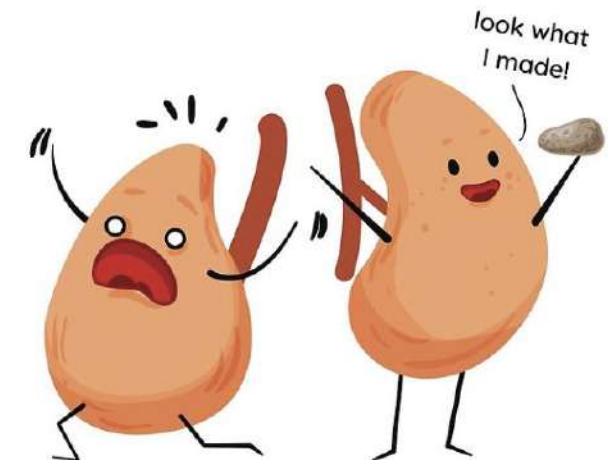


PRISE EN CHARGE DE LA LITHIASSE URIQUE : L'ALCALINISATION AVANT TOUT !

Pr Sandrine Lemoine
Hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon
Néphrologie et exploration fonctionnelle rénale
Centre de référence maladies rénales rares – MAREGE



Pourquoi fait-on un calcul urinaire ?



Urine saturée en

calcium (consommation de sel, protéines, calcium)

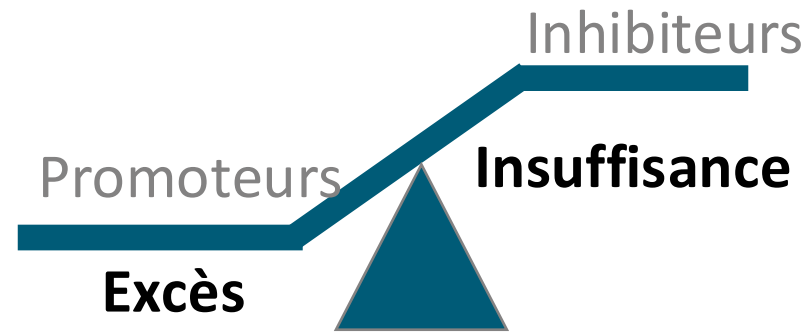


Oxalate (faible consommation de calcium, chocolat, thé, rhubarbe, fruits secs...)

Acide urique

Infection

Phospho-amoniaco magnésien
(calcul de struvite)



Boisson

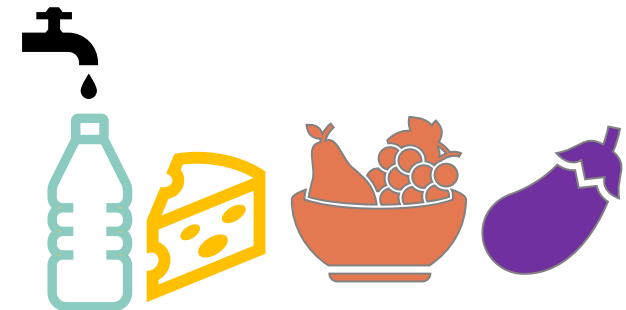
diurèse insuffisante= **Sursaturation urinaire**
Pour tout type de calculs

Défaut d'inhibiteur de cristallisation=

hypocitraturie ($< 1,5 \text{ mmol/j}$)
Magnésium

pH dépendant=

Calculs acide urique
Calculs cystinurie



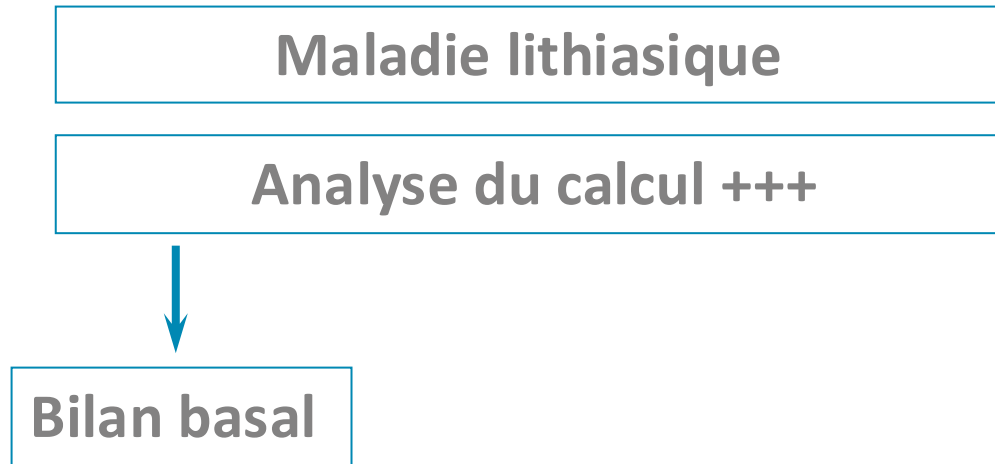
CAS CLINIQUE

Patient de 54 ans, que vous revoyez 2 mois après un 1^{er} calcul en consultation

De quelle analyse avez-vous absolument besoin ?

Réalisez vous un bilan, si vous le quel?

Les étapes de la prise en charge



- **Qui** explorer?
- **Tous les patients** dès le 1^{er} épisode lithiasique

Le bilan métabolique de 1^{ère} intention à réaliser

Urines des 24h du dimanche	Bilan sanguin du lundi	Urines du réveil
Volume	Créatinine	Densité
Créatinine	Calcémie	pH
Urée	Acide urique	Cristallurie
Sodium	Glycémie	BU/ECBU
Calcium		
Acide urique		

Importance de l'enquête diététique ++

Pour le calcium=Par diététicienne ou enquête de Fadellone

<http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php>

Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrellot C, et coll. Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par autoquestionnaire fréquentiel. Rev Rhum 1991;58:99–103

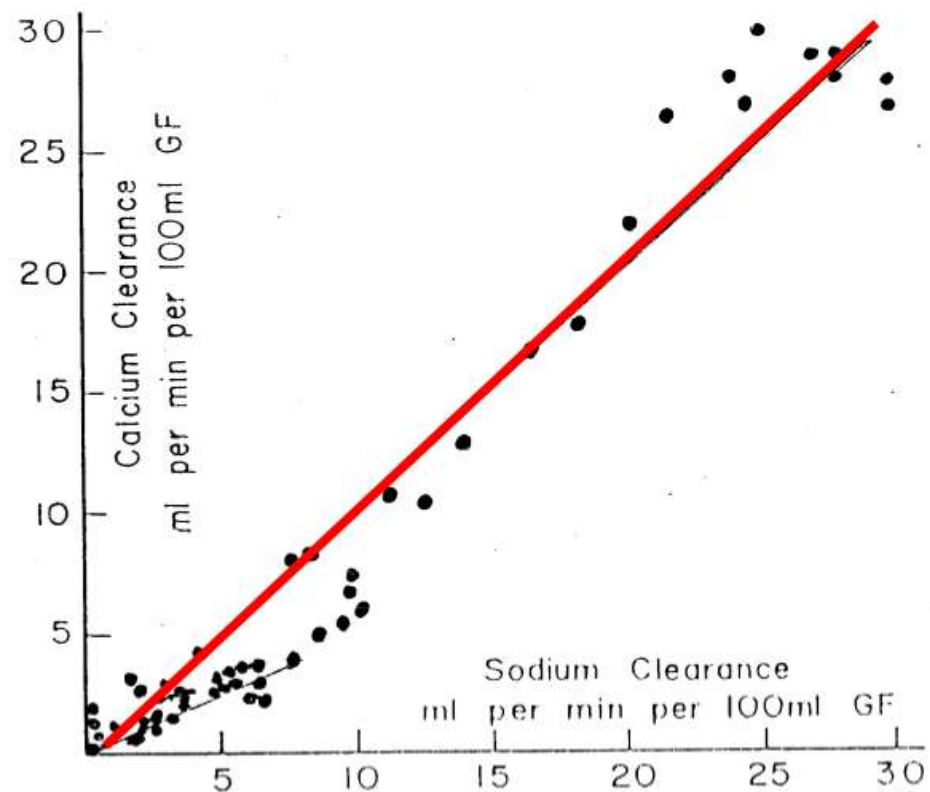
CAS CLINIQUE

Aucune analyse de calcul disponible

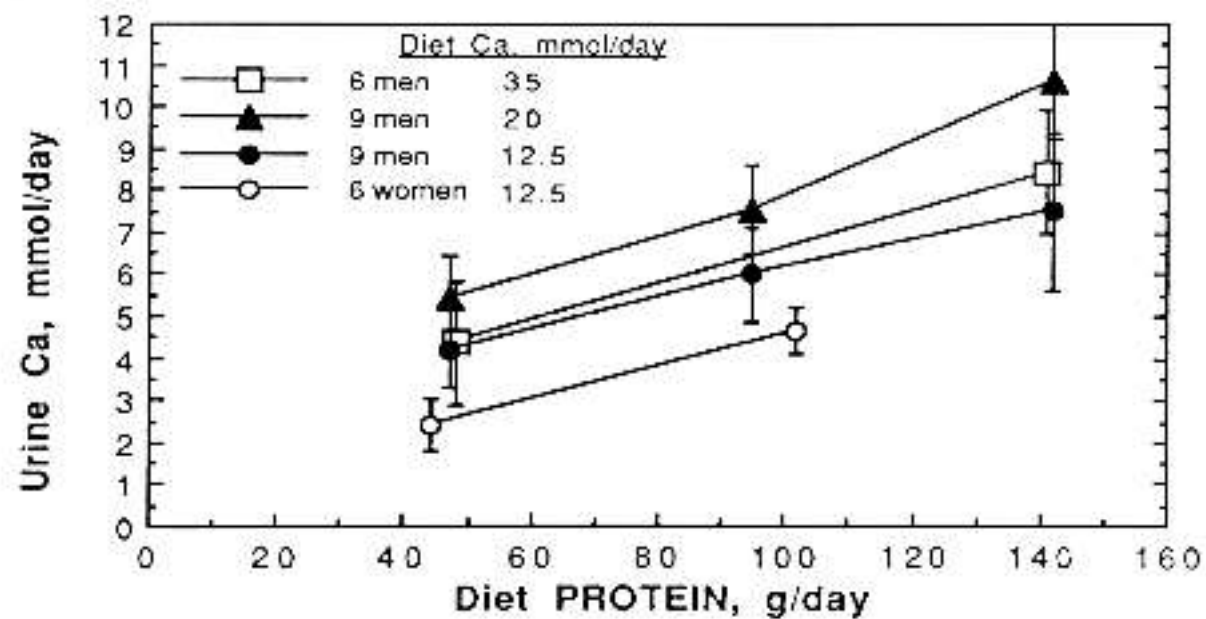
Patient 100kg, 170 cm, BMI 38,1 kg/m²

Urines des 24h du dimanche	Bilan sanguin du lundi	Urines du réveil
1,1 L	Créatinine = 120 µmol/L*	Densité= 1030
Créatinine= 16 mmol/24h	Calcémie = 2,20 mmol/L	pH= 4,8
Urée= 800 mmol/24h	Acide urique= 420 µmol/L	Cristallurie négative
Sodium= 300 mmol/24h	Glycémie= 8 mmol/L à jeun	BU/ECBU négatif
Calcium= 12 mmol/24h		
Acide urique= 5 mmol/24h		*CKDEPI 59 mL/min/1.73m ²

Hypercalciurie diététique



Walser, 1961



Lemman et al, 1979

Quels sont donc les facteurs pro lithogènes chez ce patient ?

Patient 100kg, 170 cm, BMI 38,1 kg/m²

Urines des 24h du dimanche	Bilan sanguin du lundi	Urines du réveil
1,1 L	Créatinine = 120 µmol/L*	Densité= 1030
Créatinine= 16 mmol/24h	Calcémie = 2,20 mmol/L	pH= 4,8 ←
Urée= 800 mmol/24h	Acide urique= 420 µmol/L	Cristallurie négative
Sodium= 300 mmol/24h	Glycémie= 8 mmol/L à jeun	BU/ECBU négatif
Calcium= 12 mmol/24h		
Acide urique= 5 mmol/24h		
		*CKDEPI 59 mL/min/1.73m ²

CAS CLINIQUE

Le calcul a été traité par urétéroscopie et dusting. Il n'y a donc pas d'analyse de calcul.

Comment traitez-vous ce patient ??

- Règle hygiéno diététique
 - Boissons ++
 - Réduite consommation sodée et protéique

L'absence d'analyse du calcul fait défaut +++

COMMENT AVANCER ?

COMMENT AVANCER ?

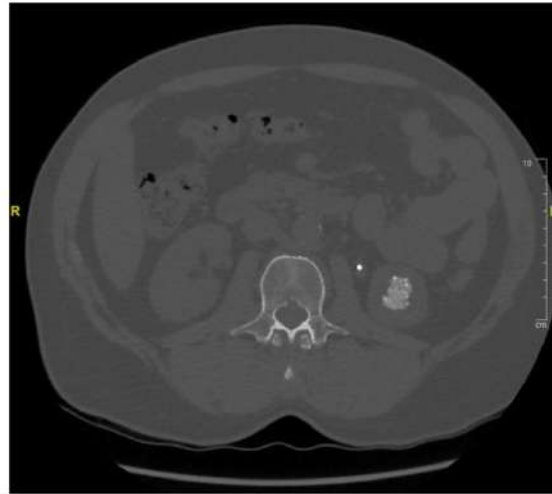
1. ECHO + ASP: ACIDE URIQUE RADIO-TRANSPARENT

2. SCANNER /HU

Fenêtre abdominale



Fenêtre osseuse



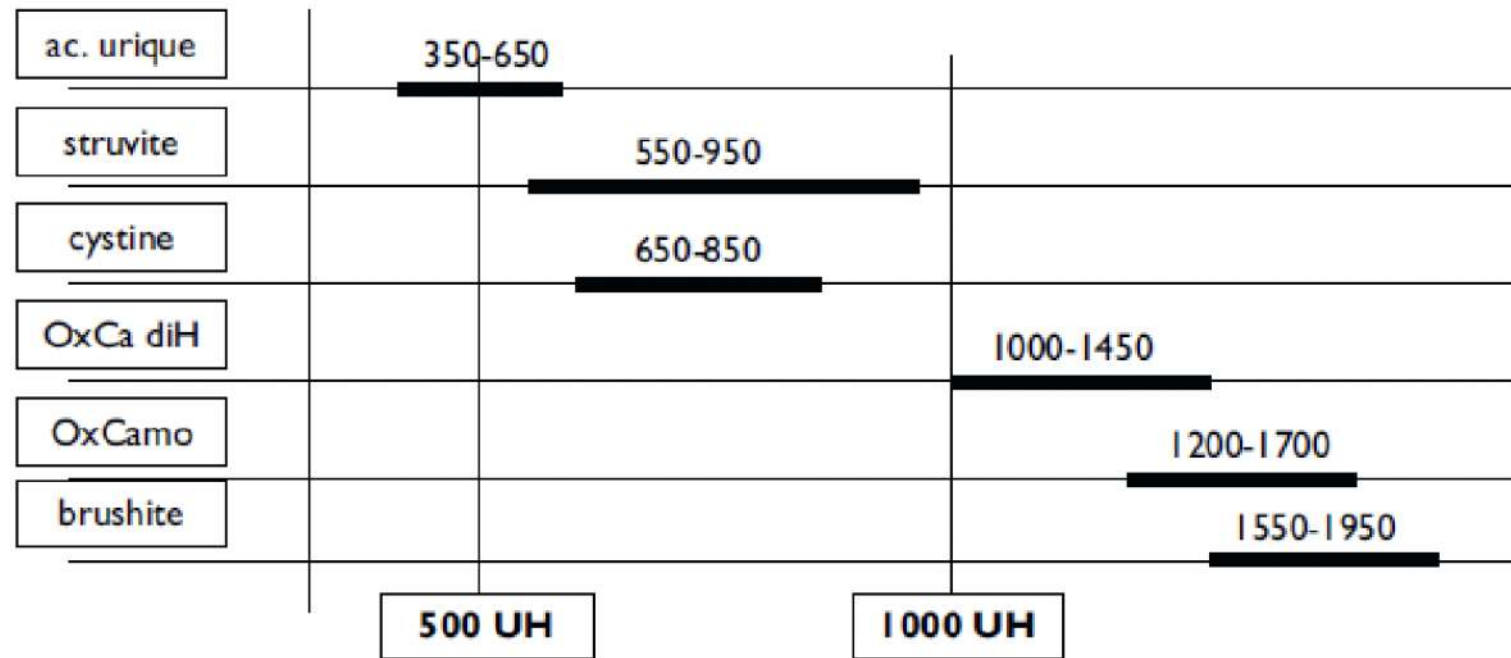
La **fenêtre osseuse** augmente le contraste des éléments très denses par rapport aux tissus environnants.

- Permet de mieux détecter les petits calculs
- de mieux apprécier leurs contours
- de distinguer un calcul d'autres calcifications ou artefacts
- d'estimer plus facilement leur densité



COMMENT AVANCER ?

CORRÉLATION COMPOSITION – DENSITÉ UH



E. Lechevallier, C. Saussine, O. Traxer. Prog Urol, 2008, 18, 12, 863-867

SI PAS DE CALCUL, RECONNAISSANCE ENDOSCOPIQUE

IIIa acide urique anhydre	Surface lisse ou finement rugueuse, homogène couleur homogène beige, jaune, orange selon calculs, parfois crémeuse. Section concentrique à cristallisation radiale, orangée Etiologies : <i>Hyperuricurie modérée, pH urinaire acide, stase, adénome de prostate</i>				
IIIb acide urique dihydraté	Surface hétérogène bosselée, rugueuse, poreuse. Couleur hétérogène, beige, ocre, orangée à brun-rouille. Section inorganisée avec, fréquemment, des porosités internes et une ébauche de concentricité diffuse en périphérie. Couleur orangée Etiologies : <i>Résistance à l'insuline, syndrome métabolique, défaut d'ammoniogénèse rénale, pH urinaire acide</i>				

FRÉQUENCE ÉLEVÉE DE LA LITHIASE URIQUE DANS L'OBESITÉ

15

Table 1 Distribution of the various types of calculi from 1,370 men with respect to BMI

Type of stones	< 25 (n=884)	25-29.9 (n=371)	≥30 (n=115)	P value (overall Chi ²)
Whewellite (n=687)	446 (50.4)	194 (52.3)	47 (40.9)	0.096
Weddellite (n=409)	275 (31.1)	109 (29.4)	25 (21.7)	0.16
Total calcium oxalate (n=1,096)	721 (81.5)	303 (81.7)	72 (62.6)	<0.0001
Carbapatite (n=106)	75 (8.5)	23 (6.2)	8 (7.0)	0.36
Brushite (n=30)	25 (2.8)	3 (0.8)	2 (1.7)	0.078
Total calcium phosphate (n=136)	100 (11.3)	26 (7.0)	10 (8.7)	0.059
Total calcium stones (n=1,232)	821 (92.9)	329 (88.7)	82 (71.3)	<0.0001
Uric acid stones (n=138)	63 (7.1)	42 (11.3)	33 (28.7)	<0.0001

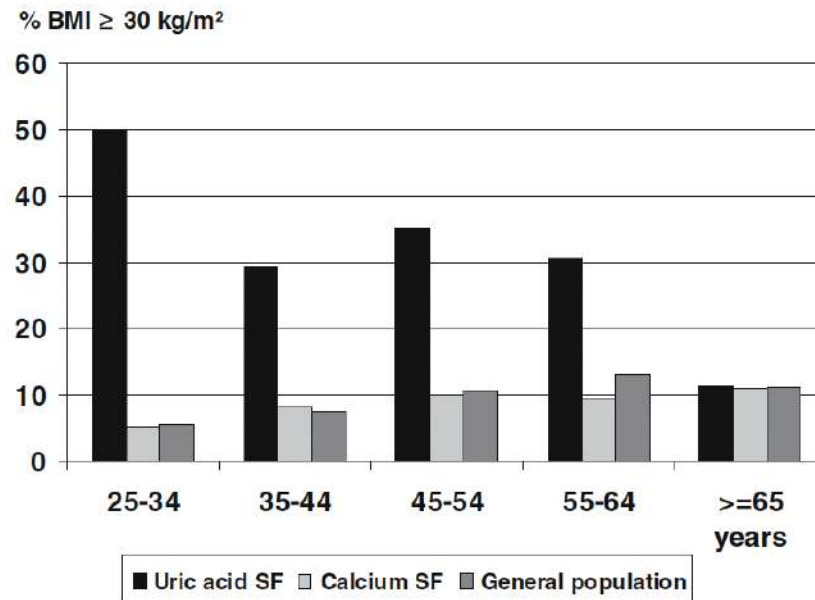
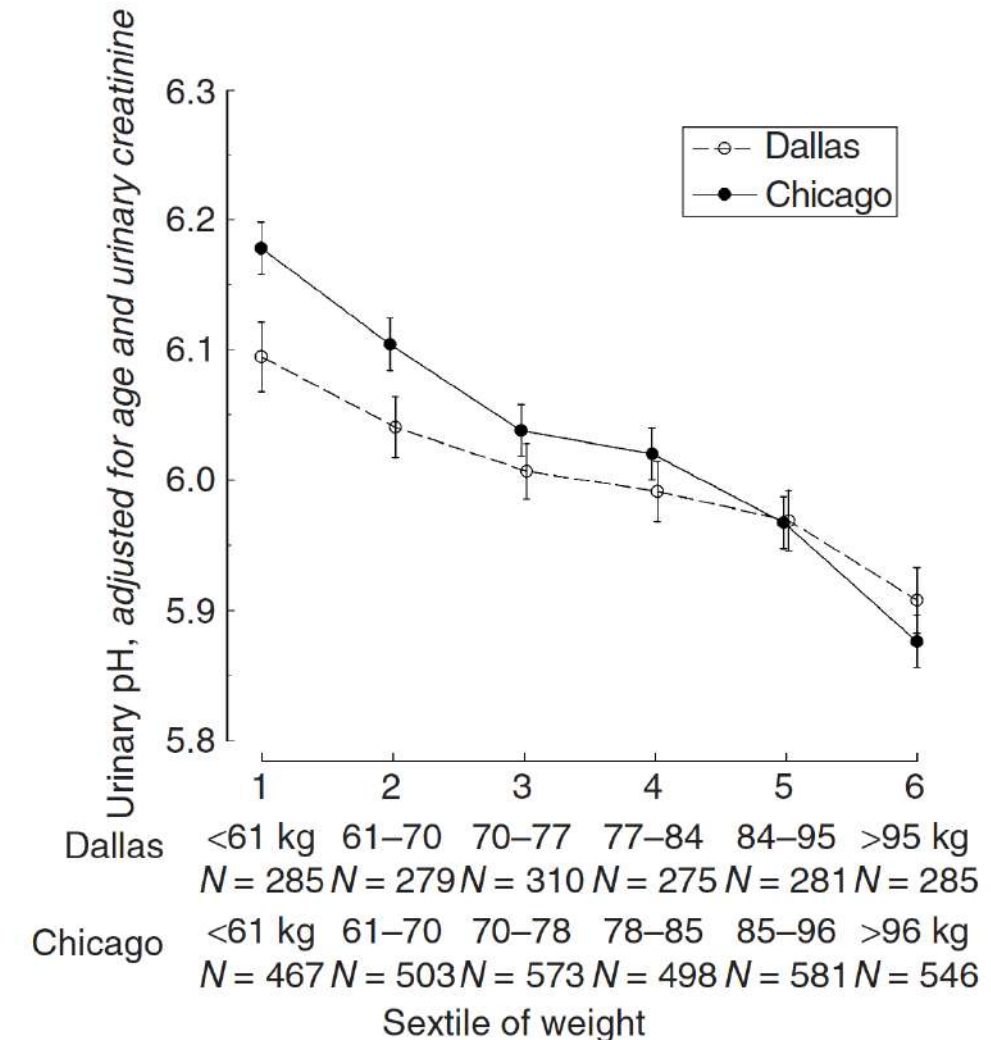
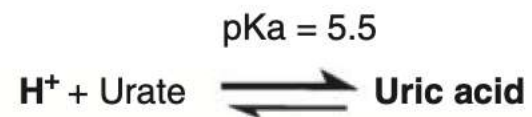


Fig. 1 Proportion of obese subjects (BMI≥30 kg/m²) with respect to age in uric acid and calcium stone formers (SF) and in the French general population



ACIDE URIQUE ET SEUIL CRITIQUE DE PRÉCIPITATION

pHU < 5,5

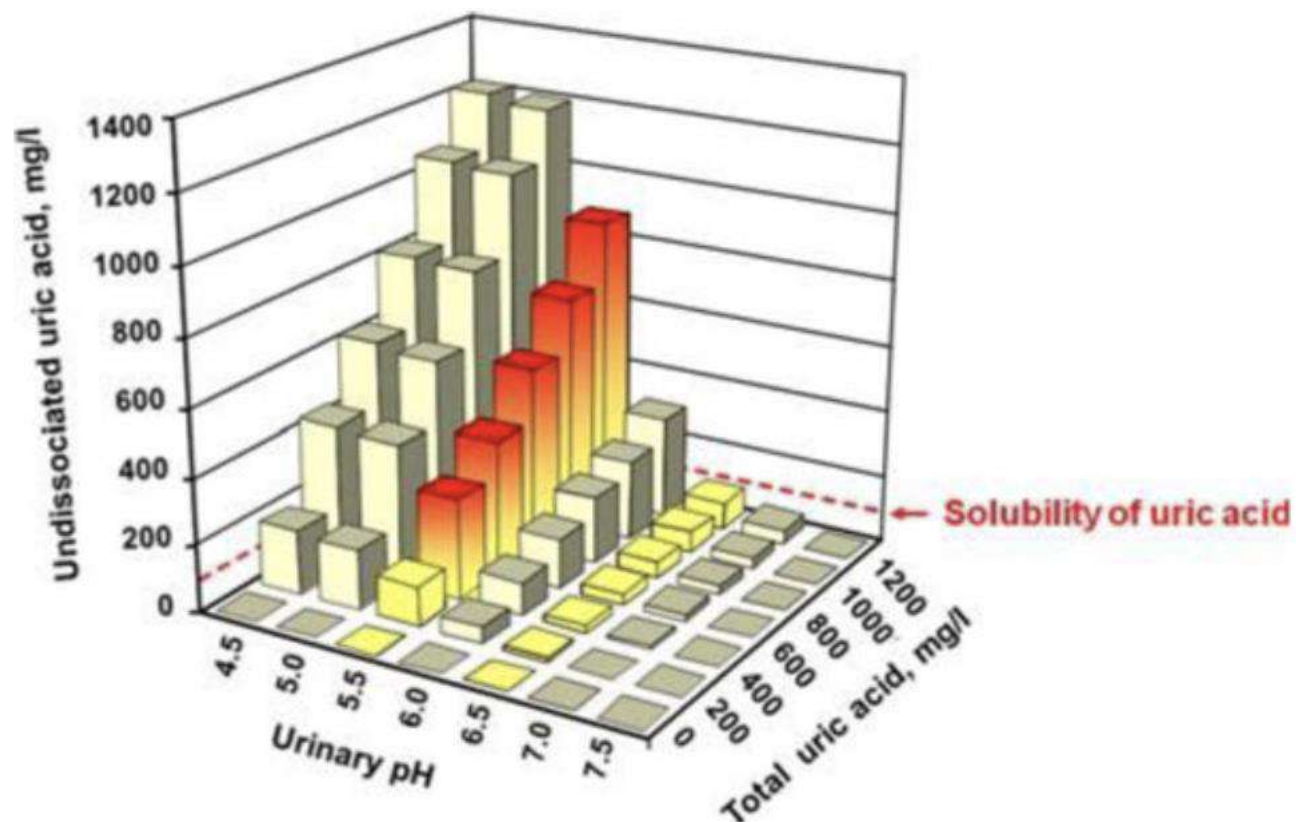


pKa de l'acide urique est d'environ 5.35-5.5

En dessous de ce seuil, l'acide urique est majoritairement sous forme non ionisé (acide urique), avec solubilité très faible.

Au delà de 5,5: sous forme d'urate, plus soluble

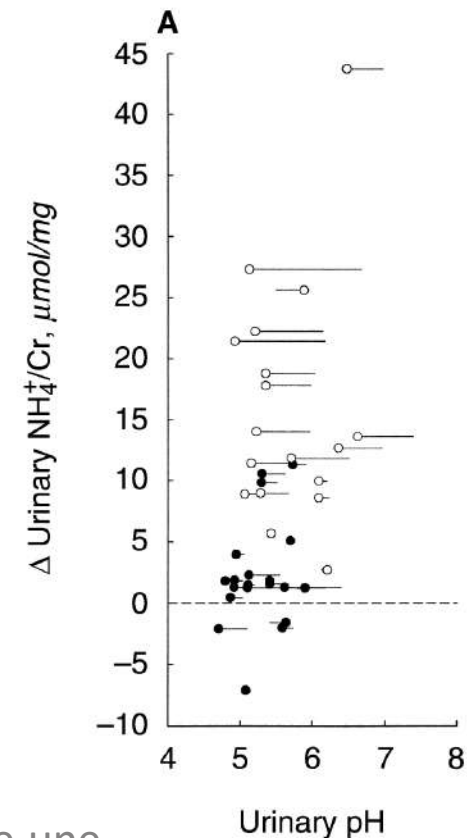
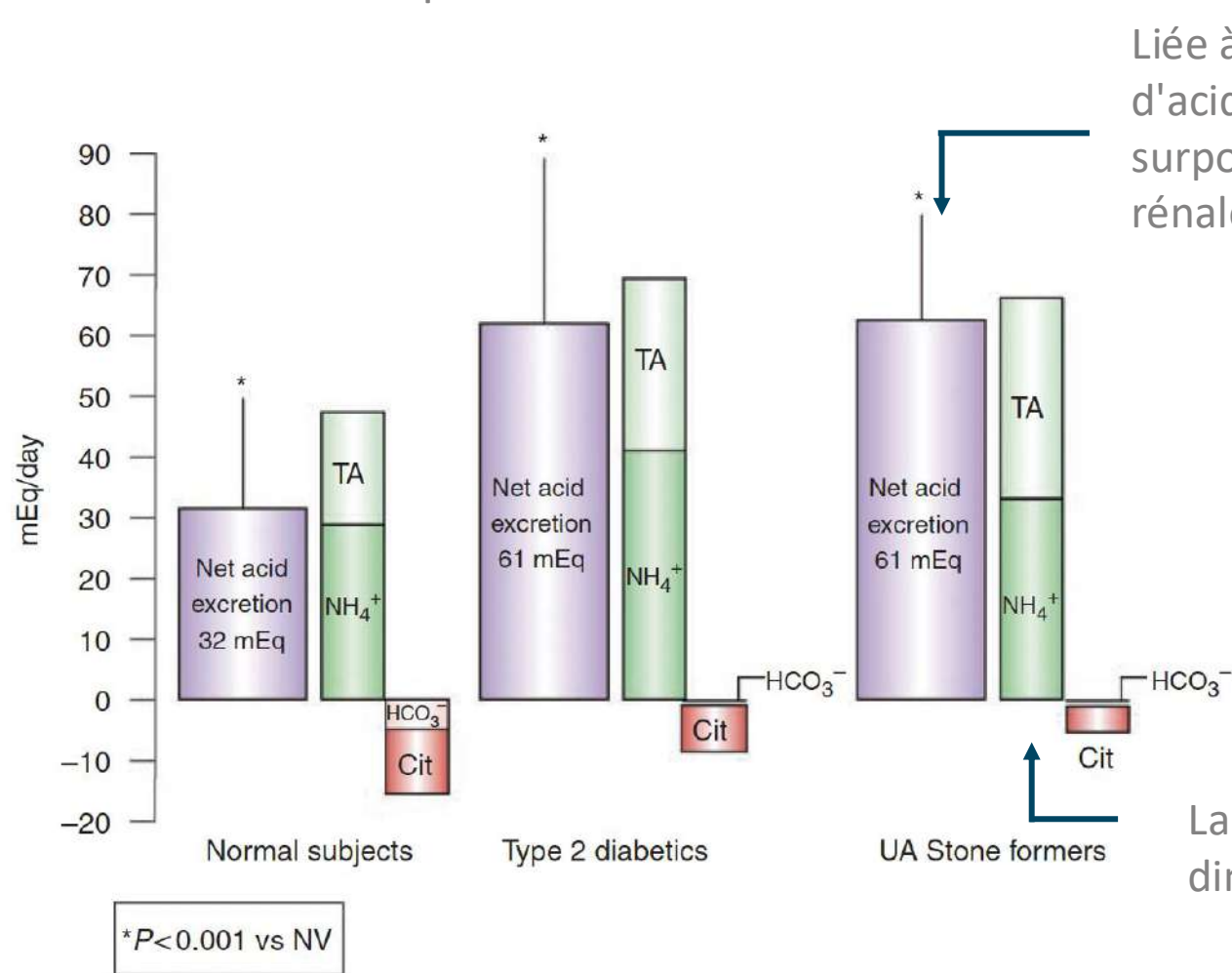
ACIDE URIQUE ET SEUIL CRITIQUE DE PRÉCIPITATION



- La solubilité de l'acide urique non dissocié est d'environ 97 mg/L.
- À pH 6,5, il faut excréter environ **1100 mg/L d'acide urique total** pour dépasser cette limite de solubilité.
- Une baisse du pH urinaire de 6,0 à 5,0 multiplie par 6 la concentration d'acide urique libre susceptible de précipiter.

CALCULS D'ACIDE URIQUE ET EXCRETION DE LA CHARGE ACIDE

pH urinaire plus bas chez les formeurs de calculs d'acide urique car il existe une production plus basse d'ammonium donc plus d'ion H^+ libre dans les urines



QUEL TYPE DE CALCUL ?

OBESITÉ VS POST CHIRURGIE BARIATRIQUE



IIIb, acide urique =
résistance à l'insuline,
syndrome métabolique,
défaut d'ammoniogénèse
rénale, pH acide

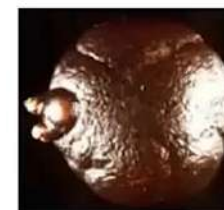


Table 2 | Demographics of bariatric patients and controls

	Bariatric patients (n = 759)	Controls (n = 759)	P-value ^a
<i>Demographics</i>			
Age, years (mean, s.d.)	44.7 (11.2)	44.7 (11.2)	Matched
Female sex	80.6%	80.6%	Matched
BMI, kg/m ² (mean, s.d.)	46.7 (7.9)	46.7 (7.8)	Matched
Years of follow-up (mean, s.d.)	6.9 (3.4)	7.0 (3.3)	0.42
Hypertension	52.3%	47.2%	0.05
Diabetes	27.1%	22.8%	0.05
Arthritis	56.1%	8.8%	<0.001
Sleep apnea	56.8%	30.4%	<0.001
<i>CKD events</i>			
Prevalence at baseline	10.4%	8.7%	0.26
New (incident)	7.9%	9.6%	0.24
<i>Nephrolithiasis events</i>			
Prevalence at baseline	4.3%	4.0%	0.70
New (incident) stones	11.1%	4.3%	<0.01

Abbreviations: BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease.

^aP-value from χ^2 test (nominal factors), rank sum test (continuous factors), and log-rank test (time to incident CKD and stones).

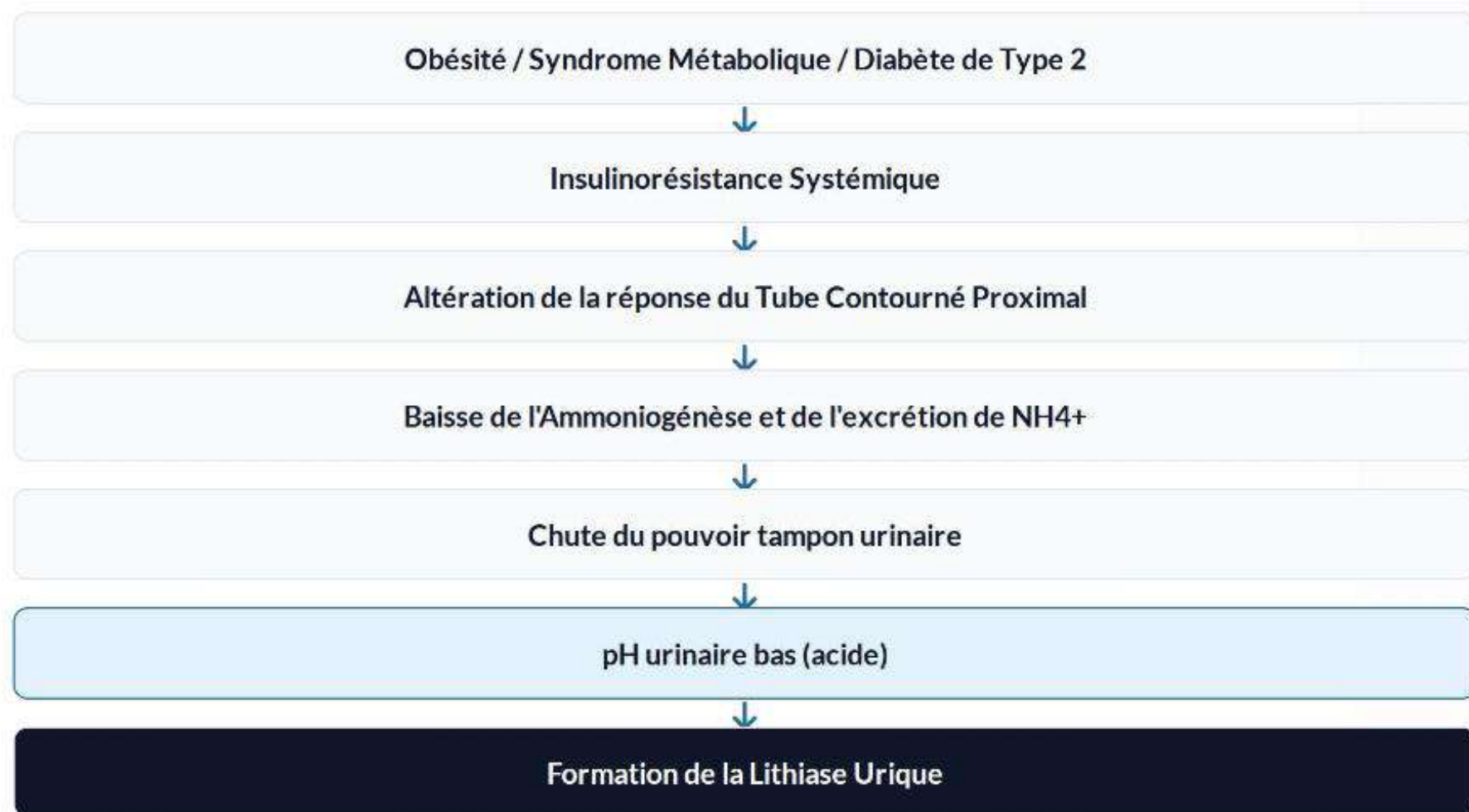


**Ia, whewellite, oxalate
de calcium
monohydraté =**
hyperoxalurie de
concentration, défaut de
diurèse



Origine du calcul indispensable à connaître pour la prise en charge étiologique

CASCADE PHYSIOPATHOLOGIQUE



QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

21

1. DIURÈSE

TRAITEMENT DE LA LITHIASSE D'ACIDE URIQUE

1. DIURÈSE



Densité 1030



Densité 1015



Densité 1010



Densité 1005

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

23

1. DIURÈSE

2. RÉGIME ET PERTE DE POIDS

- **Réduire la production d'acide urique**
Restriction en protéines animales (1g/Kg/j)
Restriction en purines (abats, gibier, charcuterie...)
- **Réduire l'apport en sucres d'absorption rapide (sodas, glaces, pâtisserie, confiserie..)**





ALIMENTS ET BOISSONS À LIMITER

Peuvent augmenter le taux d'acide urique dans le sang et favoriser les crises de goutte.

24



1. ALIMENTS RICHES EN PURINES

Favorisent la production d'acide urique

Abats



Foie



Rognons



Cerveau

Viandes



Viandes rouges



Agneau



Gibier



Charcuteries

Poissons et fruits de mer



Anchois



Sardines



Maquereau



Moules



Coquilles
Saint-Jacques



Crevettes



Cruite



Truite



Hareng

Autres aliments



Extractions de viande
et bouillons concentrés



Levure de bière



Les purines sont naturellement présentes dans certains aliments. Lorsqu'elles sont dégradées par l'organisme, elles produisent de l'acide urique.



2. BOISSONS ET ALIMENTS RICHES EN FRUCTOSE

Le fructose augmente la production d'acide urique et diminue son élimination

Boissons sucrées



Sodas
classiques



Boissons
énergétiques



Thés glacés
sucrés



Jus de fruits
industriels



Sirops et boissons
au sirop de maïs
riche en fructose

Aliments riches en fructose



Bonbons et
confiseries



Pâtisseries
industrielles



Céréales
très sucrées



Desserts lactés
sucrés



Sirops (agave,
glucose-fructose,
fructose)



Le fructose (surtout en excès) stimule la production d'acide urique dans le foie et augmente le risque d'hyperuricémie et de goutte.



3. ALCOOL

L'alcool augmente la production d'acide urique et réduit son élimination

Bière



Bière
(particulièrement
problématique)



Bières
sans alcool
(souvent riches
en purines)

Autres alcools



Spiritueux
(whisky, rhum,
vodka, pastis...)



Vin
(à limiter,
effet moindre
mais présent)



L'alcool, en particulier la bière, est l'un des facteurs alimentaires les plus importants augmentant le risque de goutte.

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ?

25

1. DIURÈSE

2. RÉGIME ET PERTE DE POIDS

3. ALCALINISATION

Avant alcalinisation



Après alcalinisation



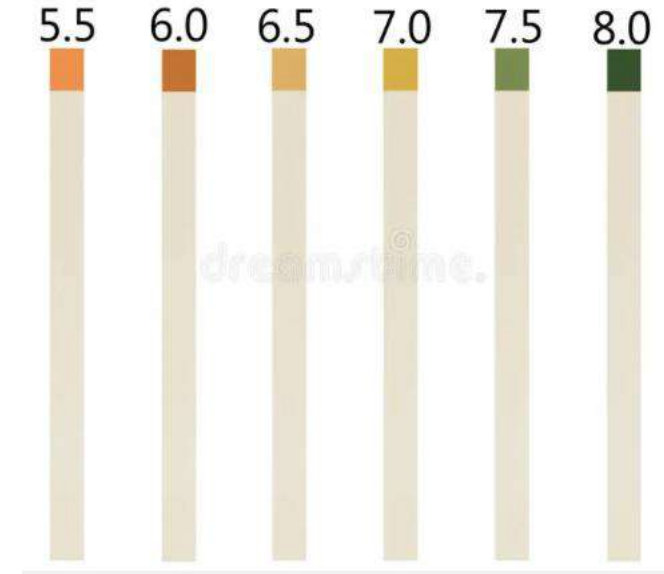
TRAITEMENT DE LA LITHIASE D'ACIDE URIQUE

3) ALCALINISATION: OBJECTIF 6.5 - 7

Objectif de pH :

- entre 6,0 et 6,5 pour la prévention ;
- entre 6,5 et 7,0 lorsqu'une dissolution du calcul est recherchée.

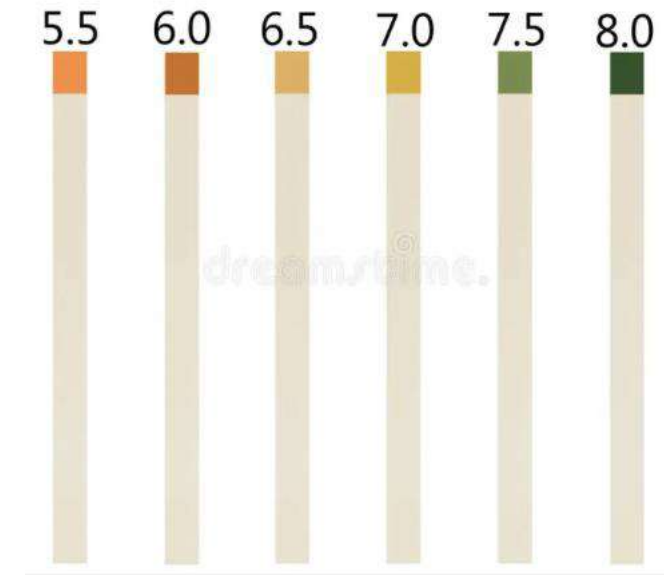
Sur tout le nycthémère



TRAITEMENT DE LA LITHIASE D'ACIDE URIQUE

3) ALCALINISATION: OBJECTIF 6.5 - 7

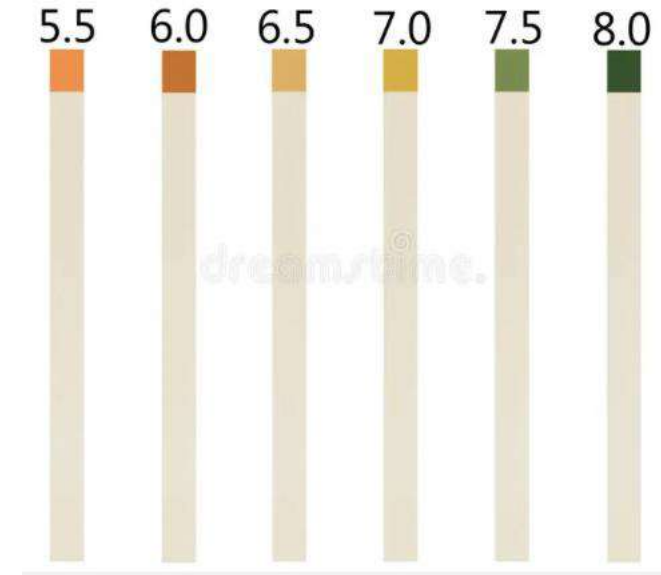
FONCITRIL Sachet	Acide citrique monohydraté (1,189g/sachet) Citrates monopotassique anhydre (1,73g/sachet) Citrates monosodique anhydre (1,845g/sachet)
ALCAPHOR sirop	Trométamol (274,7 mg/mL) Citrates disodique (15,9mg/mL) Citrates dipotassique (36,2mg/mL)
LITHOSOLV LP comprimé	Citrates potassium (2160mg/2cp) Zinc (1,5mg/2cp)
LITHOS LP comprimé	Citrates tribasique de potassium (1429,9mg/2cp) et de magnésium (548,8mg/2cp) Zinc (1,5mg/2cp) Attention peu concentré en citrate



TRAITEMENT DE LA LITHIASE D'ACIDE URIQUE

2) ALCALINISATION: OBJECTIF 6.5 - 7

Citrate potassium sous forme de poudre à diluer dans l'eau ou de gélule Sachet ou gélule selon le pharmacien pour absence d'équivalence thérapeutique	Gélules ou sachets L'idéal: sachet dans eau de boisson à prendre sur toute la journée
Urocit-K 5mEq Ou 10 mEq ATU nominative → esaturne	Citrate potassium (540mg/cp ou 1080mg/cp)



ORDONNANCE TYPE

PRÉPARATION MAGISTRALE – CALCUL D'ACIDE URIQUE

- Alcalinisation par citrate de potassium
- En préparation magistrale à visée thérapeutique, en l'absence de spécialité médicale équivalente
- En démarrant à 4g / jour pendant une semaine
- Avec contrôle pH urinaire tous les jours
- Si $\text{pH} < 6,5$, monter progressivement la dose de citrate
- Contrôle pH une fois par semaine une fois le pH urinaire stabilisé
- + papier pH ou pHmètre



SI AUCUN CITRATE N'EST TOLÉRÉ

BICARBONATE DE SODIUM

- Bicafres 1g : comprimés gastro-résistants
- Eaux riches en bicarbonates : eau de Vichy +++

Exemple :

St Yorre (4368 mg/l)
Vichy Celestins (2989 mg/l)
Arvie (2195 mg/l)
Rozana (1837 mg/l)
Badoit (1250 mg/l)
Quézac (1000 mg/l)
Contrex et Hepar (403 mg/l)
Vittel (402 mg/l)

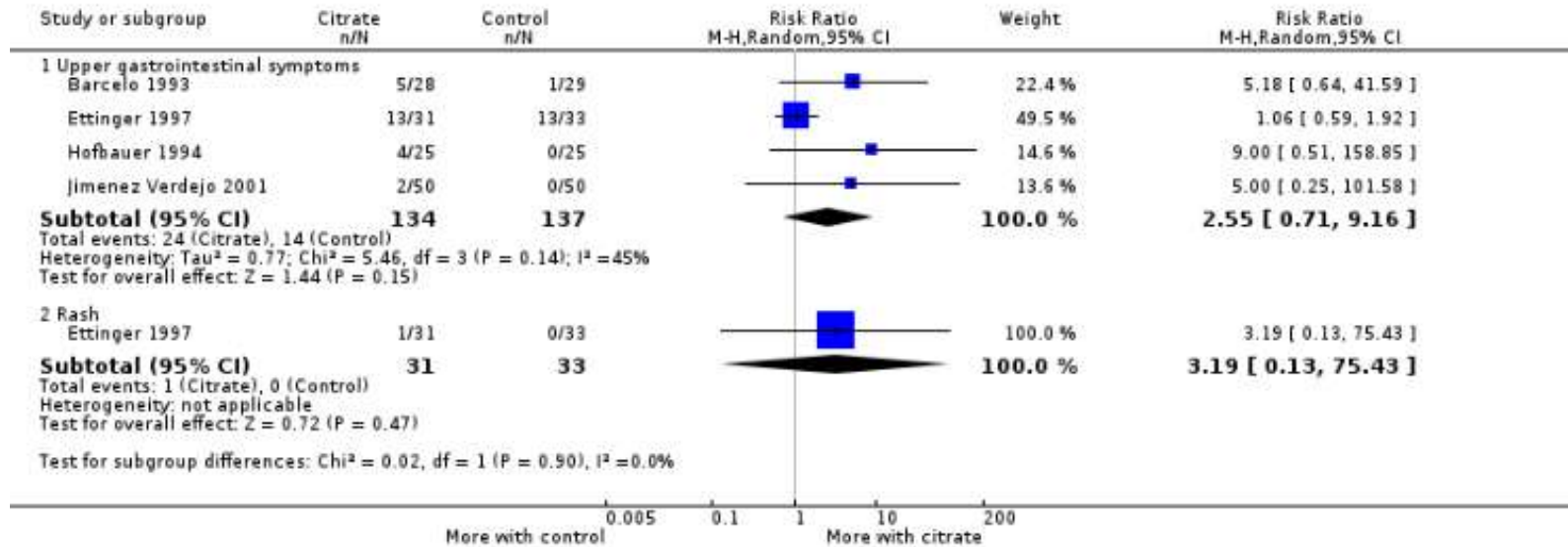


LES EFFETS SECONDAIRES DU CITRATE

TROUBLES DIGESTIFS



Review: Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults
Comparison: 1 Citrate salts versus placebo or no intervention
Outcome: 5 Adverse events



Le plus fréquemment décrit:
trouble digestifs hauts

- Maux d'estomac
- Mauvais goût
- Reflux
- Nausées

LES RECOMMANDATIONS EAU



Recommendations (oral chemolysis of uric acid stones)	Strength rating
Inform the patient how to monitor urine pH by dipstick and to modify the dosage of alkalising medication according to urine pH, as changes in urine pH are a direct consequence of such medication.	Strong
Carefully monitor patients during and after oral chemolysis of uric acid stones.	Strong
Combine oral chemolysis with tamsulosin* in case of (larger) ureteral stones (if active intervention is not indicated).	Weak

* α -blockers are an off-label treatment

QUE REGARDER D'AUTRE?

34

LES FACTEURS FAVORISANTS ET/OU ASSOCIÉS

- Syndrome métabolique
 - HTA
 - Diabète
 - Obésité
 - dyslipidémie
- Goutte
- hyperuricémie

TRAITEMENT DE LA LITHIASE D'ACIDE URIQUE

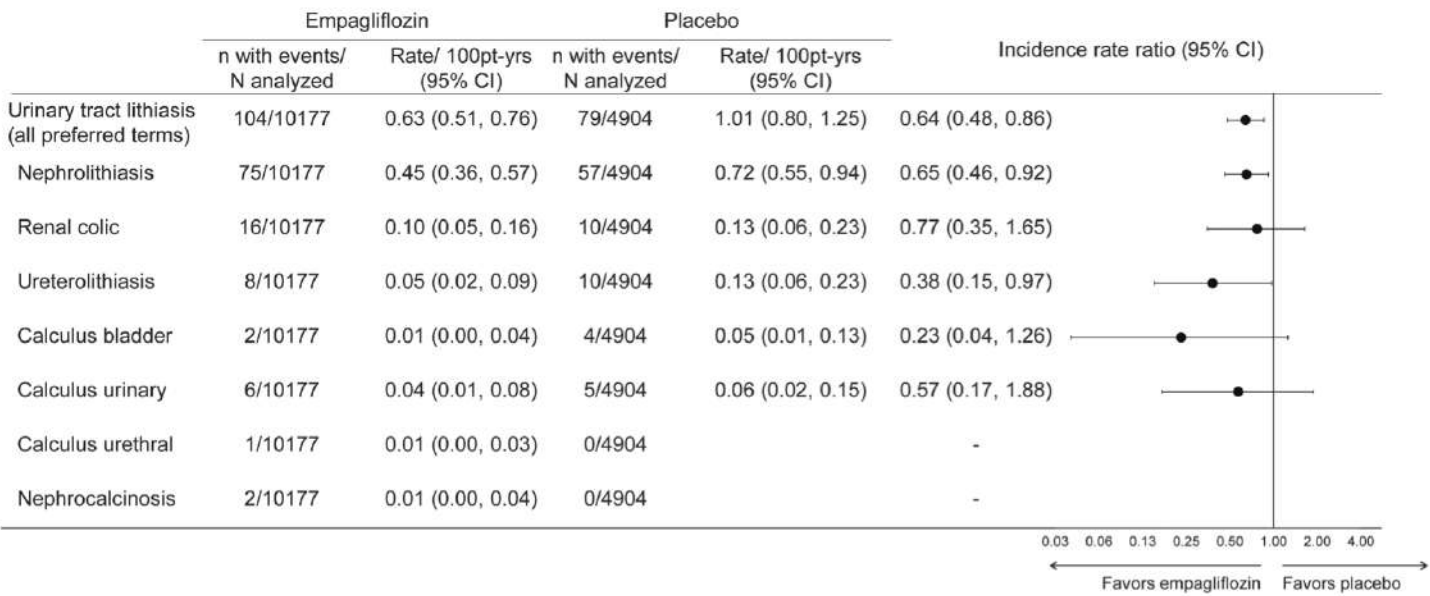
4) ALLOPURINOL OU FEBUXOSTAT?

Recommandations EAU ou américaines

1. La 1^{ère} mesure doit être l'alcalinisation
2. Indication de l'allopurinol si
 1. Hyperuricosurie persistante
 2. Hyperuricémie associée
 3. Goutte
3. Fébuxostat si allopurinol contre indiqué ou mal toléré

ISGLT2 ET LITHIASE URINAIRE ?

Analyses épidémiologiques



- 15 081 patients DT2 randomisés
- groupe empagliflozine (n=10 177)
 - placebo (n=4904)
 - de 20 phase I-IV trials

→ Calculs rénaux basés sur les AE

ISGLT2 ET LITHIASSE URINAIRE

Analyses épidémiologiques

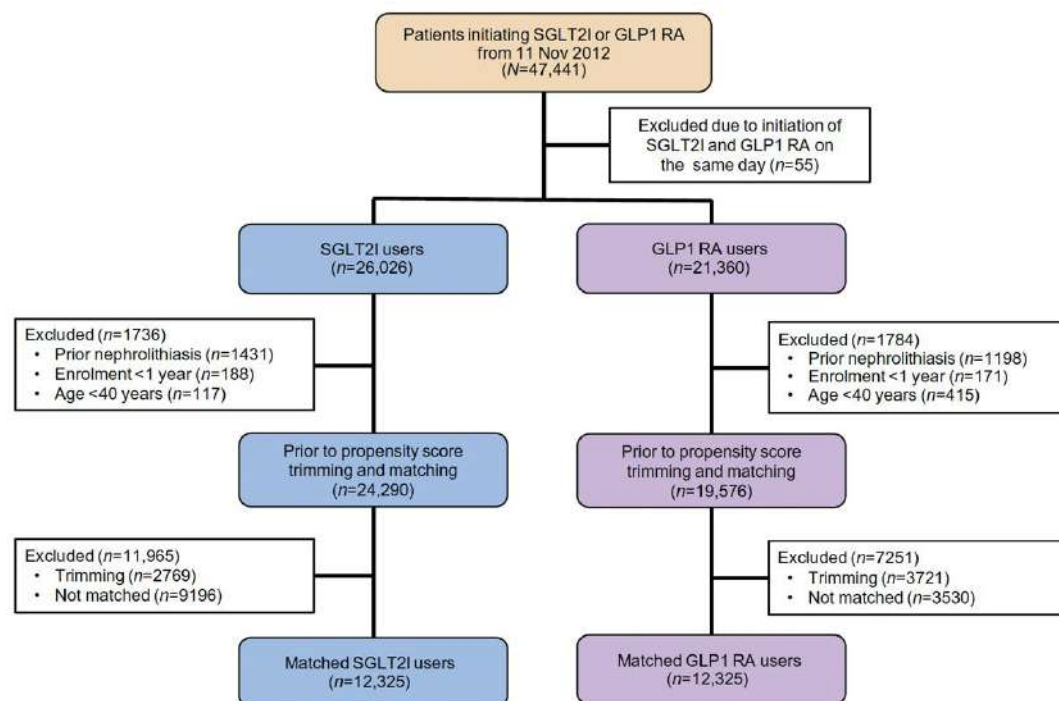


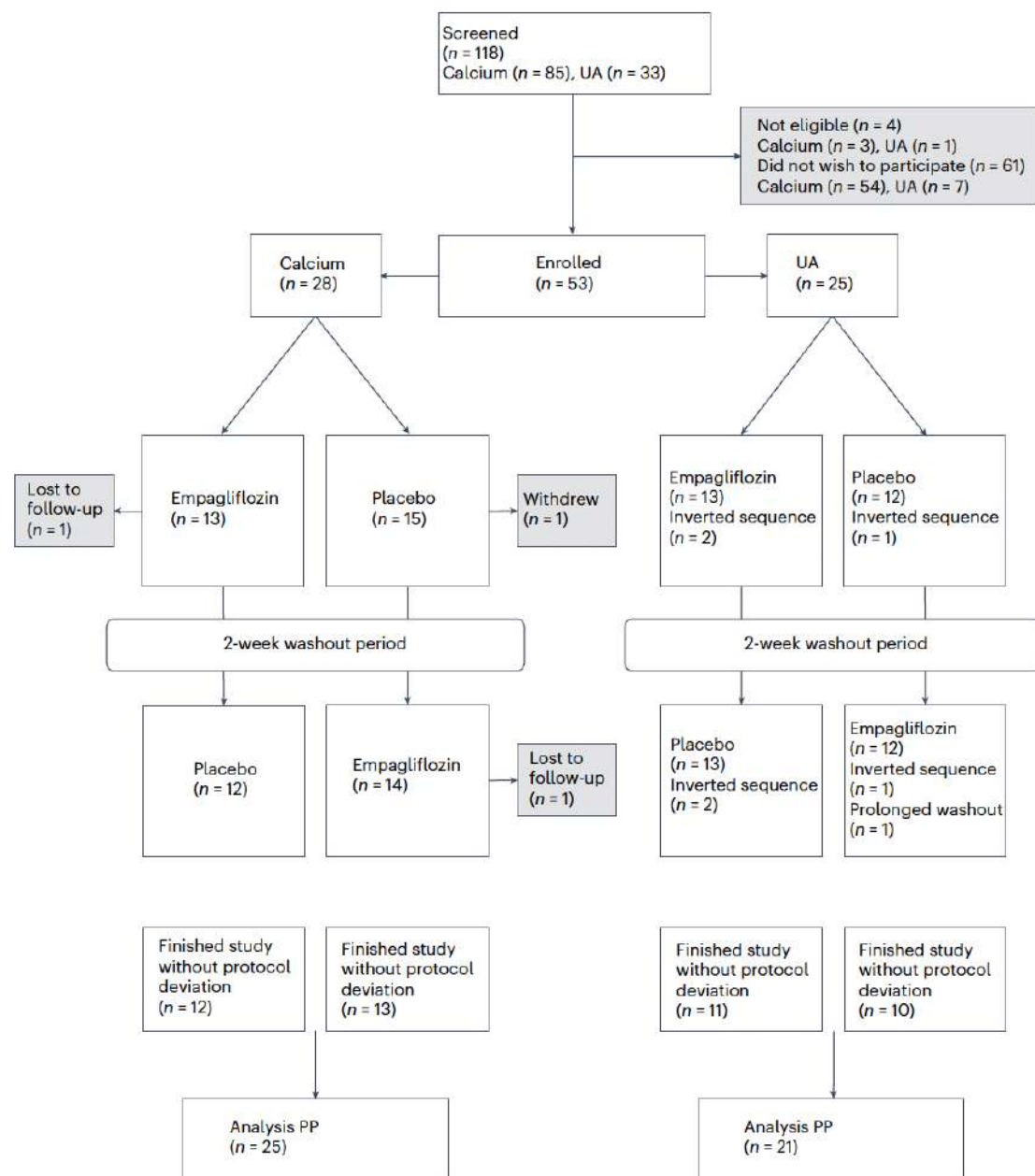
Fig. 1 Flow chart of cohort entry

Table 2 Risk of nephrolithiasis before and after propensity score matching

Analysis	Before matching		After matching	
	SGLT2i	GLP1 RA	SGLT2i	GLP1 RA
Main analysis				
Patients, <i>n</i>	24,290	19,576	12,325	12,325
Events, <i>n</i>	111	227	58	108
Person time, years	44,064	53,903	28,473	27,339
Rate per 1000 person-years (95% CI)	2.5 (2.1, 3.0)	4.2 (3.7, 4.8)	2.0 (1.6, 2.6)	4.0 (3.3, 4.8)
Rate difference per 1000 person-years (95% CI)	-1.7 (-2.4, -1.0)		-1.9 (-2.8, -1.0)	
HR (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)		0.51 (0.37, 0.71)	

ISGLT2 ET LITHIASE URINAIRE

Essai clinique de phase 2: sweetstone

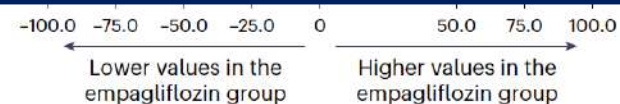


ISGLT2 ET LITHIASE URINAIRE

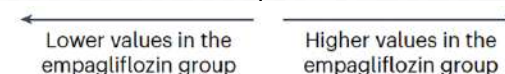
Essai clinique de phase 2: sweetstone

Calculs d'acide urique

Type of SF	Primary outcomes	N ^a	Placebo (median (IQR))	N ^b	Empagliflozin (median (IQR))	Estimated relative difference (% (95% CI)) ^c	P value ^d
Calcium	Calcium oxalate supersaturation	25	8.9 (7.7, 13.4)	25	9.1 (7.3, 11.9)	-1 (-15 to 16)	0.921
Calcium	Calcium phosphate supersaturation	25	1.9 (1.0, 2.7)	25	1.0 (0.6, 1.7)	-36 (-48 to -21)	<0.001*
Calcium	UA supersaturation	25	1.3 (0.9, 2.3)	25	2.2 (1.1, 3.0)	32 (-14 to 104)	0.204
UA	Calcium oxalate supersaturation	21	6.6 (4.4, 10.0)	21	5.8 (4.4, 8.4)	-8 (-19 to 5)	0.236
UA	Calcium phosphate supersaturation	21	0.5 (0.3, 0.8)	21	0.4 (0.3, 0.9)	8 (-16 to 38)	0.559
UA	UA supersaturation	21	3.3 (2.6, 5.4)	21	2.5 (1.8, 3.3)	-30 (-44 to -12)	0.002

