

Prévention de la lithiase urinaire

Résultats préliminaires de la Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux et de l'étude NOSTONE

Dr KEVIN STRITT^a, Dr PIET BOSSHARD^a, Pr OLIVIER BONNY^{b,c} et Pr BEAT ROTH^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2317-20

La maladie lithiasique est un problème de santé majeur avec une incidence et une prévalence en augmentation au niveau mondial. Sa prévention est constituée essentiellement de mesures thérapeutiques conservatrices, incluant mesures diététiques et traitements médicamenteux. La compréhension de la physiopathologie et des bases génétiques moléculaires de la maladie lithiasique est cependant incomplète et entrave le développement de nouveau traitement. Dans ce contexte, la Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux cherche à améliorer la compréhension de la maladie lithiasique et l'étude interventionnelle NOSTONE à confirmer l'efficacité de l'hydrochlorothiazide dans la prévention de la récurrence de lithiases urinaires calciques.

Prevention of nephrolithiasis – Preliminary results of the Swiss Kidney Stone Cohort (SKSC) and the NOSTONE trial

Nephrolithiasis is a major health care problem with increasing incidence and prevalence worldwide. Prevention consists mainly of conservative therapeutic measures, including dietary measures and drug treatments. However, the understanding of the pathophysiology and molecular genetic basis of nephrolithiasis is incomplete and complicates the development of new treatments. In this context, the Swiss Kidney Stone Cohort (SKSC) aims to improve the understanding of nephrolithiasis and the NOSTONE trial aims to confirm the efficacy of hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium containing kidney stones.

INTRODUCTION

La maladie lithiasique est un problème de santé majeur, avec une incidence au cours de la vie de 18,8% chez les hommes et 9,4% chez les femmes dans les pays occidentaux.¹ L'incidence et la prévalence de la maladie lithiasique sont en augmentation au niveau mondial, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.^{1,2} Sans traitement spécifique, le risque de récurrence après une première lithiase est très élevé: 10 à 20% dans l'année qui suit le passage du premier calcul, 40% à 5 ans et 75% à 20 ans.^{3,4} Aux États-Unis, les hospitalisations, les interventions chirurgicales ainsi que les absences au

travail associées aux lithiases urinaires représentent un coût dépassant 5 milliards de dollars par an.⁵

MALADIE LITHIASIQUE

La maladie lithiasique est souvent banalisée et qualifiée d'« idiopathique », même si elle ne constitue pas un diagnostic en soi et que la cause sous-jacente doit être recherchée. D'importants désordres peuvent s'y trouver associés, tels que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et la fragilité osseuse. De nombreux facteurs prédisposent au développement des lithiases urinaires. Les plus pertinents sont les variants génétiques et les conditions environnementales, en particulier les facteurs alimentaires. Ils entraînent des changements dans la composition de l'urine, en modifiant, par exemple, l'excrétion de citrate, d'oxalate, d'urate, de sodium, de phosphate et de calcium ou en changeant le pH urinaire. Ces paramètres ont une influence sur la sursaturation des urines, qui joue un rôle crucial dans le développement des lithiases urinaires.⁶⁻¹⁰

Ainsi, la lithiase urinaire peut être considérée comme une maladie systémique nécessitant une prise en charge spécifique. Pour cette raison, les patients présentant des épisodes récurrents de colique néphrétique ou des comorbidités significatives sont adressés à une consultation spécialisée auprès d'un néphrologue. Un diagnostic métabolique précis est alors établi et une prise en charge personnalisée peut être proposée dans le but de prévenir la récurrence lithiasique et favoriser le diagnostic précoce des comorbidités et leur prise en charge.

En ce qui concerne la prise en charge d'un épisode inaugural de colique néphrétique au cabinet de médecine générale, il convient dans un premier temps de déceler les facteurs de gravité (fièvre, anurie, caractère hyperalgique) ainsi que d'effectuer un bilan urinaire et sanguin (formule sanguine, créatinine, acide urique, calcium (ionisé), sodium, potassium et C-Reactive Protein (CRP)). Un examen d'imagerie (CT low-dose) est nécessaire même en l'absence de facteurs de gravité pour orienter la prise en charge du patient selon le nombre, la localisation ou la taille des calculs. L'avis urologique doit être demandé pour toute colique néphrétique compliquée et pour le suivi d'un calcul > 6 mm, de même que chez les patients dont le traitement conservateur a échoué dans les 2 à 4 semaines après le diagnostic. La filtration des urines après un épisode de colique néphrétique doit être effectuée en raison de l'importance de l'analyse des lithiases urinaires dans la compréhension du mécanisme lithogène initial et donc de sa prévention.

