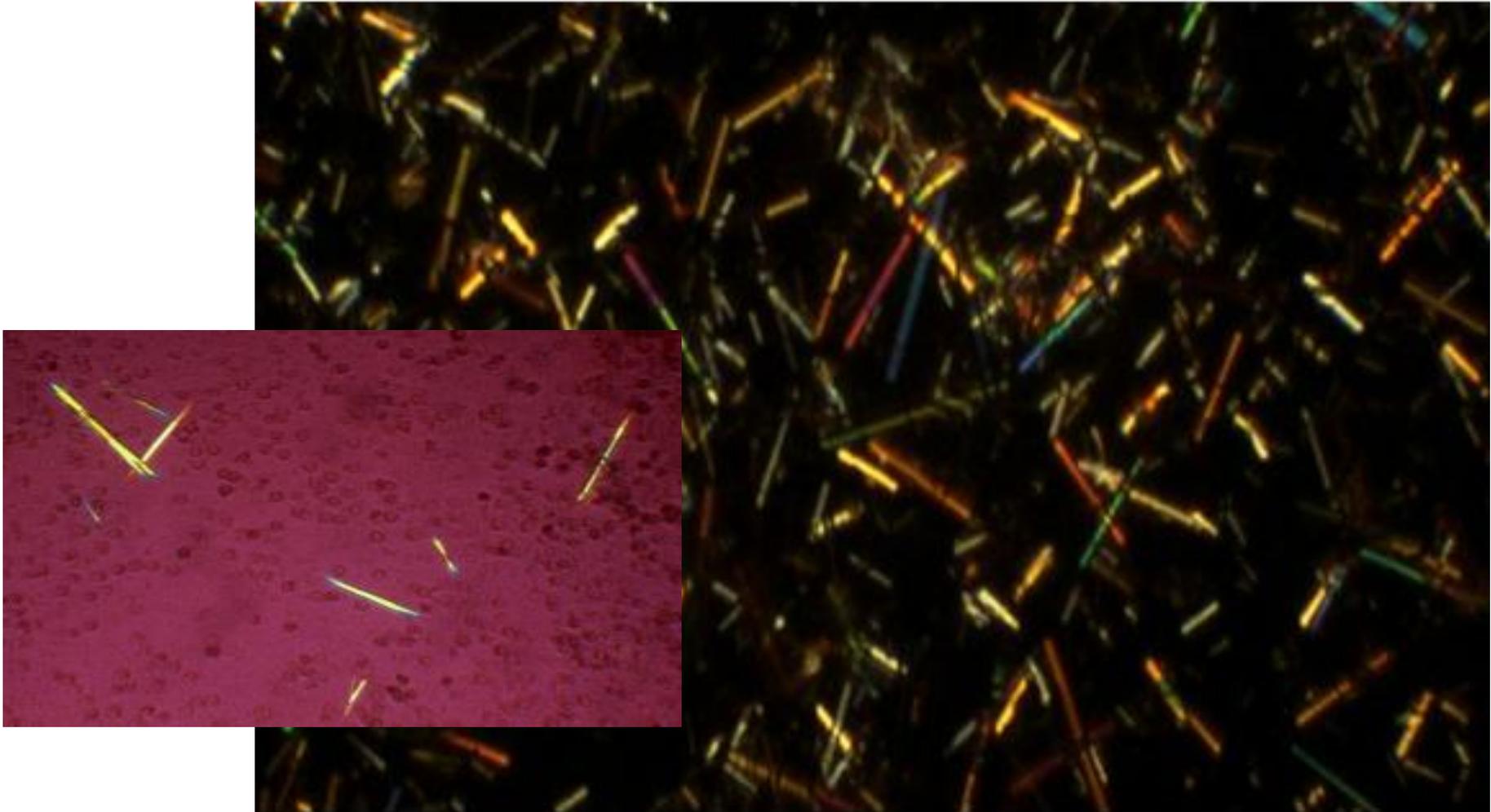
Sulfadiazine + N-acetylsulfadiazine



N-acetyl-sulfadiazine: calculs et cristallurie



Quinolones



Médicaments cristallisant dans les urines

Antibactériens (II)

