

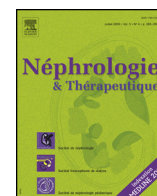


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Épidémiologie de la lithiase urinaire en Belgique sur base d'une classification morpho-constitutionnelle

Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morpho-constitutional classification

Vincent Castiglione^{a,1}, François Jouret^{b,1}, Olivier Bruyère^c, Bernard Dubois^b, Alexandre Thomas^d, David Waltregny^d, Anne-Catherine Bekaert^a, Étienne Cavalier^a, Romy Gadiisseur^{a,*}

^a Département de biologie clinique, service de chimie clinique, centre hospitalier universitaire de Liège (ULg CHU), Liège, Belgique

^b Département de médecine interne, service de néphrologie, ULg CHU, Liège, Belgique

^c Unité de soutien méthodologique en épidémiologie et en biostatistiques, service de santé publique, épidémiologie et économie de la santé, université de Liège, Liège, Belgique

^d Département de chirurgie, service d'urologie, ULg CHU, Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 12 juin 2014

Accepté le 7 août 2014

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Calculs

Épidémiologie

Lithiase

Prévalence

Rapport hommes/femmes

Urolithiase

RÉSUMÉ

La lithiase urinaire (LU) est une pathologie fréquente qui touche davantage l'homme que la femme. Plusieurs types de LU sont décrits selon leur constituant physico-chimique et/ou leur morphologie. Une classification combinée, morpho-constitutionnelle (M-C), a été proposée. Afin de préciser la prévalence de la LU en général et de chaque type lithiasique en particulier en Belgique, selon l'âge et le sexe, nous avons rétrospectivement étudié la banque de données M-C d'un centre de référence d'analyse lithiasique. Entre 2010 et 2013, 2195 calculs urinaires ont été analysés. Sont exclus 45 faux calculs et 281 calculs non issus de la zone géographique étudiée. Parmi 1869 LU, 1293 (69,2 %) proviennent d'hommes. Le pic de prévalence lithiasique s'observe entre 50 et 60 ans dans les 2 sexes. Le type M-C a été déterminé pour 1854 lithiases (99,2 %) ; plusieurs types morphologiques coexistent dans 49,3 % des cas. Âge et sexe confondus, le constituant principal est la whewellite (54,4 %) quasi exclusivement (94 %) sous forme Ia. La weddellite concerne 19,8 % des calculs, avec une répartition équitable entre types IIa et IIb. L'acide urique est le 3^e constituant le plus fréquent chez l'homme, avec une distribution similaire entre types IIIa et IIIb. Les produits phosphatiques sont rares chez l'homme (8,2 %), mais fréquents chez la femme (26,6 %) et majoritairement de type IVa1. Le type de LU change au cours du vieillissement, avec une diminution de la weddellite et une augmentation de la whewellite et de l'acide urique. Cette analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de calculs urinaires précise l'épidémiologie M-C de la LU en Belgique.

© 2014 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Urolithiasis is a common condition, with a prevalence of ~10% and a male/female ratio above 1 according to large national series. Various types of urinary stones have been described upon their mineral content and/or their morphology. Hence, a combined morpho-constitutional (M-C) classification has been proposed. In order to detail the prevalence of urolithiasis in general and of each M-C type in particular upon age and gender in Belgium, we retrospectively studied the database of a reference center for urolithiasis analysis. Between 2010 and 2013, 2195 stones were characterized. We excluded 45 non-biological stones and 281 stones, which originated from outside the study zone. Among 1869 stones,

Keywords:

Epidemiology

Gender ratio

Lithiasis

Prevalence

Urinary stones

Urolithiasis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : romy.gadiisseur@chu.ulg.ac.be (R. Gadiisseur).

¹ Ces auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail.

1293 (69.2%) affected men. Prevalence peak of urolithiasis was observed between 50–60 years of age in both genders. The M-C analysis was available for 1854 stones (99.2%): multiple morphological types were concomitantly identified in 49.3%. In the whole population, the main mineral constituent was whewellite (54.4%), mainly organized as type Ia (94%). Weddellite was found in 19.8%, with an equal distribution between types IIa and IIb. Uric acid was the 3rd most frequent constituent in man, with a similar distribution between IIIa and IIIb. Phosphate was uncommon in man (8.2%), but frequent in woman (26.6%) with a type IVa1 organization. Prevalence of M-C types changes with aging, i.e. decrease of weddellite and increase of whewellite and uric acid in both genders. This retrospective analysis of a single-center database of urinary stones helps characterize the M-C epidemiology of urolithiasis in Belgium.

© 2014 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Abréviations

LU	lithiase urinaire
M-C	morpho-constitutionnelle (analyse)
AU0	acide urique anhydre
AU2	acide urique dihydraté
DMI	dossier médical informatisé
H/F	hommes/femmes
IR	infrarouge (analyse spectrophotométrique)
OxCa	oxalates calciques
PACC	phosphate amorphe de calcium carbonaté
POCP	phosphate octocalcique pentahydraté
URAM	urate acide d'ammonium
URNa	urate de sodium

2. Introduction

La lithiase urinaire (LU) est une maladie fréquente qui touche près de 10 % de la population dans les pays industrialisés [1,2]. Les études épidémiologiques européennes, américaines et asiatiques montrent que la prévalence de la LU a progressivement augmenté au cours des 50 dernières années, notamment en raison des modifications alimentaires davantage tournées vers un régime salé et carné [3]. La formation d'un calcul urinaire, également appelée « lithogénèse », fait intervenir différents facteurs, génétiques et environnementaux [4]. Certaines maladies héréditaires monogéniques, ainsi que des conditions mono- et polygéniques de prédisposition génétique ont été associées à la formation de calculs urinaires [5,6]. L'exposition à un milieu chaud et sec, ainsi que l'alimentation et l'hydratation, jouent également un rôle majeur dans la formation de cristaux et de calculs urinaires [7]. Enfin, certaines situations acquises, c'est-à-dire médicales, médicamenteuses ou chirurgicales, peuvent également contribuer à la lithogénèse [1,4]. La formation d'un calcul urinaire repose sur des mécanismes physico-chimiques séquentiels impliquant de nombreux acteurs, classiquement regroupés en promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation. Tout déséquilibre conduisant à la sursaturation des urines conduit à la nucléation et à la formation de cristaux urinaires qui s'aggrèreront pour progressivement grandir sous la forme d'un calcul urinaire.

