

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**INTÉRÊT DE LA CRISTALLURIE  
ET DU BILAN BIOLOGIQUE DE PREMIÈRE INTENTION  
DANS LE TRAJET DE SOIN DES PATIENTS LITHIASIQUES**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur Tazi El Pardya Nada**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : NÉPHROLOGIE**

**Sous la direction de :  
Professeur Tarik Sqalli Houssaini  
Professeur Arrayhani Mohamed**

**Session Mai 2014**

*A mes maîtres,*

*Messieurs les Professeurs :*

*Pr Tarik Sqalli Houssaini ET Pr Arrayhani Mohamed*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous vos directions, et nous avons trouvé auprès de vous les conseillers et les guides qui nous ont reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, chers Maîtres, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*A tous nos enseignants :*

*Pour tous nos enseignants à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer notre chemin, nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en nous ;*

*C'est ainsi que je vous invite aimablement à travers la lecture de mon mémoire à suivre les différents objectifs fixés et les moyens investis pour les concrétiser.*

*Et c'est pourquoi nous vous resterons, chers maîtres, à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours dévoués.*

# PLAN

Introduction .....	6
Rappels.....	8
I- Historique .....	9
II- La lithogénèse .....	10
A- Les étapes de la lithogénèse .....	11
B- Inhibiteurs de la lithogénèse .....	19
C- Rôle du pH urinaire .....	24
D- Les anomalies morfo-anatomiques des voies urinaires .....	25
E- La lithogénèse papillaire .....	25
F- Facteurs nutritionnels .....	27
G- Syndrome métabolique et lithiase urinaire .....	27
H- Maladie génétique et lithiase urinaire .....	28
III. Exploration de la maladie lithiasique urinaire.....	29
A- Manifestations cliniques .....	29
B- Radiologie .....	29
C- Biologie .....	29
D- Analyse morfo-constitutionnelle .....	30
E- Cristallurie .....	33
Matériel et méthodes .....	36
1- Type d'étude .....	37
2- Objectifs .....	37
3- Population d'étude .....	37
4- Recueil des données .....	38
5- Modalités d'étude.....	38
6- Définitions et appareillages .....	43

7- Analyse statistique .....	47
RESULTATS .....	48
I- Considérations générales .....	49
1- Age et sexe .....	49
2- Origine .....	50
3- Mutualité .....	50
II- Données cliniques .....	51
III- Données biologiques .....	54
1- Bilan biologique de première intention .....	54
2- Spectrophotométrie infra rouge .....	55
3- Cristallurie .....	59
IV- Facteurs de risque d'activité lithiasique .....	62
Discussion.....	65
Conclusion .....	78

# ABREVIATIONS

2,8 DHA	: 2,8 dihydroxyadénine.
AGT	: l'alanine glyoxylate aminotransférase
ARPT	: adénine phosphoribosyl-transférase
ASP	: Abdomen Sans Préparation
ATCD	: Antécédent
AUO	: acide urique anhydre.
AUSP	: arbre urinaire sans préparation.
Br	: brushite.
BU	: bandelette urinaire
CA	: carbapatite.
CaCO <sub>3</sub>	: carbonate de calcium
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
cp	: comprimé
CRISTAL	: centre de recherche et d'informations scientifiques et techniques appliquées aux lithiases.
CURI	: Centre Universitaire Régional d'Interface
DHA	: dihydroxyadénine
E. coli	: Escherichia coli
ECBU	: étude cyto bactériologique des urines
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines.
FMPF	: Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
HDL-C	: High-Density Lipoprotein Cholesterol
HGPRT	: hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase
HOP1	: hyperoxalurie primitives type 1
HOP2	: hyperoxalurie primitives type 2
IMC	: indice de masse corporelle.
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IRTF	: spectrophotomètres infrarouge à transformée de Fourier
K. p	: Klebsiella pneumoniae
KBr	: bromure de potassium
kps	: produit de solubilité
LCAM	: Laboratoire Central d'Analyses Médicales
LEC	: lithotripsie extracorporelle.
NCEP ATP	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NLPC : néphrolithotomie percutanée.  
OC : oxalate de calcium.  
OxCa : oxalate de calcium ;  
PACC : phosphate amorphe de calcium carbonaté.  
PAM : phosphate ammoniaco magnésien (struvite).  
PAM : phosphate ammoniaco-magnésien  
PCa : phosphate de calcium  
PF : produit de formation  
PTH : parathormone intacte  
PTH : parathormone.  
PVC : polychlorure de vinyle.  
RAU : rétention aigue d'urines.  
TDM : tomodensitométrie.  
TDM AP : Tomodensitométrie Abdomino-Pelvienne  
THP : la protéine de Tamm-Horsfall  
UH : unité Hounsfield  
UIV : Urographie IntraVeineuse  
UIV : urographie intraveineuse.  
UrAm : urate d'ammonium.  
Wd : weddellite.  
Wh : whewellite.  
Wk : whitlockite.

# INTRODUCTION

Le terme de lithiase urinaire désigne la maladie caractérisée par la formation et/ou la présence de calcul(s) dans les reins ou les voies urinaires (1), le calcul étant une agglomération de cristaux liés par une matrice organique (2). Il s'agit d'une pathologie fréquente qui touche entre 4 et 20% de la population selon les pays (3). Elle est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant (4). Le calcul est un produit pathologique dont le caractère récidivant et l'évolution péjorative silencieuse de la fonction rénale doivent inciter à le soumettre à une enquête étiologique basée sur un bilan biologique orienté, l'analyse morpho constitutionnelle du calcul et la spectrophotométrie infrarouge (4, 5, 6, 7).

Les objectifs de ce travail sont :

- Tracer un trajet de soins des patients lithiasiques.
- Rechercher la fréquence des facteurs de risque de survenue de lithiases pour guider la prévention selon les résultats du bilan biologique de première intention et la cristallurie.
- Rechercher les facteurs de risque d'activité lithiasique.

# RAPPELS

## I- HISTORIQUE :

La maladie lithiasique, dite « maladie de pierre », vient du mot grec « lithos » qui signifie pierre, le mot calcul quant à lui vient du latin « calculus » qui représentait de petits cailloux utilisés comme monnaie d'échange lors de transactions marchandes (8, 9, 10, 11,12).

Il s'agit d'une affection ancienne puisque le premier calcul vésical connu remonte aux environs de 4800 ans avant Jésus-Christ, et a été découvert dans les restes d'une momie en haute Egypte (13).

Dès la fin du XVIIIème siècle, l'oxalate de calcium a été identifié, mais n'apparaît pas comme un constituant majeur à cette époque où l'acide urique et les phosphates calciques et magnésiens prédominaient dans les calculs (13).

Au XIXème siècle, comme dans les pays non industrialisés du XXème, la lithiase des populations de faible niveau socio économique est fréquente et affecte surtout le jeune garçon (14, 15). Ces calculs sont surtout de localisation vésicale et leur composition traduit à la fois une hygiène précaire et une alimentation essentiellement à base de céréales et de végétaux, souvent carencée en phosphore et en protéines animales, et se caractérise par la prépondérance de l'urate d'ammonium et des phosphates calciques et magnésiens (13, 15).

A l'inverse, la lithiase des populations de niveau socio économique élevé, évoluant dans de meilleures conditions sanitaires et bénéficiant d'un régime alimentaire plus diversifié, affecte essentiellement l'adulte, se localise surtout au niveau du rein, et l'oxalate de calcium en est souvent le constituant majoritaire (13).

A la fin du XXème siècle, même dans les pays en voie de développement, la lithiase urinaire est devenue, majoritaire en oxalate de calcium de localisation rénale (15).

Actuellement, la fréquence de la lithiase rénale continue d'augmenter, son évolution se poursuit à travers le monde et se fait dans le sens d'une prépondérance de l'oxalate de calcium de plus en plus marquée (14).

Cette pathologie s'affirme de plus en plus comme un marqueur socio économique révélateur de nos conditions de vie et de nos habitudes alimentaires.

## II- La lithogénèse

Le terme de la lithogénèse désigne l'ensemble des processus qui aboutissent à la formation d'un calcul dans les voies urinaires. Dans la plupart des cas, un calcul se compose d'un agglomérat de cristaux liés par une matrice organique (16). On peut distinguer deux grandes étapes dans la lithogénèse: la cristallogénèse et la calculogénèse (17).

La cristallogénèse correspondent à la formation de cristaux à partir de substances initialement dissoutes dans les urines et ne constitue pas en soi un processus pathologique (19).

La calculogénèse proprement dite se définit généralement par la rétention et la croissance des cristaux et agrégats cristallins à un niveau quelconque de l'appareil urinaire (17). Toutefois, il existe des pathologies lithiasiques révélées par la simple nature des cristaux (20). C'est le cas, par exemple des infections des voies urinaires, par des microorganismes uréasiques, révélées ou attestées par la présence de la struvite, espèce cristalline absente des urines normales (2).

La lithogénèse se traduit par une cascade d'évènements qui se déroulent rarement de manière continue, mais au contraire, de façon intermittente, au gré de la variation d'amplitude des anomalies biochimiques urinaires impliquée dans le processus lithogène (17).

## A- Les étapes de la lithogénèse

Le processus de la lithogénèse peut être décomposé en sept étapes qui se succèdent ou s'entremêlent au cours de la formation d'un calcul. Ces étapes sont les suivantes : (figure1)

- La sursaturation des urines.
- La germination cristalline.
- La croissance des cristaux.
- L'agrégation des cristaux.
- L'agglomération cristalline.
- La rétention des particules cristallisées.
- La croissance du calcul.

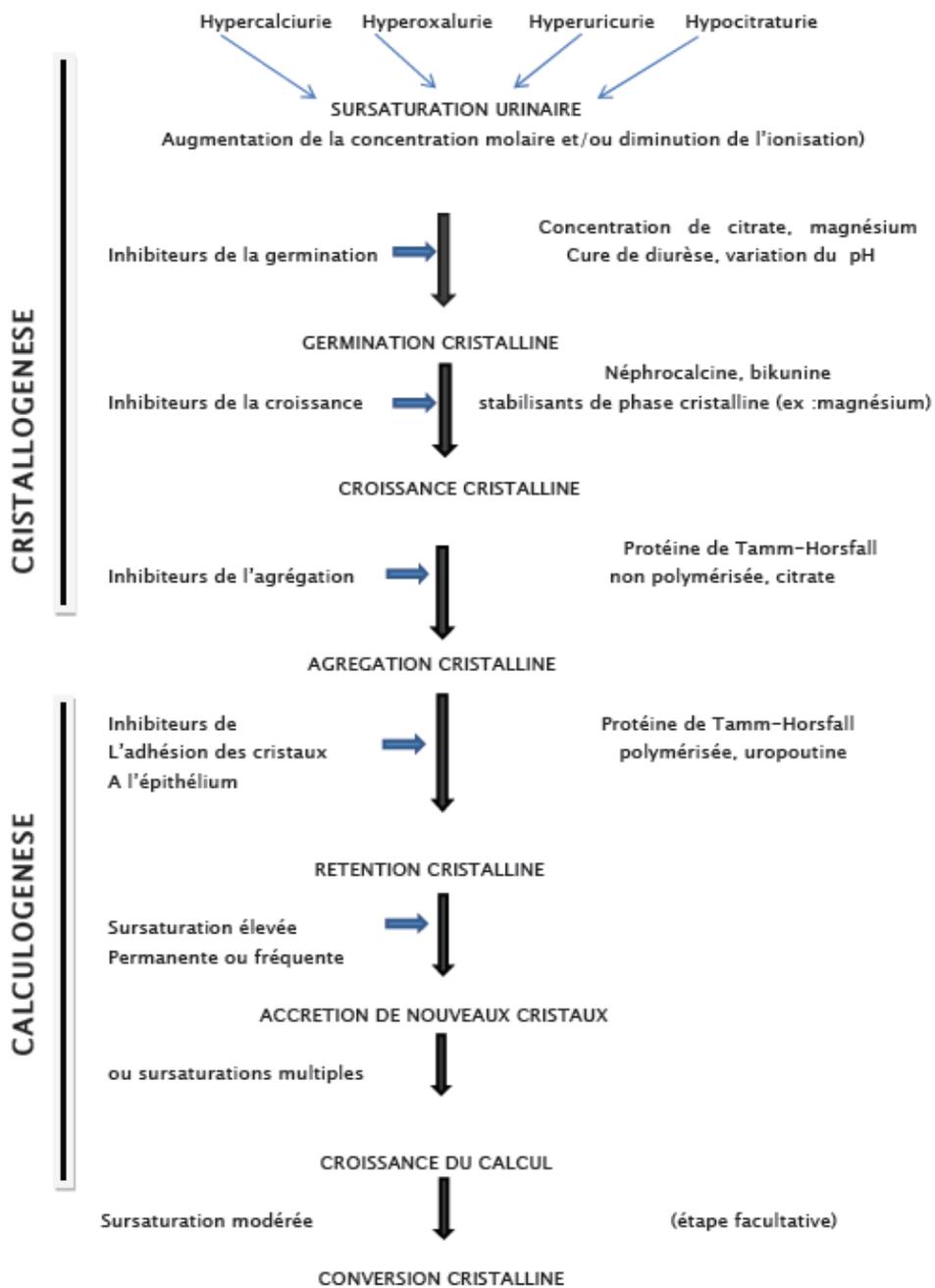


Figure 1 : Principales étapes de la lithogénèse (17).

## 1- La sursaturation urinaire :

La sursaturation des urines est l'élément fondamental qui conditionne le risque de formation des cristaux. Elle est définie par un excès de concentration d'une substance dissoute dans l'urine par rapport aux capacités solvantes de celle-ci (17).

Dans des conditions physicochimiques définies (température, pression, pH...), une substance peut être dissoute dans un solvant, en l'occurrence l'eau, jusqu'à une certaine concentration qui représente le produit de solubilité de cette substance dans le solvant.

Lorsque la concentration de la substance égale son produit de solubilité, on dit que la solution est saturée vis-à-vis de cette substance.

Lorsque la concentration de la substance excède son produit de solubilité, la solution est sursaturée vis-à-vis de cette substance et des cristaux de celle-ci peuvent en principe se former.

Par ailleurs, l'urine est un milieu complexe de composition très fluctuante qui contient des molécules ou des ions susceptibles d'interagir avec les composantes de la substance cristallisable. À cause de cela, le risque de développer des cristaux ne devient réel que pour des niveaux de sursaturation élevés (facteur 2 à 20) selon la substance et son environnement (figure 2).

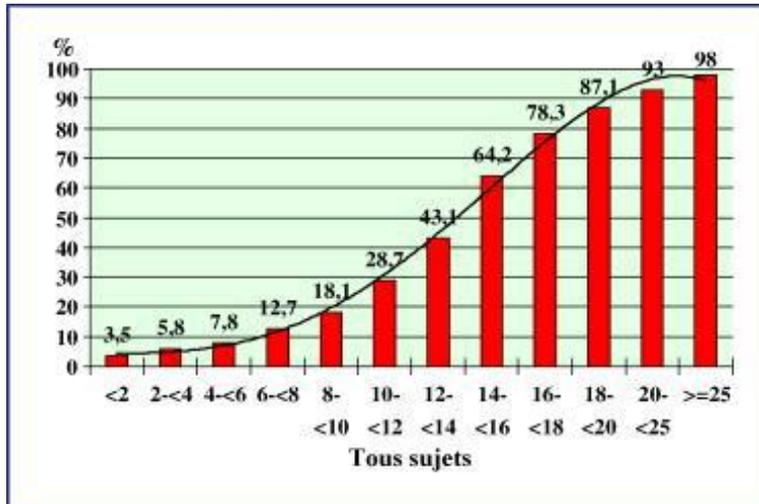


Fig.2 : Fréquence de la cristallurie d'oxalate de calcium en fonction de la sursaturation oxalocalcique (2).

