

# Quelles valeurs de référence pour les patients lithiasiques?

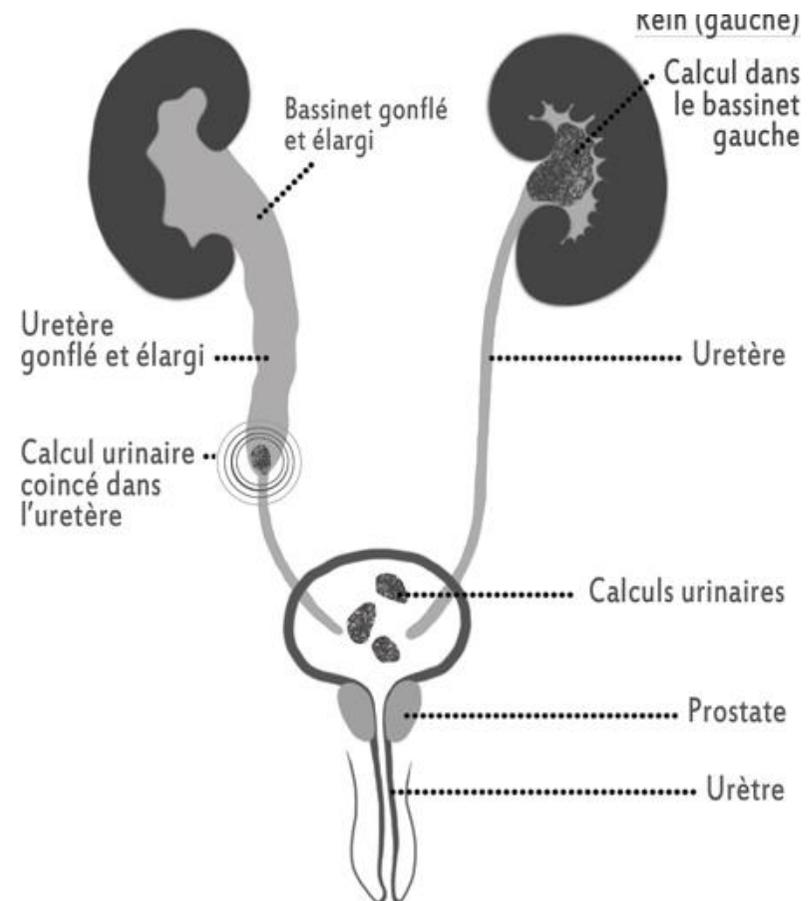
Vincent Castiglione  
CHU de Liège  
Chimie clinique



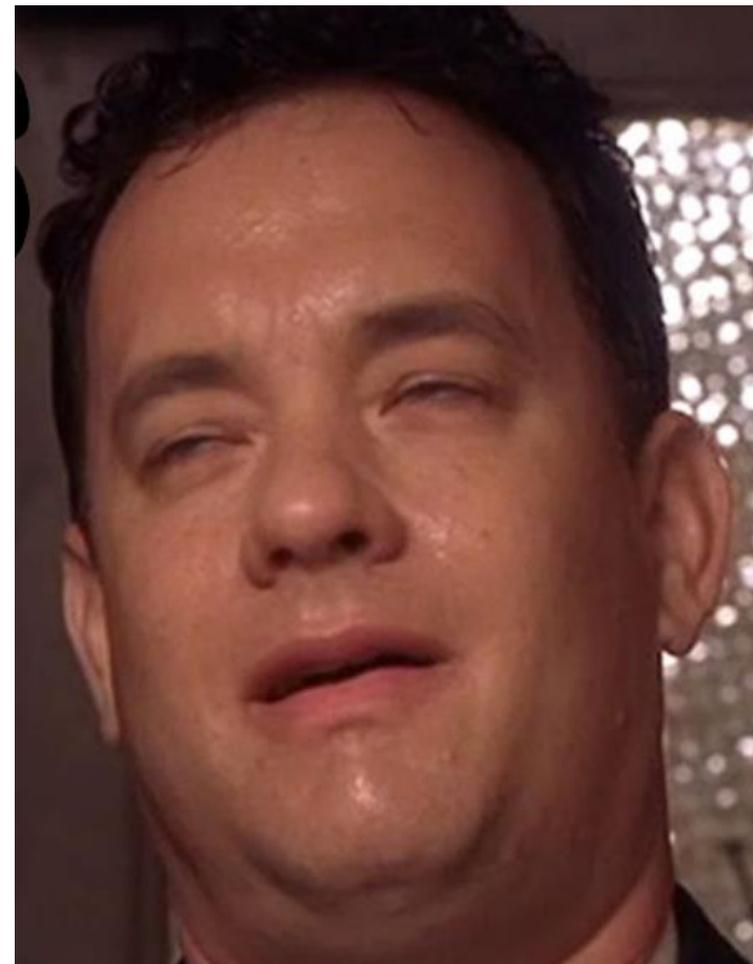
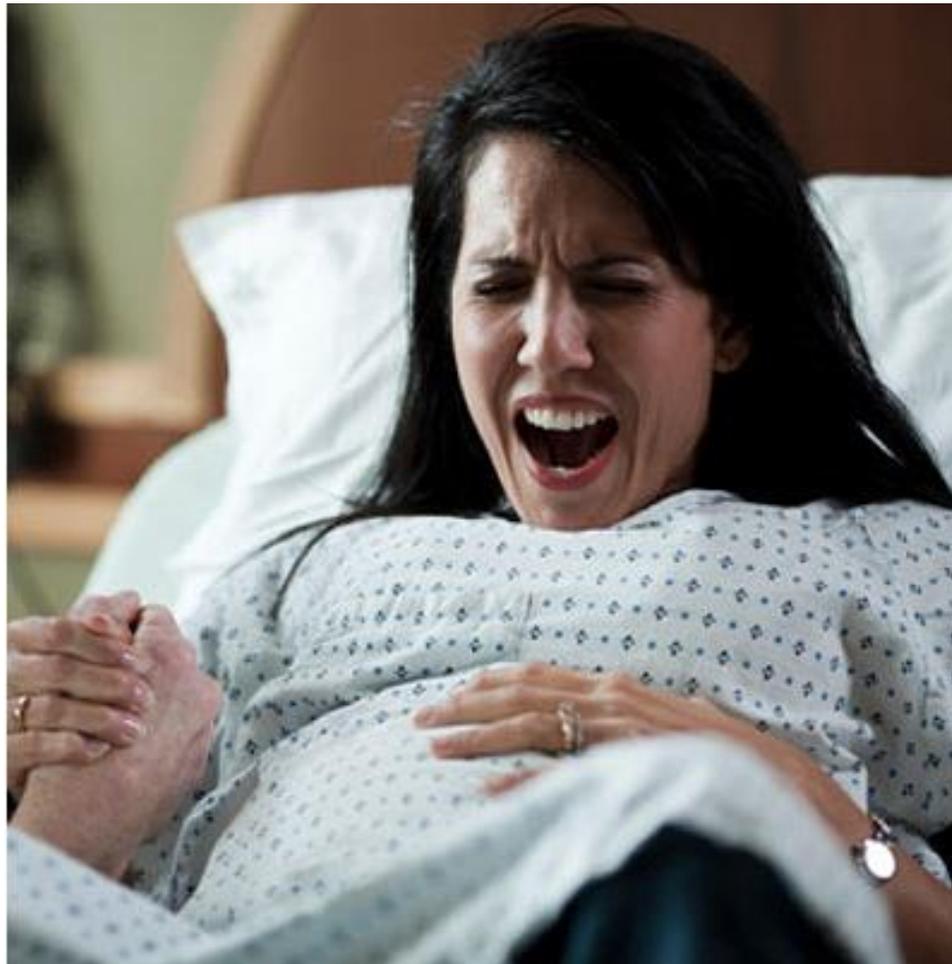
CORATA  
2019  
Troyes