Il existe plusieurs types de lithiase, dont l'étiologie physiopathologique et la prise en charge sont spécifiques. Il est dès lors essentiel de déterminer le type exact de tout calcul urinaire disponible. D'une part, la présence et la proportion des constituants d'une lithiase, tels que le calcium, l'oxalate, le phosphate, l'acide urique et autres, sont déterminées par spectrophotométrie infrarouge (IR). D'autre part, la description morphologique d'un calcul, d'abord globalement puis distinctement au niveau de sa périphérie et de son noyau, permet de le catégoriser (Tableau 1). Cette classification morpho-constitutionnelle (M-C) combinée proposée par Daudon et al. permet non seulement de répertorier

les calculs urinaires selon les différents types (en 6 types et 22 sous-types), mais aussi et surtout d'associer ces calculs à un mécanisme lithogène distinctif, et partant d'une maladie particulière [8]. La prise en charge du patient est dès lors davantage orientée grâce à la M-C par rapport à l'IR seule.

Pour une région géographique donnée, la prévalence de la lithiase urinaire change significativement en fonction du sexe et de l'âge [1–3,9]. Ainsi, en France et aux États-Unis, le rapport Homme/Femme (H/F) est supérieur à 2. Notons cependant que ce sex-ratio varie entre 1,2 et 2,7 selon les séries [10]. Le pic de prévalence lithiasique au cours du temps et selon le sexe varie également selon les séries rapportées dans la littérature et les régions géographiques étudiées [9]. Notons de façon générale une diminution de la prévalence lithiasique dans la population gériatrique. Enfin, la prévalence des différents types M-C de calculs urinaires apparaît fortement influencée par l'âge et le sexe [1,2,9].

En Belgique, aucune donnée épidémiologique n'est disponible quant à la prévalence de la lithiase urinaire et de ses sous-types M-C selon l'âge et le sexe. En 1997, Ekane et al. décrivaient une prévalence respectivement de 12 % et 5 % d'épisodes lithiasiques chez l'homme et la femme [11]. Le type de lithiase n'était pas précisé.

La présente étude a pour but de définir l'épidémiologie des calculs urinaires en Belgique sur base d'une banque de données prospective située en province de Liège. Cette province se situe à l'est de la Belgique, et présente une densité de population de 279 habitants par km² et un sex-ratio de 0,95. Ces caractéristiques démographiques sont similaires à celles de la Wallonie (<http://www.iweps.be>) et de la Belgique (<http://www.socialsante.wallonie.be>). Notre étude originale inclut, pour la première fois, l'analyse combinée de la morphologie et de la constitution minérale des calculs urinaires. Ces données permettent non seulement de mesurer l'ampleur du problème lithiasique, mais également de catégoriser les types de calculs selon l'âge et le sexe, et d'améliorer in fine la prise en charge future des patients lithiasiques en Belgique.

3. Matériel et méthodes

Notre laboratoire de chimie clinique est l'unique centre proposant l'analyse M-C des calculs urinaires en province de Liège. Les calculs proviennent d'hôpitaux et laboratoires majoritairement situés en province de Liège, mais également des provinces avoisinantes. Ces derniers ont été exclus de l'analyse de façon à obtenir une population homogène. Notre étude épidémiologique porte sur une période rétrospective de 3 ans, entre septembre 2010 et octobre 2013.

L'analyse IR des calculs a été réalisée au moyen d'un spectrophotomètre proche infrarouge à transformée de Fourier (alpha-T[®], Bruker, Allemagne). L'étude morphologique a, quant à elle, été réalisée par visualisation microscopique à l'aide d'un stéréomicroscope. La classification morpho-constitutionnelle se base sur la classification de Daudon et al. (Tableau 1) [8]. Les résultats étaient

Tableau 1

Classification morpho-constitutionnelle des calculs urinaires selon Daudon et al.

