

Revue Médicale Suisse  
**La lithiase rénale est-elle une maladie osseuse ?**

**Auteur :** C. Stoermann Chopard P. Jaeger

**Numéro :** 3207  
**Sujet:** Ostéoporose

**La néphrolithiase calcique idiopathique affecte environ 10% de la population des pays occidentaux au cours de la vie et pose dans ces pays un réel problème de santé publique. Elle est associée à une altération du métabolisme osseux se traduit le plus souvent par une ostéopénie. Le type d'alimentation (excès de protéines carnées, restriction calcique) ainsi que certains médiateurs (cytokines, calcitriol) interviennent dans l'apparition des altérations osseuses. L'objet de cet article est de discuter le lien existant entre la lithiase calcique et la densité minérale osseuse, les facteurs incriminés dans la déminéralisation ainsi que la prise en charge thérapeutique qui en découle.**

### introduction

La maladie lithiasique représente un problème de santé publique important et sa prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays occidentaux. Environ 10% de la population du monde occidental développe une lithiase rénale au cours de la vie.<sup>1</sup> En pratique clinique, la lithiase calcique est la plus courante et se rencontre dans 90% des cas. Les calculs se composent majoritairement d'oxalate de calcium (whewellite, wedellite) mais aussi de phosphate de calcium (carapatite, brushite). L'hypercalciurie idiopathique est l'anomalie métabolique la plus fréquemment observée dans la lithiase rénale calcique récidivante, concernant presque 50% de ces patients.<sup>1-4</sup> L'os est un réservoir de calcium important, ce qui soulève la question des conséquences de l'hypercalciurie idiopathique sur la composition minérale osseuse. Des études épidémiologiques ont montré, il y a plus de trente ans déjà, l'association entre la maladie lithiasique calcique et une perte de densité minérale osseuse.<sup>5-7</sup> Dans la majorité des études, la perte osseuse des sujets lithiasiques calciques est liée à une hypercalciurie.<sup>7-9</sup> Certains auteurs ont également montré une augmentation des marqueurs de résorption osseuse.<sup>6,10</sup> La perte osseuse varie entre 3 et 30% selon les sites étudiés et les auteurs. L'ostéopénie est l'anomalie osseuse la plus souvent décrite en cas d'hypercalciurie idiopathique. Cette diminution de la masse minérale osseuse a été potentiellement majorée par la prescription de régimes pauvres en calcium préconisés dans les années 80. Le risque de fracture vertébrale inaugurale semble quatre fois plus élevé chez les sujets lithiasiques par rapport à la population contrôle.<sup>11,12</sup> Toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à un risque plus élevé de fracture dans la population lithiasique.

L'objet de cet article est d'éclairer le lecteur sur la relation entre la néphrolithiase calcique idiopathique (avec ou sans hypercalciurie) et la masse osseuse : les implications thérapeutiques de ce lien seront également abordées. L'accent sera mis sur l'hypercalciurie idiopathique puisqu'il s'agit du sous-groupe de sujets lithiasiques le plus à risque de développer une ostéopénie.

## physiopathologie de l'hypercalciurie idiopathique

L'hypercalciurie idiopathique se caractérise par une excrétion urinaire de calcium supérieure à 7,5 mmol (ou 300 mg) par 24 heures chez l'homme et supérieure à 6,25 mmol (ou 250 mg) chez la femme. Elle peut aussi se définir par une calciurie dépassant 0,1 mmol/kg de poids corporel par 24 heures (ou 4 mg/kg/24 h) chez les deux sexes. Pour retenir ce diagnostic, la calcémie doit être normale et tout facteur favorisant une hypercalciurie tel que sarcoïdose, hyperparathyroïdie primaire, néoplasie, intoxication vitaminique D, diurétiques de l'anse ou immobilisation prolongée doit avoir été préalablement exclu.

A la base de ce déséquilibre se trouve sans doute un élément de dysrégulation transmis génétiquement. En effet, une anamnèse familiale positive pour la néphrolithiase est retrouvée dans près de la moitié des cas. Le défaut transmis est loin d'être connu, complexe et probablement polygénique.