Les principales causes de sursaturation sont résumées dans la figure 3.

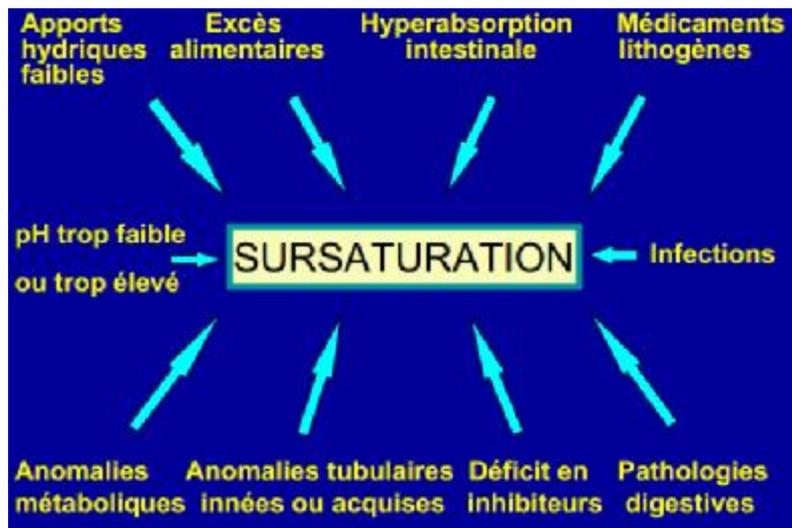


Figure 3 : Principales causes de sursaturation urinaire.

## 2- La germination cristalline :

C'est l'étape initiale correspondant à la transformation d'une phase liquide en phase solide dans une solution sursaturée (21).

Le niveau de sursaturation à partir duquel les cristaux se forment rapidement définit un seuil de risque, désigné sous le terme de produit de formation (PF). Ce seuil est propre à chaque substance cristalline, il dépend de la composition de l'urine et varie d'un individu à l'autre et chez le même individu d'un prélèvement à l'autre (22).

Cette étape dite germination ou nucléation cristalline peut s'exprimer selon deux modes différents : nucléation homogène et nucléation hétérogène (Figure 4).

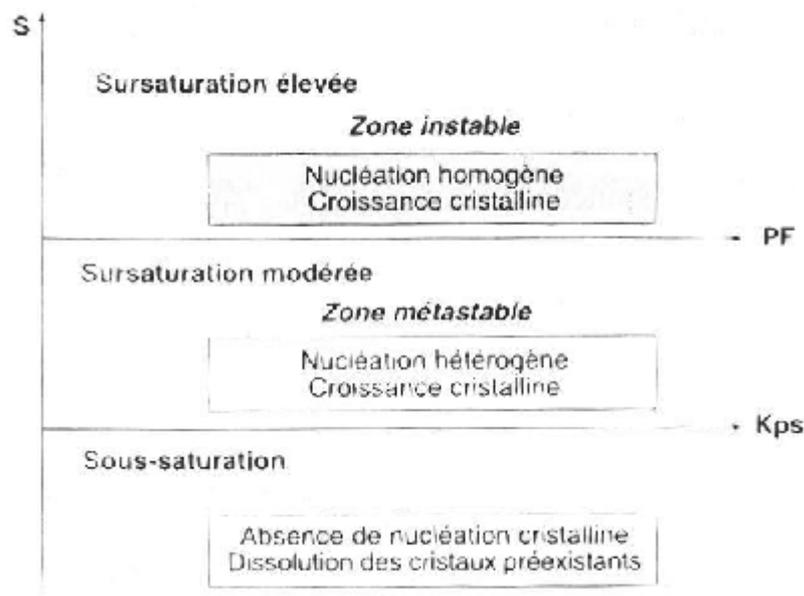


Figure 4: Zones de sursaturation urinaire (17).

## 3- La croissance cristalline :

Les cristaux engendrés par une sursaturation élevée des urines sont initialement très petits, <100nm, et ne constituent donc pas une menace de lithiase (2). Ils vont ensuite grossir plus ou moins rapidement par captation de nouvelles molécules de la substance sursaturée et former des particules plus grosses, comprises entre 1 et 100  $\mu\text{m}$  (2, 23). Cette croissance nécessite un temps souvent

supérieur à celui du transit de l'urine au travers du néphron, ce qui fait que le risque de rétention cristalline par la taille des cristaux est très faible.

En revanche, les urines peuvent rester de nombreuses heures dans la vessie. Pendant cette période, la croissance des cristaux peut y générer la formation de particules parfois assez grosses comme les cristaux d'acide urique di-hydratés qui peuvent s'agréger et engendrer un processus lithiasique(22).

#### 4- L'agrégation des cristaux :

Contrairement à la croissance, l'agrégation cristalline, qui met en jeu des phénomènes d'attraction électrostatique en fonction de la charge superficielle des cristaux, est un processus rapide. Elle peut de ce fait engendrer des particules volumineuses dans un délai très court, inférieur à celui du transit de l'urine à travers le rein (2).

A cause de leur taille, mais aussi de leurs formes très irrégulières, les agrégats ainsi formés sont susceptibles d'être retenus dans les segments terminaux des néphrons, sur l'épithélium papillaire ou dans les cavités excrétrices du rein (24).

Parfois l'accumulation de cristaux plus petits en amont d'un agrégat, retenu dans le tube collecteur en raison de sa grande taille, peut entraîner une obstruction du tube et la formation d'un véritable « bouchon cristallin » qui peut être à son tour le point de départ d'un processus lithiasique.

#### 5- Agglomération cristalline

Elle implique des macromolécules urinaires qui, par leurs nombreuses charges négatives, peuvent se fixer à la surface des cristaux et favoriser secondairement la fixation de nouveaux cristaux sur les premiers en les organisant les uns par rapport aux autres, contribuant ainsi à l'architecture du calcul (17).

Les macromolécules impliquées dans ce processus sont essentiellement des protéines. Certaines sont souvent impliquées dans le processus d'inhibition cristalline et semblent donc avoir un rôle ambigu qui s'explique par la variabilité du milieu urinaire. La principale protéine urinaire est la protéine de Tamm-Horsfall qui, lorsqu'elle se polymérise, perd ses propriétés inhibitrices et semble même promouvoir la cristallisation, du moins dans les expérimentations in vitro (2, 25).

L'albumine, deuxième protéine des urines, possède une activité inhibitrice vis-à-vis de la croissance cristalline mais tend par ailleurs à augmenter la germination cristalline. Les cristaux sont donc plus petits mais plus nombreux, ce qui expose les patients à des conséquences défavorables comme l'agrégation, l'agglomération et la rétention cristalline (17).

La troisième protéine est l'uropontine, qui, en raison de son affinité pour le calcium se fixe facilement à la surface des cristaux d'oxalate de calcium. Elle peut aussi se lier aux cristaux d'apatite dans les urines et dans le parenchyme rénal. Elle s'incorpore à la trame des calculs et contribue à leur architecture, les rendant plus résistants aux techniques de fragmentation extra ou endo corporelles (2).

## 6- Rétention des particules cristallines

Cette étape peut être considérée comme la première étape du processus lithogène proprement dit, à partir de laquelle des particules cristallines formées au cours des différentes phases de la cristallogenèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul (2).

Quatre situations différentes peuvent être envisagées :

### a- Adhésion des cristaux à l'épithélium tubulaire

Les cristaux formés dans la lumière tubulaire sont habituellement entraînés avec l'urine hors du néphron et rejetés dans les cavités excrétrices (12), mais lorsque des cristaux s'accrochent à la membrane apicale des cellules, ils sont

internalisés par des vésicules d'endocytose puis soumis à une lyse intracellulaire (17). Si le processus d'endocytose est un phénomène relativement rapide, nécessitant quelques heures, celui de la dissolution lysosomiale des cristaux est beaucoup plus long. De ce fait, le tube rénal peut corriger les effets potentiellement délétères d'une cristallisation occasionnelle et peu abondante, mais pas ceux d'une cristallisation massive ou fréquente qui peut conduire à une accumulation de particules cristallines dans l'espace intracellulaire et aboutir à un processus d'apoptose (2).

#### b- Rétention cristalline obstructive dans le néphron

Plusieurs pathologies lithiasiques s'expriment de cette façon. La plus fréquente est la maladie de Cacchi-Ricci. On y observe des calculs représentant de véritables moules tubulaires développés au niveau des ectasies puis parfois expulsés, beaucoup de ces calculs pouvant rester coincés dans les segments distaux des néphrons et réaliser l'aspect de pseudo-néphrocalcinose médullaire qui est souvent associé à cette maladie(2).

#### c- Rétention cristalline sans adhésion à l'épithélium

Un autre mode de cristallisation et de rétention cristalline est la stagnation de l'urine, même modérément sursaturée, dans une cavité rénale déclive ou un diverticule caliciel ou dans la vessie en amont d'un obstacle prostatique. La rétention locale d'urine peut entraîner une cristallisation et les cristaux ainsi formés peuvent avoir des difficultés, pour des raisons anatomiques, à s'évacuer, ce qui entraîne une lithogenèse régulière et répétée aboutissant progressivement à la formation de multiples calculs sur le même site anatomique (2).

## 7- Croissance et évolution du calcul

La vitesse de croissance du calcul initié par la rétention cristalline est ensuite très variable, dépendant du niveau de sursaturation des urines et donc de la nature des anomalies métaboliques présentes.

La croissance du calcul se fait par poussées au gré des sursaturations urinaires si la lithogénèse résulte de fautes diététiques. Lorsque la cause est une maladie génétique, le calcul se développe de manière plus régulière.

Lorsque la sursaturation est liée à une anomalie métabolique de forte amplitude, le calcul qui en résulte est généralement pur (par exemple, cystine dans la cystinurie). Dans le cas contraire, il peut fixer des composants divers au gré des sursaturations urinaires, ce qui explique le fait que la plupart des calculs urinaires renferment plusieurs espèces cristallines (2).

La conversion cristalline est l'évolution de la forme cristalline primitive instable à la forme thermodynamiquement stable, avec modification morphologique du calcul lorsque la cristallogénèse active est finie (secondairement à un traitement, changement des habitudes hygiéno-diététiques).

### B- Les inhibiteurs de la lithogénèse :

La lithiase urinaire est le résultat d'un déséquilibre entre des substances cristallisables dites promoteurs, et des substances protectrices de la cristallisation désignées sous le terme d'inhibiteurs (26).

Les inhibiteurs sont définis comme des molécules qui augmentent le seuil de sursaturation nécessaire à l'initiation de la nucléation, qui ralentissent la croissance cristalline et qui inhibent secondairement la nucléation. Les promoteurs réduisent le produit de formation d'une solution sursaturée (27).

En effet, les cristaux se forment à partir de promoteurs de cristallisation (calcium, oxalate, phosphate, urate...) lorsqu'ils sont présents dans l'urine en concentration molaire supérieure à leur produit de solubilité. Cependant, de nombreuses études montrent que les urines de sujets témoins sont sursaturées de la même façon que celles de sujets lithiasiques. Pourtant la présence de cristaux dans les urines témoins est beaucoup moins fréquente et surtout moins abondante que dans les urines de sujets lithiasiques, ce qui atteste de la présence de substances inhibitrices qui s'opposent à la cristallisation (25).

De nombreux travaux ont été consacrés aux inhibiteurs depuis les années 50 et ont permis d'identifier aussi bien des ions et de petites molécules que des macromolécules de plus de 10Kda, dotées d'activité inhibitrice (28).

#### 1- Les inhibiteurs de faible poids moléculaire :

Les trois principaux sont les ions magnésium, pyrophosphate et le citrate.

*a- Le magnésium:* agit essentiellement comme chélateur des ions oxalates. Son activité inhibitrice dérive du fait qu'il complexe l'oxalate réduisant sa concentration et la sursaturation de l'oxalate de calcium (Meyer et al, 1975). De plus, il ralentit la nucléation et la croissance des cristaux d'oxalate (2, 17, 29).

*b- Les pyrophosphates:* ce sont les inhibiteurs les plus anciennement connus et sont responsables de 25 à 50% de l'activité inhibitrice dans les urines vis-à-vis de la cristallisation des phosphates de calcium, ils retardent principalement la croissance des cristaux d'hydroxyapatite par adsorption à leur surface. Leur pouvoir inhibiteur serait fonction du pH urinaire (29, 30).

c- *Le citrate* : apparait comme le principal inhibiteur de faible poids moléculaire (Bisaz et al, 1978). Il agit en tant qu'inhibiteur de l'oxalate de calcium et du phosphate de calcium par différents mécanismes et à différents niveaux de la lithogénèse (2, 17, 29, 30) :

- Il complexe le calcium réduisant ainsi sa capacité à interagir avec l'oxalate ou le phosphate.
- Il inhibe directement la précipitation spontanée de l'oxalate de calcium, et prévient son agglomération. Et bien qu'il ait un effet limité dans la croissance cristalline de l'oxalate de calcium, il a un potentiel supérieur dans la réduction de la croissance cristalline des phosphates de calcium.

## 2- Les inhibiteurs macromoléculaires :

L'activité inhibitrice des urines vis-à-vis de la cristallisation de l'oxalate de calcium est souvent supportée par les inhibiteurs macromoléculaires (29). Ces inhibiteurs appartiennent à trois familles chimiques: les glycosaminoglycanes, les glycoprotéines et les acides ribonucléiques.

Le tableau 1 résume les principaux inhibiteurs macromoléculaires ainsi que leurs effets sur la croissance et l'agrégation de l'oxalate et du phosphate de calcium.

Tableau 1: Principaux inhibiteurs macromoléculaires de cristallisation, avec indication de leurs effets sur la croissance et l'agrégation de l'oxalate et du phosphate de calcium (30).

	Oxalate de calcium		Phosphate de calcium	
	croissance	agrégation	croissance	agrégation
Sulfate de chondroïtine	++	++	+	+
Sulfate d'héparane	+++	++		++
Néphrocalcine	++	+		
Protéine de Tamm-Horsfall	+	+++		
UPTF1	+	+++		
Inter- $\alpha$ -trypsine inhibiteur	++			
Bikunine (ex-UAP)	++			
Uropontine	++		++	

a- Les glycosaminoglycanes : ce sont des polymères constitués d'unités disaccharidiques associant une hexosamine et un acide uronique. Le plus actif est le sulfate d'héparane, puis le sulfate de chondroïtine et enfin le poly sulfate de pentosan sodique. Ils agiraient par adsorption à la surface des cristaux d'oxalate de calcium, et forment en plus un film protecteur à la surface de l'épithélium urinaire empêchant l'adhésion des bactéries et des cristaux (2, 30).

b- Les glycoprotéines : apparaissent comme les principaux inhibiteurs de cristallisation.

- La néphrocalcine : synthétisée au niveau du tube contourné proximal et dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Elle inhibe fortement la croissance des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (Nakagawa et al, 1987), et inhibe à moindre degré l'agrégation cristalline (29).
- La protéine de Tamm-Horsfall : synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé et excrétée exclusivement dans l'urine. C'est

la protéine urinaire la plus abondante. Sous forme de monomère, la protéine de Tamm-Horsfall est un inhibiteur efficace de la croissance et de l'agrégation cristalline de l'oxalate de calcium (17, 29, 30).