Aminopénicillines

- Amoxicilline
- Ampicilline

Céphalosporines

- Ceftriaxone

Forme cristallisée

Amoxicilline trihydratée

Ampicilline trihydratée

Ceftriaxonate de calcium

Furanes

- Nitrofurantoïne

Nitrofurantoïne

Pyridines

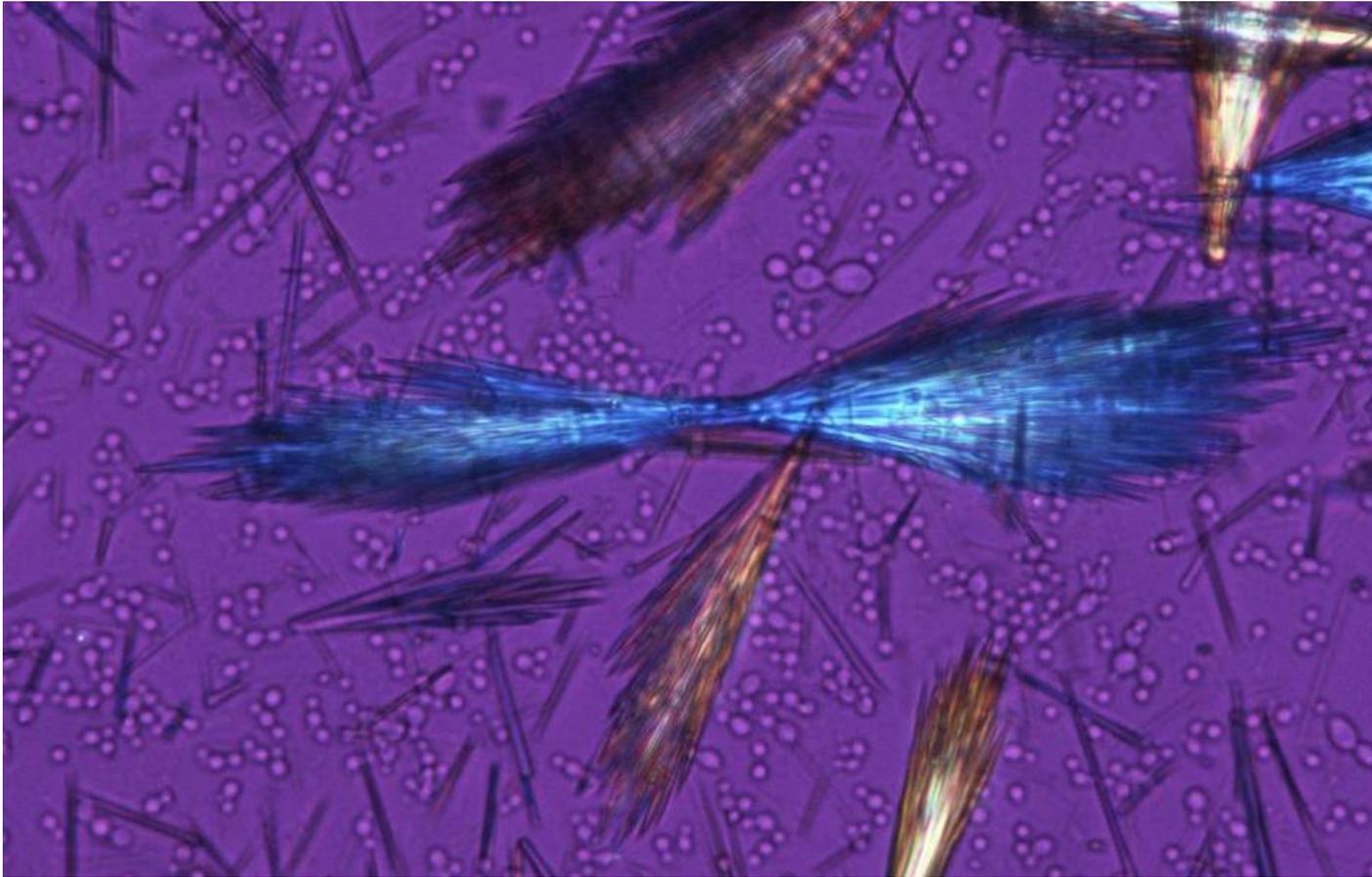
- Phénazopyridine

Sulfate d'hydroxyphénazopyridine
et autres métabolites

Vancomycine

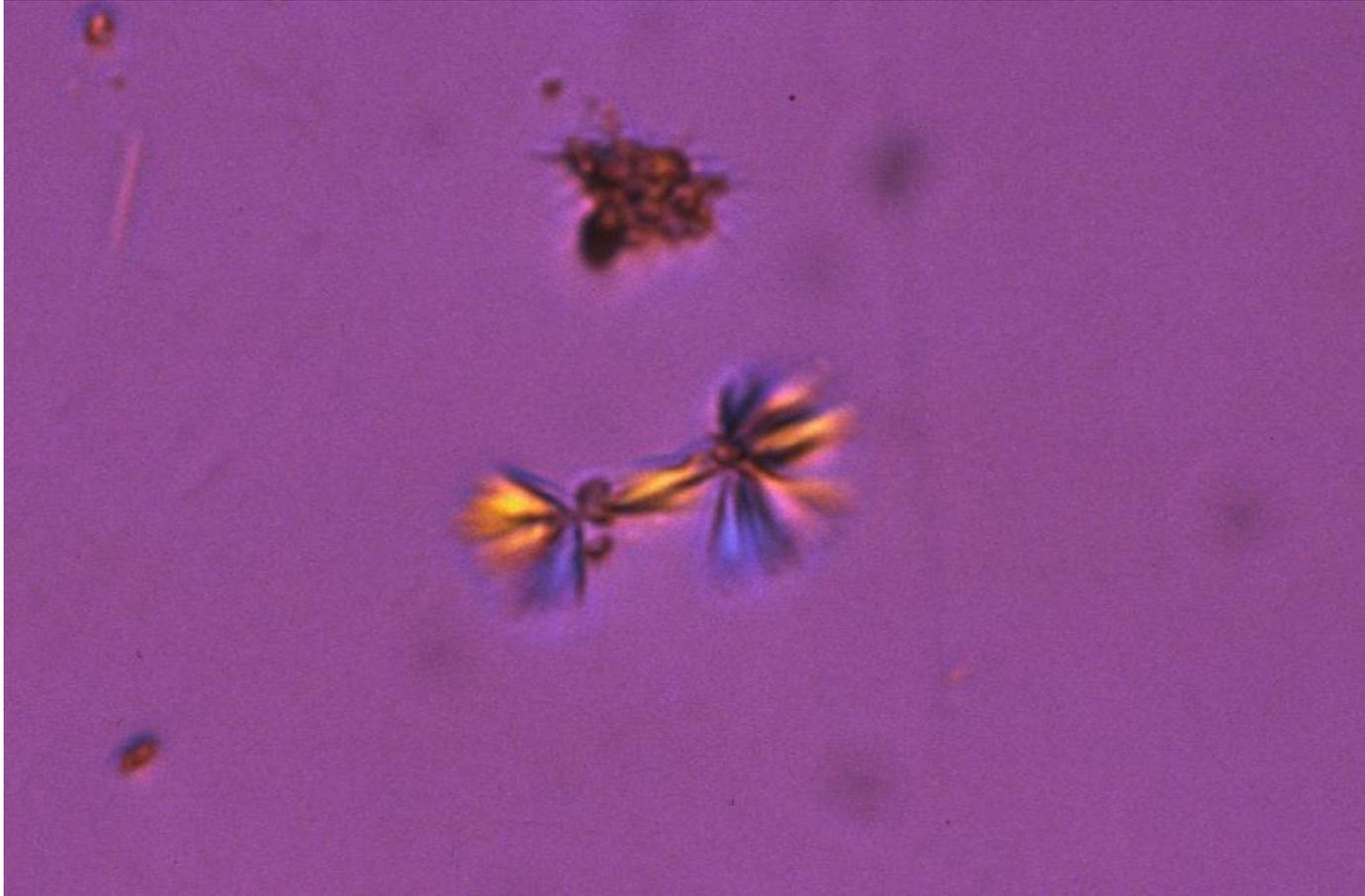


Amoxicilline trihydratée



Fortes posologies: endocardite, méningite, ostéite ET/OU déshydratation extracellulaire

Ceftriaxone



Médicaments cristallisant dans les urines

Antiprotéases/antiviraux

- Indinavir sulfate
- Nelfinavir
- Efavirenz
- **Atazanavir**

Forme cristallisée

Indinavir monohydraté
Nelfinavir
Métabolites
Atazanavir base

- **Foscarnet**
- **Acyclovir**

Foscarnet/PO4
Acyclovir



Antihypertenseurs

Ptéridines

- Triamtérène

Triamtérène, hydroxy-4'-triamtérène, sulfate d'hydroxy-4'-triamtérène et métabolites glucuro-conjugués

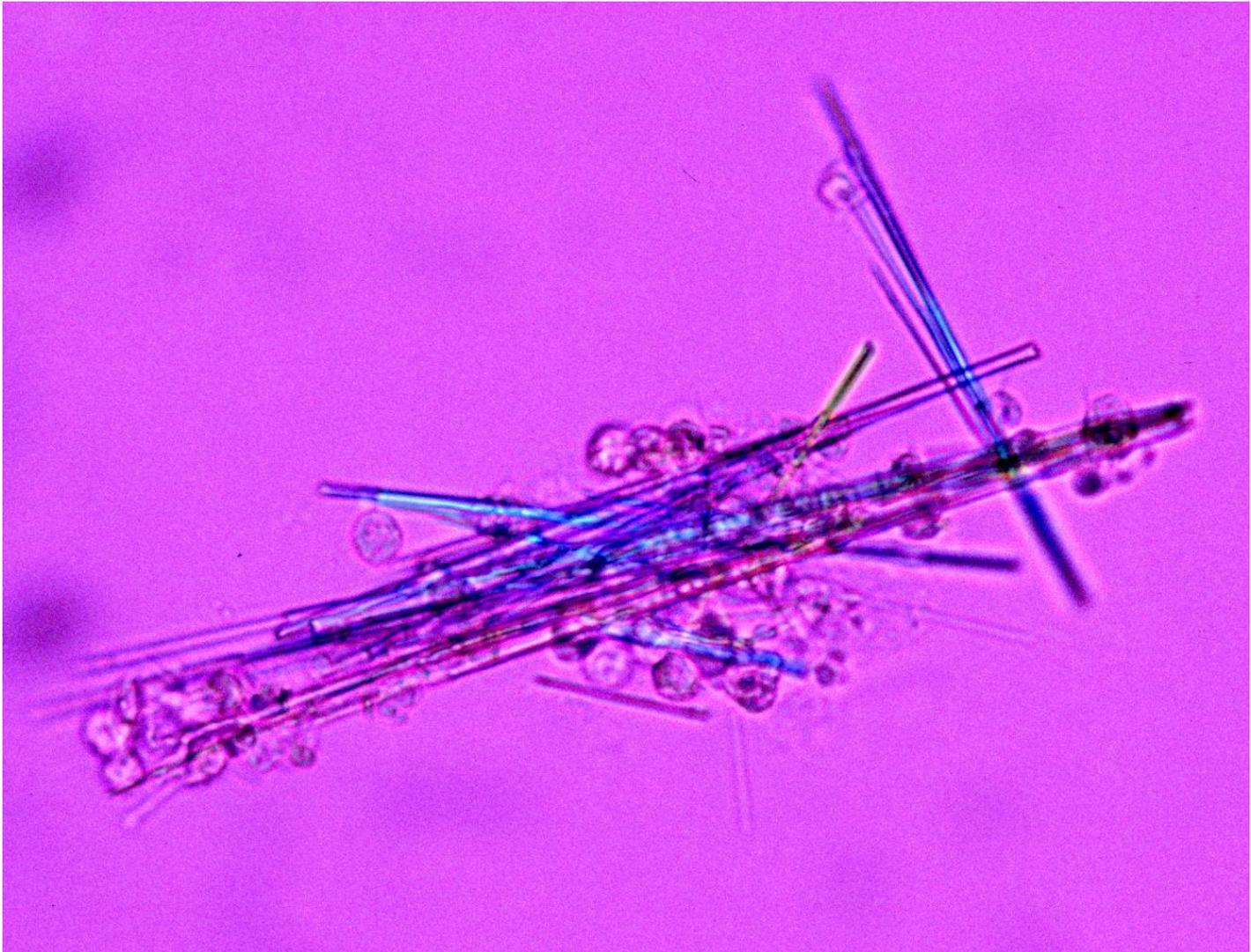
Analgésiques

Amino-4-quinoléines

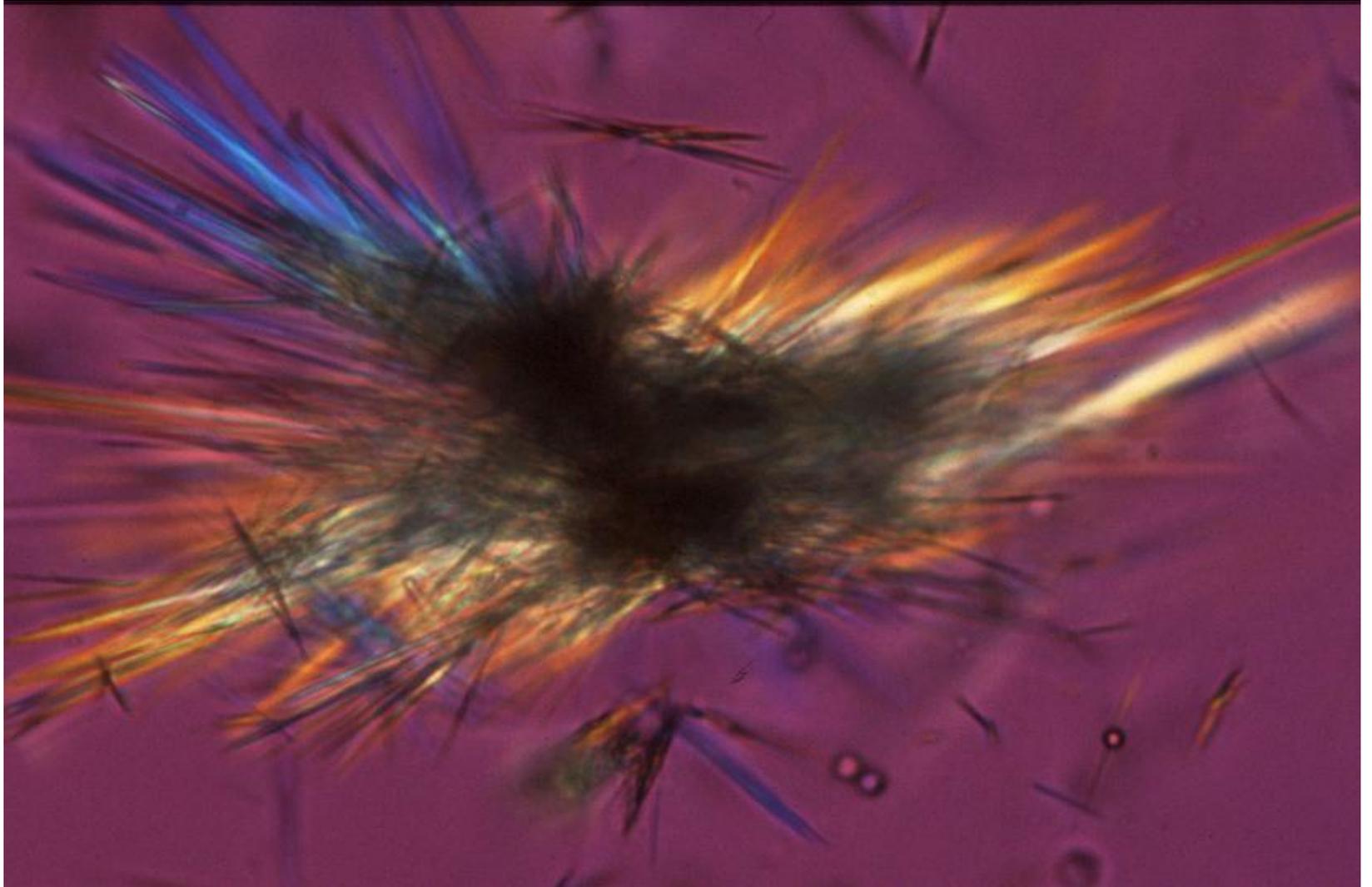
- Glafénine
- Antrafénine
- Floctafénine

Ac.glafénique et OH-glafénique libres
Acide antrafénique
Acide floctafénique glucuroconjugué

Atazanavir



Acyclovir



Médicaments cristallisant dans les urines

Anti_acides

Dérivés du silicium

- Trisilicate de Mg
- Silice colloïdale

Carbonates

- Carbonates et bicarbonates

Divers

- **Methotrexate**
- Dérivés aluminiques
- Guaifénésine

- Allopurinol
- Sulfasalazine
- Naftidrofuryl oxalate

Forme cristallisée

Silice opaline
Silice opaline

Calcite

MTX

Acide méthyl-1-urique

β -(2-méthoxyphénoxy)lactate de calcium

Oxypurinol

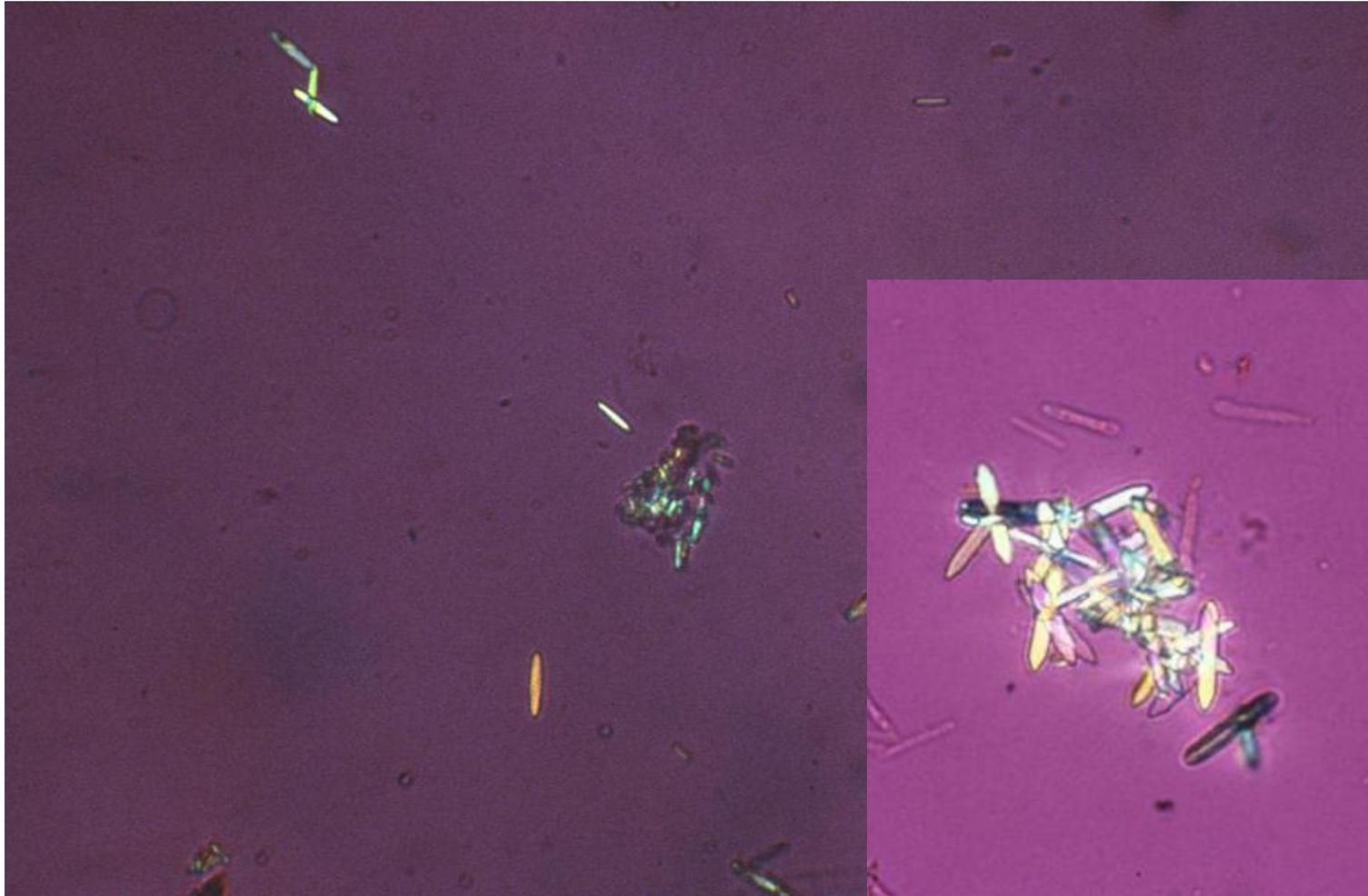
N-acétylsulfapyridine

Oxalate de calcium

Précipitation de métabolites « calciques »

- **Phosphate de calcium** (Fleet-Phospho soda, Recholan[®]): préparation pour coloscopies, précipitation de phosphate de calcium intratubulaire
- **Acetazolamide** (Diamox): phosphate de calcium
- Intoxication à **l'éthylène glycol**: oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

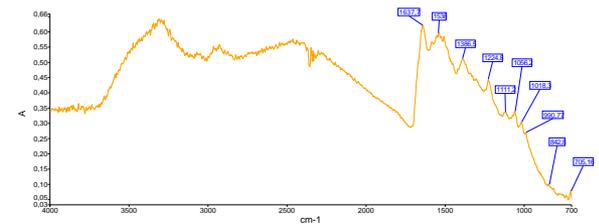
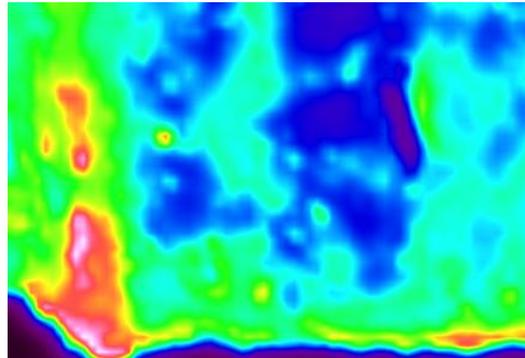
Intoxication à l'éthylène glycol



Imagerie infrarouge (PBR, cristaux urinaires)

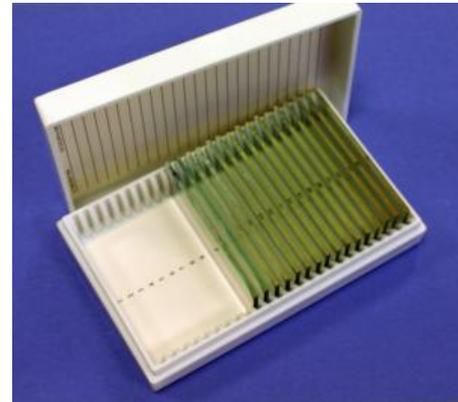


Microscope μ FTIR
Spotlight 400 (Perkinelmer®)

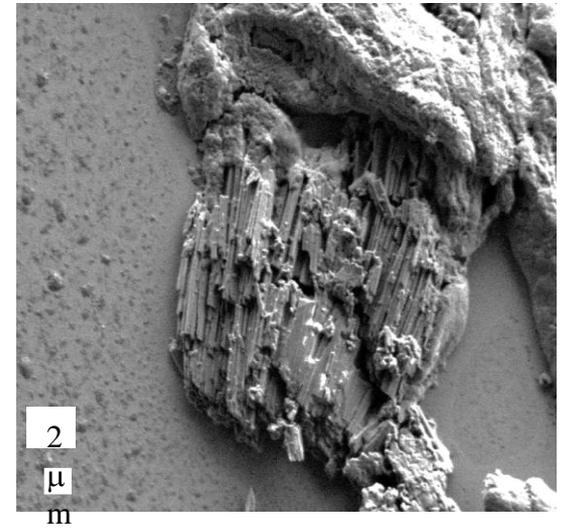
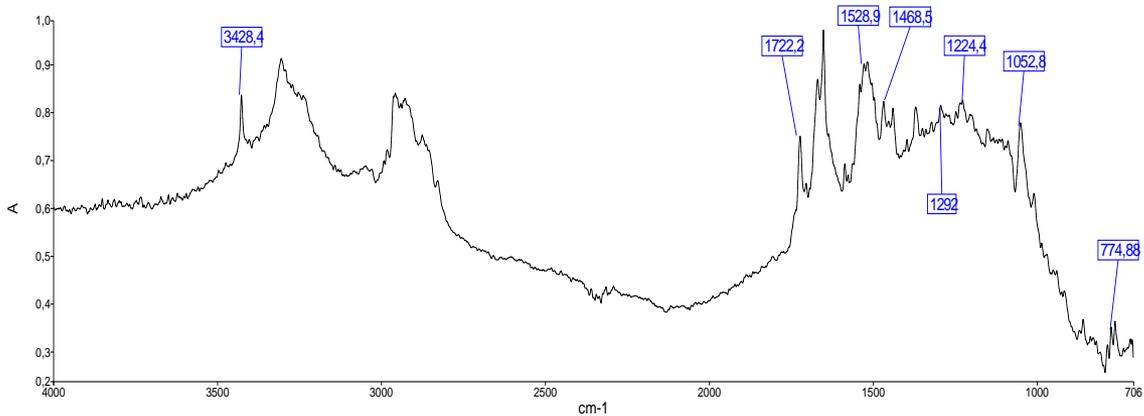
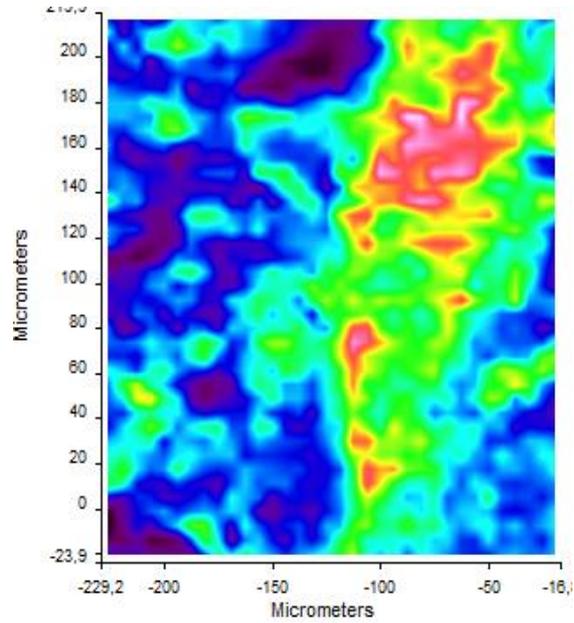
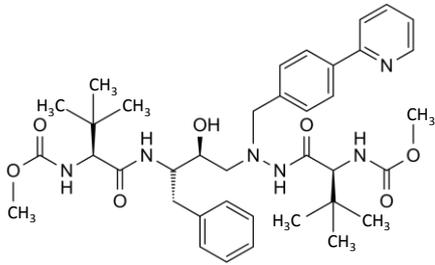


Analyse de biopsies/FTIR

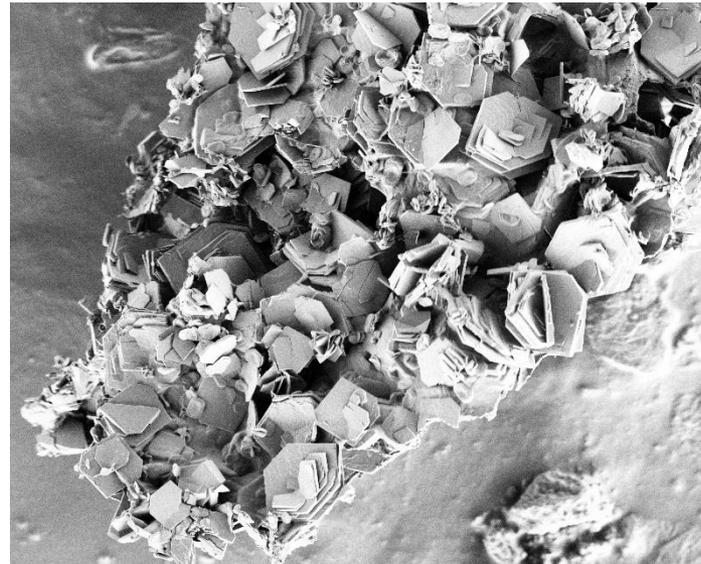
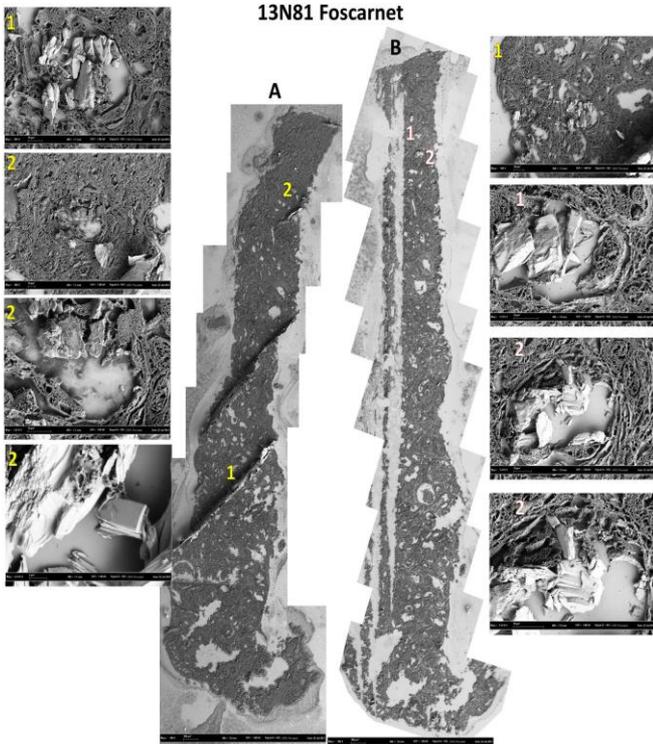
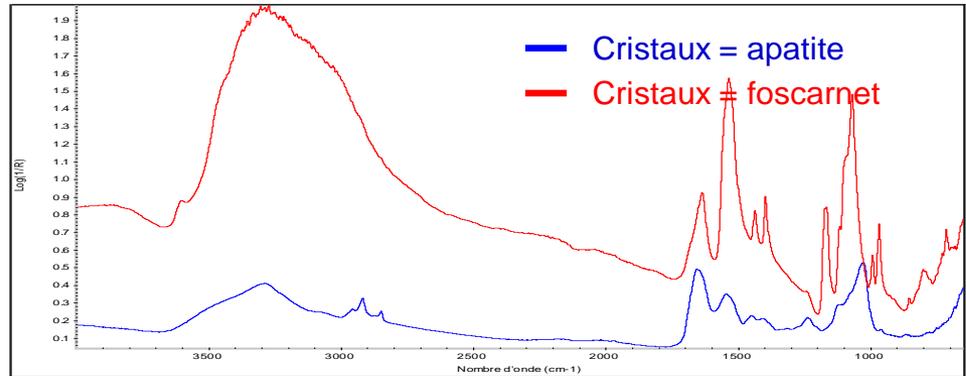
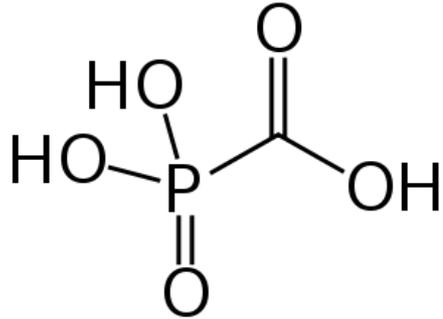
- Lames spéciales métallisées (réflexion)
- Coupes classiques congelées ou paraffine (déparaffinées)
- Coupes non colorées
- Néphropathies médicamenteuses mais autres cristaux également...



FTIR: Atazanavir



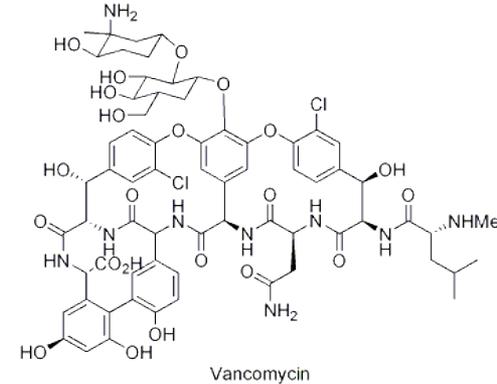
FTIR: Foscarnet



Néphropathie à la vancomycine

Vancomycine

Glycopeptide découvert en 1957: infections à germes Gram +
Large prescription hospitalière (en particulier depuis 1985 – SARM)
Élimination rénale



Vancomycine et Toxicité rénale

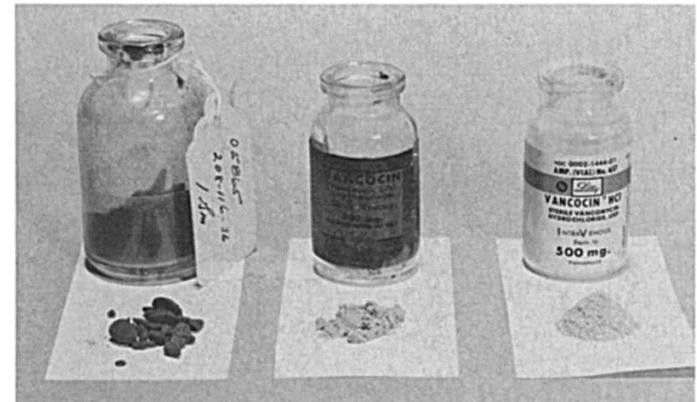
Anciennes formulations: « Mississippi mud »
Nouvelles formulations: 5 à 15% de toxicité rénale

Rybak MJ et al. J Antimicrob Chemother. 1990

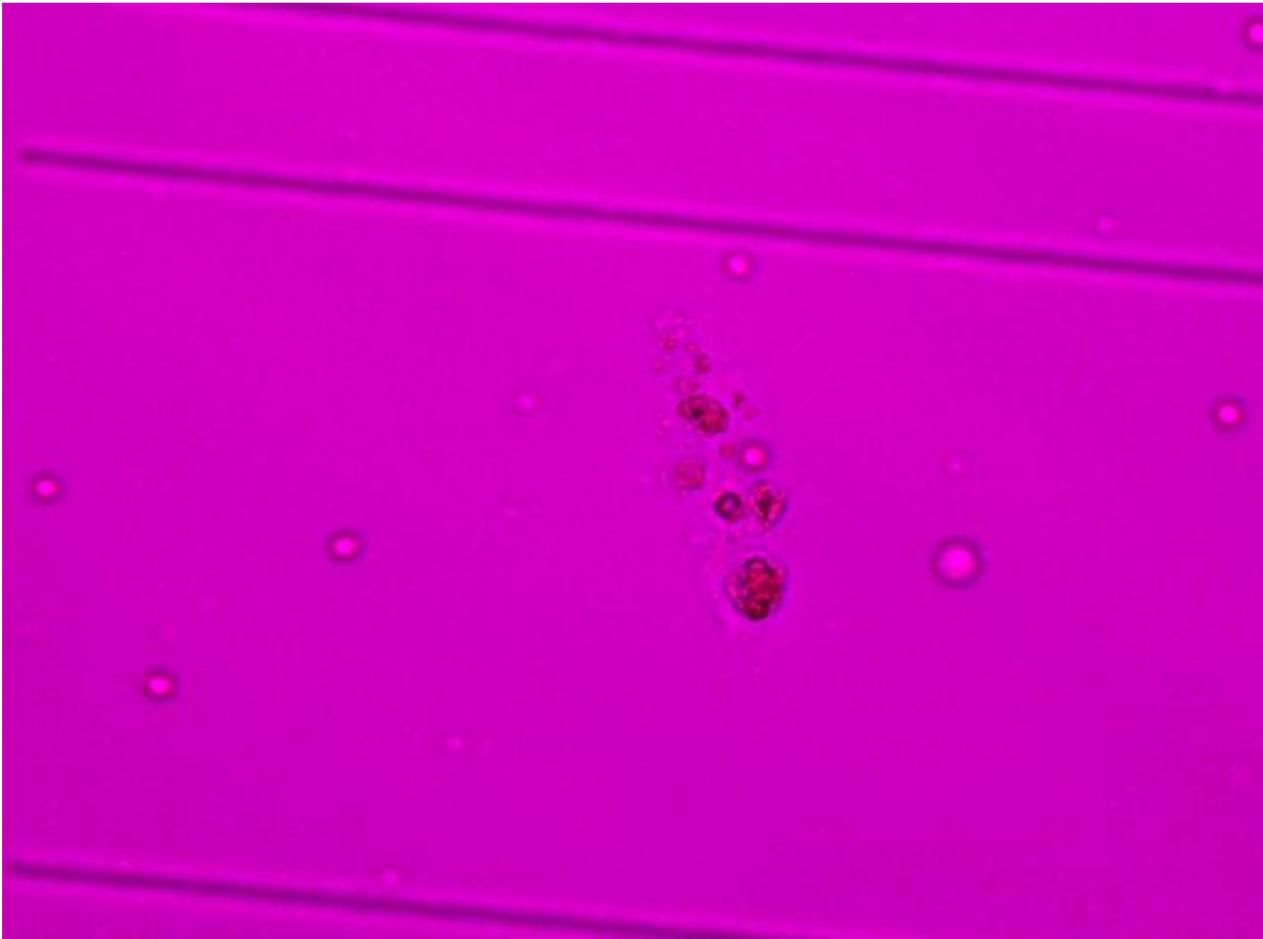
Facteurs de risque Hidayat et al. Arch. Intern. Med. 2006

- Association avec aminosides
- Taux résiduel élevé
- Fonction rénale altérée
- Dose journalière >4g

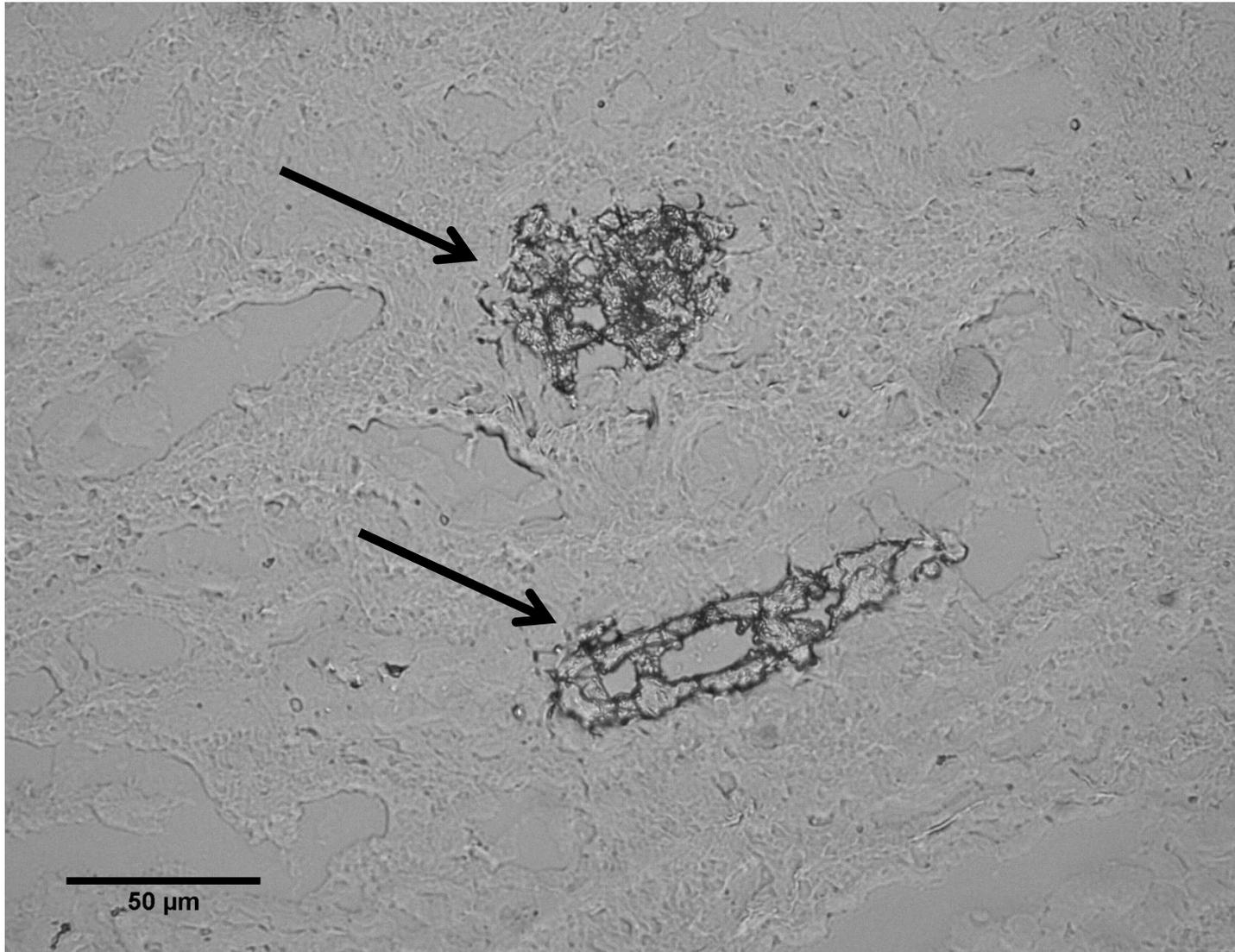
Mécanisme de néphrotoxicité non établi
Lésions tubulaires ++



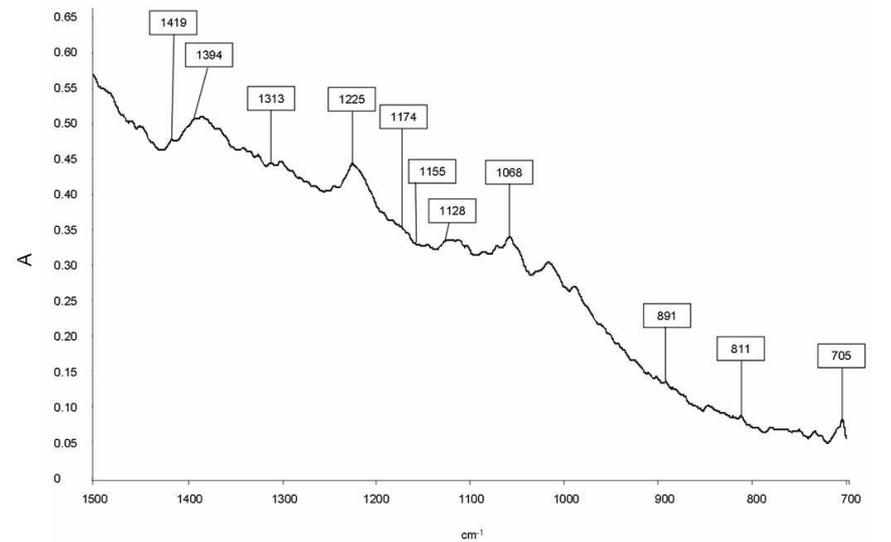
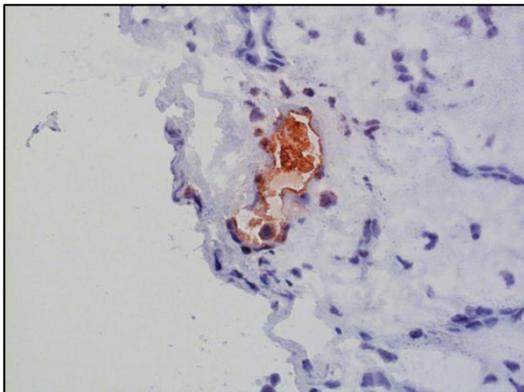
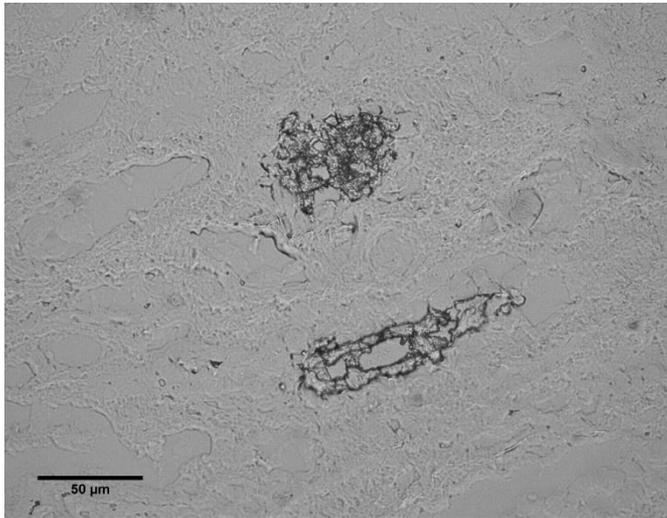
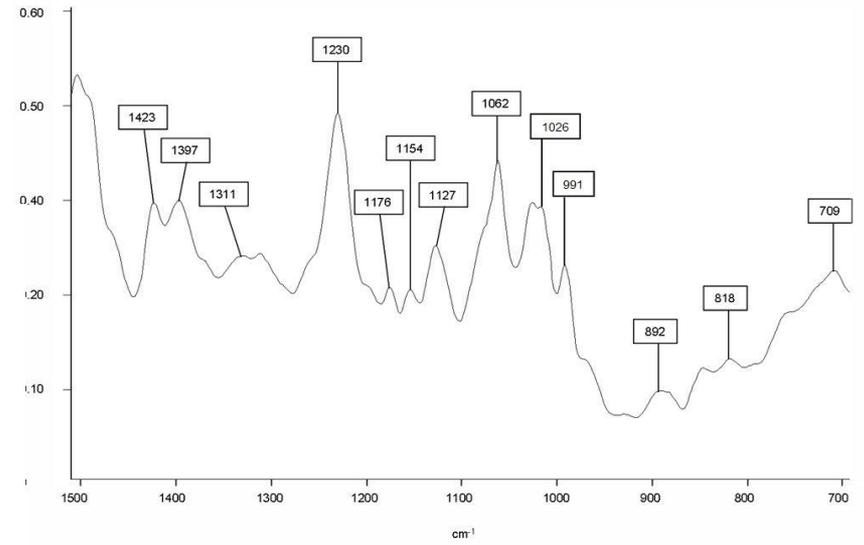
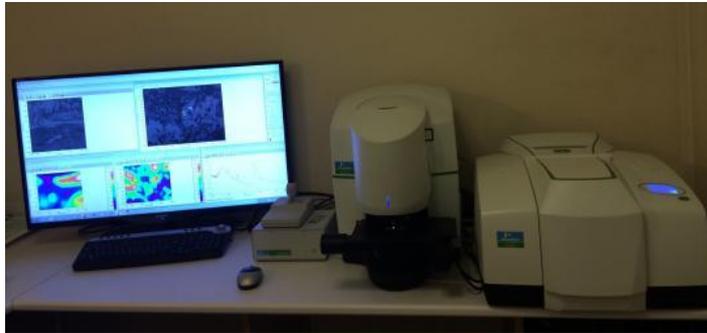
Suspicion de néphropathie à la vancomycine: cristallurie