Type et sous-type morphologiques	Composants chimiques		Aspect morphologique	Interprétation clinique
	Périphérie	Section		
I				
Ia	Whewellite	Mamelonné, ombilication, plaque de Randall. Brun généralement foncé	Concentrique à cristallisation radiale, brun foncé	Hyperoxalurie intermittente, Cacchi Ricci
Ib	Whewellite	Rugueux, mamelonné, mamelons souvent cassés, voire creux. Pas d'ombilication. Brun foncé à brun noir	Inorganisé, parfois lacunaire. Brun foncé	Hyperoxalurie avec stase urologique, hyperoxalurie ancienne
Ic	Whewellite	Lisse bourgeonné, couleur crème	Cristaux prismatiques plus ou moins soudés, inorganisé. Brun clair à crème	Oxalose, hyperoxalurie primaire
Id	Whewellite	Lisse, brun, jaune	Concentrique en très fines couches sans cristallisation radiale	Hyperoxalurie avec confinement anatomique souvent lié à des anomalies morphologiques des voies urinaires
Ie	Whewellite	Localement bourgeonnante, mamelonnée ou rugeuse. Brun jaune clair à brun	Localement inorganisée ou à structure radiale. Brun jaune clair à brun	Hyperoxaluries absorptives, pathologies intestinales inflammatoires (maladie de Crohn et/ou résection de l'intestin grêle), diarrhées graisseuses
II				
IIa	Weddellite	Cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs. Brun clair, jaune	Cristallisation radiale lâche. Brun, jaune clair	Hypercalciurie
IIb	Whewellite et weddellite	Cristaux épais et termes aux angles émoussés, beige crème	Inorganisé, brun, jaune	Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie
IIc	Weddellite	Rugueux, beige à jaune	Concentrique en périphérie mais inorganisé au centre. Brun, jaune plus ou moins foncé	Hypercalciurie avec stase
III				
IIIa	Acide urique anhydre	Lisse ou très peu bosselé. De beige à orange	Concentrique à cristallisation radiale. Ocre à rouge	Hyperuricurie intermittente avec pH urinaire acide
IIIb	Acide urique anhydre et dihydraté	Rugueux, poreux. Crème à brun rouge	Inorganisé, compacte. Orange à rouge	Hyperuricurie, pH urinaire acide
IIIc	Urates	Rugueux, poreux. Crème à brun	Inorganisé, compacte. Gris à brun	Hyperuraturie et alcalinisation thérapeutique
IIId	URAM	Rugueux, poreux. Gris à brun	Inorganisé. Gris à brun	Avec phosphates : diarrhées infectieuses ou iatrogènes avec carence phosphorée et hyperuricurie Avec struvite : hyperuricurie + infection urinaire à germes uréasiques Avec acide urique : alcalinisation thérapeutique
IV				
IVa1	Carbapatite	Rugueux, bosselé. Blanc à beige	Friable, concentrique. Blanc à beige	Infection urinaire, hypercalciurie, hyperparathyroïdie primaire, acidose tubulaire secondaire
IVa2	Carbapatite et protéines	Bosselé, craquelé, vermissé, brun jaune	Concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun	Troubles de l'acidification rénale (acidose d'Albright, Sjögren, Cacchi Ricci)
IVb	Carbapatite, struvite et URAM	Bosselé, rugueux avec des dépôts blancs à brun foncé	Concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun	Infection urinaire avec alcalinisation
IVc	Carbapatite et struvite	Cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc	Lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre	Infection urinaire à germes uréasiques
IVd	Brushite	Rugueux ou pommelé, légèrement translucide. Crème à beige	Concentrique radiale. Crème à grège	Hypercalciurie, hyperparathyroïdie, hyperphosphaturie
V				
Va	Cystine	Granuleux ou bosselé, cireux, translucide brun à jaune	Radiale, grossier. Jaune à brun clair	Cystinurie
Vb	Cystine et carbapatite	Plus ou moins lisse. Crème à jaune	Finement concentrique, jaune au centre et blanchâtre en périphérie	Cystinurie traitée par alcalinisation
VI				
VIa	Protéines et phosphates	Souvent mou, lisse. Blanc à brun	Inorganisé, brun à blanchâtre en condensation variable	Pyélonéphrite
VIb	Protéines et divers constituants	Rugueux, écaillé. Brun à noir	Feuilleté, friable. Brun à noir	Lithiases médicamenteuses et sécrétion de protéines tubulaires
VIc	Protéines et whewellite	Lisse. Brun noir	Inorganisé ou composé d'une couche protéique, contenant des éléments cristallins brun noir	Dialyse

D'après [8].

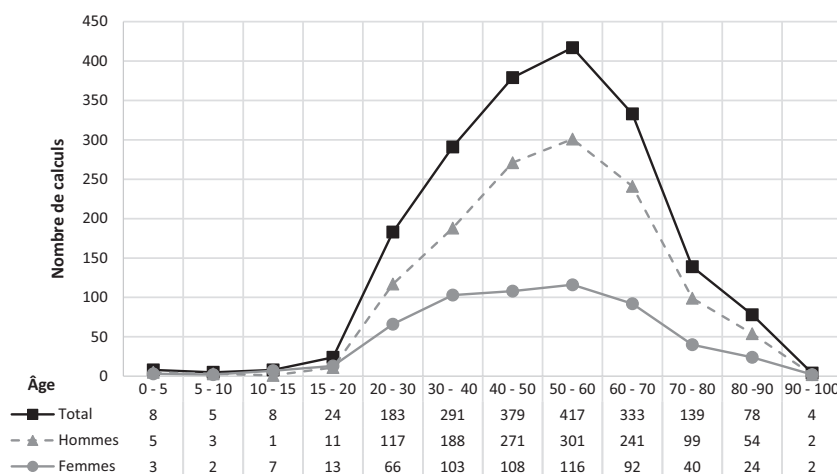


Fig. 1. Distribution du nombre de calculs urinaires selon l'âge dans notre population totale ($n = 1869$) et par sexe ($n = 1293$ chez l'homme ; $n = 576$ chez la femme).

compilés de façon prospective dans le programme informatique Glims (MIPS, Belgique), ce qui a permis d'extraire l'ensemble des données pour chaque calcul. Les paramètres pris en compte pour chaque lithiase étaient les suivants : l'âge et le sexe du patient, la composition quantitative relative de chaque composé obtenue par analyse IR (en %), le nombre de constituants, le taux de carbonatation des phosphates, le type morphologique des différentes couches lithiasiques, la présence d'une plaque de Randall et/ou d'un voile grisâtre à la surface du calcul, et la réception d'une lithiase entière ou fragmentée. La définition de « constituant majoritaire » signifie : > 50 % en présence de 2 constituants, > 30 % si 3 constituants, > 25 % si 4 constituants, etc.

Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble des données disponibles, au moyen du logiciel Statistica[®] 10. La normalité des données a été testée au moyen du test de Shapiro-Wilk. Les variables binaires ou catégorielles sont présentées sous forme de fréquence. Les différences de prévalence en fonction de l'âge ou du sexe ont été objectivées statistiquement par une analyse de variance.

Cette étude rétrospective d'une base de données monocentrique a été approuvée par le comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'université de Liège.

4. Résultats

Au cours des 3 ans de l'étude, 2195 calculs ont été analysés. Parmi ces calculs, nous avons identifié 45 faux calculs (2,3 %), qui ont été exclus de l'analyse statistique. Les 281 calculs provenant d'hôpitaux et laboratoires situés en dehors de la province de Liège ont également été exclus de l'analyse statistique. Le nombre total de calculs urinaires étudiés était finalement de 1869. On dénombrait 1293 cas masculins (69,2 %), ce qui correspond à un ratio H/F de 2,25. Dans les 2 catégories de sexe, la prévalence lithiasique augmente avec l'âge jusqu'à un pic observé pour la tranche d'âge entre 50 et 60 ans, suivi d'une diminution progressive du nombre de cas dans la population gériatrique (Fig. 1).

