

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°122

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de chirurgie générale

par

Guillaume MULLER
né le 06 décembre 1983 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 1er octobre 2013

Lithiase urinaire oxalo-calcique : recherche d'une concordance entre bilan
métabolique et espèce cristalline

Président : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pascal GLEMAIN

Table des matières

Liste des abreviations par ordre d'apparition dans le texte	4
Introduction	5
1. Epidémiologie	
2. Espèces cristallines	
3. Bilan métabolique	
4. Coût	
5. Rationnel de l'étude	
Matériel et méthodes	10
1. Schéma de l'étude	
1.1. Critères d'inclusion	
1.2. Critères d'exclusion	
1.3. Objectifs	
2. Analyse des calculs urinaires	
3. Prélèvements biologiques	
4. Sélection des patients	
5. Description des calculs	
6. Description des patients	
6.1. Sur le plan clinique	
6.2. Sur le plan biologique	
7. Analyse statistique	
7.1. Statistiques descriptives	
7.2. Hypothèses statistiques	
7.3. Evaluation de la concordance	
7.4. Analyse en composantes principales	
7.5. Analyse factorielle discriminante	
Résultats	17
1. Statistiques descriptives	
1.1. Echantillon global	
1.2. Calculs concernés par l'étude	
2. Comparaison des groupes	
3. Calcul de la concordance	
3.1. Calciurie	
3.2. Oxalurie	
4. Analyse en composantes principales	
5. Analyse factorielle discriminante	
Discussion	31
1. Concordance	
1.1. Calciurie	
1.2. Oxalurie	
1.3. Critiques	

2. Population étudiée
3. Echantillon de patients
 - 3.1. Réalisation du bilan métabolique
 - 3.2. Qualité du recueil urinaire
4. Différences entre les groupes
 - 4.1. Différences cliniques
 - 4.2. Différences biologiques
 - 4.2.1. Bilan phosphocalcique
 - 4.2.2. Calciurie
 - 4.2.3. Oxalurie
5. Analyses multidimensionnelles ou multivariées
 - 5.1. Analyse en composantes principales
 - 5.2. Analyse factorielle discriminante
6. Critiques
 - 6.1. Composition des groupes
 - 6.2. Fragmentation
 - 6.3. Age du calcul et conversion cristalline
 - 6.4. pH urinaire
7. Evolution
 - 7.1. Modification du bilan
 - 7.2. Place de l'enquête diététique

Conclusion	42
Annexes	43
Références bibliographiques	48

Liste des abréviations par ordre d'apparition dans le texte

SPIR : spectrophotométrie infrarouge

AFU : Association Française d'Urologie

EAU : Association Européenne d'Urologie

BU : Bandelette urinaire

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

CHU : Centre hospitalier universitaire

IR : Infrarouge

HN : Hors nomenclature

C1 : Oxalate de calcium monohydraté, whewellite

C2 : Oxalate de calcium dihydraté, weddellite

IMC : Indice de masse corporelle

m : Moyenne

DS : Déviation standard

ACP : Analyse en composantes principales

AFD : Analyse factorielle discriminante

Introduction

La pathologie lithiasique est une pathologie fréquente et source de récurrence. La composition des calculs urinaires peut être explorée par l'analyse spectrophotométrique infrarouge (SPIR) du calcul. Un bilan biologique comprenant un recueil d'urines et une prise de sang à jeun y est normalement associé.

L'objectif de ces explorations est la recherche d'une cause métabolique à la formation d'un calcul. Cette évaluation est couramment associée à une exploration morphologique de la voie excrétrice par échographie ou tomodensitométrie.

Un traitement médical adapté à la cause de formation des calculs et des mesures générales de prise en charge du patient lithiasique doivent permettre d'éviter les récurrences calculeuses.

Le rôle du médecin prenant en charge la pathologie lithiasique (urologue, néphrologue...) est de mettre en relation l'analyse morphoconstitutionnelle du calcul, l'enquête diététique et le bilan biologique du patient afin de rechercher les causes de formation des calculs urinaires.

Cette analyse peut déboucher sur une prise en charge diététique (normalisation du régime alimentaire, majoration des apports hydriques...), médicale (hypercalciurie, hyperoxalurie...) ou chirurgicale (hyperparathyroïdisme primaire...).

Un certain nombre de calculs urinaires sont dits idiopathiques, en particulier sans cause métabolique retrouvée. La cause anatomique est en règle générale insuffisante à expliquer la formation d'un calcul rénal.

L'objectif de ce travail était de mettre en relation l'analyse morphoconstitutionnelle du calcul, donc l'espèce cristalline, avec le bilan métabolique associé, dans le but de vérifier si les deux approches sont redondantes, complémentaires ou discordantes.

1. Epidémiologie

En France, la prévalence de la pathologie lithiasique est estimée à 13,6% chez l'homme et 7,6% chez la femme après 40 ans (étude SUVIMAX)[1]. Le taux de récurrence de cette pathologie est élevé, d'environ 53%, en particulier en l'absence de traitement. L'oxalate de calcium est la forme majoritaire des calculs urinaires représentant plus de 70% des calculs dans la population française[1]. Cette composition majoritaire est aussi retrouvée dans d'autres pays industrialisés, probablement sous l'influence d'un régime alimentaire trop riche[2][3][4].

2. Espèces cristallines

La composition des calculs urinaires est variée. La classification morphoconstitutionnelle des calculs permet de les classer en fonction de leur composition et de leur morphologie en 6 types et 21 sous types (cf. annexe 1). Cette classification permet, en pratique clinique, d'orienter vers une étiologie à la formation du calcul.

L'oxalate de calcium, composant majoritairement retrouvé dans les calculs urinaires est divisé en deux classes, la whewellite, oxalo-dépendante[5] et la weddellite, calcium-dépendante[6]. L'oxalate de calcium est représenté par les types I et II, avec des sous-types spécifiques dont l'étiologie est différente.

Certaines associations morphologiques sont révélatrices d'une anomalie métabolique (cf. annexe 2).

Les calculs d'oxalate de calcium sont en grande partie d'ordre nutritionnel, même si pour certains sous-types (Ic, IIa, IIb...), une cause métabolique peut être mise en évidence (hyperoxalurie primaire, hypercalciurie).

3. Bilan métabolique

L'Association Française d'Urologie (AFU) et l'Association Européenne d'Urologie (EAU) recommandent la réalisation d'un bilan biologique à distance de l'épisode lithiasique au moins 20 jours après le traitement, et au mieux à 3 mois[7][8]. Ce bilan doit être réalisé si possible dans des conditions alimentaires normales et sans calcul en place.

Il s'agit d'un bilan biologique de première intention que le patient réalise en externe.

Ce bilan, associé à une enquête diététique rapide permet de mettre en évidence les erreurs diététiques (hydratation, consommation salée ou protéique) du patient lithiasique afin d'éviter la formation de nouveaux calculs. Il permet par ailleurs de rechercher des causes métaboliques responsables de récurrence (hypercalciurie, hyperparathyroïdie...).

Il comporte un recueil des urines de 24 heures et des urines du réveil, ainsi qu'une prise de sang le matin à jeun.

Les examens de première intention recommandés[7] sont récapitulés dans le tableau I.

Tableau I : examens de première intention à réaliser à distance de l'évacuation d'un calcul urinaire

Recueil des urines des 24 heures	Recueil des urines du réveil	Prise de sang à jeun
Créatinurie	Densité	Créatinine
Calcémie	pH	Calcium
Acide urique	Cristallurie	Acide urique
Urée	BU / ECBU	Glycémie à jeun
Sodium		
Volume		

Le bilan réalisé dans le service d'urologie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes est plus exhaustif, et analyse par ailleurs, sur le plan urinaire, l'oxalurie, la citraturie, la créatininurie et la calciurie du réveil (cf. annexe 3).

4. Coût

Le coût du bilan métabolique de première intention est de 54 euros (B200)[7][9].

Tableau II : cotation et coût du bilan métabolique de première intention du patient lithiasique

Analyse	Cotation	Montant
Analyse morpho-constitutionnelle des calculs par analyse séquentielle optique et physique (IR)	B100	27 euros
Sang		
- Acide urique	B7	1,89 euros
- Créatinine	B7	1,89 euros
- Calcium	B7	1,89 euros
- Glycémie	B5	1,35 euros
Urines des 24 heures		
- Créatininurie	B7	1,89 euros
- Calciurie	B7	1,89 euros
- Acide urique	B7	1,89 euros
- Urée	HN	
- Sodium	B7	1,89 euros
- Volume		
Urines du réveil		
- Densité	Non remboursée	
- pH	B7	1,89 euros
- Cristallurie	B40	10,8 euros
- BU ± ECBU	B65	17,55 euros

Les éléments supplémentaires inclus dans le bilan biologique du service d'urologie du CHU de Nantes sont repris dans le tableau III.

Tableau III : analyses supplémentaires et leurs coûts réalisées dans le service d'urologie

Sang	Urines des 24 heures	Urines du réveil
Ionogramme complet	Oxalurie	Créatininurie
- B29 / 7,83 euros	- B30 / 8,1 euros	- B7 / 1,89 euros
Phosphorémie	Citraturie	Calciurie
- B7 / 1,89 euros	- B30 / 8,1 euros	- B7 / 1,89 euros

5. Rationnel de l'étude

Les calculs oxalo-calciques sont les calculs majoritaires dans la population[1]. Leurs causes ont été étudiées de façon approfondie, tant sur le plan des promoteurs (calciurie, oxalurie, uricurie...) que sur le plan des inhibiteurs (citraturie...). Les autres causes de calculs sont par ailleurs mieux expliquées (cystinurie, acide urique, calculs infectieux...).

Considérant que l'expression de la pathologie lithiasique est le calcul urinaire, sa nature cristalline devrait être le reflet des anomalies urinaires qui ont amené à sa formation.

Le but de ce travail était donc d'étudier la concordance entre le calcul du patient et son bilan métabolique, afin de vérifier si les 2 approches sont redondantes ou bien si elles apportent des renseignements complémentaires, permettant de mieux orienter la prise en charge des patients.

Matériel et méthodes

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service d'urologie du CHU de Nantes. La période d'inclusion était de 22 mois, de avril 2010 à janvier 2012, et concernait l'analyse des calculs urinaires, ainsi que le bilan métabolique réalisé chez le patient lithiasique.

1.1. Critères d'inclusion

Tous les patients adultes (âge supérieur à 15 ans et 3 mois) ayant eu une analyse de calcul au cours de la période d'étude au CHU, et ayant consulté en urologie ou en néphrologie, afin de réaliser un bilan métabolique ont été inclus.

Ont été sélectionnés les patients dont le calcul présentait une composition majoritaire oxalo-calcique.

