

Analyse et prise en charge des calculs rénaux en médecine générale

28.11.2024

Prof. Olivier Bonny, MD-PhD

Médecin-chef, Service de Néphrologie, HFR

Médecin agréé, Service de Néphrologie, CHUV

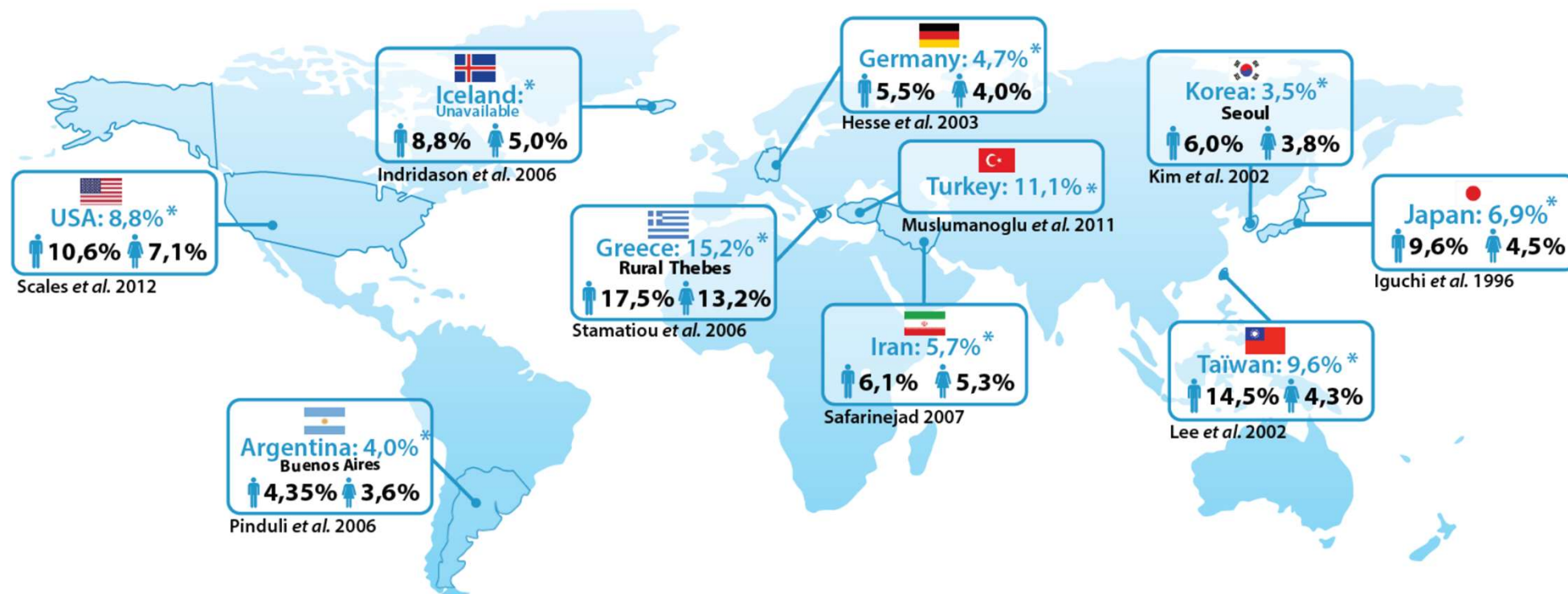


UNIVERSITÉ DE FRIBOURG
UNIVERSITÄT FREIBURG

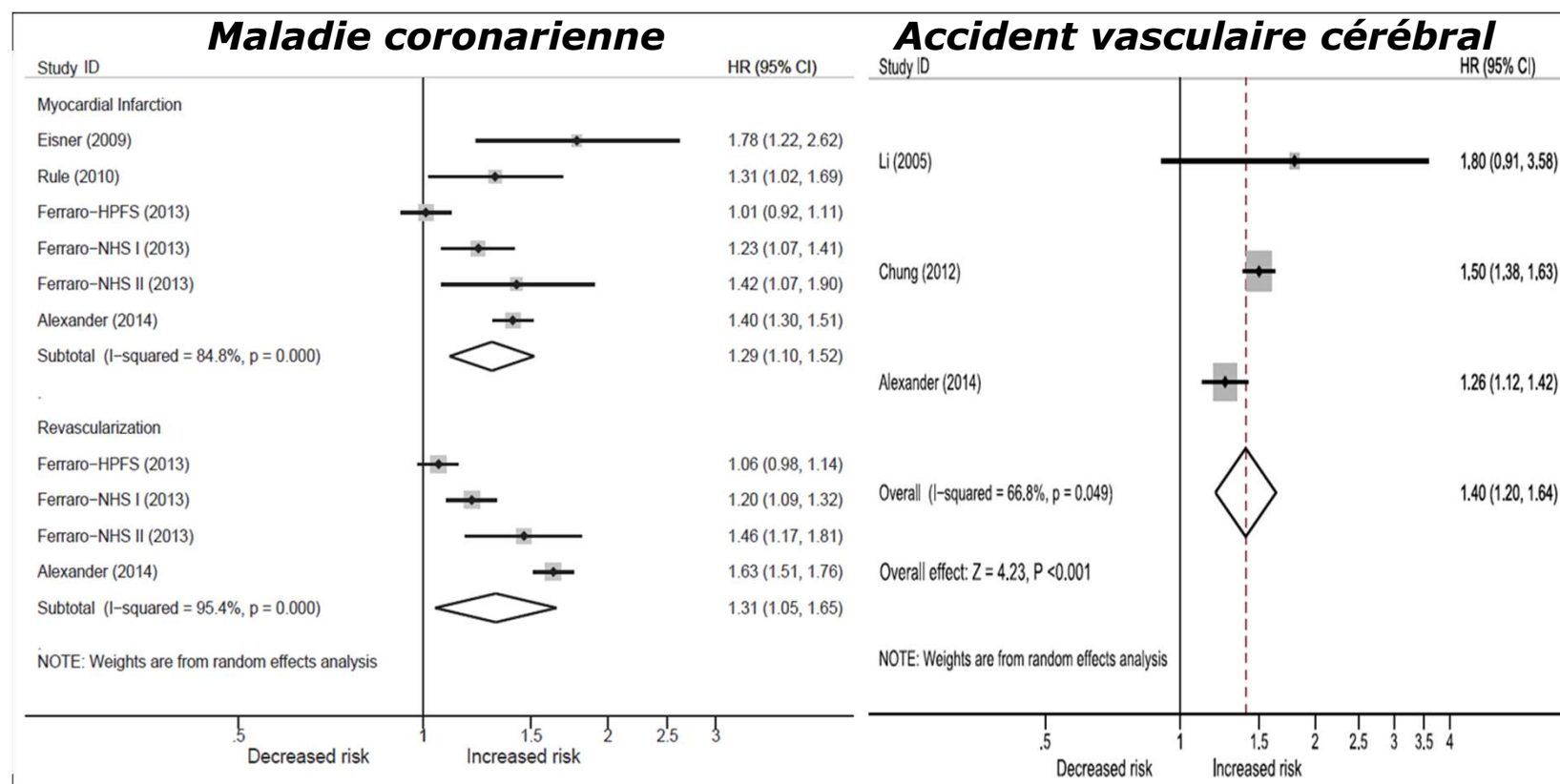
Epidémiologie de la maladie lithiasique

- Une des maladies les plus fréquentes du système urinaire
- Age moyen: ~45 ans
- Récidive: ~50% dans les 5 ans
- 10% multi-récidivant, avec augmentation du risque de maladie rénale chronique
- En 2015, il y a eu environ 22,1 millions de colique néphrétique dans le monde
- La prévalence des calculs a augmenté de 90% entre 1970 et 1990
- Le coût pour le système de santé est substantiel en raison de la fréquence de la pathologie et des coûts des procédures urologiques
- La mortalité est en lien avec les interventions urologiques et les complications septiques. Les patients les plus à risque sont ceux avec de nombreuses co-morbidités ou ayant une vessie neurogène ou une charge lithiasique élevée.

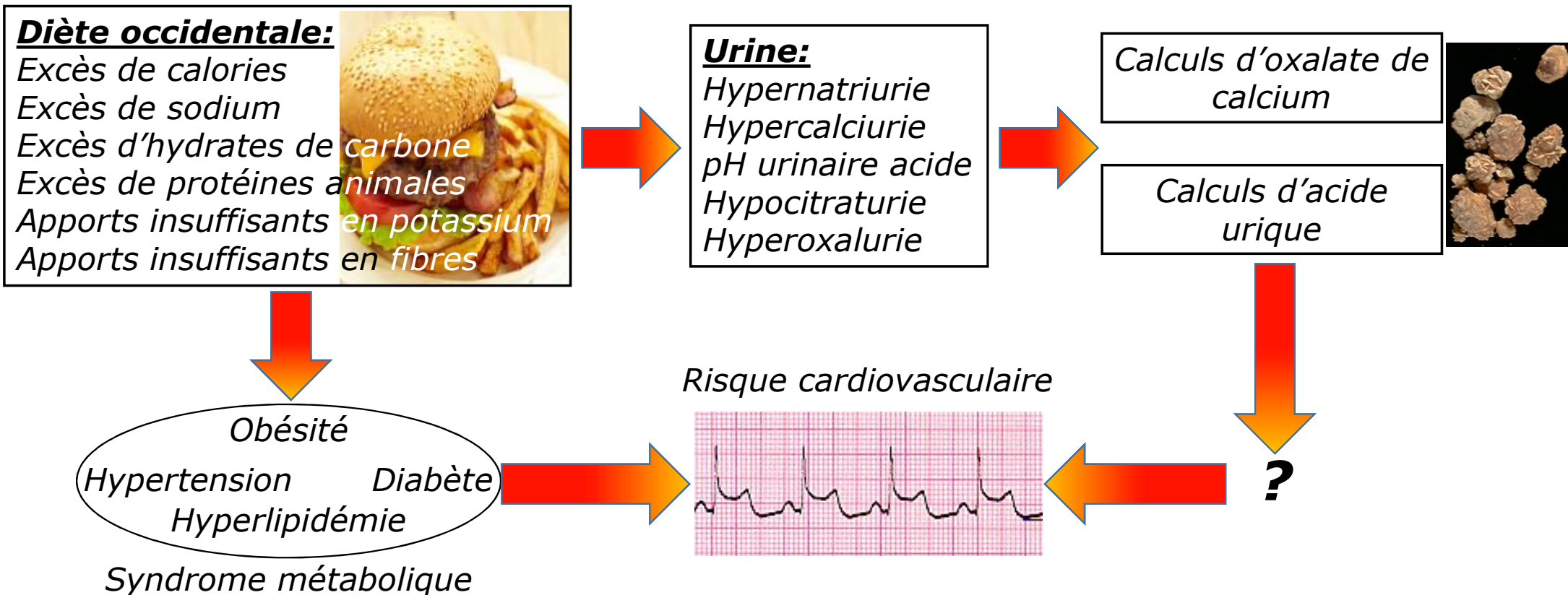
Incidence de la maladie lithiasique dans le monde: variable selon le sexe et le pays



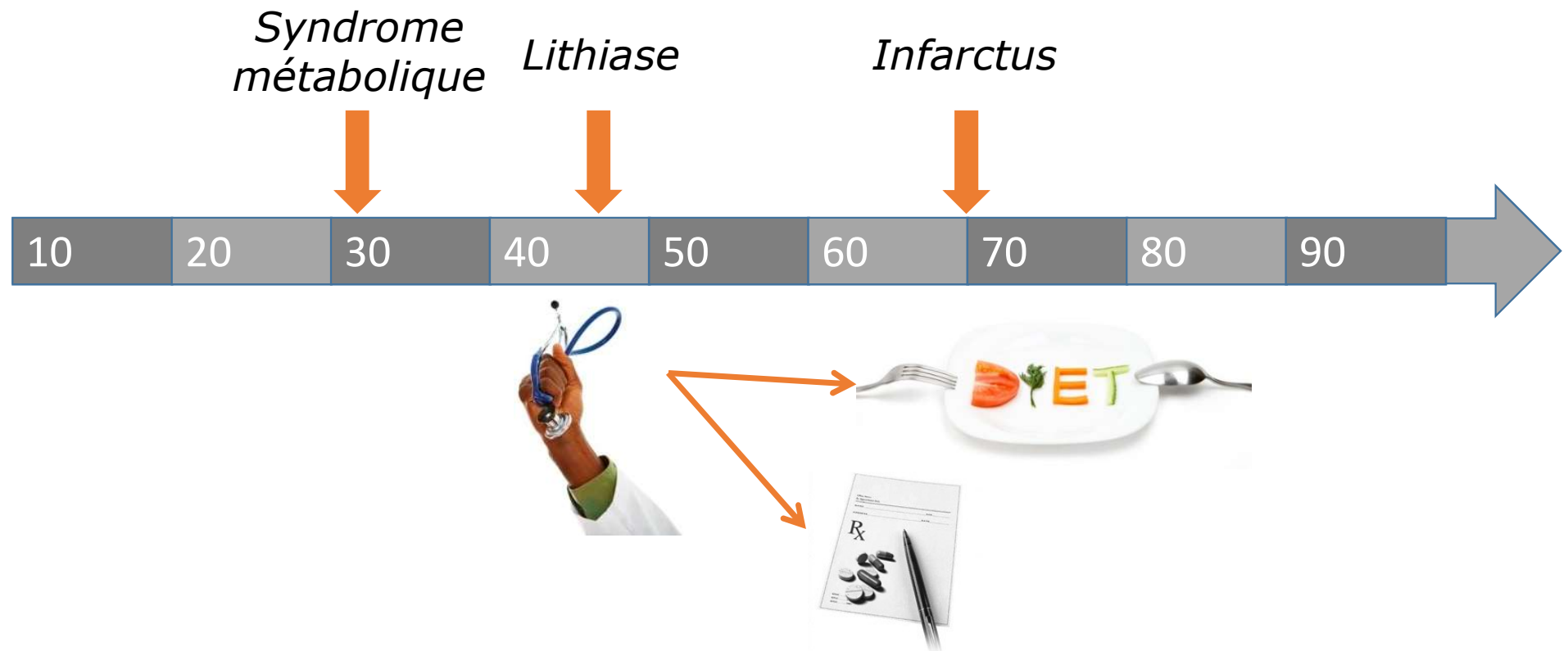
La maladie rénale lithiasique est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire



Maladie rénale lithiasique et risque cardiovasculaire: l'hypothèse métabolique



Maladie rénale lithiasique: lanceuse d'alarme



Mme AB

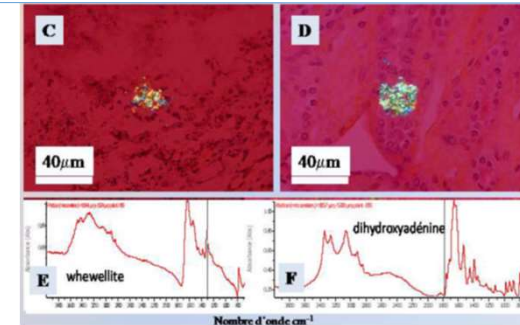
- 38 ans, sans antécédent notable.
- 05:00 am
 - douleurs subite, type coup de couteau;
 - rapidement évolutive jusqu'à 10/10;
 - réveillant la patiente;
 - Partant de la loge rénale gauche;
 - irradiation vers l'avant, jusque dans les grandes lèvres;
 - pas de soulagement apporté par les changements de position;
 - pas respiro-dépendante;
 - s'amendant progressivement et réapparaissant par vagues (7h30, 8h45, 10h30);
 - diminuées par la prise d'antalgiques et l'application de chaud;
 - associées à des nausées et vomissements.
- Colique néphrétique!



Premiers indices déjà lors de l'épisode aigu

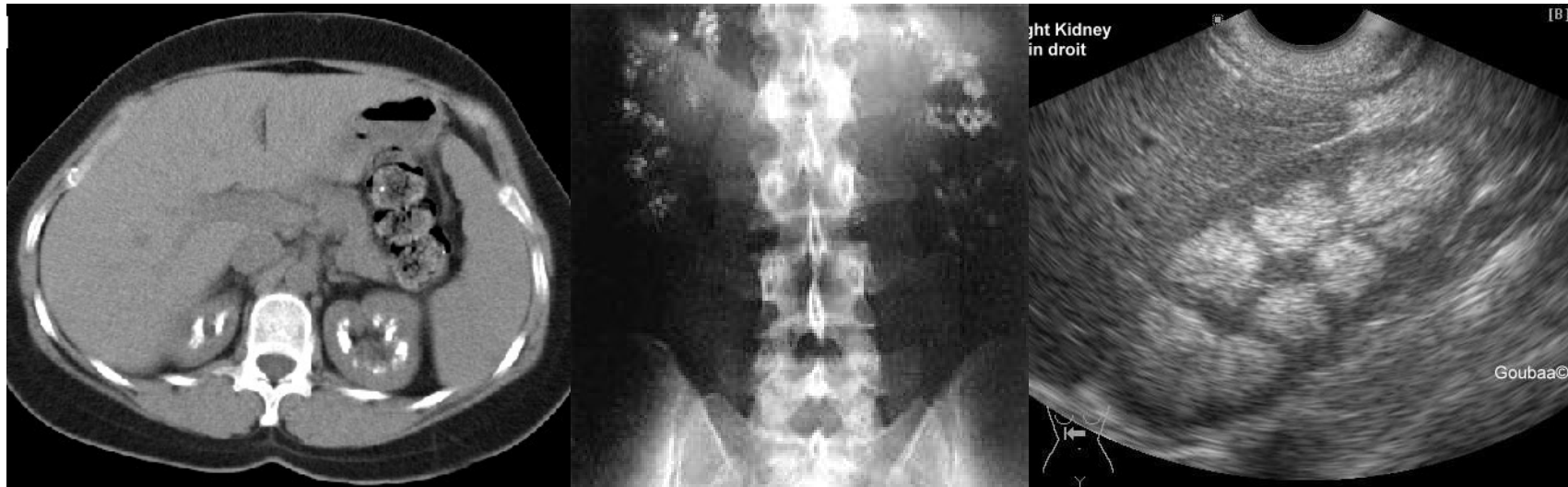
Bilan spécifique?

- Filtrer les urines => analyse du calcul
 - spectrophotométrie infrarouge
 - Laboratoire des liquides biologiques, HUG, C. Deffert
- Créatinine plasmatique - calcul de l'eGFR: formule CKD-EPI
- Culture d'urine
- Calcium plasmatique et métabolisme minéral (hyperparathyroïdie primitive : environ 4%)
- Acide urique sérique
- Etre attentif à
 - Acidose rénale tubulaire distale ($\text{UpH} \uparrow$, hypokaliémie, néphrocalcinose)
 - Cystinurie : cristaux hexagonaux typiques au sédiment
 - Calculs liés aux médicaments (indinavir, acyclovir, sulfamides, topiramate,...)



Néphrocalcinose

- **Définition:** dépôt de sel de calcium (en général apatite) dans le parenchyme rénal, en particulier dans les pyramides.
- **Diagnostic différentiel:** sarcoïdose, excès de vitamine D, Cushing, hyperparathyroïdie, milk-alkali syndrome, maladie de Dent, maladie de Bartter, acidose rénale tubulaire distale, ...
- Peut mener à la défaillance rénale
- **Doit faire l'objet d'investigations et d'un diagnostic**
- Traitement: causal!



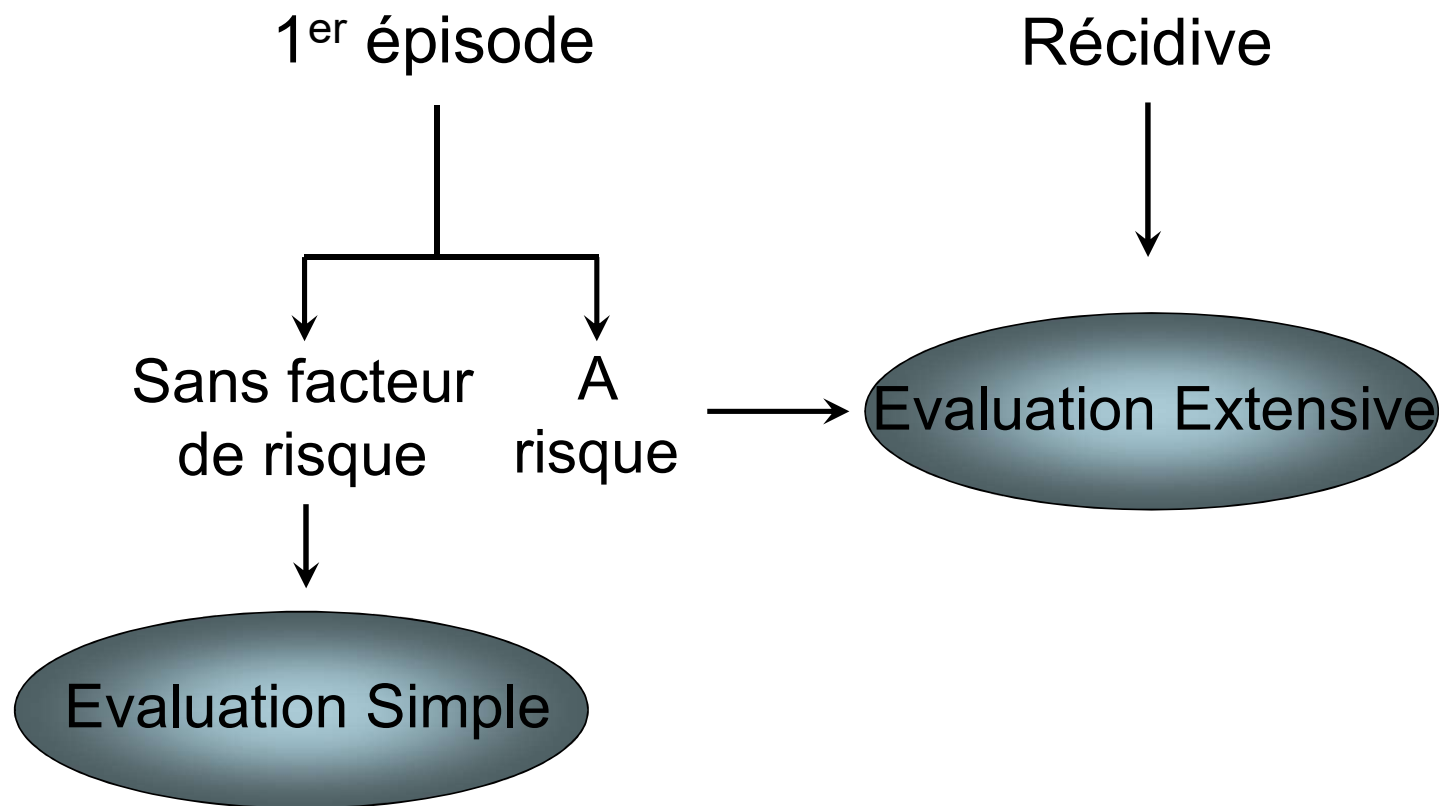
Suivi de Mme AB?

- Quels conseils de base à tous les patients lithiasiques?

Education thérapeutique!

- Boire – dilution des urines (but: >2L urine /jour)
 - Sel? (but: < 200 mmol/j ou < 10gNaCl/j)
 - Protéines animales? (but: 0.8-1g/kg poids corporel/j)
 - Calcium? (but: apports suffisants de 1-1,2 g/j)
 - Fruits? (but: plusieurs par jour)
 - Oxalate? (but: connaitre les excès; apports en calcium suffisants)
- Quand faire un bilan métabolique?
 - Une fois l'épisode aigu passé: 1 mois post colique ou post retrait du pigtail

Après la crise, qui et comment investiguer?



Facteurs de risque

- Anamnèse familiale positive
- Maladie des os (ostéoporose,...)
- Maladies intestinales (Crohn, malabsorption, bypass,...)
- Goutte, syndrome métabolique
- Cystinurie
- Infection urinaire chronique
- Rein unique
- Calcul résiduel / Néphrocalcinose

Non

Oui

Evaluation Simple

Evaluation Extensive

Bilan d'une lithiase

1. Histoire détaillée: côté? intervention urologique? Analyses?
 1. Anamnèse familiale
 2. Antécédents personnels
 3. Médicaments
 4. Diète
 5. Recherche des co-morbidités associées (HTA, ostéoporose, goutte, syndrome métabolique, maladie intestinale)
2. Composition des calculs
3. Bilan sanguin et urinaire
4. Tests spécifiques: test d'acidification, d'hypercalciurie,...
5. Bilan radiologique : calculs résiduels? Malformations?
Néphrocalcinose? reins médullaires en éponge?
Eventuellement ostéodensitométrie.
6. Diététicienne

Evaluation simple

- 1^{er} épisode
- Pas de calcul résiduel, pas de facteur de risque
- Exclure une maladie rénale chronique, une hypercalcémie ou une hyperuricémie!
- Sang: Na, K, Créat, Ca, Albumine, urate
- Urine (spot):
 - Na, K, Créat, Ca, urate
 - Bandelette urinaire, pH
 - Culture (si bandelette pathologique)
 - Sédiment (cristallurie)

Evaluation extensive

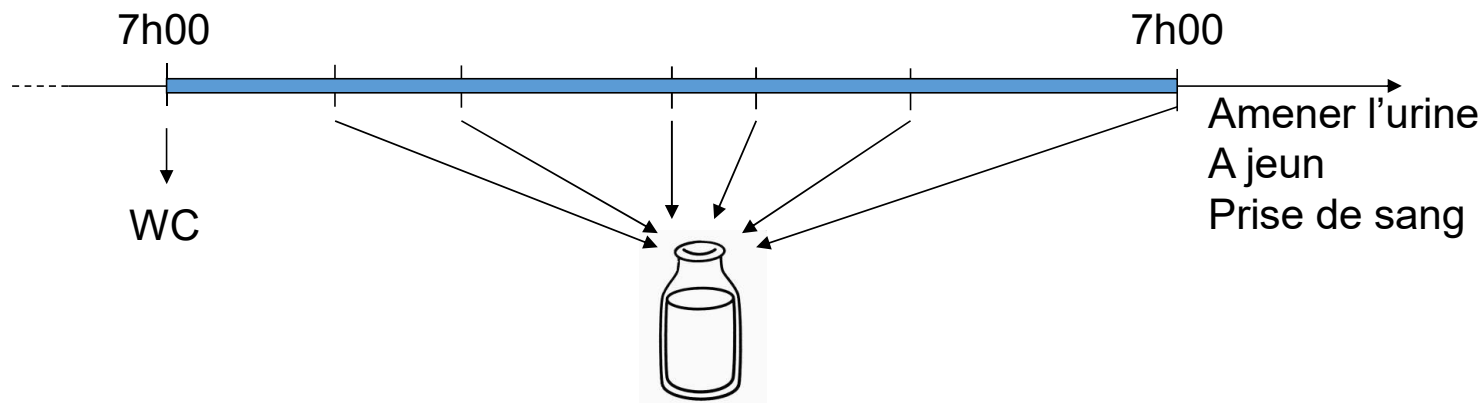
- Sang: Na, K, Cl, Ca, albumine, Phosphate, Mg, glucose, créatinine, urée, urate, bicarbonates, pH, PTH, 25-OH-vitamine D
- Urines de 24h: Volume, Na, K, Cl, Ca, Pi, Mg, Créatinine, urée, urate, oxalate, citrate, protéines, pH, (sulfate, ammonium)
- A considérer:
 - Test d'acidification
 - Caractérisation de l'hypercalciurie
 - Ostéodensitométrie
 - Analyse quantitative des acides aminés (cystinurie)

Urines de 24h

- Combien de récolte? ≥ 2
- Acidifier ou non les urines pendant la collecte? Non, acidifier au labo pour les analyses le nécessitant
- Agent conservateur ou réfrigérer? Garder les urines à 4°C
- Contrôle de l'adéquation de la récolte?
 - Instructions claires!
 - Créatininurie 160-220 μ mol/kg/24h
- Weekend vs. semaine?