^aService d'urologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de néphrologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cDépartement des sciences biomédicales, Université de Lausanne, 1005 Lausanne
kevin.stritt@chuv.ch | piet.bosshard@chuv.ch | olivier.bonny@chuv.ch
beat.roth@chuv.ch

PRÉVENTION

La prévention de la maladie lithiasique est constituée de mesures diététiques et de traitements médicamenteux. L'augmentation des apports hydriques quotidiens est la première mesure de prévention de la lithiase urinaire. Elle a pour but de diminuer la concentration des sels lithogènes dans l'urine et leur sursaturation en diluant les urines de manière régulière (sur toute la journée et la nuit). Une étude randomisée contrôlée a montré qu'un volume urinaire de > 2 litres par jour permet une réduction substantielle du risque de récurrence à 5 ans.¹¹ Cette mesure simple et peu coûteuse s'est révélée très efficace et devrait ainsi être enseignée à tous les patients. Les conseils diététiques doivent se focaliser essentiellement sur quatre points: 1) un apport en calcium alimentaire suffisant (1000 mg par jour, principalement sous forme de produits laitiers);¹² 2) une limitation des apports excessifs en sel (environ 5 g de NaCl par jour, suivant en cela les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé); 3) une limitation des apports en protéines animales (apport excessif à partir de 1 g/kg/jour, cible plutôt 0,8 g/kg/jour)¹³ et 4) une diminution de la consommation d'oxalate alimentaire et en particulier une consommation à caractère compulsif (consommation excessive sur une courte durée) (**tableau 1**).

Si malgré les mesures diététiques bien conduites, sous supervision d'une diététicienne spécialisée, une récurrence de lithiase urinaire apparaît, un traitement médical doit être envisagé. Le traitement médical actuel repose pour la plupart des lithiases sur les sels de citrate, les diurétiques thiazidiques et l'allopurinol. Le citrate de potassium permet de diminuer la sursaturation en sels de calcium, de pallier une hypocitraturie (le citrate est un inhibiteur de la lithogénèse) et d'élever le pH urinaire, augmentant ainsi la solubilité de l'acide urique. Les diurétiques thiazidiques sont parfois utilisés dans la prévention de la lithiase urinaire à contenu calcique, même si leur mécanisme d'action reste largement inconnu. Ils permettent cependant d'augmenter la diurèse et ont une influence posi-

tive sur la calciurie. Leur profil risques/bénéfices à long terme dans la population de personnes sujettes aux calculs ainsi que la dose optimale ne sont pas connus. L'allopurinol agit en inhibant l'action de l'enzyme xanthine oxydase, qui intervient dans le métabolisme de l'acide urique, et permet de ce fait de diminuer l'excrétion rénale d'acide urique, impliquée aussi bien dans la formation de lithiases d'acide urique que de lithiases calciques.

DES DONNÉES INSUFFISANTES

De nombreux obstacles au développement de nouveaux traitements médicaux existent, notamment en raison de la perception incorrecte de la lithiase urinaire comme une maladie locale, sans considérer les maladies qui lui sont associées, et de la compréhension incomplète de sa physiopathologie et de ses bases génétiques moléculaires. À ce jour, les données épidémiologiques et génétiques en ce qui concerne les patients formeurs de lithiase sont rares. L'évaluation médicale des formeurs de lithiase est largement insuffisante.¹⁴ Un programme visant à mieux comprendre le développement des lithiases urinaires et la prévention de la formation récurrente de lithiases est donc intéressant pour établir une association de cause à effet.

COHORTE SUISSE

La Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux (Swiss Kidney Stone Cohort (SKSC)), soutenue par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS), a été lancée en 2014. Il s'agit d'une cohorte d'observation prospective qui vise à recueillir des informations sur les patients formeurs de calculs en Suisse. La cohorte est basée dans les cliniques néphrologiques des cinq hôpitaux universitaires, ainsi qu'à l'hôpital cantonal d'Aarau, en étroite collaboration avec les cliniques urologiques et les médecins traitants. Elle comprend des patients souffrant de maladie lithiasique active (plusieurs épisodes de passage de calcul ou d'intervention urologique) ou ceux présentant un épisode inaugural de colique néphrétique, mais avec des facteurs de risque supplémentaires (**tableau 2**).