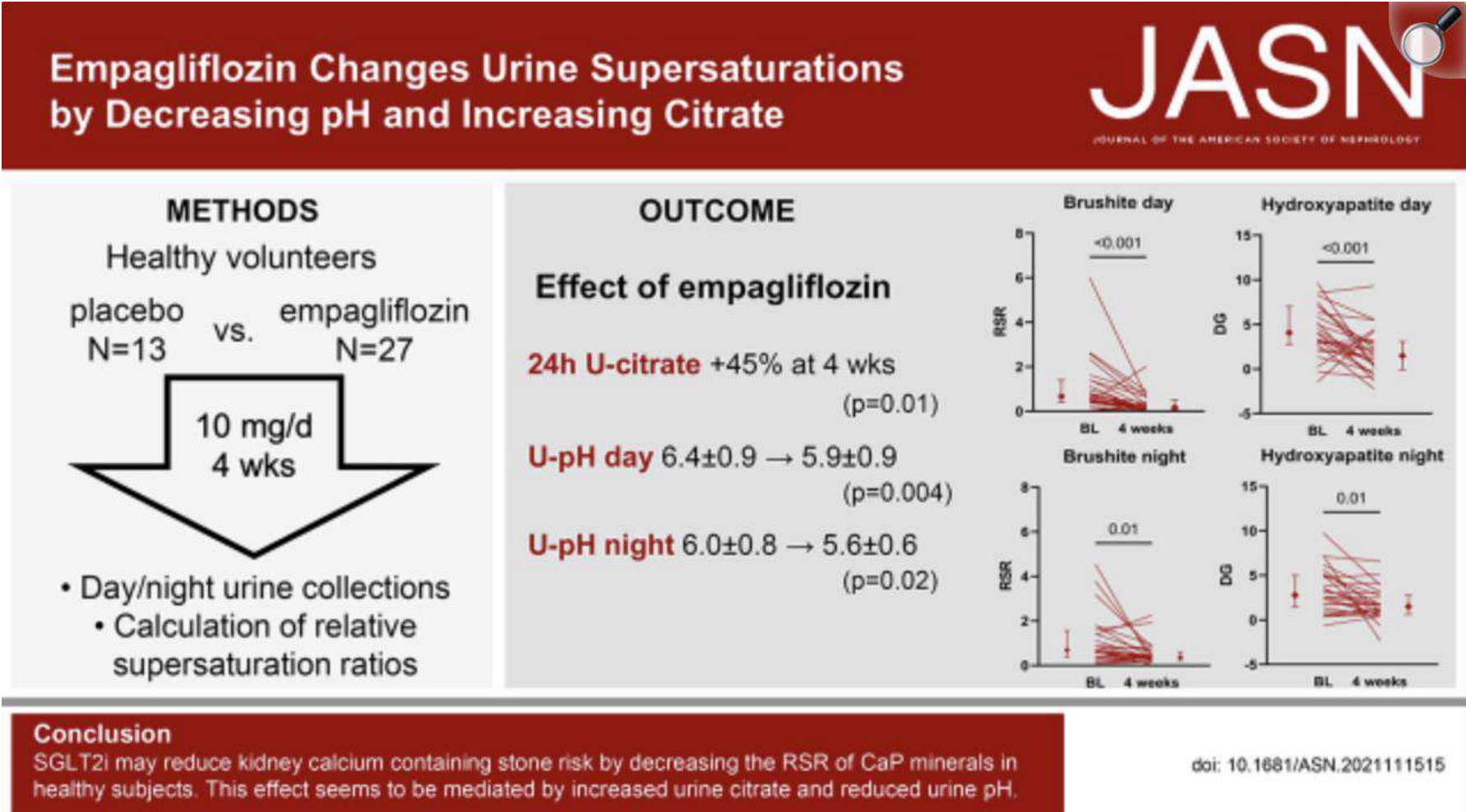


UA (μmol per 24 h)	21	4,307.6 (3,310.0, 4,680.3)	21	3,855.7 (3,120.9, 4,526.8)	-7 (-20 to 8)
Citrate (mmol per 24 h)	21	3.7 (2.3, 4.5)	21	4.2 (3.4, 5.6)	40 (22 to 62)
Oxalate (μmol per 24 h)	21	438.7 (375.2, 475.4)	21	411.8 (335.5, 575.7)	0 (-7 to 8)
Sulfate (mmol per 24 h)	21	22.4 (19.2, 29.4)	21	21.6 (17.9, 24.9)	-7 (-23 to 13)
Ammonium (mmol per 24 h)	21	30.2 (25.3, 33.8)	21	31.3 (23.4, 35.9)	-5 (-21 to 13)
Bicarbonate (mmol per 24 h)	21	0.3 (0.2, 0.3)	21	0.5 (0.2, 0.8)	74 (29 to 135)
pCO ₂ (mmHg)	21	26.7 (22.0, 35.3)	21	29.9 (24.2, 32.7)	2 (-11 to 17)
Venous pH	21	5.3 (5.2, 5.5)	21	5.6 (5.2, 5.6)	3 (1 to 5)
Total volume per 24 h ^d (l)	21	1.7 (1.3, 2.2)	21	1.9 (1.7, 2.1)	9 (0 to 18)
Titrateable acid ^e (mEq per 24 h)	21	33.8 (27.9, 40.0)	21	31.1 (27.2, 37.1)	-10 (-22 to 5)
NGIA ^e (mEq per 24 h)	21	31.9 (24.4, 46.6)	21	36.7 (22.0, 49.9)	7 (6 to 7)
NAE ^e (mEq per 24 h)	21	63.4 (52.0, 78.6)	21	64.8 (52.0, 69.4)	-9 (-14 to -3)



ISGLT2 ET LITHIASE URINAIRE

Conséquences sur la biochimie urinaire de la prise d'un iSGLT2



Post Hoc analysis

Fonction rénale normale

Pas de calcul

LES CALCULS IIID

41

LES CALCULS IIID = URATE ACIDE D'AMMONIUM



Les diarrhées chroniques (entéropathies chroniques, malabsorptions, certaines dérivations digestives) provoquent :

- Déshydratation

→ Diminution du volume urinaire

- Pertes digestives de bicarbonates

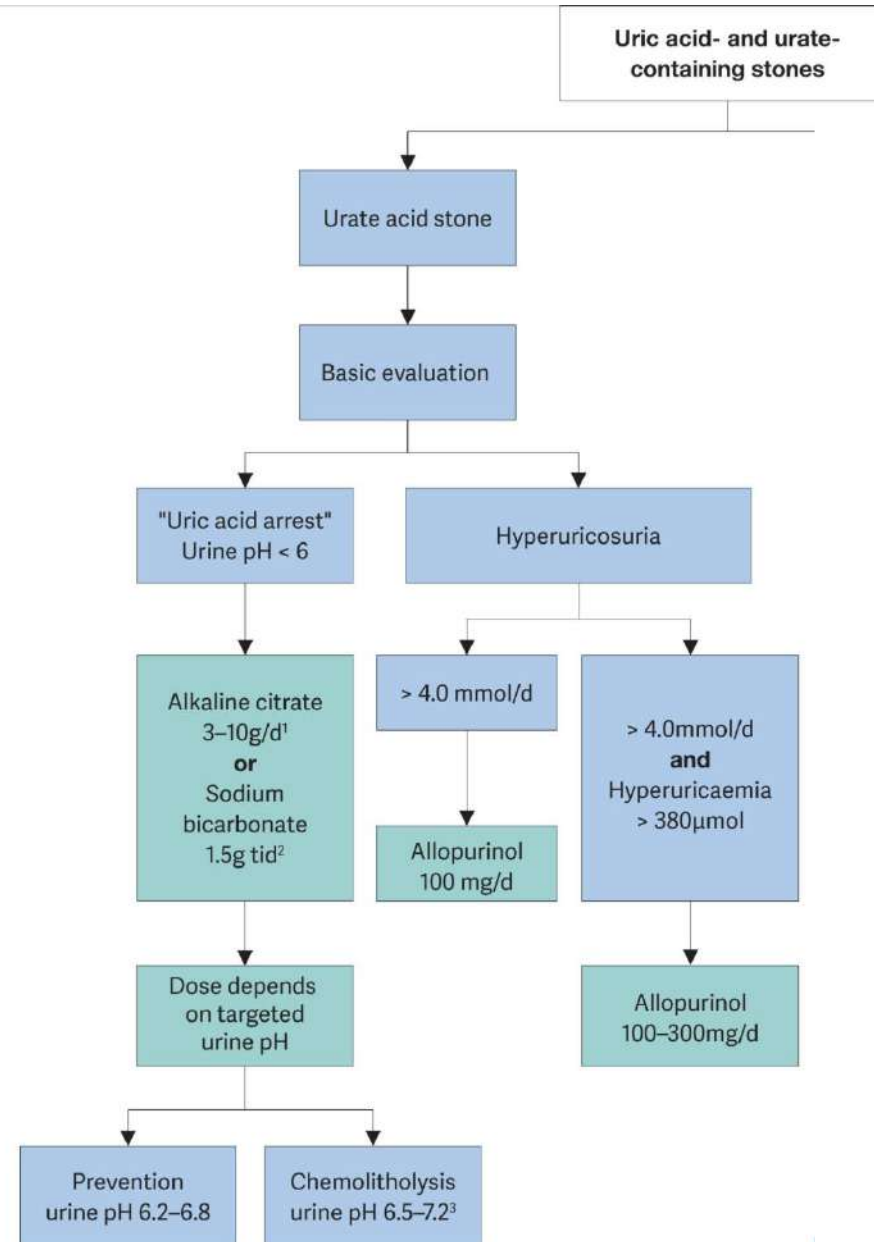
→ Augmentation de la production rénale d'ammonium (réponse à l'acidose métabolique)

- Au cause ↑ ammonium urinaire

- infection uréasique

→ L'urine devient alors très concentrée en ammonium, favorisant la précipitation.

EN CONCLUSION: RECO EAU



CONCLUSION

- ✓ Lithiase urique fréquente chez les obèses, syndrome métabolique et diabète (25 à 35 % des calculs)
- ✓ Lithogénèse urique :
 - Ph acide $\leq 5,5$ (première miction du matin)
 - Faible capacité de production de NH_4 (mécanisme ?)
 - Hyperuraturie si diabète
- ✓ Si lithiase urique $\Rightarrow$ rechercher un syndrome métabolique ou un diabète
- ✓ Lithiase calcique chez le diabétique: hyperoxalurie, ph acide, hyperuraturie
- ✓ Toute lithiase = risque cardio-vasculaire