Urines de 24h

- Que dire à vos patients?
 - Collection de toutes les urines sur une période de 24h précise.
 - Moyen de contrôler la précision de la récolte (créatininurie)
 - Des calculs seront fait sur ces mesures, donc précision nécessaire!
 - La récolte doit être représentative. Ne pas changer ses habitudes!
 - Garder l'urine au frais
 - Coûts non négligeables, donc précision!
 - Donner une feuille résumant la manière de procéder



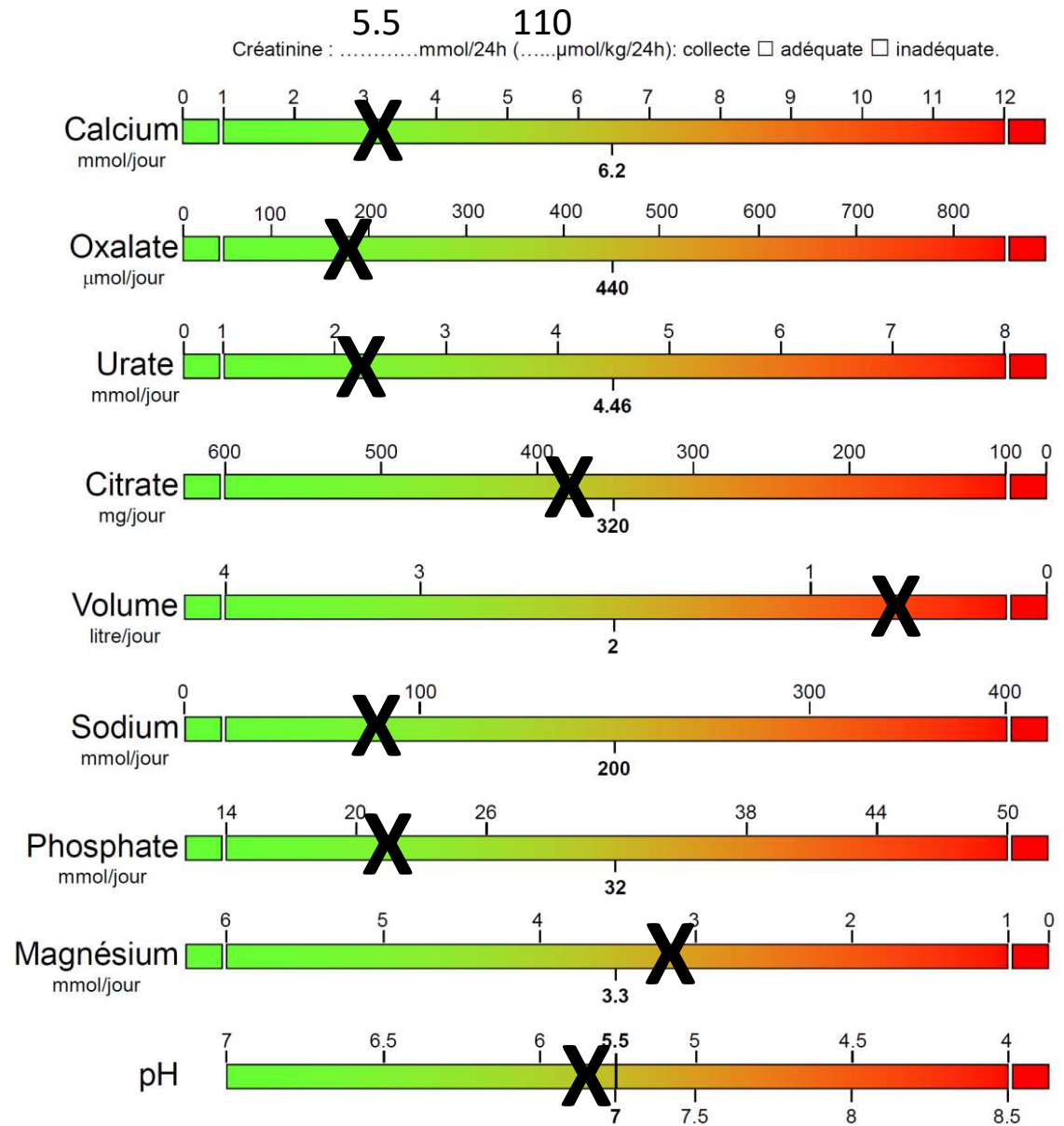
Comment interpréter les urines de 24h?

1. Instructions pour la récolte!
2. Contrôle de l'adéquation de la récolte
 1. Taux d'excrétion de la créatinine urinaire
 2. Reproductibilité entre les récoltes
3. Volume
4. Natriurèse
 - > calciurie
 - > Pression artérielle
5. Calciurie: primaire vs secondaire
6. Oxalurie: diète – maladie entérique – hyperoxalurie primaire
7. Citrate/pH/ammonium: acidose rénale tubulaire
8. Acide urique: volume, pH, uricurie
9. Consommation de protéines: urée et sulfate (upH, phosphate)

Femme de 18 ans

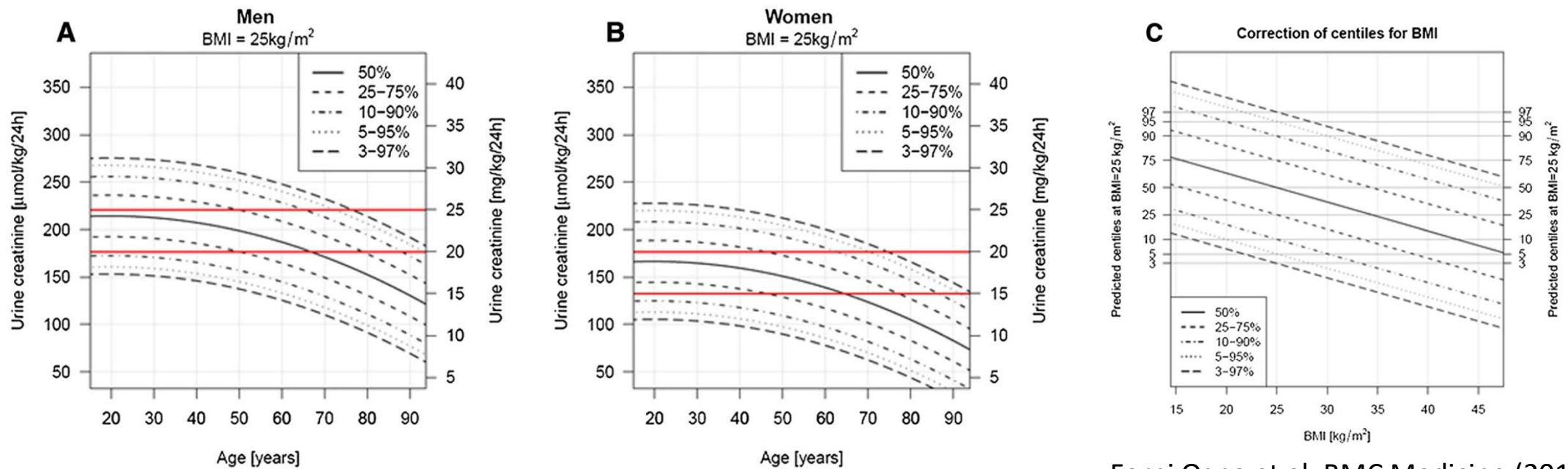
- 1^{ère} colique, passage spontané
- Oxalate de calcium monohydraté 100%
- Pas d'anamnèse familiale
- Pas de médicament
- 50kg / 1.70m

=> sous-collecté!



Evaluation de la qualité de la récolte d'urine

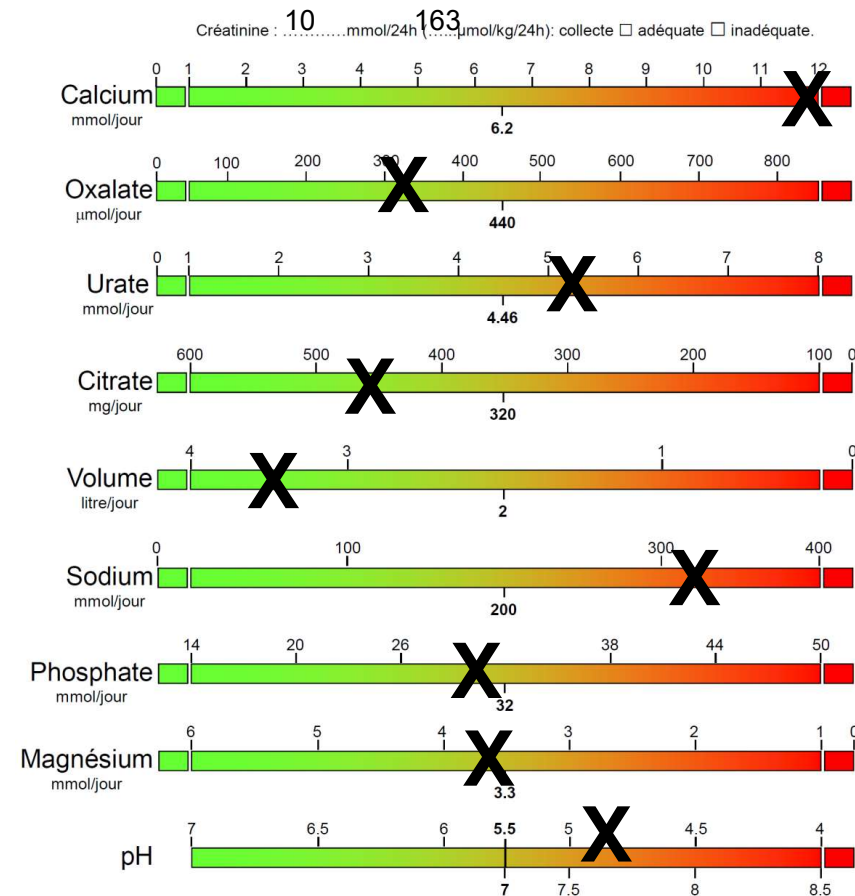
- Reproductibilité entre les collectes
- Taux d'excrétion urinaire de créatinine ($\mu\text{mol/kg/24h}$)



Forni Ognà et al. BMC Medicine (2015)

Femme de 55 ans

- Calcul de 2cm du calice supérieur du rein G
 - Urétéro-rénoscopie en 08/23
- Composition: oxalate de calcium monohydraté 20%, dihydraté 60% et apatite 20%
- Vitamine D et suppléments de calcium



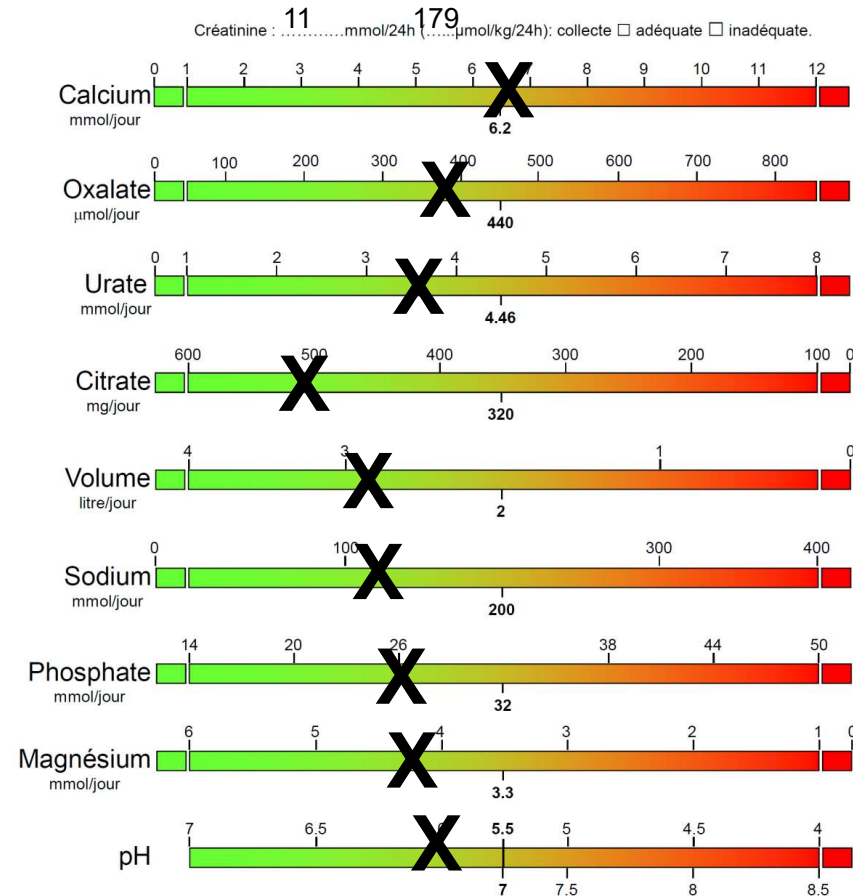
Femme de 55 ans

- Calcul de 2cm du calice supérieur du rein G
 - Urétéro-rénoscopie en 08/ 23
- Composition: oxalate de calcium monohydraté 20%, dihydraté 60% et apatite 20%
- Vitamine D et suppléments de calcium