Évaluation des patients

Les patients sont soumis à un bilan initial et à plusieurs évaluations de suivi (après 3 mois et annuellement par la suite). Leur évaluation comprend des données socio-économiques, une analyse de la composition des calculs, une analyse chimique et hormonale standard des urines et du sang (2 récoltes d'urine de 24 heures), une analyse de la cristallurie (quantitative et qualitative), une évaluation des apports alimentaires (questionnaire de fréquence alimentaire et entretien par une diététicienne qualifiée pour remplir le formulaire structuré EPIC-Globodiet), celle de l'activité physique et la mesure de la vitesse d'onde de pouls dans certains centres. Des échantillons de sérum, de plasma et d'urine sont prélevés à chaque visite et conservés dans une biobanque. Les enquêteurs enregistrent les données à l'aide d'une application web. Tous les échantillons métaboliques sont analysés par un laboratoire central unique.

TABLEAU 1

Mesures diététiques recommandées pour prévenir la lithiase urinaire¹³

Volume urinaire

- ≥ 2 litres/jour
- Boissons réparties régulièrement sur 24 heures (boire avant le coucher!)

Calcium

- Pas de restriction
- 1000 mg/jour de calcium (100 g de fromage dur = 1000 mg de calcium; 100 ml de lait = 120 mg de calcium)
- Apports calciques à privilégier au cours des repas pour éviter une hyperoxalurie (liaison de l'oxalate alimentaire dans la lumière intestinale, ce qui évite son absorption)

Sel

- Environ 5 g/jour

Protéines animales

- 5 x/semaine, jamais 2 x le même jour
- Apport quotidien maximal ≤ 1 g/kg

Oxalate

- Éviter la consommation excessive des boissons riches en oxalate (thé noir/vert, ice tea) ou alimentaire (épinards, cacahuètes, noix, rhubarbe, betterave rouge, etc.)

TABLEAU 2

Inclusion dans la Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Consentement éclairé signé • Homme ou femme • Âge > 18 ans • Épisodes récurrents de lithiase urinaire (> 1) • Unique épisode de passage de calcul avec un des facteurs de risque suivants: <ul style="list-style-type: none"> - premier épisode avant 25 ans - anamnèse familiale positive - lithiase non constituée de calcium-oxalate - troubles gastro-intestinaux (bypass gastrique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin) - ostéoporose - néphrocalcinose - rein unique - épisode survenu durant la grossesse - goutte - syndrome métabolique - lithiase intrarénale résiduelle (> 3 mois après le traitement) - lithiase bilatérale ou multiple - infections urinaires chroniques - insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min) - greffon rénal 	<ul style="list-style-type: none"> • Consentement éclairé non signé • Âge < 18 ans

Recrutement et utilisation des données

La cohorte ambitionne de recruter un nombre cible de 1000 patients avec un suivi d'au moins 3 ans. Après une phase de démarrage lente, le recrutement a régulièrement augmenté pour atteindre 820 patients en mars 2020, avant la pandémie de Covid-19 et l'interruption du recrutement. La dernière visite du dernier patient inclus aura ainsi lieu en 2023. Avec plus de 800 patients recrutés à ce jour, la cohorte a en effet atteint une taille critique qui permet d'entreprendre des études épidémiologiques et de commencer à répondre aux questions non résolues dans le domaine. Ainsi, les données et les échantillons biologiques recueillis sont maintenant disponibles pour des études ou des collaborations. Plusieurs appels à projets scientifiques ont déjà été lancés et il suffit désormais de contacter la cohorte directement en cas d'intérêt pour les données ou échantillons récoltés jusqu'ici (sksc.nccr-kidney.ch/about_us.83en.html). L'un des projets évalue l'effet de la lithotripsie par ondes de choc sur le pH urinaire et un autre a défini l'effet de la substitution en sels de citrate sur différents paramètres métaboliques.¹⁵ L'ajout d'un groupe contrôle sans lithiase à la fin 2018 a considérablement élargi le champ des études cliniques et translationnelles et facilitera la recherche fondamentale en génétique, en biologie moléculaire et cellulaire de la formation des lithiases urinaires et des maladies associées, ainsi que les études épidémiologiques et même interventionnelles dans le domaine des lithiases urinaires.

