

Mémoire de Maîtrise en médecine

# Caractérisation des patients lausannois formeurs de calculs rénaux

## **Etudiante**

Isaline Bonnemain

## **Tuteur**

Dr Olivier Bonny  
Service de néphrologie, CHUV

## **Expert**

Prof. Murielle Bochud  
Institut universitaire de médecine sociale et préventive, IUMSP

Lausanne, janvier 2015

## TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION .....	3
1.1.	ÉTATS DES CONNAISSANCES .....	3
1.1.1.	ÉPIDÉMIOLOGIE DES CALCULS RÉNAUX .....	3
1.1.2.	SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES, COMPLICATIONS, MORBIDITÉ, MORTALITÉ ...	4
1.1.3.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LITHOGÉNÈSE .....	5
1.1.4.	FACTEURS DE RISQUE LITHOGÈNES URINAIRES .....	6
1.1.5.	MOYENS UTILISÉS POUR DÉTECTER LES CALCULS RÉNAUX .....	9
1.1.6.	TRAITEMENTS ET PRÉVENTION SECONDAIRE.....	10
2.	BUT DE L'ÉTUDE.....	14
3.	JUSTIFICATIF DE L'ÉTUDE .....	14
3.1.	PEU DE DONNÉES SUISSES ET AUCUNE DONNÉES LAUSANNOISE .....	14
3.2.	LA LITHIASE RÉNALE COMME SIGNE PRÉCOCE D'UNE FUTURE MALADIE CARDIOVASCULAIRE .....	14
4.	MÉTHODES .....	15
4.1.	CONSTITUTION DE LA BANQUE DE DONNÉES .....	15
5.	RÉSULTATS .....	16
5.1.	DONNÉES ANTHROPOMORPHIQUES .....	16
5.2.	DONNÉES SANGUINES .....	17
5.3.	DONNÉES URINAIRES.....	18
6.	DISCUSSION .....	23
6.1.	SEXE .....	23
6.2.	ÂGE.....	23
6.3.	SYNDROME MÉTABOLIQUE.....	23
6.3.1.	IMC ET NATURE DE LA LITHIASE RÉNALE .....	24
6.3.2.	DIABÈTE, ACIDE URIQUE, PH URINAIRE ET NATURE DE LA LITHIASE RÉNALE.....	24
6.4.	CALCIUM, PHOSPHATE, PTH ET VITAMINE D .....	26
6.5.	PH VEINEUX, BICARBONATES PLASMATIQUES ET NATURE DE LA LITHIASE RÉNALE .....	27
6.6.	URÉE.....	27
6.7.	VOLUME URINAIRE ET SEXE.....	28

6.8. PH URINAIRE, NATURE DE LA LITHIASE RÉNALE ET SEXE.....	29
6.9. SEL .....	31
6.10.CITRATE .....	31
6.11.MAGNÉSIUM.....	31
7. PERSPECTIVES .....	32
8. CONCLUSION .....	33
9. REMERCIEMENTS.....	34
10. RÉFÉRENCES .....	34

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. ÉTATS DES CONNAISSANCES

### 1.1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CALCULS RÉNAUX (1)

La lithiase rénale est une pathologie connue depuis très longtemps. Elle est très intéressante d'un point de vue épidémiologique car elle est présente dans le monde entier et reflète les habitudes alimentaires, les conditions sanitaires et le niveau de vie des populations. En effet, sa localisation, sa nature et son âge d'apparition sont associés au niveau économique d'une population donnée. Dans les pays ayant un niveau socioéconomique bas, les enfants jusqu'à 10 ans sont plus touchés que les adultes, avec un rapport garçons/filles très élevé, atteignant plus de 10. La localisation des calculs rénaux est surtout vésicale et ils sont composés majoritairement de phosphate ou d'acide urique. Par contre, dans les populations avec un niveau socioéconomique plus élevé comme c'est le cas actuellement en Europe, les adultes entre 30 et 50 ans sont majoritairement touchés avec un rapport hommes/femmes situé entre 1.5 et 2.5. La lithiase est essentiellement rénale et composée d'oxalate de calcium. Actuellement, dans la plupart des pays du monde, le calcul a une localisation rénale et est de nature oxalo-calcique, reflétant une amélioration des conditions de vie et un meilleur niveau de médicalisation.

Peu de pays possèdent les moyens d'effectuer de larges études pour estimer la prévalence de la lithiase rénale. Cependant, toutes les études effectuées confirment que les calculs rénaux sont en progression dans le monde entier. Une forte augmentation de la prévalence de la lithiase rénale a notamment été observée depuis la fin de la deuxième guerre mondiale avec une mise sur le marché plus importante ainsi qu'une consommation croissante de boissons sucrées, de protéines animales et de chocolat riche en oxalate avec en parallèle une diminution de la consommation de produits laitiers et une sédentarisation de la population. La lithiase rénale comprend en effet des facteurs de risques environnementaux et sa progression est donc en grande partie due aux changements des habitudes de vie. Au cours des dernières décennies, les changements de mode de vie ont également favorisé l'augmentation de l'hypertension artérielle, de l'obésité ainsi que du diabète dans la population générale, eux-mêmes associés à la lithiase rénale.

Différentes études illustrent la prévalence croissante des calculs rénaux. Des études scandinaves datant de 1970-1980 démontrent que 19% des hommes de plus de 60 ans avaient des antécédents de lithiase urinaire. Aux États-Unis, l'étude de Stamatelou et al. (1) a démontré une progression de la lithiase rénale de 3.2% entre 1976 et 1980 et de 5.2% entre 1988 et 1994. En Allemagne, la prévalence de la lithiase rénale a augmenté de 17% entre 1980 et 2000. En 2001 en Espagne, 10% des sujets de plus de 60 ans avaient une lithiase rénale. L'étude française SU.VI.MAX a notamment révélé une prévalence de calculs rénaux de 9.5% chez les personnes de plus de 45 ans avec une prédominance masculine, 13.6% chez les hommes et 7.6% chez les femmes. Le rapport hommes/femmes était de 2.35 avec une tendance à la baisse. L'âge du premier calcul était en moyenne à 35 ans chez les hommes et à 30 ans chez les femmes. Plus de la moitié des patients lithiasiques de l'étude SU.VI.MAX récidivent au cours de leur vie, 54% des hommes et 52% des femmes. Le nombre d'épisodes dans la vie d'une personne ayant eu une fois un calcul rénal était en moyenne de 3, avec un intervalle moyen de 3.5 ans entre deux récurrences.

Le tableau 1 résume l'évolution de la prévalence de la lithiase rénale dans différents pays du monde entre 1964 et 1994. Le tableau 2 contient des chiffres plus récents (2008) concernant la prévalence des calculs rénaux dans différents pays du monde.

**Tableau 1 (2) Prévalence de la lithiase rénale**

PAYS	ANNÉE	POPULATION	PRÉVALENCE	PAYS	ANNÉE	POPULATION	PRÉVALENCE
<b>États-Unis</b>	1964-1972	Toutes	2.62%	<b>Espagne</b>	1977	Toutes	0.1%
	1976-1980	Toutes	3.8%		1979	Toutes	3.0%
	1982	Toutes	5.4%		1984	Toutes	4.16%
	1988-1994	Toutes	5.2%		1991	Toutes	10%
<b>Italie</b>	1983	Toutes	1.17%	<b>Turquie</b>	1989	Toutes	14.18%
	1993-1994	Toutes	1.72%				
<b>Écosse</b>	1977	Toutes	3.83%				
	1987	Toutes	3.5%				

**Tableau 2 (3) Prévalence de la lithiase rénale en 2008**

Pays	Prévalence
Chine	3.0%
Japon	6.7%
Royaume-Uni	7.5%
Italie	10%
Suède	11.0%
Allemagne	11.7%
Belgique	12.0%
France	13.6%
Taiwan	14.5%
États-Unis	13-18%
Arabie Saoudite	20.0%

Ainsi, la lithiase rénale est une pathologie de plus en plus prévalente sous nos latitudes ainsi que dans le monde entier, touchant en moyenne 10% de la population. Cette augmentation est le reflet de multiples facteurs environnementaux modifiés au cours des dernières décennies. De plus, un certain nombre de comorbidités y sont associées, par exemple les maladies cardio-vasculaires (cf. pages 14-15). Il est donc important de prévenir cette maladie, de la reconnaître et de la prendre en charge correctement afin d'éviter toute récurrence, les moyens étant simples et facilement disponibles.

#### 1.1.2. SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES, COMPLICATIONS, MORBIDITÉ, MORTALITÉ

Au cours de sa formation, le calcul est bien toléré dans le calice et reste silencieux, parfois même jusqu'à son élimination, sans que le patient ne ressente le moindre symptôme. Il est alors découvert fortuitement.

L'uretère amène l'urine des reins à la vessie au moyen d'un péristaltisme. Si le calcul se trouve au niveau de l'uretère, il engendre une mise en tension aiguë en amont de ce conduit et provoque une douleur appelée colique néphrétique. Cette douleur apparaît brutalement et évolue par crise, irradiant typiquement sur le trajet de l'uretère en direction des organes génitaux externes. Le patient ne trouve en général pas de position antalgique mais réagit bien au traitement médical. L'intensité de la douleur est élevée, souvent décrite à 10/10 par le patient. La douleur peut être, plus rarement, atypique, avec une localisation pseudo-digestive ou -vertébrale.

La colique néphrétique peut être simple et est dans ce cas résolutive sous traitement symptomatique et réduction de l'apport hydrique à < 1 litre/24 h. Dans une minorité des cas, l'obstruction peut se compliquer et engager le pronostic vital du patient à court terme. Il est important de reconnaître les tableaux cliniques évocateurs de complications car un drainage chirurgical en urgence est parfois requis.

L'évolution générale de la maladie lithiasique est variable d'un sujet à l'autre et est influencée par la nature du calcul et la qualité de la prévention des rechutes. Chaque patient présentant une colique néphrétique doit être investigué. Dans 90% des cas, l'épisode de lithiase est unique et les récurrences sont rares et espacées. Cependant, environ 10% des patients présentent une maladie lithiasique active où les récurrences sont nombreuses malgré de bonnes mesures préventives.

Les patients présentant un calcul rénal ont un risque augmenté d'insuffisance rénale chronique en comparaison avec la population générale. Cependant, comme le démontre l'étude d'Andrew D. Rule (4), le risque d'insuffisance rénale terminale et la mortalité liée à l'insuffisance rénale chronique ne sont pas augmentés en cas de lithiase rénale. La prévalence augmentée de l'insuffisance rénale chronique chez les patients lithiasiques peut être en partie expliquée par un retard de diagnostic de lithiase rénale lorsqu'un patient symptomatique ne consulte pas ou lorsque le calcul rénal reste silencieux. La lithotripsie est également associée à une augmentation du risque de développer une insuffisance rénale. Les calculs rénaux augmentent donc le risque d'insuffisance rénale chronique, d'autant plus chez les sujets pauci symptomatiques non explorés.

### 1.1.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LITHOGÉNÈSE (5)

La formation d'un calcul est le résultat d'un changement de phase d'un sel qui se trouve dissout dans un certain volume de liquide et qui cristallise dans des conditions particulières. Il n'y aura jamais de cristallisation initiale sans sursaturation urinaire suffisante. Le changement de la phase liquide à solide se produit lorsque le rapport entre la concentration de sel sur sa solubilité est  $> 1$ . Trois éléments doivent être réunis pour qu'un calcul se forme dans les reins : une sursaturation en sels lithogènes (calcium, urate et/ou oxalate), un déficit en inhibiteurs urinaires de la lithogénèse (citrate, magnésium et/ou protéine de Tamm-Horsfall sécrétée par les reins) et une rétention du calcul dans l'arbre urinaire. Physiologiquement, les urines sont sursaturées en sels lithogènes pour permettre leur élimination mais cette sursaturation est en équilibre avec les molécules inhibitrices de la lithogénèse. Une augmentation de l'excrétion des sels lithogènes ou des urines trop concentrées peuvent dépasser les capacités des molécules inhibitrices et conduire à la formation d'un calcul. L'hypercalciurie, l'oligurie et l'hyperoxalurie sont, par ordre d'importance, les facteurs de risques principaux de formation d'un calcul rénal. Il existe également d'autres causes de calcul rénal comme certains médicaments lithogènes, des infections, des anomalies tubulaires ou un pH trop faible ou trop élevé. L'hypercalciurie idiopathique est l'anomalie métabolique la plus fréquente présente chez 30-60% des patients lithiasiques. Elle est en partie expliquée par une hyperabsorption intestinale de calcium, une insuffisance de réabsorption rénale de calcium et une libération de calcium provenant du squelette.

L'hyperoxalurie est également une cause fréquente de calcul rénal. Rares sont les cas d'hyperoxalurie primaire dus à un déficit génétique. Le plus fréquemment, l'excès d'oxalate dans les urines provient d'un apport alimentaire trop riche en oxalate ou un apport insuffisant en produits laitiers. L'hyperoxalurie peut également être secondaire à une malabsorption intestinale appelée hyperoxalurie entérique dont les mécanismes sont particulièrement complexes.

Le déficit en inhibiteurs de la lithogénèse le plus fréquent est l'hypocitraturie. L'excrétion urinaire du citrate est dépendante de l'équilibre acido-basique. Lorsque le pH intracellulaire du tubule proximal du rein est abaissé ou lorsque la charge acide filtrée est augmentée comme lors d'acidose métabolique ou d'excès alimentaires en protéines carnées, la réabsorption du citrate dans le tubule proximal augmente et son excrétion urinaire baisse. L'hypocitraturie constitue alors un facteur de risque lithiasique significatif.

Il existe cinq types principaux de calculs rénaux et leur classification est établie en fonction des substances chimiques qui les composent.

1. Les calculs composés de calcium associé à l'oxalate et/ou au phosphate.
  - a. Les calculs d'oxalate de calcium sont les plus fréquents, constituant 70-90% des calculs rénaux. Ils se forment à la surface des papilles rénales sur une concrétion suburothéliale phospho-calcique appelée plaque de Randall. Lorsque l'urothélium s'érode, la plaque de Randall devient apparente et sert d'élément nucléateur pour ce type de calculs. Leur croissance est favorisée par une sursaturation urinaire d'oxalate et de calcium, un pH urinaire acide et une faible diurèse.
  - b. Les calculs de phosphate de calcium se développent lorsque la concentration de calcium intra-tubulaire est élevée et le pH urinaire alcalin. La nucléation primaire de ce type de calcul est facilitée par un promoteur. De potentiels agents promoteurs ont été mis en évidence comme les phospholipides, les lipides, les débris cellulaires et le matériel tubulaire des cellules membranaires.
2. Les calculs de phosphate ammoniaco-magnésiens (struvite) (5-10%) sont favorisés par l'infection urinaire. Ces calculs coralliformes se forment lors d'infections par des bactéries produisant l'uréase (Proteus, Klebsiella, Pseudomonas ou Staphylocoque). Cette enzyme transforme l'urée en ammoniaque et en dioxyde de carbone qui s'hydrolysent en ions ammonium et bicarbonates. Ces produits se lient ensuite à des cations disponibles pour former des phosphates ammoniaco-magnésiens. La struvite commence à cristalliser à un  $\text{pH} \geq 7.2$ . Ce type de calcul se rencontre plus fréquemment chez les femmes qui ont plus tendance à présenter une infection urinaire que les hommes. Cependant, les calculs de struvite sont de plus en plus rares car les infections urinaires sont actuellement mieux prises en charge et correctement traitées. (6)

3. Les calculs d'acide urique (5-10%) précipitent dans les voies urinaires lors d'hyperuricosurie et particulièrement si le pH urinaire est acide ( $\leq 5.5$ ).
4. Les calculs composés de cystine (>1%) se rencontrent chez les patients ayant une cystinurie, maladie héréditaire du transport des acides aminés. Leur formation est favorisée par une haute concentration en cystine urinaire ainsi qu'une urine acide.
5. Certains médicaments sont à l'origine de calculs après une cristallisation intra-rénale.

#### 1.1.4. FACTEURS DE RISQUES LITHOGÈNES URINAIRES

La lithiase rénale comporte de nombreux facteurs de risques. Ils peuvent être personnels/familiaux, environnementaux, nutritionnels, génétiques ou métaboliques. Certains peuvent être corrigés par des moyens simples alors que d'autres facteurs de risques lithiasiques entrent dans le cadre de maladies systémiques dont le traitement reste plus complexe.

##### 1. Sexe masculin

Le sexe masculin est un facteur de risque génétique de formation de calculs rénaux. En France, la prévalence selon le sexe est de 13,5% chez les hommes et de 7,6% chez les femmes. Cependant, le rapport homme/femme tend à diminuer, mais les récurrences restent toujours plus fréquentes chez les hommes.

##### 2. Pathologies favorisant la survenue de lithiase rénale

###### a. Infection urinaire

La lithiase liée aux infections urinaires est généralement représentée par la struvite. Ce type de lithiase est devenu rare dans les pays industrialisés. La rareté des calculs de struvite dans une population est un critère de bonne médicalisation et de haut niveau socioéconomique d'un pays. En effet, la prise en charge précoce et le traitement de l'infection urinaire a permis de diminuer ce type de calcul qui est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

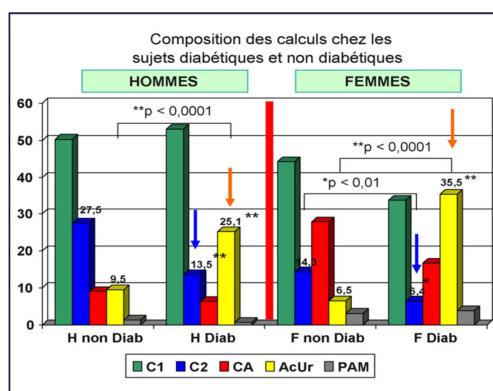
###### b. Syndrome métabolique

L'augmentation dans nos sociétés du syndrome métabolique a lieu en parallèle à celle de la maladie lithiasique. Ce syndrome comprend entre autres le diabète de type II et l'obésité, tous deux étant des facteurs de risque de lithiase rénale.