- L'uropontine : sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henlé et du tube contourné distal, mais aussi dans l'épithélium vésical, prostatique et épидидymaire. Son action inhibitrice semble s'exercer sur les principales étapes de la lithogénèse : nucléation, croissance, agrégation et rétention. Cependant, l'uropontine semble avoir un effet contradictoire en s'incorporant à la trame des calculs contribuant ainsi à leur architecture (2, 17, 30).
- Enfin, l' $\alpha$ 1-anti trypsine: il s'agit d'un inhibiteur puissant de l'agrégation et de la croissance cristalline (29, 30).

c- Les acides ribonucléiques : seuls des fragments sont retrouvés dans les urines du fait de l'existence de ribonucléases rénales. Leurs propriétés inhibitrices seraient dues à leurs nombreuses charges négatives qui favorisent leur adsorption à la surface des cristaux.

Au total, les inhibiteurs macromoléculaires assurent la majorité de l'activité inhibitrice des urines, malheureusement, sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de moyen pour augmenter leur production endogène ni d'autre molécule synthétique dénuée d'effets secondaires capable de passer en quantité suffisante dans les urines et de reproduire leur action. Ce fait explique que la prévention de la lithiase passe principalement par la réduction de la concentration des solutés promoteurs et par une supplémentation en inhibiteurs de faible poids moléculaire tel que le citrate (30).

## C- Rôle du pH urinaire

Le pH urinaire, qui traduit l'acidité ou la basicité de l'urine, exerce un rôle déterminant sur l'ionisation de diverses molécules promotrices ou inhibitrices des urines. Il joue un rôle négligeable sur la précipitation spontanée des cristaux d'oxalate de calcium ou de 2,8 dihydroxy adénine. Il n'en va pas de même pour d'autres types de lithiases, notamment phosphatique et urique où le pH urinaire joue un rôle important (30,31). Le pH urinaire physiologique varie entre 4,5 et 7,5 (32).

### 1- Rôle de l'acidité :

Un pH acide ( $\text{pH} < 5,3$ ) favorise la précipitation de l'acide urique avec production d'une lithiase urique pure, tandis qu'un pH moins acide (compris entre 5,3 et 5,8) est souvent associé à des cristalluries mixtes faites tantôt d'acide urique, tantôt d'oxalate de calcium, tantôt du mélange des deux espèces cristallines. (30,31). Par contre, la solubilité de la 2,8 dihydroxyadénine n'est aucunement influencée par le pH urinaire (30).

### 2- Rôle de l'alcalinité :

Un  $\text{pH} > 6$  s'accompagne spontanément de la précipitation de phosphate de calcium sous forme de carbapatite ou de phosphate amorphe de calcium carbonaté, tandis qu'un  $\text{pH} > 8$  entraîne la précipitation du phosphate ammoniaco magnésien et de l'urate d'ammonium. De même, la cystine est très peu soluble dans l'urine à un  $\text{pH} < 7$ , sa solubilité n'augmentant sensiblement qu'à partir d'un pH de 7,5, fait mis à profit dans le traitement de la lithiase cystinique (30, 33).

## D- Les anomalies morpho-anatomiques des voies urinaires

Les anomalies anatomiques de l'appareil urinaire sont multiples, elles s'accompagnent de lithiase dans une proportion variable de cas, suggérant la participation d'autres facteurs, métaboliques ou infectieux. Globalement, au moins 10% de l'ensemble des calculs urinaires sont associés à une anomalie anatomique de l'appareil urinaire qu'elle soit congénitale ou acquise (tableau 2).

Tableau 2 : Anomalies anatomiques et lithiases (14).

---

<i>Anomalies anatomiques congénitales</i>
Maladie de Cacchi-Ricci
Diverticules caliciels et pyéliqués
Mégacalicosé
Kystes parapyéliques
Polykystosé rénale
Rein en fer à cheval
Malrotation rénale
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale
Méga-uretère
Urétérocèle
Duplicité-bifidité pyélo-urétérale
Reflux vésico-urétéral
Vessie neurogène
<i>Anomalies anatomiques acquises</i>
Sténosé urétérale
Compression urétérale extrinsèque
Dysfonction vésicale
Obstacles sous-cervicaux (uréthroprostatiques)
Dérivations urinaires

---

## E- La lithogénèse papillaire

Hypothèse évoquée pour la première fois en 1936, par l'urologue américain Randall, qui a décrit un aspect de lithogénèse à partir de calcifications papillaires initialement développées dans l'interstitium et servant, après effraction à la surface de l'épithélium papillaire, de support à la formation de calculs oxalocalciques (34).

Evan et al. et Mattaga et al, ont entrepris des études histologiques, physicochimiques et biochimiques pour essayer de comprendre comment se

formaient ces calcifications, aujourd'hui désignées sous le nom de plaques de Randall (35). Ils ont montré que les dépôts de carbapatite qui les composent apparaissaient primitivement dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henle et qu'elles s'étendaient ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire.

La destruction locale de l'épithélium papillaire aboutit à la mise en contact de la surface de la plaque avec l'urine sursaturée issue des tubes collecteurs voisins, ce qui entraînerait un processus de cristallisation sur la plaque par nucléation hétérogène (36).

Les calculs issus de ce processus ont une morphologie très particulière qui permet de les reconnaître par un simple examen optique sous un faible grossissement (figure 6).



Figure 5 : Calcul de whewellite formé sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall(2).

## F- Facteurs nutritionnels

La grande majorité des lithiases relève d'anomalies métaboliques urinaires induites par des comportements nutritionnels inadaptés, toutes les enquêtes épidémiologiques visant à expliquer les variations de fréquence de la lithiase urinaires montrent que l'alimentation est l'une des principaux facteurs modulant le risque de formation de calculs (13). Ce tableau résume l'ensemble des effets directs et indirects des habitudes alimentaires dans les mécanismes lithogène.

Tableau 3 : Rôle des habitudes alimentaires dans la lithogénèse(13)

habitudes alimentaires	mécanismes
<b>effets directs</b>	
apports élevé en calcium	hypercalciurie
apports élevé en oxalate	hyperoxalurie
apport élevé en purines	hyperuricurie
apport faibles en fibres végétales	hypercalciurie et oxalurie
apport faibles en boissons	Augmentation de la concentration des purines
<b>effets indirects</b>	
apports élevé en protéines	hypercalciurie, pH urinaire, hypocitraturie
apports élevé en lipides	hyperoxalurie
apports élevé en sucres raffinés	hypercalciurie
apports élevé en sel	hypercalciurie

## G- Le syndrome métabolique et lithiase urinaire

Le syndrome métabolique est défini selon, la Classification du NCEP AT III (National Cholesterol Education Program), par la présence d'au moins trois des éléments suivants (38) :

- Tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme et 89cm chez la femme
- Triglycéridémie supérieure à 1,50 g/l
- HDL-C inférieur à 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme

- Pression artérielle supérieure ou égale à 130/85mmHg
- Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l

En dehors des facteurs de risques de lithiases précédemment cités, et en rapport avec une alimentation déséquilibrée, il semble que l'existence d'un syndrome métabolique favorise l'apparition des lithiases composées d'acide urique.

Par ailleurs, il a été observé pour l'ensemble des lithiasiques une corrélation inverse entre le pH urinaire (reflet de la résistance du rein à l'insuline) et le poids des patients.

Les patients ayant un syndrome métaboliques auraient ainsi du fait d'un défaut d'ammoniogénèse (secondaire à la résistance à l'insuline du rein), un pH urinaire plus acide qui favoriserait la formation des cristaux d'urates (39).

## H- Maladies génétiques et lithiase urinaire :

Certaines maladies sont directement liées à la formation de lithiases urinaires.

Nous citons l'oxalose qui représente un exemple concret de l'intérêt de l'utilisation de l'outil génétique :

L'oxalose : secondaire à l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HOP 1), une maladie rare, est due à un déficit en l'alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) déficit enzymatique récessif autosomique affectant le métabolisme hépatocytaire et conduisant à une synthèse excessive d'oxalate.

Cependant elle n'est pas une exceptionnelle cause d'insuffisance rénale chez l'enfant (13 % des causes d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant dans une série tunisienne), en particulier dans les pays à fort taux de consanguinité, par exemple le Maghreb, où une mutation spécifique est identifiée : la mutation T853C (Ile244Thr), localisée sur l'exon 7 du gène AGXT, dont la recherche par biologie moléculaire peut constituer un diagnostic de certitude (40,41).

### III- Exploration étiologique de la maladie lithiasique

#### A. Anamnèse et examen clinique

Elle constitue la première étape dans l'exploration, par l'interrogatoire nous recherchons toutes les données relatives à la maladie lithiasique urinaire (antécédents lithiasique..), enfin l'examen clinique recherche les signes de gravité, et les manifestations pouvant être en relation avec une autre comorbidité.

#### B. Radiologie

Elle est nécessaire pour objectiver la maladie lithiasique urinaire, et pour le suivi.

Les moyens radiologiques les plus courants sont : la radiologie standard, la tomodensitométrie, l'échographie, et dans une moindre proportion l'imagerie par résonance magnétique.

#### C. Biologie

L'exploration biologique des facteurs de risques de la maladie lithiasique doit être réalisée, en externe, dans les conditions habituelles d'activité, d'alimentation et de boissons du patient.

Idéalement, le bilan métabolique est guidé par les résultats de l'analyse morpho-constitutionnelle, et est débuté six semaines après un épisode lithiasique (colique néphrétique) ou une manœuvre thérapeutique (lithotripsie) (18).

Le bilan biologique de première intention à réaliser est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Examens de première intention (18).

Urines de 24 heures (samedi au dimanche soir)	Sang (lundi matin)	Urines du réveil (lundi matin)
Créatinine	Créatinine	Densité
Calcémie	Calcium	pH par pHmétrie
Acide urique	Acide urique	Cristallurie
Urée	Glycémie à jeun	Bandelette urinaire et/ou ECBU
Sodium		
Volume		

## D. Analyse morpho-constitutionnelle

### 1. Typage morphologique par microscopie optique

L'examen optique par la loupe binoculaire éclairée a pour objet de définir la structure du calcul en fonction des caractéristiques de sa surface (texture, aspect des cristaux, couleur, particularités morphologiques comme une ombilication papillaire avec une plaque de Randall). L'ensemble de ces éléments morphologiques peut être synthétisé sous la forme d'un (ou de plusieurs) type(s) morphologique(s). Le calcul est ensuite coupé à l'aide d'un bistouri ou, lorsqu'il est très dur, d'un ciseau à bois (pour orienter le plan de coupe) et d'un marteau. L'examen de la section à la loupe binoculaire permet à la fois de déterminer la structure interne et de rechercher le point de départ de la cristallisation (noyau du calcul) qui fera l'objet d'un prélèvement spécifique pour une analyse infrarouge.

Comme pour la surface du calcul, les caractéristiques de la section (structure concentrique et/ou radiale, organisation en couches alternées, structure compacte ou lâche, ...) peuvent être synthétisées sous la forme d'un type morphologique. Un type est attribué séparément au noyau, aux couches profondes, aux couches médianes et aux couches périphériques du calcul, ce qui permet d'avoir une idée de son évolution temporelle. L'examen morphologique sert également à choisir les prélèvements qui seront analysés par spectrophotométrie infrarouge. Ils doivent être choisis judicieusement pour être représentatifs des différentes étapes de la formation du calcul.

## 2. Analyse spectrophotométrique des calculs

La spectrophotométrie est une technique physique d'analyse moléculaire, elle a connue une grande évolution avec l'avènement des spectrophotomètres à transformée de Fourier (IRTF). Les premières applications biologiques en routine de la spectrophotométrie ont été l'analyse des concrétions biologiques, calculs et cristaux urinaires (43).

Principe de la spectrophotométrie (17):

La spectrophotométrie infrarouge est une technique d'analyse physicochimique utilisant un faisceau infrarouge qui provoque une vibration spécifique de chacune des molécules qui lui est exposée.

Au moyen d'un traitement algorithmique (transformée de Fourier), ces vibrations se traduisent par la construction d'un spectre dont les bandes d'absorption correspondent à la présence spécifique d'une ou de plusieurs molécules. Ainsi, la spectrométrie infrarouge est utilisée pour l'analyse qualitative, quantitative et surtout globale de plusieurs composés biologiques à la fois.

Le spectrophotomètre à transformée de Fourier est composé de (figure 8):

- Une source
- Un interféromètre de Michelson
- L'échantillon
- Un détecteur

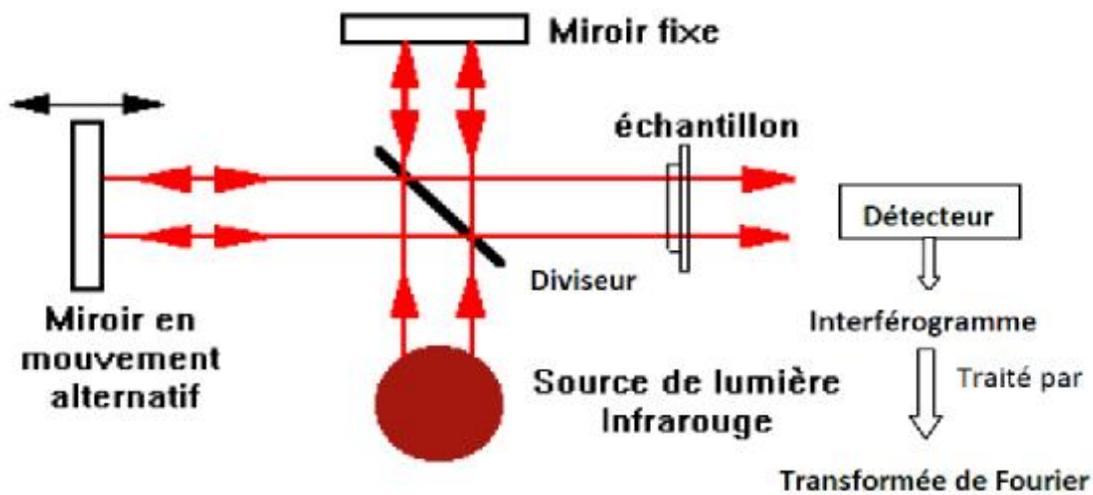


Figure 6 : Interféromètre de MICHELSON (44).

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise.

Le domaine infrarouge entre  $4000\text{ cm}^{-1}$  et  $400\text{ cm}^{-1}$  ( $2.5 - 25\ \mu\text{m}$ ) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules.

Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge. La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse.

Par conséquent à un matériau de composition chimique et de structure donnée va correspondre un ensemble de bandes d'absorption caractéristiques permettant d'identifier le matériau.

L'analyse s'effectue à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier qui envoie sur l'échantillon un rayonnement infrarouge et mesure les longueurs d'onde auxquelles le matériau absorbe et les intensités de l'absorption.

Le faisceau infrarouge provenant de la source A est dirigé vers l'interféromètre de Michelson, qui va moduler chaque longueur d'onde du faisceau à une fréquence différente.

Dans l'interféromètre le faisceau lumineux arrive sur la Séparatrice. La moitié du faisceau est alors dirigée sur le miroir fixe, le reste passe à travers la séparatrice et est dirigé sur le miroir mobile. Quand les deux faisceaux se recombinent, des interférences destructives ou constructives apparaissent en fonction de la position du miroir mobile. Le faisceau modulé est alors réfléchi des deux miroirs vers l'échantillon, où des absorptions interviennent. Le faisceau arrive ensuite sur le détecteur pour être transformé en signal électrique.

Le signal du détecteur apparaît comme un interférogramme, c'est à dire une signature de l'intensité en fonction de la position du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau.

Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier.

## E. Etude de la cristallurie (42)

La cristallurie résulte d'une sursaturation urinaire et, plus précisément, d'une rupture d'équilibre entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation urinaire.

La cristallurie peut s'observer en dehors de tout contexte pathologique, toutefois, la présence de cristaux particuliers (cystine, struvite par exemple), même en absence de signes cliniques, doit orienter vers des processus pathogènes spécifiques (39).