# Lithiase urinaire

- “ Prévalence: 8-14%
- “ H/F: 2/1
- “ Concrétion minérale dans les voies urinaires



# Colique néphrétique



# Complications

- ” Fonction rénale
- ” Infections urinaires



- ” Récidives: 30-50% à 5 ans, jusqu'à 72% à 20 ans
- ” Valeurs de référence = objectifs pour prévenir les récidives

# LES maladies lithiasiques

” Oxalate de calcium



” Acide urique



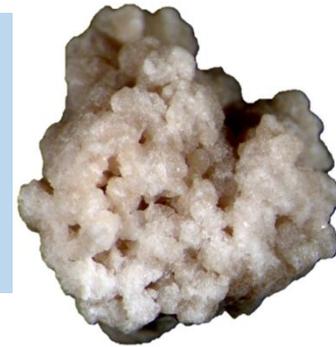
” Phosphates de calcium



” Autres



# LES maladies lithiasiques



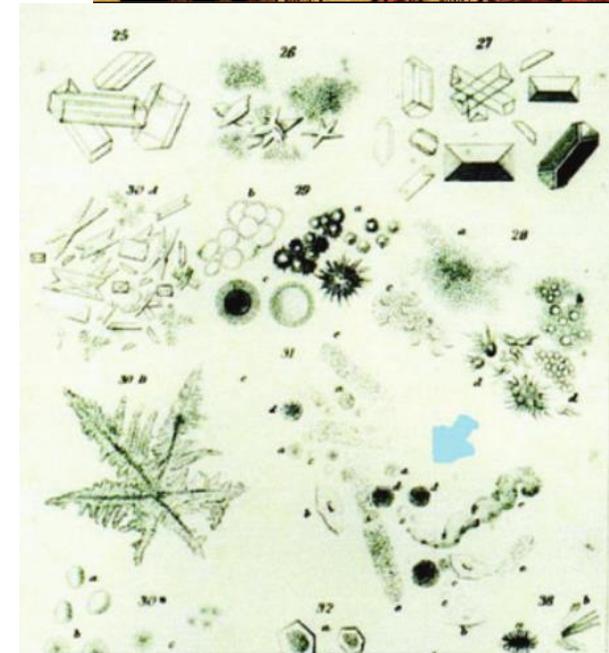
- “ Oxalate de calcium
  - “ Excès alimentaire en oxalate/calcium/acide urique/sodium
  - “ Hyperoxaluries majeures: primaire, entérique (MICI, Chir baria...), intoxication à l'EG
  - “ Hypercalciuries rénale (mutations CCLN, CasR,...), absorptive (anomalie VTD...), associée à une HPTP...
- “ Acide urique
  - “ Excès alimentaire en protéines animales
  - “ Hyperuricémie
  - “ Maladies génétiques...
- “ Phosphates de calcium
  - “ Infections urinaires (à germes uréasiques ou non)
  - “ Hypercalciuries rénales, absorptives,...
  - “ Anomalies du phosphate (mutations NPT2a, Klotho...)
- “ Autres
  - “ Cystinurie, déficit en APRT,...
  - “ Médicaments
  - “ Malformations anatomiques (Cacchi-Ricci,...)
  - “ ...

→ Les mêmes valeurs de référence pour tous?

# Analyses biologiques



- “ Urines de 24h
  - “ Volume urinaire de 24h
  - “ Créatinine
  - “ Calcium
  - “ Oxalate
  - “ Acide urique
  - “ Phosphate
  - “ Sodium
  - “ Citrate
  - “ Magnésium
  - “ Urée
  - “ Risques de sursaturation
- “ Urines à jeun
  - “ Densité
  - “ pH
  - “ Calcium et créatinine
  - “ Cristallurie
  - “ ECBU



# Analyses biologiques

” Sang : pas de valeur spécifiques

” Créatinine

” Calcium

” Acide urique

” Glycémie

” Bicarbonate

” Magnésium

” Potassium

” PTH, 25OHVTD et métabolites

” Calculs



# Volume urinaire

” Dilution des urines: diminue la sursaturation de tous les promoteurs de lithogénèse  
→ Facteur le plus important !

” *Objectif* : au moins 2L/jour

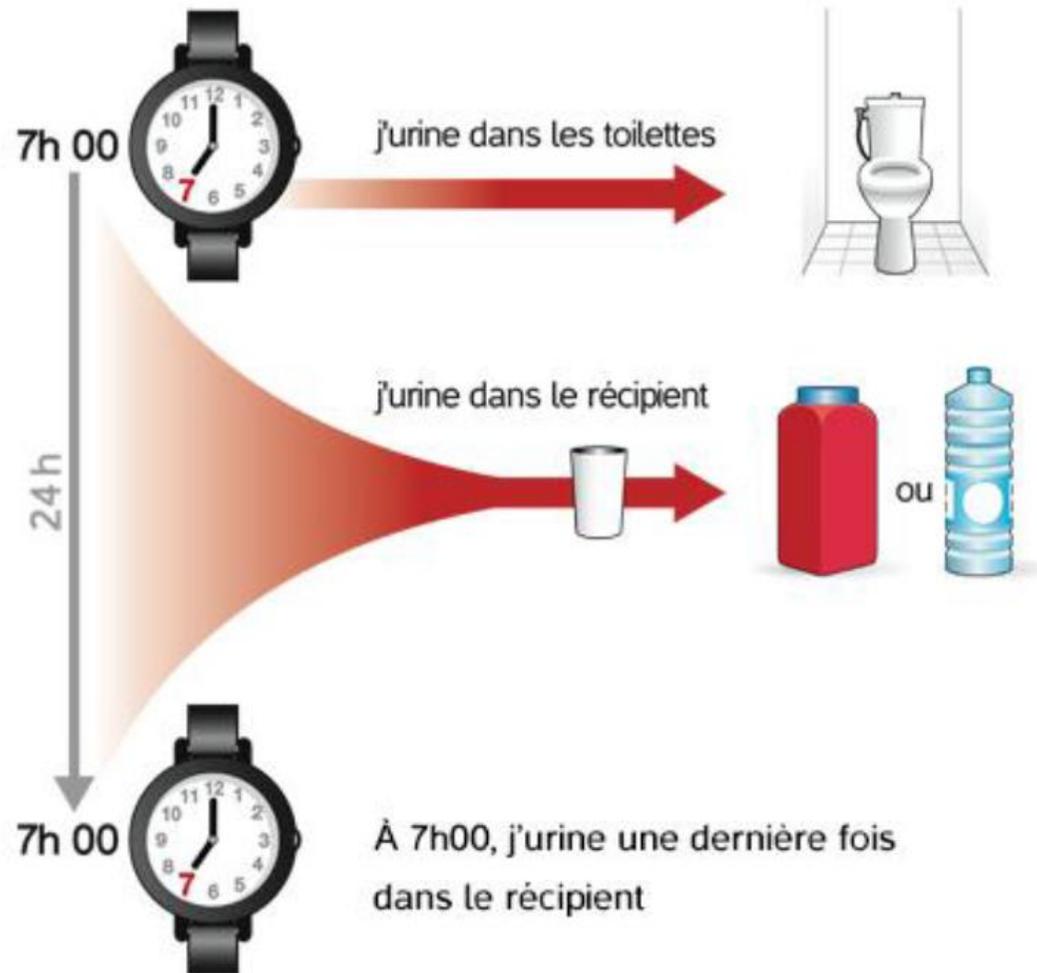
Voir 2,5-3,0 L/j si malformations anatomiques, cystinurie...