1.2. Critères d'exclusion

Les patients présentant un calcul de composition majoritaire non oxalo-calcique (type III, IV, V, ou VI), et ceux pour lesquels il n'existait pas de bilan biologique ont été exclus de l'étude.

1.3. Objectifs

L'objectif principal de l'étude était la recherche d'une concordance entre la composition majoritaire du calcul et les anomalies éventuelles retrouvées sur le bilan métabolique.

Les objectifs secondaires étaient la comparaison des bilans métaboliques des deux échantillons, en fonction du composant majoritaire de leur calcul, ainsi que l'analyse du bilan métabolique à la recherche de variables redondantes, corrélées ou non.

2. Analyse des calculs urinaires

L'analyse des calculs urinaires au CHU de Nantes a été externalisée auprès d'un laboratoire (BIOMNIS, laboratoire de biologie médicale spécialisée, Lyon).

L'analyse morphoconstitutionnelle de chaque calcul comprenant le typage morphologique et l'analyse par SPIR ont été consignées dans une base de données.

Les compositions quantitatives majoritaires du calcul ont été exprimées en pourcentages permettant un classement et une sélection des calculs en fonction de leur composition.

3. Prélèvements biologiques

Les analyses biologiques ont été réalisées à domicile. L'ordonnance type du bilan métabolique comportait un protocole de recueil urinaire standardisé (cf. annexe 3). Les prélèvements biologiques ont été portés par le patient au laboratoire de biologie médicale. Les analyses biologiques spécialisées (oxalurie, citraturie) ont été réalisées par deux laboratoires (Laboratoire CERBA, Saint Ouen l'Aumone et BIOMNIS, laboratoire de biologie médicale spécialisée, Lyon).

4. Sélection des patients

Les patients qui présentaient un calcul de composition majoritaire d'oxalate de calcium monohydraté (Whewellite (C1)) ou d'oxalate de calcium dihydraté (Weddellite (C2)) ont été sélectionnés afin d'établir la base de données de l'étude.

En cas d'analyse de calcul redondante chez un patient, la première analyse a été sélectionnée. En effet, dans ce cas de figure, les différents calculs provenaient d'une fragmentation d'un calcul plus volumineux.

5. Description des calculs

Une analyse descriptive de l'ensemble des calculs recueillis au CHU de Nantes a été réalisée afin de comparer cet échantillon aux données de la littérature.

Les calculs des patients inclus dans l'étude ont été décrits plus précisément, en particulier la répartition de C1 et C2, le pourcentage du composant majoritaire, ainsi que l'association entre composant majoritaire et secondaire.

6. Description des patients

Après analyse des dossiers cliniques de chaque patient inclus, les informations physiques et biologiques ont été recueillies puis intégrées à la base de données.

6.1. Sur le plan clinique

- âge du patient
- poids (kg)
- taille (cm)
- indice de masse corporelle (IMC)
$$\text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$$
- présence d'un surpoids (IMC > 25)

6.2. Sur le plan biologique

- Prise de sang le matin à jeun
 - o créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)
 - o calcémie (mmol/l)
 - o phosphorémie (mmol/l)
 - o glycémie (mmol/l)
 - o uricémie ($\mu\text{mol/l}$)
 - o protidémie (g/l)
 - o calcul de la clairance de la créatinine (selon Cockcroft¹ et MDRD²)

1 $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)}] \times k$ (avec $k = 1,23$ chez l'homme, $k = 1,04$ chez la femme)

2 $186,3 \times (\text{créatininémie (}\mu\text{mol/l)} / 88,4)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$ ($\times 0,742$ si sexe féminin, $\times 1,21$ si peau noire)

- calcul de la calcémie corrigée (par la protidémie)
 - calcémie (mmol/l) / (0,55 + protidémie (g/l)/160)*
- présence d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 2,6 mmol/l)
- Recueil des urines de 24 heures
 - volume uriné (en l)
 - créatininurie (mmol/l)
 - natriurèse (mmol/l)
 - calciurie en concentration (mmol/l) et en débit (mmol/kg/24 h)
 - uricurie (mmol/l)
 - urée urinaire (mmol/l)
 - oxalurie en concentration (μmol/l) et en débit (mmol/24 h)
 - citraturie (mmol/l)
 - diurèse insuffisante pour un patient lithiasique (volume uriné < 2l/24 h)
 - validation du recueil urinaire des 24 heures[10]
 - chez l'homme: 177 à 230 μmol/kg/24 h*
 - chez la femme: 124 à 195 μmol/kg/24 h*
 - apport en sel élevé (natriurèse > 150 mmol/24 h)
 - présence d'une hypercalciurie de débit (calciurie > 0,1 mmol/kg/24 h) ou de concentration (calciurie > 3,8 mmol/l)
 - rapport calciurie créatininurie (mmol/mmol)
 - apports protéiques (g/kg/j)
 - présence d'une hyperoxalurie de débit (oxalurie > 450 μmol/24 h) ou de concentration (oxalurie > 300 μmol/l)
- Recueil des urines du lever
 - créatinurie (mmol/l)
 - calciurie (mmol/l)
 - rapport calcium/creat (mmol/mmol)
 - densité urinaire

En cas de recueil urinaire dépassant 24 heures ou jugé incomplet, selon les valeurs de créatininurie, les valeurs biologiques de débit ont été supprimées afin de ne pas créer de biais. Dans ce cas, seules les valeurs de concentration ont été étudiées.

7. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel XLSTAT (version 2013.4.05)

7.1. Statistiques descriptives

Les variables quantitatives ont été représentées par la moyenne et l'écart type. Elles sont reproduites dans une boîte à moustaches (box-plot) reprenant les valeurs extrêmes, les premiers et troisièmes quartiles ainsi que la médiane (annexe 4).

Les variables qualitatives ont été représentées dans des histogrammes reprenant les variables en fréquence.

7.2. Hypothèses statistiques

Un test de normalité a été réalisé grâce à un test de Kolmogorov-Smirnov et un test du Khi^2 . Les variables quantitatives étudiées ne suivaient pas une loi normale, les 2 groupes considérés comme indépendants ont été comparés par un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives, et par un test exact de Fischer pour les variables qualitatives.

Un test était considéré comme significatif si $p < 0,05$.

7.3. Evaluation de la concordance

Le test utilisé est le kappa de Cohen[11] qui sert à mesurer la force de l'accord entre des jugements qualitatifs. Le type de calcul, et donc son origine métabolique supposée est comparée aux anomalies métaboliques éventuellement mises en évidence sur le bilan biologique.

Un taux de concordance a été calculé pour chaque variable qualitative (hypercalciurie, hyperoxalurie) permettant de comparer le type de calcul (C1 ou C2) et donc le caractère oxalo ou calcium dépendant.

Le taux de concordance P_o a pu être calculé grâce à un tableau de contingence[12].

	absence de signe	signe	
absence de maladie	a	b	N
maladie	c	d	

$$\text{où } P_o = \frac{a+d}{N}$$

Le coefficient kappa (κ) de Cohen[11] correspond au coefficient de concordance P_o rapporté aux effectifs théoriques P_c :

$$\kappa = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

Landis et Koch[13] proposent un classement correspondant au kappa de Cohen :

Tableau IV : évaluation de la concordance en fonction de la valeur du κ

Concordance	Valeur du kappa
Excellente	$\kappa > 0,81$
Bonne	$0,8 < \kappa < 0,61$
Moyenne	$0,6 < \kappa < 0,41$
Faible	$0,4 < \kappa < 0,21$
Mauvaise	$0,2 < \kappa < 0$

7.4. Analyse en composantes principales

Une analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée afin de rechercher des variables corrélées, anticorrélées ou non corrélées[14]. Le but de l'ACP est de résumer le nombre de variables à un nombre d'axes restreints (2 composantes principales dans cette étude), ce qui permet de décrire de façon simple les phénomènes observés par une représentation dans un espace à 2 dimensions.

Le coefficient de corrélation de Pearson (rp) est utilisé afin de réaliser une matrice de corrélation. La matrice de corrélation permet de détecter les valeurs corrélées entre elles, et donc redondantes, les valeurs non corrélées et négativement corrélées.

Les composantes principales sont établies à partir d'une formule mathématique et correspondent à une combinaison linéaire des variables de départ.

Les composantes principales sont sélectionnées en fonction du pourcentage de variabilité, de façon à obtenir la variabilité la plus grande.

Le cercle des corrélations permet une visualisation sur 2 axes (les 2 composantes principales) des variables initiales, ainsi que leur taux de corrélation.

Afin d'avoir un échantillon de variables large, seuls ont été étudiés les patients dont le recueil d'urine était complet.

7.5. Analyse factorielle discriminante

Une analyse factorielle discriminante a été réalisée afin de rechercher les combinaisons de variables séparant le mieux les groupes de patients[14].

Afin de réaliser cette description, les patients ont été séparés en trois groupes :

- calcul de whewellite majoritaire (C1)
- calcul mixte de whewellite et weddellite (C1/C2)
- calcul de weddellite majoritaire (C2)

Les axes et variables discriminantes ont été établis de manière à séparer les groupes en projection. Les variables discriminantes doivent représenter le maximum de variance.

Un graphique a été établi afin de visualiser les variables analysées sur 2 axes.

Un graphique reprenant les individus et les axes factoriels a permis d'évaluer la discrimination des individus en fonction des variables explicatives initiales.

Comme pour l'ACP, afin d'avoir un échantillon de variable large, seuls ont été étudiés les patients dont le recueil d'urine était complet.

Résultats

L'étude concernait 123 patients. La figure 1 reprend le schéma d'inclusion de l'étude.

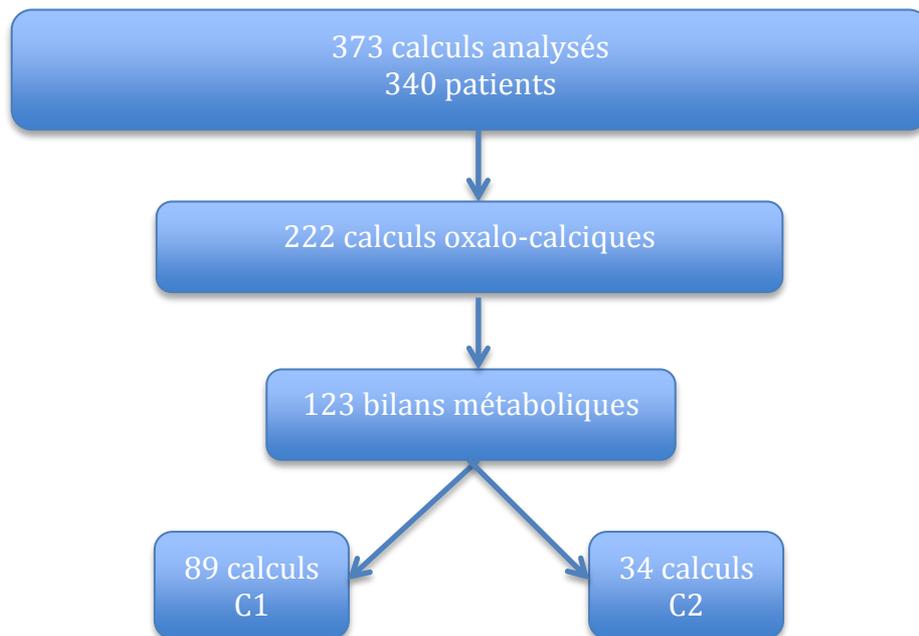


Figure 1 : schéma d'inclusion des patients

1. Statistiques descriptives

1.1. Echantillon global

Le sexe ratio était de 3 hommes pour 2 femmes. L'âge moyen était de 48,6 ans ($\pm 15,8$) (figure 2).