###### c. Diabète de type II

L'insuline a une action rénale. Elle stimule la production d'ammonium dans le tubule proximal et augmente la réabsorption du sodium et de l'acide urique au niveau du tube rénal proximal. L'insulino-résistance présente dans le diabète de type II provoque alors une baisse du pH urinaire ainsi qu'une diminution de la réabsorption rénale proximale d'acide urique. L'augmentation de l'uricémie mais surtout un pH urinaire acide favorisent l'apparition des calculs d'acide urique. Plusieurs études ont démontré le lien entre le diabète de type II et l'apparition des calculs rénaux composés d'acide urique. En 2001, Daudon et Jungers ont rapporté une prévalence élevée de calculs d'acide urique chez les patients lithiasiques diabétiques, les femmes étant plus touchées que les hommes. En 2003, l'étude de Pak et al. confirmait le pourcentage particulièrement élevé des calculs uriques chez les patients ayant un diabète de type II, avec l'obésité comme facteur supplémentaire. La prévalence du diabète de type II est quatre fois plus élevée chez les patients ayant des calculs d'acide urique que ceux avec des lithiases calciques. (7)

**Figure 1 (8) Composition des calculs chez les sujets diabétiques et non diabétiques**



C1 : whewellite (oxalate de calcium monohydraté) ; C2 weddellite (oxalate de calcium dihydraté) ; CA : cabapatite (phosphate de calcium) ; AcUr : acide urique ; PAM : struvite

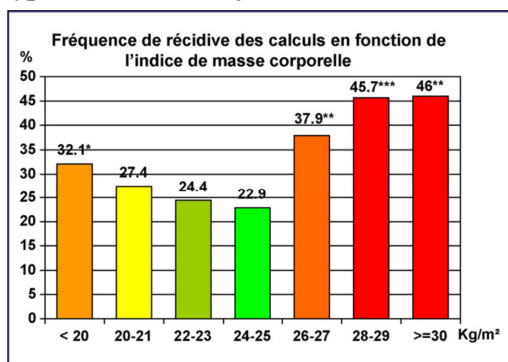
d. Obésité

Une corrélation positive entre l'IMC et le risque de lithiase a été démontrée dans plusieurs études épidémiologiques, le risque de calcul rénal étant plus élevé pour un même IMC chez la femme que chez l'homme.

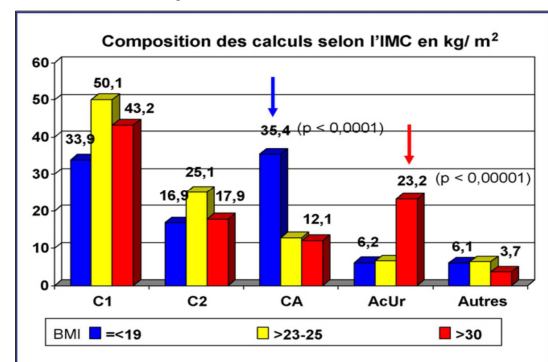
L'augmentation de la fréquence de la lithiase rénale dans les pays industrialisés est parallèle à celle de l'apport alimentaire en protéines et de l'obésité abdominale. L'analyse de 3 grandes cohortes des professionnels de la santé (Health Professionals Follow-up Study et Nurses' Health Study I et II) compare un groupe de patients dont le poids dépasse 100 kg à un autre groupe de patients de 68 kg. Il ressort que le risque de formation de calcul rénal est augmenté de 44% chez les hommes et 90% chez les femmes dans le groupe des patients pesant plus de 100 kg. Une prise de poids de 15 kg après l'âge de 21 ans augmente aussi le risque dans des proportions comparables. Cette constatation peut être expliquée par le fait que les « grands mangeurs » ont un débit urinaire augmenté et excessif en calcium, oxalate et urate qui sont les facteurs responsables de plus de 95% des lithiases.

Le taux de récurrence est également influencé par l'IMC avec une augmentation significative lorsque l'IMC est < 20 ou > 26 (Figure 2). L'IMC influence également la nature du calcul : les calculs composés de phosphate de calcium sont plus fréquents lorsque l'IMC est faible et les calculs d'acide urique sont quatre fois plus fréquents chez les personnes obèses comme illustré dans la Figure 3. Ces différences sont dues aux variations du pH urinaire. Il existe en effet une relation inverse entre le pH des urines de 24h et le poids corporel du patient. Les patients présentant un syndrome métabolique ont une insulino-résistance et un défaut d'excrétion rénale d'ammonium expliquant un pH bas de leur urine (3).

**Figure 2 (3) Fréquence de récurrence des types de calculs en fonction de l'IMC**

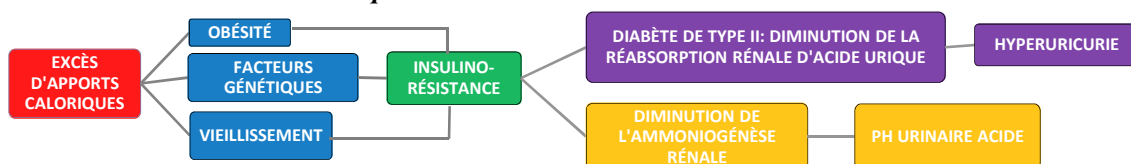


**Figure 3 (3) Fréquence des principaux de calculs en fonction de l'IMC**



C1 : whewellite (oxalate de calcium monohydraté) ;  
C2 : weddellite (oxalate de calcium dihydraté) ;  
CA : carapatite (phosphate de calcium) ;  
AcUr : acide urique

**Figure 4 Mécanisme reliant l'obésité et le diabète de type II à la formation de calculs d'acide urique**



e. Autres pathologies

D'autres pathologies causent également des calculs rénaux. C'est le cas de certaines maladies intestinales provoquant une hyperoxalurie, comme l'iléite ou la malabsorption intestinale. En effet, les graisses non réabsorbées se lient au calcium et permettent à l'oxalate d'être réabsorbé en grande quantité dans le côlon. Les pathologies induisant une hypercalciurie avec hypercalcémie (hyperparathyroïdie primaire, sarcoïdose, myélome, etc.) ou sans hypercalcémie (maladie de Paget, hypercorticisme, ostéoporose, etc.) peuvent également induire des calculs rénaux.



### 3. Environnement

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle. Un séjour dans un pays chaud, un travail intensif dans une ambiance surchauffée ou une activité sportive intense augmentent le risque de lithiase rénale si les apports liquidiens ne sont pas suffisants. L'immobilisation prolongée par exemple dans le cadre d'une hospitalisation peut aussi augmenter la calciurie et donc favoriser l'apparition d'une lithiase calcique (9).

### 4. Médicaments

Certains médicaments sont connus pour être lithogènes. Les lithiases médicamenteuses sont rares car elles ne sont à l'origine que de 1-3% des calculs rénaux. Elles peuvent être divisées en deux catégories.

La première catégorie comprend les lithiases qui résultent de la cristallisation urinaire d'un médicament ou d'un métabolite peu soluble dont l'excrétion urinaire est importante. Dans ce cas, le médicament se retrouve lui-même dans la lithiase. Les médicaments incriminés sont donc relativement peu solubles. Ce groupe comprend le triamterène utilisé contre l'hypertension artérielle, la phénazopyridine, un antiseptique et analgésique urinaire, les sulfamides et surtout la sulfadiazine et les antiviraux comme l'indinavir qui est impliqué dans de nombreux cas de lithiases du fait de son utilisation à haute dose.

La deuxième catégorie comprend les lithiases où le médicament est à l'origine du phénomène lithiasique sans être détectable dans le calcul. Le médicament modifie le pH ou augmente l'excrétion de certaines substances provoquant une sursaturation. C'est le cas par exemple de la benzbromarone ou le probenecide. Le topiramate est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, tout comme l'acetazolamide. En alcalinisant les urines, il induit la formation de calculs de carbapatite.

Les acidifiants urinaires peuvent aussi, par une simple modification du pH, favoriser la cristallisation d'acide urique sans sursaturation importante. Les apports excessifs en vitamine D induisent une hypercalcémie et une hypercalciurie formant des calculs d'oxalate de calcium.

L'incidence des lithiases médicamenteuses est très certainement sous-estimée, en particulier celles provoquées par une supplémentation vitaminocalcique ou un traitement par inhibiteur de l'anhydrase carbonique (10).

### 5. Aliments

L'hygiène alimentaire joue un rôle important dans la formation des calculs rénaux. Les aliments lithogènes sont actuellement bien connus. Les protéines animales, le sel et les sucres d'absorption rapide consommés de manière excessive engendrent une acidification urinaire, une augmentation de l'excrétion de calcium et de l'acide urique. Le chocolat est source d'hyperoxalurie et une consommation trop faible en aliments alcalins comme les fruits et légumes permet une acidification urinaire. Globalement, des apports caloriques excessifs réguliers ainsi qu'un apport hydrique insuffisant engendrent une sursaturation urinaire et favorisent la formation de lithiase rénale.

Les habitudes alimentaires européennes ont considérablement changé au cours des dernières décennies. Une tendance générale à la destructuration des repas, à la restauration rapide, au grignotage et à la consommation de plats préparés a contribué à l'augmentation de la prévalence de la maladie lithiasique. Plusieurs facteurs sociétaux contribuent à maintenir une hygiène alimentaire favorisant les calculs rénaux. Les aliments carnés sont très accessibles, les calories lipido-glucidiques telles que les pizzas, les pâtisseries, les sandwiches, les sodas, les glaces ou encore la crème fraîche ont un faible coût alors que les fruits et légumes frais sont chers. Une prise incontrôlée ou plutôt non prescrite de vitamines D et C, des régimes amaigrissants hyperprotéinés, la tendance à utiliser le chocolat comme antistress contribuent également à l'augmentation des lithiases dans le monde européen. Actuellement en Europe, en comparaison avec le XIX<sup>e</sup> siècle, la consommation de sel a triplé, celle en protéines animales a augmenté d'un facteur 5, l'apport en graisses a explosé d'un facteur 10, les sucres raffinés d'un facteur 20. Par contre, l'apport en fibres alimentaires a diminué de moitié voire de 3 fois.

Les tableaux 3 et 4 résument les différents mécanismes lithogènes engendrés par différentes boissons et certains aliments.

**Tableau 3** (11) *Influence des boissons sur la lithogénèse*

APPORTS LIQUIDIENS	MÉCANISME
Jus d'agrumes	↑ Citraturie
Eau minérale riche en bicarbonates	↑ pH urinaire
Thé vert, thé noir, boissons cacaoitées	↑ Oxalurie
Bières	↑ Oxalurie et uricurie

**Tableau 4** (12) *Influence de l'alimentation sur la lithogénèse*

HABITUDES ALIMENTAIRES	MÉCANISMES
<b>Effets directs</b>	
Apports très élevés en calcium	↑ Calciurie
Apports élevés en oxalate (rhubarbe, épinard, chocolat, betteraves rouges, oléagineux, etc.)	↑ Oxalurie
Apports élevés en purines	
Faible apport de fibres	↑ Uricémie
Faible apport en boissons	↑ Calciurie et oxalurie
	↑ Concentration des urines
<b>Effets indirects</b>	
Apports élevés en protéines animales	↑ Calciurie, ↓ Citraturie, ↓ pH urinaire
Apports élevés en graisses	↑ Oxalurie
Apports élevés en sucres d'absorption rapide (notamment fructose)	↑ Calciurie, ↑ Uricurie
Apports élevés en sel	↑ Calciurie
Apports faibles en calcium	↑ Oxalurie

### 1.1.5. MOYENS UTILISÉS POUR DÉTECTER LES CALCULS RÉNAUX

Tout d'abord, il est important de préciser qu'il est question dans ce chapitre des moyens utilisés pour la prise en charge de la maladie lithiasique et non de ceux de la colique néphrétique aiguë. Tous les patients lithiasiques ne nécessitent pas une consultation spécialisée. Les médecins de premier recours et les urologues doivent pouvoir prendre en charge un patient sans comorbidité suite à un épisode inaugural. Cependant, un certain nombre de patients lithiasiques ( $\geq 2$  épisodes de lithiases rénales, grossesse, épisode inaugural à  $< 25$  ans, infection urinaire chronique, syndrome métabolique, etc.) nécessitent une consultation spécialisée, comme dans le Service de Néphrologie du CHUV.

Le bilan initial de lithiase rénale commence par l'anamnèse. Elle comporte la recherche de facteurs de risques cardiovasculaires, la liste des médicaments et évalue l'influence des facteurs métaboliques et environnementaux dans la formation du calcul rénal, les maladies intestinales, les anomalies de l'homéostasie calcique, le diabète de type II, les infections urinaires récurrentes, une chirurgie bariatrique. Il est important de questionner également le patient sur ses habitudes alimentaires, ses apports liquidiens et ses dépenses énergétiques.

La seconde partie du bilan diagnostique de la lithiase rénale comporte des analyses sanguines et urinaires, l'analyse du calcul et de la cristallurie ainsi qu'une imagerie.

Le bilan biologique comprend une prise de sang à jeun dans laquelle sont dosés le sodium, le potassium, le calcium total, le magnésium, l'acide urique, les protéines totales, la créatinine, le  $\text{CO}_2$  total ainsi que la parathormone et les métabolites de la vitamine D.

Deux récoltes des urines de 24 heures sous régime libre recherchent une hypercalciurie, une hyperoxalurie, une hyperuricurie, une hypocitraturie, une hypomagnésurie ou un petit volume urinaire. Lorsque le patient amène ses urines récoltées durant 24 heures, un spot urinaire est prélevé à jeun dans lequel est recherché une fuite rénale de calcium ou de phosphate et une insuffisance d'acidification urinaire. Une cristallurie est également effectuée à partir du spot urinaire prélevé à jeun (première ou deuxième urine du matin) pour rechercher la présence de cristaux spécifiques.

La récolte du calcul au moyen d'une simple passoire à thé puis l'analyse de la nature biochimique du calcul sont essentielles car elles permettent d'orienter le diagnostic métabolique et de guider les interventions thérapeutiques initiales. Un des principaux dangers est de méconnaître une forme de lithiase secondaire qui nécessiterait un traitement spécifique et d'accepter trop facilement le diagnostic de lithiase oxalo-calcique banale.

Depuis 1995, lors de suspicion de néphrolithiase, le CT hélicoïdal sans produit de contraste est l'examen de référence. Cette technique d'imagerie a de nombreux avantages. Elle ne nécessite pas de produit de contraste et permet la vision de l'urètre distal. L'irradiation limite son utilisation

répétée pour le suivi de la charge lithiasique et il est possible de manquer la détection de calculs radiotransparents.

L'utilisation du couple ASP-échographie se pratique dans certains hôpitaux périphériques et reste une alternative parfaitement valable. Sur l'ASP, le médecin recherche une opacité lithiasique sur le trajet des voies urinaires et apprécie sa topographie, sa taille et le nombre de calculs. Cette technique a cependant ses limites. Un calcul trop petit ou radiotransparent n'est pas mis en évidence. L'ASP a une sensibilité de 45% et une spécificité de 77% pour le diagnostic d'obstruction d'origine lithiasique. Lors de l'enquête étiologique, les renseignements radiologiques essentiels sont apportés par l'ASP. Ils sont surtout utiles lorsque le calcul n'est pas disponible pour des analyses morpho-constitutionnelles. C'est le caractère radio-opaque ou radio-transparent et l'aspect morphologique qui orientent sur la nature de calcul.

Les calculs accessibles à l'échographie sont visibles sous forme d'une zone hyperéchogène avec un cône d'ombre postérieur. Cependant, les seules zones accessibles à l'exploration sont le rein et la partie rétrovésicale. Attention, toutes les images hyperéchogènes au niveau du rein ne sont pas des calculs (faux + des calcifications vasculaires) et un complément d'imagerie utilisant les rayons X est nécessaire pour confirmer l'origine lithiasique d'une petite zone hyperéchogène. L'échographie seule a une sensibilité de 10-50% selon les séries et donc a un intérêt limité dans la mise en évidence des calculs.

Le couple ASP-échographie permet d'augmenter significativement la sensibilité de l'échographie seule avec les avantages de l'ASP pour la détection des opacités lithiasiques et ceux de l'échographie pour les signes indirects d'obstacle (dilatation, etc.).

Le scanner spiralé multibarrette permet l'exploration depuis les coupes diaphragmatiques jusqu'au pubis en moins de 30 secondes. Le CT permet de visualiser des calculs de petite taille, jusqu'à 2 mm, et ceci quelle que soit leur situation par rapport aux structures osseuses. De plus, certains calculs radiotransparents à l'ASP peuvent être visibles au scanner. Par contre, le CT-Scan est mis en défaut par une nouvelle variété de calcul, développé chez les patients traités pour une infection par le HIV. Ces calculs composés d'Indinavir sont liés à l'excrétion urinaire de ce médicament de faible solubilité. Pour être mis en évidence, il nécessite une opacification de la voie excrétrice réalisée lors du CT par injection de produit de contraste avec la réalisation de coupe tardive (Uro-CT). De nombreuses études ont démontré que le CT-scan était la technique d'imagerie la plus efficace avec une sensibilité approchant 100% et une spécificité un peu moindre. Le CT sans injection est donc actuellement le moyen de référence pour le diagnostic de la lithiase au cours de coliques néphrétiques.(13)

#### 1.1.6. TRAITEMENTS ET PRÉVENTION SECONDAIRE (14) (15) (16) (17) (18)

Les calculs rénaux ont de plus en plus d'impact sur la santé et l'économie dans le monde entier. Le coût de la lithiase rénale a été estimé à 2.1 milliards de dollars en 2005 aux États-Unis. Le spectre de présentation de la néphrolithiase est large et doit être séparé en aigu ou chronique et localisé ou maladie systémique. Il a déjà été démontré que la lithiase était associée à l'augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique, de maladie coronarienne, de syndrome métabolique, d'hypertension et de diabète. La prise en charge de la lithiase doit donc impérativement tenir compte de ces différentes pathologies. Actuellement, il est recommandé de débiter par des mesures thérapeutiques conservatrices. Si les interventions non médicamenteuses ne sont pas efficaces, le traitement médical devient alors légitime.