” Répartition sur tout le nycthémère



# Récolte des urines de 24h

” Variabilité: 30-50%  
→ Attention au protocole de récolte: adhérence et compréhension du patient!



Une fois terminé le recueil de 24 heures, j'apporte les urines dans la matinée au laboratoire

# Diurèse - Créatinine

” Créatininurie des 24h = « **contrôle de qualité** »  
 permet de vérifier si le recueil est correct

” H :150 à 250  $\mu\text{mol/kg/Jour}$  (+-15 mmol/j)  
*soit : 17 à 28 mg/kg/j (+- 1,7 mg/j)*

” F: 100 à 175  $\mu\text{mol/kg/j}$  (+-10mmol/j)  
*soit 11 à 20 mg/kg/j (+- 1,1 mg/j)*

Parameter	All			Men			Women					
	n	LLRI (90% CI)	ULRI (90% CI)	m	n	LLRI (90% CI)	ULRI (90% CI)	m	n	LLRI (90% CI)	ULRI (90% CI)	m
Creatinine, mmol/24 h												
This study	241	7 (5-8)	20 (20-22)	12	121	7 (6-10)	21 (20-22)	15	116	7 (7-8)	14 (14-15)	10
Published [14]						9	21			7	14	

Curcio CCLM 2016

# Créatinine - exemple

” Exemple 1

” Homme

” 83kg

” Vol : 1,8 L/j

” Créat : 15,4 mmol/j

= 186  $\mu\text{mol/kg/j}$

→ OK

” Exemple 2

” Femme

” 56kg

” Vol : 2,1 L/j

” Créat : 13,5 mmol/j

= 241  $\mu\text{mol/kg/j}$

→ Recueil incorrect?

)/ kg

# Calcium



” Facteur de risque principal

” **Hypercalciurie de débit**

” Hommes: 7,5mmol/j (300mg/j)

” Femmes: 6,5mmol/j (250mg/j)

” 1mmol/kg/j (4mg/kg/j)

*Song JAMA 2017*

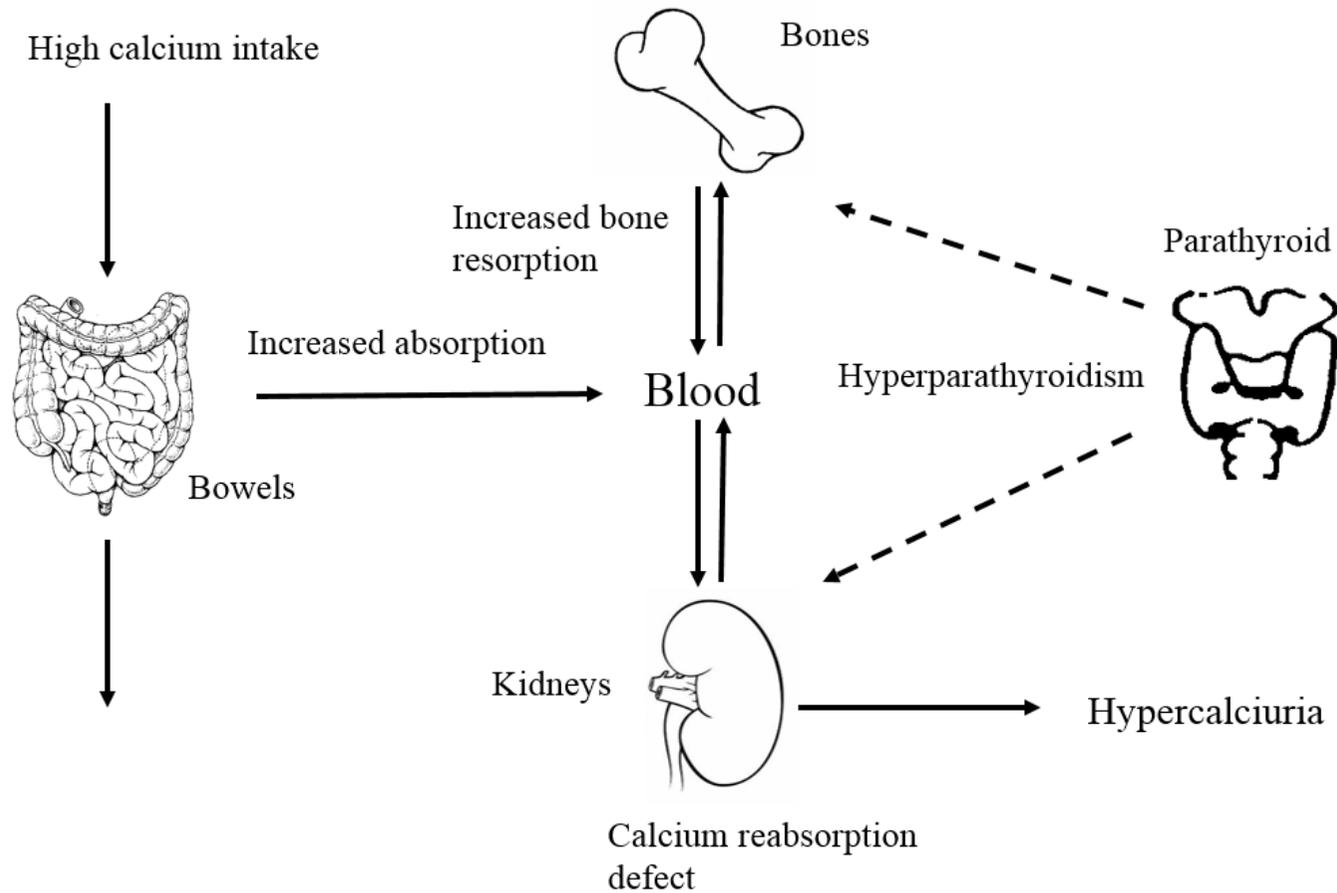
” Hypercalciurie de concentration (défaut de diurèse?)