La composition majoritaire des calculs était représentée par l'oxalate de calcium monohydraté (48,1%), puis par l'oxalate de calcium dihydraté (17,4%). La composition majoritaire des différents calculs a été reportée dans la figure 2.

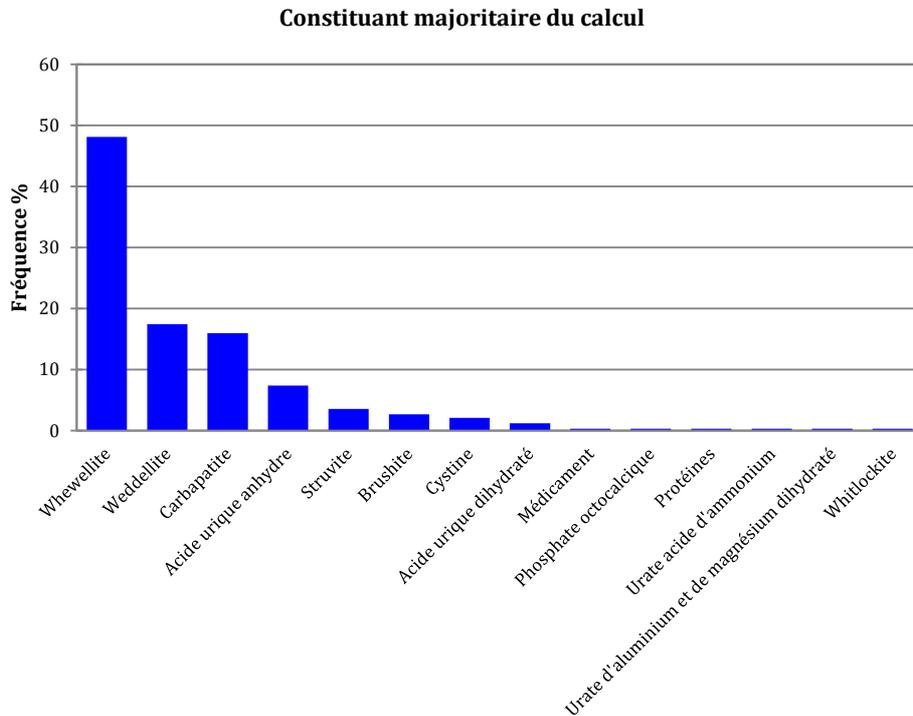


Figure 2 : composition majoritaire en fréquence des différentes espèces cristallines

Il existait une nette prédominance des calculs oxalo-calcique (whewellite et weddellite) et phospho-calcique (carbapatite)

1.2. Calculs concernés par l'étude

Les calculs composés majoritairement d'oxalate de calcium, et pour lesquels le patient avait réalisé un bilan métabolique ont été sélectionnés.

La répartition entre espèces cristallines est reportée dans la figure 3.

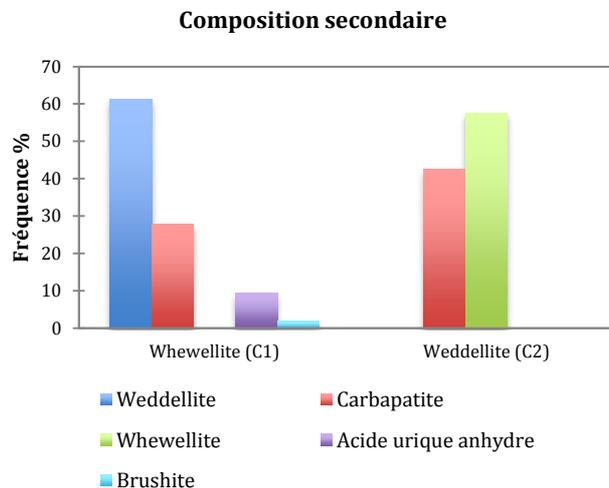


Figure 3 : composition secondaire des calculs en fréquence

Il existait une association importante entre la whewellite et la weddellite. Par exemple, 60 % des calculs dont la composition principale était de la whewellite, étaient associés à de la weddellite.

Le pourcentage de composant majoritaire est repris dans la boîte à moustaches suivante (figure 4).

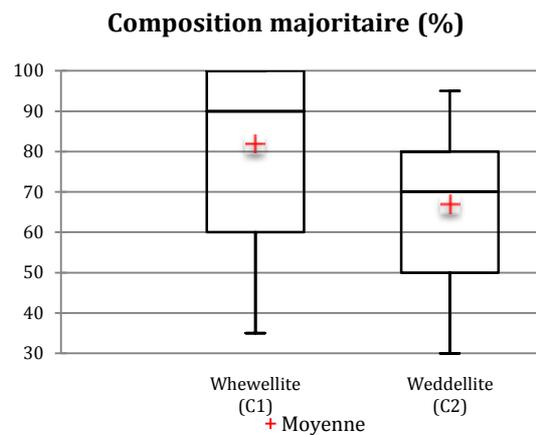


Figure 4 : pourcentage de composant majoritaire en fonction de l'espèce cristalline

Les calculs de whewellite étaient plus purs que les calculs de weddellite. Par exemple, 50% des calculs dont la composition principale était la whewellite, étaient « purs » à 90%.

2. Comparaison des groupes

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont pu être comparées en fonction du calcul analysé.

Les résultats de la comparaison des 2 échantillons notés C1 (whewellite) et C2 (weddellite) ont été présentés dans les tableaux suivants :

Tableau V : données physiques

Variable	C1 (n=89)	C2 (n=34)	p
Homme — n (%)	54 (60,7)	19 (55,9)	ns*
Femme — n (%)	35 (39,3)	15 (44,1)	ns*
Age— m ± DS	50,6 ± 14,8	41 ± 14,5	0,02°
Poids— m ± DS	76,9 ± 17,9	70,9 ± 13,3	ns°
Taille— m ± DS	169,6 ± 8,7	170,3 ± 8,4	ns°
IMC— m ± DS	26,9 ± 5,6	24,6 ± 4,6	0,043°
Surpoids— n (%)	44 (49,4)	13 (38,2)	ns*

* test exact de Fischer, ° test de Mann-Whitney

Les variables avec différences significatives ont été reproduites dans des boîtes à moustaches.

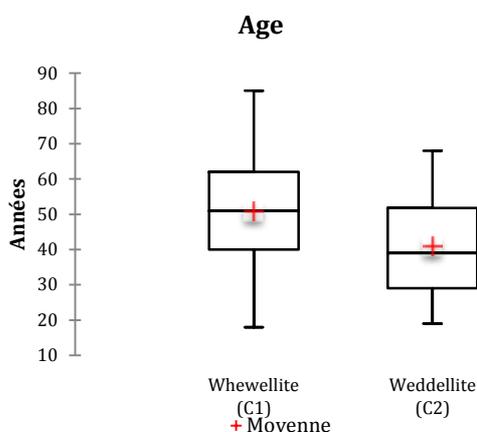


Figure 5 : Age des patients en fonction du groupe

Les patients présentant un calcul de weddellite étaient plus jeunes.

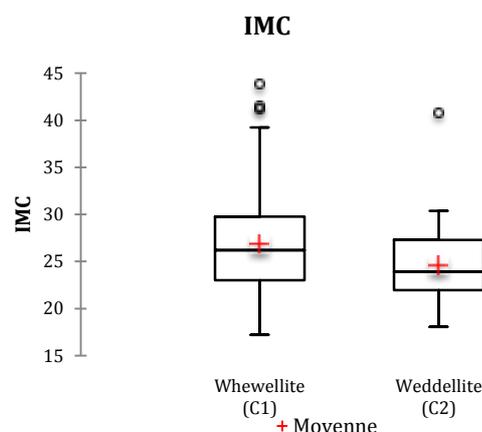


Figure 6 : IMC des patients en fonction du groupe

L'IMC des patients présentant un calcul de whewellite était significativement plus élevé.

Tableau VI : résultats de la prise de sang le matin à jeun

Variante	C1 (n=89)	C2 (n=34)	p
Cockroft— m ± DS	108,2(± 45,2)	107,7(± 28,9)	ns°
MDRD— m ± DS	91,4(± 25,1)	98,4(± 24,4)	ns°
Calcémie— m ± DS	2,35(± 0,12)	2,33(± 0,14)	ns°
Calcémie corrigée— m ± DS	2,37(± 0,11)	2,35(± 0,13)	ns°
Hypercalcémie— n (%)	2 (2,25)	1 (2,9)	ns*
Phosphorémie— m ± DS	1,07(± 0,19)	1(± 0,16)	0,037°
Glycémie— m ± DS	5,66(± 1,2)	5,31(± 0,6)	ns°
Uricémie— m ± DS	300,1(± 79,1)	296,2(± 82,1)	ns°
Protidémie— m ± DS	71,1(± 4,8)	70,5(± 4,8)	ns°

* test exact de Fischer, ° test de Mann-Whitney

Les variables du recueil urinaire de 24 h ont été comparées dans les deux groupes sans tenir compte de la qualité du recueil. Seules les valeurs en concentration (mmol/l ou $\mu\text{mol/l}$) ont été étudiées.