4.1. Nature physico-chimique des calculs selon l'âge et le sexe

En ce qui concerne la nature des calculs urinaires, nous les avons dans un premier temps classés sur base des résultats de l'analyse IR.

Le Tableau 2 résume le nombre et le pourcentage relatif des différents constituants minéraux en fonction du sexe, dès lors que

ceux-ci sont majoritaires au sein du calcul. Le composant dominant le plus fréquent dans notre cohorte est la whewellite (oxalate de Ca^{2+} monohydraté) et ce, quel que soit le sexe (59 % chez l'homme et 44,5 % chez la femme ; $p < 0,0001$). Chez l'homme, les deuxième et troisième constituants majoritaires en fréquence sont la weddellite (oxalate de Ca^{2+} dihydraté, 20,8 %) et l'acide urique (10,8 %), respectivement. Les produits phosphatiques ne sont retrouvés que dans 8,2 % des cas masculins alors qu'ils représentent 26,6 % des cas féminins ($p < 0,0001$). La majorité est de la carapatite (Tableau 2). La struvite, également appelée phosphates ammoniaco-magnésiens, est identifiée dans 1,4 % des cas masculins et 4,5 % des cas féminins ($p < 0,0001$). Notons que les urates sont absents dans l'analyse en composant majoritaire.

Outre les différences observées entre les 2 sexes quant à la nature physico-chimique du calcul urinaire, nous observons

Tableau 2

Nombre et proportion de calculs, en fonction du sexe, et selon le constituant majoritaire.

	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
OxCa	1060	79,8	384	62,3	1444	74,2
Whewellite ^a	784	59,0	274	44,5	1058	54,4
Weddellite	276	20,8	110	17,9	386	19,8
Acide urique	143	10,8	51	8,3	194	10,0
AU0	112	8,4	35	5,7	147	7,6
AU2	31	2,3	16	2,6	47	2,4
Phosphates ^a	109	8,2	164	26,6	273	14,0
Carapatite	66	5,0	115	18,7	181	9,3
PACC	5	0,4	12	1,9	17	0,9
Brushite	16	1,2	5	0,8	21	1,1
POCP	2	0,2	2	0,3	4	0,2
Whitlockite	2	0,2	2	0,3	4	0,2
Struvite	18	1,4	28	4,5	46	2,4
Autres ^a	17	1,3	17	2,8	34	1,7
Cystine	3	0,2	5	0,8	8	0,4
Protéines	12	0,9	10	1,6	22	1,1
Autres	2	0,2	2	0,3	4	0,2
Total	1329	68,3	616	31,7	1945	100

Le nombre total de calculs est de 1945 (> 1869) car un même calcul peut présenter plusieurs constituants majoritaires (voir le paragraphe Matériel et méthodes). AU0 : acide urique anhydre ; AU2 : acide urique dihydraté ; PACC : phosphate amorphe de Ca^{2+} carbonaté ; POCP : phosphate octocalcique pentahydraté. La catégorie « Autres » inclut un calcul de triamterène, un calcul d'acide méthyl-1-urique et trois calculs de triglycérides.

^a $p < 0,0001$ concernant la prévalence proportionnelle chez les hommes par rapport aux femmes.

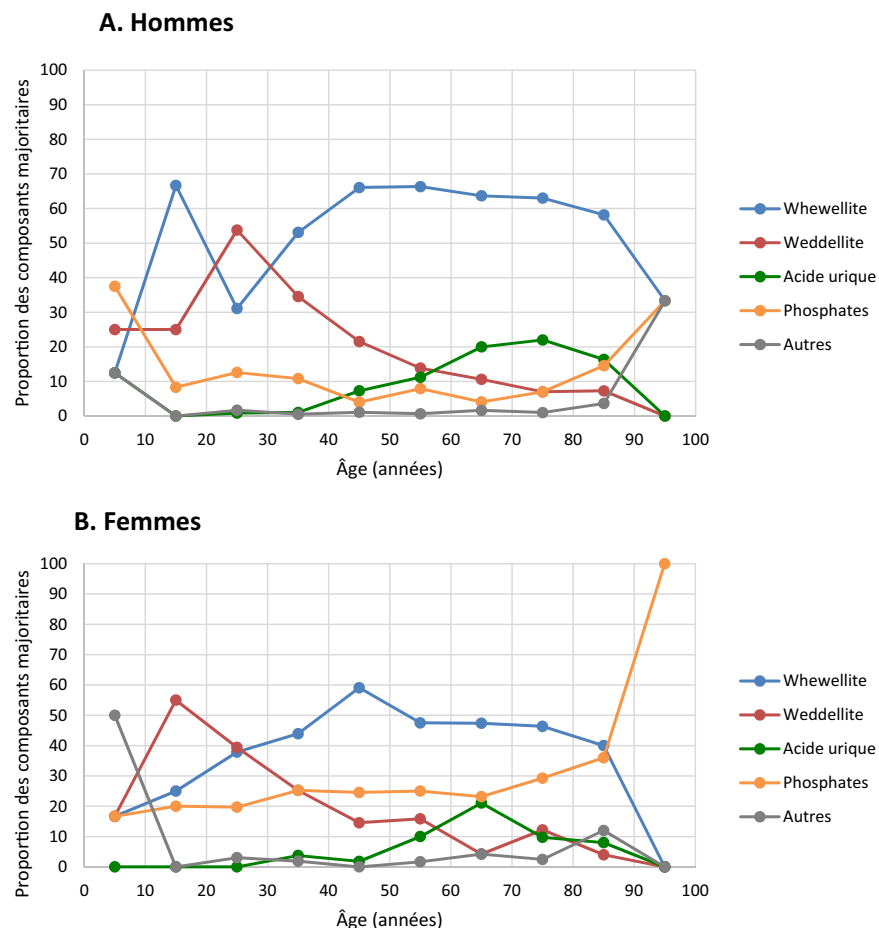


Fig. 2. Distribution des types de calculs urinaires selon leurs constituants majoritaires en fonction de l'âge, chez l'homme (A) et chez la femme (B).