La prise en charge des calculs rénaux débute donc par des interventions non médicamenteuses. L'augmentation des apports hydriques quotidiens est la première mesure de prévention des lithiases rénales. Elle a pour but de diminuer la concentration des sels lithogènes dans l'urine. L'objectif est d'atteindre une diurèse de minimum 2 litres par 24 heures ou plus lors de situations spécifiques comme la cystinurie ou les reins médullaires en éponge. L'apport hydrique doit être réparti harmonieusement sur toute la journée et adapté individuellement aux pertes liquidiennes selon si l'environnement est chaud, l'activité sportive intense, le patient porteur d'une iléostomie, etc. Il faut recommander au patient de boire également au coucher car les urines les plus concentrées se rencontrent durant la période de la nuit.

Cette mesure est simple, peu coûteuse et s'est révélée efficace. Elle devrait donc être enseignée à tout patient lithiasique (17). Les apports liquidiens doivent être composés essentiellement d'eau.

Les jus de citron ou d'orange sont riches en citrate, inhibiteur de la lithogénèse, et donc également conseillés.

Les conseils diététiques donnés aux patients lithiasiques doivent se focaliser essentiellement sur quatre points :

### 1. Apports en calcium

L'hypercalciurie est l'anomalie métabolique la plus fréquente rencontrée en cas de lithiase. Il est recommandé d'avoir un apport calcique alimentaire suffisant (1000 mg par jour, surtout sous forme de produits laitiers). Les tableaux 9 et 10 informent sur la quantité de calcium contenu dans différents aliments et eaux minérales. Un essai clinique randomisé étudiant la prévention des calculs rénaux chez les patients avec hypercalciurie idiopathique a démontré qu'un apport normal en calcium était bénéfique par rapport à une diète pauvre en calcium (< 400 mg/jour) (16). En effet, une suppression ou une consommation diminuée en calcium alimentaire entraîne une déminéralisation osseuse ainsi qu'une hyperoxalurie, le calcium n'étant pas en quantité suffisante pour neutraliser l'oxalate intestinal qui est alors absorbé de manière exagérée au niveau intestinal. L'hyperoxalurie augmente la probabilité des calculs d'oxalate de calcium. Normalement, 90% de l'oxalate alimentaire se lie au calcium dans l'intestin grêle et est éliminé complexé au calcium via les selles. 10% est donc absorbé au niveau du côlon et excrété dans l'urine. A l'inverse, une consommation excessive de calcium peut entraîner une hypercalciurie, facteur de risque pour former un calcul calcique.

### 2. Consommation de sel

La consommation de sel excessive est un facteur de risque de maladie vasculaire cérébrale, de maladie cardiaque mais également de néphrolithiase. Il existe en effet une relation linéaire entre la natriurèse et la calciurèse. Pour 100 mmol de sodium excrété, la calciurie augmente de 0.63-1 mmol, favorisant la formation de calculs calciques.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande de consommer moins de 5 g de sel par jour. L'étude HERCULE (échantillon de 250 personnes âgées entre 38 et 78 ans dans la population lausannoise) estime la consommation de sel à 8.3 g/jour chez les hommes et 7.4 g/jour chez les femmes. L'étude Swiss Salt Study (SSS) mise en place sur demande de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour quantifier les apports en sodium de notre pays, a montré que la consommation quotidienne de sel dans la population suisse était de 9.4 g/24 h en moyenne, 10.8 g/24 h pour les hommes et 8.0 g/24 h pour les femmes (19). Dans la plupart des pays, la consommation quotidienne en sel s'élève à plus de 8 g, ce qui est nettement supérieur à nos besoins physiologiques qui sont de 1.5 g, soit 550 mg de sodium par jour. (20)

Le sodium est un nutriment présent dans le sel et dans plusieurs aliments. La majeure partie du sodium consommé provient d'aliments comme la charcuterie, la pizza, les sauces et les soupes (sel caché). Les aliments emballés, prêts à manger et les repas minute ont souvent une teneur élevée en sodium. Dans une alimentation typique, les principales sources de sodium proviennent donc des aliments transformés et non de la salière !

### 3. Consommation en protéines animales

Le patient doit également être mis en garde sur sa consommation en protéines carnées. Un apport excessif en protéines animales abaisse le pH urinaire et augmente l'excrétion de calcium, d'oxalate et d'acide urique. La consommation journalière en protéines carnées peut être calculée en dosant l'urée dans les urines de 24 h et en l'intégrant dans la formule suivante :

$$\text{Apport en protéines} \left[ \frac{\text{g}}{24\text{h}} \right] = \text{Urée} \left[ \frac{\text{mmol}}{24\text{h}} \right] \times 0.18 + 13$$

L'apport en protéines animales est considéré comme excessif s'il atteint > 1 g/kg/jour.

Pour les patients ayant des calculs d'acide urique, les produits carnés riches en purines tels que les abats (foie, rognons, ris de veau, cervelle) doivent absolument être évités.

Une étude prospective non randomisée avec comme critère déterminant la sursaturation urinaire (21) a montré que seuls les patients ayant simultanément augmenté leur diurèse et diminué leur consommation de viande/sel ont vu leur sursaturation urinaire en oxalate de calcium et en acide urique diminuer significativement. Une réduction isolée de la consommation de viande était à elle seule incapable de diminuer la sursaturation urinaire. En effet, un apport réduit en sel entraîne une

diminution de la soif et donc de l'apport liquidien. Le volume urinaire est également réduit, entraînant un risque de sursaturation urinaire. Il faut donc simultanément augmenter ses apports liquidiens et diminuer sa consommation en sel et protéines animales pour avoir un effet maximal sur la prévention des calculs rénaux (14).

#### 4. Consommation d'oxalate

Une autre mesure diététique vise à diminuer la consommation d'oxalate alimentaire et en particulier une prise à caractère compulsif (chocolat, noix, cacahuètes, amandes, etc.) Il faut également réduire sa consommation en aliments riches en oxalate comme le thé noir, vert ou blanc, le thé froid ainsi que les hautes doses en vitamine C. Les aliments pauvres en oxalate à privilégier sont la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers, le pain ou encore les haricots verts.

Une large étude prospective composée de trois cohortes différentes (professionnels de la santé (45 hommes, 18 ans de suivi), infirmières (94 femmes, 18 ans de suivi) et infirmières plus jeunes (101, 14 ans de suivi) a étudié l'impact du régime appelé DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) lors de lithiase rénale. Ce régime diététique comprend une diète riche en fruits et légumes et pauvre en graisses et en protéines animales, elles-mêmes remplacées par des protéines végétales. Cette étude a confirmé que ce type de régime diminuait le risque de calculs rénaux dans les trois cohortes, indépendamment de l'âge, du BMI, de l'hypertension, du diabète, de la quantité totale de calories absorbées, du volume de liquide quotidien, de la caféine, de l'alcool et de la prise de diurétiques thiazidiques (22).

**Tableau 5 (14) Traitement nutritionnel lors de néphrolithiase (diète « Common sens »)**

APPORTS	INDICATION
<b>Volume urinaire</b>	≥ 2 litres/ jour Boisson répartie régulièrement sur 24 h (boire avant le coucher !)
<b>Oxalate</b>	Éviter la consommation excessive des boissons riches en oxalate (thé noir) ou alimentaire (épinards, etc.)
<b>Calcium</b>	PAS DE RESTRICTION ! 1000 mg/jour des produits laitiers (100 g de fromage dur = 1'000 mg de calcium, 100 ml de lait = 120 mg de calcium) Apports calciques durant les repas, pour éviter une hyperoxalurie
<b>Fibres végétales (fruits, légumes)</b>	≥ 1 fois par jour (augmentation de la citraturie)
<b>Protéines animales</b>	5-7 x par semaine Jamais 2 x la même journée Quantité quotidienne maximale de protéines totales : ≤ 1 g/kg du poids normal

Les récurrences après un premier épisode de lithiase rénale sont assez fréquentes. 30-50% des patients ont un nouvel épisode de calcul rénal dans les 5 ans et 70% dans les 10 ans. Si les mesures diététiques et l'augmentation de l'apport hydrique n'empêchent pas la récurrence, le traitement médical doit alors être pris en considération.

Le traitement actuel proposé pour la plupart des lithiases combine le citrate de potassium, le diurétique thiazidique et l'allopurinol.

#### 1. Citrate de potassium

Les citrates alcalins sont chargés négativement et forment des complexes solubles avec le calcium, diminuant ainsi la sursaturation urinaire en sels de calcium. Ils élèvent également le pH urinaire augmentant la solubilité de l'acide urique et apportent du citrate au niveau urinaire, un important inhibiteur de la lithogénèse.

Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité du pouvoir alcalin du citrate de potassium dans la récurrence des calculs d'oxalate de calcium. Ce traitement ne comporte quasi pas d'effet secondaire hormis parfois quelques légers désagréments intestinaux (ballonnements, renvois, diarrhées). La principale préoccupation de ce traitement est de deux ordres : l'hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et l'induction du pH urinaire trop alcalin qui peut conduire à la formation de calculs de calcium phosphate.

**Tableau 6 Indications à un traitement alcalin**

INDICATION À UN TRAITEMENT ALCALIN	BUT DU TRAITEMENT
<b>Calcul d'acide urique et pH urinaire acide (&lt; 5.5 à jeun)</b>	pH urinaire entre 6.2 et 6.8
<b>Calcul de cystine</b>	pH urinaire entre 7.5 et 8
<b>Calcul d'oxalate de calcium et hypercalciurie</b>	Diminution de la lithogénèse par chélation du calcium en un sel soluble de citrate de calcium
<b>Hypocitraturie</b>	Restauration d'une citraturie normale

## 2. Diurétiques thiazidiques

Les thiazides sont des médicaments diurétiques utilisés parfois dans le traitement des calculs rénaux en off label. Ils sont absorbés par voie orale et sécrétés au niveau du tubule contourné proximal rénal. Ils inhibent le cotransporteur sodium/chlore situé dans la partie initiale du tubule contourné distal, où 15% du sodium filtré est réabsorbé. Ainsi, ils augmentent l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et à moindre degré l'excrétion du potassium et du magnésium. Ils augmentent ainsi la diurèse et ont une action anti-hypertensive. Leur délai d'action est de 2 heures et l'action se maintient durant 6 à 12 heures.

L'effet des diurétiques thiazidiques lors de la récurrence de calculs calciques a été étudié dans 6 études randomisées. Quatre de ces études comportant au total 408 patients et ayant duré entre 26 et 36 mois, ont montré une diminution significative de la récurrence des calculs rénaux calciques lors de traitement par thiazide ou par son analogue l'indapamide. Cependant, aucune différence n'a été démontrée entre un traitement placebo versus par thiazide dans les deux autres études. Il a été également démontré que les diurétiques thiazidiques diminuaient les récurrences de calculs calciques lors d'hypercalciurie mais également chez les patients qui ne présentaient pas d'hypercalciurie.

Plusieurs études prospectives contrôlées avec placebos ont prouvé avec certitude que l'inhibition de formation de calculs par les thiazides ne corrèle ni avec la diminution de la calciurie, ni avec aucun autre paramètre sanguin ou urinaire mesuré. L'action de ce traitement n'est donc pas encore connue.

Les diurétiques thiazidiques ont plusieurs effets secondaires qui sont l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypotension orthostatique, l'hyperuricémie, l'alcalose métabolique, des réactions d'hypersensibilité, un profil lipidique peu favorable, ainsi qu'une intolérance aux glucides. La physiopathologie de ce dernier effet secondaire n'est pas encore claire mais elle pourrait être expliquée par le fait qu'un taux sérique bas de potassium cause une diminution de la sécrétion d'insuline. Cependant aucune étude n'a prouvé le lien entre le développement d'un diabète chez les patients sous traitement thiazidique.

Il faut donc bien peser l'indication à un traitement par thiazidiques lors de néphrolithiase calcique car le taux d'effets secondaires est élevé (jusqu'à 36% d'interruption du traitement) et de par le fait que leur mécanisme d'action exact reste inconnu.

En pratique, les diurétiques thiazidiques sont seulement prescrits aux patients avec hypercalciurie primaire massive ne répondant pas aux mesures diététiques simples. Par contre, si le patient présente une hypertension, l'addition d'un thiazide pourra être considérée.

## 3. Allopurinol

L'hyperuricémie est une anomalie biochimique fréquente, résultant d'une production excessive d'urate et/ou d'une excrétion rénale diminuée d'acide urique et peut être liée à des crises de goutte. L'allopurinol agit en inhibant l'action de l'enzyme xanthine oxydase qui intervient dans le métabolisme de l'acide urique.

15-20% des patients avec un calcul rénal d'origine calcique ont une hyperuricurie. La première étude effectuée en double aveugle a démontré l'efficacité de l'allopurinol sur une période de 20 ans. En comparaison avec le placebo, ce médicament réduit significativement la formation de nouveaux calculs d'oxalate de calcium et augmente le temps entre deux récurrences chez les patients avec normocalciurie et hyperuricurie. Aucune autre étude n'a été effectuée depuis lors. À ce jour, ce traitement est largement considéré comme sécurisé avec comme seul effet secondaire l'augmentation possible du risque de réaction allergique lors de son utilisation combinée au traitement de diurétiques thiazidiques ou lors d'hépatite. Le febuxostat, un nouvel inhibiteur de la formation de l'acide urique récemment mis sur le marché, devra être évalué prochainement pour cette indication.

Il existe de nombreux obstacles dans le développement de nouveaux médicaments contre la lithiase rénale. Ces limitations peuvent être divisées en deux groupes : la perception incorrecte de la lithiase rénale comme une maladie locale sans considérer la chronicité de la maladie, les probables récurrences et la possible maladie systémique concomitante ainsi que la compréhension incomplète de la physiopathologie et des bases génétiques moléculaires de la néphrolithiase.

## 2. BUT DE L'ÉTUDE

Cette étude a pour but de caractériser les facteurs de risques lithogènes chez les patients lausannois formeurs de calculs rénaux. Elle doit permettre de caractériser l'épidémiologie ainsi que les possibles spécificités locales des patients lithiasiques lausannois.

## 3. JUSTIFICATIF DE L'ÉTUDE

### 3.1. PEU DE DONNÉES SUISSES ET AUCUNE DONNÉE LAUSANNOISE

Il existe peu de données suisses concernant l'épidémiologie de la lithiase rénale. Cette maladie est de plus en plus fréquente et touche actuellement environ 10% de la population. Il paraît justifié de s'intéresser aux caractéristiques des personnes présentant des lithiases rénales afin de pouvoir mettre en évidence les facteurs de risques lithogènes et de prévenir un épisode de calcul rénal.

Du côté lausannois, aucune étude épidémiologique visant à caractériser les patients formeurs de calculs rénaux n'a encore jusqu'à ce jour été effectuée. Il est donc intéressant d'étudier cette population locale pour mettre en évidence d'éventuelles particularités régionales et de cibler au mieux les traitements et les mesures préventives.

### 3.2 LA LITHIASE RÉNALE COMME SIGNE PRÉCOCE D'UNE FUTURE MALADIE CARDIOVASCULAIRE (23) (24)

Bien qu'un épisode de colique néphrétique soit souvent sans conséquence à court terme, cette maladie sous-entend un trouble métabolique souvent d'origine mixte combinant une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. De nombreuses études ont démontré une association entre la néphrolithiase et le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose et l'insuffisance rénale chronique. Il est donc très important de considérer la lithiase rénale comme une maladie systémique.

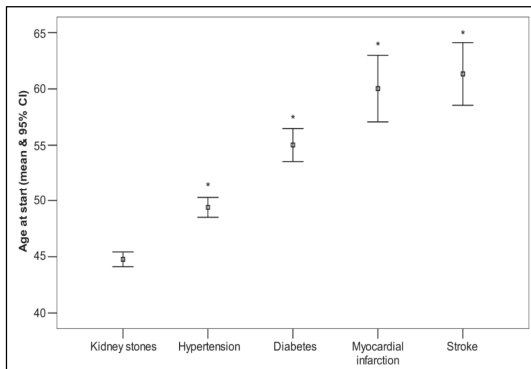
Récemment, trois grandes études ont démontré une association positive entre l'anamnèse de colique néphrétique et un risque augmenté de maladies cardiovasculaires, bien que les calculs rénaux soient associés au risque cardiovasculaire depuis très longtemps. La première étude a été effectuée au Minnesota (USA) et a démontré que les patients lithiasiques ont un risque augmenté de 31% d'infarctus du myocarde. La deuxième étude s'est déroulée dans le Massachusetts et seules les femmes ont présenté un risque augmenté de maladie coronarienne si elles avaient une histoire de calculs rénaux, avec un risque augmenté chez les femmes plus jeunes. La dernière étude réalisée au Canada s'est penchée sur l'association de la lithiase rénale avec l'infarctus du myocarde mais également avec les décès liés à une maladie coronarienne, à l'angioplastie percutanée, au pontage coronarien et à l'attaque cérébrale. En comparaison avec les personnes n'ayant pas eu de calculs rénaux, les patients lithiasiques avaient un risque 1.4 fois supérieur de présenter un infarctus du myocarde, 1.63 fois d'avoir une angioplastie ou un by-pass coronarien et 1.26 fois d'avoir un AVC. Également dans cette étude, le risque était plus important pour les femmes et les jeunes. La prévalence augmentée dans ces deux groupes de patients n'est pas encore expliquée. Ces trois études suggèrent qu'il est très important de considérer le risque cardiovasculaire chez les patients lithiasiques et de le prendre en charge.

Une étude effectuée sur 23'000 patients portugais adultes a examiné l'association possible entre la néphrolithiase et le diabète, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde et l'AVC. Il en ressort que la lithiase rénale apparaît relativement tôt dans la vie d'une personne et pourrait donc être le signal précoce et bruyant d'un dysfonctionnement métabolique pouvant mener à des complications cardiovasculaires s'il n'est pas pris en charge (figure 5). Du fait des symptômes très douloureux, un patient avec colique néphrétique consulte très volontiers son généraliste ou le Service des urgences. C'est souvent le premier contact avec le monde médical chez les patients n'ayant pas de généraliste. Les médecins de premier recours ne doivent donc pas banaliser les coliques néphrétiques mais diriger ces patients vers des centres d'investigation secondaires (médecins traitants, centres néphrologiques, centres de prévention cardiovasculaire) pour une prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires et un suivi à long terme. Tout patient ayant eu un épisode de calcul rénal doit être investigué et doit bénéficier de conseils pour réduire ses risques cardiovasculaires pour éviter qu'un calcul à 40 ans ne se transforme en infarctus à 60 ans. Plusieurs

études interventionnelles comportant des mesures diététiques ou une augmentation de l'activité physique ont démontré un bénéfice tant sur la lithiase rénale que sur les risques cardiovasculaires. La prise en charge à long terme est donc capitale.