Tableau VII : recueil des urines de 24 heures

Variable	C1 (n=89)	C2 (n=34)	p
Calciurie concentration— m ± DS	3,76 ± 2,1	5,03 ± 2,2	0,003°
Hypercalciurie de concentration— n (%)	38 (42,7)	24 (70,6)	0,04*
Rapport calciurie/créatinurie— m ± DS	0,45 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,025°
Rapport calciurie/créatinurie > 0,36— n (%)	52 (58,4)	27 (79,4)	0,037*
Acide urique— m ± DS	2,37 ± 1,1	2,6 ± 1,2	ns°
Oxalurie— m ± DS	195,5 ± 104,6	223,4 ± 119,8	ns°
Hyperoxalurie de concentration— n (%)	8 (9)	5 (14)	ns*
Citrates— m ± DS	2,24 ± 2,9	2,14 ± 1,7	ns°
Hypocitraturie de concentration— n (%)	16 (18)	6 (17,6)	ns*
Rapport molaire calciurie/oxalurie— m ± DS	25,11 ± 30,1)	31,6 ± 38,7	ns°
Rapport citraturie/calciurie— m ± DS	0,850 ± 2,2)	0,47 ± 0,33	ns°

* test exact de Fischer, ° test de Mann-Whitney

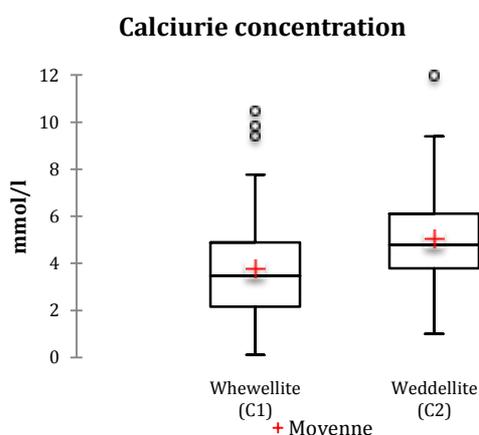


Figure 7 : calciurie de concentration en fonction du type de calcul

Les patients présentant un calcul de weddellite avaient une calciurie de concentration plus élevée.

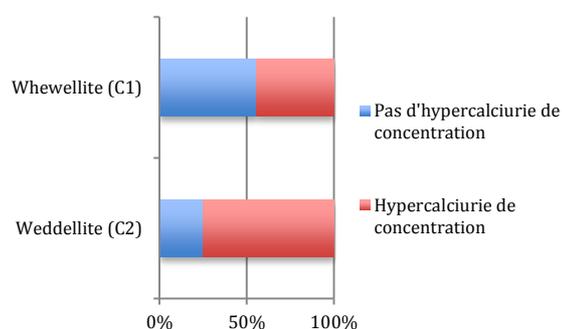


Figure 8 : pourcentage de patients hypercalciuriques en fonction des groupes

70,6 % des patients présentant un calcul de weddellite avaient une hypercalciurie.

Les excréats urinaires en débit ont été étudiés chez les patients ayant réalisé un recueil d'urines complet. Seuls 61 patients (49,6%) ont réalisé un recueil d'urines complet selon les valeurs de la créatininurie en fonction du poids et du sexe.

Tableau VIII : recueil urinaire des 24 heures complets permettant une évaluation des valeurs en débit

Variable	C1 (n=41)	C2 (n=20)	p
Volume— m ± DS	1,73 ± 0,7	1,6 ± 0,6	ns°
Diurèse insuffisante— n (%)	26 (63,4)	14 (70)	ns*
Natriurèse— m ± DS	165,5 ± 60,7	132,2 ± 47,8	ns°
Calciurie— m ± DS	5,65 ± 2,6	7,31 ± 4,4	ns°
Calciurie débit— m ± DS	0,08 ± 0,03	0,11 ± 0,08	0,037°
Hypercalciurie de débit— n (%)	10 (24,4)	9 (45)	ns*
Urée urinaire— m ± DS	380,2 ± 117,7	328,4 ± 107,4	ns°
Apports protéiques— m ± DS	1,09 ± 0,26	1,03 ± 0,25	ns°
Acide urique— m ± DS	3,53 ± 1	3,43 ± 1,2	ns°
Oxalurie— m ± DS	278,8 ± 97,5	303,3 ± 117,5	ns°
Hyperoxalurie de débit— n (%)	1 (2,4)	2 (10)	ns°
Citraturie— m ± DS	2,79 ± 1,5	2,76 ± 1,5	ns°
Hypocitraturie de débit— n (%)	7 (17,1)	5 (25)	ns*

* test exact de Fischer, ° test de Mann-Whitney

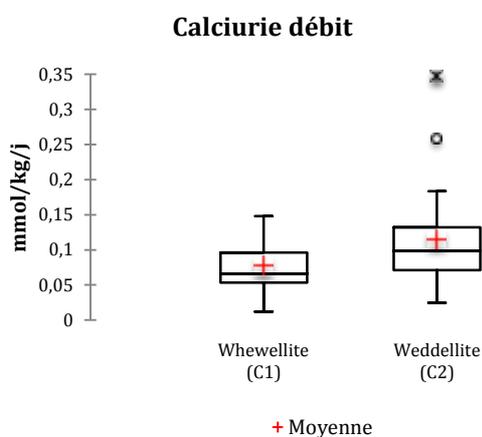


Figure 9 : calciurie de débit en fonction des groupes

Les patients présentant un calcul de weddellite avaient une excrétion urinaire de calcium plus importante.

Les paramètres des urines du réveil ont été comparés entre les deux groupes :

Tableau IX : recueil des urines du matin

Variable	C1 (n=88)	C2 (n=33)	p
Créatininurie— m ± DS	11,5 ± 5,3	13,5 ± 6,2	ns°
Calciurie— m ± DS	4,7 ± 3	6,3 ± 3,1	0,07°
Rapport calciurie/créatinurie— m ± DS	0,47 ± 0,3	0,55 ± 0,3	ns°
Densité— m ± DS	1020 ± 6,9	1021 ± 6,1	ns°

* test exact de Fischer, ° test de Mann-Whitney

3. Calcul de la concordance

3.1. Calciurie

Espèce cristalline	Pas d'hypercalciurie de concentration	Hypercalciurie de concentration
Whewellite (C1)	48	38
Weddellite (C2)	8	24

$\kappa = 0,238$ soit une concordance faible

Espèce cristalline	Rapport calciurie/créatininurie < 0,36	Rapport calciurie/créatininurie > 0,36
Whewellite (C1)	36	52
Weddellite (C2)	7	27

$\kappa = 0,145$ soit une concordance mauvaise

Espèce cristalline	Pas d'hypercalciurie de débit	Hypercalciurie de débit
Whewellite (C1)	30	10
Weddellite (C2)	11	9

$\kappa = 0,203$ soit une concordance faible

3.2. Oxalurie

Espèce cristalline	Pas d'hyperoxalurie de concentration	Hyperoxalurie de concentration
Weddellite (C2)	24	5
Whewellite (C1)	71	8

$\kappa = -0,041$ soit une concordance nulle

Espèce cristalline	Pas d'hyperoxalurie de débit	Hyperoxalurie de débit
Weddellite (C2)	18	2
Whewellite (C1)	37	1

$\kappa = -0,052$ soit une concordance nulle

4. Analyse en composantes principales

Quarante-quatre patients ont pu être étudiés compte tenu des valeurs manquantes du bilan métabolique.

La matrice de corrélation permet de visualiser les variables redondantes entre elles. Par exemple, le poids et l'IMC présentaient une corrélation positive forte ($r_p = 0,865 > 0,5$). Ces variables étaient donc redondantes.

Certaines variables sont cependant anti-corrélées : il existait une corrélation négative forte entre le volume uriné et l'uricurie de concentration ($r_p = -0,687 < -0,5$).

Les composantes principales ont été sélectionnées en fonction du pourcentage de variabilité, afin d'obtenir le maximum de variabilité dans chaque axe. Les axes ne sont pas corrélés entre eux.

Tableau X : variabilité des axes F1 et F2.

L'axe F1 et F2 représentaient 17 % de la variabilité.

La variabilité diminue à partir de F3.

	F1	F2	F3
Valeur propre	5,454	5,338	3,485
Variabilité (%)	17,592	17,219	11,243
% cumulé	17,592	34,811	46,054

Le tableau suivant décrit les corrélations entre les variables et les facteurs sélectionnés.

Tableau XI : corrélations entre les variables et les facteurs

Le poids, l'IMC et l'uricurie étaient fortement corrélés à l'axe F1.

Les excréments urinaires de calcium étaient fortement corrélés à l'axe F2.

Variabes	F1	F2
Poids	0,809	-0,240
Age	-0,334	-0,173
Taille	0,420	-0,026
IMC	0,697	-0,268
Cockroft	0,310	-0,214
MDRD	-0,055	0,023
Calcémie	0,123	0,288
Calcémie corrigée	0,123	0,202
Phosphorémie	-0,196	-0,603
Glycémie	0,382	0,120
Uricémie	0,345	0,120
Protidémie	0,053	0,238
Volume uriné	-0,412	-0,307
Natriurèse	0,424	-0,223
Calciurie par 24 h	0,042	0,797
Calciurie de concentration	0,356	0,806
Calciurie de débit	-0,267	0,785
Rapport calciurie / créatininurie	-0,375	0,776
Urée urinaire	0,680	0,217
Apports protéines	0,178	0,382
Uricurie de débit	0,629	-0,070
Uricurie de concentration	0,810	0,190
Oxalurie de débit	0,372	-0,322
Oxalurie de concentration	0,505	-0,143
Citraturie de débit	0,546	0,473
Citraturie de concentration	0,577	0,455
Rapport citraturie / calciurie	0,443	-0,341
Rapport molaire oxalo-calcique	-0,045	0,541
Créatininurie du réveil	0,214	0,059
Calciurie du réveil	-0,105	0,623
Rapport calciurie / créatininurie du réveil	-0,273	0,569

La corrélation entre les facteurs et les variables permet d'établir le cercle des corrélations (figure 10).