Étude NOSTONE

Un autre avantage majeur d'une cohorte nationale est une infrastructure bien établie et un suivi des patients standardisé dans tous les centres, ce qui ouvre la voie à des études interventionnelles multicentriques. L'étude NOSTONE est la première étude qui utilise la plate-forme de la Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux.¹⁶ L'étude NOSTONE, dont le

recrutement a débuté en mars 2017, est une étude prospective, multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de 3 ans, visant à évaluer l'efficacité du traitement standard et à faible dose d'hydrochlorothiazide dans la prévention des récides de lithiases urinaires contenant du calcium. La phase d'inclusion des 416 patients adultes (≥ 18 ans) ayant des lithiases urinaires récurrentes (≥ 2 épisodes de lithiase au cours des 10 dernières années) contenant du calcium ($\geq 50\%$ d'oxalate de calcium, de phosphate de calcium ou un mélange des deux) a été complétée il y a près d'un an. Dans cet essai randomisé, les patients reçoivent 50, 25 ou 12,5 mg d'hydrochlorothiazide ou un placebo. Le résultat principal sera l'incidence de l'intervention sur la récurrence des lithiases (aussi bien symptomatique que radiologique). Les résultats secondaires seront les composantes individuelles du résultat primaire, la sécurité d'emploi et la tolérance du traitement d'hydrochlorothiazide, les modifications de la biochimie urinaire provoquées par le traitement d'hydrochlorothiazide et l'impact de la gravité de la maladie de base, des anomalies biochimiques et de la composition des lithiases sur la réponse au traitement. Le premier participant a terminé l'étude NOSTONE (dernière visite en mars 2020) et les résultats seront bientôt disponibles. En ce qui concerne les récentes études sur l'association entre la prise d'hydrochlorothiazide et le risque de cancer de la peau (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes, et mélanome nodulaire) avec une augmentation dose-dépendante, en raison des faibles doses utilisées, ce risque peut être considéré comme négligeable.

CONCLUSION

De nombreuses avancées sont encore nécessaires en ce qui concerne la compréhension et la prévention de la maladie lithiasique. La Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux (SKSC) offre une occasion unique de mener des recherches importantes sur l'étiologie, la biologie et la prévention de la maladie lithiasique. L'étude NOSTONE, basée sur cette plateforme unique, instituée par le Fonds national suisse de la recherche, cherche à confirmer l'efficacité de l'hydrochlorothiazide dans la prévention de la récurrence de lithiases urinaires calciques.

Conflit d'intérêts: Les auteurs sont soutenus par le FNS, via le programme spécial NCCR Kidney.CH (SKSC) et via le programme IICT, call 2016.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La maladie lithiasique est un problème de santé majeur avec un risque de récurrence sans traitement particulier très élevé
- De nombreuses avancées sont encore à faire en ce qui concerne la compréhension et la prévention de la maladie lithiasique
- La Cohorte suisse des patients souffrant de calculs rénaux vise à mieux comprendre le développement des lithiases urinaires et la prévention de la formation récurrente de celles-ci
- L'étude NOSTONE, basée sur cette cohorte, cherche à confirmer l'efficacité de l'hydrochlorothiazide dans la prévention de la récurrence de lithiases urinaires calciques

- 1 Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-5.
- 2 Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010;12:e86-96.
- 3 *Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010;363:954-63.
- 4 Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989;111:1006-9.
- 5 Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 2005;68:1808-14.
- 6 Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;115:2598-608.
- 7 *Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.
- 8 Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int* 2007;72:1065-72.
- 9 Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 2010;16:S165-9.
- 10 Johri N, Cooper B, Robertson W, et al. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c159-71.
- 11 Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-43.
- 12 Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.
- 13 **Tuma J, Hess B. Néphrolithiase. Épidémiologie, physiopathologie, colique néphrétique, imagerie diagnostique. *Forum Med Suisse* 2001;41:1019-24.
- 14 Milose JC, Kaufmann SR, Hollenbeck CK, et al. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers. *J Urol* 2014;191:376-80.
- 15 Wiegand A, et al. Impact of potassium citrate on urinary risk profile, glucose and lipid metabolism of kidney stone formers in Switzerland. *Clin Kidney J* 2019;1-12.
- 16 *Dhayat NA, Faller N, Bonny O, et al. Efficacy of standard and low dose hydrochlorothiazide in the recurrence prevention of calcium nephrolithiasis (NOSTONE trial): protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2018;19:349.