Situation après:

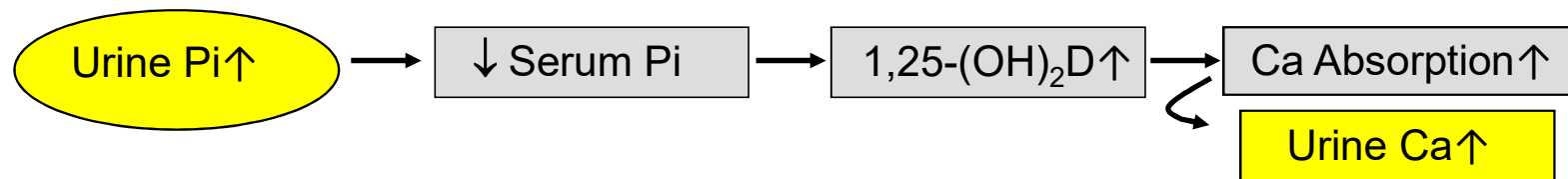
⇒ Diminution de la consommation du sel et des protéines animales

⇒ Arrêt des supplémentation de vitamine D et Calcium



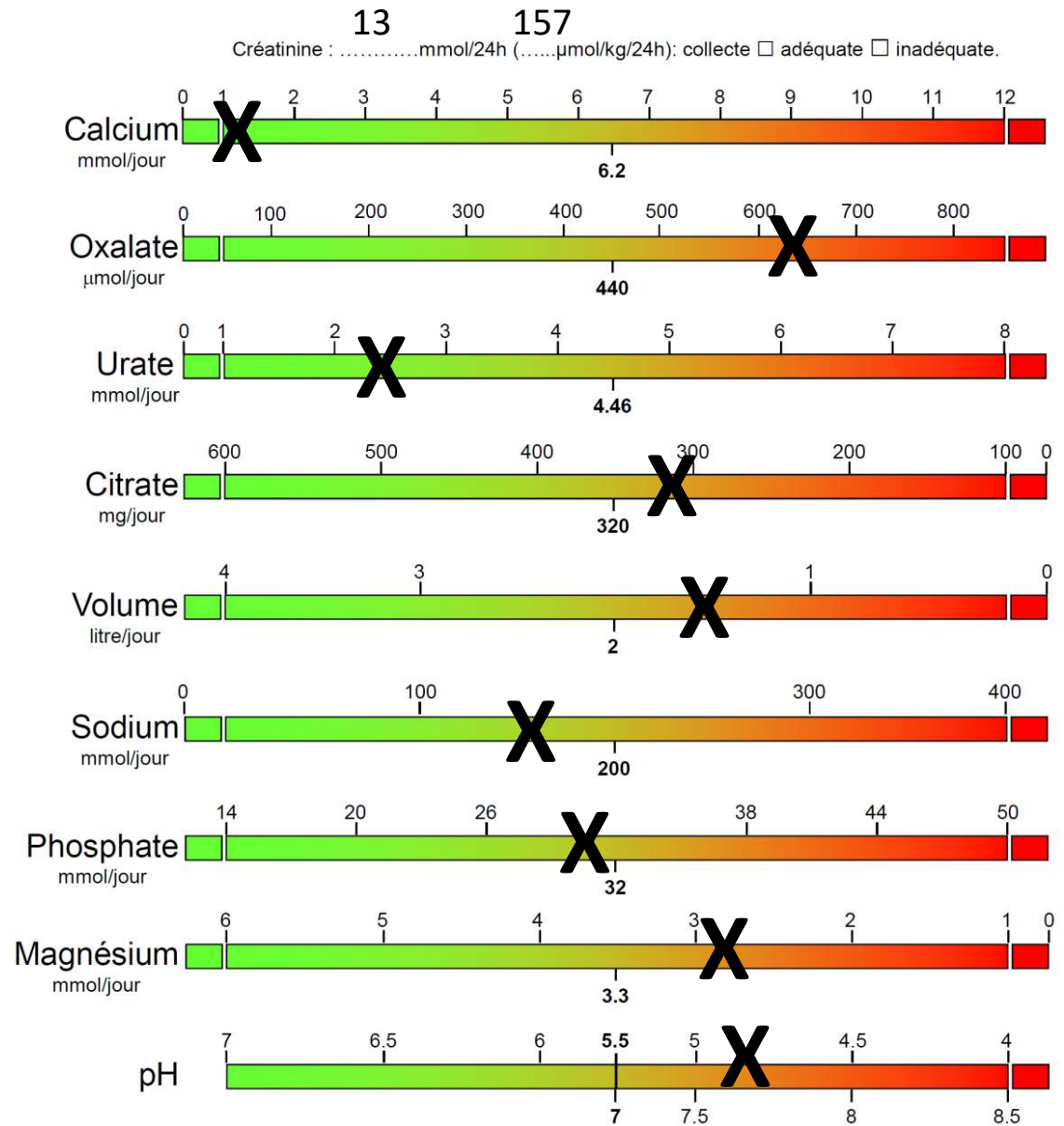
Relation Na-Ca et phosphate-Ca

- Une excrétion de 100mmol de sodium dans les urines attire env. 1-2mmol de calcium
- Une fuite urinaire de phosphate est souvent identifiée et mène à une hypercalciurie secondaire



Femme de 45 ans

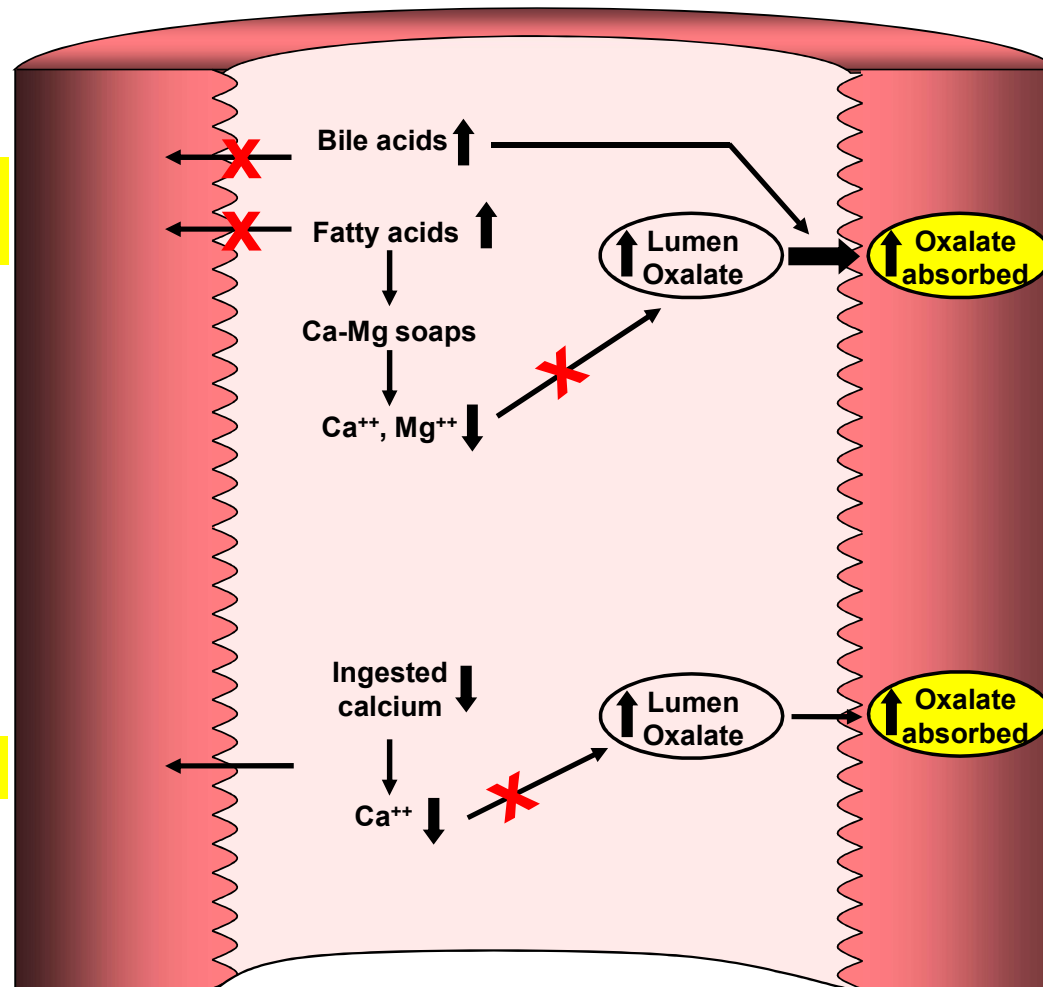
- 3x colique néphrétique
 - 1x Urétéro-rénoscopie
- CaOx monohydraté 100%
- Pas d'anamnèse familiale
- S/p gastric bypass il y a 5 ans
- Sous multivitamines
- Perfusions de fer régulières



Hyperoxalurie entérique

Malabsorption, short
bowel, gastric bypass

Low calcium intake



Credit: Prof Sakhaee

Femme de 45 ans

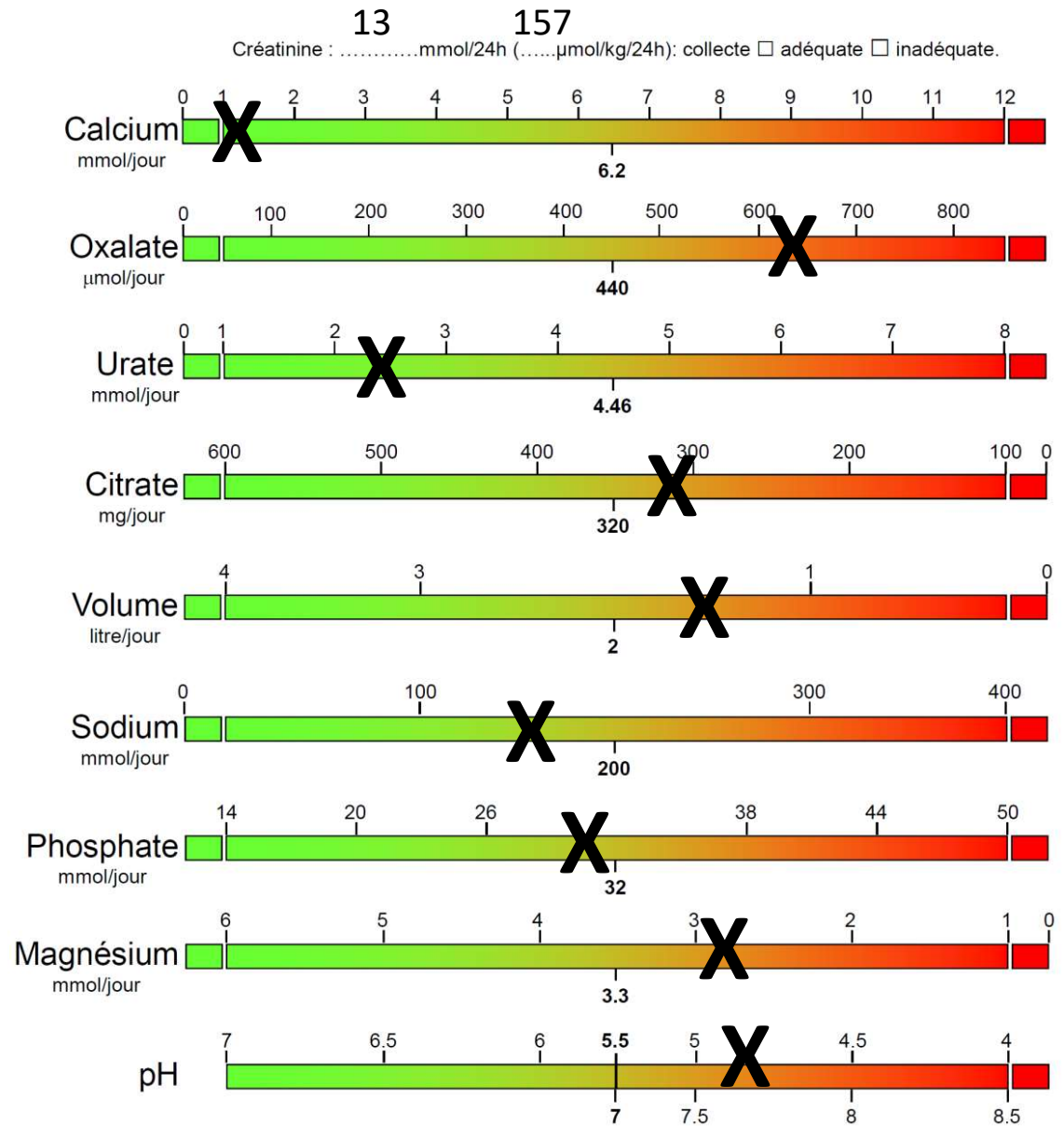
- 3x colique néphrétique
 - 1x Uretero-rénoscopie
- CaOx monohydraté 100%
- Pas d'anamnèse familiale
- S/p gastric bypass il y a 5 ans
- Sous multivitamines
- Perfusion de fer régulières

=> Compenser les pertes digestives de liquide: hydrater!

=> Compenser les pertes digestives de bicarbonates: citrate!

=> Donner du calcium pendant les repas

=> Limiter les apports en vitamines C & D au strict nécessaire (monitorer)

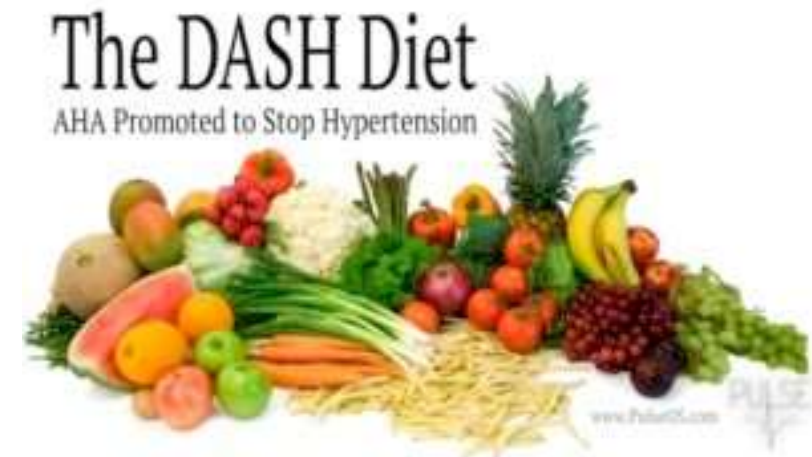


Prévention des récides des calculs à contenu calcique



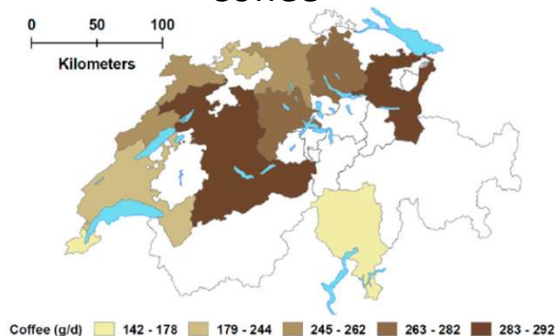
Nutrition et calculs rénaux

- Beaucoup de facteurs nutritionnels sont impliqués dans la formation des calculs:
 - Consommation de sel
 - Consommation de protéines animales
 - Aliments riches en oxalate
 - Apports chiche en calcium
 - Insuffisance de liquide
- DASH diet (riche en fruits/légumes; pauvre en sel et protéines animales): 40-45% de réduction du risque de calculs rénaux
- DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension (and kidney stone)

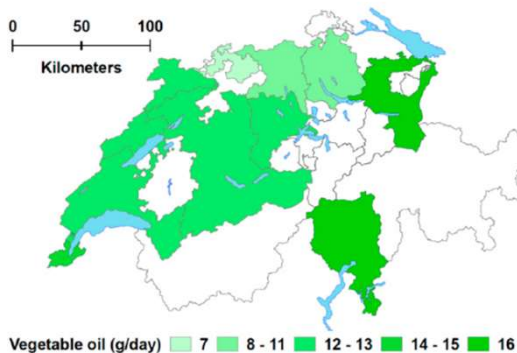


Nutrition en Suisse: menu-CH

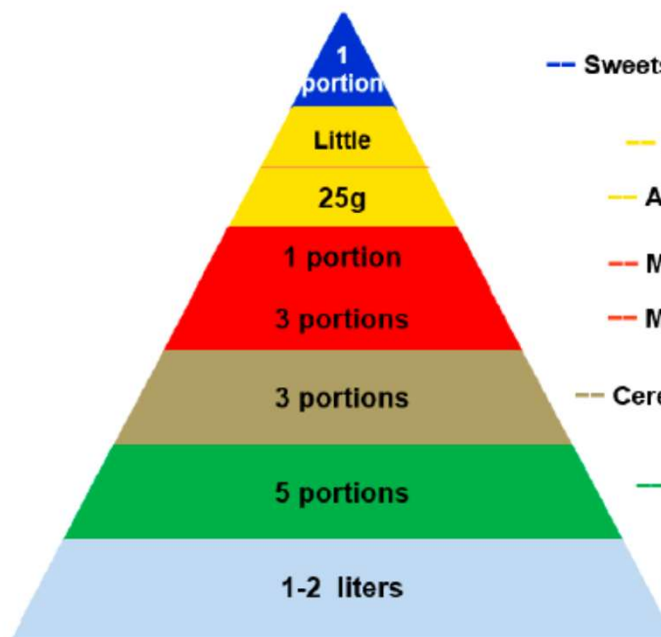
Coffee



Vegetable oil



Daily guidelines



— Sweets, salty snacks & alcohol —

— Added animal fats —

— Added vegetable oils —

— Meat, fish, eggs, tofu —

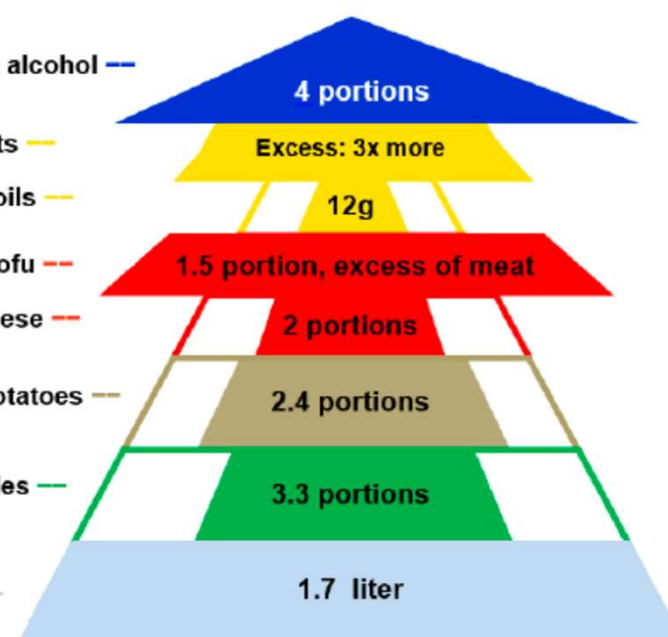
— Milk, yogurt & cheese —

— Cereal products & potatoes —

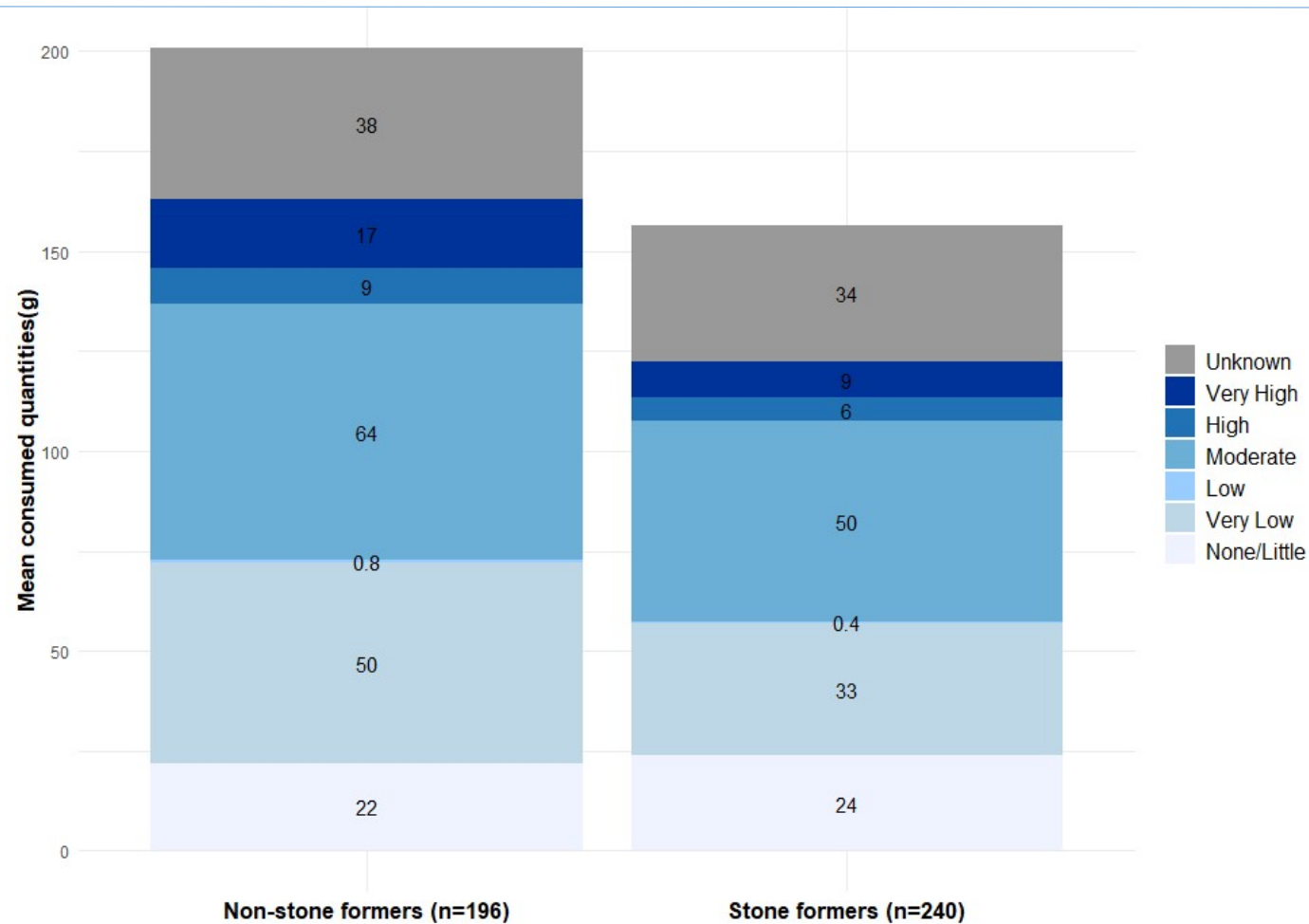
— Fruit & vegetables —

— Non-caloric
beverages —

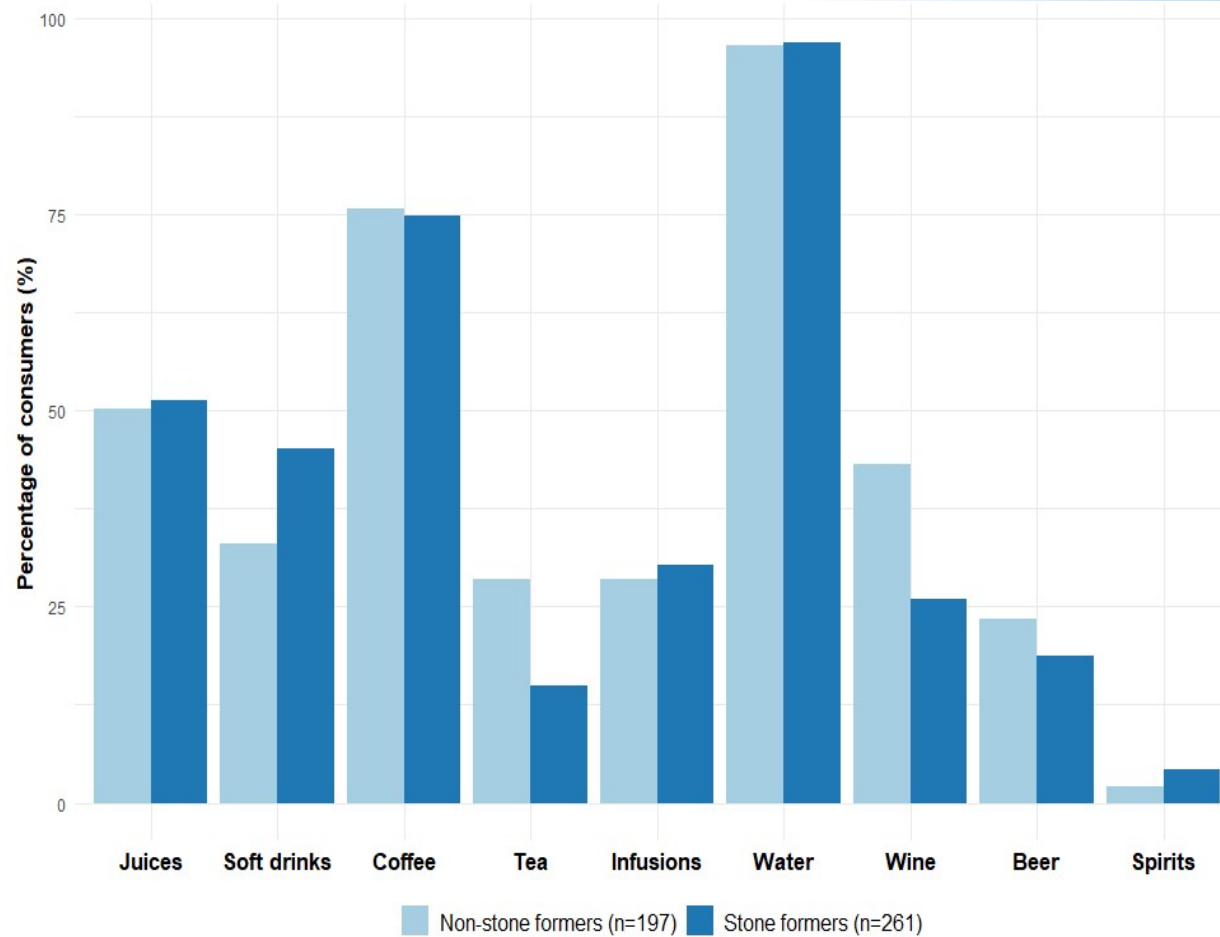
Reality



Légumes en fonction de leur contenu en oxalate chez les formeurs de calculs ou non



Boissons chez les formeurs de calculs ou non



Prévention des récides de calculs à contenu calcique



Prévention médicamenteuse

Thiazide



Citrate de potassium



Sels de citrate

- Plusieurs formes de sels:
 - Potassium citrate (Potassium Hausmann Effervette[®], Urocit[®])
 - Magnesium citrate (Diasporal[®])
 - Sodium citrate (prescription magistrale)
 - Calcium citrate (Citracal[®]: pas en Suisse)
- 3 types d'indications, avec buts différents:
 - **Hypercalciurie**: lier le calcium en Ca-citrate (soluble)
 - Calcul d'acide urique (ou cystine): **alcaliniser les urines**: viser pH urinaire 6.5 (matin) pour l'acide urique ou >7.5 pour la cystine.
 - **Hypocitraturie**: normaliser la citraturie

Prévention médicamenteuse

Thiazide



Citrate de potassium



Etudes cliniques existant sur les thiazides

Author, Year	Treatment, Dose	Allocation Concealment	Blinding	Intention-to-treat Analysis	Withdrawals described	Selection for Hypercalciuria	Follow-Up (Years)	Treated/ Placebo, n/N	Events/Total, n/N Thiazide	Events/ Total, n/N Placebo	RR ^c	Recurrence Outcome
Brocks, 1981 [29]	Bendroflumethiazide, 2.5 mg TID ^a	Unclear	Double-blind	No	No	No	1.6	33/29	5/33	5/29	NS	Composite
Scholz, 1982 [31]	HCTZ, 25 mg BID ^b	Unclear	Double-blind	No	No	No	1	25/26	6/25	6/26	NS	Symptomatic
Laerum, 1984 [23]	HCTZ, 25 mg BID	Unclear	Double-blind	Yes	Yes	No	3	23/25	5/23	12/25	0.45	Composite
Wilson, 1984 [26]	HCTZ, 100 mg daily	Unclear	Open-label	No	No	No	2.8	23/21	0.15 stones/year	0.32 stones/year	0.48	Symptomatic
Robertson, 1985 [27]	Bendroflumethazide, 2.5 mg TID	Unclear	Open-label	No	No	No	3–5	13/9	0.22 stones/year	0.58 stones/year	0.38	Symptomatic
Mortensen, 1986 [24]	Bendroflumethazide, 2.5 mg	Unclear	Double-blind	No	No	No	2	12/10	0/12	4/10	–	Composite
Ettinger, 1988 [22]	Chlorthalidone, 25 mg /50 mg	Adequate	Double-blind	No	Yes	No	3	19/23/31 (25 mg /50 mg/placebo)	6/42	14/31	0.32	Composite
Ohkawa, 1992 [25]	Trichlormethiazide, 4 mg	Unclear	Open-label	No	No	Yes	2.14–2.21	82/93	24/82	57/93	0.42	Composite
Borghesi, 1993 [21]	Indapamide, 2.5 mg daily	Unclear	Open-label	No	Yes	Yes	3	25/25	3/25	9/25	0.33	Composite
Ahlstrand, 1996 [30]	HCTZ, 25 mg BID	Unclear	Open-label	Yes	Yes	Yes	3.6–4.3	17/22	9/17	19/22	0.61	Composite
Fernandez-Rodriguez, 2006 [28]	HCTZ, 50 mg daily	Unclear	None stated	Yes	No withdrawals	No	3	50/50	16/50	28/50	0.57	Composite

^aTID, three times daily, ^b BID, twice times daily, ^c RR, relative risk

Toutes les études préalables avec les thiazides ont des problèmes

1. Les études ne sont pas en double aveugle
2. Pas de contrôle par placebo
3. Analyse incorrecte des résultats (pas de “intention-to treat”)
4. Petites études (300 patients au total de toutes les études!)
5. Doses de médicament très élevées (25-100mg/j)
6. Imagerie peu sensible (pas de CT-scan)
7. Recommandations diététiques obsolètes

→ **Le rôle des thiazides dans la prévention des récives des calculs de calcium reste peu clair**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

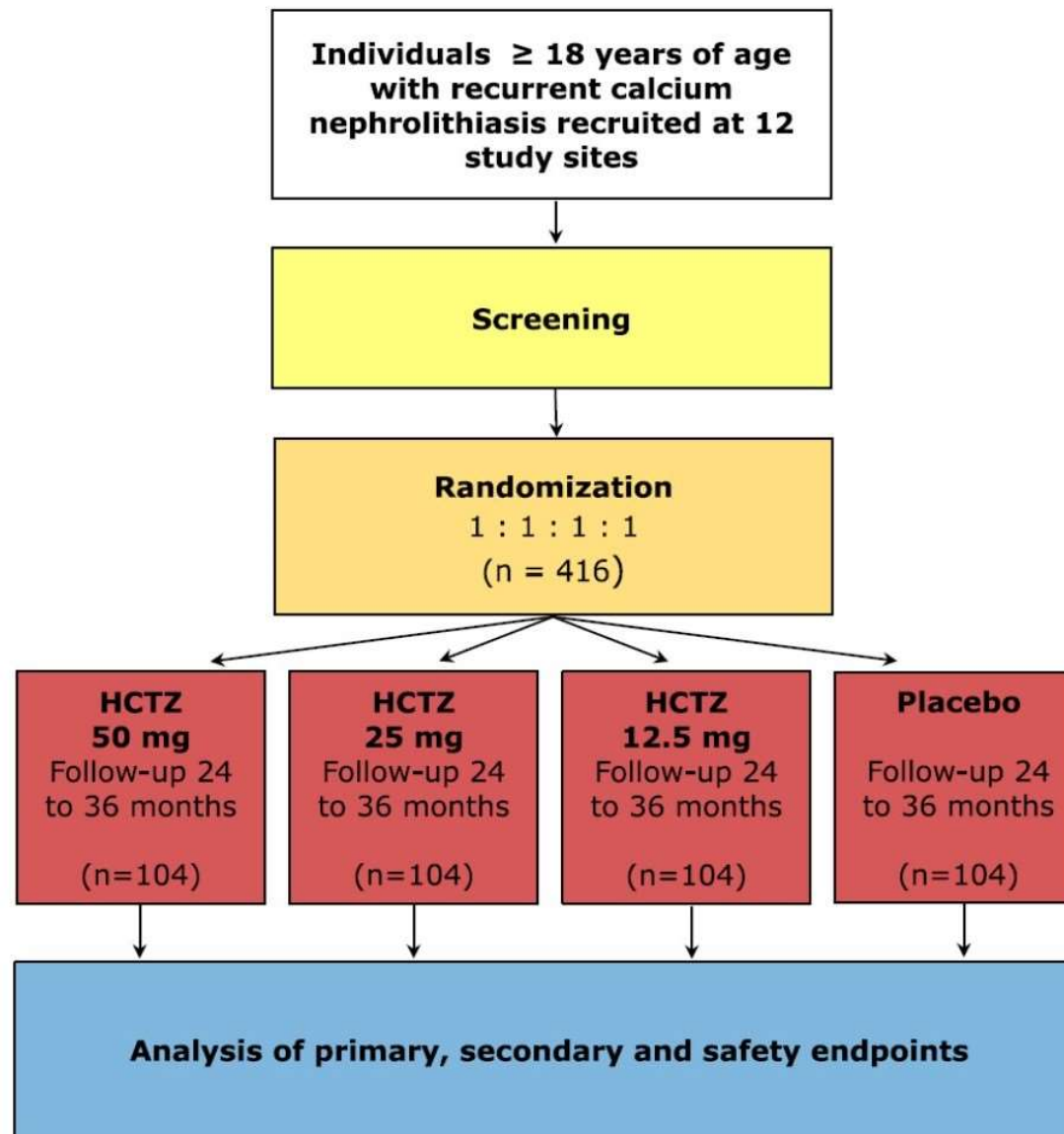
MARCH 2, 2023

VOL. 388 NO. 9

Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence

Nasser A. Dhayat, M.D., Olivier Bonny, M.D., Ph.D., Beat Roth, M.D., Andreas Christe, M.D., Alexander Ritter, M.D., Nilufar Mohebbi, M.D., Nicolas Faller, M.D., Ph.D., Lisa Pellegrini, M.D., Giulia Bedino, M.D., Reto M. Venzin, M.D., Philipp Grosse, M.D., Carina Hüsler, M.D., Irene Koneth, M.D., Christian Bucher, M.D., Rosaria Del Giorno, M.D., Luca Gabutti, M.D., Michael Mayr, M.D., Urs Odermatt, M.D., Florian Buchkremer, M.D., Thomas Hernandez, M.D., Catherine Stoermann-Chopard, M.D., Daniel Teta, M.D., Bruno Vogt, M.D., Marie Roumet, Ph.D., Luca Tamò, Ph.D., Grazia M. Cereghetti, Ph.D., Sven Trelle, M.D., and Daniel G. Fuster, M.D.

NOSTONE Design



NOSTONE

Critères de participation

Critères d'inclusion

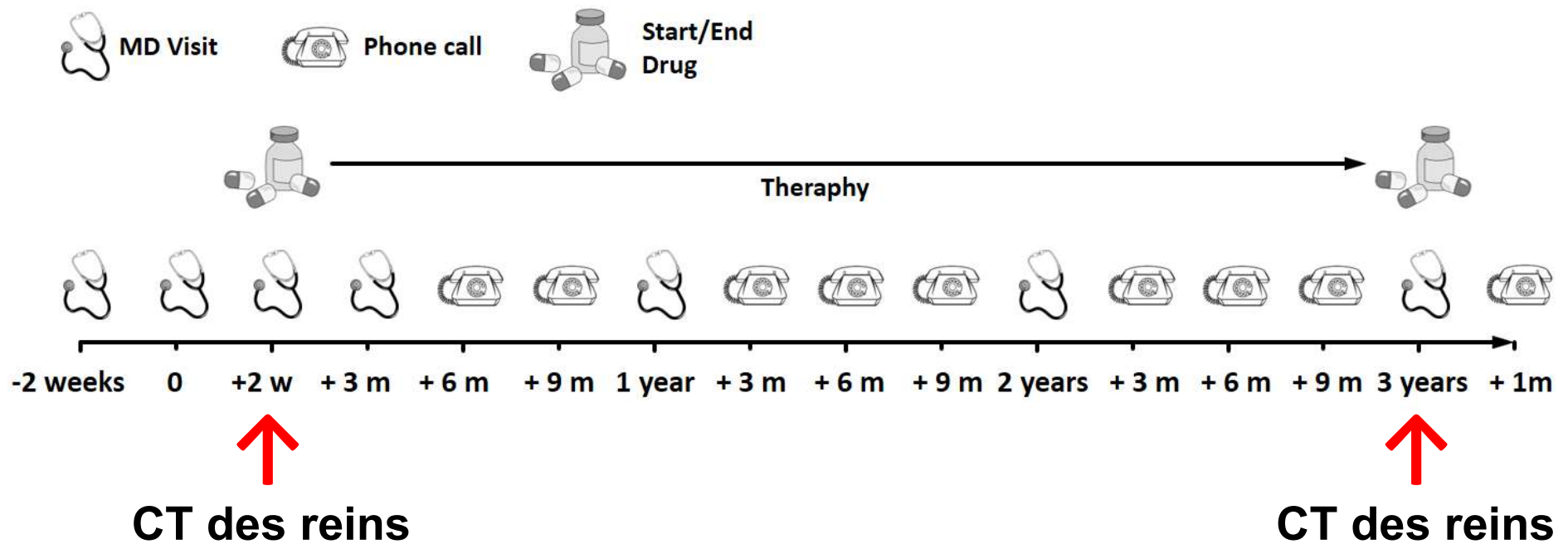
- Consentement signé
- >18 ans
- >2 épisodes de colique durant les 10 dernières années
- Calculs contenant du calcium (>50 % calcium)

Critères d'exclusion

- Formes secondaires de calcul (par ex. hyperparathyroïdisme primaire)
- Prise de médicaments interférant avec la formation des calculs
- Insuffisance rénale (< 30ml/min eGFR)
- Grossesse ou allaitement
- Allergie connue à l'hydrochlorothiazide

NOSTONE

Déroulement de l'étude



NOSTONE

Critères d'évaluation

Evaluation primaire

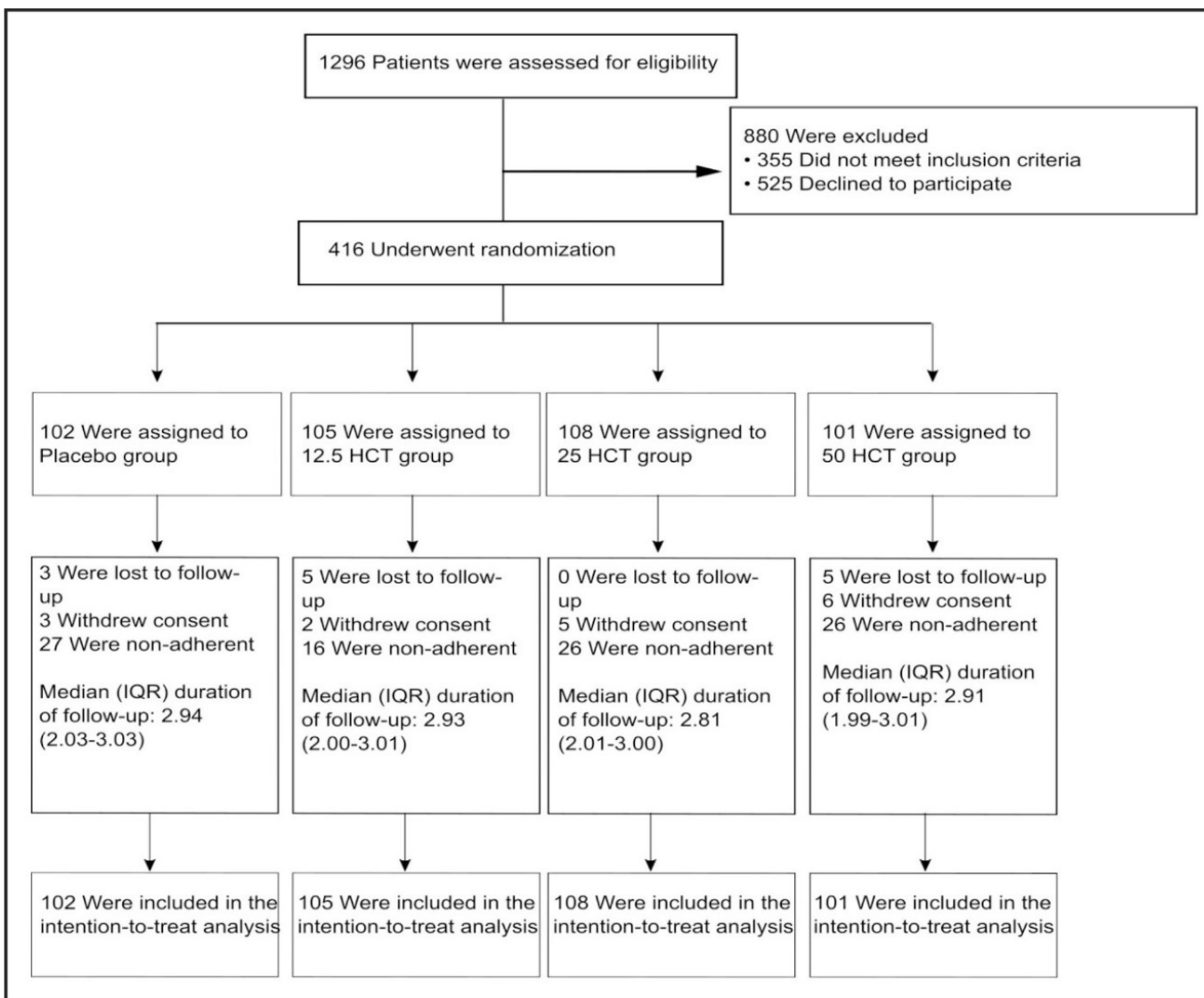
- Fréquence des événements (récidives symptomatiques ou radiologiques)

Evaluations secondaires

- Récidives symptomatiques
- Récidives radiologiques
- Effet du traitement sur les valeurs sanguines ou urinaires

Sécurité/effets secondaires de l'Hydrochlorothiazide

Evaluations additionnelles (par exemple, effets sur l'os)



NOSTONE Déroulement

Dernière visite patient: 15.09.2021

Dernier contact: 27.10.2021

Verrouillage: 03.12.2021

Premiers résultats: 07.12.2021

Durée moyenne: 2.92 ans

Complétion de l'étude: 387 / 416 (93 %)

NOSTONE

Baseline characteristics

Characteristic	Total (N=416)	Placebo (N=102)	12.5-mg Hydrochlorothiazide (N=105)	25-mg Hydrochlorothiazide (N=108)	50-mg Hydrochlorothiazide (N=101)
Median age (IQR) — yr	49 (39–55)	47 (35–55)	49 (40–57)	48 (39–56)	50 (42–55)
Female sex — no. (%)	85 (20)	26 (25)	16 (15)	22 (20)	21 (21)
Race — no. (%)†					
White	411 (99)	100 (98)	105 (100)	106 (98)	100 (99)
Black	2 (<1)	0	0	1 (1)	1 (1)
Asian	2 (<1)	1 (1)	0	1 (1)	0
Other	1 (<1)	1 (1)	0	0	0
No. of stone events in the past 10 yr — no. (%)‡					
2 or 3	277 (67)	70 (69)	68 (65)	73 (68)	66 (65)
≥4	139 (33)	32 (31)	37 (35)	35 (32)	35 (35)
Median urinary calcium excretion (IQR) — mg/24 hr§	244 (165–340)	257 (157–339)	239 (164–317)	256 (167–369)	238 (168–338)
Hypercalciuria — no./total no. (%)	258/408 (63)	60/101 (59)	63/103 (61)	69/104 (66)	66/100 (66)

Dhayat et al., NEJM 2023;388(9):781-791.

NOSTONE

Critère d'évaluation
primaire: évènements
symptomatiques et Rx

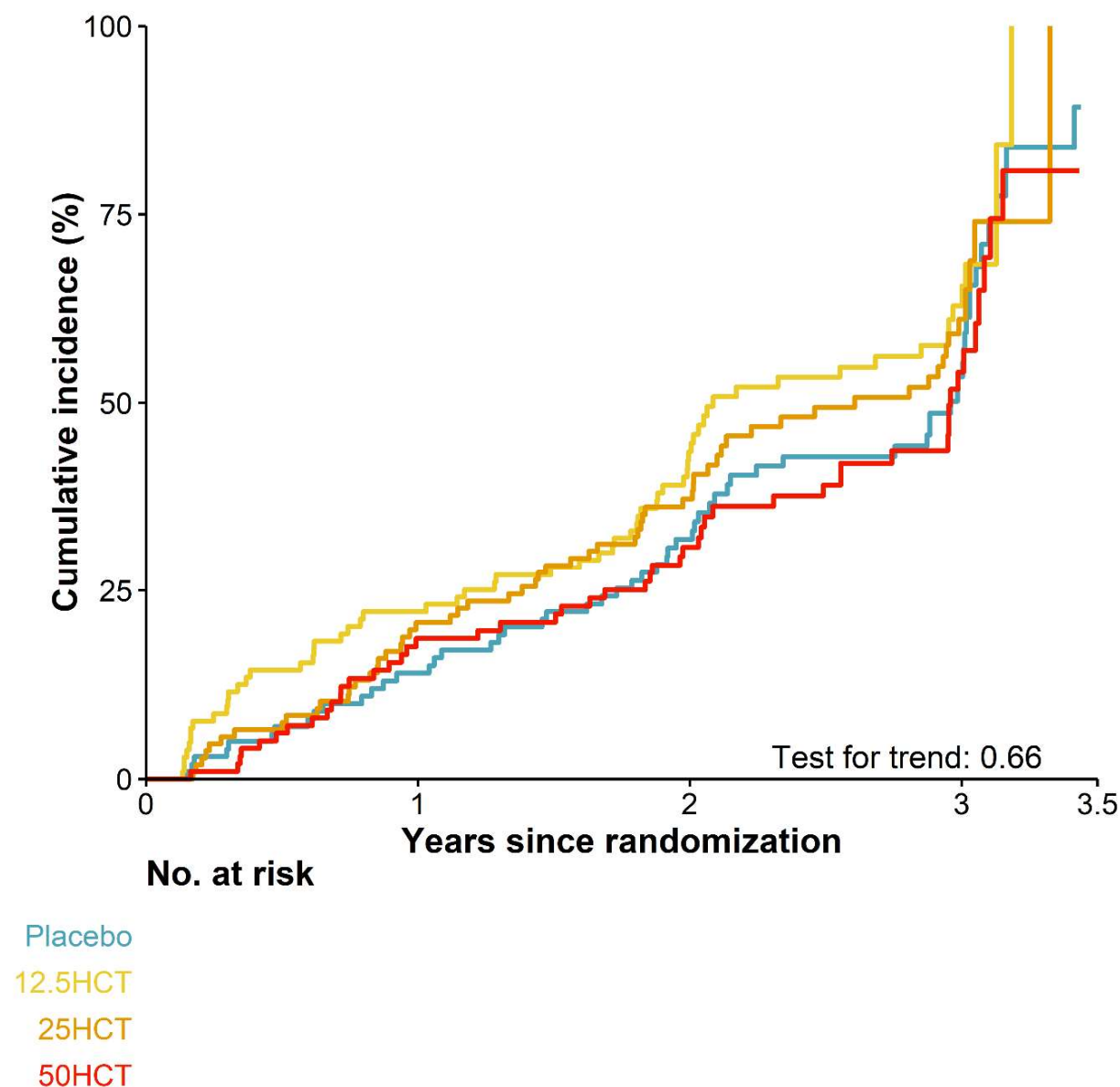
Fréquence d'atteinte:

60 / 102 (59 %) Placebo

48 / 101 (48 %) 50 mg HCT

61 / 108 (56 %) 25 mg HCT

62 / 105 (59 %) 12.5 mg HCT



NOSTONE

Evènements symptomatiques

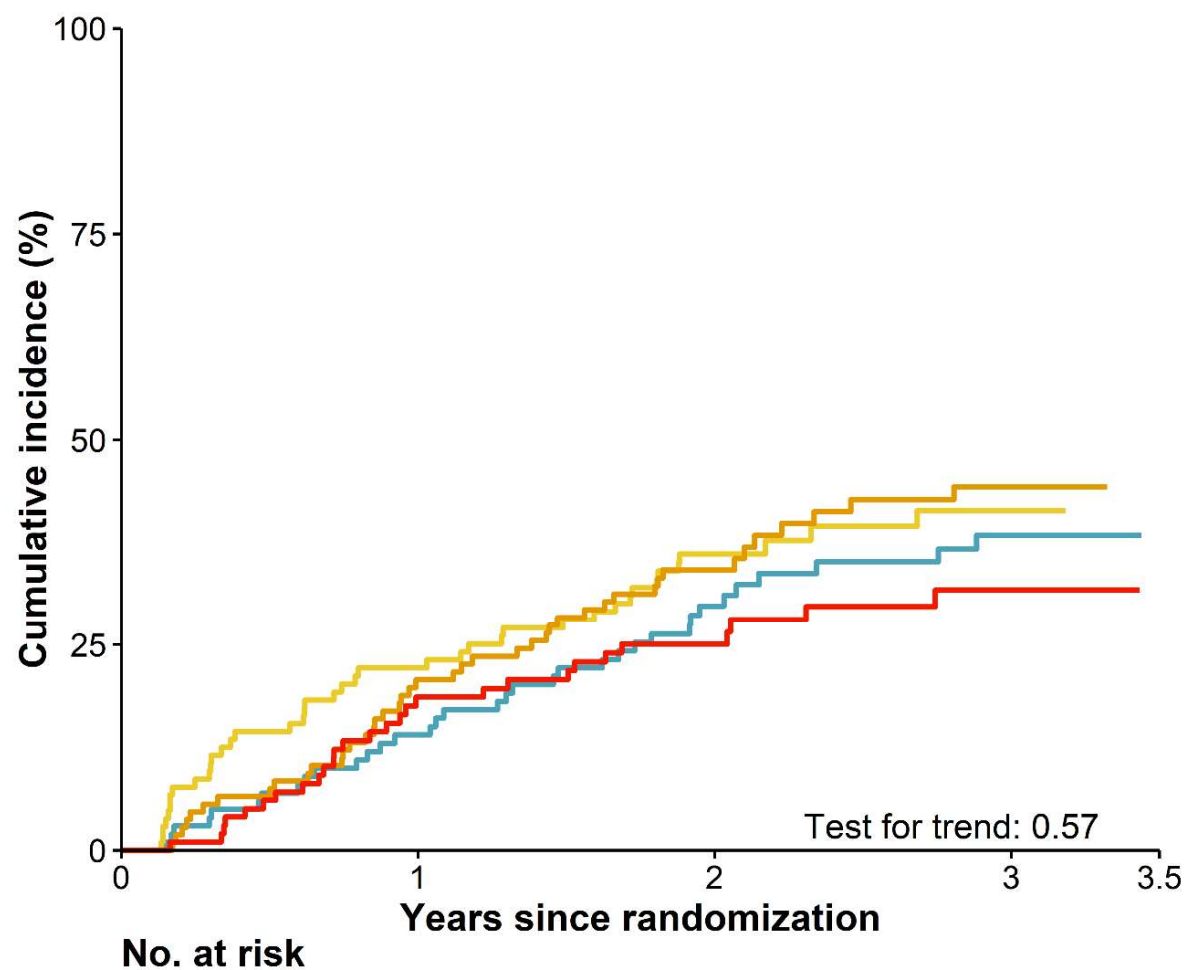
Fréquence des évènements

35 / 102 (38 %) Placebo

28 / 101 (28 %) 50 mg HCT

43 / 108 (40 %) 25 mg HCT

40 / 105 (38 %) 12.5 mg HCT



Placebo

12.5HCT

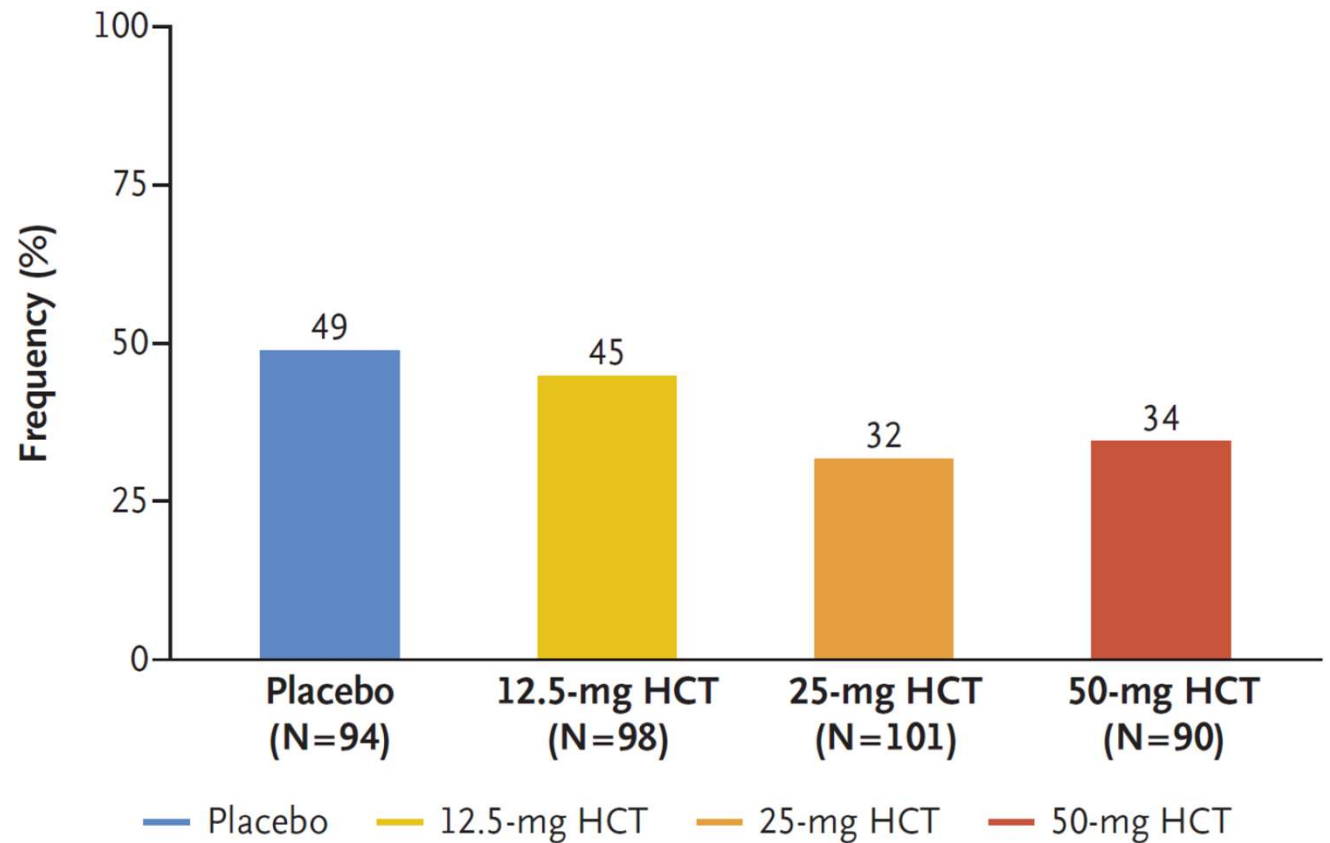
25HCT

50HCT

NOSTONE

Radiologic Recurrence

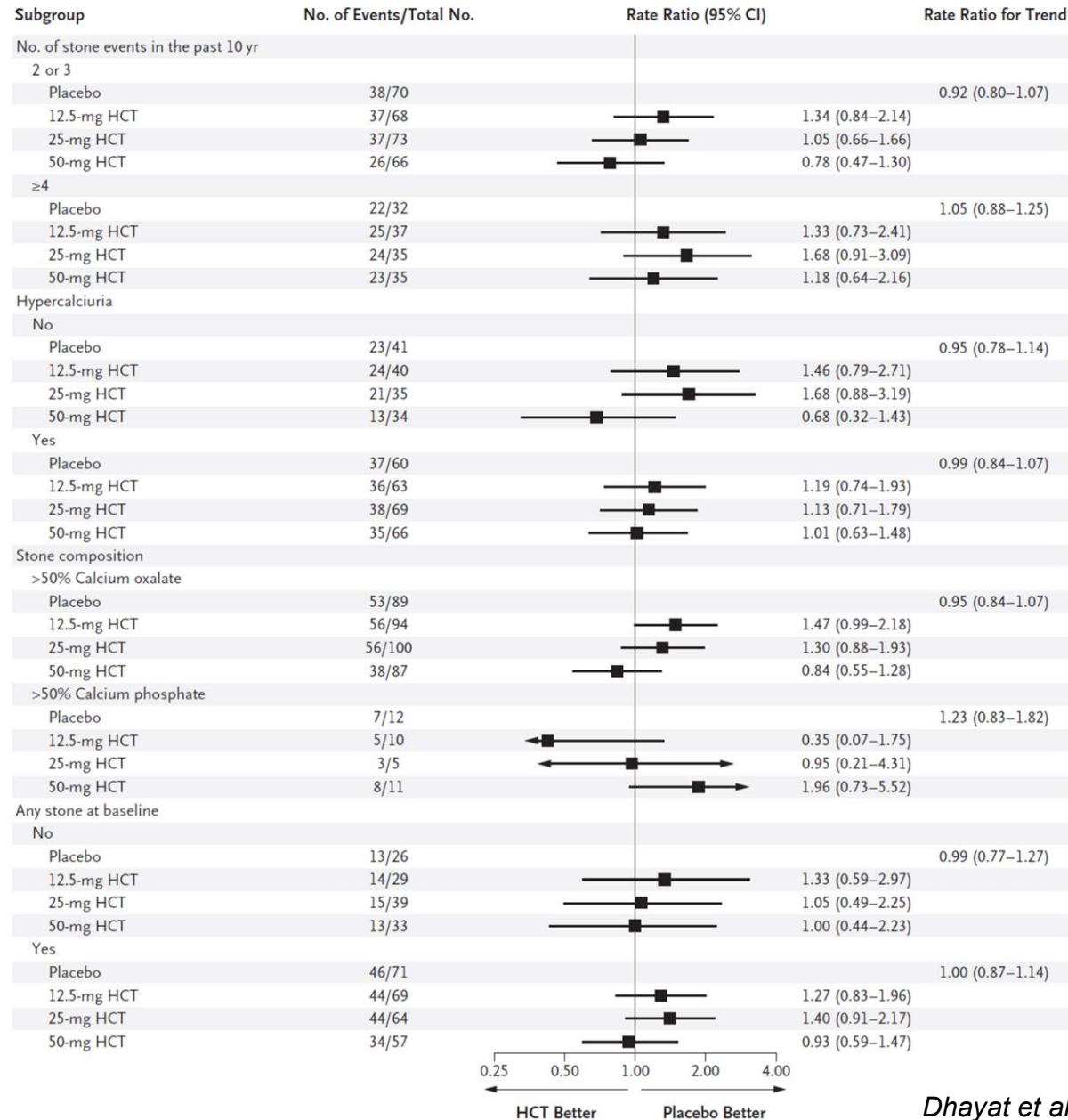
C Radiologic Recurrence of Kidney Stones



Dhayat et al., NEJM 2023;388(9):781-791.

NOSTONE

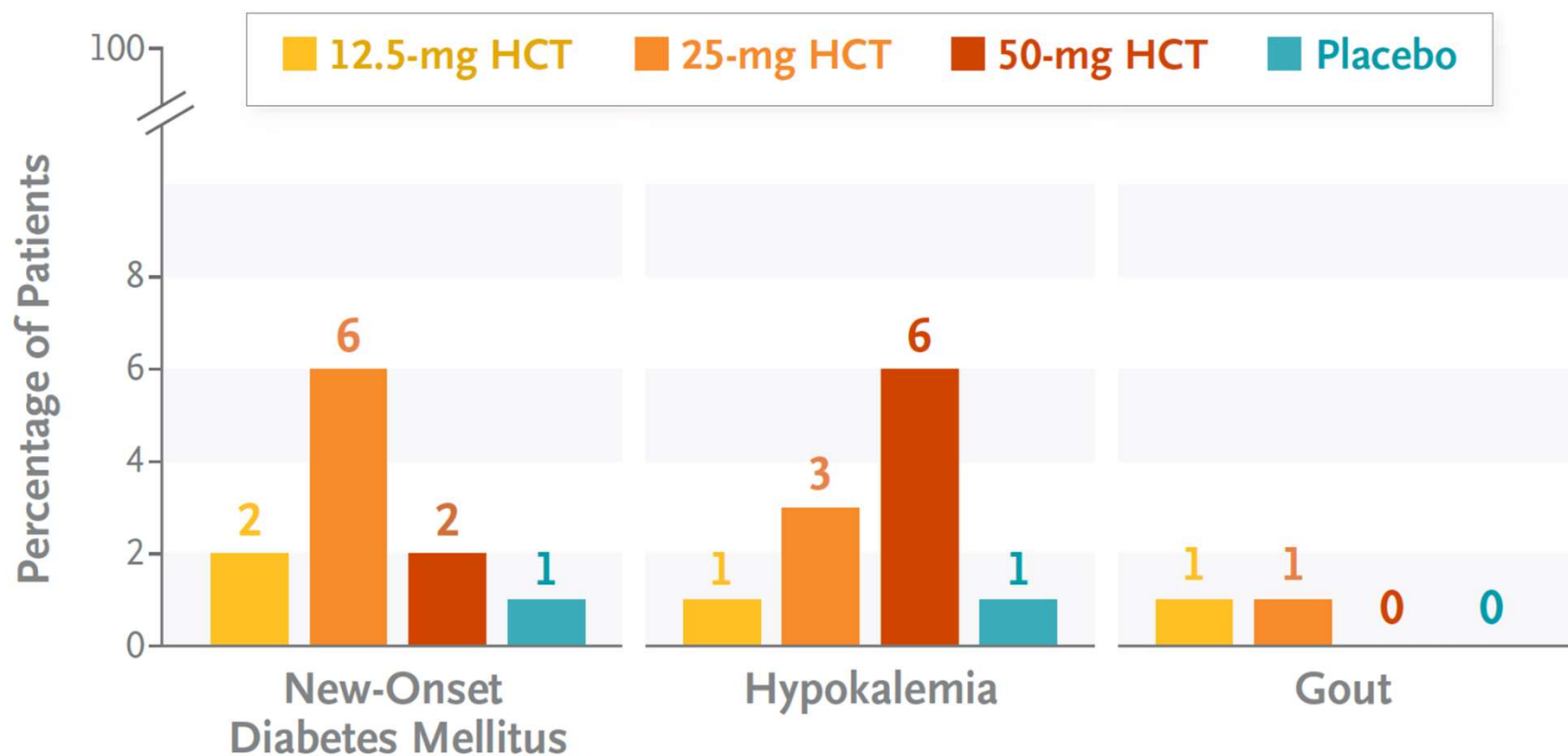
Subgroup Analysis



Dhayat et al., NEJM 2023;388(9):781-791.

NOSTONE Safety

Selected Adverse Events of Special Interest



Dhayat et al., NEJM 2023;388(9):781-791.

NOSTONE Quintessence

- Le taux de récurrence chez les patients atteints de calculs rénaux contenant du calcium qui ont reçu de l'hydrochlorothiazide était comparable à celui des patients qui ont reçu un placebo
- Les études précédentes, petites et imparfaites, ont nettement surestimé l'efficacité de l'hydrochlorothiazide dans la prévention de la récurrence des calculs rénaux !

Conclusions générales

- La maladie rénale lithiasique récurrente nécessite une prise en charge extensive
- Le bilan métabolique reste la clé de voûte
- Les possibilités de traitement comprennent:
 - Enseignement thérapeutique (diète, exercice,...)
 - Traitement pharmacologique: citrate, thiazide dans certains cas et allopurinol
 - Traitement spécifique pour l'hyperoxalurie primaire ou la cystinurie

Conclusion- thiazides

- Les thiazides ont été trop largement prescrits
- Leur utilisation dans la prévention des calculs rénaux doit être soigneusement évaluée surtout chez le jeune (longue exposition) et au vu du risque de cancer de la peau
- Les thiazides de longue durée d'action (chlorthalidone, indapamide) pourraient être plus efficaces, mais les RCT sont rares
- Les sels de citrate semblent être bien supportés, mais les RCT sont rares
- L'association citrate et thiazides peut être intéressante

Merci de votre attention!