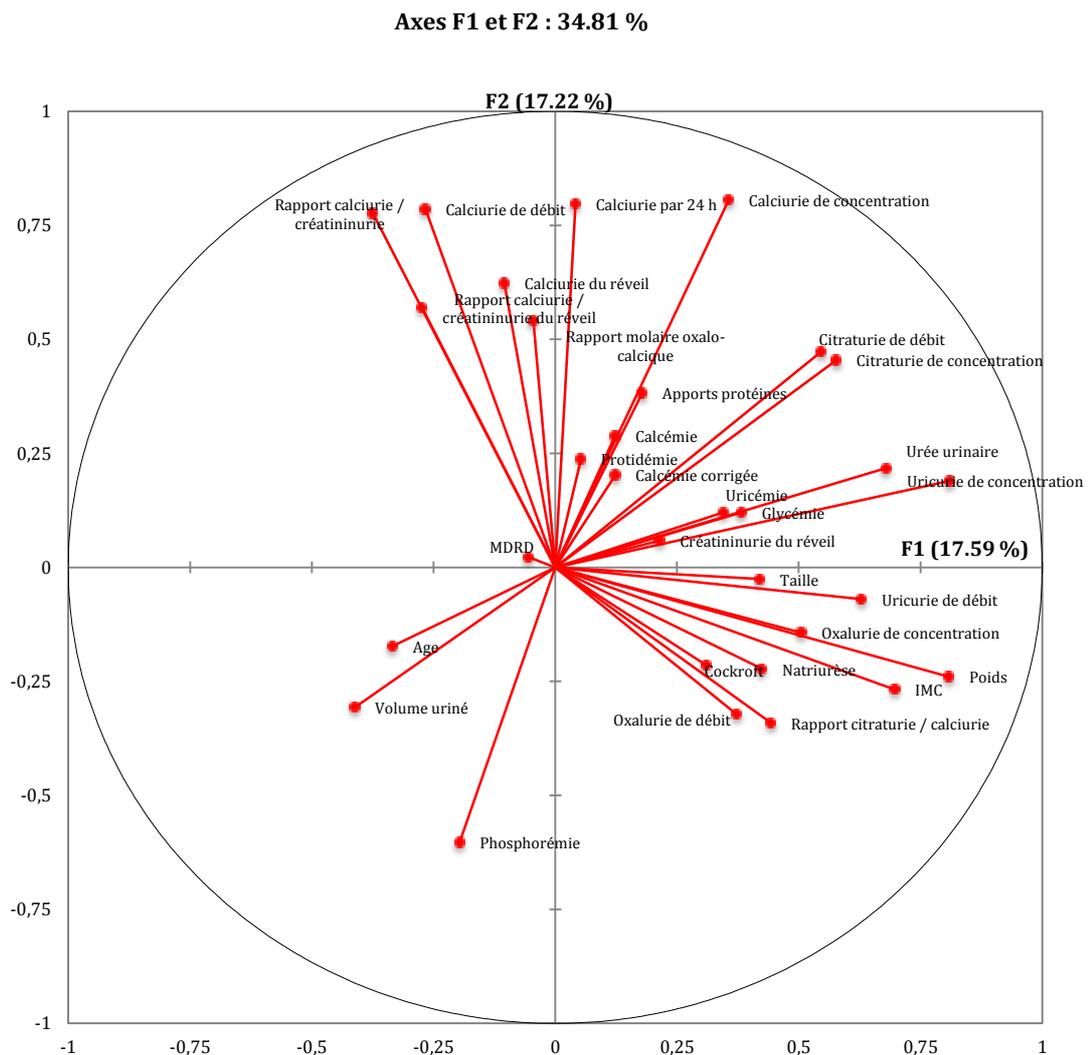


Figure 10 : cercle des corrélations selon les axes F1 et F2

L'axe F1 représente 17,59% de variabilité et F2 représente 17,22% de variabilité.

Les variables entrant dans la composition de l'axe F1 semblent plutôt d'ordre clinique et diététique (poids, taille, IMC, uricurie, natriurèse, urée urinaire...). De tous ces paramètres auto-corrélés, c'était le poids et l'uricurie qui sont les variables les plus informatives. Les variables entrant dans la composition de l'axe F2 semblent plutôt d'ordre métabolique (calciurie de débit et de concentration, dilution urinaire, phosphorémie). La variable la plus informative était la calciurie par 24 h.

5. Analyse factorielle discriminante

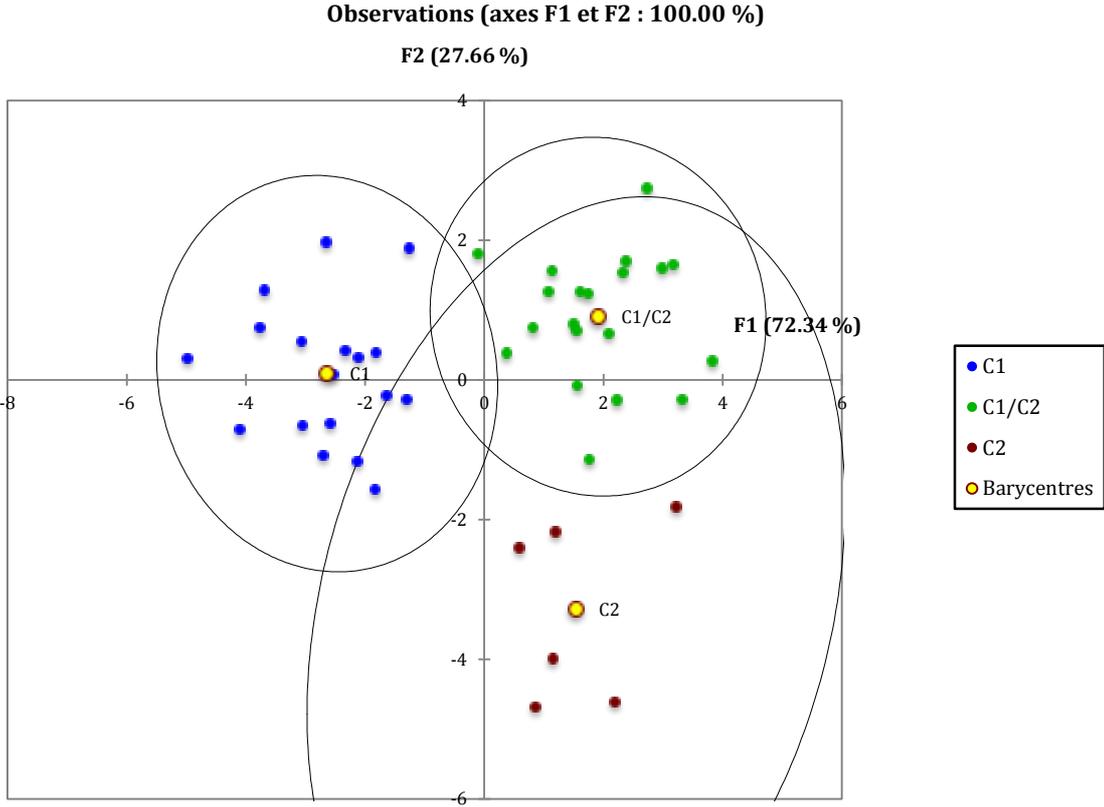


Figure 11 : représentation des observations par rapport aux axes factoriels discriminants

*L'axe F1 paraît bien discriminer les C1 d'une part et les C1/C2 ainsi que les C2 d'autre part.
L'axe F2 paraît isoler les C2.*

Le tableau suivant présente les valeurs propres des axes F1 et F2 ainsi que le pourcentage de variance correspondant.

Tableau XII : valeurs propres des axes

L'axe F1 valait 71,8% de variances. L'axe F2 valait 28,2% de variance.

	F1	F2
Valeur propre	5,177	1,980
Discrimination (%)	72,337	27,663
% cumulé	72,337	100,000

Les variables permettant d'établir les axes factoriels F1 et F2 ont été décrites dans un tableau de corrélation variables / facteurs.

Tableau XIII : tableau de corrélation variables facteurs.

L'axe F1 était corrélé avec l'excrétion urinaire de calcium et l'axe F2 était corrélé avec la calcémie

Variables	F1	F2
Poids	-0,204	-0,025
Age	0,037	0,113
Taille	0,144	-0,253
IMC	-0,314	0,091
Cockroft	-0,086	-0,042
MDRD	0,031	-0,091
Calcémie	0,056	0,399
Calcémie corrigée	0,117	0,480
Phosphorémie	-0,187	0,084
Glycémie	-0,154	0,067
Uricémie	-0,155	-0,184
Protidémie	-0,073	0,020
Volume uriné	-0,152	0,023
Natriurèse	-0,312	0,130
Calciurie par 24 h	0,399	-0,205
Calciurie de concentration	0,438	-0,016
Calciurie de débit	0,434	-0,184
Rapport calciurie / créatininurie	0,406	-0,146
Urée urinaire	-0,140	-0,014
Apports protéines	-0,060	0,017
Uricurie de débit	-0,005	0,050
Uricurie de concentration	0,136	0,019
Oxalurie de débit	0,055	-0,115
Oxalurie de concentration	0,164	-0,017
Citraturie de débit	0,369	-0,067
Citraturie de concentration	0,300	0,047
Rapport citraturie / calciurie	-0,102	-0,011
Rapport molaire oxalo-calcique	0,309	0,174
Créatininurie du réveil	0,149	-0,200
Calciurie du réveil	0,324	-0,106
Rapport calciurie / créatininurie du réveil	0,232	0,117

Discussion

1. Concordance

Cette étude n'a pas montré de concordance entre l'espèce cristalline et le bilan métabolique. En univarié, les concordances entre hypercalciurie et oxalate de calcium dihydraté d'une part, et d'autre part entre hyperoxalurie et oxalate de calcium monohydraté, n'apparaissaient pas.

1.1. Calciurie

Selon les valeurs du coefficient de kappa décrites précédemment, la concordance concernant la calciurie et les calculs calcium-dépendant était faible. En effet, le kappa de Cohen était compris entre 0,2 et 0,4 pour la calciurie de concentration et de débit, bien qu'il existait une part importante de patients présentant un calcul calcium dépendant (weddellite) dont le bilan biologique mettait en évidence une hypercalciurie (70,6%).

Aussi, si l'on considère la valeur de calciurie de 3,8 mmol/l habituellement admise[15], une part importante de patients présentant un calcul oxalo-dépendant (whewellite) a été mal classée : 42,7% de ces patients présentaient une hypercalciurie. Vingt-cinq patient (28,1%) avaient un calcul mixte dont le composant secondaire (2 à 40%) était de la carbapathite, de la brushite ou de la weddelitte. Ces éléments sont calcium-dépendant et peuvent donc être secondaires à une hypercalciurie. Treize patients (14,6%) présentaient quand même une hypercalciurie qui ne semblait pas avoir d'effet propre sur le calcul.

L'importance de l'hypercalciurie chez les patients présentant un calcul oxalo-dépendant explique en partie la faible valeur du coefficient de kappa.

1.2. Oxalurie

La concordance entre l'oxalurie et la formation d'un calcul urinaire oxalo-dépendant était négative (coefficient de kappa est inférieur à 0). Il n'a donc pas été montré de concordance entre l'hyperoxalurie et la formation d'un calcul de whewellite.

Ce taux de concordance négatif peut être expliqué par le nombre important de patients (79,8%) du premier groupe qui ne présentaient pas d'hyperoxalurie, et par l'importance de l'hyperoxalurie chez les patients du second groupe : 5 patients (14,7%) du second groupe avaient une hyperoxalurie de concentration et 2 patients (10%) avaient une hyperoxalurie de débit. L'hyperoxalurie de concentration observée chez ces patients semblait pouvoir être expliquée par une diurèse faible, inférieure à 1,5 l.