Il paraît donc important de comprendre que la lithiase rénale est une maladie systémique de plus en plus fréquente et qu'elle peut être un signe précoce d'hypertension, de diabète, d'infarctus du myocarde ainsi que d'accident vasculaire cérébral. Cette étude vise donc à mieux caractériser cette population à risque de calculs et de maladies cardiovasculaires.

**Figure 5** (23) *Âge au moment du diagnostic initial pour la lithiase, l'hypertension, le diabète, l'infarctus du myocarde et l'ictus sur un collectif de 23'000 personnes au Portugal*



## 4. MÉTHODES

### 4.1. CONSTITUTION DE LA BANQUE DE DONNÉES

Tout d'abord, il est important de préciser qu'avant d'entreprendre ce travail, ce projet d'étude a été soumis à la commission d'éthique cantonale. Une fois l'étude acceptée, la constitution de la banque de données a pu être réalisée. Elle contient les paramètres anthropomorphiques et biologiques de 384 patients lithiasiques ayant consulté le Service de néphrologie du CHUV entre 2008 et 2012. Le Dr Olivier Bonny, néphrologue au CHUV, a constitué une fiche Excel standardisée contenant les différents paramètres mesurés d'emblée lors de chaque première consultation pour un calcul rénal dans le Service de néphrologie du CHUV. Dès 2008, chaque médecin ayant en consultation un patient lithiasique devait reporter les différentes mesures sur une fiche Excel individualisée au patient concerné. Aucun paramètre n'a été mesuré dans l'unique but de cette étude.

Afin de mieux comprendre la partie initiale essentielle à mon travail, il est nécessaire d'avoir quelques informations supplémentaires quant au déroulement de la prise en charge des patients consultant dans le Service de néphrologie du CHUV. Durant la première consultation, le médecin prend contact avec son patient, procède à une anamnèse et à un examen clinique. Il donne au patient des instructions précises quant au déroulement de la récolte des urines de 24 h au moyen d'un récipient ne contenant ni agent conservateur ni acide. Lors du deuxième rendez-vous, le patient apporte ses urines de 24 h en se présentant à jeun afin d'effectuer un spot urinaire et une prise de sang. Lors de la troisième visite, le médecin fait un bilan des résultats des différentes analyses effectuées et propose un traitement.

Mon étude inclut uniquement les paramètres analysés lors de ces trois premières consultations et non celles des rendez-vous ultérieurs de suivi. J'ai regroupé les données de plus de 70 paramètres par patient sur un tableau Excel unique. Lors de cette étape, j'ai eu l'aide précieuse de Romain Aubert, informaticien, qui a constitué un programme afin de regrouper automatiquement toutes les données des 384 fiches individuelles des patients sur un seul tableau. Le tableau a ensuite été soumis à un contrôle de qualité à l'aide de la moyenne et de la déviation standard de chaque paramètre. Trente pointages ont ensuite été effectués afin de vérifier si les données transcrites dans le tableau correspondaient à celles du dossier du patient. L'accès à Soarian m'a permis de retourner au dossier source et de constater qu'aucune erreur n'a été commise dans les trente pointages de contrôle. La banque de données a ensuite été anonymisée puis bloquée si bien qu'aucune modification n'a été possible à partir de cet instant. L'analyse des données a pu donc commencer à être effectuée.



## 5. RÉSULTATS

### 5.1. DONNÉES ANTHROPOMORPHIQUES

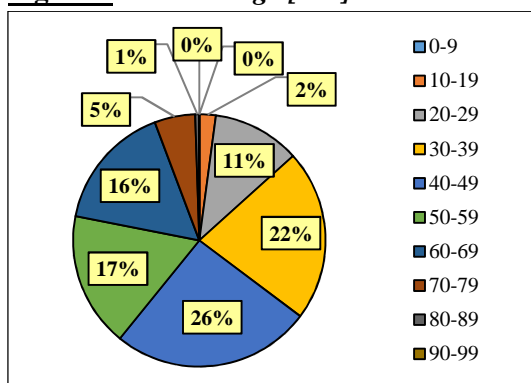
Notre banque de données comporte les paramètres des premières consultations de 384 patients.

La population lausannoise de patients lithiasiques comporte majoritairement des hommes (72%), avec un rapport hommes/femmes de 2.6.

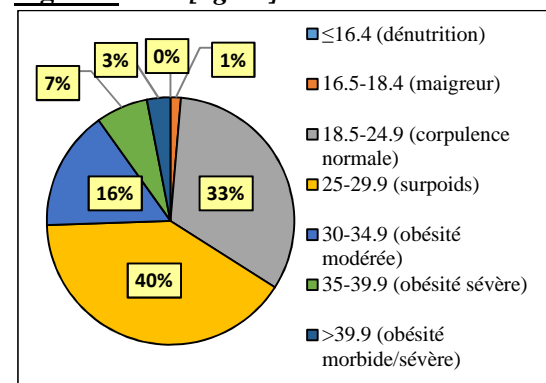
L'âge moyen des patients est d'environ 46 ans. La tranche d'âge entre 40-49 ans est celle majoritaire suivie par celle de 30-39 ans. Rare sont les personnes âgées de moins de 20 ans et de plus de 80 ans qui consultent pour une lithiasie. Globalement, la majeure partie de nos patients lausannois ont entre 30-69 ans (48%).

33% de la population lithiasique lausannoise a une corpulence normale (IMC = 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>). Cependant, 66% des patients lithiasiques ont un IMC au-dessus de 25, la majeure partie étant en surpoids (40%). Dans les extrêmes, 7% ont une obésité sévère et 3% ont une obésité morbide alors que seulement 1% des patients lithiasiques sont considérés comme maigres (IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>).

**Figure 6** Âge [ans]

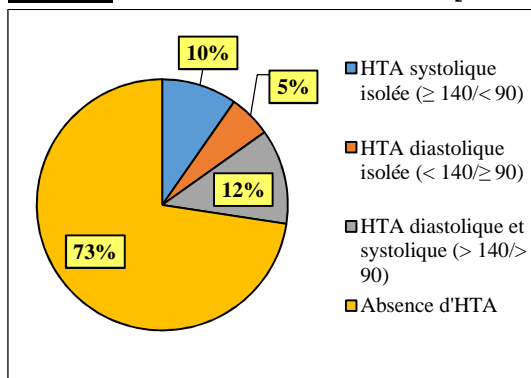


**Figure 7** IMC [kg/m<sup>2</sup>]

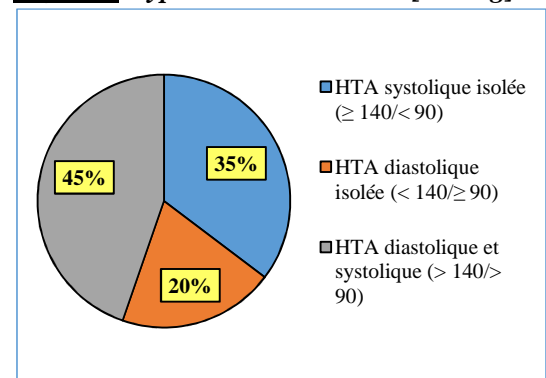


La tension artérielle a été mesurée par les infirmières lors de la deuxième visite après une période de repos, en position assise. Les valeurs de tension artérielle ont ensuite été classées sans tenir compte de la prise ou non de médicaments anti-hypertenseurs. Les valeurs ont été classées en hypertension artérielle systolo-diastolique (>140/90 mmHg), en hypertension artérielle diastolique isolée (<140/≥90 mmHg) ou en hypertension artérielle systolique isolée (≥140/<90 mmHg). Dans notre cohorte de patients lithiasiques, 73% n'ont pas d'hypertension ou ont un traitement anti-hypertenseur adapté, 12% ont des tensions artérielles systolo-diastoliques trop élevées, 10% des tensions artérielles systoliques isolées et 5% diastolique isolées trop élevées. Un peu moins de 30% des patients sont donc considérés comme ayant des valeurs de tension artérielle mal ou non contrôlées.

**Figure 8** Tension artérielle [mmHg]



**Figure 9** Hypertension artérielle [mmHg]



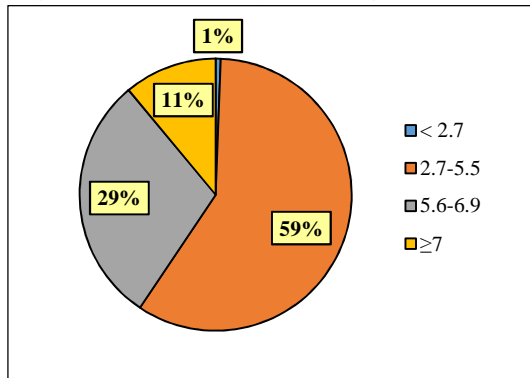
## 5.2. DONNÉES SANGUINES

L'analyse sanguine comporte le dosage de différents électrolytes. Elle fait partie du bilan initial chez un patient lithiasique et est importante pour mettre en évidence un éventuel trouble métabolique mais également pour détecter des effets secondaires médicamenteux, notamment des thiazides qui peuvent provoquer une hyponatrémie, hypokaliémie et hypomagnésémie.

Plus de 90% des patients ont une natrémie, une kaliémie, une chlorémie et une magnésémie dans la norme.

Environ 60% des patients ont une glycémie à jeun considérée comme normale ou correctement traitée. Cependant, 29% sont considérés comme intolérants au glucose (glycémie à jeun pathologique, 5.6-6.9 mmol/l) et 11% comme diabétique ( $\geq 7$  mmol/l), ceci indépendamment de tout traitement antidiabétique.

**Figure 10** Glycémie à jeun [mmol/l]

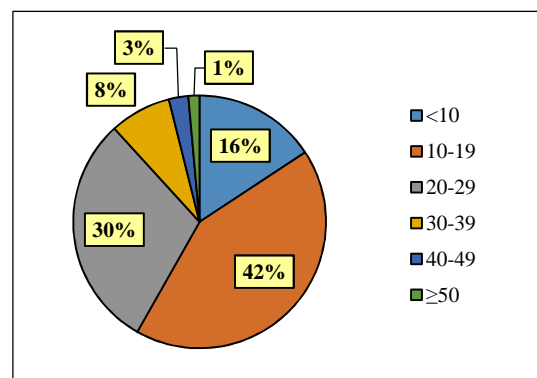
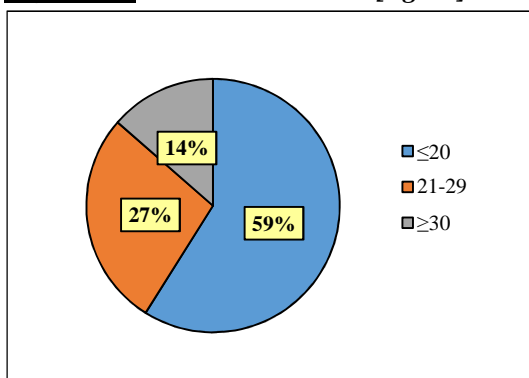


La calcémie est dans la norme chez 56% des patients alors que 44% ont une hypocalcémie.

83% des patients ont une phosphorémie dans la norme (0.8-1.4 mmol/l) et 15% ont une hypophosphatémie. Aucun patient n'a d'hypophosphatémie sévère de moins de 0.32 mmol/l mais 0.8% a un taux de phosphate sanguin au-dessous de 0.5 mmol/l, pouvant alors déjà être symptomatique.

Un article publié en 2011 dans la *Revue médicale suisse* (25) recommande un taux de vitamine D supérieur ou égal à 30 ng/ml. Dans la cohorte de patients lausannois lithiasiques, seuls 12% ont un taux de vitamine D égal ou supérieur à 30 ng/ml. Environ 30% ont une insuffisance en vitamine D et 58% ont une carence.

**Figures 11** Vitamine D [ng/ml]



Les quelques patients lithiasiques lausannois chez qui les lipides ont été dosés ont tendance à avoir une dyslipidémie.

En effet, 75% ont une hypercholestérolémie, 70% un taux trop élevé de LDL sanguin et 34% une hypertriglycéridémie, ceci indépendamment de tout traitement hypolipémiant.

36% des patients ont un rapport cholestérol/HDL trop élevé. Ce rapport met en évidence le risque cardiovasculaire. Plus le rapport est augmenté, plus le taux de cholestérol est augmenté par rapport à celui du HDL, et plus le risque artériel est élevé.

90% ont une urémie dans la norme alors que 9% ont une urémie trop élevée.

La protéinémie et l'albuminémie sont quant à elles chez la plupart des patients lithiasiques de la cohorte lausannoise dans la norme.

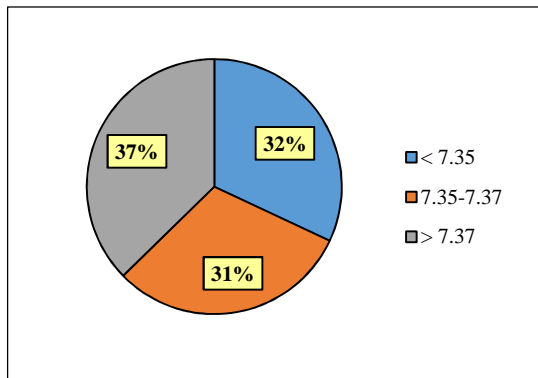
La norme du taux d'acide urique plasmatique n'est pas la même chez les hommes (240-430  $\mu\text{mol/l}$ ) et les femmes (160-430  $\mu\text{mol/l}$ ), les valeurs cibles étant plus basses pour les femmes.

L'uricémie est dans la norme chez 84% des hommes présentant une lithiase. Chez 10% l'acide urique plasmatique est trop élevé et chez 6% trop bas. Quant aux femmes, 91% ont un taux d'acide urique plasmatique normal, les valeurs cibles étant plus faibles que chez les hommes.

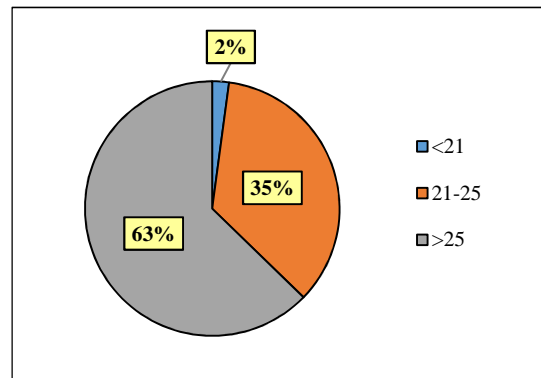
Le pH veineux est abaissé chez un tiers des patients, dans la norme chez un autre tiers et augmenté pour le tiers restant.

Chez 35% des patients lithiasiques, les bicarbonates plasmatiques sont dans la norme (21-25  $\text{mmol/l}$ ), 63% ont un taux trop élevé et 2% sont au-dessous de la norme.

**Figure 12** *pH veineux*



**Figure 13** *Bicarbonates plasmatiques [mmol/l]*

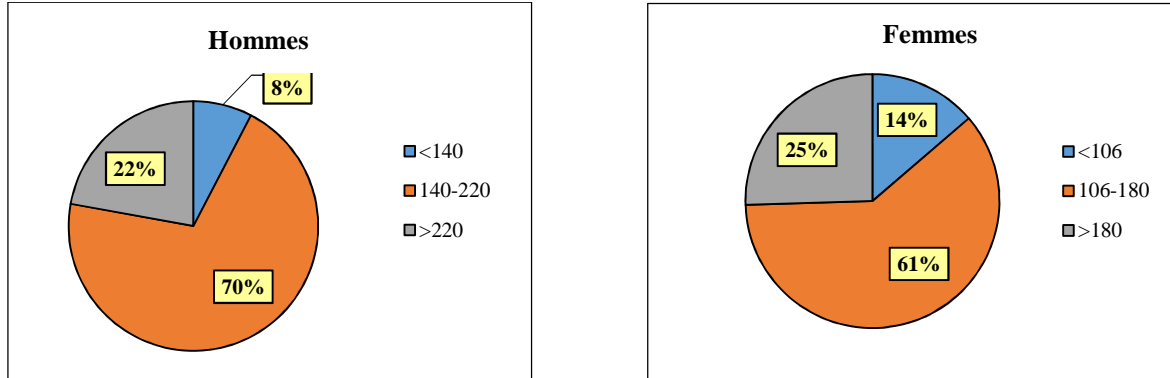


### 5.3. DONNÉES URINAIRES

Des nombreux paramètres urinaires sont exprimés par 24 heures. La créatininurie est une constante de l'individu et permet de se faire une idée sur la validité du recueil des urines de 24 h par le patient. Elle dépend essentiellement de la masse musculaire (et modérément de l'apport carné) de l'individu et peut donc être beaucoup plus élevée que la moyenne chez les patients musclés ou lors d'administration de fibrates ou au contraire beaucoup plus faible chez les obèses, lors d'amyotrophies pathologiques, dans les états œdémateux ou les atteintes rénales. Les normes de la créatininurie sont larges, étant donné qu'elles dépendent du rapport muscle/graisse des individus. Chez les hommes, les normes habituelles se situent entre 140 et 220  $\mu\text{mol/kg/24 h}$  et chez les femmes entre 106 et 180  $\mu\text{mol/kg/24 h}$ . Les causes d'un recueil incomplet peuvent être l'oubli d'une ou plusieurs mictions (notamment celles accompagnant la défécation) ou la satisfaction du patient d'avoir rempli son bocal à ras le bord alors que la diurèse des 24 h dépasse le volume du bocal.