L'étude de la cristallurie, se fait selon le schéma suivant :

Recueil des urines

Les premières urines du réveil, couvrant une longue période du nycthémère, et correspondant à une sursaturation souvent importante, conservées entre 20° et 37°C; jamais à 4°C. Examinées au laboratoire dans les 2 heures

- Préparation de l'échantillon : urine homogénéisée par retournement; en aucun cas il ne faut chercher à sensibiliser la recherche de cristaux (pas de culot de centrifugation).
- Méthode d'étude : microscope optique avec polarisation
- Technique : le prélèvement s'effectue de la manière suivante: la pipette, dont l'extrémité supérieure est obturée par un doigt, est plongée rapidement au fond du récipient dont l'urine vient d'être homogénéisée. L'urine est alors prélevée en retirant le doigt tout en remontant l'extrémité de la pipette vers le milieu du flacon. De cette manière, les cristaux sont aspirés dans la pipette par capillarité. L'urine est alors transférée dans la cellule en veillant à incliner la pipette perpendiculairement au bord de la cellule pour éviter de créer des courants latéraux et permettre aux cristaux de se répartir à peu près uniformément sur l'ensemble de la cellule.
- Protocole d'étude standard
  - Echantillon traité dès réception
  - Mesure du pH à 0,1 ou 0,2 unités près
  - Mesure de la densité urinaire : très utile afin de juger de la bonne répartition

nycthémerale des apports hydriques

- o > 1020 : apports hydriques mal répartis; risque de récurrence pendant la nuit
- o < 1015 : idéale au réveil
- o < 1012 : idéale dans la journée

- Examen au microscope à polarisation après homogénéisation par retournement, pour la:

+ détermination des espèces cristallines (et non chimiques).

+ détermination des faciès cristallins.

+ comptage des cristaux par espèce cristalline.

+ mesure des tailles moyenne et maximale des cristaux (cellule de Malassez ou équivalent)

+ comptage des agrégats.

+ mesure des tailles moyenne et maximale (agrégats).

+ calcul du coefficient d'agrégation.

# **MATERIEL ET METHODES**

## 1-Type d'étude

C'est une étude prospective, descriptive et analytique menée entre octobre 2013 et janvier 2014 dans le service de néphrologie au centre hospitalier HASSAN II de FES. Un travail global avec établissement de l'état des lieux a été déjà fait concernant la lithiase urinaire, thèse numéro 020/11 soutenue le 18/02/2011 par Dr FELLAHI TAQSEFT SAAD sous le titre de « Bilan de lithiase urinaire : des recommandations à la mise en œuvre au CHU HASSAN II ».

Notre étude va essayer de tracer un trajet de soins idéal pour les patients lithiasiques au niveau du CHU Hassan II de Fès et de créer de nouvelles structures médicales afin de renforcer et d'améliorer les structures déjà préexistantes.

## 2- Objectifs :

- Comparer les résultats des patients avec maladie lithiasique active et non active, l'index d'activité est défini dans le chapitre 6 (définition et appareillages).
- Rechercher les facteurs de risque de survenue de lithiase pour guider le traitement.

## 3-Population d'étude

### 2-1. Critères d'inclusion

Sont inclus tous les patients lithiasiques :

- Dès la première crise.
- En ambulatoire.
- Dans les conditions habituelles d'activité et d'alimentation du patient.
- A distance de toute manifestation clinique ou manœuvre thérapeutique.

## 2-2. Critères d'exclusion

- Population pédiatrique.
- Patients hospitalisés.
- Moins de six semaines par rapport à une crise de colique néphrétique.
- Moins de trois mois par rapport à une intervention urologique (LEC, NLPC, chirurgie).
- Patients avec un recueil des urines des 24h non interprétable, la validation de la collecte des urines de 24 heures se base sur la formule de Cockroft, incluant l'âge et le poids du patient (46) définie dans le chapitre 5 : définitions et appareillages.

## 4- Recueil des données

Nous recrutons les patients depuis trois sources :

- la consultation d'urologie (lithotripsie extra corporelle).
- la consultation de néphrologie y compris l'unité d'admission.
- le service des urgences adultes au centre hospitalier universitaire HASSAN II des Fès.

## 5. Modalités de l'étude

Le circuit des patients porteurs de lithiase a été établi : trajet de soins des patients lithiasiques.

Dans un premier temps, les données de l'interrogatoire sont collectées : l'âge, sexe, antécédents personnels, antécédents familiaux de lithiase, puis les données de l'examen clinique : poids, taille, index de masse corporel sont rassemblées, et les résultats du bilan biologique de première intention selon les nouvelles recommandations des sociétés savantes. L'examen à la bandelette urinaire est

ensuite réalisé sur des urines fraîches du réveil, avec le calcul du ph urinaire (ph mètre), et la mesure de la densité urinaire. Enfin, l'étude de la cristallurie ; nouvelle technique développée au sein du service de néphrologie. L'ensemble de ces données sont recueillis dans une fiche d'exploitation.

Au bout de ce circuit, tous les patients bénéficient d'un avis spécialisé néphrologique pour adapter la prise en charge médicale ultérieure en expliquant le régime diététique qui doit être poursuivi pour chaque type de lithiase urinaire. Une base de données regroupant l'ensemble des résultats recueillis est remise à l'équipe médicale locale pour faciliter le suivi ultérieure des patients.

Nous avons déterminé :

Les caractéristiques sociodémographiques :

- l'âge
- le sexe
- l'origine
- la mutualité

Les Antécédents (ATCD):

- Les antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle ou d'autres pathologies.

- Les antécédents familiaux de pathologie lithiasique.

L'anamnèse :

- les circonstances de découverte : colique néphrétique, douleur lombo abdominale, hématurie, infection urinaire, ou dans le cadre d'un bilan systématique (abdomen sans préparation).
- Mode d'élimination : émission spontanée, lithotripsie extra corporelle, chirurgie urologique.

- La notion d'infections urinaires à répétition, documentée par un examen cytot bactériologique des urines ou suspectée devant la présence de signes cliniques en faveur +/- fièvre.
- La prise médicamenteuse.
- La présence d'un régime particulier : consommation excessive de thé ou autre.
- L'estimation de l'apport hydrique quotidien.

L'examen clinique :

- Le poids
- La taille
- La présence d'hypertrophie bénigne de la prostate

Les Paramètres clinico-biologiques :

- Index de masse corporelle (IMC).
- Bandelette urinaire : Tous les patients ont bénéficié d'un examen d'échantillon d'urines fraîches (urines du réveil) par des bandelettes urinaires multi-paramètres. Nous avons recueilli en résultats semi-quantitatifs (exprimés en nombre de croix) les paramètres suivants :

- \* Protéinurie : une croix ou plus de protéinurie est considérée comme positive.
- \* Hématurie : Le seuil de détectabilité est de 5 à 20 érythrocytes intacts par  $\mu\text{L}$ .
- \* Glycosurie.
- \* nitrite : une croix ou plus de nitrite est considérée comme positive.
- \* pH urinaire : avec une double vérification à l'aide du pH mètre.
- \* densité urinaire : avec une double vérification à l'aide du densimètre.

### Les paramètres biologiques :

- Au niveau sanguin : créatininémie, glycémie, calcémie, acide urique.
  - Au niveau urinaire :
- + urines des 24h : volume, urée urinaire, créatininurie, uricurie, natriurèse, calciurie, la validation du recueil des urines de 24 heures est définie par la formule de Cockroft ( chapitre 6 : définition et appareillages).
- + pH urinaire : mesuré à l'aide d'un pH mètre avec mesure à 0,1 unité près (chapitre 6).
- + densité urinaire : mesurée à l'aide d'un densimètre permet de juger du degré de dilution des urines.

### La cristallurie

Examen en microscopie à polarisation sur échantillon d'urine avec des conditions particulières:

- Urine fraîche à jeun.
- Au réveil.
- Récipient propre.
- Délai de conservation : moins de 3heures.
- entre 20 et 37°C (pas de congélation).
- homogénéisée par retournement.

En microscope à polarisation (figure 10), nous réalisons sur une cellule de Malassez (figure 11):

- Une détermination des espèces cristallines.
- Un comptage des cristaux par espèce cristalline.
- Un comptage des agrégats.
- Une double lecture : biologiste et néphrologue (en collaboration avec le service de biologie médicale du centre hospitalier Hassan II de FES).

L'analyse morpho constitutionnelle du calcul urinaire: les calculs reçus sont analysés au niveau du CURI (centre universitaire régional d'interface) selon un protocole standardisé développé il y a plusieurs années (47).

a – Microscopie optique :

C'est une étape d'observation et de description des caractères morphologiques superficiels et internes du calcul avec prélèvement de toutes les zones représentatives telle que la surface, la section ainsi que les couches périphériques et profondes.

b- Spectrophotométrie Infrarouge :

Tous les échantillons ainsi prélevés sont analysés par la spectrophotométrie infrarouge afin d'identifier et de quantifier les substances cristallines et non cristallines présentes dans le calcul.

\* Appareillage :

- Spectrophotomètre Infrarouge (figure 14).
- Gamme spectrale : 4000-400  $\text{cm}^{-1}$
- Moule à pastiller pour pastilles de 13 mm de diamètre (figure 12).
- Presse manuelle.
- Bromure de potassium (figure 13).

\* Procédure de pastillage :

L'échantillon 1 à 2 mg est très finement pulvérisé dans un mortier d'agate (figure 14), puis dilué dans la proportion de 1 % au sein de 200 mg de bromure de potassium transparent au rayonnement infrarouge. Le mélange est ainsi homogénéisé dans le mortier d'agate. La poudre ainsi obtenue est introduite dans le moule à pastiller et soumise à l'action d'une pression de 10 tonnes pendant 2 à 3 minutes. Ensuite, la pression est supprimée, la pastille est retirée pour être placée dans le faisceau du spectrophotomètre infrarouge.

## 6. Définitions et appareillages

- La formule de Cockroft, incluant l'âge et le poids du patient (46) est la suivante :
  - chez l'homme :  $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,77$ .
  - chez la femme :  $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 1,5$ .

On soupçonnera un recueil incomplet si la créatininurie réellement dosée sur les urines de 24 heures est de 20% inférieure à la créatininurie attendue. Au contraire, si la créatininurie mesurée sur les urines de 24 heures est supérieure de plus de 20% on suspectera un recueil d'urines excédant 24 heures. La cause la plus fréquente de cette dernière erreur est l'absence de vidange préalable de la vessie au temps zéro du recueil.

- L'index d'activité lithiasique est défini par M.Daudon (17)

### **L'index d'activité lithiasique**

=

nombre total de calculs formés par le patient  
depuis la première manifestation lithiasique

nombre total d'années d'évolution.

- Index d'activité lithiasique  $\geq 0.6$  calcul par an  $\longrightarrow$  lithiase active.

Figure 7 : Index d'activité lithiasique (17).

- L'interprétation des paramètres urinaires est définie selon les recommandations du CLAFU : Comité Lithiase de l'Association Française d'Urologie (48).

Tableau 5 : interprétation des bilans de première intention (48).

Paramètres urinaires	Seuil pathologique	Signification
Calciurie	> 4 mg/kg/j	Hypercalciurie de débit
	> 152 mg/l	Hypercalciurie de concentration
Uricurie	> 840 mg/j	Hyperuricurie de débit
	> 420 mg/l	Hyperuricurie de concentration
Urée urinaire	> 0.3 g/kg/j	Apport en protéines > 1 g/kg/j
Natriurèse	> 150 mmol/j	Apports en sel > 9 g/j
Diurèse	< 2 litres/j	Dilution insuffisante

- pH mètre : permet de mesurer le pH urinaire



Figure 8 : pH mètre du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.

- Microscope à polarisation :



Figure 9 : Microscope à polarisation du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.

- cellule de Mallasez :

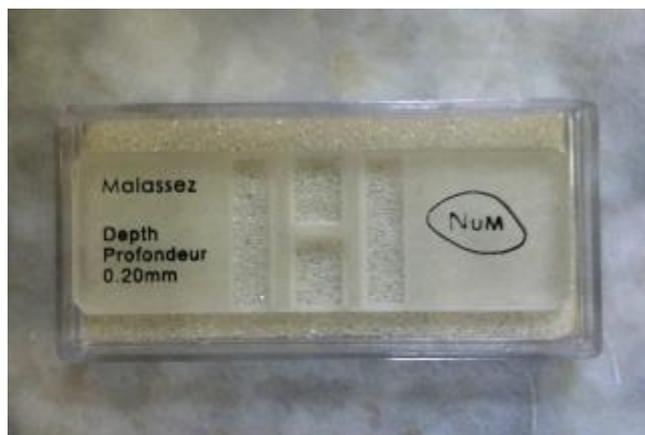


Figure 10 : cellule de Mallasez du service de néphrologie au CHU Hassan II de Fès.

- Moule à pastiller :



Figure 11 : Moule à pastiller du CHU Hassan II de Fès.

- Bromure de potassium :



Figure 12 : Bromure de potassium (CHU Hassan II de Fès).

- Spectrophotométrie infra rouge :



Figure 13 : Spectrophotométrie infra rouge de la faculté de médecine de Fès.

## 7. Analyse statistique

Au plan statistique, les données ont été saisies sur Microsoft office Excel 2007. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel libre Epi-info (version 3.5.1) en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients a été effectuée. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes  $\pm$  Ecart type. Ainsi, des comparaisons de moyennes et de pourcentages ont été faites à l'aide des tests paramétriques classiques (test de student et test de Chi<sup>2</sup>).

Ensuite une analyse univariée a été réalisée pour rechercher les facteurs de risque associés à l'activité lithiasique. Toutes les variables ayant un  $p < 0,25$  dans l'analyse univariée étaient considérées dans le modèle initial. Un seuil de signification «  $p < 0,05$  » a été retenu.

# RESULTATS

## I - Considérations générales

Dans notre étude, nous avons recruté 82 patients porteurs de lithiase urinaire, suivant le trajet de soins des patients lithiasiques. Les patients sont recrutés des différentes régions du Maroc, essentiellement la région Fès-Boulemane, comprenant 6 villes : Fès, Sefrou, Boulemane, Missour, Outat El Hadj et Imouzzer. Ont été retenus 50 dossiers de patients lithiasiques dans lesquels les critères répondent à notre étude.

L'exclusion a été basée sur les raisons suivantes :

- Population pédiatrique : vue la fréquence des étiologies génétiques et des anomalies anatomiques congénitales.
- Patients hospitalisés : 12 patients ont été exclus pour refléter les conditions habituelles d'activité et d'alimentation du patient.
- Moins de 6 semaines par rapport à une crise de colique néphrétique : 3 patients ont été exclus vue le changement d'habitudes alimentaires en période de maladie.
- Moins de 3 mois par rapport à une intervention urologique (LEC, NLPC, chirurgie) : 9 patients ont été exclus pour une interprétation correcte de la cristallurie.
- Patients avec un recueil des urines des 24h non interprétable : 8 patients, pour une interprétation correcte du ionogramme urinaire.

### 1- Age et sexe :

L'âge moyen des patients lithiasiques est de  $47,2 \pm 13,4$  ans [19, 80]. On note une légère prédominance féminine : 52 % de femmes (26), et 48 % d'hommes (24), avec un sex-ratio de 0,9.

## 2- L'origine

Pour l'origine des patients, le tableau résume les différentes régions des patients (Tableau).

Tableau 6: Origine des malades consultants pour lithiase urinaire.

Région	Patients	nombre (%)
Fès-Boulemane	32	64
Taza-Al Hoceima-Taounate	10	20
Nador	2	4
Meknès- Tafilalet	4	8
Gharb-Chrarda-Beni Hssen	1	2
Souss-Massa-Draa	1	2

## 3- La mutualité

Les patients mutualistes sont au nombre de 41, soit 82% des cas, les malades ne possédant pas de mutualité présente 18% des cas.