1.3. Critiques

Pak et al. ont étudié la corrélation entre composition du calcul urinaire et anomalies métaboliques. Il semble exister une corrélation forte surtout pour les calculs non calciques[3]. En effet, la cystine est associée à une cystinurie[16], l'acide urique est associé à une hyperuricémie et une hyper-acidité urinaire[17]. Cette corrélation n'est pas retrouvée pour les calculs oxalo-calciques.

La classification des calculs urinaires[18] permettant une orientation étiologique date de 1993 et fait référence en France[19]. Grases et al. ont proposé en 2002 une nouvelle classification[20], souhaitant simplifier la classification existante. Cette dernière ne fait plus référence à l'hyperoxalurie dans les calculs monohydratés, ce qui semble correspondre à cette série.

L'importance de l'oxalurie paraît donc discutable dans la formation du calcul de whewellite.

2. Population étudiée

La proportion de calculs oxalo-calciques dans notre série était importante, évaluée à 65,5 % des calculs étudiés. Cette proportion peut paraître légèrement en deçà des proportions connues en France évaluées à 71,8 % [1][21].

Le rapport entre whewellite (48,1 %) et weddellite (17,4 %) peut être comparé aux proportions connues issues des régions en France. Dans les Pays de la Loire cette proportion est évaluée à 46,6 % pour la whewellite et 23,4 % pour la Weddellite [1][21].

Cette différence peut s'expliquer d'une part par l'importance de l'association entre C1 et C2 dans un même calcul (28,2 %) et d'autre part, par le mode de recueil des

calculs. En effet, une majorité des calculs analysés au CHU de Nantes provenaient du service d'urologie (86,2 %) et étaient donc potentiellement issus d'une fragmentation (laser ou par onde de choc).

3. Echantillon de patients

Deux cent vingt-deux patients présentaient un calcul oxalo-calcique. Seuls 123 patients (55,4 %) ont réalisé un bilan métabolique et ont donc pu être inclus dans l'étude.

Ce taux correspond au taux de réalisation de bilan métabolique dans une population de patients lithiasiques (56,4 %) décrite lors d'un travail de thèse en 1997[22].

L'absence de bilan métabolique peut être expliquée de plusieurs manières : absence de consultation à distance de l'évacuation, absence de prescription, absence de réalisation du bilan métabolique prescrit.

Des problèmes de motivation et de réalisation du bilan métabolique ont déjà été décrits[23], bien que la réalisation de ce bilan soit simple et effectuée en externe.

3.1. Réalisation du bilan métabolique

Seulement 84 bilans métaboliques étaient complets malgré une ordonnance type (annexe 3). La majorité des analyses manquantes étaient la citraturie (18), la densité urinaire (15) et l'oxalurie (12).

L'oxalurie et la citraturie sont des analyses externalisées par les laboratoires de biologie médicale pouvant expliquer la difficulté quant à la réalisation de ce dosage. La densité urinaire, bien que simple à réaliser en routine grâce à une bandelette urinaire n'est cependant pas remboursée par la nomenclature. Sa réalisation au laboratoire peut donc être un frein.

3.2. Qualité du recueil urinaire

Seuls 61 patients (49,6%) ont réalisé un recueil d'urines jugé complet (mesuré sur la créatininurie des 24 heures). Cette évaluation est indispensable afin de juger les

excrétats urinaires en débit (par 24 heures). Cette valeur permet de donner une dimension métabolique alors que la mesure en concentration est importante sur le plan lithogène.

Malgré une ordonnance type (cf. annexe 3) expliquant le protocole de recueil urinaire, il semblait difficile d'obtenir un recueil d'urine fiable.

4. Différence entre les groupes

4.1. Différences cliniques

Les patients présentant un calcul de type C1 étaient légèrement plus âgés que les patients présentant un calcul C2. La différence entre les deux groupes était de presque 9 ans. L'analyse de la littérature permet de mettre en évidence une différence quant à la composition du calcul en fonction de l'âge. Le pic de fréquence de whewellite chez l'homme est entre 40 et 60 ans et entre 40 et 70 ans chez la femme. Le pic de fréquence de weddellite chez l'homme apparaît entre 20 et 40 ans, et plus tôt chez la femme entre 10 et 30 ans[24].

L'IMC des patients du premier groupe était plus élevé de façon significative (26,9 vs 24,6 : $p < 0,05$). On sait que le syndrome métabolique est associé à un risque plus important de calcul d'acide urique[25][26][27], vraisemblablement en raison d'une hyper-acidité urinaire. Pour les calculs oxalo-calciques, cette relation n'apparaît pas de façon claire dans la littérature[28][29] même si l'acidité urinaire est un facteur de cristallisation des oxaltes de calcium[30][31].

Dans cette série, il n'a pas été mis en évidence de lien entre l'oxalurie et le poids ($R^2 = 0,004$). Pourtant, il semble exister une excrétion d'oxalate augmentée chez les patients lithiasiques obèses[32][33][34], ce qui pourrait expliquer une fréquence plus élevée de calculs oxalo-dépendants en cas de surpoids.

4.2. Différences biologiques

4.2.1. Bilan phosphocalcique

Les deux groupes diffèrent sur le plan biologique par la phosphorémie. Cette dernière reste dans les valeurs normales. La différence bien que significative est négligeable (1 mmol/l vs 1,07 mmol/l). Une étude récente considère qu'une phosphorémie inférieure à 0,94 mmol/l (2,9 mg/dL) est un marqueur de risque de calcul récidivant ou de pathologie lithiasique sévère[35].

Seulement 3 patients présentaient une hypercalcémie, dont un patient avec une hyperparathyroïdie. Un autre patient présentait une hyperparathyroïdie prouvée sans hypercalcémie.

4.2.2. Calciurie

Les analyses statistiques mettaient en évidence une différence significative entre les deux groupes, en terme d'excrétion urinaire de calcium en concentration ($3,76 \pm 2,1$ vs $5,03 \pm 2,2$) et en débit ($0,08 \pm 0,03$ vs $0,11 \pm 0,08$) en faveur du second groupe.

L'hypercalciurie est retrouvée chez les patients lithiasiques dans 30% à 50%[7][36][37] des cas. Dans cette série, il existait une hypercalciurie de concentration chez 62 patients (50,4%) et une hypercalciurie de débit chez 19 patients (31,1%). Ces données sont en accord avec ce qui peut être trouvé dans la littérature.

Les causes diététiques d'hypercalciurie connues sont, outre les apports calciques élevés, une consommation excessive de sel[38] et de protéines animales[39]. Dans cette série, l'hypercalciurie de débit ne semblait pas aggravée par la consommation salée ni les apports protéiques. En effet, la natriurèse et l'uricurie n'étaient pas significativement différentes ($p = 0,9$ et $p = 0,052$) entre les patients hypercalciuriques et normocalciuriques.

Cela est d'autant plus important qu'il est prouvé qu'un régime alimentaire trop faible (< 800 mg/j) ou trop élevé (> 1200 mg/j) en calcium est source de récurrence

lithiasique. Une normalisation des apports sodés, en protéines animales et en calcium permet une protection contre la récurrence calculeuse plus importante qu'un régime pauvre en calcium[40].

Les causes d'hypercalciurie (cf. annexe 5) n'ont pas été étudiées dans cette population (indication théorique d'un test de charge calcique[41]). Il est donc difficile de faire la différence entre une hypercalciurie absorptive, ou rénale[42]. La cause résorptive est plus facilement éliminée en l'absence d'hypercalcémie.

La consommation calcique était rarement évaluée, mais aurait permis une première estimation.

4.2.3. Oxalurie

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes quant aux dosages d'oxalurie de concentration et de débit, mais l'oxalurie moyenne est plus importante chez les patients du second groupe que ceux du premier groupe ($303,3 \pm 117,5$ vs $278,8 \pm 97,5$).

Le rapport calcium/oxalate dans les urines est un indicateur de cristallisation oxalo-calcique. En effet, si le rapport molaire calcium/oxalate est inférieur à 5, les cristaux précipitent préférentiellement sous forme de whewellite. S'il est supérieur à 14 la précipitation se fait plutôt sous forme de weddellite[37]. Les patients du second groupe ont un rapport molaire calcium/oxalate compris entre 7 et 17, ce qui peut expliquer une cristallisation sous une forme dihydratée.

L'hyperoxalurie est retrouvée chez 8 à 30 % des patients lithiasiques[43][44][45]. Dans cette série, 13 patients (10,6%) présentaient une hyperoxalurie de concentration et 3 patients (4,9%) une hyperoxalurie de débit. Ces valeurs semblent en deçà de ce qui existe dans la littérature.

L'oxalurie est surtout dépendante d'une production endogène (oxydation hépatique du glycolate), elle peut quand même être affectée par les apports alimentaires[46]. Dans ces conditions, l'oxalurie est intermittente : le pic d'oxalurie est transitoire[47] après apport alimentaire d'oxalate et le dosage peut intervenir à distance du pic d'oxalurie.

Un apport limité en calcium peut en outre favoriser la captation d'oxalates libres du contenu intestinal par diminution de la formation de complexe oxalo-calcique dans le tractus digestif[37][33][46].

L'intérêt du dosage urinaire d'oxalurie semble donc limité, et par conséquent à réserver aux seules causes responsables d'hyperoxaluries, que sont les hyperoxaluries primaires ou les causes absorptives telles que l'hyperoxalurie entérique[48].

Enfin, les dosages d'oxalurie ont été externalisés à 2 laboratoires d'analyses médicales. Les échantillons urinaires doivent faire l'objet d'une préparation spécifique par acidification afin de dissoudre les cristaux d'oxalates de calcium[48]. L'absence d'acidification peut ainsi entraîner une sous estimation de la valeur de l'oxalurie. Ceci pourrait expliquer en partie les taux d'oxalurie faible chez les patients de cette étude.

5. Analyses multidimensionnelles (multivariées)

Alors que les analyses univariées ne montraient pas de concordance, les analyses multivariées semblent avoir montré des tendances qui relèvent de phénomènes multifactoriels.

5.1. Analyse en composantes principales

L'ACP est une méthode adaptée à l'analyse d'un nombre important de variables et d'observations. L'ACP s'applique donc bien à l'analyse des bilans métaboliques.

Le bilan métabolique étudie un nombre important de variables. Certaines de ces variables peuvent être corrélées, et donc redondantes[14].

Le premier axe (axe 1) de l'ACP permettait de mettre en évidence plusieurs variables corrélées, à savoir l'IMC (et le poids), l'uricurie qui est le reflet de la consommation en purines, et dans une moindre mesure la natriurèse et l'oxalurie. Il s'agit de facteurs nutritionnels, faisant plutôt partie d'un régime alimentaire riche. La phosphorémie, est associée au second axe de façon anti-corrélé.