Dans notre cohorte, 8% des hommes et 14% des femmes sont suspects de n'avoir pas assez récolté d'urines sur 24 h, basé sur la créatininurie et sans autre analyse des paramètres anthropomorphiques. 22% des hommes et 25% des femmes ont récolté un volume urinaire trop important, excédant la créatininurie attendue sur 24 h. 70% des hommes et 61% des femmes ont récolté correctement leur urine durant un jour, ce qui est tout à fait raisonnable pour prendre en compte les différentes mesures urinaires.

**Figures 14** Créatininurie selon le sexe [ $\mu\text{mol}/\text{kg}/24 \text{ h}$ ]



La clairance à la créatinine (appelée aussi filtration rénale glomérulaire (GFR)) donne une idée de l'état fonctionnel des reins. À partir de 40 ans, une baisse physiologique d'environ 1 ml/an se produit. Elle est mesurée à partir de la formule ci-dessous :

$$\text{Clairance à la créatinine} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \frac{[\text{Créatinine urinaire}] \left[ \frac{\mu\text{mol}}{\text{ml}} \right] \times \text{Débit urinaire} \left[ \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right]}{[\text{Créatinine plasmatique}] \left[ \frac{\mu\text{mol}}{\text{ml}} \right]}$$

Les valeurs normales de la clairance à la créatinine se situent entre 80 et 120 ml/min. Le tableau ci-dessous résume les différents stades de l'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine.

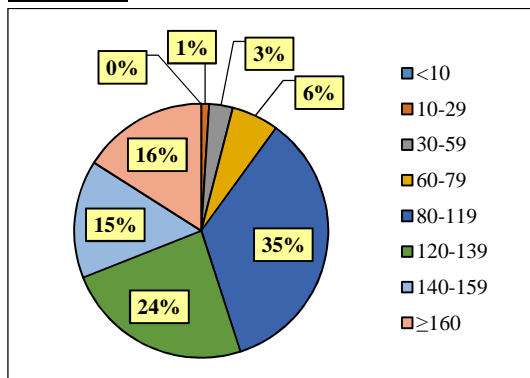
**Tableau 15** (26) *Interprétation de la clairance à la créatinine*

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Pas d'insuffisance rénale*	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

MRC: maladie rénale chronique; DFG: débit de filtration glomérulaire.  
\* Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.

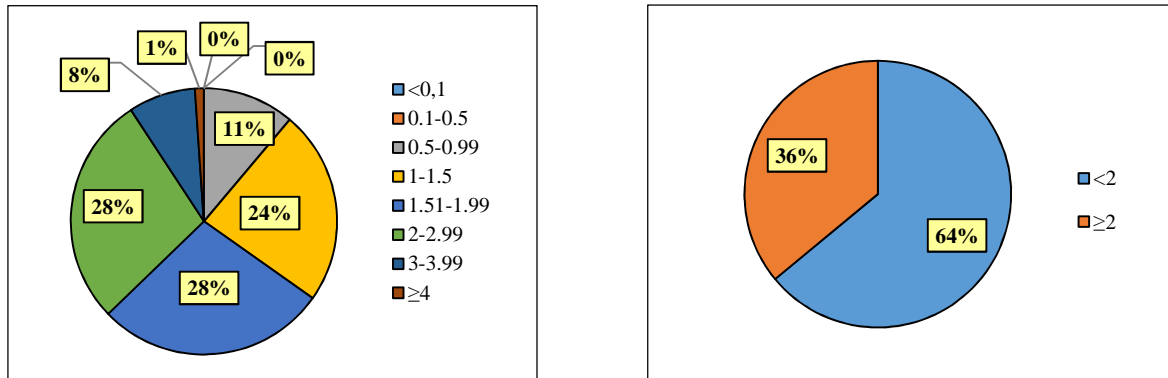
Dans notre cohorte de patients lausannois, 90% des patients lithiasiques ont une clairance à la créatinine égale ou supérieure à 80 ml/min, c'est-à-dire avec une fonction rénale normale. 6% ont une insuffisance rénale légère, 3% une insuffisance rénale modérée et 1% une insuffisance rénale sévère. Aucun des patients lithiasiques lausannois n'est en insuffisance rénale terminale, c'est-à-dire avec une clairance à la créatinine à moins de 10 ml/min.

**Figure 16** *Clairance à la créatinine [ml/min]*



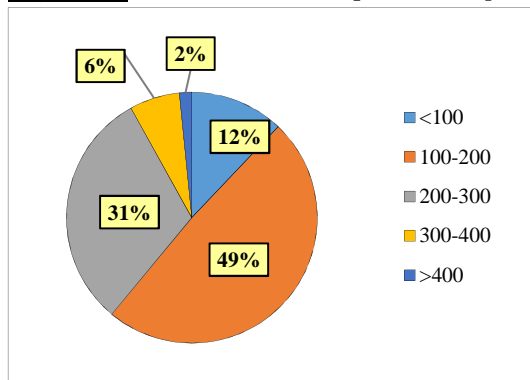
D'une manière générale, 64% des patients ont un volume urinaire quotidien inférieur à ce qui est recommandé ( $\geq 2$  l/24 h), dont 52% entre 1-2 litres/jour et 11% entre 0.5-1 litre/jour. 36% ont un volume urinaire sur 24 h égal ou supérieur à 2 litres/jour.

**Figures 17** *Volume urinaire [l/24 h]*



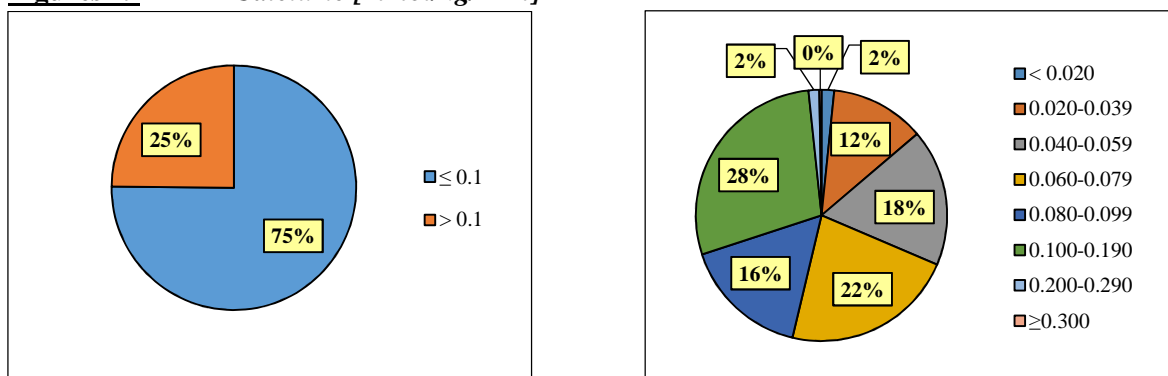
61% des patients lithiasiques ont le sodium urinaire sur 24h dans l'intervalle généralement toléré pour les patients lithiasiques, c'est-à-dire à < de 200 mmol/24 h (11.6 g de sel par jour). Par contre, 40% des patients lithiasiques ont une excrétion urinaire de sodium supérieure dont 31% entre 200-300 mmol/24 h (11.6-17.4 g/j), 6% entre 300-400 mmol/24 h (17.4-23.2 g/j) et 2% avec > de 400 mmol/24 h.

**Figure 18** *Natriurie [mmol/24h]*



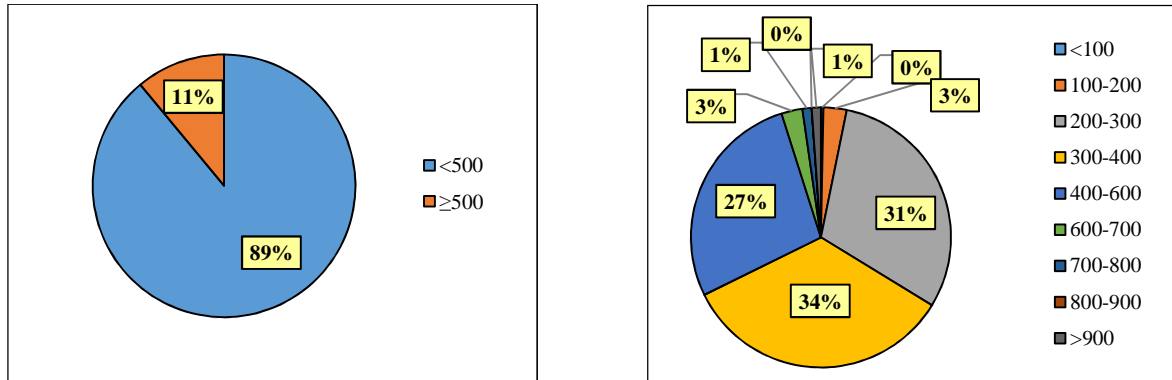
75% des patients ont une calciurie dans la norme, c'est-à-dire  $\leq 1$  mmol/kg de poids corporel/24 h. Cependant, 25% des patients lithiasiques de notre cohorte lausannoise ont une hypercalciurie avec une excrétion urinaire de calcium de plus de 0.1 mmol/kg de poids corporel/24 h

**Figures 19** *Calciurie [mmol/kg/24 h]*



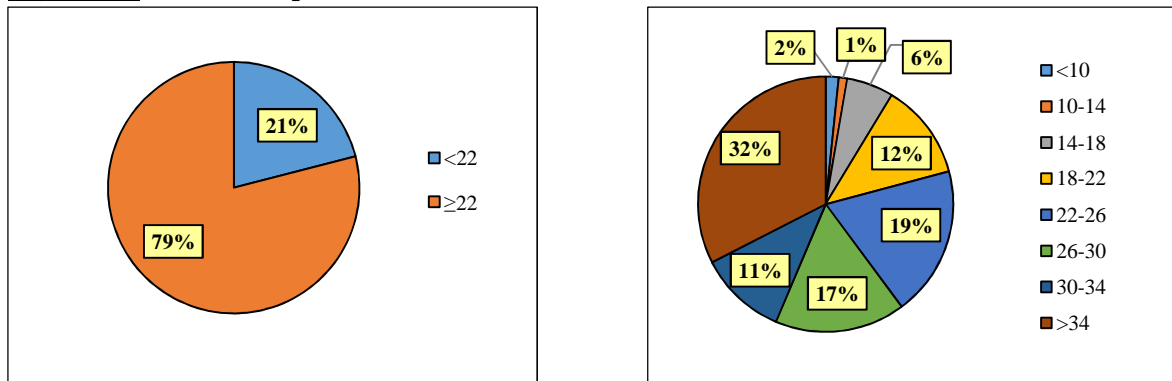
Le taux d'excrétion d'oxalate urinaire est normal s'il n'excède pas 500 umol/jour. Globalement, 11% des patients lithiasiques lausannois ont un taux d'excrétion d'oxalate supérieur à la norme.

**Figures 20** Oxalurie [ $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ ]



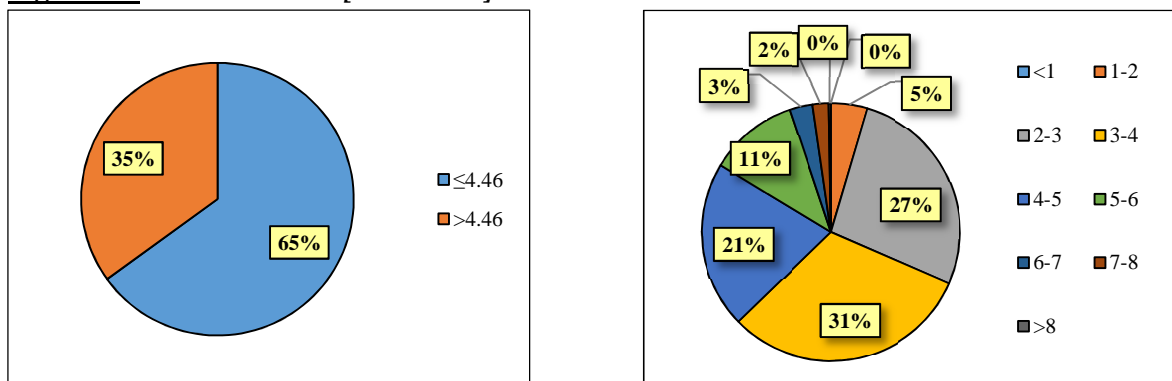
En l'absence de valeurs normales clairement formulées pour la phosphaturie, la répartition de la phosphaturie chez les patients formeurs de lithiase lausannois est montrée sur la figure 24. 32% des patients ont une phosphaturie nettement augmentée ( $> 34\text{ mmol}/24\text{ h}$ )

**Figures 21** Phosphaturie [ $\text{mmol}/24\text{ h}$ ]



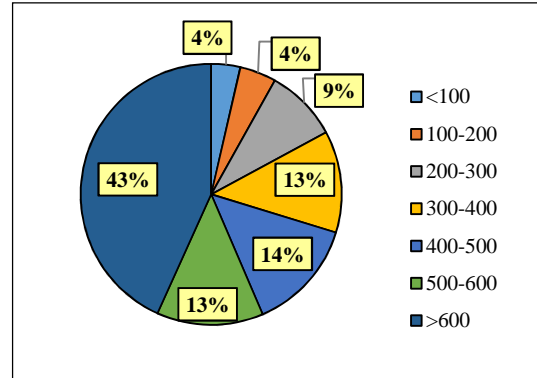
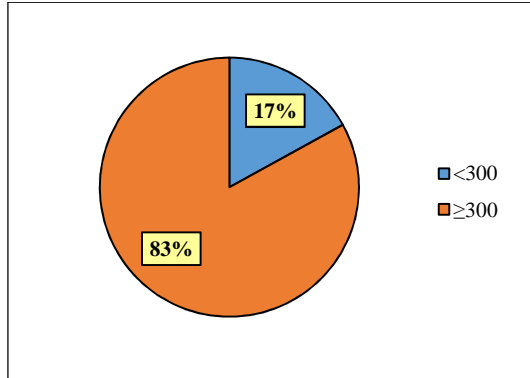
35% des patients lithiasiques lausannois ont un taux d'acide urique urinaire au-dessus des valeurs recommandées, la norme étant de moins de  $4.5\text{ mmol}/24\text{ h}$ .

**Figures 22** Uricurie [ $\text{mmol}/24\text{ h}$ ]



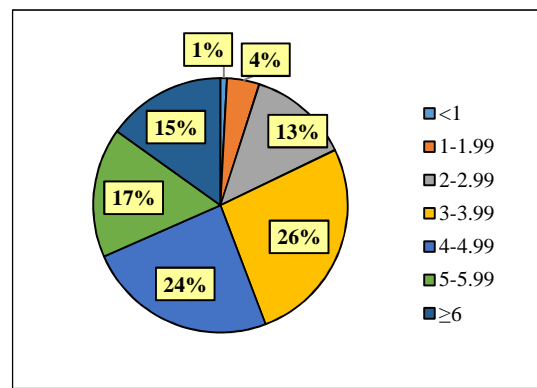
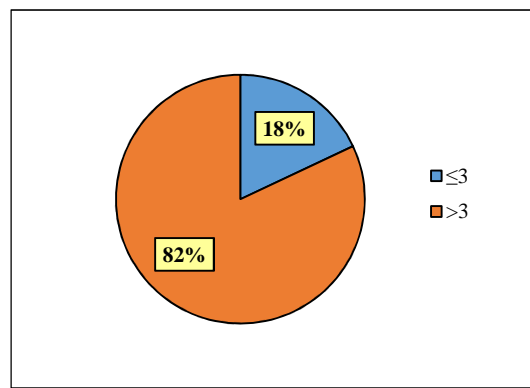
83% des patients ont suffisamment de citrate dans leur urine alors que 17% ont un déficit d'excrétion de citrate urinaire, défini par une citraturie de  $< 300\text{ mg}/24\text{ h}$ .

**Figures 23** Citraturie [mg/24 h]



Un peu moins de 20% ont trop peu de magnésium, un inhibiteur de la lithogénèse, dans leur urine alors que la grande majorité a un taux d'excrétion urinaire par 24 h de magnésium dans la norme

**Figures 24** Magnésurie [mmol/24 h]

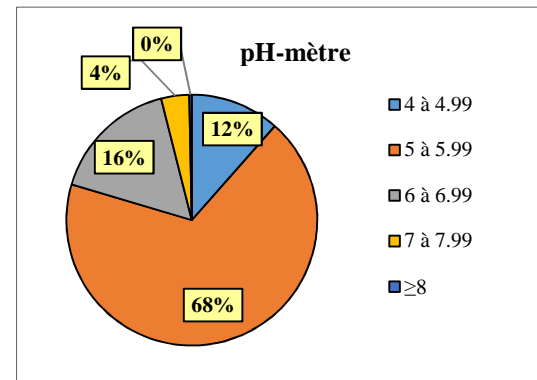
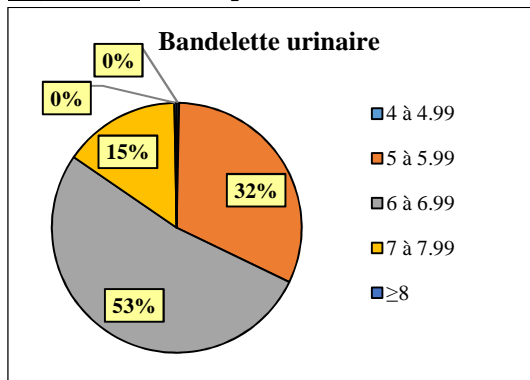


Le pH urinaire normal se situe entre 5.5 et 7.0. Il a été mesuré à deux moments différents de l'investigation de base, sur des urines différentes et par deux méthodes différentes.

La première mesure est effectuée par bandelette sur la récolte d'urine de 24 h. La deuxième mesure est faite sur la deuxième urine du matin (fraîche) au moyen d'un pH-mètre.

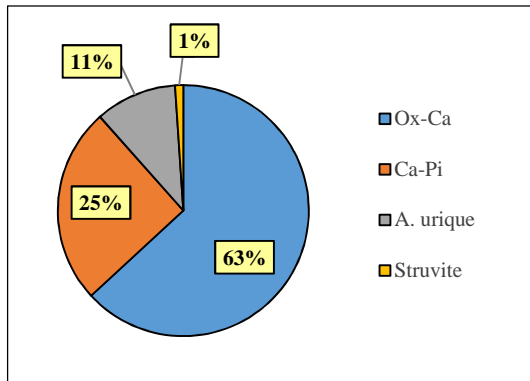
Lorsque le pH urinaire est mesuré avec la bandelette, 32% des patients ont un pH urinaire compris entre 5-6, 53% entre 6-7 et 15% entre 7-8. Aucun patient n'avait un pH urinaire < de 5 ou > que 8. Si la mesure est faite au moyen du pH-mètre, 12% des patients ont un pH urinaire entre 4-5, 16% entre 6-7 et 4% entre 7-8. La majorité des patients de la cohorte (68%) ayant consulté pour une lithiase (68%) avait un pH entre 5-6.