également une évolution de la prévalence de chaque type lithiasique avec l'âge. La Fig. 2 représente la proportion des types de calculs en fonction du composant majoritaire, de l'âge et du sexe. Les calculs de weddellite sont majoritaires chez les individus âgés de < 30 ans, mais leur prévalence diminue progressivement avec le vieillissement (Fig. 2). À l'inverse, la proportion des calculs de whewellite augmente avec l'âge jusqu'à un pic dans la tranche d'âge 40–50 ans, indépendamment du sexe.

Les calculs d'acide urique apparaissent plus tardivement, avec un pic de prévalence observé entre 50 et 60 ans. Les calculs de phosphate de Ca^{2+} sont rares chez l'homme, et particulièrement retrouvés chez les patients âgés de plus de 80 ans (Fig. 2A). En revanche, chez la femme, ces calculs représentent la 2^e classe en termes de fréquence du composant majoritaire (Tableau 2). Leur prévalence apparaît peu influencée par l'âge, hormis au-delà de 90 ans (Fig. 2B).

4.2. Type morpho-constitutionnel des calculs selon le sexe

Dans un second temps, nous avons ventilé la cohorte de calculs urinaires selon la classification de Daudon et al. [8]. Le type morphologique a pu être déterminé pour 1854 lithiasies (soit 99,2 %). La trop petite taille de 15 calculs a empêché leur caractérisation morphologique. Les résultats de l'analyse M-C sont présentés en deux catégories selon le nombre de type(s) décrit(s) pour un calcul donné :

- soit un seul type morphologique (« calculs purs ») (Tableau 3) ;
- soit différents types simultanés (« calculs mixtes ») (Tableau 4).

Plusieurs types M-C sont identifiés simultanément dans 49,3 % des cas. Parmi les calculs purs, le type Ia est le plus fréquent, en particulier chez les hommes par rapport aux femmes (34,9 % versus 21,2 % ; $p < 0,0001$). À l'inverse, le type IVa1 est préférentiellement rencontré chez la femme (1,5 % versus 4,8 % ; $p < 0,0001$). Les urates (types IIIc et III d) sont virtuellement absents dans notre série de calculs purs. Enfin, le type IVa2, dont le mécanisme lithogène implique un défaut inné ou acquis d'acidification urinaire, est plus fréquent chez la femme (0,5 % versus 1,4 % ; $p < 0,05$). Les calculs de cystine ($n = 8$) se répartissent équivalement chez la femme et chez l'homme, et sont purs dans ~90 % des cas. Parmi les calculs mixtes, les composés oxalo-calciques s'associent davantage sous la forme I + II (13,1 % des calculs mixtes). Un mélange de composition oxalo-calcique et urique (I/II + IIIa/b) ne se retrouve que dans 2,6 % des cas, alors que l'association oxalate et phosphate de Ca^{2+} (II + IVa1/b) concerne 10,8 % des calculs. Notons que plus de 60 % des calculs mixtes incluent le type I. La prévalence des calculs mixtes impliquant des produits phosphatés est significativement plus grande chez la femme par rapport à l'homme ($p < 0,001$).

Les plaques de Randall sont de petites structures composées de carboxypatite. Nous en avons retrouvé à la surface de 12,4 % de tous les calculs. Parmi les calculs de type Ia, 32 % présentent une plaque de Randall. Aucune plaque n'a été observée sur les calculs contenant moins de 35 % de whewellite. La majorité des plaques ont été retrouvées sur des calculs entiers, avec seulement 12 cas (5,4 %) en surface d'une lithiasie fragmentée.

Tableau 3

Nombre et proportions des types et sous-types morpho-constitutionnels de « calculs purs » selon le sexe.

Type	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<i>I</i>	470	36,5	137	23,5	607	32,5
Ia ^a	450	34,9	124	21,2	574	30,7
Ib	15	1,2	5	0,9	20	1,1
Ic	1	0,1	1	0,2	2	0,1
Id	2	0,2	4	0,7	6	0,3
Ie	2	0,2	3	0,5	5	0,3
<i>II</i>	78	6,1	32	5,5	110	5,9
IIa	47	3,6	18	3,1	65	3,5
IIb	30	2,3	12	2,1	42	2,2
IIc	1	0,1	2	0,3	3	0,2
<i>III</i>	65	5,0	18	3,1	83	4,4
IIIa	30	2,3	9	1,5	39	2,1
IIIb	34	2,6	9	1,5	43	2,3
IIIc	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IIId	1	0,1	0	0,0	1	0,1
<i>IV</i>	56	4,3	57	9,8	113	6,0
IVa	25	1,9	36	6,2	61	3,3
IVa1 ^a	19	1,5	28	4,8	47	2,5
IVa2 ^a	6	0,5	8	1,4	14	0,7
IVb	14	1,1	12	2,1	26	1,4
IVc	7	0,5	7	1,2	14	0,7
IVd	10	0,8	2	0,3	12	0,6
<i>Va</i>	3	0,2	5	0,9	8	0,4
<i>VI^a</i>	8	0,6	4	0,7	12	0,6
VIa	1	0,1	0	0,0	1	0,1
VIb	4	0,3	2	0,3	6	0,3
VIc	2	0,2	0	0,0	2	0,1
VIbc	1	0,1	0	0,0	1	0,1
<i>Total</i>	680	52,8	253	43,3	933	49,9

H/F : hommes/femmes

^a $p < 0,001$ concernant la prévalence proportionnelle chez les hommes par rapport aux femmes.

Tableau 4

Nombre et proportions des types et sous-types morpho-constitutionnels de « calculs mixtes » selon le sexe.

Associations morphologiques	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<i>Mixtes oxalo-calciques</i>						
I + I	65	5,0	21	3,6	86	4,6
I + II	176	13,7	69	11,8	245	13,1
IIa + IIb	83	6,4	25	4,3	108	5,8
<i>Mixtes uriques</i>						
I/II + IIIa/b	34	2,6	14	2,4	48	2,6
IIId + I/III	2	0,2	1	0,2	3	0,2
IIIa + IIIb	52	4,0	20	3,4	72	3,9
<i>Mixtes de type IV</i>						
I + IVa1 ^a	19	1,5	35	6,0	54	2,9
II + IVa1/IVb ^a	124	9,6	77	13,2	201	10,8
I/II + IVa2 ^a	5	0,4	7	1,2	12	0,6
II + IVd	7	0,5	2	0,3	9	0,5
IVa1 + IVa2 ^a	3	0,2	6	1,0	9	0,5
IIId + IV ^a	0	0,0	3	0,5	3	0,2
Autres IV + IV ^a	18	1,4	26	4,5	44	2,4
<i>Mixtes de type VI</i>						
I/II + VI	11	0,9	6	1,0	17	0,9
IV + VI ^a	2	0,2	8	1,4	10	0,5
<i>Total</i>	601	46,7	320	54,8	921	49,3

H/F : hommes/femmes.