Un défaut de la régulation du transport de calcium intervient vraisemblablement au niveau intestinal mais sans doute aussi au niveau rénal et probablement osseux.<sup>13,14</sup> Cette dysrégulation engendre une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire rénale de calcium et une augmentation de la résorption osseuse calcique. Une synthèse accrue du calcitriol (1,25-dihydroxycholécalférol) et du nombre de ses récepteurs intestinaux intervient dans l'augmentation de l'absorption calcique intestinale. Un défaut de la réabsorption tubulaire de calcium est observé au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé, mais le substrat moléculaire de cette fuite rénale n'a pas encore pu être mis en évidence.

Quant à la résorption osseuse, elle est augmentée en raison d'une production excessive de cytokines (IL-1, IL-6) par les cellules monocytaires stimulées par le calcitriol. Le dénominateur commun de l'hypercalciurie pourrait donc être une augmentation de la concentration sérique du calcitriol et/ou de la sensibilité de l'ensemble des récepteurs à la vitamine D activée.

## densité minérale osseuse et néphrolithiase calcique idiopathique

L'utilisation de différentes techniques radiologiques a montré une diminution de la densité minérale osseuse tant trabéculaire que corticale chez les patients néphrolithiasiques présentant une hypercalciurie idiopathique. Les résultats des biopsies osseuses pratiquées dans quelques études ne sont toutefois pas homogènes. Certains auteurs ont montré une augmentation de la résorption et une diminution de la formation ainsi que de la minéralisation osseuses,<sup>9,15</sup> alors que d'autres groupes n'ont pas observé d'augmentation de la résorption osseuse.<sup>16</sup> Le point commun de ces différentes publications est la diminution de formation et le défaut de minéralisation osseuses. Ce qui demeure intrigant, cependant, c'est que l'abaissement de la densité osseuse ne semble de loin pas l'apanage de la néphrolithiase idiopathique hypercalciurique et que le sujet lithiasique normocalciurique peut aussi présenter une ostéopénie sans facteur de risque évident au premier abord.

## facteurs impliqués dans l'atteinte osseuse en cas d'hypercalciurie idiopathique

L'os joue un rôle important dans l'hypercalciurie idiopathique même si celui-ci n'est pas le seul acteur. Certains facteurs impliqués dans la formation-résorption osseuse participent à la survenue de l'hypercalciurie. Ainsi, l'élévation de la production de certaines cytokines intervenant dans le turnover osseux peut être l'un des mécanismes aboutissant à l'hypercalciurie. En effet, plusieurs études ont montré une expression augmentée de différentes cytokines (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) chez les patients avec hypercalciurie idiopathique et ces cytokines peuvent stimuler la résorption osseuse via la maturation des ostéoclastes. Le point intéressant est l'existence d'une corrélation positive entre la production monocyttaire in vitro de ces cytokines et la diminution de la densité osseuse lombaire<sup>15,17</sup> chez les patients présentant une hypercalciurie idiopathique. Le

calcitriol est un autre candidat important pouvant participer à la diminution de la masse osseuse par le biais d'une stimulation de la résorption osseuse dépendant des ostéoclastes. D'ailleurs dans le modèle animal<sup>14</sup> de l'hypercalciurie idiopathique (rats génétiquement hypercalciuriques et formant des calculs), le nombre des récepteurs au calcitriol est augmenté aux niveaux osseux, rénal et intestinal et il existe une hypersensibilité osseuse à l'application de calcitriol sur le squelette in vitro.

Enfin, comme évoqué plus haut, le type d'alimentation influence l'excrétion urinaire de calcium des patients lithiasiques avec hypercalciurie idiopathique et une répercussion négative sur la minéralisation osseuse peut aussi découler de telles diètes. Ainsi, le rat soumis à un régime riche en protéines développe une hypercalciurie et une résorption osseuse prouvée par histomorphométrie.<sup>18</sup> Chez les sujets avec hypercalciurie idiopathique, l'association entre un régime riche en protéines carnées et une diminution de la densité minérale osseuse a été suggérée par de nombreux auteurs.<sup>6,7</sup> A l'inverse, la prise quotidienne de citrate de potassium a permis de réduire la charge acide d'un régime riche en protéines et d'augmenter de façon significative la densité minérale osseuse chez des patientes ostéopéniques postménopausées.<sup>19</sup>

Les mécanismes qui président à cette association sont un sujet d'actualité : l'ingestion de quantités très importantes de protéines carnées s'accompagne d'une tendance à l'acidose métabolique et l'os va servir de tampon aux protons ingérés. L'acidose inhibe l'activité des ostéoblastes tout en stimulant la production de prostaglandines qui conduisent à la synthèse augmentée du RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) par les ostéoblastes. Le RANKL en se liant au RANK, en surface des précurseurs des ostéoclastes, favorise la maturation de ces derniers et la résorption osseuse. Au total, un apport riche en protéines modifierait le turnover osseux et conduirait aussi à l'hypercalciurie par ce biais. Le rôle exact du système RANKL dans la physiopathologie de l'hypercalciurie idiopathique reste toutefois à préciser.