**Figures 25** pH urinaire



90 calculs ont été analysés. 63% sont composés d'oxalate de calcium, 25% sont de nature phosphocalcique, 11% d'acide urique et 1% de struvite.

**Figure 26** *Composition des calculs rénaux*



## 6. DISCUSSION

### 6.1. SEXE

Notre étude confirme la tendance mondiale actuelle où les hommes sont plus touchés par les lithiases rénales que les femmes, avec un rapport H/F de 2.6 dans notre cohorte lausannoise. En comparaison avec le rapport H/F égal à 2.35 dans l'étude française SU.VI.MAX effectuée entre 1994 et 2002, nous constatons que le sexe masculin est particulièrement représenté dans notre étude.

### 6.2. ÂGE

Dans les pays industrialisés, la lithiase rénale affecte le plus souvent les adultes entre 30 et 70 ans. En effet, les Lausannois atteints de lithiase rénale sont âgés dans la majorité des cas entre 30-50 ans. C'est également dans cette tranche d'âge que les premiers signes de diabète, d'hypertension et d'hypercholestérolémie apparaissent. Le premier épisode de lithiase apparaît donc relativement tôt dans la vie et il peut être le signe précoce d'une future maladie cardio-vasculaire. Le rôle du médecin est donc d'évaluer les facteurs de risques cardio-vasculaires pour chaque patient ayant eu un épisode de lithiase rénale.

### 6.3. SYNDROME MÉTABOLIQUE

Le syndrome métabolique est un facteur de risque de lithiase rénale. Selon la Fédération internationale du diabète (2005), ce syndrome associe la présence d'un tour de taille élevé avec celle d'au moins deux autres facteurs parmi ceux indiqués dans le tableau 7.

**Tableau 7** *Définition du syndrome métabolique selon la Fédération internationale du diabète*

<b>TOUR DE TAILLE</b>	≥ 94 CM CHEZ L'HOMME ≥ 80 CM CHEZ LA FEMME
<b>Triglycéridémie</b>	≥ 1.7 mmol/l (≥ 1,5 g/l) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
<b>HDL-Cholestérol</b>	< 1.03 mmol/l (< 0,4 g/l) chez l'homme < 1.29 mmol/l (< 0,5 g/l) chez la femme Ou traitement spécifique de ce trouble lipidique
<b>Pression artérielle</b>	Pression systolique ≥ 130 mmHg ou pression diastolique ≥ 85 mmHg ou hypertension artérielle diagnostiquée précédemment
<b>Glycémie à jeun</b>	≥ 5.6 mmol/l (1,1 g/l) ou diabète de type II diagnostiqué précédemment

Dans la cohorte lausannoise, 66% des patients sont en surpoids avec un IMC > à 25, 68% ont une glycémie à jeun > 5.6 mmol/l (indépendamment de tout traitement hypoglycémiant), 59% un taux de triglycéride sanguin ≥ à 1.7 g/l, 47% ont une hypertension artérielle définie dans le syndrome métabolique à ≥ 130/85 et aucun patient de la cohorte a un taux de HDL cholestérol à moins de 0.4 chez les hommes et moins de 0.5 chez les femmes. Les facteurs de risque du syndrome métabolique sont donc largement représentés chez les patients lithiasiques lausannois, même sans tenir compte d'un traitement spécifique pour ces traits.

Le tour de taille n'ayant pas été mesuré ce paramètre ne peut donc pas être étudié dans notre cohorte de patients lithiasiques lausannois, l'obésité abdominale étant le facteur primordial pour



entrer dans la définition du syndrome métabolique. Si le tour de taille n'est pas pris en considération, 17% de nos patients possèdent  $\geq 2$  facteurs de risque de syndrome métabolique. Cependant, seulement 29 valeurs du taux plasmatique de triglycérides et 27 du taux plasmatique de HDL ont été reportées dans le tableau qui contient pourtant 384 patients. Il existe donc trop peu de valeurs pour émettre une quelconque conclusion sur ces données. De plus, il est fort probable que le pourcentage de patients comportant un facteur de risque de syndrome métabolique soit sous-évalué étant donné que les traitements hypolipémiants, anti-hypertenseurs et anti-diabétiques n'ont pas été pris en considération.

### 6.3.1. IMC ET NATURE DE LA LITHIASÉ RÉNALE

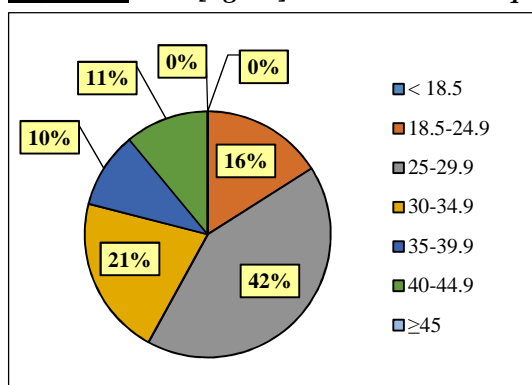
66% de nos patients sont en surpoids, avec un IMC  $>$  à 25. Le surpoids et l'obésité sont associés à un risque augmenté de calculs d'acide urique et oxalo-calcique. L'accumulation de tissu adipeux induit une dérégulation du métabolisme lipidique conduisant à une insulino-résistance, à une diminution de l'excrétion de l'acide urique et une acidification de l'urine.

Ainsi, 16% des 20 patients atteints d'un calcul d'acide urique avaient un IMC normal et 84% un IMC  $\geq$  à 25.

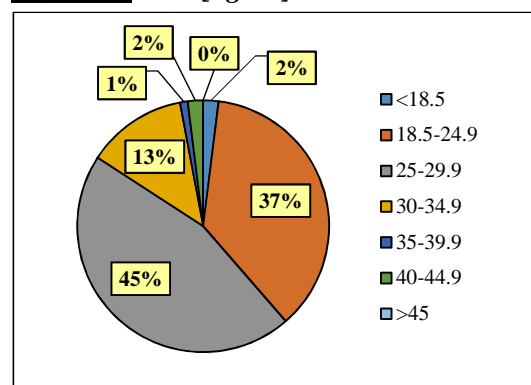
Le surpoids est également très prévalent chez les patients lithiasiques présentant un calcul oxalo-calcique. 55% ont un IMC  $>$  25 et 37% un IMC dans la norme, entre 18.5-25.

Un IMC supérieur à la norme étant un facteur de risque de lithiasé rénale, la prévention effectuée par le médecin traitant doit cibler la réduction du poids avec des apports alimentaires équilibrés et une activité physique suffisante.

**Figure 27** IMC [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] et calculs d'a. urique



**Figure 28** IMC [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ] et calculs ox-ca



### 6.3.2. DIABÈTE, ACIDE URIQUE, PH URINAIRE ET NATURE DE LA LITHIASÉ RÉNALE

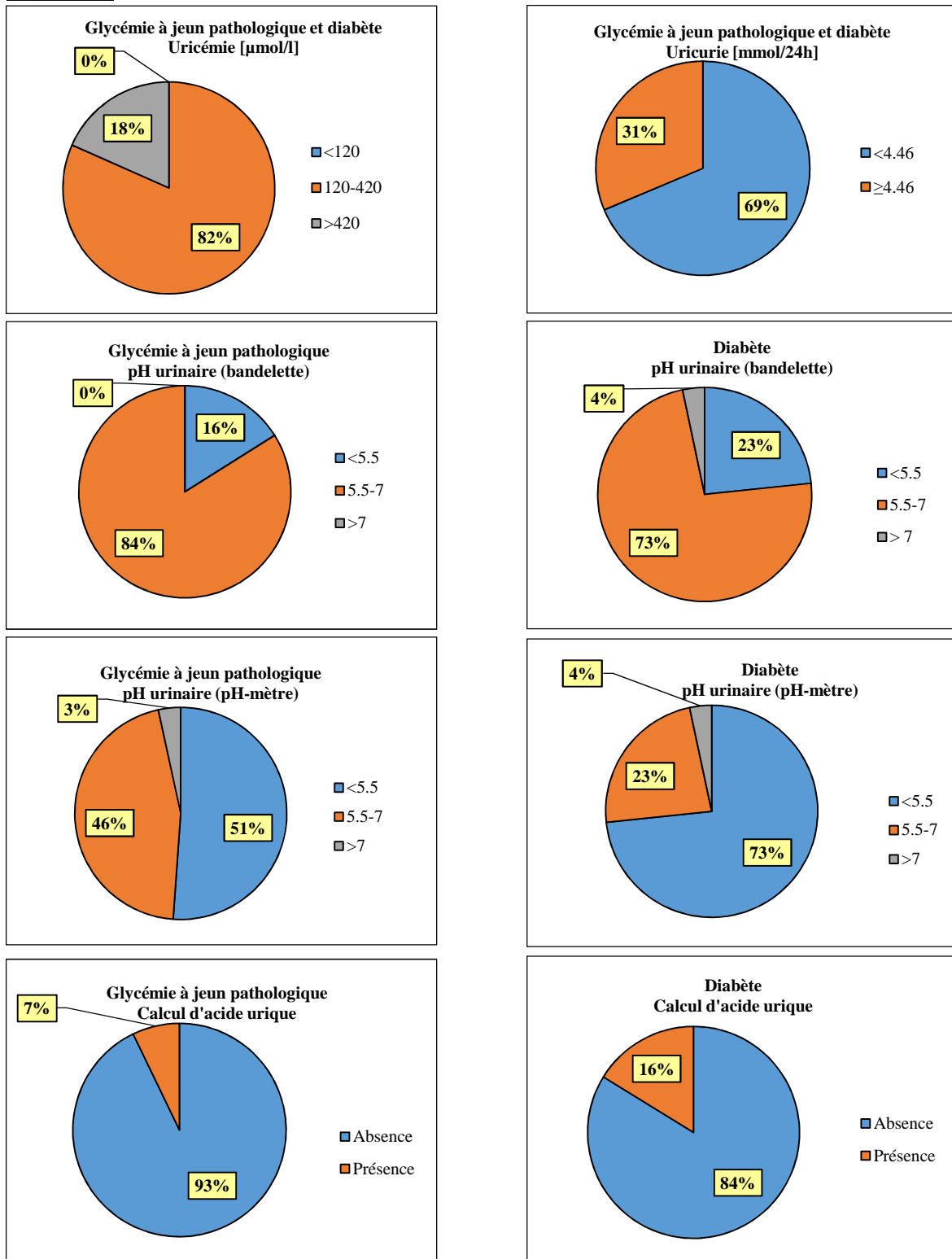
Le diabète est un facteur de risque pour développer une lithiasé rénale. Les calculs rénaux composés d'acide urique sont particulièrement prévalents dans cette catégorie de patients. Selon notre étude, une grande partie des patients (60%) ont une glycémie à jeun dans la norme, alors que près de 30% sont intolérants au glucose et 11% sont considérés comme diabétiques. Il faut toutefois souligner que les patients avec une glycémie dans la norme peuvent avoir un diabète traité correctement impliquant que le taux de diabète chez les patients lithiasiques lausannois est certainement sous-évalué.

Plusieurs articles ont étudié les patients diabétiques formeurs de calculs. Zerifi et al. décrivent (7) une augmentation de l'uricurie, une baisse de l'uricémie ainsi qu'une hyperacidité urinaire. De leur côté Shavit et al. (27) décrivent une diminution de l'uricurie et de la fraction d'excrétion d'urate et une hyperuricémie. Ces deux articles se contredisent. Mais qu'en est-il chez les patients lithiasiques et diabétiques lausannois ?

20% des patients avec une glycémie à jeun  $\geq 5.6$  mmol/l ont un taux d'acide urique plasmatique augmenté alors qu'aucun patient n'a une hypouricémie. Le taux d'excrétion urinaire d'acide urique est augmenté chez 30% des patients intolérants au glucose (glycémie à jeun entre 5.6-6.9 mmol/l) et chez 38% des diabétiques (glycémie  $\geq 7$  mmol/l). La fraction d'excrétion d'acide urique est normale chez presque tous les patients. Le pH urinaire mesuré par bandelette est quant à lui trop acide chez 16% des patients intolérants au glucose et 23% des diabétiques. Seuls 4% des diabétiques ont un pH urinaire alcalin, c'est-à-dire  $>$  à 7. Lorsque le pH urinaire est mesuré avec le

pH-mètre, 51% des intolérants au glucose et 73% des diabétiques ont un pH < à 5.5 et environ 5% ont un pH alcalin. 7% des patients intolérants au glucose et 16% des diabétiques ont un calcul rénal contenant de l'acide urique.

**Figures 29**



Le tableau 8 compare les deux études avec celle de notre cohorte lausannoise. Chez la plupart des patients lithiasiques lausannois, l'uricémie, l'uricurie et la fraction d'excrétion de l'urate ont plutôt tendance à être dans la norme. Le paramètre le plus relevant est sans doute le pH urinaire qui a tendance à être acide chez la plupart des patients diabétiques provoquant la précipitation de l'acide

urique. Nous pouvons donc conclure que la formation de calculs d'acide urique est principalement dépendante du pH urinaire. Il est donc nécessaire de rendre attentif les patients lithiasiques quant à la nécessité d'alcaliniser leurs urines.

**Tableau 8**

	ÉTUDE ZERIFI ET AL.	ÉTUDE SHAVIT ET AL.	COHORTE LAUSANNOISE
Uricémie	↓	↑	18% ↑ 0% ↓
Uricurie	↑	↓	31% ↑
pH urinaire	Acide		Acide
FE Urate		↓	↔

#### 6.4. CALCIUM, PHOSPHATE, PTH ET VITAMINE D

Le métabolisme phospho-calcique joue un rôle important dans la physiopathologie des calculs rénaux car une dérégulation peut conduire à la formation d'une lithiase rénale.

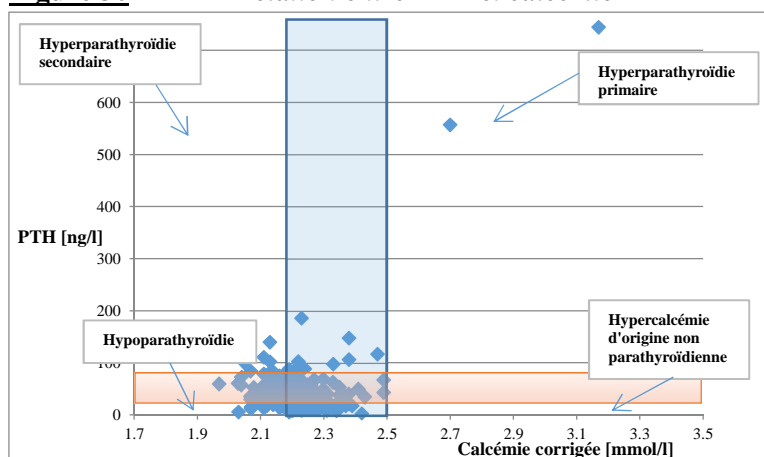
La calcémie corrigée est dans la norme chez 54% des patients mais 44% ont une hypocalcémie. Elle pourrait être expliquée par une perte rénale de calcium (par exemple lors de traitement par diurétiques de l'anse), par un déficit en vitamine D ou en nutriments calciques, une exposition solaire insuffisante, une malabsorption ou d'autres causes plus rares. Comme 86% des patients lithiasiques de notre cohorte présentent une insuffisance voire une carence en vitamine D, nous pouvons conclure que l'hypocalcémie est due majoritairement à une carence vitaminique, relativement fréquente sous nos latitudes en hiver.

Il existe deux types de calciurie. La première est la calciurie de concentration, une sursaturation étant un facteur de risque pour développer des calculs calciques. Le deuxième type est l'hypercalciurie de débit, avec un débit  $\geq 1$  mmol/kg/24 h. L'hypercalciurie de débit peut être due à des pathologies digestives, rénales ou d'origine osseuse. L'augmentation de la calciurie peut également être provoquée secondairement par une surcharge en sel, en protéines ou en hydrates de carbone. À chaque augmentation de 100 mmol de la natriurèse, la calciurie augmente d'environ 1 mmol. L'apport excessif en protéines augmente la charge acide provoquant une diminution de la réabsorption tubulaire de calcium et une élévation de la libération des tampons osseux et du calcium de l'os.

L'hypercalciurie touche 44% de nos patients, ce qui explique que les calculs rénaux comprenant du calcium soient les plus prévalents.

Le taux de PTH varie en fonction de la calcémie. Son dosage est prescrit lorsque la calcémie est trop basse ou trop élevée. Cela permet de différencier les causes d'hypercalcémie dépendantes ou non des glandes parathyroïdes et de surveiller un traitement lors d'affection des glandes parathyroïdes. L'important est donc de vérifier l'adéquation entre les variations de la calcémie et du taux de PTH. La figure 30 démontre la relation entre la PTH et la calcémie.

**Figure 30** Relation entre PTH et calcémie



7% des patients ont un taux de PTH augmenté associé à un taux de calcium plasmatique diminué, correspondant à une hyperparathyroïdie secondaire. Les glandes parathyroïdiennes produisent une grande quantité de PTH suite à une autre maladie qui engendre une hypocalcémie. Des maladies principalement intestinales et rénales peuvent provoquer ce phénomène.

Deux patients ont une hyperparathyroïdie primaire caractérisée par des taux plasmatiques augmentés de PTH et calcium. Cette maladie touche une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes et est provoquée en général par une tumeur bénigne (adénome) ou plus rarement par un cancer ou une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes.