## II- Les données cliniques :

Les circonstances de découverte sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 7: Les circonstances de découverte des patients lithiasiques.

Circonstances de découverte	Nombre de patient	Pourcentage (%)
Colique néphrétique	34	68
Douleur lombo abdominale	16	26
Hématurie	13	32
Infection urinaire	3	6
Abdomen sans préparation	6	12

A noter que les patients peuvent avoir un ou plusieurs signes cliniques simultanément.

Les infections urinaires à répétition sont retrouvées chez 28% des patients (14 cas). Les calculs unilatéraux sont retrouvés chez 38 patients (76%) et bilatéraux chez 12 malades soit 24% des cas.

Pour les antécédents personnels, 3 des patients sont diabétiques soit 6%, et 6 patients sont hypertendus sous traitement antihypertenseurs soit 16% des cas.

La plupart des malades soit 68% (34 patients) n'ont pas d'ATCD familiaux de lithiases urinaires contre 16 malades qui ont un antécédent familial de lithiase (32%).

La prise des médicaments au long cours est résumée dans le tableau au dessous :

Tableau 8: Prise médicamenteuse au long cours.

Médicaments	Nombre	Pourcentage (%)
Anti inflammatoire non stéroïdien	6	12
Antibiotiques	3	6
Anti viraux	0	0

Le mode d'élimination des calculs urinaires est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 9: Mode d'élimination des calculs urinaires.

Mode d'élimination	Nombre	Pourcentage (%)
Elimination spontanée	14	28
LEC	33	66
NLPC	8	16
Chirurgie urologique	6	12

A noter que les patients lithiasiques au courant de leur histoire de la maladie peuvent avoir un ou plusieurs modes d'élimination des calculs urinaires.

L'adénome prostatique n'est retrouvé chez aucun patient.

Les patients présentant un premier calcul sont au nombre de 19 soit 38% des cas, tandis que les patients avec récurrence lithiasique sont au nombre de 31 soit 62% des cas.

Selon l'IMC, 16 % (8 patients) sont obèses, 46% (23 patients) ont un surpoids, et 38% (19 patients) ont un poids normal.

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'index de masse corporelle.

Index de masse corporelle (IMC)	Nombre	Pourcentage (%)
Poids normal (18.5 – 24.9)	19	38
Surpoids (25 – 29.9)	23	46
Obésité > ou égal à 30	8	16

Nous définissons un apport hydrique insuffisant chez un patient lithiasique, par une consommation globale d'eau et de liquides < 2 litres/ jour. Selon l'anamnèse, 11 patients confirment avoir un apport hydrique journalier suffisant soit 22% des cas, et 78% des patients boivent moins de 2l par jour.

Concernant les données de la bandelette urinaire (Tableau), la protéinurie est positive chez 3 patients soit 6 % des cas. L'hématurie, la glucosurie et les nitrites sont positives respectivement chez 14 % (7 cas), 4 % (2 cas) et 12 % des patients (6 cas).

Tableau 11: Résultats de la bandelette urinaire chez les patients lithiasiques.

Bandelette urinaire	Nombre de cas (%)
Protéinurie	3 (6 %)
Hématurie	7 (14 %)
Glucosurie	2 (4 %)
Nitrite	6 (12 %)

### III- Les données biologiques :

#### 1. Bilan biologique de première intention

- Au niveau sanguin :

Les patients présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  sont au nombre de 10 soit 20% des cas, tandis que les patients avec une fonction rénale normale sont majoritaire, 80% des cas (40 patients).

Une hypercalcémie (calcémie  $> 102 \text{ mg/l}$ ) est retrouvée chez 5 patients (10%), une hyperuricémie (acide urique  $> 70 \text{ mg/l}$  chez l'homme et  $> 60 \text{ mg/l}$  chez la femme), dans 24% des cas (12 patients), une hyperglycémie (glycémie  $> 1.26$  à jeun) chez 10 patients soit 20%.

Tableau 12: paramètres sanguins chez les patients lithiasiques.

Paramètres sanguins	Nombre	Pourcentage
DFG $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$	10	20 %
Hypercalcémie : Calcémie $> 102 \text{ mg/l}$	5	10 %
Hyperuricémie : - Chez l'homme $> 70 \text{ mg/l}$ - Chez la femme $> 60 \text{ mg/l}$	12	24 %
Hyperglycémie $> 1.26 \text{ g/l}$ à jeun	10	20 %

- Au niveau urinaire :

Les patients présentant une diurèse insuffisante sont au nombre de 36, soit 72% des cas. L'apport en protéines  $> 1 \text{ g/kg/j}$ , est présent chez 52% des patients, et l'apport en sel  $> 9 \text{ g/j}$  est retrouvé chez 33 patients soit 66% des cas.

Tableau 13 : résultats de l'ionogramme urinaire chez les patients porteurs de lithiases.

Paramètres urinaires	Nombre	Pourcentage
Diurèse insuffisante	36	72%
Hypercalciurie de concentration	4	8%
Hypercalciurie de débit	6	12%
Hyperuricurie de concentration	11	22%
Hyperuricurie de débit	10	20%
Apport en protéines > 1 g/kg/j	26	52%
Apports en sel > 9 g/j	33	66%

## 2. La spectrophotométrie infra rouge :

Nous avons reçu 32 calculs dans notre échantillon. Dans le graphique suivant sont décrits les constituants majoritaires > 50% du calculs analysé.

La whewellite est retrouvée chez 21 patients soit 65,6% des cas, l'acide urique est présent comme composant majoritaire chez 18,8% des cas. La cystine est retrouvée chez 3 patients dans notre échantillon.

Tableau 14 : Les résultats de la spectrophotométrie IR dans notre échantillon.

Analyse infra rouge	Nombre	Pourcentage(%)
Whewellite	21	65.6
Wedellite	1	3.12
Acide urique	6	18.8
Cystine	3	9.4
Carbapatite	0	0
Struvite	1	3.12

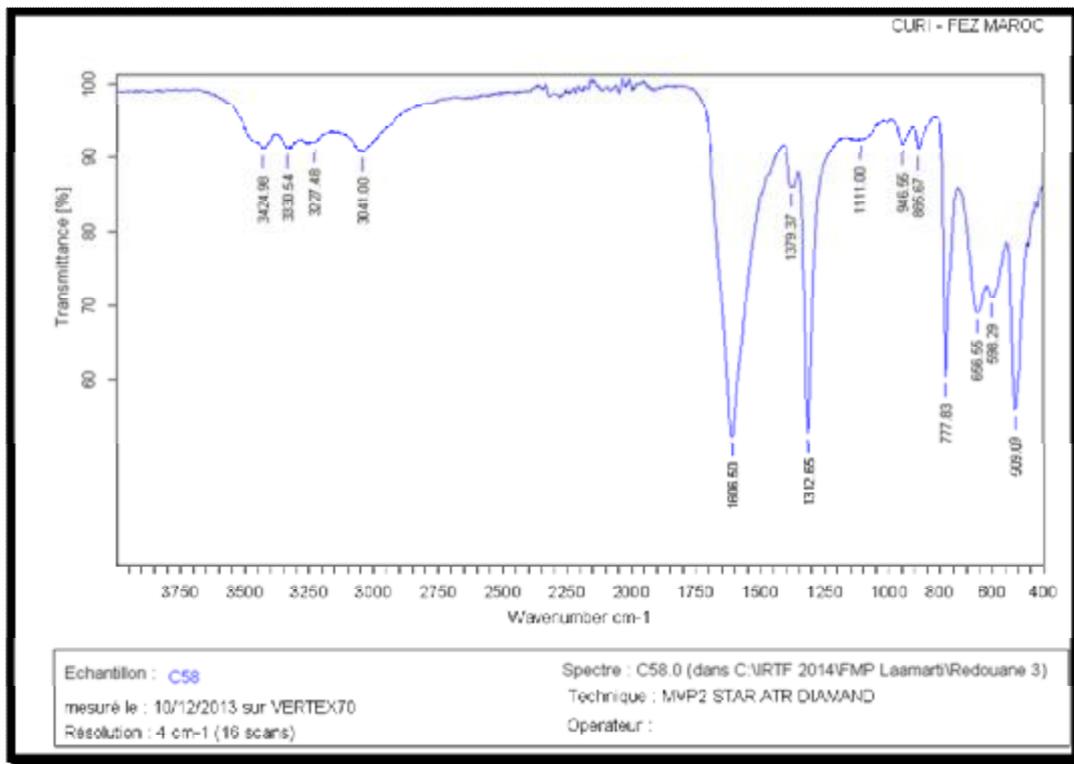


Figure 14: Spectre de Whewellite par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

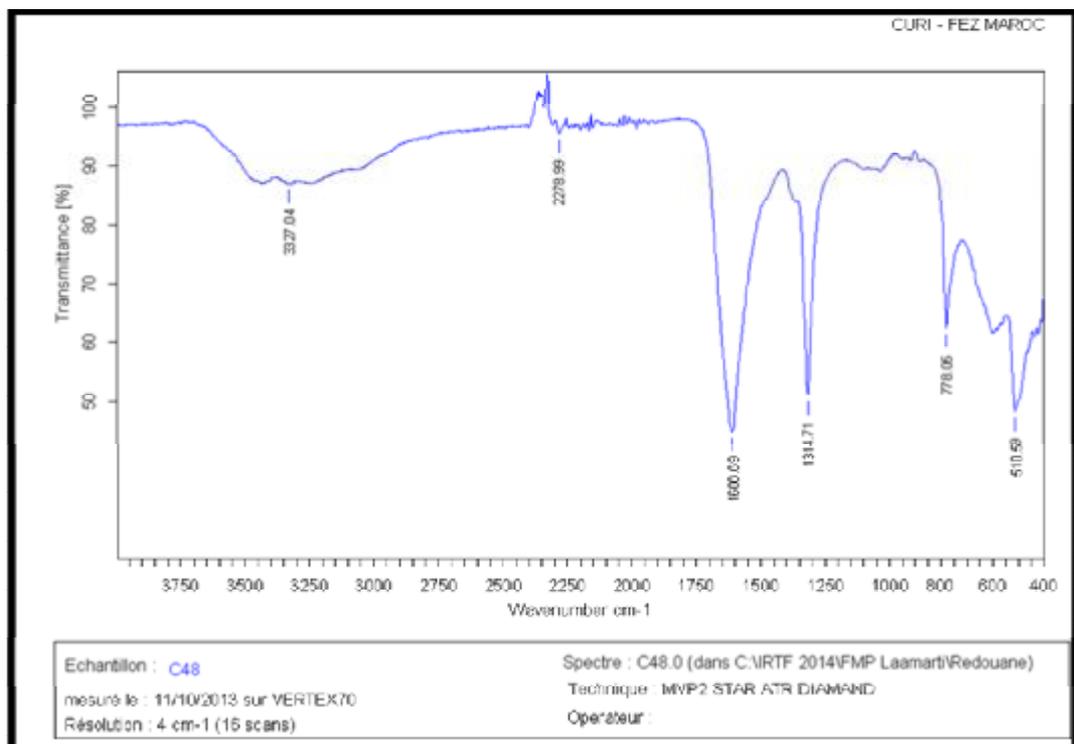


Figure 15: Spectre contenant 95% de Weddellite et 5% de de Phosphate Calcique par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

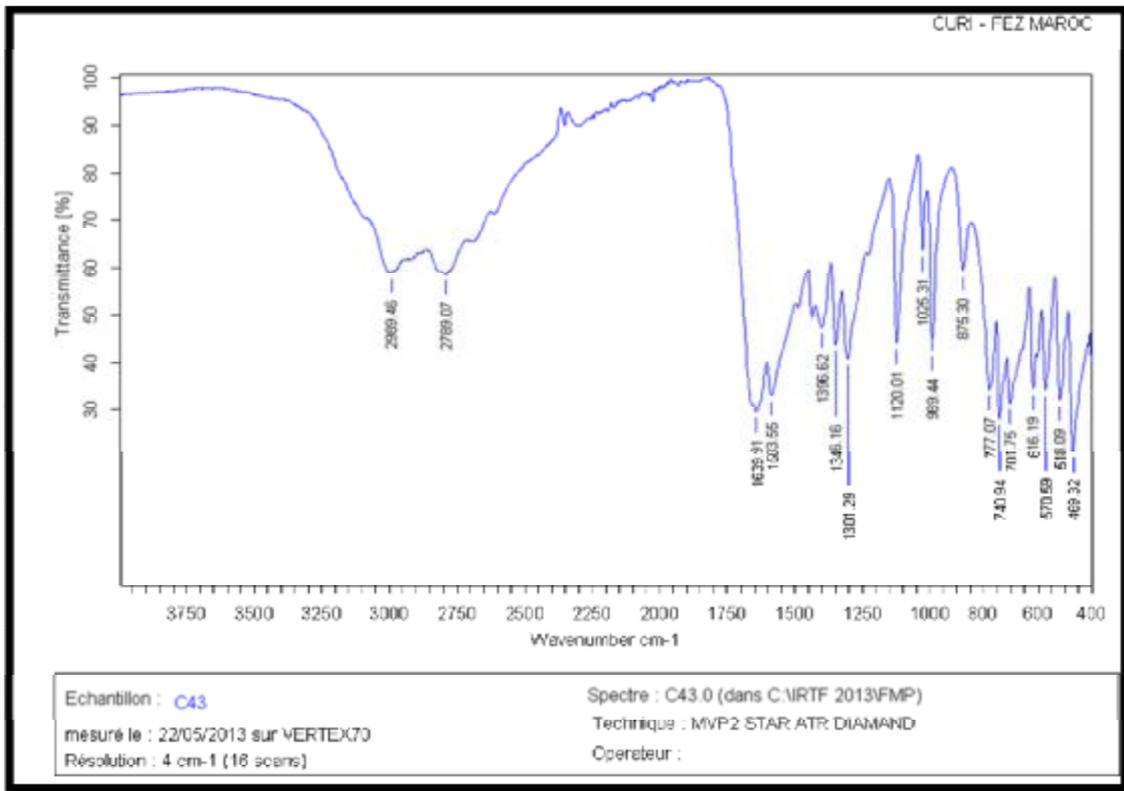


Figure 16: Spectre d'Acide Urique Anhydre par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

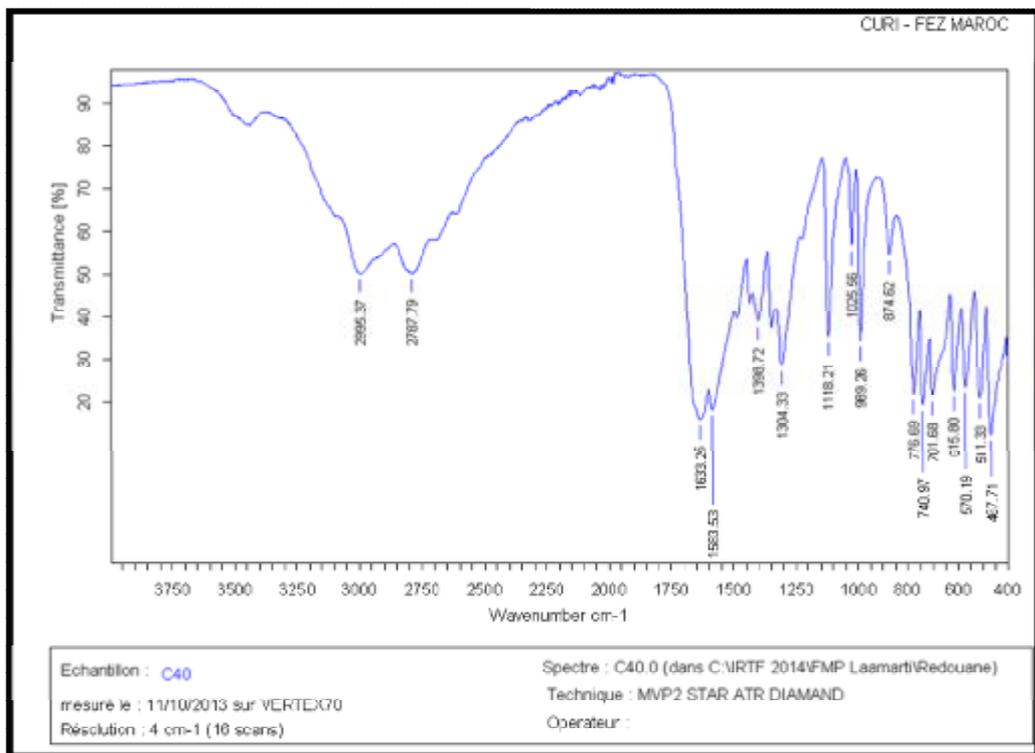


Figure 17: Spectre d'Acide Urique Anhydre (90%) et Acide Urique Dihydraté (10%) par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

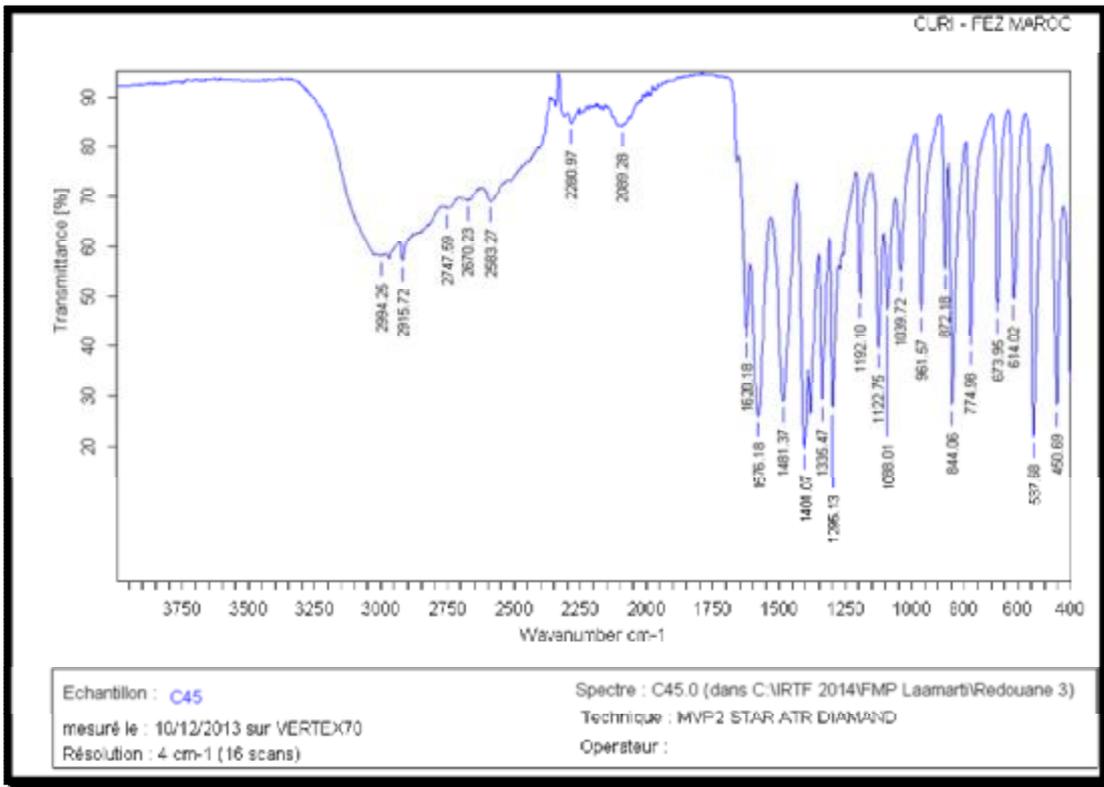


Figure 18: Spectre de Cystine par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

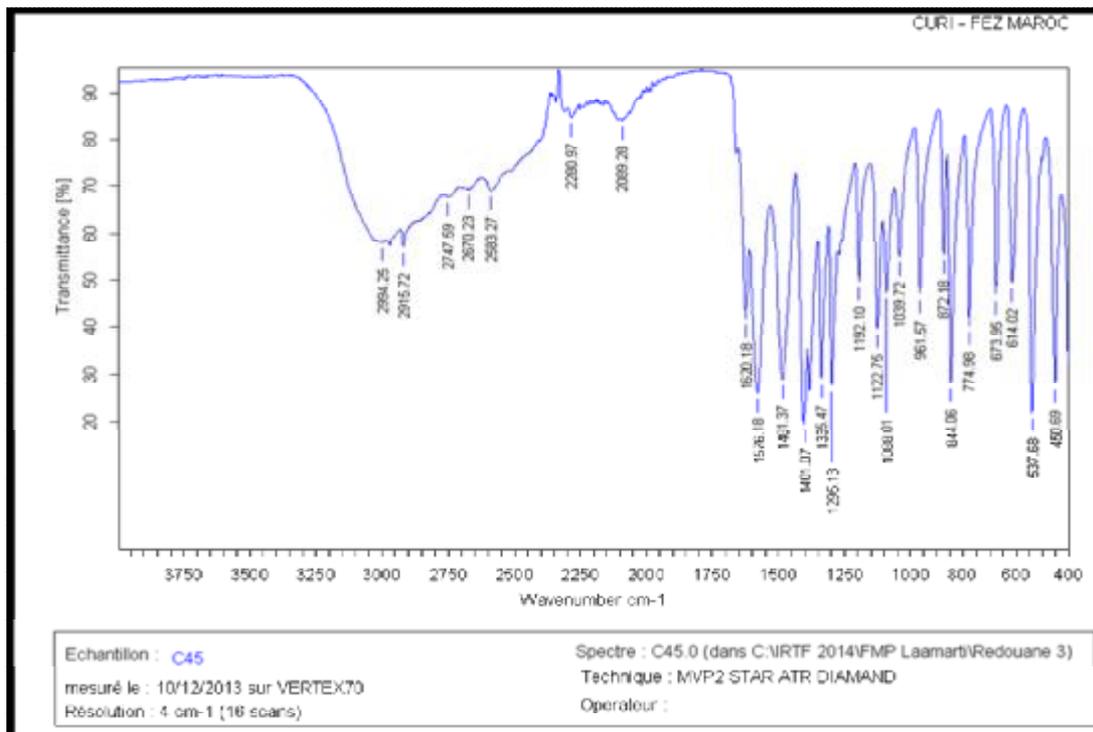


Figure 19: Spectre de Struvite par spectrophotométrie du Centre Universitaire Régional d'Interface (CURI).

### 3. La cristallurie

Le pH urinaire est en moyenne de  $5,8 \pm 0,6$  [4,7 ; 7,5]. 90 % des patients (45 cas) ont un ph urinaire inférieure ou égale à 6,5.

La densité urinaire moyenne est de  $1022,4 \pm 9,8$  [1000-1040]. 62% des patients (31 patients) ont une densité urinaire aux urines du réveil supérieure ou égale à 1025, ce qui traduit une diurèse nocturne insuffisante (48).

Neuf patients ont une cristallurie positive : présence d'un ou plusieurs cristaux au niveau des urines du réveil (49) ; soit 18 % des patients.

Les différentes natures cristallines retrouvées sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 15: Différentes natures cristallines retrouvées dans l'étude de la cristallurie.

Natures cristallines	Nombre	Pourcentage
Weddellite	5	10%
Acide urique	3	6%
Whewellite	1	2%

Nous avons retrouvé des agrégats cristallins chez 3 patients soit 6% des cas.

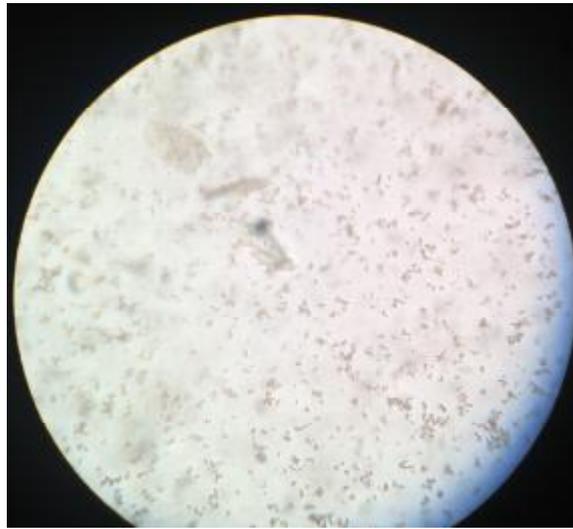


Figure 20: Cristaux d'urates amorphes complexes (pH=5.8) CHU HASSAN II Fès.



Figure 21: Cristaux de Weddellite (pH= 6) CHU HASSAN II Fès.

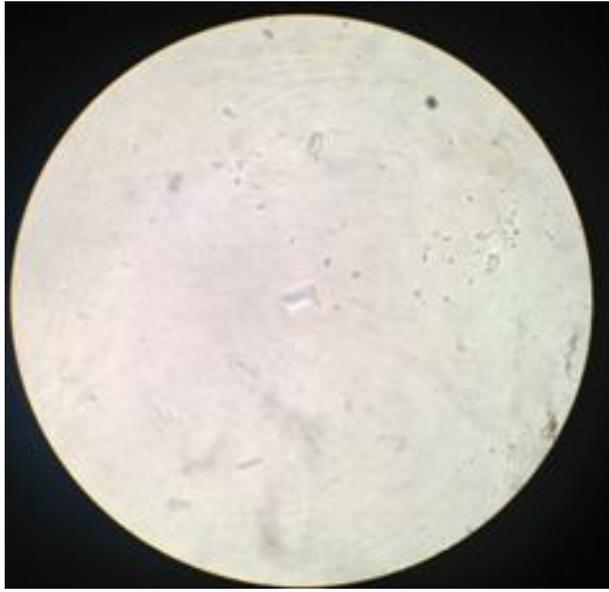


Figure 22: Cristaux de weddellite (pH= 5.5) CHU HASSAN II Fès.

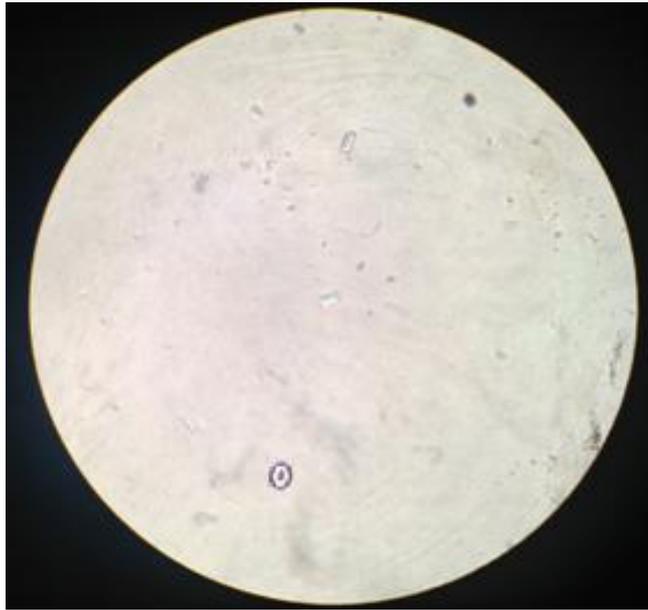


Figure 23 : cristaux de whewellite (pH=6) CHU HASSAN II Fès.

#### IV- Les facteurs de risque d'activité lithiasique

Parmi les 50 patients porteurs de lithiase urinaire, 62 % ont une activité lithiasique (31 patients) définie par l'index d'activité lithiasique et 38% ont consulté pour le premier épisode (19 patients).

Afin de déterminer les facteurs de risque d'activité lithiasique, nous avons comparé les données sociodémographiques et clinico-biologiques de l'ensemble de nos patients. En analyse univariée, l'activité lithiasique dans notre série est favorisée par l'apport hydrique insuffisant, la présence d'un antécédent familial de lithiase urinaire, l'hyper uricurie de débit et une diurèse nocturne insuffisante (densité urinaire > 1015) (Tableau).

Tableau 15: Les facteurs de risques cliniques d'activité lithiasique en analyse uni variée.

Facteurs	Activité lithiasique		
	Lithiase actif	Lithiase inactif	p
Age	50± 15[24;80]	45±12[19 ;63]	0,20
Sexe H/F	7/12	17/14	0,17
Mutualité	17	24	0.24
IMC > 25	14	22	0.5
Bilatéralité	3	9	0.2
NLPC	4	4	0.3
LEC	8	25	0.07
Chirurgie	2	4	0.58
Emission spontanée	4	10	0.30
Colique néphrétique	11	23	0.18
Hématurie	4	12	0.16
Douleur lombaire	6	7	0.35
Infection urinaire	2	1	0.32
ASP	4	2	0.13
Infection urinaire récidivante	4	10	0.30
ATCD familiaux	3	13	<u>0.04</u>
Diabète	0	3	0.22
HTA	3	5	0.64
Apport hydrique < 2l/j	11	28	<u>0.01</u>

Tableau 16: Les facteurs de risques biologiques d'activité lithiasique en analyse uni  
variée.

Facteurs	Activité lithiasique		
	Lithiase actif	Lithiase inactif	p
DFG < 60	6	4	0.10
Hypercalcémie	0	5	0.08
Hyperuricémie	6	6	0.25
Hyperglycémie	5	5	0.30
Diurèse insuffisante < 2L/j	15	21	0.30
Hypercalciurie de concentration	2	2	0.49
Hypercalciurie de débit	3	3	0.41
Hyperuricurie de concentration	1	9	<u>0.04</u>
Hyperuricurie de débit	3	8	0.32
Natriurèse > 150 mmol/j	10	23	0.10
Urée urinaire > 0.3 g/kg/j	8	18	0.21
Densité urinaire > 1025	5	26	<u>0.01</u>
PH	5.89	5.88	0.98
Présence de cristaux	2	7	0.10
Whewellite (IR)	9	13	0.51
Weddelite (IR)	0	1	0.63
Acide urique (IR)	4	5	0.52
Cystine (IR)	0	3	0.20
Stuvite (IR)	1	1	0.64

# DISCUSSION

La lithiase urinaire fait partie des grandes pathologies comme l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires ou le diabète dans lesquelles les facteurs d'environnement ont un rôle majeur.

L'épidémiologie des lithiases reflète le niveau socioéconomique des populations. Les caractéristiques épidémiologiques de la lithiase urinaire sont en perpétuelle évolution et traduisent les modifications des habitudes nutritionnelles, des conditions sanitaires, des facteurs d'environnement ou de la prévalence des pathologies qui prédisposent au risque de lithiase. Elles révèlent des tendances communes à l'échelle des pays du monde, mais permettent aussi d'extérioriser des liens, parfois méconnus ou sous-estimés, entre la fréquence ou la nature des calculs et des facteurs de risque dont la prévalence est plus élevée au sein de certains groupes de population comparativement à d'autres.

Dans les pays industrialisés européens, comme aux Etats-Unis ou au Japon, la prévalence estimée de la lithiase chez l'homme de plus de 50 ans, se situe autour de 12 %. Elle est deux fois moins élevée chez la femme mais tend à progresser chez celle-ci (50, 17).