A l'inverse, un régime pauvre en calcium (< 600 mg/j), recommandé il y a quelques années sur la seule base de la présence de calcium dans la majorité des calculs rénaux, s'avère plutôt favoriser la lithogénèse. Cette constatation paradoxale ressort clairement de l'enquête épidémiologique prospective de Curhan et coll.<sup>20</sup> En effet, en l'absence de calcium, l'absorption intestinale colique d'oxalate augmente et majore par ce biais l'oxalurie : or l'oxalate est un facteur de risque de cristallisation urinaire bien plus sévère que le calcium. En outre, la restriction calcique accentue le risque d'un bilan calcique négatif et, partant, de perte de la masse osseuse.<sup>17,21</sup> Inversement, un apport calcique au-dessus de 1000 mg/j augmente la calciurie, en particulier dans la population lithiasique avec hypercalciurie idiopathique. Pour ces raisons, l'apport calcique optimal à recommander est d'environ 800 mg par jour sous forme de produits laitiers.

Finalement, il est à noter qu'un apport sodé excessif entraîne une inhibition de la réabsorption tubulaire rénale couplée du sodium et du calcium au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé. En cas d'augmentation des apports sodés, la réabsorption tubulaire du sodium diminue, de même que celle du calcium, aboutissant à une hypercalciurie. Certes, une augmentation de l'apport sodé de 100 mmol/j ne s'accompagne que d'une augmentation moyenne de la calciurie de 0,7 mmol/j chez le sujet normal mais, chez le sujet lithiasique, cet accroissement est de 2,7 mmol/j, ce qui n'est pas négligeable. Les raisons de cette différence demeurent peu claires et relèvent sans doute d'une hypersensibilité du sujet lithiasique à certains éléments de l'alimentation, objet de beaucoup d'attention scientifique dans le domaine en ce moment. Au total, un régime riche en sel augmente la calciurie et secondairement la mobilisation des stocks osseux de calcium mais sans que l'on sache si le risque de formation de calculs rénaux pourrait s'en trouver favorisé. En effet, les apports sodés élevés induisent un sentiment de soif provoquant une hydratation neutralisant l'effet lithogène. Dès lors, même si une étude récente<sup>22</sup> a montré qu'un régime pauvre en sodium (2 g/j = 4,7 g de sel de cuisine) peut entraîner un effet bénéfique sur le métabolisme osseux chez des femmes postménopausées (diminution de l'excrétion urinaire de calcium et, après six mois de traitement, d'un marqueur du turnover osseux, le propeptide N terminal du procollagène de type I), rien ne dit qu'en matière de cristallisation urinaire, la réduction

du sentiment de soif qui en découle ne fera perdre d'une main ce que l'on aura gagné de l'autre.

## aspects thérapeutiques

Les mesures diététiques restent au premier plan dans la prise en charge des patients lithiasiques, notamment ceux avec hypercalciurie idiopathique qui présentent souvent et de manière concomitante une hyperoxalurie, une hyperuricurie et une hypocitraturie. Elles comportent un réajustement des apports en protéines carnées (au maximum 150 g/jour), en calcium (au maximum 800 mg/jour sous forme de produits laitiers) et en sel (natriurèse de 150 mmol/j = 10 g de sel de cuisine), davantage pour des raisons cardiovasculaires que lithiasiques.

En cas de non-correction de l'hypercalciurie, un traitement diurétique thiazidique est proposé dans un deuxième temps : en effet une méta-analyse a montré une diminution significative du taux de récurrence de lithiase sous thiazidiques chez les patients avec hypercalciurie idiopathique.<sup>23</sup> De plus, un effet positif des thiazidiques sur l'os a été démontré dans la population non lithiasique, avec augmentation de la densité minérale osseuse et diminution du risque fracturaire.<sup>24,25</sup> Ce bénéfice reste à être démontré dans la population lithiasique calcique.