La vitamine D est importante dans le métabolisme phospho-calcique et un surdosage peut être à l'origine d'une lithiase rénale. 86% des patients lithiasiques ont une insuffisance voire une carence en vitamine D. Ainsi, un manque en vitamine D peut provenir d'une trop faible exposition au soleil, d'une alimentation pauvre en vitamine D ou d'une insuffisance rénale. Comme la vitamine D est liposoluble, une malabsorption intestinale peut également induire une carence.

Le taux d'excrétion urinaire de phosphate varie en fonction des apports alimentaires et des régulations hormonales (PTH, FGF23, vitamine D, etc.). Dans le service de néphrologie du CHUV, les patients consultant pour lithiase rénale reçoivent une feuille indicative sur les normes cibles des valeurs urinaires. Selon cette feuille, le taux d'excrétion urinaire de phosphate ne devrait pas dépasser 22 mmol/24 h. Or si cette norme est utilisée, 79% des patients lausannois ont une hyperphosphaturie. Notre étude a ainsi mis en évidence une erreur dans les valeurs de référence utilisées jusqu'à présent pour la phosphaturie. D'après une autre référence (28), la phosphaturie normale s'étend jusqu'à 35 mmol/24 h. En utilisant cette référence, 32% des patients lausannois ont une hyperphosphaturie.

#### 6.5. PH VEINEUX, BICARBONATES PLASMATIQUES ET NATURE DE LA LITHIASÉ RÉNALE

Une étude rétrospective effectuée à Berne (29) a démontré que sur 150 hommes présentant un calcul rénal calcique idiopathique, 10 avaient une acidose tubulaire rénale distale, ce qui fait un taux de 6.6%. Cette maladie implique en effet une incapacité des reins à acidifier les urines, avec un pH alcalin au réveil ainsi qu'un pH veineux et un taux de bicarbonates plasmatiques abaissés. Le pH urinaire alcalin facilite la précipitation des calculs rénaux phosphocalciques (et non oxalocalciques) et réduit la citraturie car l'acidose augmente la réabsorption tubulaire proximale de citrate.

Dans notre étude lausannoise, 33% des patients ayant eu un calcul phosphocalcique ont un pH veineux et/ou un taux de bicarbonates plasmatiques abaissés (pH veineux < 7.35 ou bicarbonates plasmatiques < 21 mmol/l) associé à un pH urinaire alcalin (> 5.3), impliquant la possible présence d'une acidose rénale tubulaire. Sur l'ensemble des calculs analysés, les patients ayant un calcul phosphocalcique associé à un pH > 5.3 et des bicarbonates plasmatiques et/ou un pH veineux abaissés représentent 8.4%, ce qui correspond à peu près au taux relevé dans l'étude (6.6%).

#### 6.6. URÉE

L'urée est un déchet du catabolisme des bases azotées produit par le foie et est normalement excrétée dans l'urine. Son taux d'excrétion sur 24 h permet d'apprécier la consommation alimentaire des protéines totales.

Dans notre étude, seuls 9% des patients ont un taux d'urée sanguin trop élevé, pouvant traduire soit une surconsommation en protéines animales ou soit une altération de la fonction rénale, ne permettant ainsi pas son élimination. Pour différencier un apport excessif en protéines animales et une insuffisance rénale, il faut doser le taux d'urée urinaire.

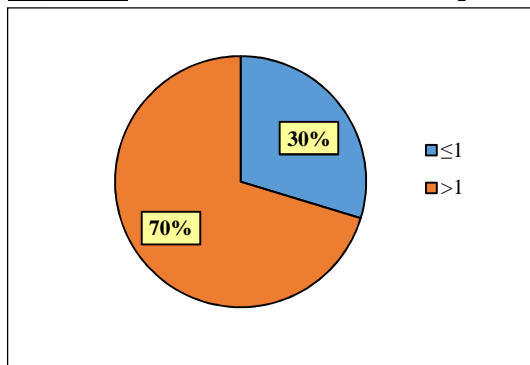
Si l'urémie et l'urée urinaire sont toutes les deux trop élevées, la déduction serait d'un apport en protéines trop important avec une fonction rénale normale.

Si l'urée sanguine est élevée et l'urée urinaire trop basse, une insuffisance rénale peut être suspectée.

L'élimination rénale de l'urée est cependant très variable et dépend du débit urinaire, des apports en protéines animales et du catabolisme des protéines.

La consommation quotidienne en protéines animales est illustrée dans la figure 31. 70% des patients lithiasiques consomment trop de protéines animales, augmentant l'excrétion de calcium, d'oxalate et d'acide urique et abaissant le pH.

**Figure 31** *Consommation de protéines par jour [g/kg/24 h]*



25% des patients ayant une consommation quotidienne en protéines animales de > 1 g/kg/24 h n'ont pas d'hypercalciurie, d'hyperoxalurie, de pH urinaire < à 5.5 ni de calcul d'acide urique associée. Cependant, chez 23% des patients une hypercalciurie (> 6.2 mmol/24 h) est associée, chez 4%, une hyperoxalurie (> 500 µmol/24 h), chez 16%, un pH urinaire < 5.5 et chez 1.5% un calcul d'acide urique. Le tableau 9 résume les différentes associations avec une consommation élevée en protéines animales alimentaires.

**Tableau 9** *Relation entre consommation en protéines, calciurie, oxalurie, pH urinaire et calculs d'acide urique*

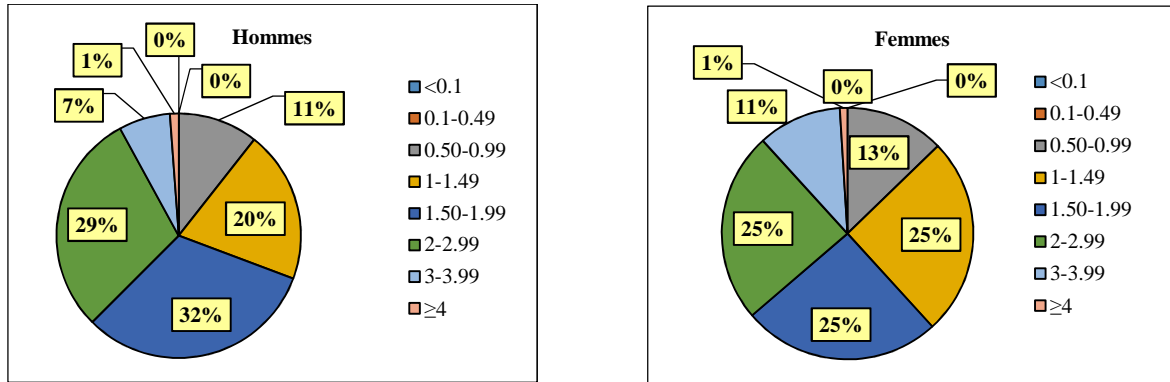
CONSOMMATION EN PROTÉINES > 1 g/kg/24 h	
Isolée	25%
+ Calciurie (> 6.2 mmol/24 h)	23%
+ Oxalurie (> 500 µmol/24 h)	4%
+ pH urinaire < 5.5	16%
+ Calcul d'acide urique	1.5%
+ Calciurie + Oxalurie	1.5%
+ Calciurie + pH urinaire < 5.5	17%
+ Oxalurie + pH urinaire < 5.5	2.5%
+ Calciurie + Oxalurie + pH urinaire < 5.5	2%
+ Calciurie + pH urinaire < 5.5 + Calcul d'acide urique	2%
+ Oxalurie + pH urinaire < 5.5 + Calcul d'acide urique	0.4%
+ Calciurie + Oxalurie + pH urinaire < 5.5 + Calcul d'acide urique	0.4%

### 6.7. VOLUME URINAIRE ET SEXE

Le volume urinaire est un paramètre très important. En effet, un petit volume urinaire favorise la genèse d'un calcul et son augmentation prévient la récurrence. Nous avons été surpris des valeurs plutôt hautes de volume urinaire chez ces patients. En effet, 36% ont un volume ≥ à 2 l/j, volume quotidien recommandé en cas de lithiase rénale. 64% ont un volume urinaire < à 2 l/j, dont 52% entre 1-2 litre(s) et 11% entre 0.5-1 litre. Nous expliquons ces relativement bons résultats par le fait que les patients vus en consultation dans le Service de néphrologie ont déjà eu un contact avec d'autres médecins lors de l'épisode aigu. Ces derniers les ont certainement informés sur le volume urinaire cible recommandé par jour. Ces patients ont certainement un volume urinaire plus élevé que dans les mois qui précédaient la formation des calculs. Le conseil médical aurait dans ce cas un bon impact sur le patient, ce qui est plutôt réjouissant.

Le volume urinaire quotidien est superposable entre les hommes et les femmes. Chez les deux sexes, 37% ont un volume urinaire de ≥ 2 litres/jour et aucun patient n'a un volume urinaire sur 24 h de < de 0.5 litre/jour.

**Figures 31** *Volume urinaire sur 24h selon le sexe*



### 6.8. PH URINAIRE, NATURE DE LA LITHIASÉ RÉNALE ET SEXE

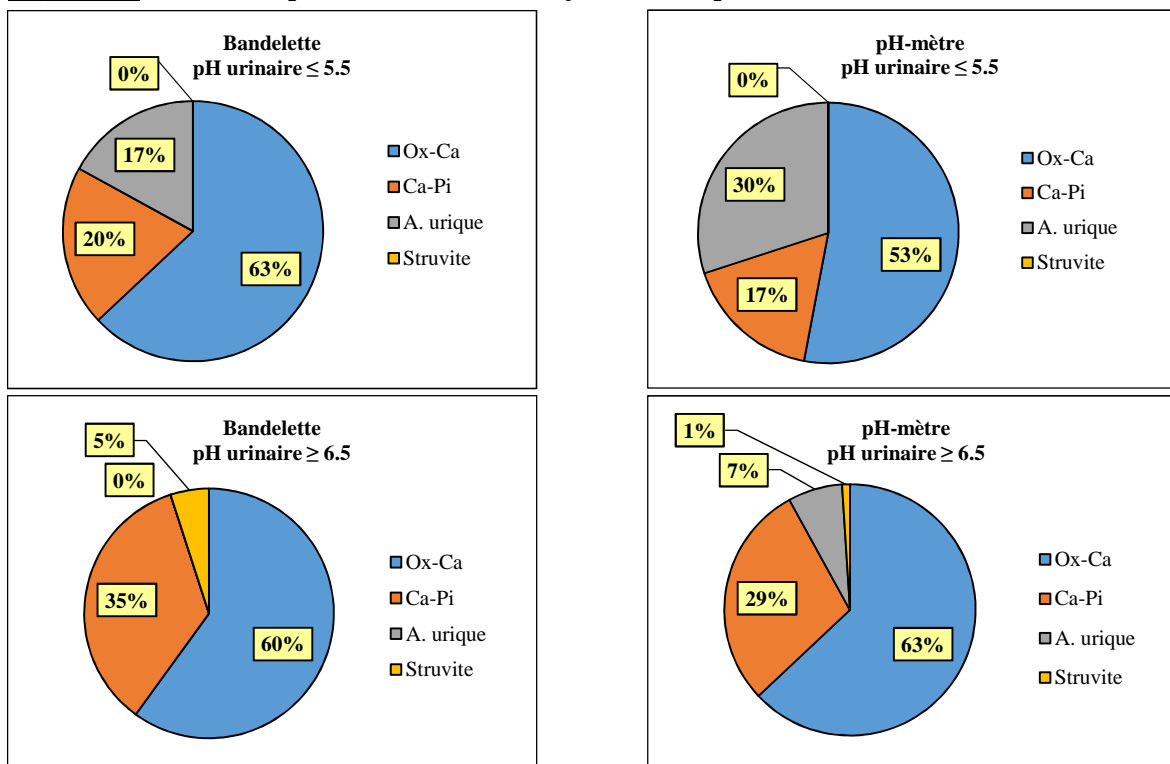
Le pH urinaire est un élément essentiel à contrôler chez les patients lithiasiques. Autant un pH acide que basique peut favoriser la précipitation de cristaux de sel et former ainsi un calcul. En effet, un pH < 5, favorise la formation des calculs d'acide urique alors qu'un pH > 6.5 voire 7 réduit la solubilité des sels de phosphate.

Dans notre étude, 15% des patients ont un pH urinaire > 7 lors de la mesure avec une bandelette alors que seulement 4% ont un pH considéré comme alcalin en le mesurant avec un pH-mètre. Aucun patient n'a une urine trop acide en la mesurant avec la bandelette alors que 12% ont un pH urinaire < 5 au pH-mètre.

Une explication pour cette discrédance vient du fait que le pH urinaire mesuré par bandelette vient des urines de 24 h et intègre l'excrétion moyenne de 24 h, alors que le pH mesuré au pH-mètre est effectué sur les deuxièmes urines du matin (fraîches) qui sont les urines les plus acides.

La nature des calculs a été reportée dans seulement 37% des cas. En utilisant les données disponibles, il ressort que dans la majeure partie des cas, et indépendamment du pH urinaire, les calculs d'oxalate de calcium sont les plus fréquents (entre 53-63% lorsque le pH urinaire est ≤ 5.5 et entre 60-63% lorsque le pH urinaire est ≥ 6.5). Les calculs d'acide urique sont plus fréquents lorsque le pH est acide (entre 17-30%) et les calculs de struvite, bien que plus rares, sont présents lors de pH urinaire plutôt alcalin. Les calculs composés de phosphate de calcium sont représentés entre 17%-20% des cas lors de pH urinaire plutôt acide et entre 29%-35% lors de pH alcalin.

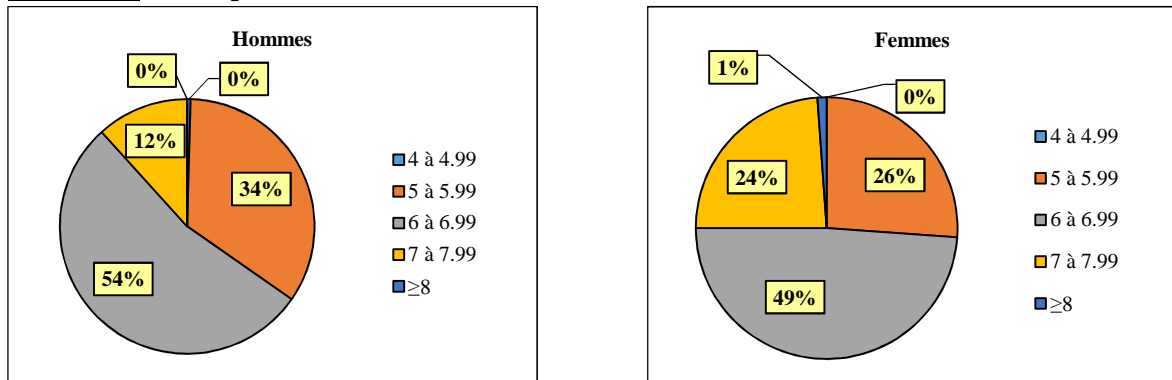
**Figures 32** *Composition des calculs en fonction du pH urinaire*



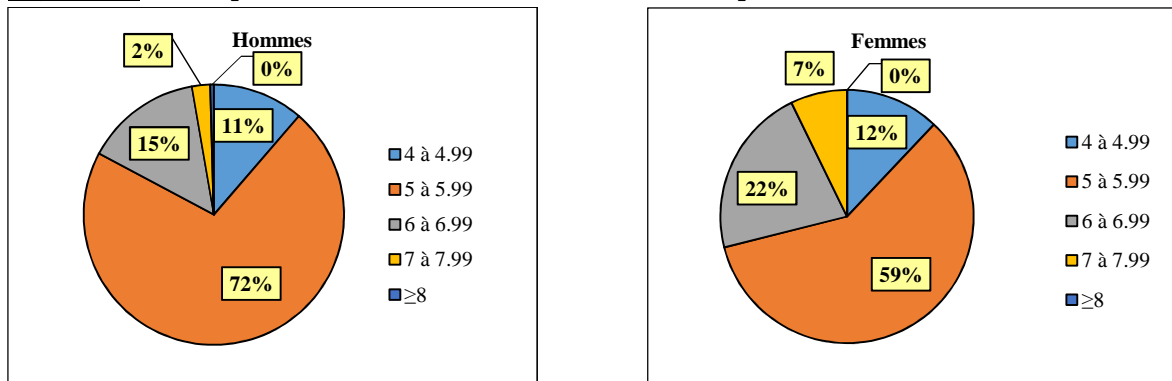
Le pH urinaire diffère selon le sexe du patient. Lorsqu'il est mesuré au moyen de la bandelette, 27% des femmes et 34% des hommes ont un pH urinaire < de 6 et 25% des femmes et 12% des hommes ont un pH urinaire alcalin > de 7.

Si la mesure du pH urinaire est effectuée à l'aide d'un pH-mètre, 83% des hommes et 71% des femmes ont un pH urinaire < de 6 et 2% des hommes et 7% des femmes ont un pH urinaire > de 7. Nous constatons que les femmes ont tendance à avoir une urine plus alcaline que les hommes, favorisant les calculs de struvite ainsi que ceux composés de phosphate. Au contraire, les hommes ont globalement une urine plus acide que les femmes, augmentant le risque de développer des calculs rénaux composés d'acide urique.

**Figures 33** *pH urinaire selon le sexe mesuré avec bandelette*



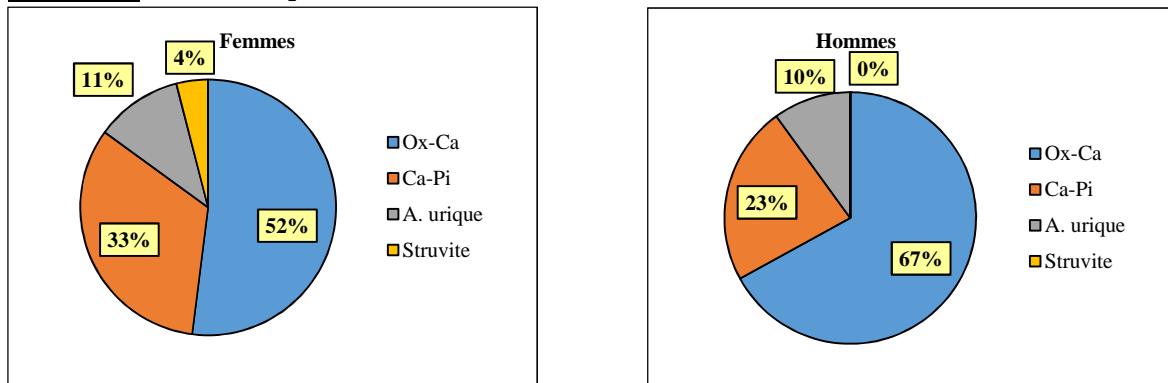
**Figures 34** *pH urinaire selon le sexe mesuré avec un pH-mètre*



L'analyse du type de calcul urinaire selon le sexe démontre également cette tendance à avoir une prédominance de calculs composés de struvite et de phosphate chez les femmes et de calcium chez les hommes.

La comparaison de la nature du calcul suivant le sexe est représenté par les figures 35. Les calculs d'oxalate de calcium sont dans les deux sexes les calculs les plus prévalents mais sont plus fréquents chez les hommes (67%) que chez les femmes (52%). Au contraire, ceux de phosphate de calcium sont plus fréquents chez les femmes. Ceux d'acide urique sont présents chez environ 10% des hommes et des femmes. Il est important de noter que 4% des femmes présentent des calculs composés de struvite alors que le taux est nul chez les hommes. Ceci peut être expliqué par le fait que les calculs de struvite sont favorisés par un pH urinaire alcalin.

**Figures 35** *Composition des calculs rénaux selon le sexe*



### 6.9. SEL

Tout le sel (NaCl) consommé se retrouve dans les urines. Ainsi, en mesurant le taux de NaCl urinaire dans les urines de 24 h, il est aisé de savoir combien de grammes de sel un individu a consommé. Depuis le 31 janvier 2013, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande de consommer < 5 g de sel par jour (19), ce qui correspond à < 100 mmol/24 h.

La norme tolérée pour les patients lithiasiques est < 200 mmol/24 h, c'est-à-dire < 11.6 g de sel par jour. La majorité des patients de notre étude consultent un néphrologue à distance de l'épisode aigu et à la suite de plusieurs épisodes lithiasiques. Ces patients ont donc déjà consulté soit un généraliste, soit un urgentiste ou soit un urologue dans le cadre de leur épisode aigu. Ces différents médecins ont certainement déjà discuté du risque de récurrence de calcul rénal associé à une consommation excessive de sel. Il se peut donc que certains patients aient déjà réduit leur consommation de sel lorsque l'analyse des urines de 24 h a été effectuée en néphrologie. Ceci pourrait donc en partie expliquer que 61% des patients ont une excrétion urinaire de NaCl sur 24 h de < 200 mmol. Par contre, 39% des patients lithiasiques ont une natriurèse supérieure à la norme fixée avec 2% de patients qui consomment plus de 23 grammes de sel quotidiennement. L'augmentation de l'excrétion urinaire de NaCl peut s'expliquer certes par une consommation excessive de sel mais aussi par la prise de diurétiques.

### 6.10. CITRATE

Le taux de citrate urinaire est une protection contre les calculs rénaux. Il a la propriété d'inhiber la formation et l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium, en se liant au calcium urinaire, l'empêchant ainsi de se lier à l'oxalate ou au phosphate.

Dans notre cohorte lausannoise, un peu moins de 20% des patients ont un déficit en citrate urinaire, augmentant ainsi le risque de calculs rénaux composés de calcium.

Du point de vue physiologique, la citraturie reflète les besoins cellulaires en citrate et donc l'équilibre acido-basique. L'acidose provoque une hypocitraturie alors que l'hypercitraturie est un marqueur d'alcalose. La citraturie est diminuée lors de faible volume urinaire, de consommation trop importante en sel et/ou en protéines animales qui acidifient les urines. Par contre, une alimentation riche en fibres alimentaires ainsi qu'en potassium contenu particulièrement dans les fruits et légumes (surtout les agrumes comme le citron ou l'orange) augmente la citraturie.

### 6.11. MAGNÉSIUM

Tout comme le citrate urinaire, le magnésium urinaire est un inhibiteur de la lithogénèse et un déficit augmente donc le risque de lithiase rénale. Dans la cohorte lausannoise, presque 20% des patients ont un taux de magnésium trop bas dans leur urine de 24h, pouvant en partie expliquer un risque augmenté de lithiase.



## 7. PERSPECTIVES

Cette étude a permis de mieux connaître les caractéristiques des patients lausannois ayant consulté le Service de néphrologie du CHUV pour une consultation spécialisée de calcul rénal entre 2008 et 2012.

Pour poursuivre cette étude, les données de mon travail pourraient être comparées avec celles d'une cohorte locale de sujets sains. Le but serait de mettre en évidence les différences entre ces deux populations régionales, une atteinte de calculs et l'autre issue de la population générale.

La banque de données constituée pourrait être comparée avec celle de l'étude SKIPOGH, une étude populationnelle familiale, effectuée en Suisse (Berne, Genève et Lausanne) et comprenant des individus avec et sans calculs rénaux. Une comparaison entre les patients lithiasiques lausannois et la population suisse pourrait ainsi être étudiée.

Dans la même dynamique, ces données pourraient également être comparées à celle d'une population de patients lithiasiques provenant d'un autre pays du monde. Elle pourrait relever certaines différences liées aux habitudes de vie du pays.

Ces résultats pourraient également former la base pour la mise en place d'une stratégie de prévention de la maladie lithiasique. Elle pourrait se cibler sur trois axes.

1. Le premier pourrait se baser sur l'âge d'apparition des calculs rénaux ainsi que leurs facteurs de risques principaux. Ainsi, il faudrait intervenir chez les personnes âgées de moins de 30 ans et cibler les mesures préventives sur le mode de vie des individus. Comme c'est déjà le cas pour prévenir les maladies cardio-vasculaires, le diabète ou l'hypertension, une alimentation équilibrée contenant un apport suffisant en produits frais et limitée en sel est un facteur protecteur contre les calculs rénaux. Il est du rôle des parents, des généralistes et plus globalement des campagnes de prévention de sensibiliser les personnes dès le plus jeune âge à avoir une hygiène de vie saine.
2. Comme deuxième mesure, j'ai imaginé la mise en place d'un dépistage de facteurs de risques lithogènes au cours de la quatrième voire cinquième décennie. L'idée serait de mettre en place un contrôle au moyen des urines de 24 h chez les individus ayant des risques de présenter un calcul dans les années futures. Une telle mesure nécessiterait une étude approfondie afin de définir l'âge de ce check-up et les facteurs de risques pris en considération pour avoir une indication à l'effectuer. Comme les calculs sont de plus en plus fréquents et qu'ils engendrent de nombreux coûts, il serait intéressant d'étudier si la mise en place de cet examen pourrait diminuer les coûts associés à la maladie lithiasique, l'étude coût-bénéfice étant capitale dans la mise en place de tout dépistage systématique. De plus, la collection de ses urines durant 24 h est un peu contraignante mais indolore et ne comporte aucun effet secondaire. À la suite de cette analyse, le médecin pourrait faire une prévention ciblée chez son patient comportant un risque de lithiase, en se basant sur les différents facteurs lithogènes présents dans les urines.
3. Comme les calculs sont de plus en plus fréquents sous nos latitudes et que les médecins traitants sont souvent ceux qui sont confrontés au premier épisode de lithiase rénale, il est fort probable qu'ils voient augmenter le nombre de patients consultant pour cette pathologie. Ainsi, la troisième mesure de prévention pourrait se faire au cabinet du généraliste. Il est certain que les médecins de famille savent de mieux en mieux diagnostiquer et traiter un calcul rénal. Cependant, il serait intéressant de s'assurer que les médecins traitants aient conscience des troubles métaboliques et des facteurs cardio-vasculaires que la lithiase rénale peut cacher. Comme cité précédemment, la lithiase rénale est parfois le premier signe d'une maladie cardio-vasculaire débutante. Sa prise en charge ne devrait donc pas seulement comprendre l'élimination du calcul mais également le dépistage précoce des facteurs de risque cardiovasculaires. Il serait donc intéressant de questionner les médecins traitants sur leurs connaissances et leur pratique à propos de la maladie lithiasique afin de corriger d'éventuelles lacunes pour qu'ils puissent la prendre en charge de la meilleure manière possible.

Cette étude s'est uniquement préoccupée de la première consultation dans le Service de néphrologie. Après les premières consultations et des analyses sanguines et urinaires, des mesures préventives ainsi que des traitements médicamenteux sont prescrits au patient. Le patient est ensuite revu par le néphrologue quelques mois après pour contrôler l'efficacité du traitement. Il serait donc également intéressant dans un deuxième temps d'analyser les consultations suivantes pour évaluer l'efficacité de la prise en charge et plus spécifiquement la place de la prévention ciblée sur les habitudes de vie et celle ciblée sur les médicaments.

## 8. CONCLUSION

Cette étude avait pour but de caractériser les patients lithiasiques lausannois afin de mettre en évidence de possibles caractéristiques régionales et de permettre une meilleure prévention et prise en charge.

Elle a été réalisée sur un échantillon prospectif de patients lithiasiques relativement grand (384 patients). La fiabilité du recueil des différentes données et de la collecte des urines de 24 h a été évaluée et s'est révélée tout-à-fait acceptable, les différentes valeurs étudiées pouvant alors être prises en considération.

Les facteurs de risques lithiasiques fréquents décrits dans la littérature sont largement représentés dans notre étude lausannoise. En effet, 40% ont une alimentation excessive en sel et 70% consomment quotidiennement trop de protéines animales ( $> 1\text{g/kg/24 h}$ ). Un IMC  $> 25\text{ kg/[m]}^2$  et la présence d'un diabète de type II provoquent une acidification des urines ainsi qu'une diminution de la réabsorption rénale d'acide urique augmentant les risques de calculs. 65% des patients lithiasiques lausannois sont en surpoids ou obèses et 40% ont une glycémie à jeun de  $> 5.6\text{ mmol/l}$ , sans tenir compte des patients traités par un médicament hypoglycémiant.

Cependant, le taux d'hyperphosphaturie dans les urines de 24 h ( $< 22\text{ mmol/24 h}$ ) attire l'attention. Ce taux est frappant car particulièrement élevé (80%). La phosphaturie varie passablement en fonction des apports alimentaires et des sécrétions hormonales. Est-ce les normes du Service de néphrologie du CHUV qui sont trop restrictives ? Est-ce un problème de dosage dans le laboratoire (peu probable car les valeurs étudiées ont été dosées sur une longue période (2008-2012)) ? Est-ce une caractéristique régionale ? Dans tous les cas, ce taux particulièrement élevé de phosphate urinaire ne fait pas augmenter le pourcentage de patients ayant un calcul composé de phosphate (25%). Certaines caractéristiques propres au sexe décrites dans la littérature se retrouvent également dans cette étude. Les femmes ont tendance à avoir un pH urinaire plus basique, augmentant le risque de former des calculs contenant du phosphate ou de la struvite. Quant aux hommes, leur urine est plutôt acide et les calculs sont majoritairement de nature oxalo-calcique.

Pour mettre en évidence des caractéristiques régionales, il faudra dans un deuxième temps comparer les patients lausannois à une autre cohorte.

Cette étude met en évidence l'apparition relativement précoce (entre 30-50 ans) de la lithiase rénale dans la vie d'un individu, les hommes (72%) étant plus touchés que les femmes (28%).

Le syndrome métabolique, dont la prévalence ne cesse d'augmenter, comprend de nombreux facteurs de risques pour développer un calcul rénal. Cette étude révèle qu'un nombre important de calculs rénaux présents chez les patients lausannois est en lien avec la présence de ce syndrome. Il faut donc porter une attention particulière à la prévention du syndrome métabolique pour minimiser les risques de lithiases rénales.

De plus, comme la lithiase rénale peut être le premier signe d'une future maladie touchant le cœur ou les vaisseaux, il est important d'évaluer les facteurs de risques cardio-vasculaires chez tout patient présentant un calcul rénal afin de minimiser les possibles risques futures d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Cette maladie est peut-être trop fréquemment banalisée par le monde médical. Les moyens de prévention primaire et secondaire des calculs rénaux sont pourtant simples, non invasifs (hygiène alimentaire adéquate, apport liquidien suffisant et activité physique régulière) et sont bénéfiques aussi bien pour les lithiases rénales, les maladies cardio-vasculaires, le syndrome métabolique ainsi que pour bien d'autres pathologies. Les médecins peuvent s'appuyer sur la clinique très douloureuse de la colique néphrétique pour motiver le patient lithiasique à prendre les mesures nécessaires de prévention.

Ce travail mérite d'être poursuivi en comparant les patients lausannois à d'autres cohortes, afin d'en faire ressortir de possibles singularités régionales.

Cette étude pourra servir de renseignements quant aux différentes caractéristiques présentes chez les patients lausannois lithiasiques et pourra être utile à tout médecin désirant intervenir sur la prévention de calcul rénal lors de ses consultations.

## 9. REMERCIEMENTS

Mes plus sincères remerciements vont

- Au Professeur Olivier Bonny, tuteur de mon travail, qui a su me guider, m'apporter son avis critique très constructif ainsi que me soutenir tout au long de ce travail, avec une réelle générosité et disponibilité,
- Au Professeur Murielle Bochud, qui a accepté d'officier en tant qu'experte dans cette étude,
- À Romain Aubert, qui a su me donner l'élan nécessaire dans ce travail, en me faisant gagner un temps considérable grâce à ses talents d'informaticien,
- À Marcel Odiet, correcteur expérimenté, pour son aide si généreuse,
- À Grégoire Keller, pour la mise en page de ce travail et son soutien précieux,
- Finalement à mes parents et mes sœurs, qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études.

## 10. RÉFÉRENCES

1. Scales C. D., Smith A. C., Hanley J. M., Saigal C. S. Prevalence of Kidney Stones in the United States. 2012. *Eur Urol.* 62(1), 160–165.
2. Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. 2010. *Rev Urol.* 12(2-3), 86–96.
3. Jungers P., Daudon M. *Epidémiologie de la lithiase urinaire.* 2008.
4. Rule A. D., Bergstralh E. J., Melton L. J., Li X., Weaver A. L., Lieske J. C. Kidney Stones and the Risk for Chronic Kidney Disease. 2009. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1;4(4), 804–11.
5. Coe F. L., Evan A., Worcester E. Kidney stone disease. 2005. *J Clin Invest.* 115(10), 2598-2608.
6. Saussine C., Lechevallier E., Traxer O. Calculs coralliformes ou calculs complexes: considérations médicales. 2008. *Prog Urol.* 18(12), 963-965.
7. Zerifi R., Bahlous A., Marakchi O., Daudon M., Bartagi Z., Abdelmoula J. Syndrome métabolique: physiopathologie et impact sur la lithiogenèse. 2008. *Ann de Biol clin.* 66(1), 9-17.
8. Daudon M., Traxer O., Lechevallier E., Saussine C. *Épidémiologie des lithiases urinaires.* 2008. *Prog Urol.* 18(12), 802-814.
9. Traxer O. *Lithiase urinaire: bilan métabolique et prévention.* 2012. *Progrès en Urologie.* 22(14), 876-880.
10. Servais A., Daudon M., Knebelman B. Lithiases médicamenteuses. 2006. *Annales d'Urologie.* 40, 57-68.
11. Société suisse de nutrition ([www.sge-ssn.ch](http://www.sge-ssn.ch)). *Alimentation et calculs rénaux.*
12. M. Daudon, O. Traxer, P. Jungers. *Lithiase urinaire (2e édition).* 2012.
13. Hubert J., Descotes J.L., Bellin M. F. 2003. Imagerie et lithiase urinaire. *Prog Urol.* 5, 993-1024.
14. B. Hess. *Néphrolithiase.* 2001. *Forum Med Suisse.* N°45.
15. Sakhaee K. *Pharmacology of Stone Disease.* 2009. *Adv Chronic Kidney Dis.* 16(1), 30–8.

16. Borghi L., Schianchi T., Meschi T., Guerra A., Allegri F., Maggiore U., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. 2002. *N Engl J Med.* 10;346(2), 77–84.
17. Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. 1996. *J Urol.* 155(3), 839–43.
18. Lieske J. C. New Insights Regarding the Interrelationship of Obesity, Diet, Physical Activity, and Kidney Stones. 2014. *J Am Soc Nephrol.* 25(2), 211–212.
19. Ditisheim A., Muradbegovic, Bochud M. Burnier M., Pechère-Bertschi A. Impact de la consommation de sel sur la santé : les croyances de la population suisse. 2013. *Rev Med Suisse.* 397(9), 1613-1616.
20. Bochud M., Burnier M., Marques-Vidal P. M., Paccaud F. Réduction de la consommation de sel : une mesure importante de santé publique en Suisse. 2010. *Rev Med Suisse.* 239(6), 494-498.
21. Hess B., Mauron H., Ackermann D., Jaeger Ph. Effects of a “common sense diet” on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. 1999. *Eur Urol.* 36(2), 136-143.
22. Taylor E. N., Fung T. T., Curhan G. C. DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones. 2009. *J Am Soc Nephrol (JASN).* 20(10), 2253–2259.
23. Domingos F., Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. 2011. *Nephrol Dial Transplant.* 26(3), 864–868.
24. Hernandez T., Bonny O. La lithiase rénale : un marqueur du risque cardio-vasculaire. 2014. *Rev Méd Suisse.* 441(30), 1656–1660.
25. Amstutz V., Favrat B., Cornuz J., Krieg M. A. Vitamine D : actualité et recommandations. 2011. *Rev Med Suisse.* 319(7), 2332-2338.
26. Livio F., Biollaz J., Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. 2008. *Rev Med Suisse.* 181(4), 2596-2600.
27. Shavit L., Ferraro P. M., Johri N., Robertson W., Walsh S. B., Moochhala S., Unwin R. Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. 2014. *Nephrol Dial Transplant.*
28. Barbey F., Cachat F., Jichlinski P., Burnier M. Urinary calculi. 2004. *Rev Med Suisse Romande.* 124(8), 432.
29. Arampatzis S., Röpke-Rieben B., Lippuner K., Hess B. Prevalence and densitometric characteristics of incomplete distal renal tubular acidosis in men with recurrent calcium nephrolithiasis. 2012. *Urol Res.* 40(1), 53–59.