” 5mmol/j (200mg/j)

” *Calciurie basse: pas de valeur de référence*

” *CKD, HOP?*

# Causes d'hypercalciuries



# Calcium



“ Calciurie/Créatinine sur spot urinaire à jeun

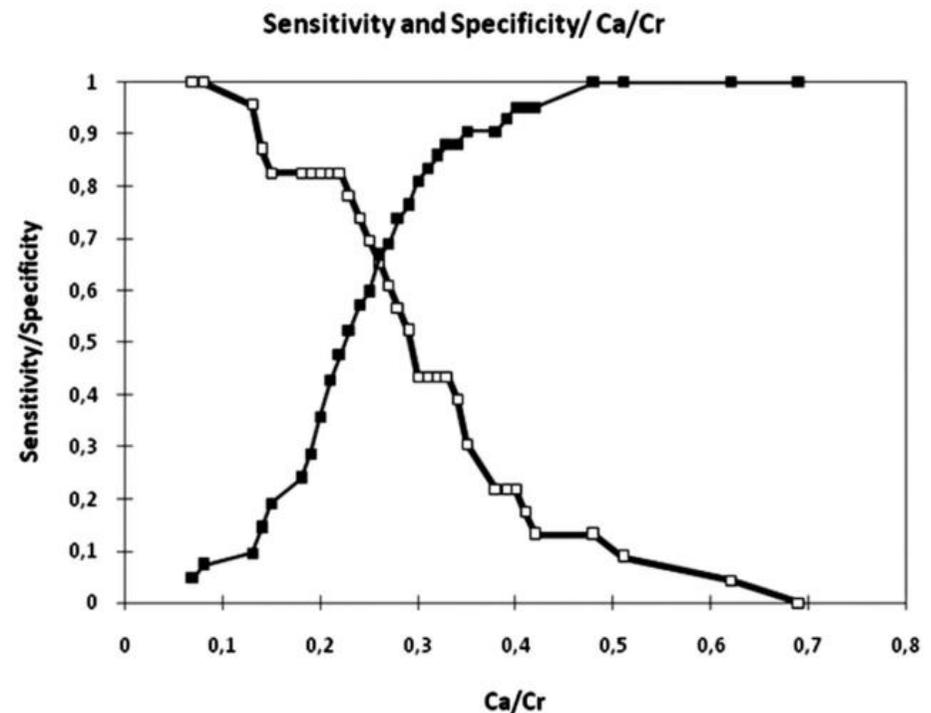
>0,25mmol/mmol

- Signe de lithiase sévère/récurrente, *Arrabal-Polo*

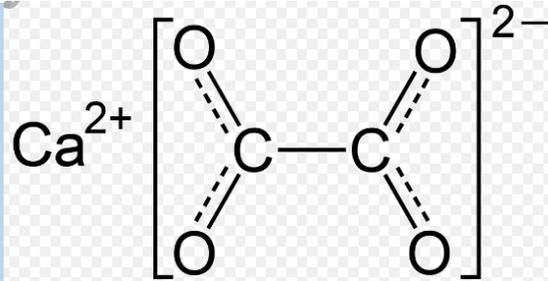
*2013 Urology*

- Avec déminéralisation osseuse associée

*Letavernier 2011 CJASN*



# Oxalate



” Production endogène > Alimentation

” > 0,5 mmol/j (>40 mg/j)

Hyperoxalurie « vraie » >1,5mmol/j = rare

→ HOP, Chir bariatrique

*Hsi 2017 J urol, Siener 2018 Int Urol Neph*

” Pré-analytique: acidification des urines pour prévenir la croissance bactérienne



# Oxalate

“ Stabilité des dosages: -20°C >10 ans

“ Sauf oxalate

Parameter	Measurements		% Recovery <sup>c</sup>	r <sup>d</sup>
	Baseline	15 yr (12 yr <sup>b</sup> )		
Key analytes				
Creatinine (mmol/L)	6.4 ± 2.4	6.3 ± 2.2	98	0.99
Urea (mmol/L)	332.3 ± 91.7	334.4 ± 96.4	101	0.98
Osmolality (mosm/kg)	690.5 ± 185.9	713.0 ± 193.3	103*	0.99
Anions				
Chloride (mmol/L)	120.2 ± 44.6	124.8 ± 47.6	104*	0.99
Phosphate (mmol/L)	21.6 (17.0, 27.9)	22.2 (18.1, 27.8)	105*	0.99
Sulfate (mmol/L)	17.7 ± 6.2	18.3 ± 6.6	103*	0.99
Cations				
Sodium (mmol/L)	118.7 ± 40.5	117.6 ± 41.1	99	0.99
Potassium (mmol/L)	60.3 ± 23.5	58.8 ± 24.7	97	0.99
Calcium (mmol/L)	2.2 ± 1.5	2.2 ± 1.4	102	0.99
Magnesium (mmol/L)	4.5 ± 1.1	4.5 ± 1.0	101	0.99
Acid-base				
pH	6.3 ± 0.4	6.4 ± 0.4	102*	0.99
Titrateable acid (mEq/L)	15.1 (11.1, 22.5)	11.4 (8.1, 20.7)	81*	0.98
Ammonium (mmol/L)	35.3 ± 12.1	34.7 ± 12.3	98	0.99
Bicarbonate (mmol/L) <sup>f</sup>	7.7 ± 2.6	6.9 ± 1.8	92	0.99
Renal NAE (mEq/L) <sup>g</sup>	37.1 (29.9, 61.6)	35.3 (27.1, 61.6)	93*	0.99
Organic acids (OA)				
Total titrated OAs (mmol/L)	49.4 ± 11.8	44.2 ± 13.0 <sup>b</sup>	89*	0.98
Citrate (mmol/L)	3.1 ± 1.6	3.0 ± 1.6 <sup>b</sup>	98	0.99
Uric acid (mmol/L)	3.3 ± 0.9	3.4 ± 0.9 <sup>b</sup>	103	0.96
Oxalate (μmol/L)	631.5 (330, 664.)	399.0 (316, 479)	73*	0.77
Other analytes				
Iodine (μg/dL)	6.0 (4.9, 9.1)	6.2 (5.5, 9.4)	104	0.94
Nitrogen (mmol/L)	833.6 ± 279.2	836.2 ± 274.7	101	0.99

# Oxalate et chirurgie bariatrique

- “ Crohn, Roux en Y, Sleeve : Colon fonctionnel + résection iléale : incidence x5
- “ Les sels biliaires n’arrivent plus dans le tube digestif → Les graisses ne sont pas chélatées et lient le calcium (saponification) → ↓calcium pour complexer l’oxalate intestinal → ↑oxalate libre dans l’intestin → absorption d’oxalate augmentée ↑
- “ Réduction du calcium intestinal disponible (moins de sels biliaires → saponification)
- “ Augmentation de la perméabilité colique : action irritante des sels biliaires (modification des jonctions serrées des cellules épithéliales)
- “ Modification du microbiote (*O. formigenes*)
- “ Déficits vitaminiques (vitamine B6, Thiamine)
- “ Malabsorption Mg et Citrate
- “ Pathogénie de la lithiase (diarrhée/oligurie...)
- Prédisposition génétique ? (transporteurs SCL26A)