Suspicion de néphropathie à la vancomycine: biopsie



Détection intratubulaire de la vancomycine (FTIR)



Toxicité tubulaire de la vancomycine: modèle murin

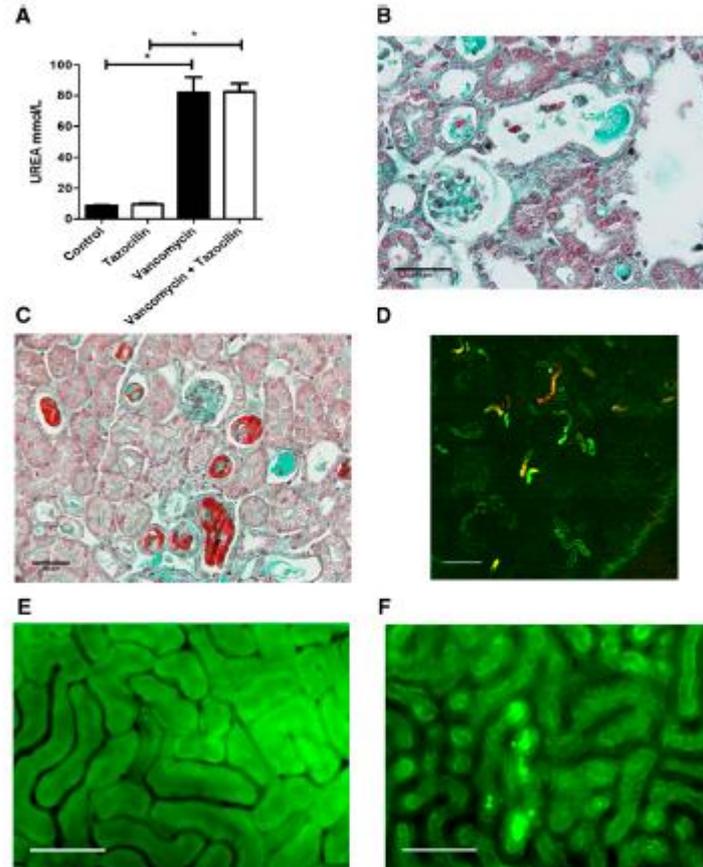
BRIEF COMMUNICATION

www.jasn.org

Vancomycin-Associated Cast Nephropathy

J Am Soc Nephrol 28: 1723–1728, 2017

Yosu Luque,^{*††} Kevin Louis,^{*} Chantal Jouanneau,[†] Sandrine Placier,[†] Emmanuel Esteve,[†]
Dominique Bazin,^{‡§} Eric Rondeau,^{*††} Emmanuel Letavernier,^{†‡||} Alice Wolfrohm,^{||}
Clément Gosset,^{**} Anna Boueilh,^{††} Maren Burbach,^{††} Perrine Frère,^{‡‡}
Marie-Christine Verpont,^{‡‡} Sophie Vandermeersch,[†] Dominique Langui,^{§§} Michel Daudon,^{†||}
Vincent Frochot,^{†||} and Laurent Mesnard^{*††}



En pratique:

*distinguer une néphropathie cristalline d'une NIA
immunoallergique*

- Drogue à risque
- Toxicité dose-dépendante
- Pas de signe extra-rénal, clinique
- Pas d'anomalie immunologique systémique
- Atteinte tubulaire prédominante (biopsie)
- Cristallurie +++
- Récupération rapide +++

En pratique

Prise en charge

- Prévention: hydratation (problème en réanimation/SDRA), alcalinisation...
- Cristallurie voire biopsie si doute
- Interrompre le traitement si possible
- Majorer la diurèse
- Alcaliniser si espèce qui précipite en pH acide: amoxicilline, sulfadiazine, sulfamethoxazole...

Perspectives

- Diagnostic:
 - Quelle sensibilité et spécificité d'une cristallurie positive en cas d'IRA?
 - Place des analyses automatisées ?
- Thérapeutique:
Inflammation tissulaire induite par les cristaux ?

Conclusions

- Penser à la cristallurie en cas d'IR(A) inexpliquée ou chez des patients traités par antibiotiques, antiviraux ou antiprotéases (même sur urines « non fraîches »)
- Intérêt de l'analyse des biopsies en lumière polarisée et de la microscopie FTIR (lames spéciales)



Remerciements

Explorations fonctionnelles multidisciplinaires

- Michel Daudon
- Vincent Frochot

Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale

- Yosu Luque
- Laurent Mesnard

UMR S 1155

- Chantal Jouanneau

Laboratoire de Physique des Solides, U. Paris Sud

- Dominique Bazin