En revanche, l'axe 2 correspondait plutôt à des paramètres métaboliques, tels que la calciurie de concentration, de débit ou du réveil.

Les variables semblaient donc se séparer, avec d'un côté les éléments d'ordre diététique et nutritionnel et de l'autre les éléments d'ordre métabolique.

Cette impression est renforcée par l'existence d'une corrélation positive faible entre la calciurie et les apports protéiques.

L'ACP permet de penser qu'une simple évaluation du poids et un dosage de l'uricurie permet l'exploration des composantes diététiques. La calciurie quant à elle est suffisante pour l'exploration des causes métaboliques.

5.2. Analyse factorielle discriminante

L'AFD est une méthode d'analyse des données sur le versant descriptif. Le but est de mettre en évidence les variables permettant de séparer au mieux les patients et de les classer en plusieurs groupes.

Les patients ont été classés en 3 groupes prenant en compte la composition secondaire du calcul afin d'affiner les groupes.

Les deux axes factoriels concernaient l'excrétion urinaire de calcium pour l'axe F1 de façon positive et, la natriurèse, l'uricurie et les apports protéiques de façon négative. Il existe donc une opposition entre la calciurie et les facteurs diététiques.

Grâce à l'AFD, les patients semblaient bien séparés selon les paramètres métaboliques et diététiques en fonction de leur calcul. Les facteurs diététiques (natriurèse, uricurie et apports protéiques) permettent de séparer les patients présentant un calcul de whewellite de ceux présentant des calculs mixtes et de weddellite. Les calculs de whewellite semblaient donc probablement d'origine diététique.

L'axe F2, dépendant en particulier de la calcémie discriminait les patients présentant un calcul mixte et ceux présentant un calcul de weddellite.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'explication. Il serait intéressant d'étudier le bilan phosphocalcique et le statut en vitamine D de ces patients à la recherche d'une différence permettant d'expliquer cet axe.

Les patients présentant un calcul de whewellite avaient donc un profil plutôt diététique. Les patients présentant un calcul de weddellite avaient quant à eux un profil plutôt métabolique, avec en particulier une hypercalciurie.

5.3. Biais des analyses multivariées

Les analyses multivariées permettent de décrire des tendances. Elles présentent cependant plusieurs biais, rendant les conclusions peu fiables étant donné le faible nombre d'observations. Ces analyses sont adaptées aux grands phénomènes d'ensemble (études socio-économiques par exemple), mais pourraient plus être efficaces, dans ce contexte, avec un nombre d'observations plus important.

Concernant l'ACP, le pourcentage de variabilité des axes habituellement étudié est de 20%. Dans cette étude, la variabilité n'est que de 17% par axe. La fiabilité des conclusions est donc limitée.

6. Critiques

Certains éléments propres à la construction de l'étude et à la pathologie étudiée peuvent introduire des biais.

6.1. Composition des groupes

La répartition des patients entre les groupes est faite sur la base de la composition majoritaire des calculs. Il existe cependant un nombre important de patients dont le calcul présente une composition mixte. Seulement 35 patients ayant réalisé un bilan métabolique ont un calcul pur, tous de whewellite.

Une analyse identique avec des calculs purs permettrait d'éviter ce biais mais demanderait une durée d'étude plus longue.

6.2. Fragmentation

La majorité des calculs issus de cette série sont issus d'une fragmentation. Certains calculs requièrent plusieurs traitements urologiques. L'analyse morpho-constitutionnelle correspond parfois à une seule partie d'un calcul mixte, mais la méthode d'analyse permet en général de repérer les différents constituants du calcul ainsi que leurs quantités[19].

6.3. Age du calcul et conversion cristalline

Certains calculs sont fabriqués lentement, avec une croissance cristalline pouvant s'étaler sur plusieurs semaines ou mois. Les erreurs diététiques ou les anomalies métaboliques ont pu être corrigées, le calcul n'étant que le reflet d'un problème passé.

Certaines formes cristallines ne sont pas stables. C'est le cas de la weddellite qui peut, lorsque la cause principale de cristallisation a été corrigée, se transformer en whewellite sous l'effet de la conversion cristalline[49]. Il s'agit cependant d'un phénomène lent évoluant sur plusieurs années, si le facteur principal de cristallisation a disparu.

6.4. pH urinaire

Aucune analyse du pH urinaire n'a été réalisée en routine. Une bandelette urinaire était parfois réalisée en consultation, en particulier en cas de calcul d'acide urique, le pH urinaire influençant de façon importante la formation des cristaux d'acide urique.

7. Evolution

7.1. Modification du bilan

Compte tenu des résultats de cette étude, le dosage de routine de l'oxalate urinaire et du citrate urinaire ne semble pas indiqué. La prévalence des anomalies est faible, le rendement de ces analyses semble médiocre, leur coût est important (B30) représentant presque un tiers du coût total du bilan.

7.2. Place de l'enquête diététique

En l'absence de pathologie métabolique, l'enquête diététique permettrait de dépister certaines erreurs alimentaires (consommation calcique faible ou trop élevée, consommation oxalique...) et devrait faire partir de l'évaluation systématique du patient lithiasique.

L'enquête diététique associée au bilan métabolique permet de détecter 97 % d'anomalies responsables de la récurrence des calculs urinaires[50].

Conclusion

Cette étude a confirmé le caractère plutôt calcium-dépendant des calculs de weddellite, mais pas l'oxalo-dépendance des calculs de whewellite.

La concordance entre l'espèce cristalline et le bilan métabolique était faible, seulement présente pour les calculs calcium-dépendant.

Les analyses multi-variées suggèrent que les calculs de weddellite dépendraient plutôt de facteurs métaboliques, en particulier de la calciurie, et que les calculs de whewellite dépendraient plutôt de facteurs diététiques. Elles suggèrent aussi que les paramètres du bilan métabolique pourraient se limiter à la calcémie, la calciurie, l'uricémie et l'uricurie.

Dans cette étude, le bilan métabolique est trop souvent mis en défaut pour expliquer l'espèce cristalline. On peut penser que l'analyse du calcul par SPIR, donc la connaissance de l'espèce cristalline, demeure la base de l'enquête étiologique.

En pratique clinique, devant un calcul de weddellite majoritaire, le bilan métabolique est recommandé, à la recherche d'une hypercalciurie. En cas de calcul de whewellite, c'est l'enquête diététique qui paraît essentielle.

Annexes

Annexe 1

Type morphologique	Composition usuelle
Ia	Whewellite (C1)
Ib	Whewellite
Ic	Whewellite
Id	Whewellite
IIa	Weddellite (C2)
IIb	C2+C1
IIc	Weddellite
IIIa	Acide urique anhydre (AU0)
IIIb	Acide urique dihydraté et/ou AU0
IIIc	Urates divers Urate acide d'ammonium
IIId	Urate acide d'ammonium
IVa	Carbapatite (CA), whitlockite (\pm oxaltes)
IVa	Carbapatite + struvite (PAM)
IVa2	Carbapatite
IVb	Carbapatite \pm struvite
IVc	Struvite
IVd	Brushite
Va	Cystine
Vb	Cystine + traces CA
VIa	Protéines
VIb	Protéines + composé métabolique ou iatrogène Protéines + CA (\pm PAM)
VIc	Protéines + C1

Classification morpho-constitutionnelle des calculs urinaires

D'après Daudon M, Doré B. Cristallographie des calculs urinaires : Aspects néphrologiques et urologiques. Encycl Méd Chir, Néphrologie – Urologie. 1999.

Annexe 2

Association morphologique	Composition	Principales causes du calcul
Ia + IIa	Whewellite + weddellite	Hyperoxalurie intermittente + hypercalciurie intermittente
Ia + IIa + Iva	Whewellite + weddellite + carbapatite	Hyperoxalurie intermittente + hypercalciurie, maladie de Cacchi-Ricci + hypercalciurie
IIa + Iva	weddellite + carbapatite	Hypercalciurie, hyperparathyroïdie
Ia + IIIb	Whewellite + acide uriques	Hyperuricémie/ hyperuriciurie + Hyperoxalurie intermittente
Ia + IVa	Whewellite + carbapatite	Maladie de Cacchi-Ricci, Hyperoxalurie intermittente + infection urinaire

Principales associations morphologiques

D'après Daudon M, Doré B. Cristallographie des calculs urinaires : Aspects néphrologiques et urologiques. Encycl Méd Chir, Néphrologie – Urologie. 1999.

Annexe 3

ORDONNANCE

Pour

date :

Pratiquer dans 3 mois, le bilan suivant :

1. **Prise de sang à jeun** (en rapportant les deux recueils d'urines dans le laboratoire le plus proche de chez vous) pour :
 - a. Créatinine, Ionogramme (Na, K, Cl, Bicarbonates), Calcémie, Phosphorémie, Acide urique, Protéines totales, glycémie
2. **Recueil des urines de 24 heures** (de 20 heures à 20 heures le lendemain, bocal N°1) pour :
 - a. Volume uriné
 - b. Créatinine, Urée, Na
 - c. Calcium, acide urique, oxalates, citrates
 - d. Rapport calcium sur créatinine

- Résultats exprimés en mmol/L ou $\mu\text{mol/L}$ et par 24 heures

- Noter le poids et la taille
3. **Recueil des urines du lendemain matin au réveil, à jeun** (bocal N°2)
 - a. Densité
 - b. Calciurie et créatininurie de l'échantillon en concentration
 - c. Rapport calcium sur créatinine de l'échantillon

Procédure de recueil des urines : pas de régime particulier, alimentation habituelle, de préférence un week-end.

a) **Les urines de 24 heures** (bocal N°1, fourni par le laboratoire)

Le samedi à 20 heures : vider la vessie aux toilettes avant de dîner (ces urines sont à jeter).

Ensuite, recueillir **toutes les urines** dans ce bocal. La conservation de fera au frais, dans les WC, pas au réfrigérateur.

Le dimanche à 20 heures : vider la vessie dans le bocal N°1 avant de dîner.

Jeter ensuite les urines du coucher et de la nuit.

b) **Les urines du (lundi) matin** (bocal N°2, fourni par le laboratoire) sont constituées de la première miction du lendemain, au lever, à jeun.