# Acide urique



- ” Calculs d'acide urique
- ” + rôle dans la sursaturation  $OxCa$ , facteur de nucléation

” Pré-analytique: alcaliniser urines pour solubiliser cristaux

” Hommes:  $<5\text{mmol/j}$  (850mg/j)

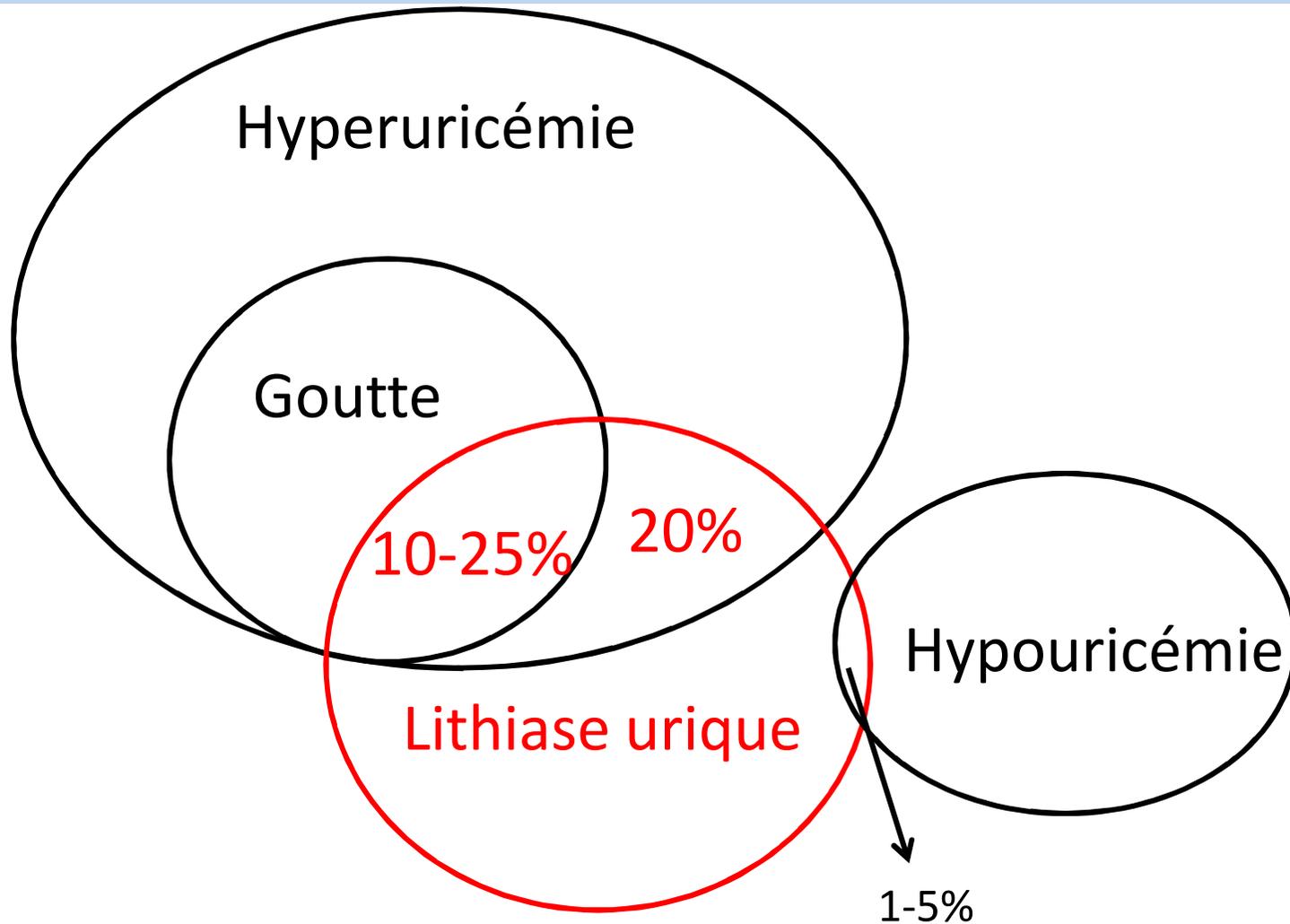
” Femmes:  $<4\text{mmol/j}$  (700mg/j)

*Curhan Kidn Int 2001*

MMMM  
côte de porc!



# Acide urique - Uricémie



# Phosphate

“ Risque cristallogène si phosphaturie > 24 mmol/L?

“ Mais rôle important du pH sur la précipitation des Pi

“ Fonction de l'alimentation (protéines, produits laitiers, et **conservateurs alimentaires** E300, E450...)

→ Utilisation limitée?

→ Utilisation du TmPi/DFG : détection des fuites rénales de Pi (attention PTH).

**CHOUCROUTE ROYALE**

**INGRÉDIENTS** Choucroute (46%).  
Garniture (32%) : viande de porc traitée en salaison précuite (13,5%) (viande de porc, eau, sel, stabilisant : E451, gélifiant : E407a, conservateur : E250), saucisse fumée (6,5%) (viande de porc ; maigre de tête de porc ; gras et couenne de porc ; eau ; plasma de porc ; sel ; stabilisant : E451 ; piment doux ; gélifiants : E412, E415, E407 ; sirop de glucose déshydraté ; sucre ; arômes naturels ; antioxygène : E300 ; conservateur : E250), saucisse pur porc fumée (6,5%) (viande de porc, eau, plasma de porc, sel, arôme (dont hydrolysat de protéines de blé et dérivé de beurre), stabilisant : E451, sirop de glucose déshydraté, conservateur : E250), saucisson pur porc fumé (5,5%) (viande de porc, plasma de porc, maigre de tête de porc, gras de porc, sel, eau, sirop de glucose déshydraté, stabilisant : E451, arômes naturels, antioxygène : E300, conservateur : E250).  
Jus cuisiné : eau, vin blanc (0,7%), vin blanc Riesling (0,2%), sel, antioxygène : E300, arôme naturel.  
Saindoux.  
Graines de cumin et grains de poivre.