^a $p < 0,01$ concernant la prévalence proportionnelle chez les hommes par rapport aux femmes.

5. Discussion

Cette étude rétrospective d'une cohorte monocentrique de calculs urinaires provenant d'une région géographique bien délimitée permet de définir la prévalence et les caractéristiques épidémiologiques de la LU, et d'identifier la proportion des différents types M-C en Belgique.

5.1. Prévalence et types morpho-constitutionnels selon l'âge et le sexe

Nous montrons que la prévalence de la LU augmente avec l'âge jusqu'à un pic situé entre 50 et 60 ans, puis diminue avec le vieillissement de la population. Âge et sexe confondus, le constituant principal est la whewellite (54,4 %) majoritairement sous la forme Ia. La weddellite concerne 19,8 % des calculs, avec une répartition équitable entre types IIa et IIb. L'acide urique est le 3^e constituant le plus fréquent chez l'homme, avec une distribution similaire entre types IIIa et IIIb. Les produits phosphatiques sont rares chez l'homme (8,2 %), mais fréquents chez la femme (26,6 %), et majoritairement de type IVa1. Le type de LU change avec le vieillissement, avec une diminution de la weddellite et une augmentation de la whewellite et de l'acide urique dans les 2 sexes.

La LU est une maladie fréquente et représente un problème de santé publique majeur qui concerne les deux sexes dans toutes les tranches d'âge. Différentes études épidémiologiques suggèrent cependant que les mécanismes lithogènes et le composant lithiasique majoritaire changent avec le sexe et l'âge [9,12]. Ainsi, la LU touche majoritairement les hommes, bien que la prévalence de la LU chez la femme semble être en augmentation au cours de la dernière décennie [2,9,12]. Dans notre cohorte, nous observons un ratio H/F global de 2,25, ce qui correspond aux observations épidémiologiques précédemment publiées. Nous observons une prédominance masculine pour les calculs de whewellite et d'acide urique, tandis que les produits phosphatiques, y compris la carapatite et la struvite, touchent davantage les femmes. Les calculs de cystine, causés par mutations des gènes *SLC3A1* ou *SLC7A9*, se retrouvent pareillement dans les 2 sexes. Cette observation reste néanmoins sujette à caution du fait du petit nombre de calculs de cystine dans notre cohorte. De plus, nous ne connaissons ni la mutation étiologique, ni le statut hétérozygote ou homozygote de nos patients.

À propos de l'influence de l'âge sur la fréquence et sur le type de LU, notons que le pic de prévalence globale de la LU s'observe pour la catégorie d'âge entre 50 et 60 ans dans notre série, ce qui est plus tardif qu'en France [12] ou en Allemagne [9]. Cette différence épidémiologique pourrait s'expliquer par des facteurs diététiques et environnementaux.

5.2. Facteurs prédisposants

De fait, les résultats de l'étude internationale INTERSALT montrent que la consommation de sel estimée sur base d'une collecte des urines de 24 heures varie très largement d'un pays à un autre [13]. L'excrétion urinaire moyenne de Na⁺ en Belgique francophone et en Allemagne de l'ouest était respectivement de 133 et 172 mmoles par 24 heures. Une natriurie excessive favorise la cristallisation urinaire, ce qui pourrait expliquer une apparition plus précoce de la maladie lithiasique en Allemagne.

D'autres habitudes alimentaires, telles que la consommation de produits laitiers ou un régime plus carné entre ces pays limitrophes pourraient également rendre compte de la variabilité du pic de prévalence lithiasique.

En outre, les variations géographiques et climatiques au sein de larges pays, tels que la France et l'Allemagne, ont un impact sur l'épidémiologie lithiasique probablement plus marqué qu'en

Belgique. Ainsi, les calculs d'acide urique sont plus fréquents dans le sud de l'Allemagne, tandis que les calculs de struvite sont particulièrement retrouvés à l'est [9]. Enfin, toute différence des systèmes de soins de santé concernant le dépistage de la maladie lithiasique, l'analyse des calculs urinaires et les spécificités de traitement modifie également les données épidémiologiques d'un pays à un autre.

Dans notre étude, la prévalence des calculs de weddellite est maximale aux alentours de l'âge de 25 ans, puis décroît dans les 2 sexes. Cette décroissance, préalablement décrite [9,12], s'expliquerait par une diminution de la calciurie avec l'âge [12]. De fait, la formation de calculs d'oxalate de Ca^{2+} dihydraté est typiquement dépendante d'une hypercalciurie [14]. Cette anomalie biologique doit dès lors être recherchée, investiguée et corrigée chez tout patient présentant une lithiase oxalo-calcique, en particulier dans la population âgée de moins de 50 ans. De façon intéressante, l'évolution épidémiologique de la forme monohydratée d'oxalate de Ca^{2+} suit une courbe « en miroir » caractérisée par une augmentation progressive avec le vieillissement, quel que soit le sexe de l'individu. La formation de whewellite coïncide avec une hyperoxalurie, notamment causée par une diurèse faible et/ou un apport alimentaire excessif [8]. Notons que la whewellite peut également dériver d'une conversion cristalline de la weddellite, elle-même initiée par une hypercalciurie. La prévalence majeure de whewellite dans les deux sexes dans toutes les catégories d'âge adulte justifie d'encourager un régime normocalcique et une hydratation abondante et régulière de façon à assurer une diurèse > 2 litres par jour et une densité urinaire < 1012 chez tout patient présentant une lithiase oxalo-calcique [15].