Annexe 4

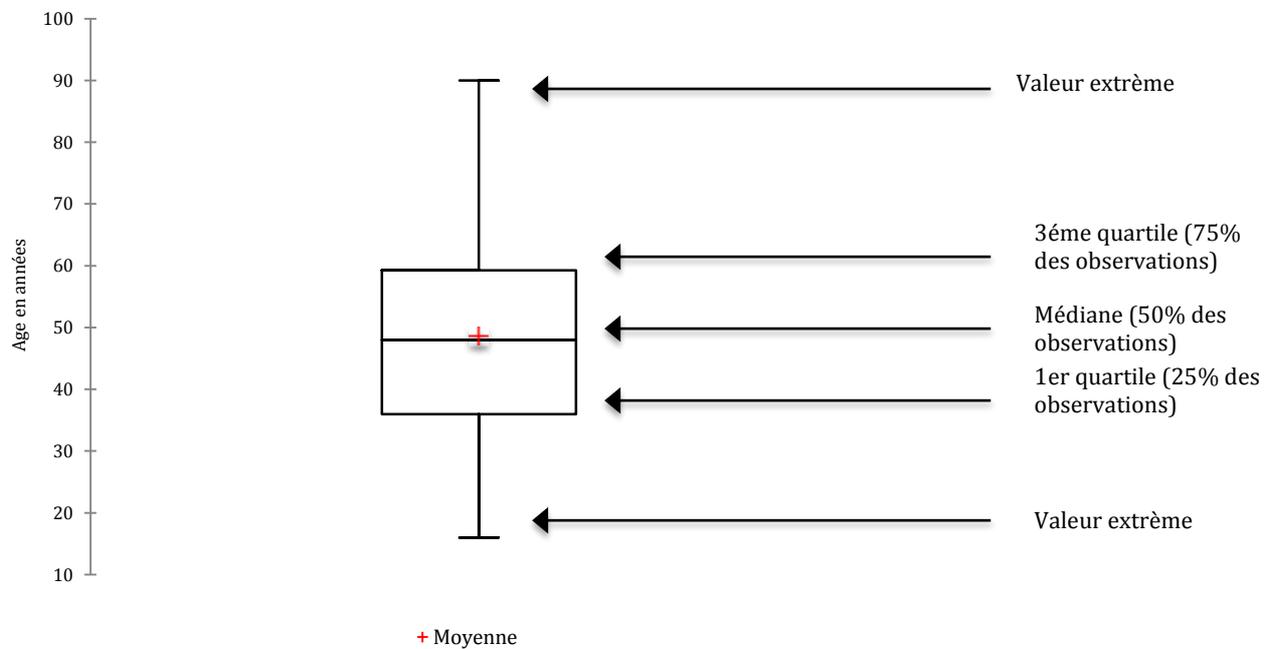
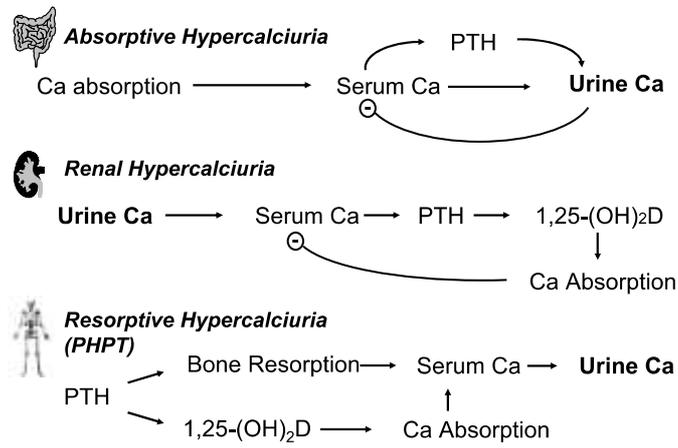


Figure 2 : Boite à moustaches représentant l'âge des patient en années

On retrouve les 1er et 3ème quartiles correspondant respectivement à 25% et 75% de la population. La médiane correspond à la moitié des patients. Selon cette distribution la moyenne et la médiane sont confondues.

Annexe 5



Causes d'hypercalciuries

d'après Pak, Charles Y C, Medical stone management: 35 years of advances, The Journal of urology, Sep 2008

Références bibliographiques

- [1] Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Epidemiology of urolithiasis. *Progrès En Urol* 2008;18:802–14.
- [2] Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *The Lancet* 2006;367:333–44.
- [3] Pak CY., Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115:26–32.
- [4] Pak CY, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology* 1997;50:504–7.
- [5] Daudon M, Réveillaud RJ. [Whewellite and weddellite: toward a different etiopathogenesis. The significance of morphological typing of calculi]. *Néphrologie* 1984;5:195–201.
- [6] Asplin JR, Lingeman J, Kahnoski R, Mardis H, Parks JH, Coe FL. Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones. *J Urol* 1998;159:664–8.
- [7] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Bilan métabolique d'un patient lithiasique. Le rôle de l'urologue. *Progrès En Urol* 2008;18:849–56.
- [8] Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarika A, Skolarikos A, Straub M, et al. Urolithiasis. *EAU Guid Off* 2013;EAU Guidelines, edition presented at the 28th EAU Annual Congress.
- [9] Table nationale du codage de biologie 2013.
- [10] Fournier A, Achard JM. Validation du recueil des urines de 24 heures par l'estimation de la créatininurie des 24 heures d'après la formule de Cockcroft et Gault. *Néphrologie* 2000;21:27–8.
- [11] Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20:37–46.
- [12] Bouvenot G, Vray M. *Essais Cliniques Theorie, Pratique Et Critique*. Médecin - Sciences, Flammarion. 1995.
- [13] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.
- [14] Saporta G. *Probabilités, analyse des données et statistique*. Paris: Editions Technip; 2006.

- [15] [Metabolic assessment of urinary lithiasis in routine practice. Common task of nephrologists and urologists of the Lithiasis Committee of the French Association of Urology]. *Progrès En Urol* 1996;6:955–62.
- [16] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Progrès En Urol* 2008;18:832–6.
- [17] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C, Daudon M, Haymann J-P. [Metabolic syndrome and urolithiasis. A new concept for the urologist]. *Progrès En Urol J Assoc Française Urol Société Française Urol* 2008;18:828–31.
- [18] Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993;7:1081–1104; discussion 1104–1106.
- [19] Daudon M. Pourquoi et comment analyser un calcul urinaire ? *Progrès FMC* 2007;17:2–6.
- [20] Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 2002;322:29–36.
- [21] Daudon M, Panteix G, Sagnol I, Petit I. Caractéristiques épidémiologiques régionales de la lithiase urinaire en France. *Feuill Biol n.d.*;48:45–51.
- [22] Prunet D. Résultat du bilan métabolique de première intention chez des lithiasiques en urologie. 1997.
- [23] Glémain P, Prunet D. Recherche de facteurs lithogènes par le bilan biologique simplifié de première intention chez le lithiasique, en urologie. *Progrès En Urol* 2006;16:542–5.
- [24] Daudon M, Doré J-C, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;32.
- [25] Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013;20:208–13.
- [26] Ahmed MH, Ahmed HT, Khalil AA. Renal stone disease and obesity: what is important for urologists and nephrologists? *Ren Fail* 2012;34:1348–54.
- [27] Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34:193–9.

- [28] Kadlec AO, Greco K, Fridirici ZC, Hart ST, Velloso T, Turk TM. Metabolic syndrome and urinary stone composition: what factors matter most? *Urology* 2012;80:805–10.
- [29] Wrobel BM, Schubert G, Hörmann M, Strohmaier WL. Overweight and Obesity: Risk Factors in Calcium Oxalate Stone Disease? *Adv Urol* 2012;2012:1–4.
- [30] Hassani MA, Hennequin C, Lacour B, Daudon M. Citraturie et cristallurie de weddellite. *Progrès En Urol* 2005;15:650–5.
- [31] Zerifi R, Bahlous A, Marakchi O, Daudon M, Bartagi Z, Abdelmoula J. Syndrome métabolique: physiopathologie et impact sur la lithogénèse. vol. 66, 2008, p. 9–17.
- [32] Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000;55:825–30.
- [33] Lemann J Jr, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996;49:200–8.
- [34] Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2006;48:905–15.
- [35] Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Muñoz T, Poyatos-Andujar A, Palæo-Yago F, Zuluaga-Gomez A. Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urology* 2012;79:48–54.
- [36] Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998;351:1797–801.
- [37] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale: diagnostic et traitement. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999.
- [38] Cirillo M, Ciacci C, Laurénzi M, Mellone M, Mazzacca G, De Santo NG. Salt intake, urinary sodium, and hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:265–8.
- [39] Jungers P, Daudon M, Hennequin C, Lacour B. [Correlation between protein and sodium intake and calciuria in calcium lithiasis]. *Nephrologie* 1993;14:287–90.
- [40] 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. *N Engl J Med* 2002;346:77–84.
- [41] Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975;292:497–500.
- [42] Pak CYC. Medical stone management: 35 years of advances. *J Urol* 2008;180:813–9.

- [43] Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, Sonnekus MI, Margolius LP. Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: dietary and other risk factors. *Br J Urol* 1991;68:454–8.
- [44] Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995;98:50–9.
- [45] Baggio B, Gambaro G, Favaro S, Borsatti A. Prevalence of hyperoxaluria in idiopathic calcium oxalate kidney stone disease. *Nephron* 1983;35:11–4.
- [46] Massey LK, Roman-Smith H, Sutton RA. Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc* 1993;93:901–6.
- [47] Balcke P, Zazgornik J, Sunder-Plassmann G, Kiss A, Hauser AC, Gremmel F, et al. Transient hyperoxaluria after ingestion of chocolate as a high risk factor for calcium oxalate calculi. *Nephron* 1989;51:32–4.
- [48] Daudon M. Oxalate. *Encycl Méd Chir* 2007;Biologie médicale.
- [49] Daudon M, Jungers P, Traxer O. *Lithiase urinaire*, 2e édition. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 2012.
- [50] Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol* 2003;13:229–33.

NOM : MULLER

PRENOM : Guillaume

Titre de Thèse :

Lithiase urinaire oxalo-calcique : recherche d'une concordance entre bilan métabolique et espèce cristalline

RESUME

Objectifs : Evaluer la concordance entre l'analyse SPIR du calcul, donc l'espèce cristalline, et le bilan métabolique du patient.

Materiel et méthodes : Tous les patients adultes, qui entre avril 2010 et janvier 2012, ont eu une analyse d'un calcul d'oxalate de calcium et un bilan métabolique de première intention ont été inclus.

Résultats : La concordance entre weddellite et calciurie était faible. La concordance entre whewellite et oxalurie était nulle. Les analyses multivariées suggèrent que les calculs de weddellite seraient plutôt métaboliques. Les calculs de whewellite seraient plutôt diététiques.

Conclusion : Comme le bilan métabolique paraît peu informatif, on peut penser que c'est la connaissance de l'espèce cristalline, qui apportera le plus de renseignements. Les paramètres du bilan métabolique pourraient se limiter à la calcémie, la calciurie, l'uricémie et l'uricurie.

MOTS-CLES

Lithiase urinaire, spectro-photométrie infrarouge, oxalate de calcium, wheddellite, whewellite, hypercalciurie, syndrome métabolique