Un traitement par citrate de potassium tamponne la charge acide due aux régimes occidentaux, diminue la perte osseuse et corrige l'hypocitraturie, raison pour laquelle nous le préférons au vu de sa meilleure tolérabilité. Quant aux bisphosphonates qui représentent certes une arme non négligeable en cas d'ostéoporose avérée, ils ne font pas partie des mesures thérapeutiques reconnues en cas de néphrolithiase calcique idiopathique.

## conclusion

L'association entre l'hypercalciurie idiopathique et la diminution de la densité minérale osseuse est bien établie. La production excessive de cytokines et de calcitriol a été incriminée dans l'apparition d'une ostéopénie. La charge acide liée à un régime trop riche en protéines carnées, l'excès d'apports sodés ou une restriction en calcium interfèrent également avec le métabolisme osseux. Le risque de fracture vertébrale semble augmenté dans la population des patients avec hypercalciurie idiopathique mais les données actuelles sont insuffisantes pour en tirer des conclusions. La question d'une anomalie primaire de l'os plutôt qu'une altération osseuse secondaire à l'exposition chronique à un bilan calcique négatif demeure un débat d'actualité, encore que celui-ci soit de caractère pas seulement académique.

Un examen minéralométrique au départ de la prise en charge semblerait justifié dans la population des lithiasiques calciques, notamment celle avec hypercalciurie idiopathique, mais des études sont encore nécessaires pour déterminer sa place exacte dans la prise en charge de ces patients.

**Bibliographie** : 1 Coe FL, Evan A Worcester. E Kidney stone disease. J Clin Invest 2005;115:2598-608. 2 Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis : An update of a 1980 protocol. Am J Med 1995;98:50-9. 3 \*\* Moe OW. Kidney stones : Pathophysiology and medical management. Lancet 2006;367:333-44. 4 \*\* Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Nephrol hypertens 2006;15:394-402. 5 Lawoyin S, Ismilich S, Browne R, et al. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. Metabolism 1979;28:1250-4. 6 Jaeger Ph, Lippuner K, Casez JP, et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers : Magnitude and significance. J Bone Miner Res 1994;9:1525-32. 7 Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamine D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. Kidney Int 1991;39:1193-205. 8 Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Vertebral mineral content in diet- dependent and diet- independent hypercalciuria. J Urol 1991;146:1334-8. 9 Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, et al. Bone disease in calcium stone forming patients. Clin Nephrol 1994;42:175-82. 10 Giannini S, Nobile S, Sartori M, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol 1998;50:94-100. 11 Melton LJ, III Crowson CS Khosla S, et al. Fracture risk among patients with urolithiasis : A population-based cohort study. Kidney Int 1998;53:459-64. 12 Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the third National health and nutrition examination survey. J Bone Miner Res 2001;16:1893-8. 13 Heilberg IP. Hypercalciuria In Martini L : Encyclopedia of endocrine diseases Vol 2. San Diego : Academic press, 2004;530-6. 14 Buschinsky DA. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. Curr Opin Nephrol 1999;8:479-88. 15 Misaël da

Silva AM, Dos Reis LM, Pereira RC, et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. Clin Nephrol 2002;57:183-91. 16  
Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, et al. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab  
1980;50:654-8. 17 Weisinger JR, Alonzo E, Bellorin-Font E, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic  
hypercalciuria. Kidney Int 1996;49:244-50. 18 Amanzadeh J, Gitomer WL, Zerwekh JE, et al. Effect of high protein diet on stone  
forming propensity and bone loss in rats. Kidney Int 2003;64:2142-9. 19 \* Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial  
neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with  
osteopenia. J Am Soc Nephrol 2006;7:3213-22. 20 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stamfer MJ. A prospective study of dietary  
calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993;328:833-8. 21 Pietschmann F, Breslau  
NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. J Bone Min Res 1992;7:1383-8. 22 \* Carbone LD,  
Barrow KD, Bush AJ. Effects of a low sodium diet on bone metabolism J Bone Miner Metab 2005;23:506-13. 23 Pearle MS,  
Roehrborn CG, Pak CY. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol  
1999;13:679-85. 24 Lau EM, Leung PC, Kwok T, et al. The determinants of bone mineral density in Chinese men-results from Mr  
Os (Hong-Kong), the first cohort study in osteoporosis in Asian men. Osteoporos Int 2006;17:297-303. 25 Rejnmark L, Vestergaard  
P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. Calcif Tissue Int 2005;76:167-75. \* à lire \*\* à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse  
[revue.medhyg.ch](http://revue.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :  
[revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34156](http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34156)