**VALEURS NUTRITIONNELLES**

Valeurs nutritionnelles moyennes pour :		100 g
Valeur énergétique		430 kJ (100 kcal)
Protéines		6 g
Glucides		0,5 g
dont sucres		Traces
Lipides		8,5 g
dont acides gras saturés		3,5 g
Fibres alimentaires		2 g
Sodium		0,6 g

**REPÈRE NUTRITION**

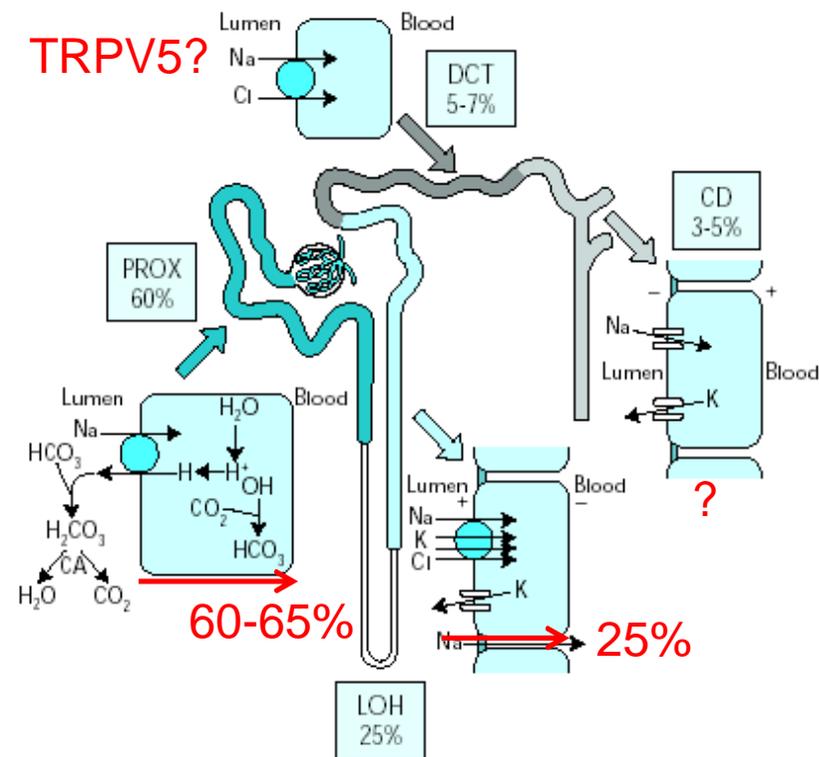
1 portion de 400 g couvre :

	Calories	Sucres	Lipides	Sodium
↓ Adulte	21 %	Traces	49 %	102 %

des repères nutritionnels journaliers avec un apport moyen de 2000 kcal pour un adulte.  
Cet emballage contient 1 portion.

# Sodium

- “ La natriurèse influence la calciurie :
  - “ Diminue réabsorption Ca (via NKCC2 et Claudines 16 et 19)
  - “ La consommation de sel augmente la calciurie



# Sodium



- ” Natriurèse des 24h : évalue les apports sodés
    - ”  $\text{Na}/17 \text{ (mmol/j)} = \text{consommation de NaCl en grammes/jour (si recueil correct)}$
  - ” Non lithiasiques: 40-220mmol/24h
  - ” Lithiasiques:  $\text{NaU}_{24\text{h}} < 120 \text{ mmol/j}$ , soit  $< 8 \text{ g/j de sel}$
  - ” Régime normo-calcique mais pauvre en sel et protéines: plus efficace que régime restreint en calcium pour diminuer le risque de récives
    - ” non lithiasiques :  $+ 6\text{g/j NaCl} \rightarrow \text{CaU} + 1\text{mmol/j}$
    - ” Lithiasiques :  $+ 6\text{g/j NaCl} \rightarrow \text{CaU} + 2\text{mmol/j}$
- Curhan 1997, Borghi 2002...*

# Urée



- ” Reflet de la consommation de protéines
- ” Effets :
  - ” Augmentent calciurie, oxalurie et phosphaturie
  - ” diminuent le pH urinaire, et citraturie
- ” Mécanismes?
  - ” Charge acide : diminution pH urinaire, mobilisation des tampons osseux
  - ” Hyperfiltration glomérulaire
- ” Urée mmol/jour /5 = consommation de protéines en grammes/j
- ” **Objectifs :**
  - ” < 1,2 g/kg/j
  - ” **< 0,8 g/kg/j**
  - ” Urée < 5,5 mmol/kg/j soit < +- 300 mmol/j

# Citrate



- “ Chélate le Ca → inhibiteur de cristallisation
- “ **Pré-analytique** : Azide de sodium ou HCl pour éviter la croissance bactérienne.
- “ < 1,6 mmol/j : Hypocitraturie (<300 mg/j) (*Curhan Kidn Int 2001*)
  - “ Faible consommation de fruits et légumes
  - “ Consommation excessive en protéines animales
- “ < 1 mmol/j : **Hypocitraturie sévère, permanente**
  - “ Infection urinaire !
  - “ dRTA (pH alcalin)
  - “ IAC : acétazolamide (topiramate)

→ **Recommandations: >2,5/3 mmol/j (>600mg/j)**



# Magnésium

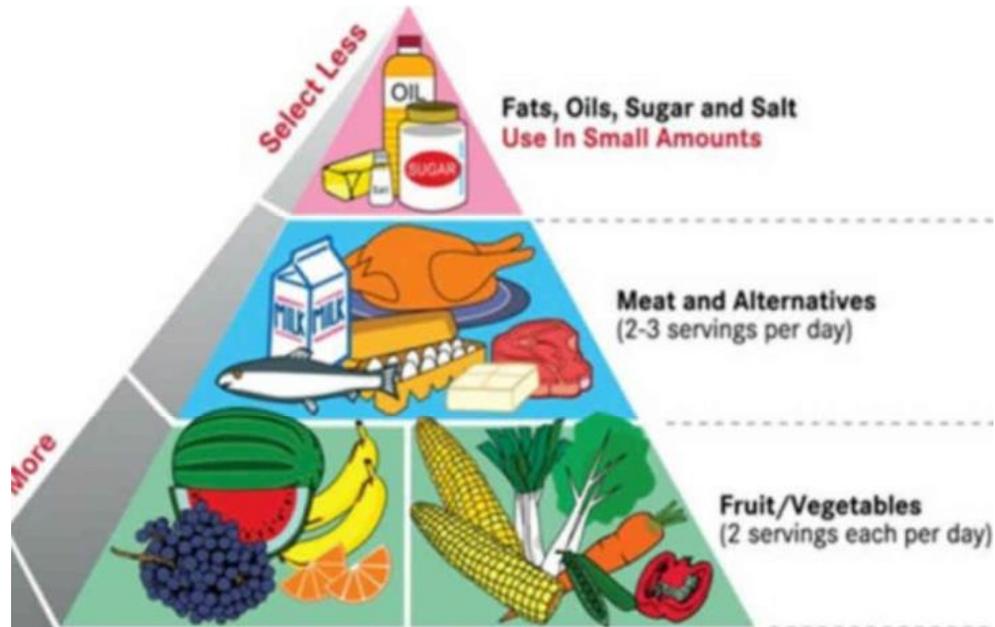


” Inhibiteur de cristallisation

Hypomagnésurie majeure :  $< 1,5 \text{ mmol/j. (30mg/j)}$

→ Idéalement :  $>3\text{mmol/j (>60mg/j)}$

# Recommandations Diététiques



➔ Régime alimentaire de type DASH

# pH

“ Sur spot,  
pas sur urines de 24h

“ Recommandations:

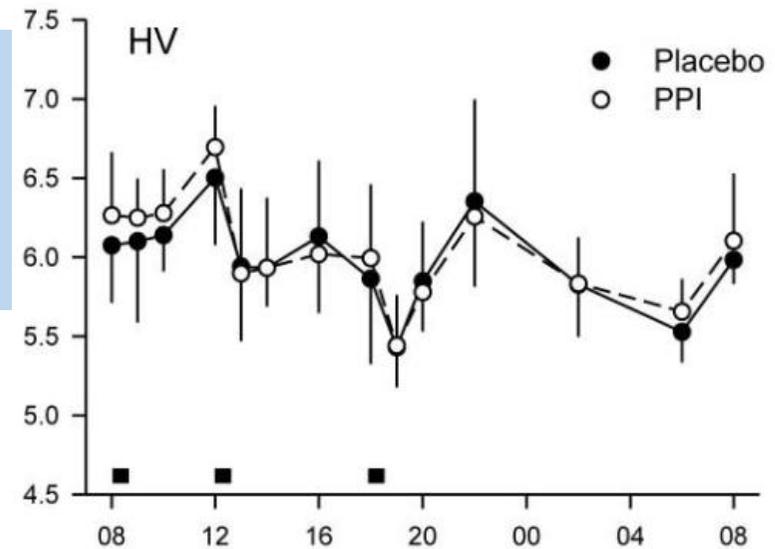
“ Acide urique : 6-7

“ Cystine : 7,2-7,8

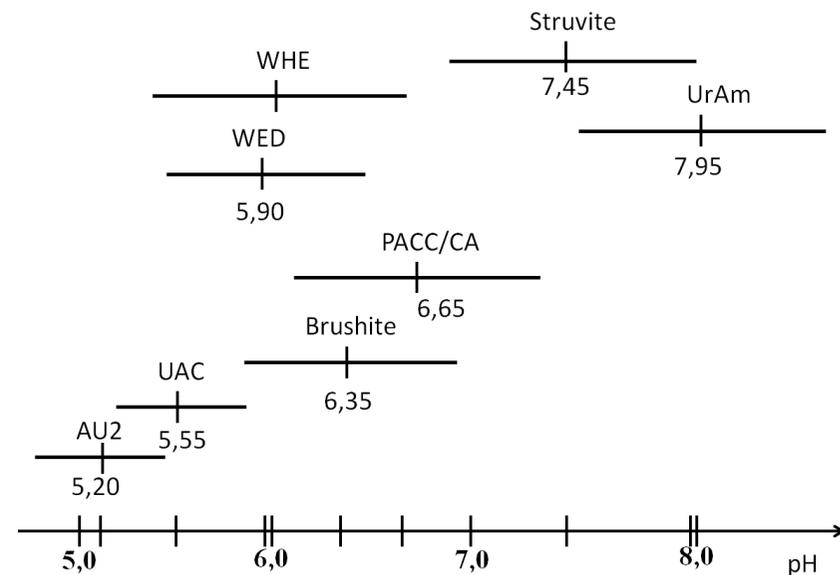
“ Phosphate : 5-6

“ Attention pH >8:

sursaturation Pca et urates



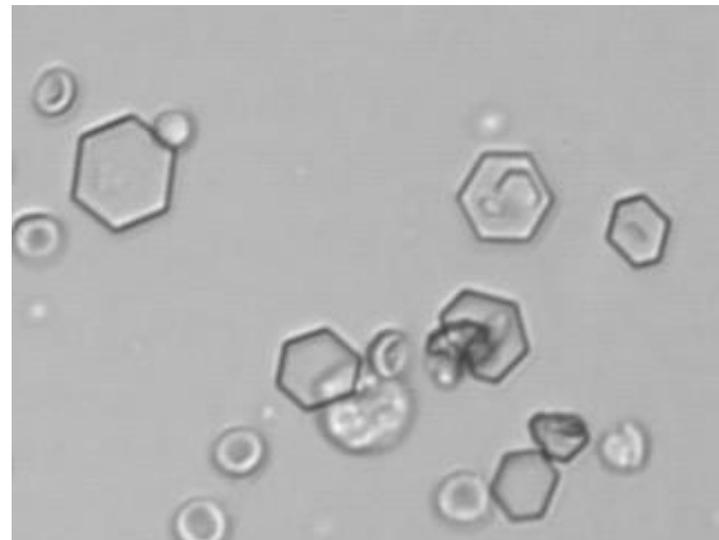
Cameron2012 Kidn Int



# Cystine

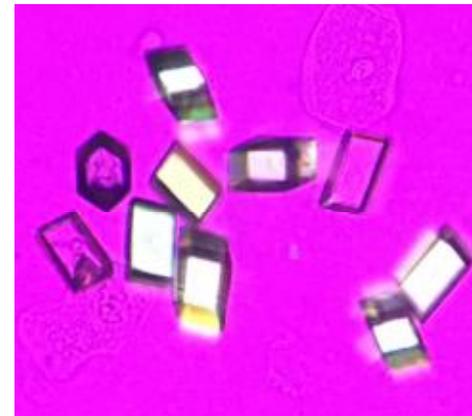
- ” Présence de cristaux = pathognomonique
- ” Dosage:  $<1\text{mmol/j}$  /  $<250\text{mg/j}$
- ” Volume cristallin  $> 3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ : risque de récurrence augmenté

*Daudon Urol Research 2003*



# Cristallurie

- ” Identification:  $\mu$ scopie à polarisation, voir FTIR
- ” Nombre: OxCa  $<200/\text{mm}^3$
- ” Taille: C2  $<35\mu\text{m}$
- ” Volume: C1  $<500\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$
- ” Agrégats: OxCa et AU  $<100\mu\text{m}$  et  $<10\%$



# Sédiment urine automatisé

- ” Ok pour la recherche de cristaux (peut importe la nature)
- ” Non suffisant pour l'identification/distinction des espèces cristallines

**Table 1:** Crystals identification performance of the SediMAX conTRUST compared to polarized-light microscopy in urine 1593 samples.

Crystal <sup>a</sup>	Polarized Microscopy positive crystalluria	SediMAX conTRUST positive crystalluria	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive predictive value, %	Negative predictive value, %
All crystals	258 (16.2%)	232 (14.6%)	82.56	98.58	91.81	96.69
Calcium oxalate dihydrate	92 (5.8%)	39 (2.4%)	42.39	100.00	100.00	96.59
Calcium oxalate monohydrate	14 (0.9%)	6 (0.4%)	28.57	99.87	66.67	99.37
Uric acid	16 (1.0%)	18 (1.1%)	50.00	99.37	44.44	99.49
Triple phosphate	23 (1.4%)	29 (1.8%)	43.48	98.79	34.46	99.17
Unknown crystals	205 (12.9%)	214 (13.4%)	80.00	96.40	76.64	97.03

<sup>a</sup>Several types of crystals coexist sometimes in the same sample

# Paramètres sériques

” PTH : HPT ↑ calciurie

” Dont HPT 1<sup>ère</sup> normocalcémique  
→ parathyroïdectomie

” Vitamine D: 25OHVTD, 1,25OHVTD? 24,25OHVTD?