Outre la whewellite, la fréquence d'un autre composant lithiasique augmente avec l'âge, à savoir l'acide urique. La prévalence de l'acide urique en tant que composant majoritaire n'était pas significativement différente entre les deux sexes dans notre série, contrairement à la série de Daudon et al. [12]. En revanche, nous retrouvons une augmentation de sa prévalence dès l'âge de 40 ans chez l'homme et de 50 ans chez la femme. La lithogénèse urique est favorisée par des conditions de pH urinaire acide. Or, le vieillissement rénal s'accompagnerait d'une perte de l'ammoniogénèse tubulaire rénale. Ce déficit tubulaire est considéré comme la cause principale d'acidification urinaire chez les patients lithiasiques uriques [16]. En outre, différentes observations précliniques et cliniques suggèrent une corrélation entre le syndrome métabolique et l'hyperuricémie, le défaut d'ammoniogénèse et l'acidité urinaire, qui favoriserait la formation de calculs uriques [17]. Le consensus de l'International Diabetes Federation estime qu'un quart de la population mondiale adulte est affectée par le syndrome métabolique (<http://www.idf.org/metabolic-syndrome>). Sa prévalence augmente avec l'âge : de 10 % des individus âgés de 20 à 29 ans à 45 % entre 60 et 69 ans. Ces observations doivent nous encourager à rechercher un syndrome métabolique chez tout patient présentant une lithiase urique, a fortiori en présence d'une hypertension artérielle et/ou d'un surpoids.

5.3. Cas particulier de la lithiase phosphatique

Le vieillissement de la population ne semble pas avoir d'impact sur la prévalence de la lithiase phosphatique dans notre cohorte. La prévalence de la brushite était équivalente dans les 2 sexes de notre série. En revanche, les autres phases cristallines phosphocalciques, telles que la carboxapatite, les phosphates amorphes de Ca^{2+} ou la whitlockite, sont significativement plus présentes chez la femme par rapport à l'homme, avec néanmoins une prévalence stable tout au long de la vie [12,18]. L'origine de cette propension féminine à ce type de lithiase, favorisée par un pH urinaire basique, reste débattue. Il apparaît néanmoins que les échantillons

urinaires d'hommes et de femmes se caractérisent par des profils métaboliques par résonance magnétique nucléaire différents, notamment en termes d'abondance de citrate, fumarate, acétone, créatine, créatinine, carnitine et acétylcarnitine [19]. La citraturie est influencée par le métabolisme mitochondrial des cellules tubulaires proximales rénales et le statut acido-basique de l'organisme. Ainsi, l'alcalose métabolique entraîne une élévation du pH cytoplasmique, ce qui ralentit la réabsorption tubulaire de citrate et, partant, augmente la citraturie. Le citrate est un inhibiteur de la cristallisation, utilisé comme agent thérapeutique de la lithiase oxalo-calcique [20]. Un excès de citrate urinaire serait cependant délétère vis-à-vis des lithiases phosphocalciques, notamment du fait d'une élévation du pH urinaire.

Enfin, la struvite, également appelée phosphates ammoniacomagnésiens ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), se retrouve principalement chez la femme à tous les âges. Sa prévalence est particulièrement haute aux extrêmes de la vie, y compris chez l'homme [12]. La formation de struvite est associée à la présence de bactéries qui transforment l'urée en ammonium, telles que *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* ou *Providencia*, et doit nécessairement faire rechercher une infection urinaire chez ce type de patients. La prise en charge des calculs de struvite implique l'extraction complète de tous les calculs (statut « stone-free » du patient), une antibiothérapie adaptée au germe causal et la prévention de la récurrence infectieuse [21].

5.4. Biais et intérêt de l'étude

La présente étude épidémiologique comporte plusieurs biais. Tout d'abord, elle est de nature rétrospective et repose donc sur l'étude croisée de bases de données dont la parfaite fiabilité n'est pas garantie. Un biais de sélection existe, notamment en ce qui concerne le maigre recrutement pédiatrique (< 20 ans) et gériatrique (> 90 ans). Bien plus, nous n'avons par définition pas accès aux calculs urinaires qui n'ont pas été récupérés et/ou envoyés pour analyse. Notre laboratoire de chimie clinique est l'unique centre proposant l'analyse M-C des calculs urinaires en province de Liège. Cependant, nous n'en recevons pas la totalité, ce qui nous empêche de calculer la prévalence globale de la LU et nuance la généralisation des résultats. En outre, 281 calculs (12,8 % de notre cohorte) provenaient de laboratoires localisés en dehors de la zone étudiée. Ces échantillons ont été exclus afin d'homogénéiser au mieux notre cohorte. La province de Liège se situe à l'est de la partie francophone de la Belgique, à la frontière allemande. Sa population atteignait 1 077 203 habitants au 1^{er} janvier 2011, soit une densité de 279 habitants par km^2 . Le ratio H/F liégeois est de 0,95, et 10,5 % de la population est allochtone. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 17 % de la population. Parmi les hommes et les femmes de plus de 18 ans, 55,6 % et 40,1 % se déclarent respectivement en surpoids. Ces caractéristiques démographiques sont similaires à celles de la Wallonie (<http://www.iweps.be>) et de la Belgique (<http://www.sociale.wallonie.be>).

L'intérêt de cette étude épidémiologique, outre la caractérisation de la prévalence de la LU en Belgique, est l'utilisation combinée d'une classification M-C, tenant compte non seulement de la composition physico-chimique du calcul mais également de sa morphologie [8]. Ainsi, nous montrons l'association préférentielle de certains types morphologiques, avec une prépondérance du type I (dans 60 % des cas). Ceci confirme le rôle primordial de l'hyperoxalurie et de la faible diurèse dans le processus lithiasique. Bien plus, la présence de plaques de Randall en surface de 32 % des calculs de type la renforce l'impact de ces conglobulés papillaires de carboxapatite dans la nucléation lithiasique [22]. Notons que la fragmentation des calculs lors des extractions urologiques dissocierait ces plaques des fragments de calculs, ce qui limiterait la pertinence de ce type d'analyse. Les autres sous-types morphologiques de

whewellite sont plus rares, y compris le type Ib secondaire à une hyperoxalurie de stase. Nous avons observé 2 calculs de type Ic dont l'analyse M-C a permis de suggérer d'emblée une hyperoxalurie primitive d'origine génétique [23,24].