Il est admis aujourd'hui que l'évolution épidémiologique de la lithiase urinaire dans les différents pays est parallèle aux modifications :

- § du niveau socio-économique des populations,
- § de leur degré de médicalisation
- § des changements dans leurs habitudes alimentaires

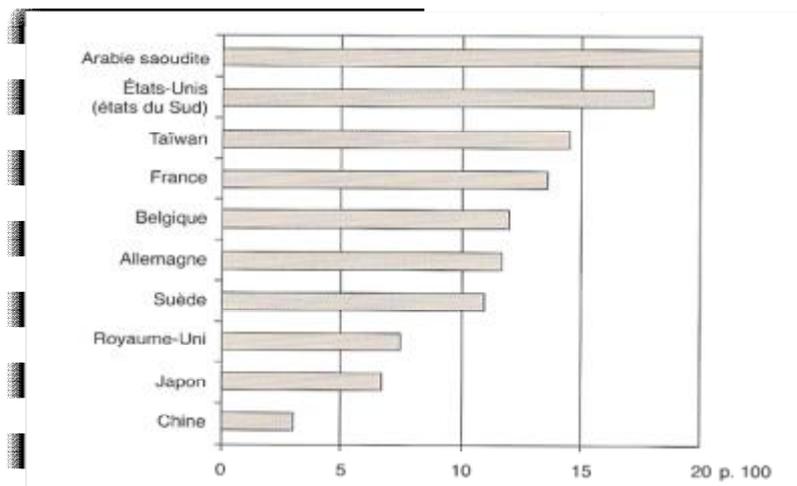


Figure 24: Prévalence actuelle de la lithiase urinaire chez l'homme dans différents pays (17).

Environ 120.000 épisodes lithiasiques/an, avec une récurrence des calculs de l'ordre de 55% des cas. L'insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique représente 2% de l'ensemble des différentes étiologies (52) ; un pourcentage non négligeable à prendre en considération pour la prévention de la récurrence lithiasique.

## I- Données socio démographiques et économiques.

Au Maroc, plus de 7000 calculs urinaires ont été collectés entre octobre 1998 et Juillet 2013 en provenance de l'ensemble du territoire Marocain. 310 calculs sont d'origine pédiatrique : 4.42% (51). Toutefois, la prévalence réelle de la lithiase est probablement plus élevée, bon nombre de calculs étant asymptomatiques (17).

Dans notre étude les résultats obtenus évoquent que le profil épidémiologique étudié (H/F=0.9) est comparable à celui rapporté par PEREZ et al en Espagne (55) avec un sex ratio de 1,2, mais différent de l'étude marocaine réalisée sur 7000 calculs avec un sex ratio de 2.17 (51) et de l'étude algérienne (56) avec un sex ratio de 1.7.

Le profil épidémiologique qui se dégage de la lithiase rénale chez l'adulte marocain à partir de notre étude se rapproche de celui décrit dans les pays industrialisés avec un âge moyen de 47.2, et un pic à la 4ème décade dans les 2 sexes (51).

La discussion sur l'origine des patients en tant que facteur de risque de récurrence lithiasique ne peut être réalisée vu le biais de sélection (recrutement majoritaire de la région Fès Boulemane).

Les patients mutualistes sont au nombre de 41 dans notre étude, nombre considérable, suite à l'avènement du régime d'assistance médicale (RAMED).

Concernant les aspects médico-économiques de la lithiase urinaire, il est difficile de connaître les coûts générés par le diagnostic et/ou le traitement de la lithiase urinaire au Maroc.

Strohmaier (57) décrit 200 000 récurrences de calculs par an en Allemagne. Le coût de leur traitement a été évalué à environ 687 000 000 \$. Strohmaier a montré que la prévention réduisait le taux de récurrence de 40 % et réduisait le coût de la prise en charge de 275 000 000 \$.

## **II- Les données cliniques**

La colique néphrétique constitue 68% des modes de révélation de la lithiase urinaire dans notre échantillon, cette donnée est concordante avec les données de la littérature (58). Aux États-Unis, une charge annuelle de plus de 1,1 millions de consultations aux urgences est dépensée pour la colique néphrétique. Dans les régions tropicales l'incidence de la colique néphrétique a été décrite comme élevée pendant les mois chauds et n'est pas influencée par la période de jeûne du Ramadan en Iran (59,60).

Dans notre étude, selon l'IMC, 16 % (8 patients) sont obèses, 46% (23 patients) ont un surpoids, mais le surpoids n'était pas un facteur statistiquement significatif de récurrence lithiasique dans notre échantillon. Cependant plusieurs études épidémiologiques réalisées depuis une dizaine d'années ont montré une corrélation positive entre l'IMC et le risque de lithiase (61, 62). De plus, Powell et al. ont montré que l'excrétion urinaire du calcium, acide urique et oxalate (facteurs de risque lithiasiques) étaient significativement augmentée dans le groupe des patients obèses (63).

La population d'hypertendus dans notre échantillon représente 16%, et les diabétiques 6% dans notre étude. Dans la littérature, le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertension sont associés à des lithiases rénales, en particulier le diabète peut être un facteur dans le développement de calculs d'acide urique (64).

La résistance à l'insuline, présente au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est caractérisée par une déficience d'ammoniogenèse rénale, ce qui va favoriser l'hyperacidité urinaire, favorisant ainsi la formation de calculs d'acide urique (65).

Les infections urinaires à répétition sont retrouvées chez 28% des nos patients (14 cas), mais ne sont pas associés à un risque statistiquement significatif de récurrence lithiasique ( $p=0.3$ ). Plusieurs papiers ont comme titre principal « infection et lithiase urinaire » (66), confirmant que l'infection urinaire est un facteur de risque de lithogénèse et un facteur de gravité de la lithiase urinaire. La présence de germe est fréquente dans les calculs, même pour les calculs non infectieux comme les calculs oxalocalciques. La culture du nidus de calculs tout venant a mis en évidence un germe dans 47 %, essentiellement de l'E. Coli (67). La présence de germe sur un calcul urinaire est expliquée par le biofilm. Le biofilm est initié par un dépôt protéique à la surface d'un corps étranger propice à l'adhérence

des bactéries. Ces bactéries forment ensuite une matrice polysaccharidique « slime » appelé biofilm (67,68).

Le taux global de récurrence de 62% est identique que celui retrouvé dans la littérature (52, 53).

La lithotripsie extra corporelle est le mode d'élimination le plus fréquent, retrouvé dans 66 % des calculs, puisque celle-ci est devenue le traitement de référence pour la majorité des calculs rénaux ou urétéraux de l'adulte (54). En 2012, 50 à 60 % des calculs sont traités par LEC (18).

La distribution de la population selon les antécédents familiaux : 32% des répondants à cette question déclarent avoir un de leur proche qui a déjà éliminé un calcul avec un  $p = 0.04$ , facteur de risque statistiquement significatif concernant la récurrence lithiasique dans notre étude.

L'association entre antécédents familiaux et lithiase est significative dans l'étude marocaine portant sur les facteurs impliqués dans l'épidémiologie des calculs urinaires (69), elle est de l'ordre de 11%. De même, la récurrence concerne 25,8% de leur échantillon et elle est significativement plus fréquente chez l'homme ( $p < 0,05$ ).

Aussi les antécédents familiaux sont présents dans 20 à 40 % en cas de lithiase urique ou calcique primitives (14). Ils sont liés au caractère constitutionnel des patients (hérédité propre) et aux habitudes alimentaires héritées des parents. Ainsi la recherche de ces antécédents est importante à préciser pour établir le diagnostic et définir les sujets à risques (18) en cas de maladie lithiasique à transmission génétique connue (cystinurie, syndrome de Lesh-Nyhan, xanthinurie familiale).

### III- Les données biologiques

L'apport hydrique < 2 litres /jour est lié à un risque statistiquement significative de récurrence lithiasique dans notre étude ( $p < 0.05$ ), ce qui rejoint l'importance d'une diurèse abondante > 2 litres/ 24h selon les recommandations (18).

Dans notre échantillon une diurèse insuffisante < 2 litres/j est notée chez 72% des cas, avec un  $p = 0,3$ .

Bien que cette recommandation date d'Hippocrate, elle n'a été évaluée qu'en 1996 dans un essai clinique réalisé par Borghi et al (70). Il a inclus 199 patients qui avaient présenté un premier épisode de lithiase. Après recherche des différents facteurs de lithogénèse, les patients étaient randomisés entre deux groupes : le premier groupe recevait des consignes afin d'obtenir une diurèse supérieure à 2 l/24 heures tandis que le second groupe n'avait aucune consigne particulière. Les deux groupes étaient suivis cliniquement, biologiquement et par une radiographie de l'abdomen sans préparation et une échographie de l'appareil urinaire tous les ans pendant cinq ans. Afin d'évaluer l'impact de la diurèse sur le risque de lithiase, les patients lithiasiques ont été comparés à 101 témoins appariés sur l'âge et le milieu socioprofessionnel. Ce travail montre que les patients lithiasiques ont eu une diurèse significativement plus basse à l'état de base que les témoins:  $1057 \pm 238$  ml/24 heures chez les hommes lithiasiques et  $990 \pm 230$  ml/24 heures chez les femmes contre  $1401 \pm 562$  ml/24 heures chez les hommes témoins et  $1239 \pm 440$  ml/24 heures chez les femmes ( $p < 0,0001$  dans chaque cas). Ceci conforte l'hypothèse qu'une diurèse de faible abondance est un facteur de risque de lithiase. Les résultats de ce travail affirment que la récurrence lithiasique est nettement moins fréquente chez les patients ayant une diurèse supérieure à 2 l/24 heures par rapport à ceux n'ayant pas modifié leurs habitudes (12,1% versus 27%;  $p = 0,008$ ). Une

diurèse < 2l/j est considérée comme un facteur lithogène majeur reconnu par le bilan de première intention (17).

Dans notre étude une hypercalcémie (calcémie > 102 mg/l) est retrouvée chez 5 patients (10%), une hyperuricémie (acide urique > 70 mg/l chez l'homme et > 60 mg/l chez la femme), dans 24% des cas (12 patients), une hyperglycémie (glycémie > 1.26 à jeun) chez 10 patients soit 20%.

Nous allons comparer nos résultats avec une enquête nutritionnelle portant sur 430 patients lithiasiques, 275 hommes et 155 femmes explorés en urologie à l'Hôpital Tenon – Paris (71) pour une durée de 4 ans (entre 2001 et 2004), avec une seule diététicienne. L'objectif était la recherche des facteurs de risque de récurrence lithiasique (nutritionnels, métaboliques et environnementaux). Le facteur de risque statistiquement significatif dans leur étude était l'uricémie.

Le tableau ci dessous résume l'ensemble des paramètres étudiés dans cette enquête.

Tableau 17 : résultats du bilan sanguin de première intention.

	Hommes		Femmes	
	n	Moy. ± SEM	n	Moy. ± SEM
GLYCÉMIE (mmol/L)	143	5,6 ± 0,1	91	5,2 ± 0,1
CRÉATININÉMIE (µmol/L)	199	91,1 ± 1,3	121	74,1 ± 1,6
URÉMIE (mmol/L)	170	5,9 ± 0,1	100	5,1 ± 0,2
URICÉMIE (µmol/L)	169	318 ± 5	107	237 ± 7
CALCÉMIE (mmol/L)	176	2,34 ± 0,01	110	2,32 ± 0,01

Pour le bilan urinaire, nous allons procéder à une comparaison entre notre étude et une seconde (étude prospective) incluant 101 patients (69 premiers calculs, 46 récurrences), sans bilan antérieur (49).

La comparaison des facteurs de risque lithogènes est respectivement représentée par un premier tableau (notre étude) et un deuxième tableau (étude de Pascal GLÉMAIN et al).

Dans cette dernière, le bilan dans les urines de 24 heures était normal dans 31 % des cas. Dans 69% des cas, il montrait au moins un des principaux facteurs de risque lithogène. L'hyper calciurie de débit était retrouvée chez 33 patients (29%). Chez 11 d'entre eux, elle était associée à un défaut de diurèse qui majorait ainsi la concentration en calcium urinaire. L'hyper calciurie de concentration, donc associée à un débit de calcium normal sur les 24 heures, et susceptible de se corriger par une simple augmentation de la diurèse, dans la limite de 2,5 litres par 24 heures, n'était retrouvée que chez 5 patients (4%).

Parmi les 79 (69%) patients qui avaient au moins un des facteurs de risque lithogène, 28 patients n'en avaient qu'un, 23 (20%) en avaient deux (l'association la plus fréquente étant l'hyper calciurie et l'hyper natriurie), 15 (13%) en avaient trois et 13 (11%) en avaient quatre ou plus.

Tableau 18 : Les facteurs de risques biologiques de la récurrence lithiasique en analyse uni variée.

Facteurs	Récidive lithiasique		
	Premier calcul	Calcul récidivant	P
Diurèse insuffisante < 2L/j	15	21	0.30
Hypercalciurie de concentration	2	2	0.49
Hypercalciurie de débit	3	3	0.41
Hyperuricurie de concentration	3	8	<u>0.04</u>
Hyperuricurie de débit	1	9	0.32
Natriurèse > 150 mmol/j	10	23	0.10
Urée urinaire > 0.3 g/kg/j	8	18	0.21

Tableau 19: Natures et fréquences des principaux facteurs de risque lithogène observées dans la série des 115 patients et comparaison entre primo lithiasiques et récidivistes

	Facteurs de risques lithogènes						
	n	Bilan normal n (%)	Hypercalciurie n (%)	Hyperuricurie n (%)	Hypernatrurie n (%)	Urée élevée n (%)	Diurèse < 1,5l n (%)
Série totale	115	36 (31)	33 (29)	23 (20)	47 (41)	33 (30)	48 (42)
1er calcul	69	22 (32)	20 (29)	15 (22)	25 (36)	22 (32)	30 (43)
Récidives	46	14 (30)	13 (28)	8 (17)	22 (48)	11 (24)	18 (39)

*Aucune de ces différences n'est statistiquement significative (Test exact de Fisher et test U de Mann et Whitney).*

Dans l'étude de Pascal GLÉMAIN et al, aucune de ces différences n'est statistiquement significative. Dans notre étude l'hyperuricurie de concentration est associée à un risque de récurrence lithiasique avec un  $p= 0,04$ , ce qui rejoint une diurèse insuffisante. L'hypercalciurie de concentration qui est reconnue comme un facteur lithogène majeur(17), n'était pas liée à un risque de récurrence lithiasique dans notre étude ( $p=0.49$ ).

#### IV- L'analyse par spectrophotométrie infra rouge.

En comparant notre série de calculs avec d'autres grandes séries analysées dans divers pays du monde, notamment le Ouest Algérien(72), le caractère commun de la prédominance de la whewellite. Elle marque sa présence avec 65,6% des calculs de notre série analysés contre 67% des calculs analysés à l'Ouest Algérien, 51,6% dans une étude marocaine (69) portant sur 283 calculs analysés sur une période de 7 ans (2000-2007), et plus de 70% des calculs des pays industrialisés (17); suivi par le phosphate de calcium (25,81%) et les purines (12,91%). Cette observation est comparable aux études récentes qui montrent dans divers pays une variation progressive du profil épidémiologique des calculs urinaires se poursuivant dans le sens d'une prépondérance de l'oxalate de calcium.

Tableau 20 : Répartition des calculs selon leur nature biochimique (analyse IR).

Analyse infra rouge	Nombre	Pourcentage(%)
<b>Whewellite</b>	21	65.6
<b>Wedellite</b>	1	3.12
<b>Acide urique</b>	6	18.8
<b>Cystine</b>	3	9.4
<b>Carbapatite</b>	0	0
<b>Struvite</b>	1	3.12

Tableau 21: Distribution des calculs selon le composant biochimique majoritaire (69).