# Vitamine D et lithiase

” En théorie:

Excès de vitamine D

- Absorption excessive de calcium
- Hypercalciurie
- lithiase

- Tous les patients lithiasiques peuvent-ils être supplémentés en vitamine D?
- Tous les patients lithiasiques devraient-ils avoir un dosage de vitamine D?

??



Menopausal  
1173–1180. doi:10.1097/GME.0000000000000270.

Incidence  
and  
J Ch  
Alte  
in  
H  
D

Homeostasis  
ers  
4, Andrew

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 16, 2006

Calcium plus Vitamin D Suppl  
and the Risk

VOL. 354 NO. 7

Rebecca D. Jackson  
John Robbins

Journal Pre-proof

Vitamin D and calcium supplementation accelerates Randall's plaque formation in a murine model

Elise Boudelique, Ellie Tang, Joëlle Perez, Amélie Coudert, Dominique Bazin, Marie-Christine Verpont, Christophe Durantou, Isabelle Rubera, Jean-Philippe Haymann, Georges Leftheriotis, Ludovic Martin, Michel Daudon, Emmanuel Letavernier



Among healthy postmenopausal women, calcium with vitamin D supplementation resulted in a small but significant improvement in hip bone density, did not significantly reduce hip fracture, and increased the risk of kidney stones. (ClinicalTrials.gov number, NCT00000611.)

Quantitative ultrasound between hypercalcemia or hypocalcemia was equally common as that in the placebo group.

Assaf, Ph.D., ... wende, Ph.D., ... Gloria E. Sarto, M.D., ... Evelyn Whitlock, M.D., ... David Barad, M.D., ... Women's Health Initiative Investigators\*

oxygenation of  
to first-time stone risk.

## Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial

Zarintaj Malihi,<sup>1</sup> Carlene MM Lawes,<sup>1</sup> Zhenqiang Wu,<sup>1</sup> Ying Huang,<sup>1</sup> Debbie Waayer,<sup>1</sup> Les Toop,<sup>2</sup> Kay-Tee Khaw,<sup>3</sup> Carlos A Camargo, Jr,<sup>4</sup> and Robert Scragg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>2</sup>Department of General Practice, University of Otago, Christchurch, New Zealand; <sup>3</sup>Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK; and <sup>4</sup>Department of Emergency Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Abstract  
Purpose The aim of this study was to evaluate the effect of high-dose vitamin D supplementation on urinary calcium excretion and the super-saturation of calcium salts in known stone formers. The higher dosing regimen had superior repletion and may be the optimal protocol in patients with vitamin D deficiency.

10 April 2016 / Published online: 19 April 2016  
Media Dordrecht 2016

**Title:** Vitamin D Repletion in Kidney Stone Formers – A Randomized Controlled Trial

**Authors:** Matthew C. Ferroni, Kevin J. Rycyna, Timothy D. Averch, Michelle J. Semins  
*Department of Urology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA*

**Conclusions:** High dose and low dose vitamin D repletion had no effect on urinary calcium excretion or the super-saturation of calcium salts in known stone formers. The higher dosing regimen had superior repletion and may be the optimal protocol in patients with vitamin D deficiency.

associations between other plasma factors and kidney stone risk.

# Vitamin D Repletion and Kidney Stone Formers, Excretion among Kidney Stone Formers, and

Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis<sup>1,2</sup>

Zarintaj Malihi, Zhenqiang Wu, Alistair W Stewart, Carlene MM Lawes, and Robert Scragg\*

School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand

**Results:** A total of 48 studies with 19,833 participants were identified.

**Conclusions:** Long-term vitamin D supplementation resulted in increased risks of hypercalcemia and hypercalciuria, which were not dose related. However, vitamin D supplementation did not increase risk of kidney stones. Additional large RCTs of long-term vitamin D supplementation are required to confirm these findings. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.116.134981.

... calcium excretion should be monitored after repletion. ... a subset of individuals may have an increase. These ... on the basis of stone disease, but ...  
*Clin J Am Soc Nephrol* 7: 829–834, 2012. doi: 10.2215/CJN.11331111

# Vitamine D et lithiase

“ Variants du VDR (FokI) *Amar 2019 Urolithiasis*

“ Variants de la 24hydroxylase (CYP24A1) *Kaufmann 2014 JCEM*

VMR 25/24,25

“ Normal: <25

“ Variants: >80

“ Plaques de Randall? *Daudon 2013 Arch Pedia*

“ Déficit en vitamine D (et/ou apports calciques insuffisants)

HPT2, remodelage osseux → hypercalciurie

→ Au cas par cas, en fonction des dosages de VTD, et surveiller calciurie

# Enfants

- Volume  $>25$  mL/kg/d
- Calcium  $< 4$  mg/kg/j (0.1 mmol/kg/j)
- Oxalate  $< 0.5$  mmol/1.73 m<sup>2</sup>/j (= 45 mg/j)
- Oxalate/creatinine  $<50$  mg/g
- Citrate
  - $> 250$  mg/j (filles)
  - $> 180$  mg/j (garçons)
- Citrate/creatinine ratio  $>300$  mg/g
- Magnesium :  $> 4$  mmol/1.73 m<sup>2</sup>/j

Age	Ca/Creat U	
	mmol/mmol	mg/mg
< 6 mois	2,4	0,86
7 – 12 mois	1,7	0,6
1 – 5 ans	1,1	0,4
> 5 ans	0,7	0,25

DeFoor 2010 Urol

# Enfants: ratio calcium/citrate

” Chez l’enfant: serait le marqueur lithiasique le plus important!

*De Foor 2017 J Urol*

” Prédiction: “cutoff level of  $>0.25\text{mg/mg}$  for Ca/Cit ratio as the highest prognostic value for renal stone formation”

*Kompani 2018 J Renal Renut*

”  $<0,33\text{ mg/mg}$ , non validé...

*García 2018*

# En résumé

<b>Diurèse (L/j)</b>	>2	>2,5 si M. Anat >3 si cystinurie
<b>Créatinine</b>	H: 9-21mmol/j	F: 7-14mmol/j
<b>Oxalate</b>	< 0,50 mmol/j	< 40 mg/j
<b>Calcium</b>	< 7,5mmol/j (300 mg/j)	<6,5mmol/j (250mg/j)
<b>Acide urique</b>	< 5 mmol/j	< 850 mg/j
<b>phosphate</b>	??	
<b>Sodium</b>	< 120 mmol/j	/17 → < 8g/j de sel
<b>Urée</b>	< 5,5 mmol/kg/j < +- 300 mmol/j	/5 → < 1g/kg/j de protéines
<b>Citrate</b>	> 3 mmol/j	> 600 mg/j
<b>Magnésium</b>	> 3 mmol/L	> 60 mg/j
<b>pH</b>	Selon la nature des calculs	
<b>Densité</b>	< 1015 le matin	

Merci pour votre attention