Le type morphologique IIa constitue 60 % des calculs purs de weddellite. La majorité des calculs mixtes de notre série sont une association de type I et de type II (26,6 %), ce qui souligne le rôle lithogène de l'hyperoxalurie et l'hypercalciurie intermittentes d'origine diététique [4,8]. Ce raisonnement est également valable pour les calculs de type IIb formés par déshydratation de weddellite en whewellite (conversion cristalline). Notons par ailleurs l'association de types II et IV dans 21,8 % des calculs de notre série, qui oriente vers une lithogénèse dépendant du Ca^{2+} dans le cadre d'une hyperparathyroïdie, d'une hypercalciurie absorbative ou résorptive, voire d'une infection urinaire [8].

Les calculs de type III observés dans notre série sont principalement des types IIIa et IIIb d'acide urique, entre lesquels la conversion cristalline tient un rôle non négligeable. Les étiologies de ce type M-C incluent principalement l'hyperuricémie et l'acidité urinaire. Aucune lithiase d'urate de sodium ou d'urate acide d'ammonium n'est recensée dans notre série, hormis une lithiase de type IIIc. L'explication de biais tient au fait qu'après typage morphologique de chaque couche d'une lithiase, nous avons déterminé un seul type ou une association principale pour chaque calcul. Les urates sont toujours des composés lithiasiques minoritaires vu que leur pourcentage ne dépasse pas les 40 % dans un calcul pour l'urate d'ammonium et 25 % pour l'urate de Na^+ chez nos patients.

Enfin, le type IV est identifié dans 24 % des calculs de notre série, avec une prédominance féminine statistiquement significative. Le type IVa1 pur, majoritairement composé de carbapatite, se retrouve dans 2,5 % des cas et suggère une hyperparathyroïdie ou une infection urinaire avec ou sans hypercalciurie. À l'inverse, le type IVa2, quant à lui, relève plutôt de troubles de l'acidification rénale. Des anomalies congénitales (acidose tubulaire distale) ou la maladie de Sjögren peuvent être à l'origine de cette maladie lithiasique [1]. Les phosphates se mélangent volontiers avec d'autres constituants pour former diverses associations. Ainsi, 36,3 % des calculs mixtes impliquent le type IV, avec une conglomération prépondérante (60,9 %) des sous-types II + IVa1. Le type mixte I + IVa1 concerne 16,2 % des calculs mixtes phosphatiques. Cette association suggère une hyperoxalurie, éventuellement compliquée d'une infection urinaire.

6. Conclusion

Notre étude épidémiologique permet, pour la première fois, de définir les caractéristiques épidémiologiques de la LU en Belgique sur base de la classification M-C combinée de Daudon et al. L'utilisation de cette terminologie M-C, complémentaire de l'analyse IR, permet d'aider le clinicien à identifier, et donc à corriger, les conditions pathologiques ayant conduit à la formation d'un calcul urinaire.

Déclaration d'intérêts

F. Jouret a un mandat de clinicien spécialiste post-doctorant du Fonds national de la recherche scientifique (FNRS) au sein de l'unité « GIGA Cardiovascular Sciences » (J.-O. Defraigne et

J.-M. Krzesinski), et bénéficie d'un financement de l'association du centre d'information sur l'insuffisance rénale et ses traitements (ACiIRT), du Fonds Léon-Frédéricq, des Fonds spéciaux à la recherche de l'université de Liège, et d'un crédit de recherche du FNRS.

Remerciements

Les auteurs remercient N. Ferrante et O. Rousselle, technologues du laboratoire de Chimie clinique du CHU de Liège pour la qualité de leur investissement personnel et professionnel dans la prise en charge des patients lithiasiques.

Références

- [1] Daudon M, Knebelmann B. [Epidemiology of urolithiasis]. *Rev Prat* 2011;61:372–8.
- [2] Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am* 2007;34:287–93.
- [3] Yoshida O, Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study. *Urol Int* 1990;45:104–11.
- [4] Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333–44.
- [5] Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. [Inherited monogenic kidney stone diseases: recent diagnostic and therapeutic advances]. *Nephrol Ther* 2008;4:231–55.
- [6] Attanasio M. The genetic components of idiopathic nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:337–46.
- [7] Turney BW, Appleby PN, Reynard JM, Noble JG, Key TJ, Allen NE. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2014;29:363–9.
- [8] Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993;7:1081–104 [Discussion 104–6].
- [9] Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol* 2011;185:1304–11.
- [10] Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol* 2013;31:1087–92.
- [11] Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. [Urinary lithiasis: epidemiology and pathophysiology]. *Acta Urol Belg* 1997;65:1–8.
- [12] Daudon M, Dore JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;32:241–7.
- [13] Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium, excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297:319–28.
- [14] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;59:2290–8.
- [15] Lotan Y, Buendia Jimenez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-effectiveness. *J Urol* 2013;189:935–9.
- [16] Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int* 2002;61:988–94.
- [17] Domingos F, Serra A. Metabolic syndrome: a multifaceted risk factor for kidney stones. *Scand J Urol* 2014;48:414–9.
- [18] Gault MH, Parfrey PS, Robertson WG. Idiopathic calcium phosphate nephrolithiasis. *Nephron* 1988;48:265–73.
- [19] Slupsky CM, Rankin KN, Wagner J, Fu H, Chang D, Weljie AM, et al. Investigations of the effects of gender, diurnal variation, and age in human urinary metabolomic profiles. *Anal Chem* 2007;79:6995–7004.
- [20] Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathophysiology-based treatment of idiopathic calcium kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2083–92.
- [21] Flannigan R, Choi WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones-pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11:333–41.
- [22] Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010;25:831–41.
- [23] Cochat P, Fargue S, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Sabot JF, Harambat J. [Primary hyperoxaluria]. *Nephrol Ther* 2011;7:249–59.
- [24] Rezvani I, Auerbach VH. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369:2162–3.