Facteurs étudiés	Nombre	Pourcentage (%)
Constituant majoritaire des calculs		
Whewellite	146	51,6
Wedellite	50	17,7
Acide urique	54	19,1
Phosphate calcique et magnésien	28	10,1
Autres	5	1,7
Total	283	

La Whewellite est une forme qui est essentiellement oxalo-dépendante, son origine dans les calculs au Maroc pourrait relever (51) :

- Ø D'une consommation élevée de protéines animales (viande, poisson, volaille, gibier, charcuterie)
- Ø De la consommation de thé dans tout le Maroc
- Ø D'une cuisine riche en lipides favorisant l'absorption secondaire de l'oxalate
- Ø d'apports insuffisants en Calcium
- Ø d'une déshydratation avec des apports hydriques insuffisants.
- Ø De pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn.

Tableau 22 : Influence des apports alimentaires sur la lithogénèse oxalo-calcique (73).

Apports élevés en protéines animales	↑ calciurie, ↓ citraturie, ↓ pH urinaire
Apports élevés en graisses	↑ oxalurie
Apports élevés en sucres d'absorption rapide (notamment le fructose)	↑ Calciurie et uraturie
Apports élevés en sel	↑ Calciurie
Apports faibles en calcium	↑ oxalurie

## V- La cristallurie

Dans notre étude neuf patients ont une cristallurie positive : présence d'un ou plusieurs cristaux au niveau des urines du réveil ; soit 18 % des patients avec présence de cristaux de weddellite chez 5 patients (55%).

Dans l'étude de Pascal GLÉMAIN (49), au niveau des urines du matin, une cristallurie a été mise en évidence chez 27 patients (23%). Il s'agissait de cristaux d'oxalates de Calcium dans 87% des cas. Les autres étaient faits d'urates ou de phosphates. La cristallurie était plus fréquente chez les patients à faible diurèse (32 % contre 16% ;  $p < 0,05$ ).

Le PH urinaire est en moyenne de  $5,8 \pm 0,6$  [4,7 ; 7,5]. 90 % des patients (45 cas) ont un PH urinaire inférieure ou égale à 6,5, résultats concordants avec l'étude sus citée où le pH était inférieur à 6,5 chez 93 patients (81 %). Le pH était à 5 chez 44 patients (38 %).

La densité urinaire est en moyenne de  $1022,4 \pm 9,8$  [1000-1040]. 31 patients ont une densité urinaire aux urines du réveil supérieure ou égale à 1025, ce qui

traduit une diurèse nocturne insuffisante (48). L'étude de Pascal GLÉMAIN a objectivé les mêmes résultats (densité urinaire était supérieure ou égale à 1020 chez 66 patients sur 115). La diurèse nocturne insuffisante est liée dans notre étude à la récurrence lithiasique avec un  $p < 0,05$ .

Une densité des urines du réveil supérieure ou égale à 1 025, traduit une mauvaise répartition des apports hydriques sur le nyctémère et expose à la récurrence lithiasique pendant la nuit (74), et donc rejoint le principe d'une diurèse insuffisante qui représente un facteur de risque lithogène majeur. Cette détermination est donc très importante pour juger du degré de dilution des urines et peut constituer un moyen d'auto surveillance pour le patient entre deux analyses d'urines par le laboratoire, ce qui permet d'ajuster ses apports hydriques sur la densité de ses urines et donc de mieux les répartir.

# CONCLUSION

La lithiase urinaire, symptomatique ou non, est un problème de santé publique du fait de sa fréquence et de son coût pour le malade et la société.

Le bilan de première intention ne présente pas de difficultés de réalisation. Le bilan des urines des 24 heures est productif. Aussi faut-il insister qu'il n'y a pas de raisons d'attendre la récurrence pour réaliser ce bilan et tenter de corriger d'emblée les facteurs de risque lithogène fréquents et souvent associés qui sont ainsi dépistés.

L'étude de la cristallurie représente une source essentielle d'informations pour le diagnostic étiologique, la prise en charge médicale et le suivi des patients souffrant de lithiase urinaire ou de pathologies cristallines susceptibles d'avoir des conséquences délétères pour la fonction rénale.

Elle est actuellement pratiquée dans notre enceinte afin de permettre une meilleure détection des facteurs de risque et un suivi plus efficace des patients atteints de lithiase urinaire, pathologie en pleine recrudescence dans notre pays.

# REFERENCES

- (1) R. Renard-Penat, A. Ayed. Diagnostic et bilan des calculs urinaires. Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale – Mammaire.334-173-C-10.
- (2) M Daudon, O Traxer, E Lechevallier, C Saussine. La lithogénèse. Prog Urol 2008 ; 18 : 815-27.
- (3) A Oussama et al, « analyse des calculs urinaires de l'adulte dans le Moyen Atlas marocain par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier » Prog Urol (2000) ; 10 :404-410.
- (4) O Marrakchi et al, « lithiase urinaire chez l'enfant tunisien. Etude à propos de 187 cas » Prog Urol (2008); 18 :1056-1061.
- (5) P Jungers et al, « insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique : fréquence, causes et prévention » Néphrologie et Thérapeutique (2005) ; 1 :301-310.
- (6) M Daudon, L Maurice-Estepa « lithiase urinaire-analyse du calcul, cristaux et cristallurie » Option/Bio supplément du N 194, Octobre 1997.
- (7) « bilan métabolique d'une lithiase urinaire en pratique courante », travail commun des néphrologues et urologues du Comité de la Lithiase de l'Association Française d'Urologie. Prog Urol 1996; 6 :955-962.
- (8) J Sabot et al « The analysis of peculiar urinary (and other) calculi: an endless source of challenge» Clinica Chimica Acta 1999; 283:151-158.
- (9) D Cathignol, J Tavakkoli, J L Mestas « lithotripsie extracorporelle » ITBM-RBM (2000) ; 21 :4-10.
- (10) P Rieu « lithiase d'infection » Annales d'Urologie (2005) ; 39 :16-29.
- (11) Olivier Traxer « lithiase urinaire » Institut de la conférence d'Hippocrate, mise à jour le 11 Février 2005.
- (12) Dominique Bazin et al « techniques de demain : un rayon de soleil pour les calculs » Spécial recherche 2006-2007- Plein Sud : 133-139.

- (13) M Daudon. Epidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. Annales d'urologie 2005 ;39 :209-31.
- (14) O Traxer, E Lechevalier, C Saussine « bilan métabolique d'un patient lithiasique ». Progrès en urologie (2008) 18, 849—856.
- (15) M Daudon et al « composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés » Prog Urol (2004) ; 14 :1151-1161.
- (16) PLATT JF, RUBIN JM. Acute renal obstruction : evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. Radiology, 1993, 186: 685- 688.
- (17) M Daudon, O Traxer, P Jungers. Lithiase urinaire. 2ème édition, mars 2012.
- (18) O. Traxer. Lithiase urinaire : bilan métabolique et prévention. Prog Urol, 2012, 22, 14, 876-880.
- (19) SR Khan, RL Hackett. Role of organic matrix in urinary stone formation: an ultrastructural study of crystal matrix interface of calcium oxalate monohydrate stones. J Urol 1993;150: 239-45.
- (20) M Daudon, P Jungers. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. Nephron Physiol 2004; 98:31- 36.
- (21) Masao Tsujihata « Mechanism of calcium oxalate renal stone formation and renal tubular cell injury » International Journal of Urology 2008; 15:115-120.
- (22) J Wein, R Kavoussi, C Novick, W Partin, A Peters. Campbell-Walsh Urology: Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, vol 1, section XI, chapitres 42-43.
- (23) Sui-Ping Deng et al «Cristallization rules of calcium oxalate crystals in lithogenic urine and in healthy urine in vitro » Materials Science and Engineering C 2006; 26:683-687.
- (24) M Daudon. Mécanisme de la lithogénèse : Ed. Flammarion, 2012 : 144-57.

- (25) Sui-Ping Deng et al «Crystallization rules of calcium oxalate crystals in lithogenic urine and in healthy urine in vitro » Materials Science and Engineering C 2006; 26:683-687.
- (26) C Hennequin et al « inhibiteurs de la lithogénèse » Option/Bio supplément du N194, Octobre 1997.
- (27) Doddametikurke Ramegowda Basavaraj et al «The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones» EAU-EBU UPDATE SERIES 2007; 5:126-136.
- (28) F Grases et al «Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization, comparison with action of other polyphosphates » Urol Res 2000; 28:136-140.
- (29) C Hennequin et al « les inhibiteurs de cristallisation » L'Euobiologiste 1993, Tome XXVII, N203 :47-55.
- (30) P Jungers, M Daudon, P Conort « lithiase rénale : diagnostic et traitement » Ed. Flammarion, Paris, 1999.
- (31) Leye Ajayi et al «Renal stone disease » Medicine 2007; 35:415-19.
- (32) Marshall L.Stoller, Maxwell V. Meng «Urinary Stone Disease: The Guide to Medical and Surgical Management» Ed. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2007.
- (33) M Normand «exploration métabolique des lithiases rénales, investigations statiques et dynamiques » L'Euobiologiste 1993, Tome XXVII, N203 :57-62.
- (34) A Randall. A hypothesis for the origin of renal calculus. N Engl J Med 1936;214:234-37.
- (35) A.P. Evan, J.E. Lingeman, F.L. Coe, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest 2003;111:607-16.

- (36) A.P.Evan, F.L.Coe, J.E.Lingeman, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)* 2007;290:1315-1323.
- (37) M Daudon, O Traxer, P Jungers, D Bazin. Stone morphology suggestive of Randall's plaque. In: Evan AP, Lingeman JE, Williams JC Jr, editors. *Renal Stone Disease. American Institute of Physics Conference Proceedings*, vol. 900. New York: Melville; 2007. p. 26-34.
- (38) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA*, 2001; 285:2486-2497
- (39) O. Traxer, E. Lechevallierb, C. Saussinec, M. Daudond, J.-P. Haymanne. Syndrome métabolique et lithiase urinaire. Une notion nouvelle pour l'urologue. *Progrès en urologie* (2008) 18, 828-83.
- (40) M. F. Gagnadoux. Oxalose. EMC 4-084-C-70 (2004).
- (41) M. El Khebir, O. Fougéras, C. Le Gall. Actualisation 2008 de la 8e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales de 1999. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. *Progrès en urologie* ;2009 :19, 462-73.
- (42) M. Daudon, P. Jungers, B. Lacour. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin* 2004, 62 : 379-93.
- (43) M. Daudon, Estepa-maurice I. Domaine de l'analyse de la spectrophotométrie infrarouge et techniques d'échantonnage. *l'eurobiologiste* 1996, tome XXX, N 223 :249-257.
- (44) H.Abdellaoui. Les lithiases urinaires oxalo calciques : analyse par spectrophotométrie infra rouge a transformée de fouries (FTIR) et étude épidémiologique.

- (45) S. FELLAHI TAQSEFT. Bilan de lithiase urinaire : des recommandations à la mise en œuvre au CHU HASSAN II. Thèse N° 020/11.
- (46) A. Fournier et J.M. Achard. 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 Vol. 21 n° 1 2000 pp. 27-28.
- (47) Daudon M., Protat M.F., Reveillaud R.J. Analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge. Avantages et limites de la méthode. Ann.Biol.clin. 1978; 36: 475- 489.
- (48) O. Traxer. Lithiase urinaire : bilan métabolique et prévention. Prog Urol, 2012, 22, 14, 876-880.
- (49) Pascal GLÉMAIN, Denis PRUNET. Recherche de facteurs lithogènes par le bilan biologique simplifié de première intention chez le lithiasique, en urologie. Prog Urol, 2006, 16, 5, 542-545.
- (50) LIESKE JC, Pena De La Vega LS, Slezak JM et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. Kidney int, 2006, 69: 760-764.
- (51) Faïza MEIOUET, Saâd EL KABBAJ. Epidémiologie de la lithiase urinaire au Maroc. Laboratoire de recherche et d'analyses médicales de la gendarmerie royale.
- (52) M. Daudon, O. Traxer, E. Lechevallier, C. Saussine. Épidémiologie des lithiases urinaires. Progrès en urologie (2008) 18, 802—814.
- (53) BIHL G. AND MEYERS A. : Recurrent renal stone disease - Advances in pathogenesis and clinical management. Lancet, 2001 ; 358 : 651-656.
- (54) Pierre CONORT (1), Bertrand DORE (2), Christian SAUSSINE (3). Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte. Prog Urol, 2004, 14, 6, 1095-1102.
- (55) Alapont Perez F.M., Galvez Calderon J., Varea Herrero J., Colome Borros G., Olaso Oltra A. and Sanchez Bisono J.R.; Actas Urol. Esp. 25 341-49(2001).

- (56) Khaled SEKKOUM, Hadja Mebarka DJELLOULI, Nasser BELKBOUKHARI. Lithiase urinaire du Sud Ouest Algérien : A propos de la composition des calculs en zone semi-aride. *Annales des Sciences et Technologie* Vol. 4, N° 1, Juin 2012.
- (57) Strohmaier WL. Economic aspects of evidence-based metaphylaxis. *Urologe A* 2006;45:1406—9.
- (58) Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US emergency departments. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:87-92.
- (59) Basiri A, Moghaddam SM, Khoddam R, Nejad ST, Hakimi A. Monthly variations of urinary stone colic in Iran and its relationship to the fasting month of Ramadan. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54:6-8.
- (60) Khan AS, Rai ME, Gandapur, Pervaiz A, Shah AH, Hussain AA, Siddiq M. Epidemiological risk factors and composition of urinary stones in Riyadh Saudi Arabia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004;16:56-8.
- (61) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1645—52.
- (62) Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455—62.
- (63) 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.
- (64) Lieske JC, de la Vega LS, Gettman MT, Slezak JM, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Leibson CL. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:897-904.
- (65) Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol*.2006;17:2026-33.
- (66) F. Bruyere, O. Traxer, C. Saussine, E. Lechevallier. Infection et lithiase urinaire. *Progrès en urologie* (2008) 18, 1015—1020.

- (67) Sohshang HL, Singh MA, Singh NG, Singh SR. Biochemical and bacteriological study of urinary calculi. *J Commun Dis* 2000;32:216—21;
- (68) Nickel JC, Emtage J, Costerton JW. Ultrastructural microbial ecology of infection-induced urinary stones. *J Urol* 1985;133:622—7.
- (69) F. LAZIRI, F. RHAZI FILALI. FACTEURS IMPLIQUES DANS L'ÉPIDÉMIOLOGIE DES CALCULS URINAIRES MAROCAINS. *J Maroc Urol* 2009 ; 19 : 0.
- (70) Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis : A 5- year randomized prospective study. *J Urol* 1996 ; 155 : 839-43.
- (71) Arnaud Rébois, Olivier Traxer, Michel Daudon. LES ENSEIGNEMENTS d'une ENQUÊTE NUTRITIONNELLE RÉALISÉE CHEZ 430 PATIENTS LITHIASIQUES EXPLORÉS EN UROLOGIE. Hôpital Tenon – Paris GHU-EST.
- (72) Zidane DJELLOUL, Abdelkader DJELLOUL, Abdelhamid BEDJAOUI. Lithiase urinaire dans l'Ouest algérien : étude de la composition de 1354 calculs urinaires en relation avec leur localisation anatomique, l'âge et le sexe des patients. *Progrès en Urologie* (2006), 16, 328-335.
- (73) EN. Taylor, GC. Curhan. Role of nutrition in the formation of calcium-containing kidney stones. *Nephron physiol*, 2004, 98 : 55-63.
- (74) M. Daudon. P. Jungers. B. Lacour. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin* 2004, 62 : 379-93.