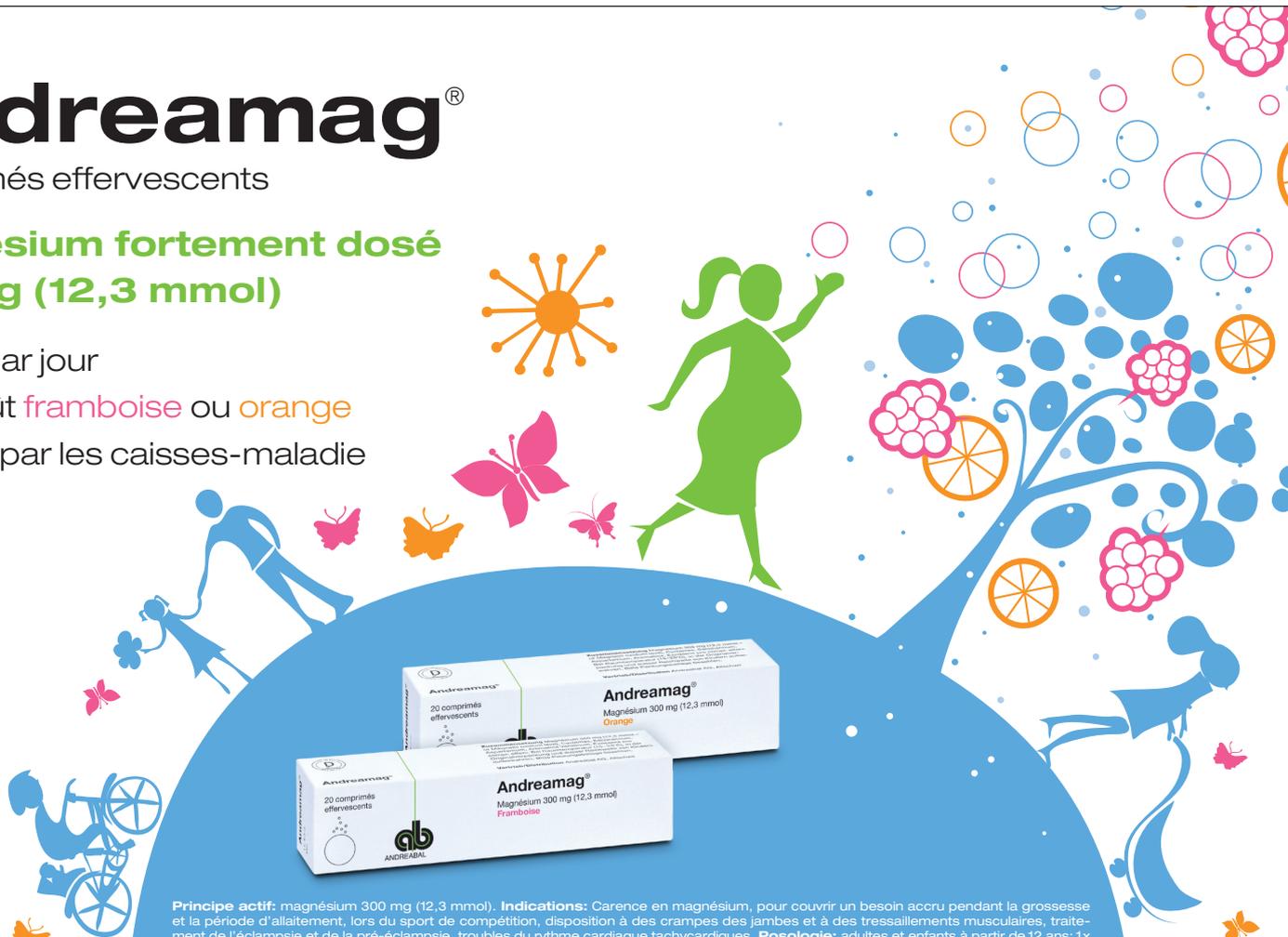
* à lire
** à lire absolument

Andreamag®

Comprimés effervescents

**Magnésium fortement dosé
300 mg (12,3 mmol)**

- 1 fois par jour
- au goût framboise ou orange
- admis par les caisses-maladie



Principe actif: magnésium 300 mg (12,3 mmol). **Indications:** Carence en magnésium, pour couvrir un besoin accru pendant la grossesse et la période d'allaitement, lors du sport de compétition, disposition à des crampes des jambes et à des tressaillements musculaires, traitement de l'éclampsie et de la pré-éclampsie, troubles du rythme cardiaque tachycardiques. **Posologie:** adultes et enfants à partir de 12 ans: 1x 1 comprimé effervescent par jour. **Contre-indications:** insuffisance rénale, bloc A.V., excisicose. **Interactions:** tétracyclines, préparations à base de fer, cholécalférol. **Effets indésirables:** occasionnellement diarrhées. **Présentation:** 20 et 60 comprimés effervescents. Liste D. **Admis par les caisses maladie.** Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch.

Andreabal SA, 4123 Allschwil, Téléphone 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch