

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABD ELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département de Biologie



Thèse de Doctorat en Sciences

Etude épidémiologique, paramétrique et phytothérapeutique de la lithiase urinaire

Soutenue le : **02/03/2017**

Présentée par M^{me}:

SBAHI KHAYRA

Pour l'obtention du diplôme de **Doctorat en Sciences**

Filière : Biologie

Option : Environnement et Santé

Composition du jury de soutenance :

ADDOU Ahmed	Professeur	Université de Mostaganem	Président
MEKHALDI Abdelkader	Professeur	Université de Mostaganem	Examineur
BELKHODJA Moulay	Prpfesseur	Université d'Oran Es- Sénia	Examineur
GHALEM Said	Prpfesseur	Université de Tlemcen	Examineur
BELABID Lakhdar	Professeur	Université de Mascara	Examineur
KACEM Brahim	Prpfesseur	ENS de Mostaganem	Rapporteur

Année universitaire : 2016-2017

Je dédie cette thèse

A mes parents

A mon mari

A mon frère, mes sœurs et mes belles sœurs

A mes grand mères et ma belle mère

A mes oncles, mes tantes et toute ma famille.

A mon encadreur

A mes amis

REMERCIEMENTS

Je remercie, en premier lieu, Dieu le très puissant, de m'avoir donné de courage et surtout de patience pour pouvoir achever ce travail.

Je remercie étroitement mon cher père et ma chère mère pour m'avoir assisté pour continuer, de m'avoir toujours soutenue et encouragée durant toutes ces années.

J'adresse mes profonds remerciements à mon mari pour sa compréhension, sa patience, son aide et pour tout ce qu'il a fait pour que je puisse achever ce travail.

J'exprime mon profond respect et mes sincères remerciements au Professeur Kacem B, pour l'honneur qu'il me fait, en me dirigeant et en me guidant durant ma formation. Toute ma reconnaissance, ma gratitude et mes sentiments les plus distingués pour son accueil, son aide, ses critiques, son soutien, ses conseils, sa patience et surtout sa disponibilité importante aux moments critiques. J'espère que ce travail se situe à la hauteur de ses attentes.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche des sciences et techniques de l'environnement et de valorisation, S.T.E.V.A de l'université de Mostaganem que dirige Madame le professeur Abdelmalek.F, que je remercie infiniment avec toute son équipe.

J'exprime toute ma gratitude au professeur Addou.A, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury malgré tous ses engagements, ainsi que pour ses conseils et ses recommandations.

Je remercie vivement Monsieur le professeur Mekhaldi d'avoir accepté d'examiner mon travail et aussi de faire partie du jury.

J'accorde mes sincères remerciements à Monsieur le professeur Belkhodja.M de l'Université d'Oran, pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté de se joindre à ce jury et d'examiner ce travail et aussi de se déplacer pour juger ce travail.

J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur le professeur Belabid.L de l'Université de Mascara, d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'avoir pris la peine de se déplacer pour adhérer à ce jury.

Tous mes remerciements s'adressent également à Monsieur le professeur Ghalem.S de l'Université de Tlemcen de m'avoir fait l'honneur de lire mon manuscrit, d'avoir bien voulu examiner mon travail et de se déplacer malgré la longue distance.

J'adresse mes profonds remerciements à Sihame, aux Dr Saadi, Dr Sghir, Mr Nacer et l'ensemble des employés du service d'Urologie du CHU d'Oran pour l'aide qu'ils m'ont apportée.

Mes remerciements s'adressent également au professeur Yousfi, aux : Dr Kerroumi, Dr Lanzari ainsi que l'ensemble des employés du service d'Urologie de l'EHU d'Oran pour les conseils et le soutien qu'ils m'ont accordés.

Je destine également mes remerciements au Dr Talhi pour son aide précieuse apportée au cours de ce travail et à l'ensemble des employés du service des statistiques de la faculté de médecine d'Oran.

Je remercie exceptionnellement Monsieur le Docteur Michel Daudon, pour m'avoir accueillie dans le laboratoire des lithiases de l'Assistance Publique-Hopitaux de Paris, et de m'avoir appris ce que je ne peux pas apprendre sans lui, que ce soit le stage effectué sur l'analyse morphoconstitutionnelle des calculs urinaire ou la formation faite sur l'interprétation des cristalluries. Je remercie aussi tous les techniciens et membres de ce laboratoire qui m'ont facilité l'utilisation du matériel pendant leurs heures de travail.

Sans oublier de remercier également mes amies pour leur soutien, leur gentillesse en leur souhaitant bon courage et bonne continuation.

Je tiens aussi à remercier vivement les membres de ma famille et de ma belle famille qui m'ont toujours soutenue et encouragée et pour leur aide précieuse.

RESUME

Notre travail se dévise en trois grandes parties. La première a été consacrée à une étude rétrospective comparative sur une période de 50 ans réalisée au niveau du centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Oran. La deuxième regroupe une analyse morpho-constitutionnelle d'une série de 119 calculs de l'Ouest Algérien suivi par une étude de la cristallurie et ses relations avec différents paramètres. Dans la dernière partie, des études des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phosphocalcique et oxalocalcique et sur la dissolution des calculs de whewellite ont été réalisées.

Nos résultats ont montré une évolution des caractéristiques de la lithiase urinaire. Des changements du rapport H/F, de l'âge des patients et de la localisation anatomique des calculs ont été enregistrés. Quant à la composition des calculs, une prédominance de l'oxalate de calcium a été enregistrée. L'étude de la cristallurie a montré que la fréquence chez les lithiasiques est la plus élevée. Une forte corrélation entre l'infection urinaire, l'hématurie et la fréquence de la cristallurie positive a été observée.

L'étude in vitro nous a montré que les trois plantes testées n'ont pas exercé un effet considérable sur le nombre des cristaux et des agrégats d'oxalate de calcium notamment après les quinze premières minutes de cristallisation. Par contre un effet plus important a été enregistré suite à l'association entre les deux plantes : *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*. L'effet dissolutif sur les calculs n'a pas été prouvé. Quant à la cristallisation des phosphates, les plantes : *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* ont donné les meilleurs résultats.

Les caractéristiques de cette maladie rejoignent celles rapportées dans les pays industrialisés et témoignent de l'augmentation progressive du niveau socio-économique dont la lithiase est souvent le reflet. Les examens utilisés dans cette étude (analyse infrarouge des calculs et l'étude de la cristallurie) sont des excellents outils qui apportent de nombreux bénéfices pour le diagnostic et la prise en charge des lithiasiques.

En fin, l'étude de l'inhibition de la cristallisation urinaire par des substances naturelles a consisté de ralentir ou stopper certaines phases de la cristallisation. Les plantes étudiées ont présenté un pouvoir qui variait selon la plante et les concentrations testées.

Mots clés : Lithiase urinaire, Epidémiologie, Cristallurie, Oxalate de calcium, plantes médicinales, Inhibition.

ABSTRACT

Our work is divided into three main parts. The first one was devoted to a comparative retrospective study over a period of 50 years realized at the University Hospital Center (CHU) of Oran. The second includes a morphologic and constitutional analysis of 119 urinary stones from the Algerian West, followed by a study of crystalluria and its relationship with different parameters. In the last part, studies of the effects of medicinal plants on the calcium oxalate and calcium phosphate crystallization and on the dissolution of whewellite stones were realized.

Our results showed an evolution of the characteristics of urolithiasis. Changes of the male/female sex ratio, age of patients and the anatomical location of stones were detected. As for the composition of stones, a predominance of calcium oxalate was recorded. The study of crystalluria showed that the highest frequency of positive crystalluria was detected in urolithiasis group. A strong correlation between urinary tract infection, hematuria and frequency of positive crystalluria has been observed.

The *in vitro* study showed that the three plants tested had not a significant effect on calcium oxalate crystals and aggregates number especially after the first fifteen minutes of crystallization. On the other hand a greater effect was recorded further to the association between the two plants: *Marrubium vulgare* and *Inula viscosa*. The dissolvent effect on the urinary stones was not proved. As for the phosphates crystallization, extracts of *Inula viscosa* and *Juniperus oxycedrus* gave the best results.

The characteristics of this disease join those reported in industrialized countries and reflect the progressive increase of socioeconomic status whose stones often reflects. The tests used in this study (infrared analysis and the crystalluria study) are excellent tools which provide many benefits for the diagnosis and the medical care of urolithiasis.

Studies of the inhibition of urinary crystallization by natural substances consisted of slowing down or stopping certain phases of crystallization. The studied plants showed a power which varied according to the plant and the concentrations tested.

Keywords: Urolithiasis, Epidemiology, Crystalluria, Calcium oxalate, Medicinal plants, Inhibition.

ملخص

ينقسم هذا العمل إلى ثلاثة أجزاء رئيسية. تطرقنا في الجزء الأول إلى دراسة إحصائية مقارنة لفترة 50 سنة على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي لولاية وهران. شمل الجزء الثاني دراسة مورفولوجية وبنوية لمجموعة مكونة من 119 حصة بولية تم جمعها من منطقة الغرب الجزائري. تم التطرق بعدها إلى دراسة التبلور البولي و علاقته بعدة معايير. الجزء الأخير من هذه الدراسة شمل تأثير مستخلصات بعض النباتات الطبية على بلورات فوسفات الكالسيوم و أكسالات الكالسيوم كما تمت دراسة تأثير هاته النباتات على حُصيات أكسالات الكالسيوم الأحادية.

أظهرت النتائج التي تحصلنا عليها تغييرات في خصائص داء الحصة البولية. سُجّلت تغيرات في نسبة الذكور إلى الإناث، و في عمر المرضى إضافة إلى الموقع التشريحي للحصيات. أما بالنسبة للتركيب الكيميائي، فقد تم تسجيل غلبة لأكسالات الكالسيوم. كما و أظهرت الدراسة البلورية البولية أن المرضى المصابين بداء الحصة البولية أظهروا أعلى تردد للنسب الإيجابية، وقد لوحظ وجود علاقة قوية بين التهاب المسالك البولية وجود الدم في البول ونسب التبلور الإيجابية.

بيّنت دراسة في المختبر أن النباتات الثلاثة التي تم اختبارها لم يكن لديها تأثير كبير على عدد بلورات ومجاميع أكسالات الكالسيوم خصوصا بعد الخمس عشرة دقيقة الأولى من التبلور. في المقابل، تم تسجيل تأثير بعد مزج النباتين *Marrubium vulgare* و *Inula viscosa*. استعمال هاته النباتات لم يُثبت أي تأثير مُذِيب على حُصيات أكسالات الكالسيوم أحادية الماء. بالنسبة لتبلور الفوسفات فقد تم التحصّل على أفضل النتائج مع استعمال مستخلصات النباتين *Inula viscosa* و *Juniperus oxycedrus*.

تبين من خلال النتائج أن خصائص هذا المرض هي مماثلة لتلك الواردة في البلدان الصناعية وتعكس التحسن التدريجي للوضعين الاجتماعي والاقتصادي الذين غالبا ما يُعكّسان في طبيعة الحصيات البولية. كما تبين أن الإختبارات المُستخدَمة في هذه الدراسة (تحليل الأشعة تحت الحمراء ودراسة البلورات البولية) هي إختبارات ذات أهمية كبيرة إذ تُوفّر العديد من الفوائد التي تساعد في التشخيص والتكفل بمرضى الحصي البولية.

في النهاية، فإن دراسة تثبيط التبلور البولي بواسطة المواد الطبيعية أظهرت أن هاته المواد من شأنها إبطاء أو حتى إيقاف مراحل معينة من التبلور. و قد اختلفت النتائج حسب النباتات وحسب التراكيز التي تم اختبارها.

الكلمات المفتاحية: الحصة البولية، علم الأوبئة، التبلور، أكسالات الكالسيوم، النباتات الطبية، تثبيط.

SOMMAIRE

Introduction générale	1
-----------------------------	---

Chapitre 1 : Epidémiologie de la lithiase urinaire

Partie 1 : *Lithiase urinaire : lithogenèse et aperçu épidémiologique*

1. Définition	6
2. La lithiase dans l'antiquité	6
3. La lithogenèse	6
3.1. Sursaturation des urines	7
3.2. Germination cristalline	8
3.2.1. Nucléation homogène	8
3.2.2. Nucléation hétérogène	8
3.3. Croissance cristalline	8
3.4. Agrégation cristalline	9
3.5. Rétention des particules cristallines	10
3.5.1. Adhésion des cristaux à l'épithélium tubulaire	10
3.5.2. Rétention cristalline obstructive dans le néphron	11
3.5.3. Lithogenèse papillaire	11
3.5.4. Rétention cristalline sans adhésion à l'épithélium	12
3.6. Croissance du calcul	13
3.7. Conversion cristalline	13
4. Facteurs épidémiologiques	14
4.1. Influence du sexe	14
4.2. Influence de l'âge	15
4.3. Facteurs d'environnement	16
4.4. Facteurs génétiques de susceptibilité	17
5. Transformation de la lithiase au XX ^e siècle	17
5.1. Evolution historique et géographique de la lithiase	17
5.1.1. Evolution dans les pays industrialisés	17
5.1.2. Evolution dans les pays en développement	19
5.2. Augmentation de la prévalence de la lithiase dans le monde	19
5.3. Modifications récentes de l'épidémiologie de lithiase	20
5.3.1. Augmentation de la fréquence de la lithiase chez la femme	20
5.3.2. Modification des modalités d'expulsion des calculs	21
5.3.3. Augmentation de la fréquence de la lithiase urique	21

Partie 2 : *Etude épidémiologique rétrospective sur une période de 50 ans*

1. Introduction	23
2. Matériels et méthodes	25
2.1. Type d'étude	25
2.2. Population d'étude	25
2.3. Recueil de données	25
2.4. Variables étudiées	26

2.5. Analyse statistique.....	26
3. Résultats	28
3.1. Description générale de la population étudiée.....	28
3.2. Analyse temporelle.....	28
3.2.1. Analyse temporelle générale	28
3.2.2. Selon le sexe	30
3.2.3. Selon l'âge.....	31
3.2.4. Selon la localisation de calculs	34
3.2.5. Selon la taille et nombre de calculs.....	38
4. Discussion	39

Références bibliographiques.....	42
----------------------------------	----

Chapitre 2: Etude paramétrique de la lithiase urinaire

Partie 1 : Analyse morpho-constitutionnelle d'une série de calculs

1. Introduction	47
2. Méthodes d'analyse des calculs	48
3. Etude expérimentale.....	48
3.1. Examen optique et typage morphologique.....	49
3.2. Analyse par infrarouge à transformée de Fourier.....	52
4. Résultats	53
4.1. Répartition des lithiasiques selon le sexe.....	57
4.2. Répartition des lithiasiques selon l'âge.....	57
4.3. Répartition selon la localisation	58
4.4. Etude de la composition chimique des calculs	59
4.4.1. Selon le sexe.....	59
4.4.2. Selon l'âge	61
5. Discussion.....	64

Partie 2 : Etude des corrélations : cristallurie-infection urinaire et cristallurie-hématurie

1. Introduction	67
2. L'infection urinaire (IU)	69
2.1. Les germes responsables des infections urinaires	69
2.1.1. Les bacilles à Gram négatif	69
2.1.1.1. Les Entérobactéries.....	69
2.1.1.2. Pseudomonas.....	69
2.1.2. Les cocci à gram positif	70
2.1.2.1. Staphylocoques	70
2.1.2.2. Streptocoques	70
3. L'hématurie	71
3.1. Rappel.....	71
3.1.1. Les hématuries d'origine urologique	71
3.1.2. Les hématuries d'origine néphrologique.....	71
4. Matériels et méthodes.....	72
4.1. Patients et prélèvements.....	72

4.2. Mode opératoire	72
4.2.1. Bandelette urinaire	72
4.2.2. Examen microscopique	72
4.2.3. Mise en culture et identification des germes	73
5. Résultats.....	74
5.1. Etude générale de la cristallurie	74
5.1.1. Cristallurie positive à l'examen direct.....	74
5.1.2. Fréquences des espèces cristallines présentes	75
5.1.3. Influence du sexe.....	77
5.1.4. Influence de l'âge	80
5.2. Infection urinaire et cristallurie	85
5.2.1. Fréquence de l'infection	85
5.2.2. Corrélation entre infection urinaire et cristallurie.....	86
5.2.3. Corrélation entre infection urinaire et présence des cristaux	88
5.2.4. Fréquences des germes	90
5.2.5. Corrélation entre germes et cristallurie	90
5.2.6. Relation germes, pH et les différentes formes cristallines	91
5.2.7. Présence des cristaux de struvite dans les urines infectées.....	91
5.3. Hématurie et cristallurie	92
5.3.1. Présence du sang	92
5.3.2. Corrélation entre présence du sang et cristallurie	93
5.3.3. Hématurie et nature des cristaux.....	94
6. Discussion	96

Références bibliographiques.....	100
----------------------------------	-----

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 1 : Les inhibiteurs naturellement présents dans les urines

1. Introduction	104
2. Les inhibiteurs de cristallisation	104
2.1. Inhibiteurs de faible poids moléculaire.....	104
2.1.1. Le citrate	104
2.1.2. Les ions magnésium	105
2.1.3. Le pyrophosphate	105
2.1.4. Tartrate	105
2.2. Inhibiteurs macromoléculaires.....	106
2.2.1. Glycosaminoglycanes (GAGs)	106
2.2.2. Acides ribonucléiques (ARN)	107
2.2.3. Glycoprotéines	107

Partie 2 : Description, composition et activités des plantes étudiées

1. Introduction	109
2. Généralités sur les plantes	109
2.1. <i>Marrubium vulgare</i>	109

2.1.1. Taxonomie	109
2.1.2. Répartition géographique.....	110
2.1.3. Caractéristiques morphologiques	110
2.1.4. La composition chimique	110
2.1.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques.....	111
2.2. <i>Inula viscosa</i>	111
2.2.1. Taxonomie	111
2.2.2. Répartition géographique	112
2.2.3. Caractéristiques morphologiques	112
2.2.4. Composition chimique.....	112
2.2.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques.....	113
2.3. <i>Juniperus oxycedrus</i>	113
2.3.1. Taxonomie	113
2.3.2. Répartition géographique	114
2.3.3. Caractéristiques morphologiques	114
2.3.4. Composition chimique	114
2.3.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques.....	115

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques in vitro

1. Introduction	117
2. Matériels et méthodes	118
2.1. Extraction des plantes	118
2.2. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation d'oxalate de calcium monohydraté <i>in vitro</i>	118
2.2.1. Cristallisation en absence d'inhibiteurs	118
2.2.2. Cristallisation en présence d'extraits de plantes.....	119
2.3. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation de la struvite (Phosphate amoniac-magnésien hexahydraté) <i>in vitro</i>	119
2.3.1. Cristallisation en absence d'inhibiteurs	119
2.3.2. Cristallisation en présence d'extraits de plantes	120
2.4. Paramètres déterminés	120
3. Résultats	121
3.1. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation d'oxalate de calcium monohydraté	121
3.1.1. En absence d'inhibiteur	121
3.1.2. En présence d'extraits de plantes	123
3.1.2.1. <i>Marrubium vulgare</i>	123
3.1.2.2. <i>Inula viscosa</i>	125
3.1.2.3. <i>Juniperus oxycedrus</i>	127
3.1.2.4. <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i>	129
3.1.2.5. <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i>	130
3.1.2.6. <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i>	132
3.2. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation de la struvite (Phosphate amoniac-magnésien hexahydraté) <i>in vitro</i>	135

3.2.1. En absence d'inhibiteurs	135
3.2.2. En présence d'extraits de plantes	136
3.2.2.1. <i>Marrubium vulgare</i>	136
3.2.2.2. <i>Inula viscosa</i>	138
3.2.2.3. <i>Juniperus oxycedrus</i>	140
3.2.2.4. <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i>	141
3.2.2.5. <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i>	143
3.2.2.6. <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i>	145
3.2.3. Morphologie des cristaux de struvite en absence et en présence d'extraits de plantes	147
4. Discussion	148

Partie 4 : *Etude de l'effet dissolutif de plantes médicinales sur les calculs de whewellite de type Ia*

1. Introduction	151
2. Matériels et méthodes	151
2.1. Extraction des plantes	151
2.2. Etude de l'effet d'extraits de plantes sur les calculs de whewellite <i>in vitro</i>	152
3. Résultats	153
3.1. Evolution de la masse des calculs de whewellite	153
3.2. Evolution du pH	154
3.2. Evolution de la concentration du calcium	155
4. Discussion	158

Références bibliographiques	160
Conclusion générale	167

LISTE DES ABREVIATIONS

µm : micromètre

2,8-DHA : 2,8- dihydroxyadénine

API 20E : Analytical Profile Index 20 enterobacteria

API 20NE : Analytical Profile Index 20 non enterobacteria

AUA : AU0 ou acide urique anhydre

AUD : AU2 ou acide urique dihydraté

BGA : brillant green agar

BU : bandelette urinaire

C1 : Wh, whewellite ou oxalate de calcium monohydraté

C2 : Wd, weddellite ou oxalate de calcium dihydraté

C3 : oxalate de calcium trihydraté

CA : carbapatite

ECBU : examen cytobactériologique des urines

GAGs : Glycosaminoglycanes

H/F : rapport Homme/Femme

HTA : hypertension artérielle

I.R.T.F : infrarouge à transformée de Fourier

IU : infection urinaire

L : litre

LEC : lithotritie extracorporelle

mL : millilitre

mm : millimètre

OMS : organisation mondiale de la santé

PACC : phosphates amorphes de calcium carbonatés

PAM : phosphate ammoniaco magnésien

pH : potentiel hydrogène

SU.VI.MAX : SUpplémentation en VItamines et Minéraux Anti-oXydants

THP : protéine de Tamm-Horsfall

TSI : milieu triple sugar iron

UAC : urate amorphe complexe

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n° 1: Composition dominante des calculs selon le sexe des patients.....	15
Tableau n° 2 : Évolution historique et géographique de la lithiase urinaire dans le monde.....	18
Tableau n° 3: Description générale de la population étudiée.....	28
Tableau n° 4: Répartition des lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran entre 1965 et 2014 selon le sexe.....	31
Tableau n° 5: Evolution de l'âge moyen des lithiasiques au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran au cours des cinq dernières décennies.....	31
Tableau n° 6: Comparaison de la latéralité des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.....	35
Tableau n° 7: Comparaison de la localisation générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.....	36
Tableau n° 8: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade, selon le sexe.....	36
Tableau n° 9: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade, selon l'âge chez l'homme.....	37
Tableau n° 10: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade, selon l'âge chez la femme.....	38
Tableau n° 11: Evolution du nombre et de la taille des lithiases entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran.....	38
Tableau n° 12: Types, compositions chimiques, interprétations cliniques et morphologies des calculs.....	50
Tableau n° 13: Localisation anatomique selon le sexe.....	58
Tableau n° 14: Localisation des calculs selon l'âge.....	59
Tableau n° 15: Localisation anatomique des calculs selon l'âge.....	59
Tableau n° 16: Composants majoritaires des calculs étudiés selon le sexe.....	60
Tableau n° 17: Composants majoritaires des noyaux des calculs étudiés selon le sexe.....	60
Tableau n° 18: Fréquences des composants lithiasiques des calculs étudiés selon sexe.....	61
Tableau n° 19: Composants majoritaires des calculs (mélange entre surface et noyau de chaque calcul) selon l'âge.....	62
Tableau n° 20: Composants majoritaires des noyaux des calculs selon l'âge.....	62
Tableau n° 21: Fréquences des composants lithiasiques des calculs étudiés par tranches d'âge.....	63
Tableau n° 22: Fréquences de cristallurie positive et négative chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.....	75
Tableau n° 23 : Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.....	76
Tableau n° 24: Fréquences des cristallurie pure et mixte chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.....	77
Tableau n° 25 : Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe à l'examen direct.....	79
Tableau n° 26 : Fréquences des cristallurie pure et mixtes chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe à l'examen direct.....	80
Tableau n° 27: Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques et les malades SL selon l'âge à l'examen direct.....	82
Tableau n° 28: Fréquences des différents cristaux présents selon l'âge des témoins à l'examen direct.....	83

Tableau n° 29 : Fréquences des cristalluries pure et mixtes chez les lithiasiques, les malades selon l'âge à l'examen direct.....	84
Tableau n° 30 : Fréquences des cristalluries pures et mixtes selon l'âge des témoins à l'examen direct.....	85
Tableau n° 31 : Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL.....	85
Tableau n° 32 : Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL selon le sexe.....	86
Tableau n° 33 : Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL selon l'âge.....	86
Tableau n° 34 : Fréquence globale de cristalluries positive et négative chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire selon l'âge.....	88
Tableau n° 35 : Corrélacion entre infection urinaire et présence des différentes espèces cristallines.....	88
Tableau n° 36 : Fréquences des cristalluries pures et mixtes chez les malades présentant une infection urinaire.....	89
Tableau n° 37 : Fréquences des différents germes identifiés.....	90
Tableau n° 38 : Fréquences de cristallurie dans les urines infectées par les différents germes.....	90
Tableau n° 39 : pH moyen et fréquences des espèces cristallines dans les urines infectées par les différents germes.....	91
Tableau n° 40 : Relation germes, présence de struvite et pH moyen, à l'examen direct.....	91
Tableau n° 41 : Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins.....	92
Tableau n° 42 : Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe.....	92
Tableau n° 43 : Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon l'âge.....	92
Tableau n° 44 : Fréquence de cristalluries positive et négative dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe.....	93
Tableau n° 45 : Fréquence de cristalluries positive et négative dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon l'âge.....	94
Tableau n° 46 : Fréquences des différentes formes cristallines dans les urines présentant une hématurie.....	94
Tableau n° 47 : Répartition des cristaux purs et mixtes dans les urines présentant une hématurie.....	95
Tableau n° 48 : Taxonomie de <i>Marrubium vulgare</i>	109
Tableau n° 49 : Taxonomie d' <i>Inula viscosa</i>	112
Tableau n° 50 : Taxonomie de <i>Juniperus oxycedrus</i>	114
Tableau n° 51 : Evolution de la taille moyenne et du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium pendant 55 minutes de cristallisation en absence d'inhibiteur (SI).....	121
Tableau n° 52 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de <i>Marrubium vulgare</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	123
Tableau n° 53 : Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de <i>Marrubium vulgare</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	124
Tableau n° 54 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence d' <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	125
Tableau n° 55 : Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence d' <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	126
Tableau n° 56 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	127
Tableau n° 57 : Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	128
Tableau n° 58 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence d'extrait du mélange d' <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	129

Tableau n° 59: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange d' <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	130
Tableau n° 60 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	131
Tableau n° 61: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange de <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	132
Tableau n° 62 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	133
Tableau n° 63: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange de <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.....	134
Tableau n° 64: Evolution de la taille moyenne et du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite pendant 180 minutes de cristallisation en absence d'inhibiteur (SI).....	135
Tableau n° 65: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence de <i>Marrubium vulgare</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation	137
Tableau n° 66: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de <i>Marrubium vulgare</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	138
Tableau n° 67 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d' <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.....	139
Tableau n° 68: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence d' <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	139
Tableau n° 69: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence de <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.....	140
Tableau n° 70: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	141
Tableau n° 71: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange d' <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.....	142
Tableau n° 72: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange d' <i>Inula viscosa</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	143
Tableau n° 73: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.....	144
Tableau n° 74: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange de <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Juniperus oxycedrus</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	145
Tableau n° 75: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.....	146
Tableau n° 76: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange de <i>Marrubium vulgare</i> et <i>Inula viscosa</i> à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.....	146

LISTE DES FIGURES

Figure n° 1: Calcul de whewellite formé sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall.....	12
Figure n° 2 : Calcul d'oxalate de calcium montrant la transformation des cristaux anguleux de weddellite initialement formés en structure mamelonnée de whewellite par conversion cristalline.....	14
Figure n° 3: Evolution annuelle du nombre d'interventions pour lithiase urinaire entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran.....	29
Figure n° 4: Evolution du nombre d'interventions pour lithiase urinaire entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran par décennie.....	30
Figure n° 5: Distribution des lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran selon les périodes par tranches d'âge.....	32
Figure n° 6: Evolution du Ratio H/F chez les lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran par tranches d'âge selon les périodes.....	33
Figure n° 7: Comparaison de la localisation anatomique des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.....	35
Figure n° 8: Quelques types morphologiques de calculs urinaires collectés au niveau des hôpitaux l'Ouest Algérien.....	51
Figure n° 9: Spectres infrarouge de la masse centrale d'un calcul de composition majoritaire en whewellite avec des traces de protéines.....	53
Figure n° 10: Spectres infrarouge de la surface d'un calcul de composition majoritaire en weddellite avec des traces de carbapatite.....	53
Figure n° 11: Spectres infrarouge de la couche périphérique d'un calcul, composée d'un mélange: Carbapatite + Struvite + très peu de protéines + weddellite.....	54
Figure n° 12: Spectres infrarouge de la surface d'un calcul, composée d'un mélange : Acide urique anhydre + Whewellite.....	54
Figure n° 13: Spectres infrarouge de la couche interne d'un calcul, composée d'un mélange : Urate acide d'ammonium anhydre (UrAm) + traces de Carbapatite.....	55
Figure n° 14: Spectres infrarouge d'un calcul composé d'un mélange : Whewellite+ carbapatite + trace de weddellite.....	55
Figure n° 15: Spectres infrarouge d'un calcul de cystine pure.....	56
Figure n° 16: Spectres infrarouge de la section d'un calcul, composée d'un mélange : Whewellite+ carbapatite + trace de weddellite.....	56
Figure n° 17: Répartition des lithiasiques selon l'âge.....	57
Figure n° 18: Localisation des calculs chez les deux sexes.....	58
Figure n° 19: Fréquences de cristallurie positive chez les lithiasiques, des malades SL et des témoins selon le sexe à l'examen direct.....	78
Figure n° 20: Fréquences de cristallurie positive selon l'âge des lithiasiques, des malades SL et des témoins à l'examen direct.....	81
Figure n° 21 : Fréquence de la cristallurie positive chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire.....	87
Figure n° 22: Fréquence globale de cristallurie positive chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire selon le sexe.....	87
Figure n° 23: Fréquence de cristallurie positive dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins.....	93
Figure n° 24 : La plante <i>Marrubium vulgare</i>	110

Figure n° 25 : La plante <i>Inula viscosa</i>	112
Figure n° 26 : La plante <i>Juniperus oxycedrus</i>	114
Figure n° 27 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 5 min.....	122
Figure n° 28 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 15 min.....	122
Figure n° 29 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 25 min.....	122
Figure n° 30 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 35 min.....	122
Figure n° 31 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 45 min.....	122
Figure n° 32 : Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 55 min.....	122
Figure n° 33 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>Marrubium vulgare</i> (1g/100mL) à 5 min.....	124
Figure n° 34 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>Marrubium vulgare</i> (5g/100mL) à 45 min.....	124
Figure n° 35 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait d' <i>Inula viscosa</i> (3g/100mL) à 5 min.....	126
Figure n° 36 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait d' <i>Inula viscosa</i> (1g/100mL) à 25 min.....	126
Figure n° 37 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>Juniperus oxycedrus</i> (2g/100mL) à 15 min.....	128
Figure n° 38 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>Juniperus oxycedrus</i> (5g/100mL) à 55 min.....	128
Figure n° 39 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>I. viscosa</i> et <i>J.oxycedrus</i> (3g/100mL) à 5 min.....	130
Figure n° 40 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>I. viscosa</i> et <i>J.oxycedrus</i> (4g/100mL) à 15 min.....	130
Figure n° 41 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>M.vulgare</i> et <i>J.oxycedrus</i> (2g/100mL) à 5 min.....	132
Figure n° 42 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>M.vulgare</i> et <i>J.oxycedrus</i> (1g/100mL) à 55 min.....	132
Figure n° 43 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>M.vulgare</i> et <i>I.viscosa</i> (5g/100mL) à 15 min.....	134
Figure n° 44 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>M.vulgare</i> et <i>I.viscosa</i> (1g/100mL) à 55 min.....	134
Figure n° 45 : Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 10min.....	136
Figure n° 46 : Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 30min.....	136
Figure n° 47 : Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 55min.....	136
Figure n° 48 : Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de <i>Marrubium vulgare</i> 2g/100ml à 5min.....	147
Figure n° 49 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de <i>Marrubium vulgare</i> 5g/100ml à 180min.....	147
Figure n° 50 : Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de <i>M. vulgare</i> et <i>I. viscosa</i> 5g/100ml à 60min.....	147
Figure n° 51 : Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de <i>M. vulgare</i> et <i>J. oxycedrus</i> 4g/100ml à 180min.	147
Figure n° 52 : Le calcul inséré dans un sachet immergé dans l'extrait de plante.....	152
Figure n° 53 : a) Variations de la masse des calculs de whewellite, b) Perte de masse des calculs de whewellite.....	154

Figure n° 54: Evolution du pH durant les 8 semaines d'expérience.....	155
Figure n° 55: Evolution de la concentration du calcium dans les solutions durant les 8 semaines d'expérience.....	157

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La lithiase urinaire est une pathologie fréquente qui affecte 4 à 18% de la population selon les études et les pays, c'est aussi une pathologie qui se transforme avec le temps et selon l'évolution des sociétés humaines, en raison de la modification des facteurs de risque de lithogénèse [Jungers, Daudon et Conort, 1999]. L'épidémiologie des lithiases reflète le niveau socioéconomique et le degré de médicalisation 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 pré-disposent 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 ou des pathologies particulières dont la prévalence est plus élevée au sein de certains groupes de population comparativement à d'autres. La lithiase 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'analyse des données épidémiologiques est donc essentielle pour mieux évaluer les évolutions de la maladie lithiasique et ses relations avec les pathologies ou les facteurs de risque impliqués dans son développement [Daudon *et al.*, 2008^b].

Cette maladie est caractérisée par la présence, au niveau de l'appareil urinaire, de calcul qui n'est pas seulement un obstacle, parfois douloureux justifiant un geste urologique d'urgence pour rétablir leur perméabilité. C'est avant tout le symptôme de pathologies cristallogènes ou de déséquilibres urinaires d'origine nutritionnelle dont la récurrence est la règle si la cause n'en a pas été correctement identifiée. Il est donc recommandé, dans l'intérêt du patient, d'analyser le calcul ou ses fragments pour déterminer sa composition et sa structure, l'une et/ou l'autre orientant vers la pathologie en cause [Daudon, 2007]. La nature des calculs varie avec le sexe et l'âge des patients et souligne l'influence de facteurs de risque liés au sexe, au poids corporel et à des pathologies associées comme le diabète. La baisse de fréquence de la struvite (phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté) chez la femme au cours des 20 dernières années traduit une meilleure prise en charge des infections urinaires de la femme jeune. En revanche, la progression de la weddellite (oxalate de calcium dihydraté) chez la femme après 50 ans pourrait être liée aux conséquences métaboliques de la prise en charge thérapeutique de la ménopause. Une prévalence élevée de lithiase urique caractérise les lithiasiques en surpoids, obèses ou diabétiques [Daudon, 2005].

Les facteurs alimentaires qui favorisent la lithiase sont aujourd'hui bien connus : excès de consommation de protéines animales, de sel et de sucres d'absorption rapide ; défaut d'apports d'alcalins, notamment de potassium, par consommation insuffisante de fruits et de légumes. À ces facteurs responsables d'une excrétion urinaire accrue de protons, de calcium, d'acide urique et d'un défaut d'excrétion de citrate s'ajoutent les apports caloriques excessifs générateurs d'obésité, la consommation excessive de chocolat, source d'hyperoxalurie et le défaut d'apport hydrique favorisant une concentration excessive des urines. Si le réajustement nutritionnel représente la principale mesure de correction des anomalies urinaires et de prévention de la récurrence lithiasique, la progression épidémiologique de certaines formes de lithiase doit faire rechercher des facteurs de risque particuliers et des mesures de prévention adaptées [Daudon, 2005] pour éviter dans les pires des cas la destruction des reins.

Les calculs urinaires sont formés de substances qui se cristallisent dans les urines sous certaines conditions. Les étapes de la lithogénèse comportent la sursaturation des urines, germination, croissance et l'agrégation des cristaux, enfin la rétention des cristaux et agrégats qui constitue le véritable point de départ des calculs. Ces différentes étapes traduisent souvent un déséquilibre urinaire entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation. En pratique, pour la prise en charge des malades lithiasiques, un reflet plus simple et plus direct du risque lithogène est fourni par l'étude de la cristallurie. L'identification de ces cristaux est un moyen de détecter les pathologies cristallogènes avant qu'elles ne provoquent des complications rénales. Elle reste aussi un moyen de surveillance de leur évolution sous traitement.

Il s'agit d'un examen peu invasif et qui peut être aisément répété dans le cadre de la surveillance clinique. Utile pour le diagnostic étiologique des lithiases, pour dépistage de formes génétiques rares et pour l'évaluation des facteurs de risques lithogènes, l'étude de la cristallurie est aussi meilleur outil pour juger de l'efficacité des mesures préventives de la récurrence.

La présence de cristaux dans l'urine peut s'observer en dehors de tout contexte pathologique chez des sujets sans antécédents. Néanmoins, la présence de cristaux particuliers (cystine, dihydroxyadénine, struvite ou urate d'ammonium), même en absence de signes cliniques, doit nous orienter vers des processus pathogènes spécifiques. Le problème de la cristallurie est donc tout autre chez le sujet lithiasique qui, contrairement au sujet normal, peut fabriquer des calculs à partir des cristaux éliminés dans ses urines [Jungers, Daudon et Le Duc, 1989].

Il existe naturellement dans les urines différentes substances, ionisées, désignées sous le terme d'inhibiteurs de cristallisation. Elles s'opposent aux effets des promoteurs en formant avec eux des espèces chimiques solubles qui réduisent le risque de cristallisation ou en se fixant à la surface des germes cristallins pour les empêcher de croître ou de s'agréger, propriétés recherchées, en plus de l'augmentation de la diurèse.

Dans le traitement de la lithiase urinaire, les médicaments conventionnels peuvent avoir un effet limité, par exemple les diurétiques, les anti-inflammatoires et les inhibiteurs de certains métabolites sont les seuls médicaments utilisés dans le traitement de la lithiase oxalocalcique, avec des effets secondaires inévitables.

Le recours au traitement traditionnel se fait souvent d'emblée, à l'automédication et sous la forme la plus simple, qui soit en tisanes. En Algérie, la médecine douce est encore largement sollicitée par la population avec l'usage des plantes médicinales qui repose sur des recommandations faites par-ci et par-là. De ce fait nous nous sommes proposé d'évaluer l'efficacité *in vitro* de quelques plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalcique (urine synthétique) et ceci pour contribuer à la prévention des calculs urinaires.

Notre travail se subdivise en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré dans sa première partie à des rappels sur l'épidémiologie de la lithiase urinaire, suivi par des notions sur la physiopathologie de la lithogénèse. Dans la deuxième partie de ce chapitre nous proposons une étude épidémiologique rétrospective qui couvre une période de cinq décennies dont les objectifs consistent à étudier le profil épidémiologique de la lithiase urinaire et de déterminer la tendance évolutive de la maladie au cours du temps.

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié différents paramètres de la lithiase urinaire. Premièrement, une classification morpho-constitutionnelle des calculs urinaires a été faite, suivie par une étude de l'implication des facteurs de risque épidémiologiques tels que l'âge, le sexe et la localisation anatomique dans le processus de formation des calculs. Cela a été réalisé sur une série de 119 calculs urinaires provenant des hôpitaux et des cliniques privées de l'Ouest Algérien. Deuxièmement, on a essayé de trouver une relation entre la cristallurie, l'âge et le sexe des patients d'un part et avec l'infection urinaire et l'hématurie d'autre part sur une série de 819 prélèvements urinaires dont 202 prélèvements provenant de sujets sains et 617 échantillons d'urines du réveil provenant de deux groupes de malades, le premier était composé des lithiasiques et le deuxième de malades qui n'étaient pas lithiasiques mais avaient

d'autres pathologies urologiques (des coliques néphrétiques, incontinence urinaire, infections urinaires...etc).

Le troisième chapitre, a été consacré à une étude phyto-thérapeutique. La première et la deuxième parties de ce chapitre sont destinées à des rappels sur les inhibiteurs naturellement présents dans les urines et sur les différentes plantes utilisées dans cette étude. Dans la troisième partie, on a réalisé une étude des effets des extraits aqueux de quelques plantes médicinales à différentes concentrations sur les cristallisations phosphocalcique et oxalocalcique *in vitro*. Dans la dernière partie de ce chapitre, on s'est intéressé à étudier l'effet dissolutif des mêmes plantes sur les calculs d'oxalate de calcium monohydraté (Whewellite) *in vitro*.

Chapitre 1 : Epidémiologie de la lithiase urinaire

Partie 1

Lithiase urinaire : lithogenèse et aperçu épidémiologique

1. Définition

Le terme de lithiase désigne la maladie résultant de la formation de calculs dans les reins ou les voies urinaires. Le mot lithiase vient du grec *lithos* (pierre) et celui de calcul du latin *calculus*, nom des petits cailloux utilisés par les comptables romains. Pendant longtemps, la lithiase urinaire a été appelée maladie de la pierre, la plupart des calculs ressemblant, en effet, à des pierres dont ils ont la dureté. Elle était souvent aussi désignée sous le nom de gravelle, car les concrétions d'acide urique trouvées dans les urines ressemblaient à de petits graviers [Daudon, Traxer et Jungers, 2012].

2. La lithiase dans l'antiquité

L'existence de la lithiase urinaire est connue depuis la plus haute Antiquité. Un calcul vésical a été découvert parmi les os du bassin d'un garçon de 15 ans vivant à El Amrah, en Haute-Égypte, 4 800 ans avant notre ère. Des calculs rénaux ont été découverts en regard des vertèbres lombaires chez un homme, dans un tombeau égyptien de la seconde dynastie datant de 4 400 av. J.-C. La momie de Ramsès II contenait un calcul en position pelvienne. La lithiase est mentionnée en Inde dans les hymnes védiques (deuxième et troisième millénaires avant notre ère). Elle est citée, en Grèce, dans des textes datant des premières olympiades. Quatre siècles avant notre ère, Hippocrate recommandait déjà aux lithiasiques d'avoir une diurèse abondante [Abate *et al.*, 2004 ; Marketos, 1994].

À notre ère, de nombreux écrits témoignent de la fréquence de la lithiase au cours des siècles passés, tout particulièrement des calculs vésicaux. Deux types de lithiase bien distincts ont coexisté jusqu'à l'orée du XX^e siècle : d'une part, la lithiase urique, chez les adultes des classes aisées et, d'autre part, la lithiase phosphatique chez les enfants des classes pauvres. [Daudon *et al.*, 2012].

3. La lithogénèse

C'est l'ensemble des processus physicochimiques et biologiques qui conduisent de la sursaturation des urines à la formation d'un calcul urinaire [Daudon, 1989]. Les mécanismes impliqués dans le processus lithiasique sont multiples et complexes et ne sont pas encore tous parfaitement identifiés, même si de grands progrès dans la compréhension des facteurs lithogènes ont été réalisés au cours des dernières décennies.

La connaissance des acteurs et des mécanismes générateurs de la cristallisation et de la rétention cristalline est essentielle pour une prise en charge médicale efficace de la maladie lithiasique et, probablement aussi, pour en réduire l'incidence au niveau de la population générale par des conseils hygiénodietétiques appropriés. La lithogénèse peut être subdivisée en deux grandes phases :

- La cristallogénèse, qui correspond aux différentes étapes de formation des cristaux. Elle doit être considérée comme un processus multifactoriel non pathologique en soi, sauf cas particuliers, qui peut s'observer aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet lithiasique [Daudon, 2013]. D'un point de vue strictement physicochimique, la cristallogénèse a pour objet de diminuer la sursaturation des urines en un ou plusieurs solutés dont la concentration est excessive. Elle comporte les phases de : la sursaturation, la germination, la croissance et de l'agrégation cristalline.

- La calculogénèse, qui conduit au processus lithiasique proprement dit et rend compte des processus de rétention, d'accrétion et de conversion cristalline responsables de la formation, de la croissance et de la transformation du calcul. Par définition, cette phase, contrairement à la cristallogénèse, ne s'observe que chez les patients lithiasiques [Daudon, 2013].

3.1.Sursaturation des urines

La sursaturation traduit un excès de concentration d'une substance dissoute dans l'urine par rapport aux capacités solvantes de celle-ci. 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. Dans les urines où pression et température peuvent être considérées comme constantes, le pH est le principal modificateur de la solubilité des substances qui y sont sensibles. Le produit de solubilité est une caractéristique physique de la substance considérée. 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 [Boistelle, 1985]. Cependant, si l'excès de concentration par rapport au produit de solubilité est modéré, la cinétique de cristallisation est très lente, ce qui n'entraîne aucun risque de formation des cristaux dans les voies urinaires.

3.2. Germination cristalline

Lorsque le niveau de sursaturation est suffisant, les molécules dissoutes non dissociées qui se sont formées à partir des ions en solution se rassemblent pour constituer des germes cristallins. Cette étape dite « de germination » ou de « nucléation cristalline » peut s'exprimer selon deux modes différents, la nucléation homogène et la nucléation hétérogène.

3.2.1. Nucléation homogène

Elle correspond à la cristallisation spontanée d'une espèce dont le niveau de sursaturation est suffisant pour permettre la formation des cristaux pendant le temps de transit ou de séjour de l'urine dans l'arbre urinaire. On conçoit ainsi que la nucléation homogène au niveau tubulaire exige des valeurs de sursaturation plus élevées que celles qui sont nécessaires pour une nucléation homogène au niveau vésical par exemple. Il existe plusieurs causes de nucléation homogène [Daudon, 2013].

3.2.2. Nucléation hétérogène

La nucléation hétérogène requiert des niveaux de sursaturation plus faibles que la nucléation homogène. Elle correspond à des situations où les cristaux se forment au contact d'autres particules telles que des cristaux préexistants, voire des débris épithéliaux ou cellulaires, qui jouent le rôle d'inducteurs [Atmani, Opalko et Khan, 1997]. Ce processus est considéré comme la principale cause des lithiases de l'appareil urinaire.

En pratique, acide urique, urate de sodium, brushite, carbapatite et whitlockite sont les principaux nucléateurs de l'oxalate de calcium qui est aujourd'hui, de très loin, le constituant le plus fréquent et le plus abondant des calculs urinaires [Daudon, 2005]. Réciproquement, l'oxalate de calcium, notamment dans sa forme monohydratée, peut être un nucléateur hétérogène pour l'acide urique, ce qui explique la fréquence relativement élevée des lithiases mixtes oxalo-uriques (près de 10 % des calculs) dont le noyau peut être alternativement composé d'acide urique ou d'oxalate de calcium [Daudon, 2013].

3.3. Croissance cristalline

Cette étape, très importante dans le développement ultérieur d'un calcul en formation, n'est pas considérée par la majorité des auteurs comme déterminante dans le processus initial de la lithogénèse.

En effet, la croissance cristalline assure la transformation des germes cristallins primitifs de quelques dizaines de nanomètres en cristaux de plusieurs micromètres ou dizaines de micromètres. Le temps nécessaire à cette croissance dépend de plusieurs facteurs, notamment la sursaturation et le flux urinaire. En pratique, ce temps est souvent supérieur à la durée de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du néphron d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention dans les tubes rénaux dont le diamètre varie de 15 à 200 μm [Daudon, 2013]. Finlayson et Reid ont émis l'hypothèse que la fixation des cristaux à l'épithélium était sans doute un mécanisme essentiel du processus lithiasique [Finlayson et Reid, 1978]. En fait, il existe de nombreux exemples de pathologies qui conduisent à l'insuffisance rénale par cristallisation intratubulaire comme la cystinurie, l'hyperoxalurie primaire, les déficits en adénine phosphoribosyltransférase ou encore certaines insuffisances rénales d'origine médicamenteuse. On observe chez ces patients des cristaux de dimensions importantes (parfois plusieurs dizaines de micromètres), y compris dans des cylindres tubulaires que l'on retrouve dans les urines et qui suggèrent une croissance déjà significative de ces cristaux à l'intérieur du néphron. Néanmoins, dans la majorité des lithiases, la croissance cristalline intervient surtout comme facteur d'augmentation de taille de particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes, en particulier par agrégation ou adhérence des cristaux à l'épithélium [Lieske *et al.*, 1997 ; Kok, Papapoulos et Bijvo *et al.*, 1990 ; Kok et Khan, 1994].

3.4. Agrégation cristalline

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 (plusieurs dizaines ou, plus rarement, plusieurs centaines de microns) dans un délai très court, inférieur au temps de transit de l'urine à travers le rein.

À cause de leur taille, mais aussi de leur forme très irrégulière et de la présence de nombreuses aspérités (cristaux anguleux), 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. L'agrégation cristalline est considérée aujourd'hui comme une étape importante de la lithogénèse et plusieurs travaux ont montré que les urines de sujets lithiasiques avaient une moindre aptitude à réduire l'agrégation des cristaux que les urines de sujets normaux [Kok *et al.*, 1990].

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, lui aussi, être le point de départ d'un processus lithiasique.

3.5. Rétention des particules cristallines [Daudon *et al.*, 2008^a]

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 cristallogénèse vont être retenues dans le rein ou les voies urinaires et vont croître pour former un calcul. Quatre situations différentes peuvent être envisagées :

- l'adhésion d'un cristal ou d'un agrégat cristallin à la surface de l'épithélium tubulaire, avant son évacuation avec les urines hors du néphron.
- la rétention d'un agrégat cristallin du fait de sa taille ou/et de sa forme, à l'intérieur du néphron, notamment dans le tube collecteur.
- l'accrochage direct à l'épithélium papillaire ou par l'intermédiaire d'un support minéral préexistant, de cristaux ou d'agrégats formés dans le néphron puis éliminés au niveau des cavités excrétrices par le tube collecteur ou générés dans l'environnement de la papille.
- le blocage ou la sédimentation dans un repli muqueux, une cavité déclive (diverticule) ou un calice rénal, des cristaux excrétés par le néphron.

3.5.1. Adhésion des cristaux à l'épithélium tubulaire

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 par les équipements biochimiques et enzymatiques des lysosomes, les composants des cristaux étant alors recyclés dans le métabolisme [Daudon, 2013].

Si le processus d'endocytose est un phénomène relativement rapide, nécessitant quelques heures, celui de la dissolution lysosomiale des cristaux est beaucoup plus long [Lieske et Deganello, 1999]. 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.

3.5.2. *Rétention cristalline obstructive dans le néphron* [Daudon *et al.*, 2008^a]

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.

Une autre pathologie conduisant à la formation de calculs intranéphroniques est l'acidose tubulaire distale d'origine génétique ou acquise (par exemple, syndrome de Gougerot-Sjögren). Elle conduit à une précipitation intratubulaire de phosphate de calcium suffisamment abondante pour entraîner une néphrocalcinose et la formation de calculs de faible diamètre qui, lorsqu'ils s'expulsent spontanément, se présentent typiquement sous une forme plus ou moins cylindrique très évocatrice de leur origine intratubulaire. Un troisième exemple est celui des insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse par cristallisation massive intratubulaire du médicament. De telles cristallisations s'observent de temps en temps avec les aminopénicillines ou la N-acétylsulfadiazine prescrites à forte dose et conduisent à des insuffisances rénales aiguës pouvant s'accompagner de la formation de calculs.

3.5.3. *Lithogénèse papillaire*

En 1936, pour la première fois, l'urologue américain Randall a attiré l'attention sur un mode particulier 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 [Randall, 1936]. Pendant plusieurs décennies, ces travaux n'ont pas eu beaucoup d'échos et n'ont pas généré de recherches pour comprendre les mécanismes de cette lithogénèse.

Des équipes américaines, 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. Ils ont montré que les dépôts de carbapatite qui les composent apparaissent primitivement dans la membrane basale de la partie profonde des anses longues de Henle et qu'ils s'étendaient ensuite à travers l'interstitium de la médullaire profonde jusqu'à l'épithélium papillaire. Pour ces auteurs, qui ont en fait confirmé les hypothèses avancées par Randall 70 ans auparavant, 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 [Evan *et al.*, 2003; Matlaga *et al.*, 2006 et 2007]. 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 n° 1) [Daudon *et al.*, 2007].

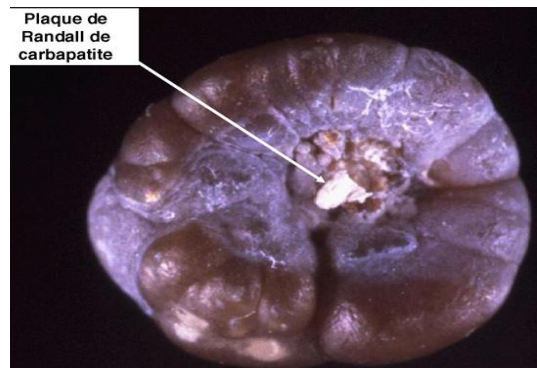


Figure n°1: Calcul de whewellite formé sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall [Daudon *et al.*, 2008^a].

3.5.4. 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 lithogénèse régulière et répétée aboutissant progressivement à la formation de multiples calculs sur le même site anatomique [Daudon *et al.*, 2008^a].

3.6. Croissance du calcul [Daudon *et al.*, 2008^a]

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. Lorsque la lithogénèse résulte de fautes diététiques, son expression est intermittente et la croissance du calcul se fait par poussées au gré des sursaturations urinaires. Lorsque la cause est une maladie génétique, le calcul se développe de manière plus régulière et de nouvelles particules retenues dans le rein sont le point de départ de nouveaux calculs qui grossissent généralement au même rythme que les premiers, ce qui explique la différence de taille observée entre les calculs les plus anciens, généralement les plus volumineux, et les calculs plus récents.

Parfois, pour des raisons anatomiques ou de flux urinaire, certains calculs ont la possibilité de capter de nouvelles molécules plus facilement que d'autres et vont alors croître plus rapidement.

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-lysinurie, whewellite dans l'hyperoxalurie primaire). 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.

3.7. Conversion cristalline

La croissance n'est pas le seul mode d'évolution spontanée que peut subir un calcul retenu dans les voies urinaires. En effet, d'autres phénomènes peuvent s'exprimer qui vont conduire à des modifications de phases cristallines. Ils résultent de l'instabilité de certaines formes hydratées qui ont tendance à évoluer progressivement dans le temps vers des formes thermodynamiquement plus stables et moins hydratées. Ainsi, l'acide urique dihydraté, qui se forme facilement lorsque l'urine est très acide, se convertit peu à peu au sein du calcul en acide urique anhydre avec quelques remaniements morphologiques qui attestent ce processus de conversion. De même, la weddellite, sous certaines conditions, peut se transformer en whewellite comme l'illustre la Figure n°2. D'autres espèces cristallines sont concernées comme la struvite, qui peut perdre son ammonium et une partie de ses molécules d'eau pour se transformer en newbéryite.

Ce processus permet de comprendre pourquoi beaucoup de calculs d'infection anciens, conservés dans des musées et analysés aujourd'hui par des techniques physiques modernes comme la spectrométrie infrarouge ou la diffraction des rayons X, révèlent de fortes proportions de newbéryite alors qu'ils étaient initialement composés de struvite [Daudon *et al.*, 2008^a].

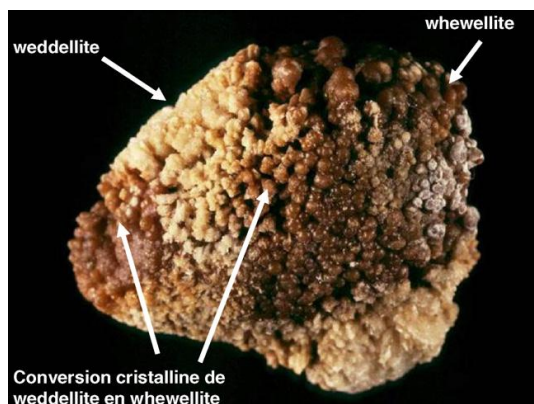


Figure n° 2 : Calcul d'oxalate de calcium montrant la transformation des cristaux anguleux de weddellite initialement formés en structure mamelonnée de whewellite par conversion cristalline [Daudon *et al.*, 2008^a].

4. Facteurs épidémiologiques

4.1. Influence du sexe

La distribution des calculs est très différente selon le sexe des patients. La prépondérance masculine de la lithiase, qui était écrasante au cours des siècles passés, s'est considérablement atténuée [Daudon *et al.*, 2012]. L'oxalate de calcium est le composant principal dans les deux sexes, mais il est significativement plus fréquent chez l'homme que chez la femme et la répartition entre whewellite et weddellite est très différente.

De même, la proportion de calculs phosphocalciques est beaucoup plus élevée chez la femme que chez l'homme, ainsi que la proportion des calculs contenant de la struvite qui représentent encore un calcul sur huit, soit environ quatre fois plus que chez l'homme. Enfin, le tableau n° 1 montre que l'acide urique est significativement plus fréquent chez l'homme que chez la femme, la différence étant plus marquée encore lorsque l'on considère les calculs contenant de l'acide urique, quelle que soit sa teneur. Parmi les constituants plus rares, la cystine et les médicaments semblent significativement plus fréquents chez la femme que chez l'homme alors qu'aucune différence selon le sexe n'apparaît pour les calculs majoritaires en urate d'ammonium [Daudon *et al.*, 2008^b].

Tableau n°1: Composition dominante des calculs selon le sexe des patients [Daudon *et al.*, 2008^b].

Constituant	Hommes	Femmes
Oxalates de calcium	75,6	57,7
Whewellite (C1)	51,3	43,9
Weddellite (C2)	24,3	13,8
Phosphates de calcium	9,5	27,0
Carbapatite (CA)	7,0	23,8
Brushite (Br)	2,2	1,9
Autres phosphates calciques	0,3	1,3
Struvite (PAM)	1,1	2,3
Présence de struvite	3,5	12,4
Acides uriques (AU)	11,0	7,3
Présence d'acide urique	14,2	9,5
Urate d'ammonium	0,1	0,2
Cystine (Cys)	1,0	1,8
Médicaments	0,2	0,4
Protéines	1,1	2,0
Autres	0,5	1,3

4.2. Influence de l'âge

Un autre aspect très important est l'âge du patient [Daudon *et al.*, 2004^a]. En effet, certains types de calculs sont plus fréquents dans certaines tranches d'âge, ce qui traduit une évolution des facteurs de risque lithogène au cours de la vie en fonction de différents facteurs incluant les comportements nutritionnels, l'exposition aux infections et le fonctionnement rénal. La conséquence est une évolution de la répartition des constituants lithiasiques selon l'âge des patients qui est comparable dans les deux sexes.

Le premier point qui mérite attention est la répartition des calculs selon l'âge des enfants. Chez le nourrisson, le garçon est plus exposé au risque de calcul. Ensuite, le risque lithiasique diminue avant d'augmenter à nouveau au-delà de dix ans. Chez la fille, le risque lithiasique est faible dans les premières classes d'âge et augmente graduellement ensuite. Le rapport garçons/filles illustre bien cette évolution, puisqu'il passe de 5,6 avant deux ans à 2,7 entre deux et cinq ans, puis à 1,4 entre cinq et 15 ans [Daudon *et al.*, 2008^b].

L'espèce prépondérante chez l'homme jeune est la weddellite. Elle représente à elle seule près de 45 % des calculs, suggérant une proportion élevée d'hypercalciurie, quelle qu'en soit l'origine, endogène ou diététique. Au-delà de 30 ans, la proportion des calculs de weddellite diminue régulièrement au profit de la whewellite (oxalate de calcium monohydraté, forme oxalodépendante de l'oxalate de calcium), puis de l'acide urique [Daudon et Knebelmann, 2011].

Chez la femme, la whewellite est le composant principal dans toutes les classes d'âge. La proportion des calculs phosphocalciques est élevée chez les femmes jeunes. Comme chez l'homme, la weddellite est plus fréquente chez les femmes de moins de 30 ans et diminue ensuite, mais beaucoup plus lentement que chez l'homme. L'acide urique progresse avec l'âge, mais reste moins fréquent chez les femmes que chez les hommes du même âge [Daudon et Knebelmann, 2011].

Si l'on voulait résumer ces transformations en quelques mots, on pourrait dire que la première lithiase qui peut se former au début de la vie est phosphatique, essentiellement d'origine infectieuse et que la dernière lithiase susceptible de se développer en fin de vie est de nature urique, provoquée par les conséquences métaboliques de l'insulinorésistance. Entre les deux, et sur une grande plage de vie couvrant plusieurs décennies, la lithiase est dominée par l'oxalate de calcium et relève essentiellement de déséquilibres nutritionnels qui préparent le terrain à la lithiase du sujet âgé.

4.3. Facteurs d'environnement

L'augmentation marquée de la fréquence de la lithiase au cours du demi-siècle écoulé ne peut s'expliquer que par une modification des facteurs d'environnement, les facteurs génétiques ne pouvant s'être modifiés en un laps de temps aussi court. Toutefois, des facteurs génétiques de susceptibilité influencent la réponse individuelle aux facteurs d'environnement [Popkin, 2006].

Parmi les facteurs d'environnement, les conditions climatiques et les habitudes alimentaires ont l'impact collectif le plus net. Des disparités géographiques importantes dans la prévalence de la lithiase s'observent dans le monde. Les régions au climat le plus chaud et à l'ensoleillement le plus intense, telles que la péninsule arabique, ont le taux de lithiase le plus élevé au monde. Aux États-Unis, la prévalence de la lithiase est deux fois plus élevée dans les états du Sud-Est du pays (*stone belt*) que dans ceux de l'Ouest [Soucie *et al.*, 1994; Stamatelou *et al.*, 2003]. Le réchauffement climatique, s'il se poursuit, pourrait étendre considérablement la *stone belt* et entraîner une forte augmentation de la prévalence de la lithiase aux États-Unis dans les prochaines décennies [Brikowski, Lotan et Pearle, 2008].

La modification des habitudes alimentaires, dans le sens d'apports nutritionnels excessifs au regard d'une activité physique insuffisante, apparaît comme la principale cause de l'explosion de la lithiase oxalocalcique et, plus récemment, urique dans les sociétés au mode de vie occidental ou occidentalisé [Daudon *et al.*, 2012].

4.4. Facteurs génétiques de susceptibilité

Les enquêtes épidémiologiques cas-témoins portant sur des groupes appariés pour les conditions socio-économiques et les habitudes de vie montrent qu'au sein d'une même population, seuls certains sujets développent une lithiase urinaire alors que les autres, bien que soumis aux mêmes conditions d'environnement, en restent indemnes. Ces constatations suggèrent qu'à égalité d'apports nutritionnels, l'apparition ou non d'une lithiase est modulée par des différences d'origine génétique concernant l'absorption digestive des divers nutriments, mais aussi la teneur des urines en facteurs promoteurs ou en inhibiteurs naturels de la cristallisation. En particulier, de nombreuses anomalies génétiques, monogéniques ou polygéniques, sont responsables d'une hypercalciurie ou d'une hyperphosphaturie [Stechman, Loh et Thakker, 2009]. L'intervention de facteurs de susceptibilité génétiques est également suggérée par la présence très fréquente d'antécédents familiaux de lithiase, de goutte ou de diabète chez les lithiasiques et par les phénotypes lithiasiques concordants entre jumeaux homozygotes [Monga *et al.*, 2006].

Au total, les facteurs nutritionnels, bien que prépondérants, ne sont pas la cause exclusive de la lithiase, mais ils constituent un facteur d'environnement permettant à un nombre croissant de sujets ayant un trouble inné de l'excrétion du calcium, de l'oxalate, des phosphates ou des inhibiteurs de cristallisation d'extérioriser une lithiase dont ils seraient restés indemnes en l'absence de la pression des facteurs d'environnement [Daudon *et al.*, 2012].

5. Transformation de la lithiase au XX^e siècle

5.1. Evolution historique et géographique de la lithiase

5.1.1. Evolution dans les pays industrialisés

Dès la fin du XIX^e siècle, avec l'avènement de l'ère industrielle, les caractéristiques de la lithiase urinaire se sont profondément transformées dans tous les pays occidentaux [Asper, 1984 ; Daudon *et al.*, 2008^b]. La lithiase vésicale urato-phosphatique du jeune garçon a peu à peu disparu pour faire place à la lithiase rénale oxalocalcique de l'adulte (Tableau 2). La prépondérance masculine de la lithiase, qui était écrasante au cours des siècles passés, s'est considérablement atténuée. La lithiase touche désormais tous les milieux et toutes les classes sociales. Surtout, la fréquence globale de la lithiase a connu une véritable explosion depuis la fin de la Deuxième Guerre mondiale, parallèlement à l'augmentation généralisée du niveau de vie et aux modifications profondes des habitudes alimentaires qui en sont résultées [Robertson, Peacock et Hodgkinson, 1979].

La fréquence de la lithiase a pratiquement triplé en France, comme dans tous les pays industrialisés, au cours de la période qui a suivi le retour à la prospérité à partir de 1951 [Johnson *et al.*, 1979 ; Jungers et Daudon 1990]. Cette expansion « épidémique » a été exclusivement le fait des calculs oxalocalciques, qui représentent aujourd'hui plus des trois quarts des calculs observés dans les pays occidentaux ou à mode de vie occidentalisé.

Toutefois, depuis les deux dernières décennies, la prévalence de la lithiase oxalocalcique tend à se stabiliser, tandis que celle de la lithiase urique est en augmentation, en parallèle à l'expansion de l'obésité et du diabète de type 2 [Daudon *et al.*, 2006 ; Daudon *et al.*, 2008^b].

Tableau^o2 : Évolution historique et géographique de la lithiase urinaire dans le monde [Daudon et al., 2012].

Epoques, pays et niveau socio-économique	Caractéristiques de la lithiase
<ul style="list-style-type: none"> • Europe jusqu'au XIX^e siècle (populations défavorisées) • Zones rurales des pays non industrialisés au XX^e siècle (faible niveau socio-économique) 	Localisation : vésicale Âge : enfant de 1 à 10 ans Sexe : rapport hommes/femmes > 15 Calculs : phosphates et/ou urates (notamment urate d'ammonium dans le noyau des calculs)
<ul style="list-style-type: none"> • Zones urbaines des pays en développement au début du XXI^e siècle (niveau socio-économique faible ou intermédiaire) 	Localisation : rénale > vésicale Âge : adulte et enfant Sexe : rapport hommes/femmes entre 3 et 10 Calculs : oxalate de calcium prépondérant. Mais phosphates et noyaux d'urate d'ammonium fréquents
<ul style="list-style-type: none"> • Pays industrialisés au début du XXI^e siècle 	Localisation : rénale Âge : adultes de la 3 ^e à la 6 ^e décennie Sexe : rapport hommes/femmes entre 1 et 2,5 Calculs : oxalate de calcium

5.1.2. Evolution dans les pays en développement

La situation actuelle dans les pays en développement reproduit à peu de choses près l'évolution observée dans les pays occidentaux cent ans auparavant. Dans les zones rurales pauvres, la lithiase vésicale du jeune garçon est toujours endémique, comme en Europe avant l'ère industrielle. Dans les zones urbaines, la lithiase rénale oxalocalcique gagne en fréquence au fur et à mesure de l'urbanisation, de l'élévation du niveau de vie et de l'adoption du mode d'alimentation occidental [Daudon *et al.*, 2004^b]. La lithiase urinaire apparaît désormais comme une maladie des sociétés d'abondance, au même titre que l'obésité et l'hypertension artérielle, auxquelles elle est, d'ailleurs, souvent associée.

5.2. Augmentation de la prévalence de la lithiase dans le monde

Aux Etats-Unis, une forte augmentation de l'incidence des épisodes lithiasiques a été notée entre 1950 et 2004, surtout chez les hommes, dans la population de Rochester [Johnson *et al.*, 1979 ; Lieske *et al.*, 2006]. L'étude de la cohorte NHANES (échantillon représentatif de la population américaine adulte) a montré une augmentation de la prévalence globale de la lithiase de 37 % entre la période 1976-1980 et la période 1988-1994. En particulier, dans la tranche d'âge de 40 à 59 ans, elle est passée de 7,2 à 9,5 % (+32 %) chez les hommes et de 3,7 à 5,3% (+43 %) chez les femmes [Stamatelou *et al.*, 2003]. Dans une large cohorte de professionnels de santé des deux sexes inclus en 1986 dans une étude prospective, des antécédents de lithiase symptomatique étaient présents à l'âge de 40 ans chez 8,7% des hommes [Curhan *et al.*, 1993] et chez 4,4% des femmes [Curhan *et al.*, 1997]. Dans les cohortes NHANES, la prévalence globale d'antécédents lithiasiques, à l'âge de 60 ans, s'élevait en 1988-1994 à 12 % chez les hommes et à 6 % chez les femmes [Curhan, 2007].

Toutefois, la prévalence réelle de la lithiase est probablement plus élevée, bon nombre de calculs étant asymptomatiques. L'examen de 5047 sujets des deux sexes âgés en moyenne de 57 ans, sans antécédents ni symptômes de lithiase, par tomodensitométrie abdominale sans injection de produit de contraste (effectuée dans le cadre d'un dépistage du cancer colique) entre 2004 et 2008 a révélé la présence de calculs rénaux asymptomatiques chez 9,7 % des hommes et 6,3 % des femmes [Boyce *et al.*, 2010].

Les données des enquêtes épidémiologiques menées en Europe sont concordantes. En Allemagne, la prévalence globale de la lithiase, évaluée sur un échantillon représentatif de la population de 7 500 personnes, a augmenté de 18 % entre 1979 et 2001. En 2001 9,7 % des hommes et 5,9 % des femmes âgées de 50 à 64 ans déclaraient avoir eu un ou plusieurs épisodes lithiasiques. L'incidence annuelle de la lithiase est passée de 0,54 à 1,47 %, du fait d'une proportion élevée de récurrences [Hesse *et al.*, 2003]. En Belgique, la prévalence de la lithiase atteignait 12 % chez l'homme et 5 % chez la femme en 1995 [Ekane *et al.*, 1997]. En Italie, une enquête conduite dans la région de Milan a montré que la prévalence de la lithiase est passée de 6,8 à 10,1 % chez les hommes et de 4,9 à 5,8% chez les femmes entre 1986 et 1998 [Trinchieri *et al.*, 2000]. En Islande, la prévalence de la lithiase chez les sujets âgés de 65 à 69 ans était de 8,8 % chez les hommes et de 5,0 % chez les femmes [Indridason *et al.*, 2006].

En France, l'enquête SU.VI.MAX, entreprise en 1994 chez près de 15 000 sujets des deux sexes âgés de 45 à 60 ans, a révélé des antécédents de colique néphrétique chez 9,8 % d'entre eux, soit 13,6 % chez les hommes et 7,6 % chez les femmes, plus de la moitié de ces épisodes lithiasiques symptomatiques correspondant à des récurrences [Daudon, 2005].

5.3.Modifications récentes de l'épidémiologie de lithiase

5.3.1. Augmentation de la fréquence de la lithiase chez la femme

Aux Etats-Unis, des enquêtes épidémiologiques répétées conduites dans la région de Rochester entre 1970 et 2000 ont montré que l'incidence des épisodes lithiasiques symptomatiques était passée entre 1970 et 2000 de 47,8 à 77,7 pour 100 000 chez les femmes, soit une augmentation de 62 %, tandis qu'elle avait diminué chez les hommes, si bien que le sex-ratio s'est réduit de 3,1 à 1,3 en 30 ans [Marickar et Vijay, 2009]. Au niveau national, le nombre des prestations pour traitement des calculs rénaux et urétéraux a augmenté de 20% entre 1997 et 2002 chez les femmes, alors qu'il diminuait de 4% chez les hommes [Scales *et al.*, 2007]. Une augmentation globale de 32% du nombre des interventions pour calculs rénaux ou urétéraux a été enregistrée en Floride entre 1998 et 2004, mais en proportion plus forte chez les femmes (+52%) que chez les hommes (+22 %) [Strope, Wolf et Hollenbeck, 2010]. Toutefois, la nature des calculs en cause n'a pas été précisée dans ces études. En Inde, une augmentation de la proportion des femmes parmi les lithiasiques a également été observée au cours des trois dernières décennies [Marickar et Vijay, 2009].

En France, cette évolution apparaît moins marquée, la proportion des calculs provenant de femmes analysés au laboratoire Cristal passant de 28,9 % au cours de la période 1990-1999 à 31 % au cours de la période 2000-2009. Cette augmentation de la fréquence de la lithiase chez les femmes paraît liée à leur plus grande susceptibilité au développement de l'obésité et du diabète de type 2 sous l'effet de la modification des habitudes alimentaires et du mode de vie actuellement prévalents dans les sociétés occidentales [Zilberman, Yong et Albala, 2010].

5.3.2. Modification des modalités d'expulsion des calculs

La généralisation des techniques urologiques modernes d'élimination des calculs a fortement modifié la proportion des calculs expulsés spontanément. Avant l'introduction de ces méthodes, l'expulsion spontanée était tentée, chaque fois que possible, pour éviter le recours à la chirurgie ouverte, sachant que près de 80% des calculs de taille inférieure à 5 mm s'expulsaient spontanément au bout d'un délai variable, pouvant atteindre plusieurs semaines [Daudon *et al.*, 2012]. De fait, dans l'enquête SU.VI.MAX, 78,5% des calculs avaient été expulsés spontanément et 21.5% seulement avaient nécessité le recours à un geste urologique [Daudon *et al.*, 2008^b].

Grâce à la lithotritie extracorporelle (LEC) et à l'urétéroscopie, il est désormais possible de fragmenter ou d'extraire un calcul sans attendre son expulsion spontanée, aléatoire et grevée de douleurs. Le recours précoce à la LEC et aux techniques d'endo-urologie est devenu de plus en plus fréquent, si bien qu'aujourd'hui la moitié, à peine, des calculs sont expulsés sous l'effet du seul traitement médical [Daudon *et al.*, 2012].

Sur les 20 000 derniers calculs analysés au laboratoire Cristal au cours des années récentes, 52% avaient fait l'objet d'un geste urologique [Daudon *et al.*, 2008^b].

5.3.3. Augmentation de la fréquence de la lithiase urique

Alors que la fréquence de la lithiase oxalocalcique tend à se stabiliser, avec une proportion des calculs majoritaires en cet élément voisine de 75 % chez l'homme et de 60 % chez la femme, une augmentation progressive de la proportion des calculs d'acide urique se manifeste depuis quelques années, surtout dans le sexe féminin [Zilberman *et al.*, 2010]. Dans l'expérience du laboratoire Cristal, la proportion des calculs uriques est restée stable à environ 11,5 % chez les hommes entre 1980-1989 et 2000-2009, tandis qu'elle est passée de 5,4 à 7,4% (+37 %) chez les femmes. Cette évolution paraît essentiellement liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 et à la plus grande susceptibilité des femmes à l'influence lithogène de ce dernier [Daudon, 2005 ; Daudon *et al.*, 2006].

Chapitre 1 : Epidémiologie de la lithiase urinaire

Partie 2

*Etude épidémiologique rétrospective sur une période de
50 ans*

1. Introduction

La lithiase urinaire est une maladie fréquente qui touche près de 10 % de la population dans les pays industrialisés [Daudon et Knebelmann, 2011 ; Curhan, 2007]. C'est une pathologie qui se transforme avec le temps et selon l'évolution des sociétés humaines [Jungers, Daudon et Conort, 1999].

Reflet des conditions sanitaires, des habitudes alimentaires et du niveau de vie des populations, la lithiase évolue sans cesse tant du point de vue de ses caractéristiques épidémiologiques que de ses facteurs étiologiques. Cependant, si l'on considère que les populations des différents pays du monde évoluent globalement vers une amélioration de leurs conditions de vie et du niveau de médicalisation, on peut considérer que les modifications de la maladie lithiasique sont comparables dans tous les pays du monde, avec un rythme propre à chaque pays ou chaque groupe de population considéré.

Les études épidémiologiques européennes, américaines et asiatiques montrent que la prévalence de la lithiase urinaire a progressivement augmenté au cours des 50 dernières années, notamment en raison des modifications alimentaires davantage tournées vers un régime salé et carné [Castiglione *et al.*, 2015].

Si l'augmentation explosive de la fréquence de la lithiase oxalocalcique a constitué le fait majeur constaté depuis le milieu du siècle passé, de nouvelles tendances sont apparues au cours de ces dernières décennies :

- la première est l'âge et le sexe des sujets affectés par la lithiase : au sein des populations dont le niveau socioéconomique est faible, la lithiase touche essentiellement les enfants, avec un rapport garçons/filles très élevé, couramment supérieur à dix et pouvant même dépasser 20 dans certains cas. A l'inverse, dans les pays industrialisés, la lithiase urinaire affecte aujourd'hui essentiellement les adultes, de la troisième à la sixième décennie et le rapport hommes/femmes (H/F) est généralement compris entre 1,5 et 2,5 et se situerait même au-dessous de 1,5 aujourd'hui, comme le suggèrent certaines études [Marickar et Vijay, 2009 ; Scales *et al.*, 2007 ; Strobe *et al.*, 2010] ;

- La seconde est la localisation anatomique initiale des calculs, qui est plutôt vésicale au sein des populations de faible niveau socioéconomique et essentiellement rénale dans les populations de niveau socioéconomique moyen ou élevé [Daudon *et al.*, 2012].

En Algérie, l'évolution de l'épidémiologie de cette maladie n'est pas bien connue. Les premières études ont été effectuées en 1997 dans la région Ouest. Elles ont rapporté une fréquence élevée de la lithiase vésicale chez l'adulte qui représente 45,5% des calculs d'origine masculine [Harrache *et al.*, 1997^a].

Dans une autre étude qui s'intéresse à la composition des calculs de l'enfant en Algérie fondée sur une analyse infrarouge des calculs avec une série de 61 calculs d'enfants, les résultats montrent que les calculs sont plus fréquents chez les garçons (75,4 %) et majoritairement localisés au niveau de la vessie (55,8 %), bien que les calculs du haut appareil soient plus fréquents après 10 ans et le rapport garçons/filles voisin de 1 dans cette tranche d'âges [Harrache *et al.*, 1997^b].

En 2006, Djelloul *et al.*, ont fait l'analyse d'une série de 1354 calculs. Ils ont observé que le rapport homme/femme était 2,23 et que la localisation anatomique est en évolution vers le haut appareil puisque 77,4% des calculs y sont logés. L'examen de la latéralité des calculs a montré une prépondérance du côté gauche dans les deux sexes.

Une étude de la prévision du succès du traitement par lithotripsie extracorporelle sur la base d'une corrélation entre la cristallurie et la composition des calculs urinaires a été réalisée entre mai 2006 et juin 2011. Cette étude a porté sur 172 patients (111 hommes et 61 femmes), avec un sex ratio de 1,82. L'âge moyen était de 41,6 ans. Les corrélations ont montré que pour les cristalluries contenant de l'oxalate de calcium dihydraté (COD) avec des cristaux mélangés sans l'oxalate de calcium monohydraté, le taux de réussite obtenu était de 79%. De même, pour la cristallurie avec l'oxalate de calcium dihydraté + oxalate de calcium monohydraté ± carbapatite, le résultat était d'environ 39%. Lorsque la majorité de cristallurie était le phosphate de calcium, la prédiction de 50% à 80% était confirmée par 71% taux de réussite [Messaoudi *et al.*, 2015].

Dans une étude portant sur 359 calculs rénaux ou urétéraux collectés entre janvier 2007 et décembre 2012 dans les centres hospitaliers de l'Est-algérien, le ratio hommes/femmes était de 1,32. Chez la femme, la lithiase urinaire se répartissait de manière assez homogène sur les différentes classes d'âge, entre 20 et 70 ans, avec un léger maximum pour la tranche 50—59 ans. Chez l'homme, elle variait plus nettement avec l'âge avec un maximum situé entre 40 et 49 ans [Bousslama *et al.*, 2015].

Vu que la totalité des travaux réalisés en Algérie se sont intéressés à la lithiase urinaire dans des périodes limitées, nous proposons donc cette étude qui couvre une période de cinq décennies. Les objectifs de ce présent travail consistent à étudier le profil épidémiologique de la lithiase urinaire et de déterminer la tendance évolutive de la maladie au cours du temps.

2. Matériels et méthodes

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective de type temporelle réalisée chez des patients opérés pour lithiase urinaire au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 1965 et le 31 décembre 2014.

2.2. Population d'étude

Ce travail concerne les patients opérés pour lithiase urinaire. Sont inclus dans cette étude les sujets des deux sexes, de toutes les tranches d'âge présentant un premier épisode lithiasique ou récidivant, quelle que soit la localisation anatomique du calcul urinaire.

Sont exclus de cette étude les patients ayant subi des procédures à visée diagnostique ainsi que ceux dont le calcul a été extrait à l'aide de la lithotritie extracorporelle (LEC), technique qui n'a démarré qu'en 2006, vue l'indisponibilité des données.

2.3. Recueil de données

Après avoir eu l'autorisation du chef de service urologie, j'ai entamé mon étude dont le recueil de données a été effectué entre janvier et novembre 2015, à raison de deux à trois jours par semaine.

Le recueil de données était exhaustif. Les registres du bloc opératoire ont été utilisés pour déterminer le nombre d'interventions chirurgicales effectuées pour chaque année, ainsi que d'autres informations concernant les patients. Ces données ont été utilisées pour remplir des fiches standardisées d'informations comprenant le nom et prénom, la date de l'intervention, l'âge, le sexe, la récurrence, la localisation du calcul, le nombre et la taille des calculs.

2.4. Variables étudiées

La première variable étudiée est celle de la période. La durée d'étude a été divisée en cinq périodes de dix années chacune : [1965-1974], [1975-1984], [1985-1994], [1995-2004] et [2005-2014] codifiées de 1 à 5 respectivement.

Pour le sexe, existant sous deux modalités, le groupe du sexe masculin a été codé 1 et celui du sexe féminin a été codé 2.

En ce qui concerne la variable âge, huit tranches ont été choisies (inférieur ou égale à 10 ans, [11-20ans], [21-30 ans], [31-40 ans] [41-50 ans], [51-60 ans], [61-70 ans], et plus de 70 ans) codées de 1 jusqu'à 8 respectivement.

Pour la topographie, qui désigne la localisation anatomique de la lithiase, les patients ont été classés selon deux manières:

- Selon le siège de leurs calculs situés soit au niveau du haut appareil urinaire (codifié 1) soit au niveau du bas appareil (codifié 2).
- Selon la latéralité de la lithiase, localisée du côté gauche (codifié 1) ou bien du côté droit (codifié 2).

Concernant le nombre de calculs, désignant le nombre de pièce calculeuse pour chaque malade, trois classes ont été déterminées, la première regroupe les malades avec un seul calcul (code 1), la deuxième regroupe ceux avec deux calculs (code 2) et la troisième représente ceux ayant plus de deux calculs (code 3).

La taille des calculs a été mesurée en centimètre. Pour les patients présentant plusieurs formations lithiasiques, la mesure de chaque calcul a été enregistrée.

2.5. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne plus ou moins l'écart type, tandis que les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage.

L'analyse des données a été réalisée en deux étapes :

- La première consiste en une analyse descriptive du nombre total d'interventions pour lithiase urinaire.

- la deuxième comporte une analyse temporelle comparative du nombre d'interventions en fonction de plusieurs variables. La première est le sexe, avec un suivi de l'évolution du rapport sex-ratio (H/F), la deuxième est l'âge, en déterminant l'âge moyen des patients ainsi que les pourcentages des tranches d'âge en fonction du temps, la troisième est la topographie des calculs en précisant le siège et la latéralité pour chaque période, la quatrième est le nombre de calculs et enfin la taille des calculs prélevés.

Un test d'ANOVA a été utilisé pour comparer les moyennes. Pour la comparaison des pourcentages et l'étude de la tendance évolutive au cours du temps, le test de chi² de tendance a été utilisé. Dans le cas d'un échantillon unique, le test t a été utilisé. Pour ces tests, le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

Les données ont été saisies et analysées sur logiciel SPSS version 17. Les valeurs de chi² de tendance ont été calculées manuellement sur le logiciel Excel.

3. Résultats

3.1. Description générale de la population étudiée

Ce travail a porté sur 3989 lithiasiques dont 67,4% des sujets sont du sexe masculin et 32,6% du sexe féminin soit un sex-ratio de 2,07. L'âge moyen était de $40,96 \pm 19,33$ avec un minimum de 1 an et un maximum de 105 ans. Les malades ont été répartis en huit tranches d'âge dont le pourcentage le plus élevé a été enregistré chez les sujets âgés entre 31 et 40 ans avec 18,6% et celui le plus bas a été observé chez les enfants âgés de dix ans et moins. Les calculs sont en majorité logés dans le haut appareil urinaire avec un pourcentage de 70,6% contre 29,4% dans le bas appareil. Une dominance du côté droit a été enregistrée avec une fréquence de 51,7% contre 48,3% pour le côté gauche. Quant au nombre de calculs, 71,3 % des sujets ont formé un seul calcul, tandis que 18% des patients ont formé deux calculs et plus (Tableau 3). La taille moyenne des calculs est de $2,15 \pm 1,41$ cm.

Tableau n°3: Description générale de la population étudiée.

	Effectif	%
Sexe		
Masculin	2652	67,4
Féminin	1284	32,6
Tranches d'âge (ans)		
≤10	232	6,3
11-20	325	8,8
21-30	662	17,9
31-40	691	18,6
41-50	614	16,6
51-60	519	14,0
61-70	400	10,8
> 70	264	7,1
Siège		
Haut appareil	2816	70,6
Bas appareil	1172	29,4
Latéralité		
Côté gauche	1264	48,3
Côté droit	1355	51,7
Nombre de calculs		
01 calcul	2842	71,3
02 calculs et plus	1146	28,7

3.2. Analyse temporelle

3.2.1. Analyse temporelle générale

L'analyse temporelle, par année et par période, nous a permis d'extraire les résultats illustrés dans les Figures n° 3 et 4.

Une tendance évolutive considérable du nombre d'interventions a été enregistrée durant la période comprise entre 1965 et 2014. Un pic de 143 interventions a été noté durant l'année 1985, ce nombre diminue vers 133 en 1986 et 128 en 1987 jusqu'à atteindre 23 en 1995. A partir de 1996, ce nombre a repris une augmentation avec des valeurs qui varient entre 88 et 143, cette dernière valeur représente un deuxième pic qui a été enregistré en 2008 (Figure no 3).

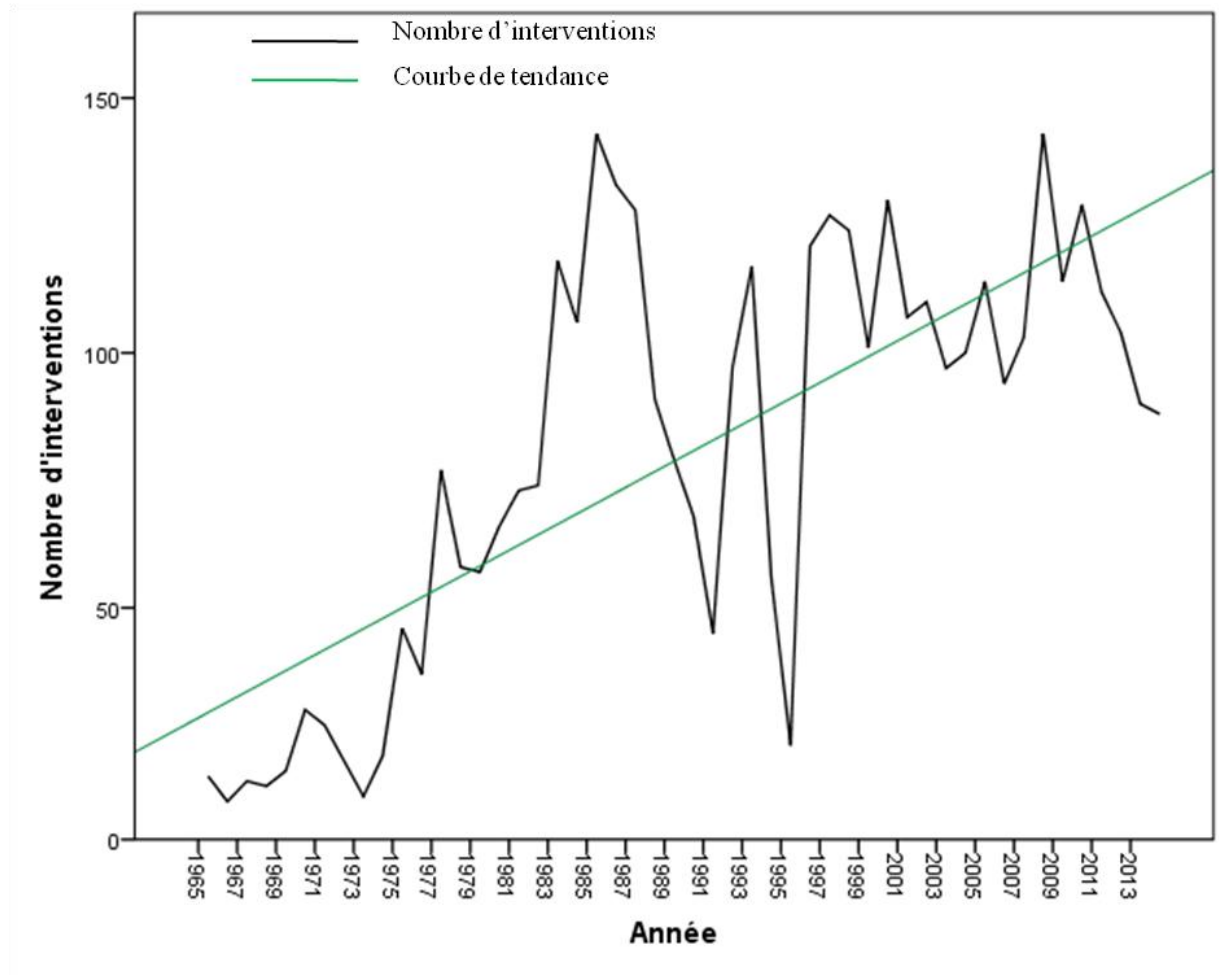


Figure n°3: Evolution annuelle du nombre d'interventions pour lithiase urinaire entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran.

En répartissant notre période d'étude par décennie, on obtient cinq périodes de dix années chacune dont les nombres moyens d'interventions effectuées durant chaque période sont représentés dans la Figure n° 4. Les nombres les plus élevés ont été enregistrés à la cinquième et la quatrième période avec 1091 et 1040 interventions respectivement, tandis qu'entre les années 1965 et 1974, 189 interventions seulement ont été réalisées, ce qui dénote une forte augmentation du nombre des lithiasiques au niveau de ce centre hospitalo-universitaire au cours de ces cinq dernière décennies.

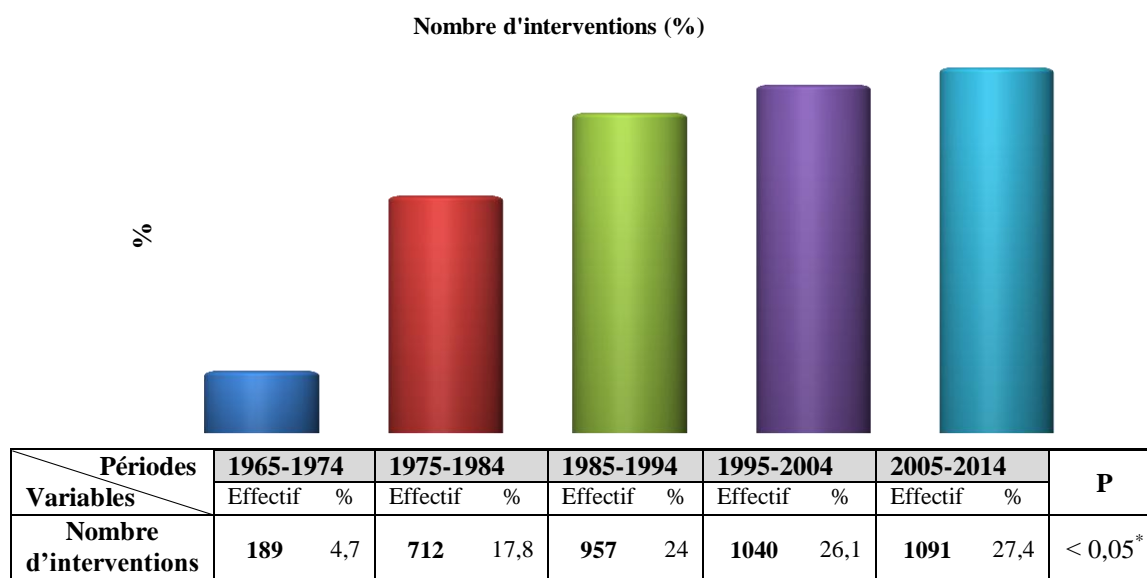


Figure n° 4: Evolution du nombre d'interventions pour lithiase urinaire entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran par décennie.

3.2.2. Selon le sexe

En examinant les résultats illustrés dans le tableau 4, on constate bien que la distribution des patients lithiasiques en fonction du sexe met en évidence une prédominance masculine dont l'importance a significativement changé au cours des cinq dernières décennies ($P < 0,01$). Durant la première période (1965-1974), les sujets de sexe masculin représentent 75,5% des lithiasiques contre 24,5% pour le sexe féminin ce qui correspond à un rapport H/F de 3,09, valeur qui a diminué à 2,58 au cours de la deuxième période (1975-1984). Ce ratio a continué à diminuer au fil du temps jusqu'à atteindre sa valeur minimale entre les années 2005 et 2014 avec 1,82 où les cas masculins représentent 64,5% contre 35,5% pour le sexe féminin.

Tableau n° 4: Répartition des lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran entre 1965 et 2014 selon le sexe.

Périodes	Sexe	Masculin		Féminin		Sex-ratio (H/F)	P
		Effectif	%	Effectif	%		
1965-1974 N= 189 (4,7%)		142	75,5	46	24,5	3,09	
1975-1984 N=712 (17,8%)		504	72,1	195	27,9	2,58	
1985-1994 N= 957 (24%)		619	66,4	313	33,6	1,98	< 0,01*
1995-2004 N=1040 (26,1%)		691	66,6	347	33,4	1,99	
2005-2014 N=1091 (27,4%)		696	64,5	383	35,5	1,82	

3.2.3. Selon l'âge

Le tableau 5, indique l'évolution de l'âge moyen des lithiasiques opérés au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran au cours des cinq dernières décennies. On observe une augmentation hautement significative de l'âge des lithiasiques ($P < 10^{-6}$), qui avaient une moyenne d'âge de 28,8 ans durant la période comprise entre 1965 et 1974, moyenne qui n'a pas cessé d'augmenter jusqu'à atteindre 48,3 ans au cours de la période 2005-2014, valeur la plus élevée par rapport aux autres périodes de notre étude.

Tableau n° 5: Evolution de l'âge moyen des lithiasiques au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran au cours des cinq dernières décennies.

Périodes	1965-1974	1975-1984	1985-1994	1995-2004	2005-2014	P
Variables	Moy ± ET	Moy ± ET	Moy ± ET	Moy ± ET	Moy ± ET	
Age moyen	28,8 ± 21	34,1 ± 19,8	37,3 ± 19,9	42,6 ± 17,5	48,3 ± 16,8	< 10 ^{-6*}

Moy: Moyenne, ET: Ecart type.

En classant nos sujets par tranches d'âge, on constate un changement radical de la distribution des lithiasiques au cours du temps, se manifestant par un décalage des pics de fréquences vers les tranches d'âge les plus élevées.

Comme le montre la Figure n° 5, pour la première période comprise entre 1965 et 1974, les enfants âgés de dix ans et moins sont les plus exposés au risque de la lithiase urinaire avec un pourcentage de 26,1%, suivis des sujets âgés entre 11 et 20 ans et ceux âgés entre 31 et 40 ans avec un même pourcentage de 17,6%.

En passant aux deuxième et troisième périodes, on constate que les sujets âgés entre 21 et 30 ans sont les plus touchés par la lithiase avec les taux de 27,1% pour la période comprise entre 1975 et 1984 et de 21% pour celle comprise entre 1985 et 1994. La tranche de 31 à 40 ans vient en deuxième position et cela pour ces deux périodes avec 13% et 18,8% respectivement. On note qu'au cours des trois premières périodes, la dernière classe d'âge (> 70) était la moins touchée par la lithiase.

Quant à la période entre 1995 et 2004, les sujets de 31 à 40 ans représentaient le pourcentage le plus élevé (21,6%) suivis par ceux âgés entre 41 et 50 ans avec 19,9%. Ce décalage de distribution se continue au cours de la dernière période (2005-2014) où le pic le plus élevé a été enregistré chez les sujets de 51 à 60 ans avec 21,3% suivi par ceux des quatrième (31 à 40 ans) et cinquième (41 à 50 ans) classes d'âge avec 19% et 18,4% respectivement. On signale qu'aux deux dernières périodes, les enfants de dix ans et moins représentaient les pourcentages les moins élevés avec seulement 1,7% entre les années 1995-2004, et 1,5% pour la période entre 2005 et 2014.

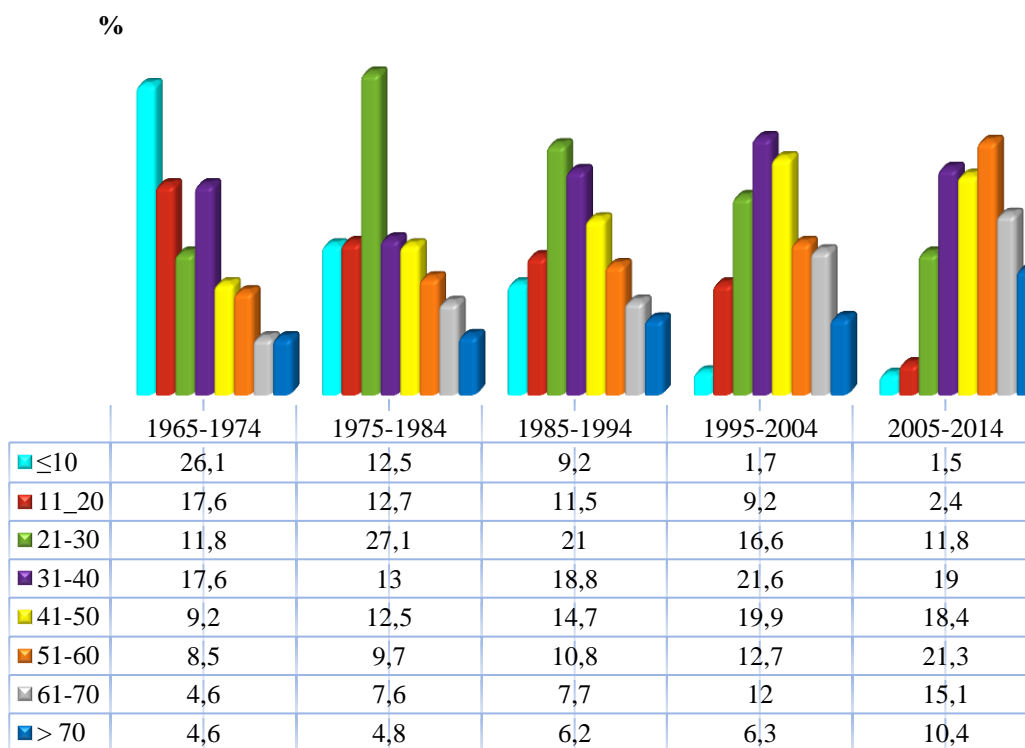


Figure n°5: Distribution des lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran selon les périodes par tranches d'âge.

Age et sexe confondus, on constate une prépondérance masculine qui a touché toutes les tranches d'âge mais avec des différences importantes selon les périodes. Pour les cinq périodes de notre étude, la dominance masculine était plus forte chez les sujets âgés, surtout ceux de plus de 70 ans, et chez les enfants de dix ans et moins. Pour la première période, des ratios de 5,57, 4,6 et 4,02 ont été enregistré chez les lithiasiques âgés respectivement de 61 à 70 ans, de plus de 70 ans et chez les enfants de dix ans et moins. Au cours de la période suivante, le rapport H/F s'est élevé significativement chez les sujets de 61 à 70 ans et ceux de plus de 70 ans jusqu'à atteindre les valeurs de 14,33 et 10. Pour la période entre 1985-1994, le ratio H/F est resté plus élevé par rapport à la première période (5,82 et 6,63 respectivement). Après 1994, seule la classe d'âge de plus de 70 ans marquait un rapport H/F très augmenté. Parallèlement, on constate une diminution progressive de ce rapport chez les enfants de de 10 ans et moins (Figure n° 6).

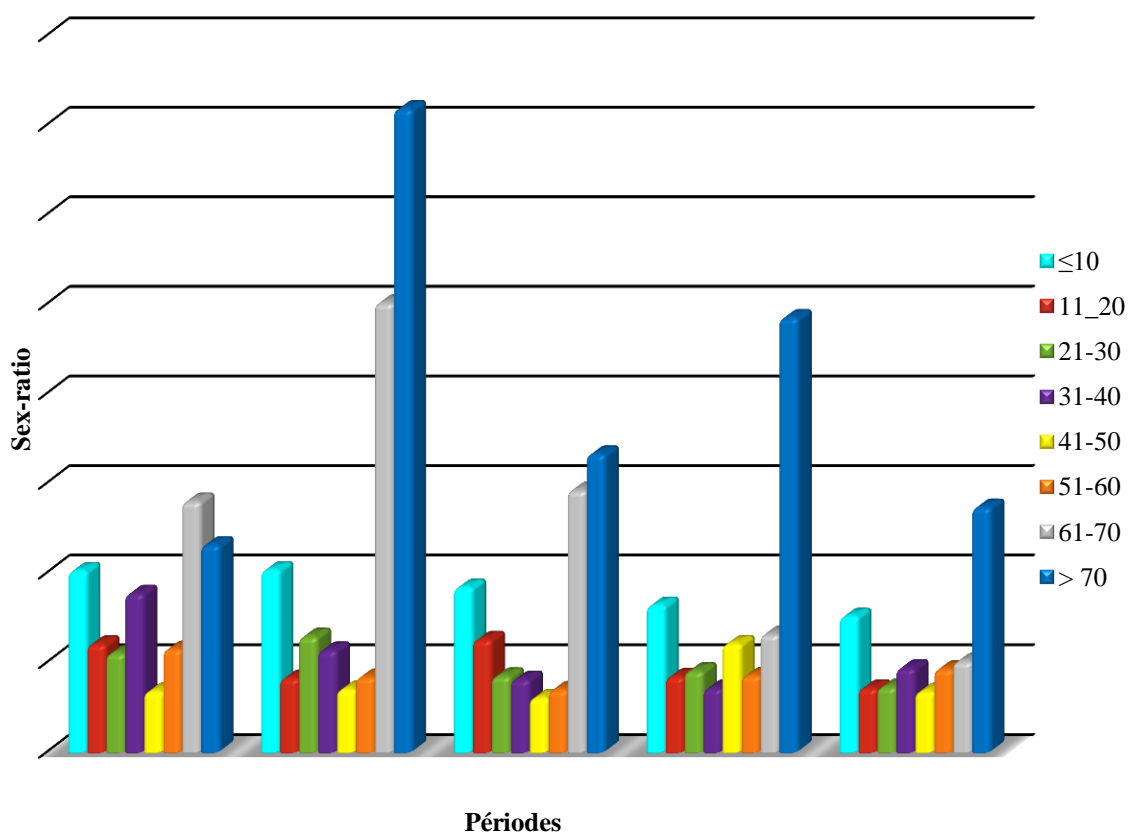


Figure n° 6: Evolution du Ratio H/F chez les lithiasiques du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran par tranches d'âge selon les périodes.

3.2.4. Selon la localisation de calculs

Après avoir classé les lithiasiques selon la localisation anatomique de leurs calculs on a obtenu les résultats illustrés dans la Figure n° 7. Un changement de la répartition des calculs au cours du temps a été observé.

Sur la période comprise entre 1965 et 1974, on observe une localisation préférentielle dans la vessie avec un taux de 51,9%. Les calculs du rein droit et du gauche n'ont représenté que 9,5 et 8,5% respectivement, suivis par ceux de l'uretère droit (6,9%) et de l'uretère gauche (3,2%). Les calculs bilatéraux approuvent relativement un très faible pourcentage avec 0,5% pour les calculs de l'uretère sur cette première période. Pendant la deuxième période, on note une diminution de la fréquence de la lithiase vésicale (34,4%), et une augmentation des pourcentages des lithiases rénales : 22,8% pour le côté droit et 20,4% pour le côté gauche.

Passant à la troisième période (1985-1994), on constate toujours une diminution de la fréquence de la lithiase de la vessie (27,6%) contre une augmentation de celle de la lithiase rénale (26,2% pour le côté droit et 24,3% pour le côté gauche). La lithiase urétérale commence à prendre sa place avec un pourcentage de 10,2% pour le côté droit et 6,8% pour celui gauche. Ces valeurs continuent à augmenter (12,4% et 8,3% respectivement) au cours la quatrième période durant laquelle, les calculs vésicaux représentaient 29% contre 24,3% pour ceux situés dans le rein gauche et 22,6% pour le rein droit. La lithiase bilatérale est globalement peu fréquente mais sa proportion augmente avec un maximum de 1,7 et 1 % pour les localisations rénale et urétérale respectivement sur la période 1995-2004.

Pour la dernière période comprise entre 2005 et 2014, on observe que les calculs rénaux sont les plus fréquents avec un même pourcentage de 24,6% pour le côté droit et le côté gauche. Quant à la lithiase vésicale, une fréquence de 24,2% a été enregistrée, valeur la moins importante par rapport aux autres périodes. Les calculs urétéraux ont été rencontrés dans 12,5% et 11,9% des cas pour les côtés gauche et droit respectivement.

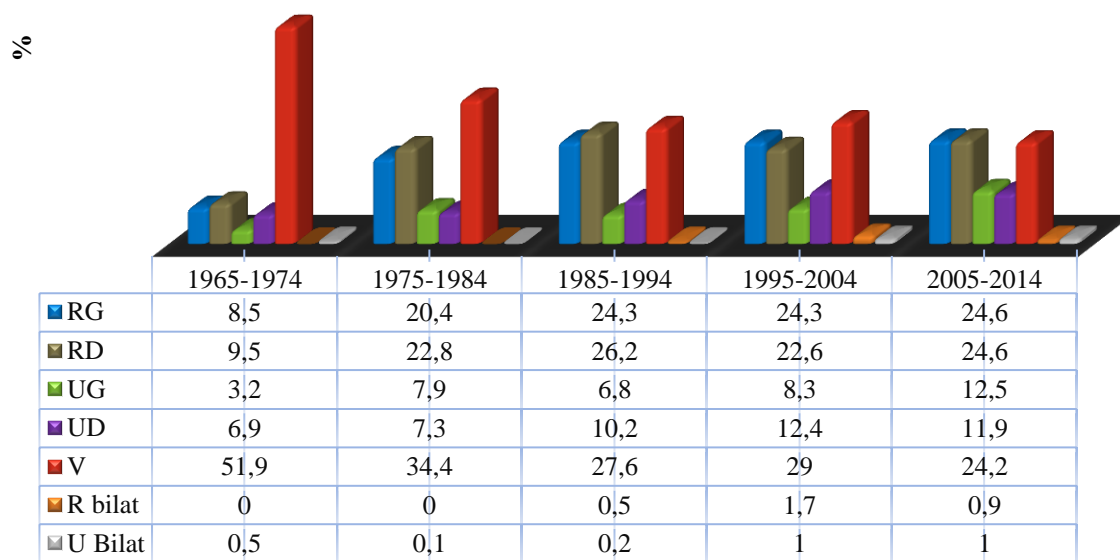


Figure n° 7: Comparaison de la localisation anatomique des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.

En ce qui concerne la latéralisation selon les périodes, aucune différence significative n'a été enregistrée (voir tableau n° 6). On note que durant les quatre premières périodes la lithiase du côté droit était la localisation prédominante, tandis que l'inverse a été observé pour la période comprise entre 2005 et 2014 avec un pourcentage de 50,4% pour le côté gauche.

Tableau n° 6: Comparaison de la latéralité des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.

Périodes / Latéralité	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Côté gauche	22	41,5	201	48,6	298	46,1	339	48,2	404	50,4	NS
Côté droit	31	58,5	213	51,4	349	53,9	364	51,8	398	49,6	

La localisation anatomique globale des calculs dans le haut ou le bas appareil urinaire est illustrée dans le tableau n° 7. Une évolution significative de la localisation a été relevée. Entre 1965 et 1974, les calculs étaient localisés d'avantage dans le bas appareil urinaire (51,9%). Cette situation était inversée à partir de la deuxième période où les lithiases étaient situées majoritairement dans le haut appareil avec 65,6%, fréquence qui a augmenté au cours du temps jusqu'à atteindre 72,5% pour la période entre 1985 et 1995. Une légère diminution vers 71% a été notée pour la période comprise entre 1995 et 2004 mais toujours avec une prédominance du haut appareil urinaire. Concernant la dernière période (2005-2014), cette fréquence remonte pour atteindre sa valeur maximale de 75,8%.

Tableau n° 7: Comparaison de la localisation générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade.

Périodes / Localisation	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Haut appareil	91	48,1	467	65,6	693	72,5	738	71	827	75,8	< 0,001*
Bas appareil	98	51,9	245	34,4	263	27,5	302	29	264	24,2	

En étudiant les résultats de la localisation générale des lithiases par sexe, on constate que cette modification du siège des calculs au cours du temps dans le haut ou le bas appareil urinaire ne concerne en réalité que le sexe masculin. En revanche, pour le sexe féminin le haut appareil urinaire était toujours la localisation préférentielle durant toutes les périodes mais avec des fréquences qui ont évolué de 69,6% pour la première période (1965-1974) à 94,5% pour la dernière période comprise entre 2005 et 2014 (tableau no 8).

Tableau n° 8: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décade, selon le sexe.

Sexe / Localisation	Périodes									
	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014	
	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas
Masculin	41,5	58,5	57,5	42,5	64,6	35,4	60,8	39,2	65,2	34,8
Féminin	69,6	30,4	88,7	11,3	88,2	11,8	91,1	8,9	94,5	5,5

Une autre analyse de la localisation anatomique des calculs en fonction des périodes et selon les tranches d'âge par sexe a été faite dont les résultats sont regroupés dans les tableaux n° 9 et 10.

Selon le tableau n° 9, pour le sexe masculin et durant la période entre 1965-1974, on constate que le bas appareil urinaire apparaît clairement comme le siège prédominant de la lithiase chez les sujets les plus jeunes avec les pourcentages de 90,6 et 52,6% pour les enfants de moins de dix ans et les jeunes lithiasiques âgés entre 11 et 20 ans respectivement. Entre 21 et 50 ans, la lithiase est majoritairement une lithiase du haut appareil urinaire alors qu'au-delà de 50 ans, la localisation vésicale est prédominante, surtout après 70 ans (85,7 % des calculs sont vésicaux).

Au cours des périodes suivantes, on observe une diminution régulière des calculs vésicaux chez les enfants et les adolescents alors qu'ils restent fréquents chez les sujets âgés. Ainsi, la deuxième et la troisième période (1975-1984 et 1985-1994) ont connu un changement de localisation de la lithiase qui a touché deux classes d'âges ; les jeunes lithiasiques âgés entre 11 et 21 ans et ceux âgés entre 51 et 60 ans dont la plupart des calculs étaient logés dans le haut appareil urinaire.

A partir de la quatrième décennie on note que le haut appareil urinaire est devenu le locus majeur et cela même chez les enfants âgés de dix ans et moins avec le pourcentage de 53,8% pour la période 1995-2004 et 91,7% pour celle de 2005 à 2014. Pour les lithiasiques âgés entre 11 et 60 ans, les fréquences variaient entre 66,3 et 77,6% pour la quatrième période (1995-2004) et entre 66,7 et 81,3% pour la dernière (2005-2014). Durant ces deux décennies, le bas appareil n'est resté comme siège prédominant que chez les sujets âgés entre 61 et 70 ans avec 67,8 et 51% et chez ceux de plus de 70 ans avec 93,1 et 77,8 % pour la quatrième et la cinquième période respectivement.

Tableau n° 9: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décennie, selon l'âge chez l'homme.

Localisation Tranches d'âge	Périodes									
	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014	
	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas
0-10	9,4	90,6	21,3	78,7	47,7	52,3	53,8	46,2	91,7	8,3
11-20	47,4	52,6	61,7	38,3	75,3	24,7	77,6	22,4	66,7	33,3
21-30	76,9	23,1	82,9	17,1	83,8	16,2	69,4	30,6	66,7	33,3
31-40	76,2	23,8	77,8	22,2	81,4	18,6	77,2	22,8	81,3	18,8
41-50	87,5	12,5	88,6	11,4	76,4	23,6	71,8	28,2	80,7	19,3
51-60	33,3	66,7	56,8	43,2	60,7	39,3	66,3	33,8	73,9	26,1
61-70	33,3	66,7	23,8	76,2	29,8	70,2	32,2	67,8	49	51
71 et plus	14,3	85,7	3,8	96,2	17	83	6,9	93,1	22,2	77,8

Concernant le sexe féminin, on constate que le haut appareil urinaire était toujours, à deux exceptions, la localisation dominante et cela durant toutes les périodes et pour toutes les classes d'âges avec des pourcentages qui variaient entre 75 et 100% pour la période entre 1965 et 1974, entre 73,3 et 100% pour la deuxième décennie (1975-1984), entre 57,1 et 94,3% pour la période 1985-1994, entre 89 et 100% pour la période 1995-2004 et enfin entre 88,2 et 100% pour la dernière période comprise entre 2005 et 2014. Les seules exceptions étaient celle observée durant la première période chez les enfants de dix ans et moins et celle durant la quatrième période (1995-2004) chez les sujets de plus de 70 ans où les deux tiers des calculs étaient situés dans le bas appareil urinaire (voir tableau n° 10).

Tableau n° 10: Comparaison de la localisation anatomique générale des lithiases entre 1965 et 2014 par décennie, selon l'âge chez la femme.

Localisation Tranches d'âge	Périodes									
	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014	
	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas
0-10	0	100	73,3	26,7	61,1	38,9	100	0	100	0
11-20	75	25	93,1	6,9	86,2	13,8	94,3	5,7	100	0
21-30	100	0	89,1	10,9	94,3	5,7	93,3	6,7	98,0	2,0
31-40	83,3	16,7	91,7	8,3	92,2	7,8	89	11	92,8	7,2
41-50	83,3	16,7	93,8	6,3	93,3	6,7	94,9	5,1	97,6	2,4
51-60	100	0	86,4	13,6	85,4	14,6	91,5	8,5	94,9	5,1
61-70	100	0	100	0	70	30	93,9	6,1	90,4	9,6
71 et plus	/	/	100	0	57,1	42,9	33,3	66,7	88,2	11,8

3.2.5. Selon la taille et nombre de calculs

Selon le tableau n° 11 qui résume l'évolution du nombre et de la taille des calculs durant les cinq périodes de notre étude, on constate qu'une majorité significative des lithiasiques formaient un seul calcul et cela pour les cinq décennies étudiées ($P < 0,001$). Le pourcentage le plus élevé (89,4%) a été observé lors de la période entre 1965 et 1974, valeur qui tend significativement à diminuer au cours du temps ($P < 0,001$), au profit de la lithiase multiple qui représente environ un tiers des calculs après 1994.

Quant à la taille moyenne des calculs, on constate qu'elle était de 2,41cm au cours de la première période. Cette grandeur diminue significativement ($P < 0,002$). Une moyenne de 2,35 cm a été enregistrée durant la période 1975-1984 contre 2,26 cm pour la période 1985-1994, 2,32 cm pour celle de 1995 à 2004 et 2,05 cm pour la période 2005-2014.

Tableau n° 11: Evolution du nombre et de la taille des lithiases entre 1965 et 2014 au niveau du service d'urologie du centre hospitalo-universitaire d'Oran.

Périodes Variables	1965-1974		1975-1984		1985-1994		1995-2004		2005-2014		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Le nombre											
01 calcul	169	89,4	568	79,8	696	72,7	675	64,9	734	67,3	< 0,001*
02 et plus	20	10,6	144	20,2	261	27,3	365	35,1	357	32,7	
La taille	Moy ± ET		Moy ± ET		Moy ± ET		Moy ± ET		Moy ± ET		< 0,002*
	2,41±1,50		2,35±1,40		2,26±1,59		2,32±1,54		2,05±1,24		

Moy: Moyenne, ET: Ecart type.

4. Discussion

La lithiase urinaire représente un problème majeur de santé publique. La prévalence de cette maladie a augmenté au cours de ces dernières décennies, celle-ci étant intimement liée aux modifications des conditions sanitaires, des habitudes alimentaires, du niveau de vie des populations ou de la prévalence des affections qui prédisposent au risque de lithiase (obésité, diabète, syndrome métabolique, . . .). Cette augmentation de la prévalence se vérifie dans tous les pays industrialisés et en développement, celle-ci atteignant un niveau d'environ 10 % en France [Daudon *et al.*, 2012 ; Daudon *et al.*, 2008^b].

Cette étude vient confirmer certaines données actuelles allant dans le sens d'une augmentation de l'activité chirurgicale concernant le traitement des calculs urinaires [Oberlin *et al.*, 2015; Doizi , Raynal et Traxer, 2015; Lee et Bariol, 2011]. D'après nos données, cette tendance de croissance s'observe clairement dans l'augmentation du nombre annuelle d'interventions qui a augmenté rapidement jusqu'à atteindre son maximum de 143 interventions en 1985. Le nombre variait par la suite autour de 100 interventions par année sauf les exceptions de 45, 56 et 23 interventions enregistrés au cours des années 1991, 1994 et 1995 respectivement. Cette chute est due à un manque de données (pages manquantes des registres des blocs opératoires).

Globalement, la croissance du nombre d'actes effectués a été de 577 % entre 1965 et 2014. Le plus grand accroissement a été enregistré entre les deux périodes : 1965-1974 et 1975-1984 (377%) avec un passage de 189 interventions en 712 interventions dans un intervalle de 10 ans, ce qui peut être expliqué par le développement de la population de la ville d'Oran et de l'Algérie d'une façon générale dans cette période post indépendance, de l'amélioration des conditions de vie, et même à l'amélioration de la structure du service d'Urologie. La baisse observée dans les années 2006 et après 2010 peut être expliquée par l'acquisition d'un lithotriporteur par le CHU d'Oran en 2006 et par l'apparition d'un nouvel Établissement Hospitalier Universitaire à la ville d'Oran en 2004 mais qui n'est devenu opérationnel qu'en 2010. Cet établissement, en plus des cliniques privées, accueille les patients lithiasiques de la région, ce qui fait que le nombre réel d'interventions réalisées pour lithiase urinaire dans cette région est plus élevé.

La lithiase urinaire est une maladie qui concerne les deux sexes dans toutes les tranches d'âge. Différentes études épidémiologiques suggèrent cependant que les mécanismes lithogènes changent avec le sexe et l'âge [Knoll *et al.*, 2011 ; Daudon *et al.*, 2004^a]. Ainsi, elle touche majoritairement les hommes, bien que la prévalence de la lithiase urinaire chez la femme semble être en augmentation au cours de ces dernières années [Knoll *et al.*, 2011 ; Curhan, 2007 ; Daudon *et al.*, 2004^a]. Dans notre cohorte, nous observons un ratio H/F global de 2,07. L'analyse de l'évolution de ce rapport au cours du temps nous montre une diminution significative ($p < 0,01$) de la prédominance masculine entre 1965 et 2014 avec un rapport H/F qui a baissé de 3,09 à 1,82. Ces résultats ressemblent à ceux rapportés par plusieurs auteurs. Le rapport H/F est passé, pour Lieske *et al.* de 3,1 à 1,3 dans la région de Rochester entre 1960 et 2000 [Lieske *et al.*, 2006] et de 1,7 à 1,3 entre 1997 et 2002 pour le groupe de Preminger [Scales *et al.*, 2007]. Des observations similaires ont été faites au Japon où le rapport H/F est passé de 2,8 en 1965 à 1,8 en 1995 [Yoshida *et al.*, 1999]. Dans notre étude, au cours des deux dernières décennies, ce rapport tend à se stabiliser (entre 1,8 et 2) et reste dans la moyenne des chiffres de la littérature. En France, le rapport H/F est pratiquement stable depuis une vingtaine d'année, se situant autour de 2,1 [Daudon *et al.*, 2008^b]. Néanmoins, si on tient compte de l'âge des patients, on remarque que le rapport H/F est plus élevé avant 10 ans et après 60 ans, et cela pour les cinq périodes, traduisant vraisemblablement des facteurs de risque lithogène particuliers chez le garçon et chez l'homme âgé. Ces résultats confirment ceux rapportés dans l'étude de Djelloul *et al.* réalisée dans l'Ouest Algérien [Djelloul *et al.*, 2006].

Ainsi, on a observé que l'âge moyen tend à augmenter, en passant de 28,8 ans dans la période 1965-1974 à 48,3 ans entre 2005 et 2014. Un changement progressif de la distribution des lithiasiques vers les tranches d'âge les plus élevées a été noté. Entre 1965 et 1974, les enfants de 10 ans et moins sont les plus touchés par la lithiase. Un décalage vers la tranche d'âge 21-30 ans a été observé pour les deux périodes 1975-1984 et 1985-1994 et vers la tranche d'âge 31-40 ans pour la période de 1995 à 2004. Entre 2005 et 2014, les lithiasiques étaient dans 21,3 % des cas âgés entre 51 et 60 ans. Par ailleurs, des études récentes ont montré que l'âge moyen de début de la lithiase au sein d'une population donnée varie dans le temps en fonction de l'évolution du niveau socioéconomique, des moyens médicaux ou sanitaires et du mode de vie de la population considérée [Robertson, 2001 ; Daudon, 2005]. En France, les études de Daudon sur l'évolution de la lithiase en fonction de l'âge ont été données pour deux périodes: entre 1978 et 1985 et entre 2000 et 2004 [Daudon, 2005].

Ces études ont noté dans la seconde période un décalage vers les tranches d'âge plus élevées dans l'apparition du premier calcul.

Aujourd'hui, l'immense majorité des calculs se forme dans les reins et une partie d'entre eux peut ensuite descendre dans l'uretère avant de s'expulser par les voies naturelles [Daudon *et al.*, 2008^b]. Cela a été vérifié dans notre étude puisque dans la période 2005-2014, plus des trois quart des calculs (75,8%) sont localisés dans le haut appareil urinaire. Cette fréquence était de 48,1 % entre 1965 et 1974 avec une dominance de la lithiase vésicale.

Quant à la latéralité des calculs et lorsque l'on regarde les données de la littérature, portant souvent sur des séries limitées de calculs, il n'existe qu'une prépondérance gauche ou droite très restreinte selon les études. Par exemple, sur 1060 calculs du haut appareil examinés par Takasaki au Japon, 52,6 % provenaient du côté gauche [Takasaki, 1986]. Dans une étude portant sur 1354 calculs recueillis en Algérie, Djelloul *et al.* [Djelloul *et al.*, 2006] ont confirmé cette localisation préférentielle des calculs du côté gauche (56,4 % contre 42,5 % ; $p < 0,001$). Cependant, l'étude de Hesse *et al.*, réalisée en Allemagne et portant sur 10 000 calculs, n'a révélé aucune différence significative quant à la latéralisation des calculs [Hess *et al.*, 1976]. Dans notre série et avant 2005, plus de la moitié de calculs du haut appareil urinaire est localisé dans le côté droit. Cette situation s'est inversée après cette année, avec une légère dominance du côté gauche. Dans ces deux cas, aucune différence significative n'a été enregistrée.

Un autre facteur a été étudié dans notre étude qui est la taille de calculs. Une tendance significative vers la diminution de la taille moyenne des calculs de 2,41 à 2,05 cm a été relevée ($p < 0,002$). Cela peut être expliqué par les techniques urologiques modernes. Depuis quelques années, l'urétéroscopie connaît un essor important parce qu'il s'agit d'une technique peu invasive qui n'altère pas le parenchyme rénal et que les urétéroréoscopes souples récents permettent d'accéder par les voies naturelles jusqu'aux cavités rénales et d'y traiter les calculs in situ. Toutes ces techniques ont conduit à un traitement plus rapide qu'auparavant des calculs découverts dans le rein, ce qui a réduit sensiblement la fréquence des calculs volumineux [Daudon *et al.*, 2008^b]. D'autre part, ces techniques peuvent résulter de fragments résiduels dans l'appareil urinaire, qui peuvent être le noyau de nouveaux calculs. Cela peut expliquer l'augmentation de la fréquence de la lithiase multiple observée dans notre étude où 10,6% seulement des lithiasiques formaient plus d'un seul calcul entre 1965 et 1974, alors qu'après l'année 2005, cette fréquence augmente jusqu'à atteindre 32,7%.

Références bibliographiques

- ABATE, N., CHANDALIA, M., CABO-CHAN, A.V., MOE O.W et SAKHAE K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international*, 2004, vol. 65, no 2, p. 386-392.
- ASPER, R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urological research*, 1984, 12 (1), p. 1-5.
- ATMANI, F., OPALKO, F. J., KHAN, S. R. Cellular membranes present in the whole human urine promote heterogeneous nucleation of calcium oxalate crystals. *Renal Stone Disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris, Elsevier, 1997, p. 143-144.
- BOISTELLE, R. Concepts de la cristallisation en solution. *Actualités Néphrologiques*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, France, 1985, p. 159-202.
- BOUSLAMA, S., BOUTEFNOUCHET, A., HANNACHE, B., DJEMIL, T., KADI, A., DAHDOUH, A., SAKA, S ET DAUDON, M. Détermination de la composition de 359 calculs du haut appareil urinaire collectés dans la région Est-algérien. *Progrès en Urologie*, 2015, 26(1), p. 41-49.
- BOYCE, C. J., PICKHARDT, P. J., LAWRENCE, E. M., KIM, D. H., BRUCE, R. J. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose non contrast computerized tomography. *The Journal of urology*, 2010, 183(3), p. 1017-1021.
- BRIKOWSKI, T. H., LOTAN, Y., PEARLE, M. S. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(28), p. 9841-9846.
- CASTIGLIONE, V., JOURET, F., BRUYERE, O., DUBOIS, B., THOMAS, A., WALTREGNY, D., BEKAERT, A.C., CAVALIER, E., GADISSEUR, R. Épidémiologie de la lithiase urinaire en Belgique sur base d'une classification morpho-constitutionnelle. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2015, 11(1), p. 42-49.
- CURHAN, G. C. Epidemiology of stone disease. *Urologic Clinics of North America*, 2007, 34(3), p. 287-293.
- CURHAN, G. C., WILLETT, W. C., RIMM, E. B., STAMPFER, M. J. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328(12), p. 833-838.
- CURHAN, G. C., WILLETT, W. C., SPEIZER, F. E., SPIEGELMAN, D., STAMPFER, M. J. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 126(7), p. 497-504.
- DAUDON, M. Cristallurie. *EMC – Néphrologie*, 2013, 10(4), p.1-15 [Article 18-026-C-50].
- DAUDON, M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. In : *Annales d'urologie*. Elsevier Masson, 2005, 39 (6), p. 209-231.
- DAUDON, M. Mécanismes de la lithogénèse. In: JUNGERS, P., DAUDON, M., LEDUC, A (eds) *Lithiase urinaire*. Flammarion Médecine–Sciences, Paris, 1989, p. 114-157.
- DAUDON, M. Pourquoi et comment analyser un calcul urinaire. *Progrès en urologie. Formation médicale continue*, 2007, 17(4), p. 2-6.
- DAUDON, M., BOUNXOUEI, B., SANTA CRUZ, F., LEITE DA SILVA, S., DIOUF, B., ANGWAFOO III, F.F., TALATI, J., DESREZ, G. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Progrès en urologie*, 2004^b, 14(6), p. 1151-1161.
- DAUDON, M., DORE, J. C., JUNGERS, P., LACOUR, B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urological research*, 2004^a, 32(3), p. 241-247.

- DAUDON, M., JUNGERS, P., TRAXER, O. *Lithiase Urinaire*, 2ème ed., Lavoisier, Médecine Sciences, Paris, 2012, 672 pages.
- DAUDON, M., KNEBELMANN, B. Epidemiology of urolithiasis. *Rev. Prat*, 2011, 61(3), p. 372-378.
- DAUDON, M., TRAXER, O., JUNGERS, P., BAZIN, D. Stone morphology suggestive of Randall's plaque. In : EVAN, A.P., LINGEMAN, J.E., WILLIAMS, J.C-J.R (eds), *RENAL STONE DISEASE: 1st Annual International Urolithiasis Research Symposium*. AIP Publishing, 2007, 900(1), p. 26-34.
- DAUDON, M., TRAXER, O., LECHEVALLIER, E., SAUSSINE, C. La lithogénèse. *Progrès en urologie*, 2008^a, 18(12), p. 815-827.
- DAUDON, M., TRAXER, O., LECHEVALLIER, E., SAUSSINE, C. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Progrès en urologie*, 2008^b, 18(12), p. 802-814.
- DAUDON, M., VANHILLE, P., CONORT, P., TRAXER, O., READE, R., LAMOTTE, C., BENOIT, G., BUTREAU-LEMAIRE, M., KHENIFAR, E., HEMERY, M., BATAILLE, P., JOREST, R., LACOUR, B., JUNGERS, P. Aspects épidémiologiques de la lithiase urique: Influence du sexe, de l'âge, du poids et du diabète. *Feuillets de biologie*, 2006, 47(272), p. 37-42.
- DJELLOUL, Z., DJELLOUL, A., BEDJAOU, A., KAID-OMAR, Z., ATTAR, A., DAUDON, M., ADDOU, A. 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(3), p. 328-335.
- DOIZI, S., RAYNAL, G., TRAXER, O. Évolution du traitement chirurgical de la lithiase urinaire sur 30ans dans un centre hospitalo-universitaire. *Progrès en urologie*, 2015, 25(9), p. 543-548.
- EKANE, S., WILDSCHUTZ, T., SIMON, J., SCHULMAN, CC. Lithiase urinaire: épidémiologie et physiopathologie. *Acta urologica belgica*, 1997, 65(3), p. 1-8.
- EVAN, A.P., LINGEMAN, J.E., COE, F.L., PARKS, J.H., BLEDSOE, S.B., SHAO, Y., SOMMER, A.J., PATERSON, R.F., KUO, R.L., GRYPAS, M. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 111(5), p. 607-616.
- FINLAYSON, B., REID, F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Investigative urology*, 1978, 15(6), p. 442-8.
- HARRACHE, D., MESRI, Z., ADDOU, A., SEMMOUD, A., LACOUR, B., DAUDON, M. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. *L'Eurobiologiste*, 1997^a; 31(228), p. 69-74.
- HARRACHE, D., MESRI, Z., ADDOU, A., SEMMOUD, A., LACOUR, B., DAUDON, M. La lithiase urinaire chez l'enfant dans l'ouest algérien. *Annales d'urologie*. Elsevier, 1997^b, 31(2), p. 84-88.
- HESSE, A., BRÄNDLE, E., WILBERT, D., KÖHRMANN, K.U., ALKEN, P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *European urology*, 2003, 44(6), p. 709-713.
- HESSE, A., SCHNEIDER, H.J., SCHRODER, S., WEGNER, R. Ergebnisse der AIV-gerechten Auswertung von 10000 Harnstein analysen belegen. *Zschr Uro Bd*, 1976, 69, p. 1-9.
- INDRIDASON, O.S., BIRGISSON, S., EDVARDSSON, V.O., SIGVALDASON, H., SIGFUSSON, N., PALSSON, R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 2006, 40(3), p. 215-220.
- JOHNSON, C.M., WILSON, D.M., O'FALLON, W.M., MALEK, R.S., KURLAND, L.T. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney international*, 1979, 16(5), p. 624-631.
- JUNGERS, P., DANDON, M., CONORT, P. *Lithiase rénale : diagnostic et traitement*, ed Flammarion médecine-sciences, Paris, 1999, 258p.

- JUNGERS, P., DAUDON, M. Epidemiologie de la lithiase rénale. *La Presse médicale*, 1990, 19(36), p. 1655–1657.
- JUNGERS, P., DAUDON, M., LE DUC, A. *Lithiase urinaire*. Paris, édition Flammarion, médecine-scientifique, 1989, 590p, ISBN-13: 978-2-257-10212-6.
- KNOLL, T., SCHUBERT, A.B., FAHLENKAMP, D., LEUSMANN, D.B., WENDT-NORDAHL, G., SCHUBERT, G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *The Journal of urology*, 2011, 185(4), p. 1304-1311.
- KOK, D.J., KHAN, S.R. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney international*, 1994, 46(3), p. 847–54.
- KOK, D.J., PAPAPOULOS, S.E., BIJVOET, O.L. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney international*, 1990, 37(1), p. 51-56.
- LEE, M.C., BARIOL, S.V. Evolution of stone management in Australia. *BJU international*, 2011, 108(Suppl. 2), p. S29-S33.
- LIESKE, J.C., DEGANELLO, S. Nucleation, adhesion, and internalization of calcium-containing urinary crystals by renal cells. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 1999, 10(Suppl. 14) p. S422-S429.
- LIESKE, J.C., NORRIS, R., SWIFT, H., TOBACK, F.G. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney international*, 1997, 52(5), p. 1291-1301.
- LIESKE, J.C., PEÑA DE LA VEGA, J.S., SLEZAK, J.M., BERGSTRALH, E.J., LEIBSON, C.L., HO, K.L., GETTMAN, M.T. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney international*, 2006, 69(4), p. 760–764.
- MARICKAR, Y.M., VIJAY, A. Female stone disease: the changing trend. *Urological research*, 2009, 37(6), p. 337-340.
- MARKETOS, S.G. Hippocratic medicine and nephrology. *American journal of nephrology*, 1994, 14(4-6), p. 264-269.
- MATLAGA, B.R., COE, F.L., EVAN, A.P., LINGEMAN J.E. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *The Journal of urology*, 2007, 177(1), p. 31-38.
- MATLAGA, B.R., WILLIAMS, J.C., KIM, S.C., KUO, R.L., EVAN, A.P., BLEDSOE, S.B., COE, F.L., MUNCH, L.C., LINGEMAN, J.E. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *The Journal of urology*, 2006, 175(5), p. 1720-1724 [discussion 1724].
- MESSAOUDI, N., SENNOUR, K., DAUDON, M., OMAR, Z. K., ATTAR, A., ADDOU, A. Prediction of successful treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy based on crystalluria-composition correlations of urinary calculi. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2015, 5(12), p. 987-992.
- MONGA, M., MACIAS, B., GROPPA, E., HARGENS, A. Genetic heritability of urinary stone risk in identical twins. *The Journal of urology*, 2006, 175(6), p. 2125–2128.
- OBERLIN, D.T., FLUM, A.S., BACHRACH, L., MATULEWICZ, R.S., FLURY, S.C. Contemporary surgical trends in the management of upper tract calculi. *The Journal of urology*, 2015, 193(3), p. 880-884.
- POPKIN, B.M. Global nutrition dynamics: The world is shifting rapidly toward a diet linked with non-communicable diseases. *The American journal of clinical nutrition*, 2006, 84(2), p. 289-298.
- RANDALL A. An hypothesis for the origin of renal calculus. *New England Journal of Medicine*, 1936, 214(6), p. 234-237.
- ROBERTSON, W.G. The changing pattern of urolithiasis in the UK and its causes. In: Kok DJ, Romijn HC, Verhagen PCMS, Verkoelen CF, editors. *Eurolithiasis*. Maastricht, Shaker, 2001, 9.

- ROBERTSON, W.G., PEACOCK, M., HODGKINSON, A. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *Journal of chronic diseases*, 1979, 32(6), p. 469-476.
- SCALES, C.D., CURTIS, L.H., NORRIS, R.D., SPRINGHART, W.P., SUR, R.L., SCHULMAN, K.A., PREMINGER, G.M. Changing gender prevalence of stone disease. *The Journal of urology*, 2007, 177(3), p. 979-982.
- SOUCIE, J.M., THUN, M.J., COATES, R.J., MCCLELLAN, W., AUSTIN, H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney international*, 1994, 46(3), p. 893-899.
- STAMATELOU, K.K., FRANCIS, M.E., JONES, C.A., NYBERG, L.M., CURHAN, G.C. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney international*, 2003, 63(5), p. 1817-1823.
- STECHMAN, M.J., LOH, N.Y., THAKKER, R.V. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatric nephrology*, 2009, 24(12), p. 2321-2332.
- STROPE, S.A., WOLF, J.S., HOLLENBECK, B.K. Changes in gender distribution of urinary stone disease. *Urology*, 2010, 75(3), p. 543-546.
- TAKASAKI, E. Chronological variation in the chemical composition of upper urinary tract calculi. *The Journal of urology*, 1986, 136(1), p. 5-9.
- TRINCHIERI, A., COPPI, F., MONTANARI, E., DEL NERO, A., ZANETTI, G., PISANI, E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *European urology*, 2000, 37(1), p. 23–25.
- YOSHIDA, O., TERAJ, A., OHKAWA, T., OKADA, Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney international*, 1999, 56(5), p. 1899-904.
- ZILBERMAN, D.E., YONG, D., ALBALA, D.M. The impact of societal changes on patterns of urolithiasis. *Current opinion in urology*, 2010, 20(2), p. 148-153.

Chapitre 2 : Etude paramétrique de la lithiase urinaire

Partie1

Analyse morpho-constitutionnelle d'une série de calculs

1. Introduction

Un calcul n'est pas seulement un obstacle, parfois douloureux, sur les voies urinaires justifiant un geste urologique d'urgence pour rétablir leur perméabilité. C'est avant tout le symptôme de pathologies cristallogènes ou de déséquilibres urinaires d'origine nutritionnelle dont la récurrence est la règle si la cause n'en a pas été correctement identifiée. Il est donc recommandé, dans l'intérêt du patient, d'analyser le calcul ou ses fragments pour déterminer sa composition et sa structure, l'une et/ou l'autre orientant vers la pathologie en cause. La majorité des calculs relève de mauvaises habitudes alimentaires, mais certains sont la conséquence de maladies métaboliques, génétiques ou acquises dont l'identification précoce est indispensable, pour éviter la récurrence de calculs, mais surtout pour proposer rapidement des solutions thérapeutiques adaptées afin de ralentir ou d'éviter la survenue des complications rénales, osseuses, ou cardiovasculaires qui font toute la gravité de ces maladies. Contrairement à une idée reçue encore trop fréquemment répandue aujourd'hui, les maladies génétiques ou acquises lithogènes d'évolution potentiellement très sévère ne se révèlent pas nécessairement dans l'enfance ou l'adolescence ou par un tableau clinique caricatural, mais au contraire, souvent par un simple épisode lithiasique, qui récidivera dans les mois ou les années suivantes ou, dont l'évolution, de manière plus insidieuse, ne s'émaillera pas de nouveaux épisodes lithiasiques, mais seulement d'une cristallisation silencieuse détruisant progressivement les néphrons du patient et aboutissant à l'insuffisance rénale terminale [Daudon, 2007].

Il faut également se souvenir que l'aspect radiologique ne renseigne pas de manière fiable sur la composition du calcul : un calcul radio-opaque peut être fait de whewellite, de weddellite, de carbapatite ou de brushite dont les étiologies sont très différentes. Un calcul radio-transparent n'est pas nécessairement composé d'acide urique potentiellement soluble par une simple cure de diurèse alcaline, mais peut être constitué d'urate de sodium ou d'ammonium, insolubles en urine alcaline; de dihydroxyadénine ou de xanthine, de médicaments, de protéines, et même parfois de weddellite ou de cystine (petits calculs) [Daudon, 2007].

Contrairement à ce que laissent penser certaines données de la littérature, les calculs présentent fréquemment une composition hétérogène. Même si, pour des raisons de commodité et de simplification des données, la plupart des publications limitent l'exploitation de la composition cristalline à l'espèce principale, il faut savoir que 90 à 95 % des calculs ont une composition mixte. En France, la proportion de calculs monoconstitutionnels (trame protéique exclue) est relativement faible puisqu'elle s'établit à 6,3 % chez l'homme et 5,3 % chez la femme [Daudon, 2005].

Enfin, l'exploration métabolique à visée étiologique peut être lourde, complexe, voire coûteuse et parfois infructueuse en cas de pathologie génétique rare alors que l'analyse du calcul est une approche simple et rapide, y compris pour détecter, suspecter ou au contraire réfuter ces pathologies. De plus, par la nature des espèces cristallines qui le composent, le calcul oriente le clinicien vers les principales anomalies biochimiques urinaires qui ont conduit à sa formation, y compris lorsque la cause de la lithiase est simplement un déséquilibre nutritionnel et/ou un défaut de diurèse. Le calcul apparaît donc comme un élément essentiel du diagnostic étiologique des maladies lithiasiques [Daudon, 2007].

2. Méthodes d'analyse des calculs

L'analyse chimique des calculs a été heureusement supprimée de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale et remplacée par une analyse morpho-constitutionnelle fondée sur des méthodes physiques beaucoup plus fiables et informatives. Pour préserver les espèces cristallines constitutives, les méthodes d'analyse utilisées en pratique courante sont des méthodes d'observation, c'est à dire des méthodes optiques (stéréomicroscopie, microscopie optique à polarisation,...) complétées par des méthodes d'identification des espèces moléculaires et cristallines. Parmi ces dernières, la spectrophotométrie infrarouge est devenue la méthode de référence en raison de sa polyvalence, de sa rapidité, de sa mise en œuvre aisée et de sa capacité à identifier simultanément les espèces cristallines et non cristallisées, les composants minéraux et organiques, les espèces métaboliques et médicamenteuses [Daudon, Traxer et Jungers, 2012].

3. Etude expérimentale

Notre étude a porté sur 119 calculs traités chirurgicalement ou expulsés spontanément collectés à partir du centre hospitaliers universitaire et de l'établissement Hospitalier Universitaire d'Oran.

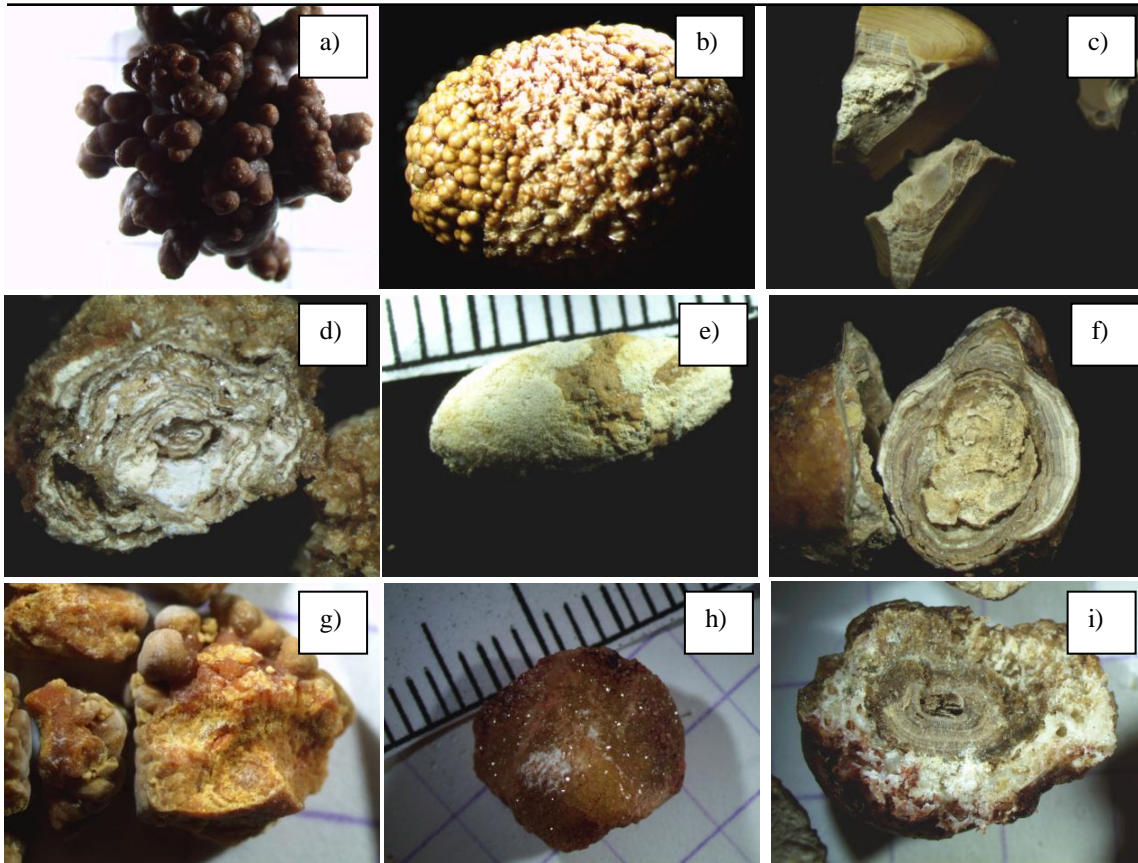
Les calculs obtenus sont séchés à l'air libre pendant 24 heures pour être ensuite analysés par un examen optique et par infrarouge à transformée de Fourier I.R.T.F.

3.1. Examen optique et typage morphologique

La première phase de l'analyse est la détermination du type morphologique du calcul. Pour cela, on a utilisé une loupe binoculaire permettant un grossissement variable compris entre 10 et 40 fois. L'examen optique 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) (voir tableau n° 12 et Figure n° 8). Le calcul a été 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, etc) 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 [Daudon, 2007].

Tableau n° 12: Types, compositions chimiques, interprétations cliniques et morphologies des calculs [Daudon, Bader et Jungers, 1993].

Type	Composition chimique	Interprétation clinique	Morphologie	
			Aspect de la périphérie	Aspect de la section
Ia	Whewellite	Hyperoxalurie intermittente, maladie de Cacchi Ricci	mamelonné présence d'une ombilication, brun généralement foncé plaque de Randall	concentrique à cristallisation radiale, brun foncé
Ib	Whewellite	hyperoxalurie avec stase urologique hyperoxalurie ancienne	rugueux, mamelonné, mamelons souvent cassés pas d'ombilication brun foncé à brun noir	inorganisé parfois lacunaire brun foncé
Ic	Whewellite	oxalose, hyperoxalurie primaire	lisse bourgeonné, couleur crème	cristaux prismatiques plus ou moins soudés, inorganisé brun clair à crème
Id	Whewellite	hyperoxalurie avec stase	lisse, brun, jaune	concentrique en très fines couches sans cristallisation radiale
IIa	Weddellite	hypercalciurie	cristaux bipyramidaux brillants aux angles vifs brun clair, jaune	cristallisation radiale lâche brun, jaune clair
IIb	Weddellite + Whewellite	Hypercalciurie intermittente et hyperoxalurie	cristaux épais et ternes aux angles émoussés, beige crème	inorganisé brun, jaune
IIc	Weddellite	hypercalciurie avec stase	rugueux, beige à jaune	concentrique en périphérie mais inorganisé au centre brun, jaune plus ou moins foncé
IIIa	Acide urique anhydre	Hyperuricurie intermittente urines à pH acide	lisse ou très peu bosselé de beige à orange	concentrique à cristallisation radiale, ocre à rouge
IIIb	Acide urique anhydre+ Acide urique dihydrate	hyperuricurie à pH acide	rugueux, poreux crème à brun rouge	inorganisé, compacte urines orange à rouge
IIIc	Urates	hyperuraturie et alcalinisation thérapeutique	rugueux, poreux crème à brun	inorganisé, compacte gris à brun
IIId	Urate acide d'ammonium	traitement alcalinisant, infection urinaire	rugueux, poreux gris à brun	Inorganisé gris à brun
IVa1	Carbapatite	infection urinaire, hyperparathyroïdie, acidose tubulaire secondaire	rugueux, bosselé blanc à beige	friable, concentrique blanc à beige
IVa2	Carbapatite+ Protéines	acidose tubulaire distale	bosselé, craquelé, vernissé, brun jaune	concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun
IV b	Carbapatite + Struvite+ Urate acide d'ammonium	infection urinaire avec alcalinisation	bosselé, rugueux avec des dépôts blanc à brun foncé	concentrique en couches de couleurs alternées, blanc et brun
IVc	Struvite+ Carbapatite	infection urinaire à germes uréasiques, donc alcalinisante	cristaux soudés aux angles peu vifs, blanc	lâche, concentricité et structure radiale floue blanchâtre
IV d	Brushite	hypercalciurie, hyperparathyroïdie hyperphosphaturie,	rugueux ou pommelé légèrement translucide, crème à grège	concentrique radiale crème à beige
V a	Cystine	cystinurie	granuleux ou bosselé, cireux, translucide brun à jaune	radial, grossier jaune à brun clair
V b	Cystine+ Carbapatite	cystinurie traitée par alcalinisation	plus ou moins lisse, crème à jaune	finement concentrique, jaune au centre et blanchâtre en périphérie
VI a	Protéines + Phosphates	pyélonéphrite	souvent mou, lisse, blanc à brun	inorganisé, brun à blanchâtre en condensation variable
VI b	Protéines + Divers constituants	lithiases médicamenteuses et sécrétion de protéines tubulaires	rugueux, écaillé brun à noir	feuilleté, friable brun à noir, couleur variable
VI c	Protéines + Whewellite	lithiase du dialysé	lisse, brun noir	inorganisé ou composé d'une couche protéique, contenant des éléments cristallins brun noir



- a) Calcul mamelonné d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) de type Ia. Dimensions : 16x16x13 mm.
- b) Calcul d'oxalate de calcium présentant une conversion cristalline weddellite – whewellite très avancée. De type Ia + IIb. Dimensions : 17x12x10 mm.
- c) Calcul d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) de type Id de surface lisse homogène avec faces d'accolement. Le centre est de type IIIc (urate acide d'ammonium). Dimensions moyennes : 9x7x5 mm.
- d) Calcul d'oxalate de calcium dihydraté (weddellite) de type IIa (en surface) présentant des cristaux bipyramidaux aplatis. Section de type (IIa + IVa)c formée de couches concentriques alternées de carapatite et de weddellite. Dimensions : 12x8x7 mm
- e) Calcul à surface hétérogène de type IVb composé de carapatite et de struvite. Dimensions : 12x06x04 mm.
- f) Calcul hétérogène de type Ia +IVb + VIb. Section concentrique en périphérie avec une zone rétractée cavitaire au centre, formé de : Whewellite + Protéines + Palmitate de Calcium+ Whitlockite + Carapatite. Dimensions : 18x15x12 mm.
- g) Fragments de calcul de surface lisse, bourgeonnante, couleur ocre à orangé. Section radiale diffuse, inorganisée au centre de type IIIb.
- h) Calcul à surface cristalline homogène de type Va, composé de cystine pure. Dimensions : 11x10x07 mm.
- i) Calcul hétérogène, mamelonnée, bosselée. Noyau : concentrique lâche, couleur gris à brun foncé. Masse centrale concentrique de couleur brunâtre, entourée d'une matrice molle alvéolée. De type VIb + Ia + IVa+ IIIc composé de : Protéines + whewellite (C1) + Urate acide d'ammonium anhydre (UrAm) + carapatite + traces de Weddellite (C2). Dimensions: 17x15x15 mm.

Figure n° 8: Quelques types morphologiques de calculs urinaires collectés au niveau des hôpitaux l'Ouest Algérien.

3.2. Analyse par infrarouge à transformée de Fourier

L'analyse infrarouge repose sur la technique du pastillage, qui comporte 7 étapes [Daudon, 2007] :

✓ Prélèvement de la zone à analyser sous la loupe binoculaire à l'aide d'un scalpel ou d'une aiguille de couturière, voire d'une aiguille d'acupuncture pour les prélèvements les plus petits, et transfert de ce prélèvement dans un mortier en agate.

✓ Addition de poudre cristalline de bromure de potassium (KBr) pur (de qualité pour spectrophotométrie infrarouge) en quantité suffisante pour réaliser une dilution de l'échantillon comprise entre 0,5 et 3% dans le KBr.

✓ Mélange homogène et finement pulvérisé de l'échantillon dans le KBr avec un pilon en agate.

✓ Transfert du mélange pulvérisé dans un moule en acier spécial pouvant supporter une pression de 10 tonnes et permettant de confectionner des pastilles de 13 mm de diamètre. A noter que, pour les échantillons très petits comme une plaque de Randall, on peut utiliser moins de KBr et réaliser une micro-pastille de 2 ou 3 mm de diamètre.

✓ Formation d'une pastille transparente de 0,3 à 0,7 mm d'épaisseur à l'aide d'une presse hydraulique permettant d'appliquer une pression de 10 tonnes/cm². Pour les micro-pastilles, la pression requise est beaucoup moindre, environ 500 kg/cm².

✓ Transfert de la pastille dans un support spécial que l'on insère dans le compartiment de mesure d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Le spectromètre utilisé est de type Bruker IFS25 (Bruker Spectrospin) couvrant le domaine spectral de 4000 à 400 cm⁻¹, avec une résolution de 4 cm⁻¹.

✓ Enregistrement du spectre contre l'air utilisé comme référence. Un spectre peut être obtenu en moins d'une seconde. De ce fait, pour améliorer le rapport signal/bruit, on accumule une trentaine d'enregistrements du spectre, ce qui demande environ 1 minute. Le spectre est ensuite interprété par comparaison à des spectres de référence. Cette phase de l'analyse, essentielle mais délicate, nécessite une formation spécialisée car les logiciels et les banques de données actuellement disponibles sur les spectrophotomètres IRTF n'ont pas une fiabilité suffisante.

4. Résultats

Les figures n° 9-16 illustrent les profils infrarouges obtenus pour les principaux constituants des calculs urinaires analysés.

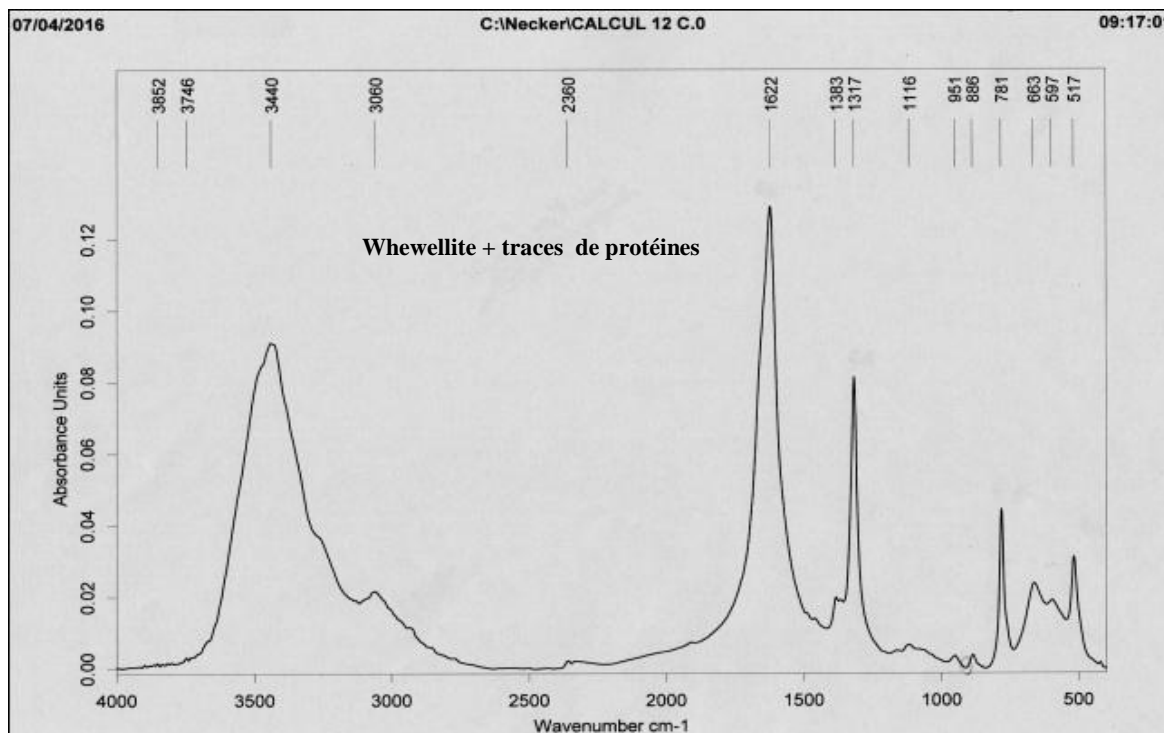


Figure n° 9: Spectres infrarouge de la masse centrale d'un calcul de composition majoritaire en whewellite avec des traces de protéines.

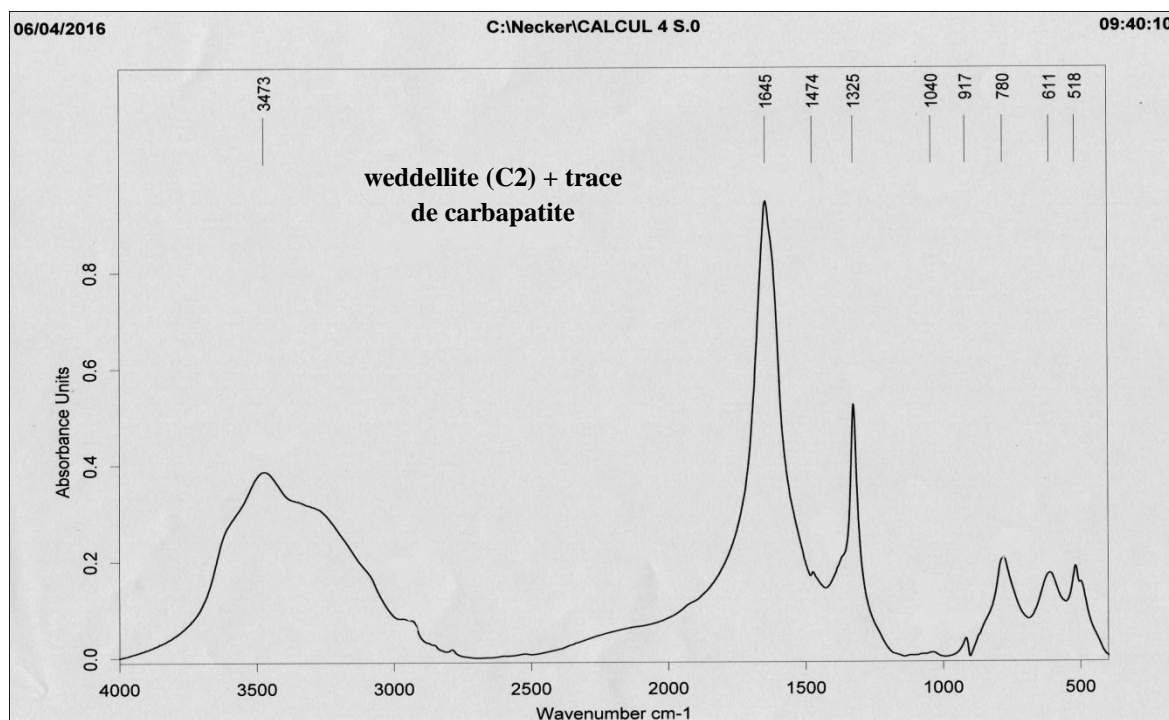


Figure n° 10: Spectres infrarouge de la surface d'un calcul de composition majoritaire en weddellite avec des traces de carbapatite.

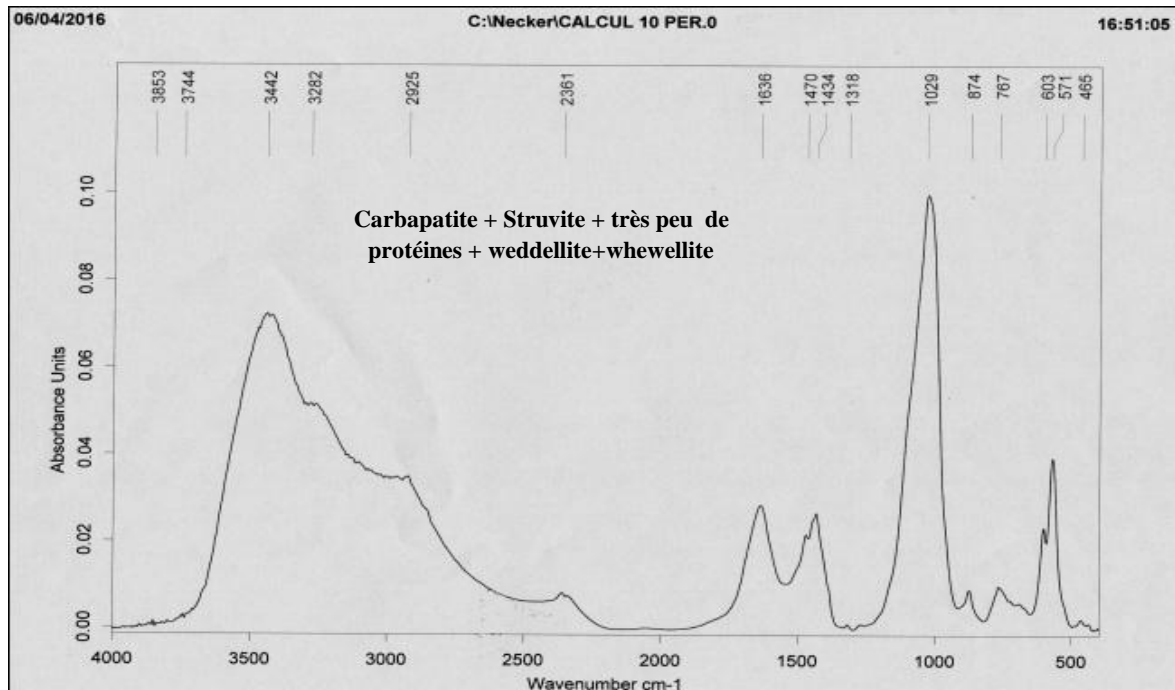


Figure n° 11: Spectres infrarouge de la couche périphérique d'un calcul, composée d'un mélange : Carapatite + Struvite + très peu de protéines + weddellite.

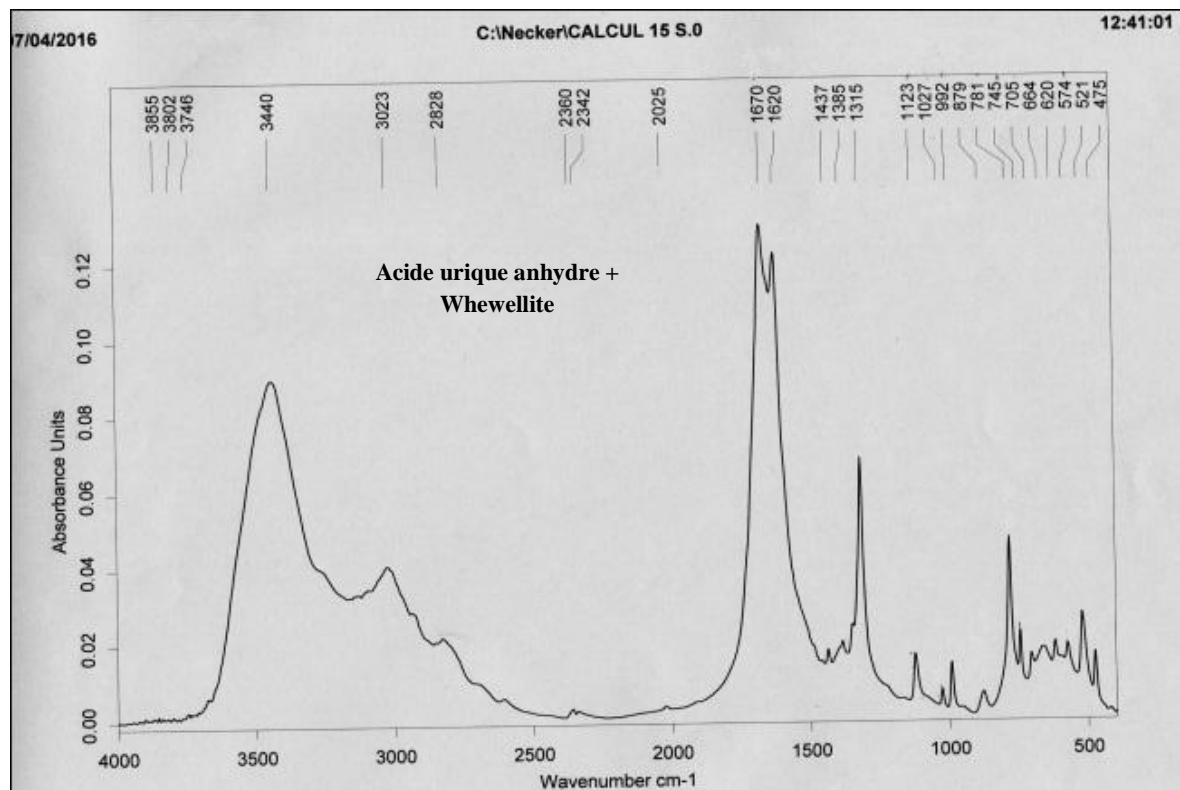


Figure n° 12: Spectres infrarouge de la surface d'un calcul, composée d'un mélange : Acide urique anhydre + Whewellite.

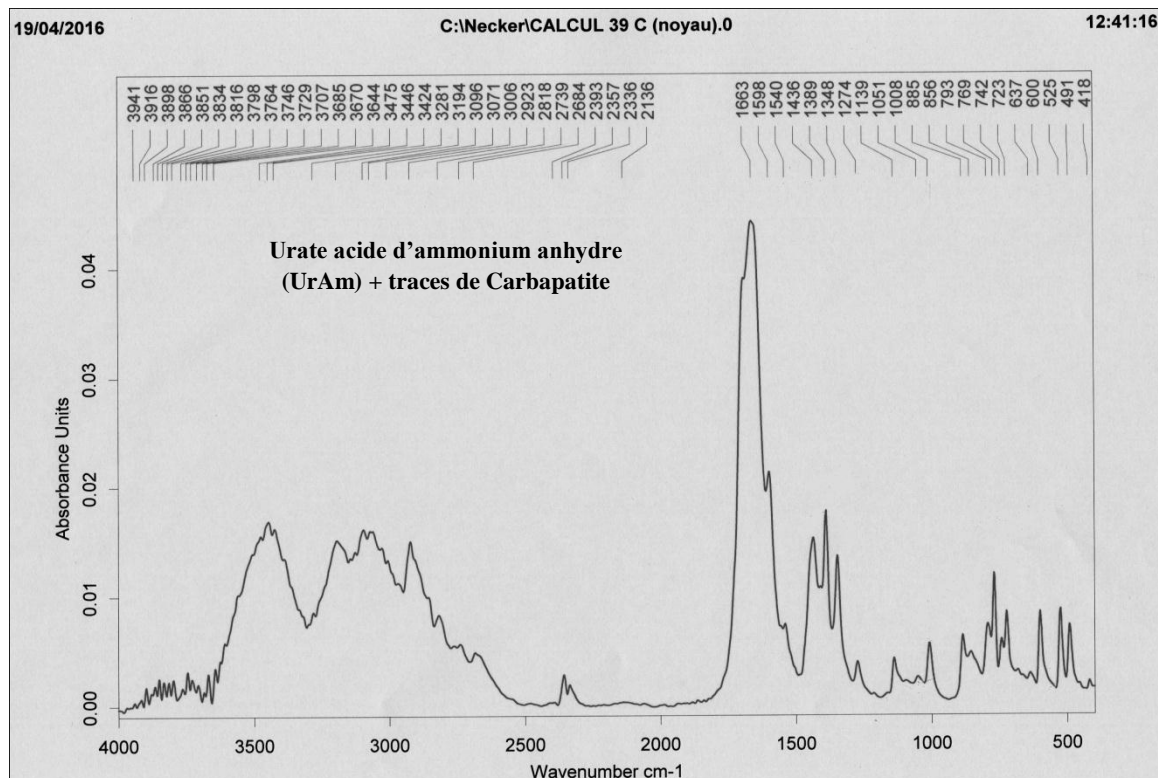


Figure n° 13: Spectres infrarouge de la couche interne d'un calcul, composée d'un mélange : Urate acide d'ammonium anhydre (UrAm) + traces de Carbapatite.

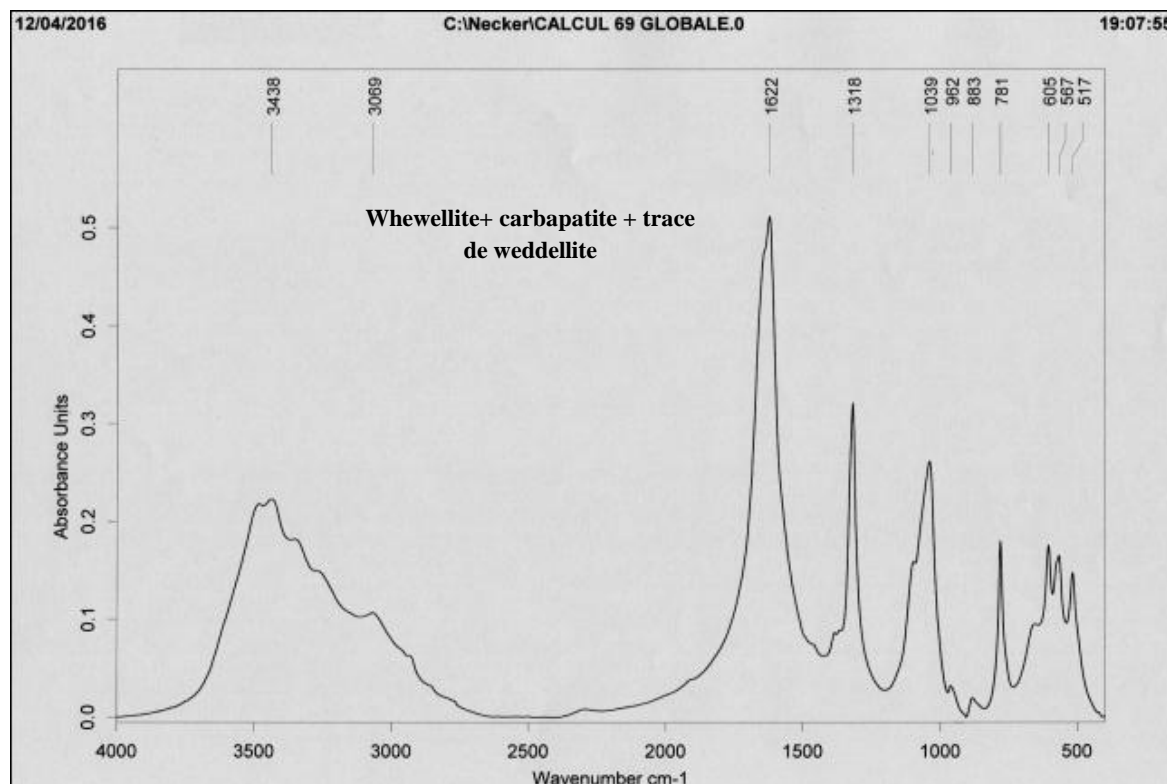


Figure n° 14: Spectres infrarouge d'un calcul composé d'un mélange : Whewellite+ carbapatite + trace de weddellite.

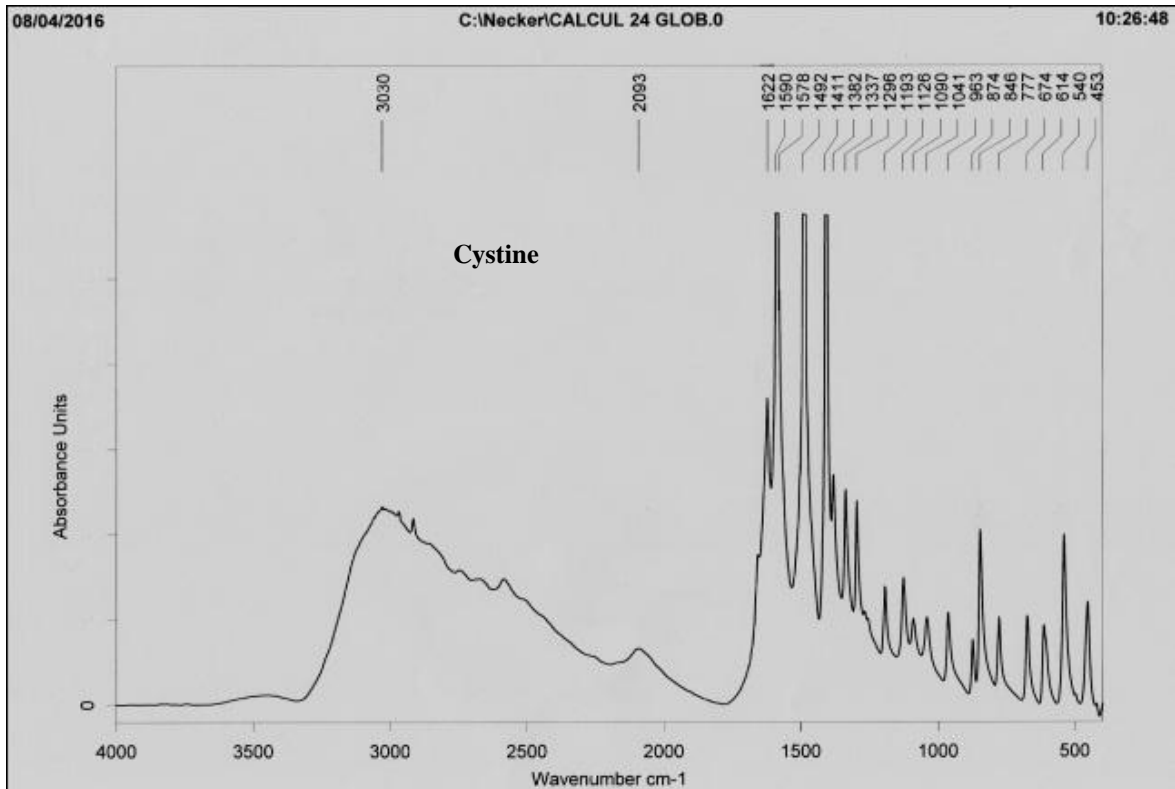


Figure n° 15: Spectres infrarouge d'un calcul de cystine pure.

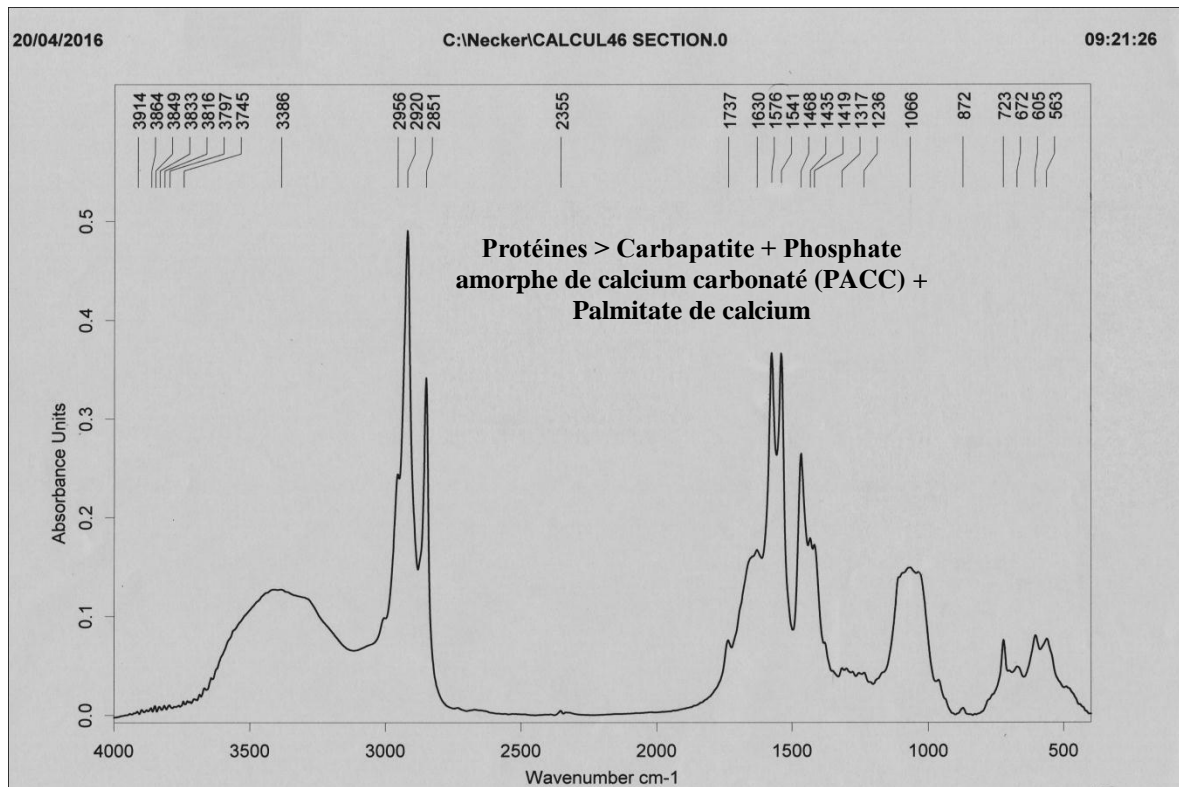


Figure n° 16: Spectres infrarouge de la section d'un calcul, composée d'un mélange : Whewellite+ carbapate + trace de weddellite

4.1. Répartition des lithiasiques selon le sexe

Dans notre étude, on a remarqué aussi une prépondérance masculine avec une fréquence de 70,1% contre seulement 29,9% chez la femme (soit un rapport H/F de 2,34). Ces résultats sont identiques à ceux observés en France par Daudon *et al* en 1995 (70,1% chez l'homme contre 29,9% chez la femme), alors qu'elle est supérieure à ceux trouvés en Espagne par Grases *et al* en 1994 (56,4% chez l'homme et 43,6% chez la femme).

4.2. Répartition des lithiasiques selon l'âge

Les comportements alimentaires de l'homme et son métabolisme évoluent avec l'âge. D'autre part le risque de développer certaines pathologies susceptibles de favoriser la formation des calculs n'est pas le même à tout âge. La conséquence est la fréquence des constituants lithiasiques qui est extrêmement différente selon l'âge. Le risque de développer une lithiase calcium-dépendante est beaucoup plus élevé avant 30 ans alors que celui de faire une lithiase urique est beaucoup plus élevé après 70 ans [Jungers, Daudon et Le Duc, 1989].

Les résultats que nous avons obtenus et qui sont résumés dans la figure n° 17 montrent que 56,6% des lithiasiques étaient âgés entre 35 et 60 ans. Les lithiasiques âgés de moins de 15 ans représentaient seulement 1,9%, ceux âgés entre 16 et 34 ans représentaient 16%. 25,5% des lithiasiques étaient âgés de plus de 60 ans.

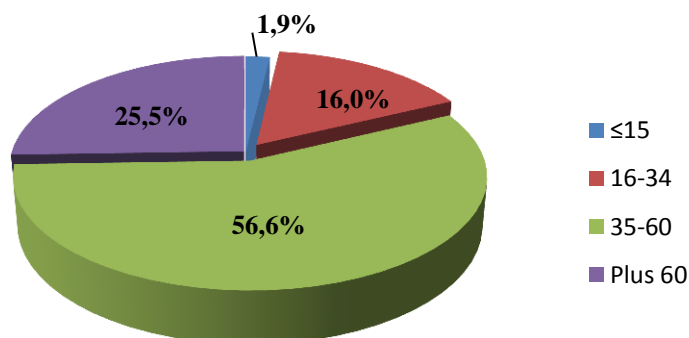


Figure n° 17: Répartition des lithiasiques selon l'âge.

4. 3. Répartition selon la localisation

La répartition des calculs étudiés en fonction du sexe et de la localisation anatomique globale a donné les résultats illustrés dans la Figure n° 18. La majorité des calculs sont localisés au niveau du haut appareil urinaire avec 81,6% (75,4% chez l'homme et 100% chez la femme) contre 18,4% au niveau de la vessie (24,6% chez l'homme et absence totale chez la femme).

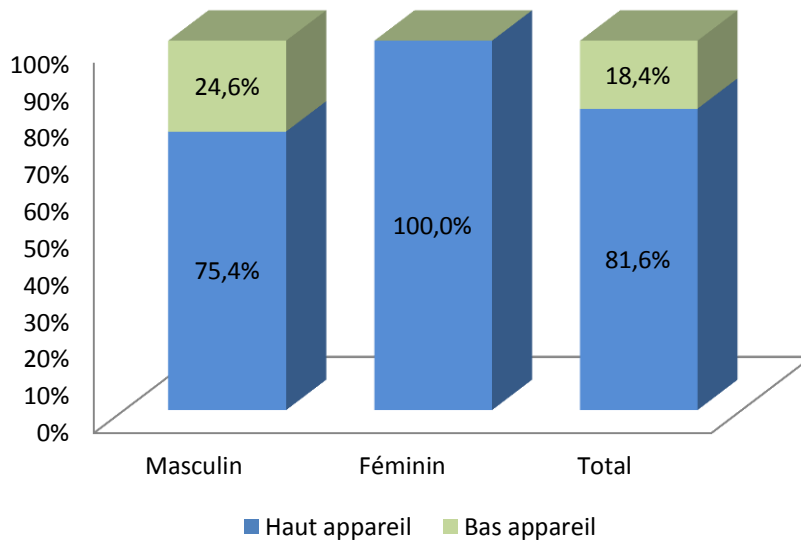


Figure n° 18: Localisation des calculs chez les deux sexes.

La répartition des calculs selon la localisation anatomique en fonction du sexe montre que la majorité des calculs sont logés dans le rein gauche avec un taux de 32,9% (28,6% chez l'homme et 45,5% chez la femme) (Tableau n° 13). Les calculs du rein droit représentent 16,5% (19% chez l'homme et 9,1% chez la femme). L'uretère gauche et l'uretère droit représentent les fréquences de 15,3 et 12,9% respectivement avec une prédominance du côté gauche chez le sexe masculin et du côté droit chez le sexe féminin. Le reste des calculs et qui représente 18,8% a été localisé au niveau de la vessie avec une dominance du sexe masculin.

Tableau n° 13: Localisation anatomique selon le sexe.

Localisation anatomique	Masculin	Féminin	TOTAL
Rein gauche	28,6	45,5	32,9
Rein droit	19	9,1	16,5
Uretère gauche	15,9	13,6	15,3
Uretère droit	6,3	31,8	12,9
L. bilatérale	4,8	-	3,6
Vessie	25,4	-	18,8

L'étude de la répartition anatomique en fonction des tranches d'âge représentée par le tableau n° 14, montre que la lithiase du haut appareil urinaire dominait chez les adultes. Cette prépondérance est plus importante chez lithiasiques âgés entre 35 et 60 ans et ceux âgés de 16 à 34 ans avec 90,2 et 85,7% respectivement.

Tableau n° 14: Localisation des calculs selon l'âge.

Tranches d'âge	Haut appareil	Bas appareil
≤15 ans	50	50
16-34 ans	85,7	14,3
35-60 ans	90,2	9,8
Plus 60 ans	60	40

Une distribution plus fine des calculs en fonction des tranches d'âge montre que le rein gauche est le siège préférentiel de la lithiase chez les patients âgés entre 16 et 60 ans avec une fréquence plus élevée chez les lithiasiques âgés entre 35 et 60 ans (37,7%). Chez les lithiasiques plus âgés (plus de 60 ans), la lithiase vésicale dominait avec une fréquence de 40% (Tableau n°15).

Tableau n° 15: Localisation anatomique des calculs selon l'âge.

Tranche d'âge / Localisation anatomique	≤15 (%)	16-34 (%)	35-60 (%)	Plus 60 (%)
Rein gauche	-	28,6	34,7	35
Rein droit	50	14,3	20,4	5
Uretere gauche	-	21,4	14,3	15
Uretere droit	-	21,4	14,3	5
L, bilatérale	-	-	6,1	-
Vessie	50	14,3	10,2	40

4.4. Etude de la composition chimique des calculs

4.4.1. Influence du sexe

Dans l'Ouest Algérien, comme dans les autres pays, le composant principal des calculs est l'oxalate de calcium qui était majoritaire dans 61,2% des calculs. Les phosphates prédominent dans 26,6% des cas et l'acide urique dans 8,1% des calculs [Harrache *et al.*, 1997].

Dans notre étude, l'oxalate de calcium est toujours le constituant majoritaire le plus fréquemment rencontré avec une fréquence de 69,2% (74,4% chez l'homme et 57,2% chez la femme) où la dominance était pour la whewellite (voir tableau n° 16). La carbapatite était le compostant majoritaire dans 10,3% des cas (17,1% chez la femme et 7,3% chez le sexe masculin), suivie par la struvite qui était majoritaire dans 7,7% des calculs étudiés. L'acide urique anhydre représente 6,8% des cas avec une fréquence plus élevée chez le sexe masculin.

Tableau n° 16: Composants majoritaires des calculs étudiés selon le sexe.

Composant majoritaire	Masculin n ^{bre} (%)	Féminin n ^{bre} (%)	TOTAL n ^{bre} (%)
Oxalate de calcium	61 (74,4%)	20 (57,2%)	81 (69,2%)
Whewellite	44 (53,7%)	17 (48,6%)	61 (52,1%)
Weddellite	17 (20,7%)	3 (8,6%)	20 (17,1%)
Carbapatite	6 (7,3%)	6 (17,1%)	12 (10,3%)
Acide urique anhydre	6 (7,3%)	2 (5,7%)	8 (6,8%)
Struvite	7 (8,5%)	2 (5,7%)	9 (7,7%)
Calcite	1 (1,2%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)
PACC	1 (1,2%)	0	1 (0,9%)
Cystine	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Protéines	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Palmitate de calcium	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Cholestérol	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)

Pour mieux apprécier la lithogénèse des calculs, l'analyse du noyau devient de plus en plus importante pour connaître l'histoire de sa formation. Le tableau n° 17 regroupe les composants majoritaires des noyaux des calculs étudiés. Les calculs nucléés majoritairement sur l'oxalate de calcium représentent 60,7% des cas (63,4% chez l'homme et 54,3% chez la femme) où la dominance était pour la whewellite qui est 4 fois plus fréquente que la weddellite. Pour la carbapatite, la fréquence est de 16,2% suivie par la struvite avec 8,5%. Les autres composants restent minoritaires avec des fréquences qui varient entre 0,9 et 1,7%.

Tableau n° 17: Composants majoritaires des noyaux des calculs étudiés selon le sexe.

Composant majoritaire	Masculin n ^{bre} (%)	Féminin n ^{bre} (%)	TOTAL n ^{bre} (%)
Oxalate de calcium	52 (63,4%)	19 (54,3%)	71 (60,7%)
Whewellite	41 (50%)	17 (48,6%)	58 (49,6%)
Weddellite	11 (13,4%)	2 (5,7%)	13 (11,1%)
Carbapatite	12 (14,6%)	7 (20%)	19 (16,2%)
Acide urique anhydre	6 (7,3%)	1 (2,9%)	7 (6%)
Struvite	8 (9,8%)	2 (5,7%)	10 (8,5%)
Urates acide d'ammonium	1 (1,2%)	0	1 (0,9%)
Calcite	1 (1,2%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)
PACC	2 (2,4%)	0	2 (1,7%)
Cystine	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Protéines	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Palmitate de calcium	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Cholestérol	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Urates acide de sodium	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)

Au total, la distribution des calculs selon la fréquence de composants lithiasique nous montre, selon le tableau n° 18, que la whewellite et la carbapatite étaient les composants les plus répandus dans les calculs analysés, avec la même fréquence dans (70,9%) (Avec une prédominance chez le sexe féminin pour les deux composants) contre 53,8% pour la weddellite (57,1% pour le sexe féminin et 52,4% pour le sexe masculin). Les protéines étaient identifiées dans 34,2% des calculs. Pour les composants signant l'infection, les fréquences étaient de 13,7% pour la struvite, 7,7% pour le PACC, 5,1% pour la whitlockite, 4,3% pour l'urate d'ammonium et 2,6% pour le palmitate de calcium. Quant à l'acide urique anhydre 8,5% en content. Il est le seule composant présent d'avantage dans les calculs du sexe masculin.

Tableau n° 18: Fréquences des composants lithiasiques des calculs étudiés selon sexe.

Composant lithiasique	Masculin n ^{bre} (%)	Féminin n ^{bre} (%)	TOTAL n ^{bre} (%)
Whewellite	58 (70,7%)	25 (71,4%)	83 (70,9%)
Weddellite	43 (52,4%)	20 (57,1%)	63 (53,8%)
Carbapatite	57 (69,5%)	26 (74,3%)	83 (70,9%)
Protéines	25 (30,5%)	15 (42,9%)	40 (34,2%)
Acide urique anhydre	8 (9,8%)	2 (5,7%)	10 (8,5%)
Struvite	11 (13,4%)	5 (14,3%)	16 (13,7%)
PACC	5 (6,1%)	4 (11,4%)	9 (7,7%)
Urates acide d'ammonium	2 (2,4%)	3 (8,6%)	5 (4,3%)
Calcite	1 (1,2%)	1 (2,9%)	2 (1,7%)
whitlockite	4 (4,9%)	2 (5,7%)	6 (5,1%)
Cystine	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Palmitate de calcium	1 (1,2%)	2 (5,7%)	3 (2,6%)
Urate acide de sodium	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Mucopolysaccharides	2 (2,4%)	1 (2,9%)	3 (2,6%)
Cholestérol	0	1 (2,9%)	1 (0,9%)

4.4.2. Selon l'âge

Les effectifs étant trop faibles. De ce fait l'influence de l'âge sur la composition des calculs n'est pas apparente, surtout pour la première tranche d'âge (Tableau n° 19). La prédominance était pour l'oxalate de calcium chez toutes les tranches d'âge surtout chez les lithiasiques agés entre 35 et 60 ans (70%). La carbapatite vient en deuxième position chez les sujets de moins de 60 ans. Chez ceux de plus de 60 ans, l'oxalate de calcium est suivi par l'acide urique anhydre avec 14,8%. La struvite était le composant majoritaire, chez les sujets agés entre 16 et 34 ans et ceux de 35 à 60 ans, avec des fréquences non négligeables : 11,8 et 10% respectivement.

Tableau n° 19: Composants majoritaires des calculs selon l'âge.

Tranches d'âge Composant majoritaire	≤15 n ^{bre} (%)	16-34 n ^{bre} (%)	35-60 n ^{bre} (%)	Plus de 60 n ^{bre} (%)
Oxalate de calcium	1 (50%)	10 (58,9%)	42 (70%)	18 (66,7%)
Whewellite	1 (50%)	8 (47,1%)	30 (50%)	14 (51,9%)
Weddellite	0	2 (11,8%)	12 (20%)	4 (14,8%)
Carbapatite	1 (50%)	3 (17,6%)	5 (8,3%)	2 (7,4%)
Acide urique anhydre	0	0	4 (6,7%)	4 (14,8%)
Struvite	0	2 (11,8%)	6 (10%)	1 (3,7%)
Calcite	0	0	2 (3,3%)	0
PACC	0	0	0	1 (3,7%)
Cystine	0	1 (5,9%)	0	0
Protéines	0	0	0	1 (3,7%)
Palmitate de calcium	0	1 (5,9%)	0	0
Cholestérol	0	0	1 (1,7%)	0

Les noyaux des calculs des lithiasiques sont formés majoritairement d'oxalate de calcium chez toutes les tranches d'âge avec des valeurs entre 50 et 63%. La fréquence de la carbapatite est plus importante chez les patients âgés entre 35 et 60 ans, tandis que pour l'acide urique anhydre, le pic a été enregistré chez les sujets les plus âgés avec (14,8%) (Tableau n° 20).

Tableau n° 20: Composants majoritaires des noyaux des calculs selon l'âge.

Tranches d'âge Composant majoritaire	≤15 n ^{bre} (%)	16-34 n ^{bre} (%)	35-60 n ^{bre} (%)	Plus 60 n ^{bre} (%)
Oxalate de calcium	1 (50%)	10 (58,9%)	37 (61,6%)	17 (63%)
Whewellite	1 (50%)	8 (47,1%)	29 (48,3%)	15 (55,6%)
Weddellite	0	2 (11,8%)	8 (13,3%)	2 (7,4%)
Carbapatite	0	2 (11,8%)	11 (18,3%)	1 (3,7%)
Acide urique anhydre	0	0	3 (5%)	4 (14,8%)
Struvite	0	2 (11,8%)	6 (10%)	2 (7,4%)
Urates acide d'ammonium	0	1 (5,9%)	0	0
Calcite	0	0	2 (3,3%)	0
PACC	1 (50%)	0	0	1 (3,7%)
Cystine	0	1 (5,9%)	0	0
Protéines	0	0	0	1 (3,7%)
Palmitate de calcium	0	1 (5,9%)	0	0
Cholestérol	0	0	1 (1,7%)	0
Urates acide de sodium	0	0	0	1 (3,7%)

D'après le tableau n°21, qui résume les fréquences des composants lithiasiques selon les tranches d'âge, on observe que chez les patients âgés entre 16 et 34 ans, la carbapatite est le composants le plus répandu dans les calculs analysés avec une fréquence de 70,6 % suivi par la weddellite avec 64,7%, la whewellite avec 58,8% et par les protéines et la struvite avec la même fréquence (29,4%). Chez les sujets de la troisième tranche d'âge (35-60 ans), on observe toujours une prédominance de la carbapatite qui était présente dans 73,3% des cas, suivie par la whewellite avec 66,7%, la weddellite avec 53,3%, les protéines avec 30% et la struvite avec 11,7%. Pour les lithiasiques âgés de plus de 60 ans, la whewellite était présente dans la majorité de calculs analysés avec une fréquence de 77,8% suivie par la carbapatite, la weddellite, les protéines et l'acide urique anhydre avec 55,6, 37, 29,6 et 18,5% respectivement.

Tableau n° 21: Fréquences des composants lithiasiques des calculs étudiés par tranches d'âge.

Tranches d'âge Composant lithiasique	≤15 n ^{bre} (%)	16-34 n ^{bre} (%)	35-60 n ^{bre} (%)	Plus 60 n ^{bre} (%)
Whewellite	1 (50%)	10 (58,8%)	40 (66,7%)	21 (77,8%)
Weddellite	2 (100%)	11 (64,7%)	32 (53,3%)	10 (37%)
Carbapatite	2 (100%)	12 (70,6%)	44 (73,3%)	15 (55,6%)
Protéines	0	5 (29,4%)	18 (30%)	8 (29,6%)
Acide urique anhydre	0	0	5 (8,3%)	5 (18,5%)
Struvite	0	5 (29,4%)	7 (11,7%)	3 (11,1%)
PACC	1 (50%)	1 (5,9%)	4 (6,7%)	3 (11,1%)
Urates acide d'ammonium	0	2 (11,8%)	2 (3,3%)	0
Calcite	0	0	2 (3,3%)	0
Whitlockite	0	1 (5,9%)	4 (6,7%)	1 (3,7%)
Cystine	0	1 (5,9%)	0	0
Palmitate de calcium	0	1 (5,9%)	0	2 (7,4%)
Urate acide de sodium	0	0	0	1 (3,7%)
Mucopolysaccharides	0	1 (5,9%)	2 (3,3%)	0
Cholestérol	0	0	1 (1,7%)	0

5. Discussion

La prédominance masculine de la lithiase urinaire est mentionnée pratiquement dans toutes les études du moins jusqu'à la dernière décennie, la proportion étant de 2 à 3 hommes pour une femme [Danuser *et al.*, 2002]. Globalement dans l'Ouest Algérien le rapport homme/femme est de 2,23 dans l'étude réalisée en 2006 par Djelloul *et al.*, de 2,22 dans l'étude réalisée par Harrache *et al.*, en 1997 et de 2,6 dans celle effectuée en 1999 par Kaid-Omar *et al.* Dans notre série, le rapport H/F trouvé était égal à 2,34, ce qui reste très proche de ces résultats. Cependant, si l'on considère l'âge des patients, on note que la tranche d'âge la plus affectée est celle entre 35 et 60 ans avec une fréquence de 56,6%.

La lithiase urinaire du haut appareil est devenue largement dominante dans les pays développés et même dans les pays en développement [Daudon *et al.*, 2008]. Nos résultats ne font pas d'exception. L'étude de la localisation anatomique des calculs a montré une prédominance du haut appareil urinaire avec un taux de 81,6%. 32,9 % des calculs étaient localisés dans le rein gauche contre 16,5 % seulement dans le rein droit. Cette localisation préférentielle au niveau du rein gauche a été aussi observée par Djelloul *et al.*, en 2006, par Daudon *et al.*, en 1995.

Il existe plusieurs variétés chimiques de calculs rénaux, qui révèlent des mécanismes différents. Le calcul est un élément clef du diagnostic étiologique de toute pathologie lithiasique, non seulement parce qu'il témoigne des facteurs de sursaturation urinaire qui ont conduit peu à peu à sa formation, mais aussi parce qu'il est le témoin d'anomalies de composition des urines qui peuvent avoir été transitoires et ont disparu au moment de la découverte de la lithiase. De plus, en cas de lithogénèse très particulière (médicaments, composés génétiques rares ou composés métaboliques révélateurs d'une conjonction de facteurs lithogènes inhabituelle), le calcul, par sa nature spécifique, oriente immédiatement le diagnostic étiologique [Daudon *et al.*, 2012].

Concernant la composition des calculs analysés, on note que le constituant principal est l'oxalate de calcium qui était majoritaire dans 69,2% des calculs. Dans l'Ouest Algérien, le composant principal des calculs est l'oxalate de calcium dans 61,2% des cas [Harrache *et al.*, 1997]. Un taux de 66% a été trouvé par Daudon *et al.* en 1995. L'étude des grandes séries de calculs analysés dans divers pays industrialisés, montre que l'oxalate de calcium était présent dans 73% sur 14165 calculs étudiés à Zurich [Ljunghall, Felstrom et Johansson, 1988] et 79% des 2724 calculs analysés au Japon [Koide *et al.*, 1986].

L'acide urique anhydre était le composant majoritaire de 6,8% des calculs analysés. Il était présent dans 8,5% des cas avec une prédominance chez le sexe masculin et chez les sujets de plus de 60 ans. Il est vraisemblable que ces calculs soient favorisés par des modifications métaboliques liées au vieillissement et/ou à un syndrome de résistance à l'insuline, entraînant un défaut d'ammoniogenèse rénale et une baisse du pH urinaire [Abate *et al.*, 2004]. Un autre facteur favorisant la formation des calculs dans ce contexte métabolique est la stase urinaire induite par une hypertrophie de la prostate [Daudon *et al.*, 2003].

Malgré que certains constituants comme la carbapatite, les protéines, la struvite, le PACC, la whitlochite, l'urate d'ammonium et le palmitate de calcium, n'étaient les composants majoritaires les plus dominants, on note qu'ils étaient présents dans une grande partie de calculs analysés avec, parfois, des fréquences élevés surtout celles de 70,9 et 34,2% pour la carbapatite et les protéines, ce qui atteste que les infections des voies urinaires sont plus fréquemment impliquées dans le développement de ces calculs.

Chapitre 2 : Etude paramétrique de la lithiase urinaire

Partie 2

Etude des corrélations : cristallurie-infection urinaire et cristallurie-hématurie

1. Introduction

L'étude de la cristallurie spontanée ne peut se faire, pour être cliniquement significative, que sur des urines fraîchement émises : premières urines du réveil, particulièrement intéressantes chez les patients lithiasiques parce qu'elles sont souvent les plus concentrées, ou urines fraîches émises à jeun au laboratoire. Dans tous les cas, il est important que l'urine soit recueillie directement dans le flacon qui sera analysé pour éviter la perte de cristaux par transvasement et que l'analyse soit réalisée dans le minimum de temps [Daudon, Jungers et Lacour, 2004].

En effet, en raison de la sursaturation des urines qui favorise leur cristallisation *in vitro*, l'examen doit être pratiqué le plus rapidement possible, sachant que la nature et les caractéristiques de la cristallurie ne sont pas uniquement le reflet du déséquilibre promoteurs-inhibiteurs au niveau rénal, mais également le reflet de ce déséquilibre au niveau vésical, compte tenu du temps de séjour plus ou moins prolongé des urines dans la vessie [Daudon *et al.*, 2004].

Dans l'idéal, les urines devraient être gardées à 37 °C jusqu'à l'analyse [Robertson, 1969]. En pratique, la conservation à température ambiante, plus aisée pour les patients comme pour les laboratoires, n'altère pas significativement les résultats si le prélèvement n'est pas conservé durablement au-dessous de 20 °C et si l'examen est réalisé dans les deux heures [Elliot et Rabinowitz, 1980]. En revanche, sauf cas particuliers, une cristallurie n'a pas d'intérêt clinique lorsqu'elle est observée sur une urine conservée à + 4 °C, car la conservation des urines au froid augmente considérablement la fréquence, le nombre et la taille des cristaux aussi bien chez les patients lithiasiques que chez les témoins.

En pratique clinique courante, la cristallurie observée sur des urines conservées à température ambiante pendant moins de 2 heures est un excellent marqueur du risque potentiel de lithogénèse et de récurrence lithiasique [Daudon, Cohen-Solal et Jungers 2001].

De nombreuses techniques d'analyse ont été publiées, reposant parfois sur l'utilisation d'équipements inaccessibles en pratique clinique courante, comme le microscope électronique à balayage [Werness, Bergert et Smith, 1981] ou les compteurs de particules [Robertson, 1969].

Divers protocoles ont été appliqués à l'étude des cristalluries reposant sur la filtration des urines [Robertson, 1969; Werness *et al.*, 1981 ; Fan et Chandhoke, 1999], leur évaporation [Hallson et Rose, 1978] ou leur centrifugation [Fan et Chandhoke, 1999 ; Bader *et al.*, 1994]. Dans le cadre de la recherche clinique, ces différentes techniques ont apporté des informations très utiles sur la compréhension des phénomènes impliqués dans la formation des cristaux et des calculs et sur les caractéristiques physicochimiques des cristaux, ainsi que sur les différences entre sujets normaux et lithiasiques. Cependant, nombre de ces protocoles et méthodes sont inapplicables à la pratique clinique en raison du coût des équipements nécessaires ou de la complexité des procédures.

En routine, l'examen en microscopie optique, à condition que le microscope soit équipé de la polarisation, est la technique la plus aisée et la plus informative. Elle est utilisable par tous les laboratoires qui pratiquent en routine l'examen microscopique des urines [Bader *et al.*, 1994].

Le rôle cristallogène de certains micro-organismes est aujourd'hui bien connu [Grihith et Osborne, 1987 ; Tuma et Hess, 2001]. La responsabilité des germes uréasiques dans le développement de la majorité des calculs de struvite n'est plus contestée par personne [Brisset *et al.*, 1975]. Il faut savoir que d'autres micro-organismes, dépourvus d'uréase, peuvent aussi être impliqués dans la lithogénèse dans la mesure où ils sont générateurs de cristallurie.

Par exemple, Cohen *et al.* ont étudié le comportement d'urinesensemencées par des colibacilles et incubées à 37° pendant plusieurs jours. Ils ont conclu qu'*Escherichia coli* favorise la précipitation de phosphate de calcium [Cohen *et al.* 1982]. Hedelin *et al.* ont aussi étudié l'influence du colibacille sur la précipitation des phosphates dans l'urine in vitro et ils n'ont pas pu démontrer d'accroissement de la précipitation phosphatique par rapport à des urines stériles. Par contre, dans cette étude, les auteurs ont observé que l'incubation préalable des urines avec *E.coli* augmentait la précipitation phospho-ammoniacomagnésienne lorsque l'on introduisait secondairement de l'uréase dans le milieu réactionnel [Hedelin *et al.*, 1989]. In vivo, le rôle lithogène d'*E. coli* paraît indirect, davantage lié à la capacité du germe à endommager l'urothélium qu'à un rôle cristallogène propre.

2. L'infection urinaire (IU)

L'urine normale est stérile. Les premiers centimètres cubes d'urines émises sont parfois contaminés par la flore saprophyte de l'urètre et éventuellement du vagin. L'infection urinaire se définit comme la: présence dans les urines d'un germe à une concentration supérieure à 10^5 /ml [Legrain *et al.*, 1981].

2.1. Les germes responsables des infections urinaires

Les micro-organismes retrouvés le plus fréquemment chez les patients présentant une infection urinaire sont décrits comme uropathogènes. Ceci inclut :

2.1.1. Les bacilles à Gram négatif

2.1.1.1. Les Entérobactéries

Ce sont des bacilles à gram négatif qui sont soit mobiles avec une ciliature péritriche, soit immobiles non sporulés, aérobies et anaérobies facultatifs. Ils se cultivent sur des milieux ordinaires à base d'extraits de viande, la température optimale de croissance est généralement 35 à 37°C. Ils fermentent le glucose avec ou sans production de gaz, possèdent une nitrate-réductase (réduction des nitrates en nitrites). A l'exception d'*Erwinia*, et de très rares mutants, leurs cultures donnent toujours une réaction négative des oxydases. Les Entérobactéries, à l'exception de *Shigella dysenteriae* du sérotype 1, possèdent une catalase. Elles poussent sur milieux complexes à base d'extrait de viande cependant les colonies peuvent présenter des aspects différents. Les colonies (*Escherichia coli*, *Enterobacter*) sont rondes, lisses à bords irréguliers ont un diamètre de 2 à 3mm après 18 heures d'incubation à 37°C. Les colonies entièrement muqueuses sont particulièrement fréquentes chez les cultures de *Klebsiella*, avec une tendance à la confluence. Les cultures de *Proteus vulgaris* et de *Proteus mirabilis* peuvent envahir la surface des milieux gélosés. C'est sur l'étude des caractères biochimiques que repose en pratique le diagnostic de genre et d'espèce [Hansen, 1991; Le Minor *et al.*, 1989 ; Montegre et Bouton, 1993 ; Pinon, Colloc et Parvery, 1987 ; Valeri *et al.*, 1998].

2.1.1.2. *Pseudomonas*

Ce sont des bacilles mobiles, aérobies, stricts, ne fermentent pas le glucose ce qui les différencie des Entérobactéries, possédant une oxydase. La bactérie la plus fréquemment isolée en milieu hospitalier est *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique. C'est un germe opportuniste. Il donne des colonies légèrement bleutées, plates à surface irrégulière de 2 à 4mm de diamètre ; il possède des antigènes O et H [Hansen, 1991; Le Minor *et al.*, 1989 ; Montegre et Bouton, 1993 ; Pinon, Colloc et Parvery, 1987 ; Valeri *et al.*, 1998].

2.1.2. Les cocci à gram positif

2.1.2.1. Staphylocoques

Ce sont des cocci à gram positif qui se présentent en petits amas, en diplocoque, en tétrade ou en très courtes chaînettes de 0,8 à 1 micromètre, immobiles, non sporulés, aéro anaérobies facultatifs, poussent facilement sur milieu ordinaire. La température optimale de croissance est de 37°C. Possédant une catalase, ils sont les commensaux de la peau et des muqueuses. [Montegre et Bouton, 1993 ; Fleurette, 1989 ; Mounier et Denis, 1987].

Les Staphylocoques se divisent en deux groupes:

- Les Staphylocoques à coagulase négative qui sont *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, etc...
- *Staphylococcus aureus* responsable le plus souvent d'infections hospitalières.

2.1.2.2. Streptocoques

Ce sont des cocci à gram positif, ovoïdes, groupés en chaînettes, immobiles non sporulés, aérobies anaérobies facultatifs, ne possédant pas de catalase, ne réduisent pas les nitrates, possèdent une capsule, ont un antigène spécifique de groupe appelé antigène C ou polyside C. Certains streptocoques ne possèdent pas de polyside C et sont non groupables. Les streptocoques préfèrent les milieux enrichis pour leur culture. Dans les infections urinaires, on peut rencontrer : le Streptocoque bêta hémolytique du groupe B, les Streptocoques D et les Streptocoques non groupable [Montegre et Bouton, 1993 ; Fleurette, 1989 ; Mounier et Denis, 1987].

3. L'hématurie

3.1. Rappel

L'hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur d'une maladie urologique ou rénale.

3.1.1. Les hématuries d'origine urologique

Les causes les plus fréquentes sont :

- les tumeurs rénales ou vésicales, l'adénome ou l'adénocarcinome prostatique donne exceptionnellement une hématurie.
- la polykystose rénale.
- les lithiases urinaires.
- les infections urinaires.
- l'infarctus rénal.
- le traumatisme rénal ou urinaire.

3.1.2. Les hématuries d'origine néphrologique

Les hématies urinaires sont déformées avec des cylindres hématiques. Une protéinurie ainsi qu'une HTA ou une insuffisance rénale peuvent être associées.

Les causes les plus fréquentes sont :

✓ les maladies glomérulaires :

Maladie de Berger, syndrome d'Alport, syndrome néphritique aigu, syndrome néphrotique impur, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

✓ polykystose rénale.

Le seuil pathologique communément retenu est de 10 hématies/mm³, soit de 10000/mL. Une concentration en hémoglobine de l'ordre de 150 à 620 µg/L correspond à peu près à 5 à 20 globules rouges intacts par microlitre [Jourde-Chiche et Fakhouri, 2006]. On trouve très souvent du sang dans les urines des femmes en période de menstruation.

4. Matériels et méthodes

4.1. Patients et prélèvements

617 premières urines du matin provenant de 306 malades (soit 2,02 prélèvements par patient) dont 59 lithiasique avec 2,46 prélèvements par patient (35 hommes et 24 femmes soit un rapport H/F de 1,46) et 247 malades(1,91 prélèvements / malade) qui avaient d'autres problèmes dans l'appareil urinaire (89 hommes et 158 femmes),ont été collectées au niveau des laboratoires d'analyses des hôpitaux de Ain Tadesse (wilaya de Mostaganem), de Mazouna (wilaya de Relizane) et au niveau des cabinets médicaux des uro-néphrologues de la wilaya de Mostaganem dans le but d'étudier la cristallurie et de chercher une relation entre la présence des cristaux et différents paramètres (âge, sexe, infection urinaire, hématurie).

Parallèlement, 202 prélèvements dont 58 hommes et 144 femmes provenant de 100 sujets sains dont 25 hommes et 75 femmes ont été analysés afin de comparer les résultats obtenus à ceux des malades.

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) a été utilisé pour l'étude de l'infection urinaire.

4.2. Mode opératoire

4.2.1. Bandelette urinaire

À réception, L'urine est homogénéisée par retournement, le pH et l'hématurie sont déterminés à l'aide d'une bandelette urinaire. Les bandelettes utilisées dans cette étude étaient de type : Bandelettes d'analyses urinaires multiparamètres Medi-Test Combi 10®SGL. La bandelette urinaire permet de détecter précocement la majorité des maladies rénales et des voies urinaires. Elle n'est pas un outil de diagnostic mais remplit parfaitement les critères d'un test de dépistage [Izzedine, 2003]. Elle est sensible et de coût relativement modeste.

4.2.2. Examen microscopique

Un prélèvement est immédiatement effectué à l'aide d'une pipette Pasteur plongée au fond du récipient et déposé sur une cellule de Malassez pour l'examen en microscopie optique à polarisation Zeiss.

L'étude des cristaux comporte une recherche et une identification de toutes les espèces cristallines présentes ; une numération et une détermination des tailles moyenne et maximale

des cristaux par espèce (pour les granulations, une estimation semi quantitative est suffisante) ; enfin, une numération séparée des agrégats (définis comme l'association d'au moins trois cristaux), ainsi qu'une détermination de leurs tailles moyenne et maximale. La numération des agrégats est sans objet pour les espèces qui précipitent sous forme de granulations. En revanche, elle est très importante pour les espèces qui peuvent donner lieu à une estimation du volume cristallin global utilisé dans certaines indications cliniques.

La recherche des cristaux se fait généralement au grossissement x 20 tandis que le dénombrement des cristaux ainsi que l'évaluation des tailles moyenne et maximale sont réalisées au grossissement x 40. La polarisation est indispensable pour caractériser certaines espèces ou les différencier en cas de confusion avec d'autres cristaux de morphologie comparable. Lorsque les cristaux sont peu nombreux, il est nécessaire de les rechercher en balayant toute la lame (et pas seulement le quadrillage). La recherche du cristal et de l'agrégat de plus grande dimension nécessite aussi d'examiner toute la lame. Le volume d'urine contenu dans les cellules de Malassez standard est d'environ 10 mm^3 . On conclut que la cristallurie est négative lorsqu'aucun cristal n'est détecté sur l'ensemble de la lame. En plus des cristaux, le nombre des leucocytes et des hématies a été exprimé $/\text{mm}^3$.

Une cristallurie est considérée comme positive lorsque l'analyse identifie au moins 1 cristal dans la lame, soit $0,1 \text{ cristal}/\text{mm}^3$. Lorsque l'urine contient au moins $10 \text{ cristaux}/\text{mm}^3$ et que le transfert de l'urine sur la cellule de Malassez a été correct, on doit retrouver au moins 1 cristal dans le quadrillage central. Bien entendu, les cellules doubles ont un volume moindre et sont donc un peu moins sensibles.

4.2.3. Mise en culture et identification des germes

Dans le cas d'une infection urinaire, confirmée par la bandelette urinaire (présence de nitrite, leucocytes, hématies, protéines), deux types de milieux ont été utilisés pour l'isolement des bactéries:

- **Les milieux non sélectifs:** qui permettent la culture des germes non exigeants tels que la *gélose nutritive* et la *gélose au sang*.
- **Les milieux sélectifs:** pour inhiber la culture des Gram+ tels que la *Gélose Hektoen* qui est un milieu riche et un excellent inhibiteur grâce à sa forte teneur en selles biliaires, la *gélose BGA* et la *gélose endo*, comme on a utilisé la *gélose chapmen* qui est un milieu sélectif pour les Gram+.

Les boîtesensemencées ont été placées dans l'étuve à 37°C. L'identification des germes a été réalisée après 18 à 24 h d'incubation.

Le nombre limité d'espèces microbiennes impliquées simplifie le choix de la technique qui découle de la morphologie des colonies complétée par la coloration de Gram, la coloration au bleu de méthylène, la recherche de l'oxydase, du catalase et des différents tests biochimiques. Les galeries utilisées sont de types API 20E et API 20 NE.

5. Résultats

5.1. Etude générale de la cristallurie

5.1.1. Cristallurie positive à l'examen direct

L'étude de la cristallurie peut apporter d'emblée la solution du problème lorsqu'elle met en évidence la présence de certains cristaux spécifiques tels que les cristaux de cystine, de 2,8- dihydroxyadenine, de xantine, d'acide urique anhydre ou dihydraté ou de struvite. De ce fait, il est très important de connaître la cristallurie, qui est un examen très intéressant pour autant qu'on connaisse le domaine d'application et les limites de signification. Deux types de cristallurie peuvent être envisagés : la cristallurie positive et négative. La cristallurie positive est un témoin des facteurs de risques lithogènes plus ou moins affirmés par la présence de cristaux inducteurs tels que l'oxalate de calcium et les phosphates et la cystine [Daudon, 1987].

Nos résultats montre que la fréquence globale de la cristallurie positive chez les lithiasiques était 72,41% contre 18,32% chez les témoins comme le montre le tableau n° 22. La troisième catégorie qu'on a étudiée et qui regroupe les malades souffrant des coliques néphrétiques et d'autres problèmes dans l'appareil urinaire ou d'une infection mais sans lithiase (SL) avaient une fréquence de cristallurie de 28,81%. Cette fréquence qui est supérieure à celle observée chez les témoins reste de loin inférieur à celle retrouvée chez les lithiasiques.

Tableau n° 22: Fréquences de cristalluries positive et négative chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.

Cristallurie	Lithiasiques (%)	Malades SL (%)	Témoins (%)
Positive	105 (72,41%)	136 (28,81%)	37 (18,32%)
Négative	40 (27,59%)	336 (71,19%)	165 (81,68%)
TOTAL	145	472	202

5.1.2. Fréquences des espèces cristallines présentes

Divers espèces cristallines peuvent être distinguées dans les urines présentant une cristallurie positive. Les morphologies les plus fréquentes des espèces cristallines individualisées sont : la whewellite, la weddellite, l'acide urique dihydraté, l'acide urique anhydre, les urates amorphes complexes, la struvite, la brushite et le phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC).

Dans notre étude, la comparaison de la nature des espèces chimiques et cristallines présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins nous a permis de retirer les résultats résumés dans le tableau n° 23. Ces résultats montrent que l'oxalate de calcium dominait chez les trois groupes, mais avec une différence de fréquence qui est clairement plus élevée chez les malades lithiasiques (59,31%) par rapport aux malades SL et aux témoins, avec les taux 17,16 et 12,87% respectivement. Chez ces deux derniers, l'oxalate de calcium dihydraté (weddellite ou C2) est plus observé que l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite ou C1). L'inverse est observé dans le cas des lithiasique où la whewellite est présente dans 40% des cas, contre 33,1% pour la weddellite. Les phosphates étaient présents dans 16,55% chez les lithiasiques, 7,41% chez les malades SL et dans seulement 0,99 % des cas chez les témoins, ce qui donne signe que les urines des lithiasiques et des malades SL sont plus phosphatées que celles des sujets normaux. Quant aux acides uriques, ils étaient présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins avec les fréquences: 8,28%, 6,99% et 5,44% respectivement.

Tableau n° 23 : Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.

Cristaux présents	Lithiasiques n ^{bre} (%)	Malades SL n ^{bre} (%)	Témoins n ^{bre} (%)
Oxalates	86 (59,31%)	81 (17,16%)	26 (12,87%)
C1	58 (40%)	36 (7,63%)	9 (4,46%)
C2	48 (33,10%)	62 (13,14%)	24 (11,88%)
Phosphates	24 (16,55%)	35 (7,41%)	02 (0,99%)
Struvite	8 (5,52%)	16 (3,39%)	-
Brushite	12 (8,28%)	08 (1,69%)	-
PACC	16 (11,03%)	23 (4,87%)	2 (0,99%)
Acides uriques et urates	12 (8,28%)	33 (6,99%)	11 (5,44%)
AUD	9 (6,21%)	9 (1,91%)	2 (0,99%)
UAC	6 (4,14%)	27 (5,72%)	10 (4,95%)
AUA	-	1 (0,21%)	-
Nombre total d'urines	145	472	202

Parmi les cristalluries observées chez les lithiasiques, 63/105 (soit 60%) contenaient des cristaux purs, où la whewellite était le composant le plus répandu avec une fréquence de 47,62%. Chez les malades SL la fréquence des cristaux purs est plus élevée (98/136 soit 72,06%) où la weddellite était l'élément le plus rencontré avec une fréquence de 42,86%, suivie par les urates amorphes complexes (UAC) avec 20,41%. La fréquence des cristaux purs augmente d'avantage chez les témoins pour atteindre 75,68% (28/37), où la weddellite était présente pure dans 46,43% des cristallurie, suivie par les urates amorphes complexes avec 32,14% (voir tableau n° 24).

Le reste des cristalluries observées et qui représente 42/105 (soit 40%) chez les lithiasiques, 38/136 (27,94%) chez les malades SL et 9/37 (soit 24,32%) chez les témoins comportait un mélange d'au moins deux espèces cristallines. Les associations les plus rencontrées étaient entre la weddellite et la whewellite chez les trois groupes étudiés avec une prédominance chez les lithiasiques, suivies par les associations entre les oxalates et les phosphates chez les lithiasiques et les malades SL, et entre les oxalates et les acides uriques chez les témoins (Tableau n° 24).

Tableau n° 24: Fréquences des cristalluries pure et mixte chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins à l'examen direct.

Cristaux purs et mixtes	Lithiasiques		Malades SL		Témoins	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Cristaux purs	63	60	98	72,06	28	75,68
C1	30	47,62	15	15,31	4	14,29
C2	20	31,75	42	42,86	13	46,43
Struvite	-	-	3	3,06	-	-
Brushite	4	6,35	3	3,06	-	-
PACC	3	4,76	8	8,16	1	3,57
AUD	5	7,93	6	6,12	1	3,57
UAC	1	1,58	20	20,41	9	32,14
AUA	-	-	1	1,02	-	-
Cristaux mixtes	42	40	38	27,94	9	24,32
C2+UAC	3	7,14	2	5,26	-	-
C1+C2	18	42,86	9	23,69	6	66,67
C1+C2+UAC	-	-	3	7,90	1	11,11
C2+PACC	-	-	2	5,26	1	11,11
C2+AUD+UAC	1	2,38	-	-	-	-
C2+AUD	1	2,38	2	5,26	1	11,11
C1+C2+AUD	1	2,38	-	-	-	-
Br+C1+PACC	1	2,38	-	-	-	-
C1+St+PACC	2	4,76	1	2,63	-	-
C2+St	1	2,38	2	5,26	-	-
C2+Br+PACC	3	7,15	1	2,63	-	-
St+Br+PACC	1	2,38	2	5,26	-	-
Br+PACC	2	4,76	1	2,63	-	-
C1+PACC	3	7,15	3	7,90	-	-
St+Br	1	2,38	-	-	-	-
C1+St	2	4,76	3	7,90	-	-
AUD+UAC	1	2,38	2	5,26	-	-
St+PACC	1	2,38	5	13,16	-	-
TOTAL (Cr+)	105		136		37	

5.1.3. Influence du sexe

Notre étude a révélé un rapport H/F de 1,46 chez les lithiasiques. La proportion étant de 2 femmes contre un homme pour les autres malades et de 3 femmes contre un homme chez les témoins.

D'un autre côté, on voulait savoir si cette prédominance masculine marquée pour la formation des calculs touche aussi la cristallurie chez les lithiasiques, en les comparant avec les autres malades et aux sujets sains.

Les résultats obtenus montrent que la cristallurie est plus fréquente chez les lithiasiques du sexe masculin (44 /51 soit 86,28%) contre 64,89% chez les femmes (61/94). Cette dominance masculine a été observée aussi chez les témoins, mais avec des fréquences largement plus basse que celles constatées chez les lithiasiques avec une fréquence de cristallurie de 24,14% chez l'homme (14/58) et 15,97% (23/144) chez la femme. Chez le deuxième groupe de malades, il n'y avait pas une grande différence de cristallurie chez les deux sexes (26,83% chez le sexe masculin (44/164) et 29,87% chez le sexe féminin (92/308)) (Figure n°19).

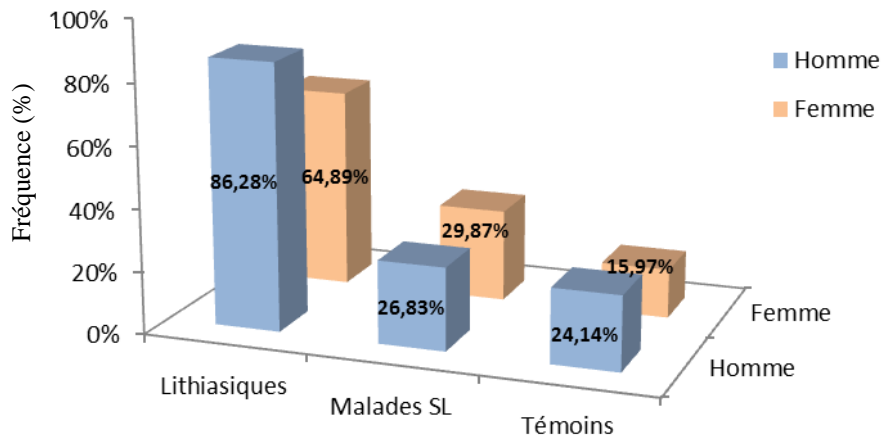


Figure n° 19: Fréquences de cristallurie positive chez les lithiasiques, des malades SL et des témoins selon le sexe à l'examen direct.

Le tableau n° 25 montre que chez les lithiasiques, les oxalates et les phosphates étaient présents en priorité chez l'homme, tandis que les acides uriques se formaient d'avantage chez la femme. Les oxalates apparaissaient chez l'homme avec une fréquence presque deux fois plus supérieure que celle observée chez la femme (82,35 contre 46,81%), partagée entre la whewellite et la weddellite.

Chez les malades sans lithiase, on a toujours constaté que les oxalates étaient plus présents chez l'homme avec 20,73%, contre 15,26% chez la femme, et que l'acide urique était plus fréquent chez les femmes (8,44%) par rapport aux hommes (4,27%), tandis qu'on n'a pas remarqué une grande différence entre les deux sexes concernant la présence des cristaux de phosphates.

Quant aux témoins, les fréquences étaient plus basses chez les deux sexes par rapport aux lithiasiques et aux malades SL. On note aussi l'absence totale de la struvite et la brushite dans les urines des sujets sains.

Tableau n° 25 : Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe à l'examen direct.

Cristaux présents	Lithiasiques n ^{bre} (%)		Malades SL n ^{bre} (%)		Témoins n ^{bre} (%)	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Oxalates	42 (82,35%)	44 (46,81%)	34 (20,73%)	47 (15,26%)	9 (15,52%)	17 (11,81%)
C1	24 (47,06%)	34 (36,17%)	14 (8,54%)	22 (7,14%)	1 (1,73%)	8 (5,56%)
C2	21 (41,18%)	27 (28,72%)	20 (12,19%)	42 (13,64%)	8 (13,79%)	16 (11,11%)
Phosphates	11 (21,57%)	13 (13,83%)	12 (7,32%)	23 (7,47%)	1 (1,73%)	1 (0,69%)
Struvite	6 (11,77%)	2 (2,13%)	5 (3,05%)	11 (3,57%)	-	-
Brushite	6 (11,77%)	6 (6,38%)	2 (1,22%)	6 (1,95%)	-	-
PACC	9 (17,64%)	7 (7,45%)	8 (4,88%)	15 (4,87%)	1 (1,73%)	1 (0,69%)
Acides uriques et urates	3 (5,88%)	9 (9,57%)	7 (4,27%)	26 (8,44%)	4 (6,9%)	7 (4,86%)
AUD	1 (1,96%)	8 (8,51%)	3 (1,83%)	6 (1,95%)	-	2 (1,39%)
UAC	3 (5,88%)	3 (3,19%)	5 (3,05%)	22 (7,14%)	4 (6,9%)	5 (3,47%)
AUA	-	-	-	1 (0,33%)	-	-
Nombre total d'urines	51	94	164	308	58	144

La répartition des cristaux purs et mixtes selon le sexe est exprimée dans le tableau n° 26. Chez les lithiasiques et les malades sans lithiase, on n'a pas remarqué une grande différence entre les deux sexes au niveau des fréquences des cristalluries purs et mixtes mais par contre on a observé une différence dans la nature des cristaux où les femmes ont présenté une plus grande diversité cristalline. On note que les lithiasiques avaient une fréquence plus élevée de cristaux mixtes par rapport aux autres groupes.

Tableau n° 26 : Fréquences des cristalluries pure et mixtes chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe à l'examen direct.

Cristaux purs et mixtes	Lithiasiques				Malades SL				Témoins			
	Masculin		Féminin		Masculin		Féminin		Masculin		Féminin	
	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%
Cristaux purs	26	59,09	37	60,66	33	75	65	70,65	13	92,86	15	65,22
C1	14	53,85	16	43,25	8	24,24	7	10,77	2	15,39	2	13,33
C2	11	42,31	9	24,32	16	48,49	26	40	6	46,15	7	46,67
Struvite	-	-	-	-	-	-	3	4,61	-	-	-	-
Brushite	-	-	4	10,81	-	-	3	4,61	-	-	-	-
PACC	-	-	3	8,11	2	6,06	6	9,23	-	-	1	6,67
AUD	-	-	5	13,51	2	6,06	4	6,16	-	-	1	6,67
UAC	1	3,84	-	-	5	15,15	15	23,08	5	38,46	4	26,66
AUA	-	-	-	-	-	-	1	1,54	-	-	-	-
Cristaux mixtes	18	40,91	24	39,34	11	25	27	29,35	1	7,14	8	34,78
C2+UAC	1	5,56	2	8,33	-	-	2	7,42	-	-	-	-
C1+C2	4	22,22	14	58,32	1	9,09	8	29,63	-	-	6	75
C1+C2+UAC	-	-	-	-	-	-	3	11,11	-	-	1	12,5
C2+PACC	-	-	-	-	1	9,09	1	3,7	1	100	-	-
C2+AUD+UAC	1	5,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C2+AUD	-	-	1	4,17	1	9,09	1	3,7	-	-	1	12,5
C1+C2+AUD	-	-	1	4,17	-	-	-	-	-	-	-	-
Br+C1+PACC	1	5,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C1+St+PACC	2	11,11	-	-	1	9,09	-	-	-	-	-	-
C2+St	1	5,56	-	-	1	9,09	1	3,7	-	-	-	-
C2+Br+PACC	3	16,67	-	-	1	9,09	-	-	-	-	-	-
St+Br+PACC	1	5,55	-	-	1	9,1	1	3,7	-	-	-	-
Br+PACC	1	5,55	1	4,17	-	-	1	3,7	-	-	-	-
C1+PACC	1	5,55	2	8,33	2	18,18	1	3,7	-	-	-	-
St+Br	-	-	1	4,17	-	-	-	-	-	-	-	-
C1+St	2	11,11	-	-	2	18,18	1	3,7	-	-	-	-
AUD+UAC	-	-	1	4,17	-	-	2	7,42	-	-	-	-
St+PACC	-	-	1	4,17	-	-	5	18,52	-	-	-	-
Total (Cr+)	44		61		44		92		14		23	

5.1.4. Influence de l'âge

Les résultats que nous avons trouvé montrent des différences importantes dans la fréquence de cristallurie positive observées en fonction de l'âge des patients et des témoins. La Figure n° 20 montre chez les lithiasiques de la première tranche d'âge un pic qui atteint 100%, suivi par la troisième tranche avec 78,85%. Chez les malades SL et les témoins le pic le plus élevé atteint dans la deuxième tranche d'âge les fréquences : 35 et 21,98% respectivement.

La fréquence de cristallurie positive observée chez la dernière tranche d'âge (plus de 60 ans) était toujours la moins importante par rapport aux autres tranches d'âge avec les valeurs de 7,41% chez témoins, de 19,33% les malades SL et de 53,33% chez les lithiasiques.

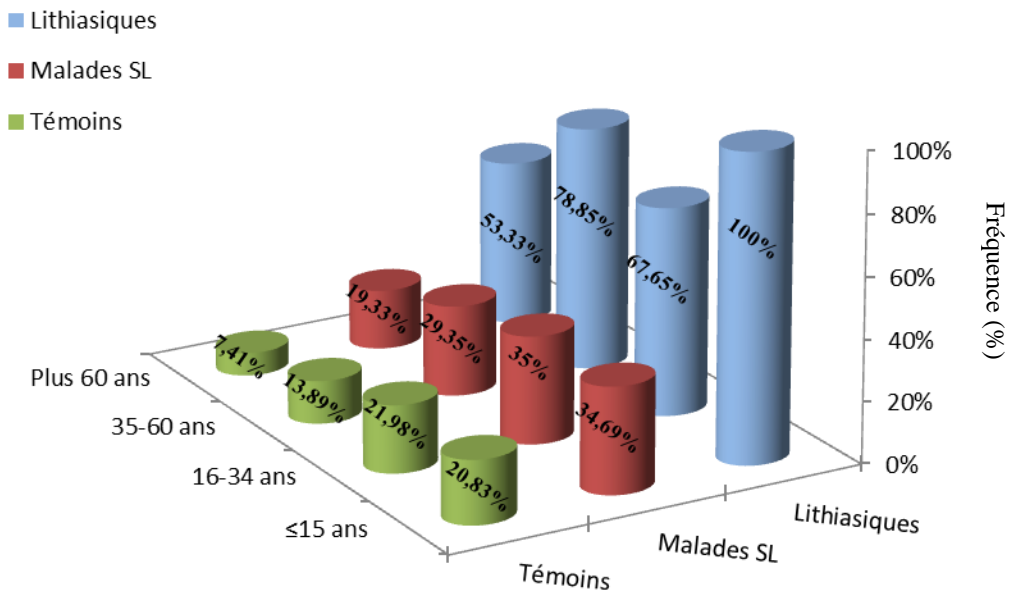


Figure n° 20: Fréquences de cristallurie positive selon l'âge des lithiasiques, des malades SL et des témoins à l'examen direct.

La prépondérance des espèces cristallines varie selon l'âge. En effet, les oxalates de calcium étaient présents dans les urines des lithiasiques avec un taux de 80%, les phosphates avec 40% et ceci pour la première tranche d'âge (≤ 15), tandis que les acides uriques étaient présents avec une fréquence de 20% chez ce même groupe étudié (lithiasiques) mais ceci pour les plus âgés. En ce qui concerne le groupe de malades sans lithiase, on a constaté que la cristallurie oxalocalcique est majoritaire chez toutes les tranches d'âge avec une fréquence qui varie entre 10,08 et 24,17% dont on trouve que le taux de l'oxalate de calcium dihydraté atteint un pic de 18,34% chez la deuxième tranche d'âge suivie par l'oxalate de calcium monohydraté avec 13,33%. La fréquence de cristaux des phosphates et des acides uriques atteint une même valeur (16,33%) pour la première tranche d'âge par rapport aux autres tranches où le taux ne dépasse pas les 9,78% pour les phosphates et les 6,66% pour les acides uriques (Tableau n° 27).

Tableau n° 27: Fréquences des différents cristaux présents chez les lithiasiques et les malades SL selon l'âge à l'examen direct.

Cristaux présents	Lithiasiques n ^{bre} (%)				Malades SL n ^{bre} (%)			
	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60
Oxalates	8 (80%)	38 (55,88%)	35 (67,31%)	5 (33,33%)	10 (20,41%)	29 (24,17%)	30 (16,3%)	12 (10,08%)
C1	5 (50%)	27 (39,71%)	22 (42,31%)	4 (26,67%)	5 (10,2%)	16 (13,33%)	11 (5,98%)	4 (1,68%)
C2	5 (50%)	21 (30,88%)	19 (36,54%)	4 (26,67%)	6 (12,25%)	22 (18,34%)	22 (11,96%)	12 (10,08%)
Phosphates	4 (40%)	10 (14,71%)	10 (19,23%)	-	8 (16,33%)	7 (5,83%)	18 (9,78%)	2 (1,68%)
Struvite	3 (30%)	1 (1,47%)	4 (7,69%)	-	5 (10,21%)	3 (2,5%)	8 (4,35%)	1 (0,84%)
Brushite	2 (20%)	3 (4,41%)	7 (13,46%)	-	1 (2,04%)	-	7 (3,8%)	-
PACC	4 (40%)	10 (14,71%)	2 (3,85%)	-	4 (8,16%)	4 (3,33%)	13 (7,06%)	2 (1,68%)
Acides uriques et urates	1 (10%)	4 (5,88%)	4 (7,69%)	3 (20%)	8 (16,33%)	8 (6,67%)	10 (5,43%)	7 (5,88%)
AUD	1 (10%)	4 (5,88%)	1 (1,92%)	3 (20%)	1 (2,04%)	2 (1,67%)	2 (1,09%)	4 (3,36%)
UAC	-	2 (2,94%)	4 (7,69%)	-	7 (14,29%)	6 (5%)	10 (5,43%)	3 (2,52%)
AUA	-	-	-	-	-	1 (0,83%)	-	-
Nombre total d'échantillon	10	68	52	15	49	120	184	119

Le tableau n° 28 représente les fréquences des différentes formes cristallines présentes chez les témoins. Les oxalates de calcium étaient présents chez 15,38% des témoins âgés entre 16 et 34 ans où la weddellite constitue la plus haute fréquence (14,28%). Le pic le plus élevé des acides uriques a été enregistré chez cette même tranche d'âge avec une fréquence de 7,69%, tandis que les phosphates étaient rarement observés chez les témoins de toutes les tranches d'âge.

Tableau n° 28: Fréquences des différents cristaux présents selon l'âge des témoins à l'examen direct.

Cristaux présents	≤15 n ^{bre} (%)	16-34 n ^{bre} (%)	35-60 n ^{bre} (%)	Plus 60 n ^{bre} (%)
Oxalates	6 (12,5%)	14 (15,38%)	5 (13,89%)	1 (3,7%)
C1	3 (6,25%)	3 (3,3%)	2 (5,56%)	1 (3,7%)
C2	6 (12,5%)	13 (14,28%)	5 (13,89%)	-
Phosphates	1 (2,08%)	1 (1,1%)	-	-
Struvite	-	-	-	-
Brushite	-	-	-	-
PACC	1 (2,08%)	1 (1,1%)	-	-
Acides uriques	3 (6,25%)	7 (7,69%)	-	1 (3,7%)
AUD	1 (2,08%)	1 (1,1%)	-	-
UAC	3 (6,25%)	6 (6,59%)	-	1 (3,7%)
AUA	-	-	-	-
Nombre total d'échantillon	48	91	36	27

Concernant la répartition des cristaux purs et mixtes, on constate que les lithiasiques âgés de moins de 15 ans avait la fréquence la plus élevée de cristallurie mixte, puisqu'elle représente 60% des cas (Tableau n° 29). En général les associations les plus répandues étaient entre la whewellite et la weddellite, et entre les phosphates et les oxalates. Dans la troisième tranche, on remarque que 63,41% des cas avaient une cristallurie pure. En effet, la whewellite constitue 53,85% des cas.

Chez les malades SL, on constate toujours que la cristallurie mixtes était plus fréquente dans la première tranche d'âge avec une fréquence de 52,94%. Pour la cristallurie pure, elle était plus fréquente chez la dernière tranche d'âge avec 91,67% où la weddellite était le composant le plus rencontré.

Tableau n° 29 : Fréquences des cristalluries pure et mixtes chez les lithiasiques, les malades selon l'âge à l'examen direct.

Cristaux purs et mixtes	Lithiasiques (%)								Malades SL (%)							
	≥ 15		16-34		35-60		Plus 60		≥ 15		16-34		35-60		Plus 60	
	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%
Cristaux purs	4	40	28	60,87	26	63,41	5	62,5	8	47,06	33	78,57	36	66,67	21	91,3
C1	1	25	14	50	14	53,85	1	20	-	-	6	18,18	7	19,45	2	9,52
C2	3	75	9	32,14	7	26,92	1	20	1	12,5	16	48,49	14	38,89	11	52,38
Struvite	-	-	-	-	-	-	-	-	2	25	1	3,03	-	-	-	-
Brushite	-	-	-	-	4	15,38	-	-	-	-	-	-	3	8,33	-	-
PACC	-	-	3	10,72	-	-	-	-	-	-	4	12,12	3	8,33	1	4,76
AUD	-	-	2	7,14	-	-	3	60	1	12,5	1	3,03	-	-	4	19,05
UAC	-	-	-	-	1	3,85	-	-	4	50	4	12,12	9	25	3	14,29
AUA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3,03	-	-	-	-
Cristaux mixtes	6	60	18	39,13	15	36,59	3	37,5	9	52,94	9	21,43	18	33,33	2	8,7
C2+UAC	-	-	-	-	3	20	-	-	1	11,11	1	11,11	-	-	-	-
C1+C2	1	16,67	9	50	5	33,33	3	100	-	-	4	44,45	4	22,22	1	50
C1+C2+UAC	-	-	-	-	-	-	-	-	2	22,23	1	11,11	-	-	-	-
C2+PACC	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11,11	-	-	1	5,56	-	-
C2+AUD+UAC	-	-	-	-	1	6,67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C2+AUD	-	-	1	5,56	-	-	-	-	-	-	-	-	2	11,11	-	-
C1+C2+AUD	1	16,67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Br+C1+PACC	-	-	1	5,55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C1+St+PACC	2	33,33	-	-	-	-	-	-	1	11,11	-	-	-	-	-	-
C2+St	-	-	-	-	1	6,67	-	-	1	11,11	-	-	1	5,56	-	-
C2+Br+PACC	-	-	1	5,56	2	13,33	-	-	-	-	-	-	1	5,56	-	-
St+Br+PACC	1	16,67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	11,11	-	-
Br+PACC	1	16,67	1	5,55	-	-	-	-	1	11,11	-	-	-	-	-	-
C1+PACC	-	-	3	16,67	-	-	-	-	1	11,11	1	11,11	1	5,56	-	-
St+Br	-	-	-	-	1	6,67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C1+St	-	-	-	-	2	13,33	-	-	1	11,11	1	11,11	1	5,55	-	-
AUD+UAC	-	-	1	5,56	-	-	-	-	-	-	1	11,11	1	5,55	-	-
St+PACC	-	-	1	5,55	-	-	-	-	-	-	-	-	4	22,22	1	50
TOTAL (Cr+)	10		46		41		08		17		42		54		23	

En outre, la répartition des fréquences des cristalluries pures et mixtes chez les témoins selon l'âge indique que la cristallurie était dans sa totalité pure, surtout chez la dernière tranche d'âge où elle atteint 100% de fréquence, suivie par la deuxième tranche d'âge avec une fréquence de 80% de cristallurie pure (Tableau n° 30).

Tableau n° 30: Fréquences des cristalluries pures et mixtes selon l'âge des témoins à l'examen direct.

Cristaux purs et mixtes	Témoins							
	≥ 15		16-34		35-60		Plus 60	
	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%	n ^{bre}	%
Cristaux purs	7	70	16	80	3	60	2	100
C1	1	14,29	1	6,25	1	33,33	1	50
C2	2	28,57	9	56,25	2	66,67	-	-
Struvite	-	-	-	-	-	-	-	-
Brushite	-	-	-	-	-	-	-	-
PACC	1	14,29	-	-	-	-	-	-
AUD	1	14,29	-	-	-	-	-	-
UAC	2	28,56	6	37,5	-	-	1	50
AUA	-	-	-	-	-	-	-	-
Cristaux mixtes	3	30	4	20	2	40	-	-
C1+C2	2	66,67	2	50	2	100	-	-
C1+C2+UAC	1	33,33	-	-	-	-	-	-
C2+PACC	-	-	1	25	-	-	-	-
C2+AUD	-	-	1	25	-	-	-	-
TOTAL (Cr+)	10		20		5		2	

5.2. Infection urinaire et cristallurie

5.2.1. Fréquence de l'infection

L'étude cyto bactériologique a montré que l'infection urinaire était présente chez 16,55% des lithiasiques et 22,67% des malades SL, jugée sur la leucocyturie, l'examen direct et l'identification des germes. Les résultats de cette étude sont exprimés dans le tableau n°31.

Tableau n°31: Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL.

IU	Lithiasiques	Malades SL
Présence d'infection n ^{bre} (%)	24 (16,55%)	107 (22,67%)
Absence d'infection n ^{bre} (%)	121 (83,45%)	365 (77,33%)
TOTAL	145	472

Suite à une constatation concernant l'infection urinaire on note que chez les lithiasiques, le rapport Homme/Femme était égale 2,2 (25,49% pour l'homme et 11,7% pour la femme). L'inverse est observé pour les malades SL chez lesquels, les femmes étaient les plus touchées par l'infection avec une fréquence de 29,54 contre seulement 9,76% chez les hommes (Tableau n° 32).

Tableau n° 32: Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL selon le sexe.

Infection urinaire	Lithiasiques		Malades SL	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Présence d'infection n ^{bre} (%)	13 (25,49%)	11 (11,7%)	16 (9,76%)	91 (29,55%)
Absence d'infection n ^{bre} (%)	38 (74,51%)	83 (88,3%)	148 (90,24%)	217 (70,55%)
Nombre total	51	94	164	308

Selon le tableau n° 33 on a remarqué que les lithiasiques âgés de moins de 15 ans sont les plus touchés par l'infection urinaire avec une fréquence de 30%, suivis par ceux âgés entre 35 et 60 ans du même groupe. Chez les malades SL, la dernière tranche d'âge était la plus affectée avec une fréquence de 32,77%.

Tableau n° 33: Fréquence de l'infection chez les lithiasiques et les malades SL selon l'âge.

Infection urinaire	Lithiasiques				Malades SL			
	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60
Présence d'infection (%)	3 (30%)	8 (11,76%)	12 (23,08%)	1 (6,67%)	11 (22,45%)	17 (14,17%)	40 (21,74%)	39 (32,77%)
Absence d'infection (%)	7 (70%)	60 (88,24%)	40 (76,92%)	14 (93,33%)	38 (77,55%)	103 (85,83%)	144 (78,26%)	80 (67,23%)
Nombre total	10	68	52	15	49	120	184	119

5.2.2. Corrélation entre infection urinaire et cristallurie

La Figure n° 21 montre bien le rôle cristallogène de l'infection. Les fréquences de cristallurie chez les lithiasiques et les malades SL souffrant d'une infection urinaire sont exprimés comme suit : 87,5 chez les lithiasiques et 37,38% chez les malades SL. Ces fréquences sont plus supérieures que celles observées lors de l'étude de la cristallurie globale.

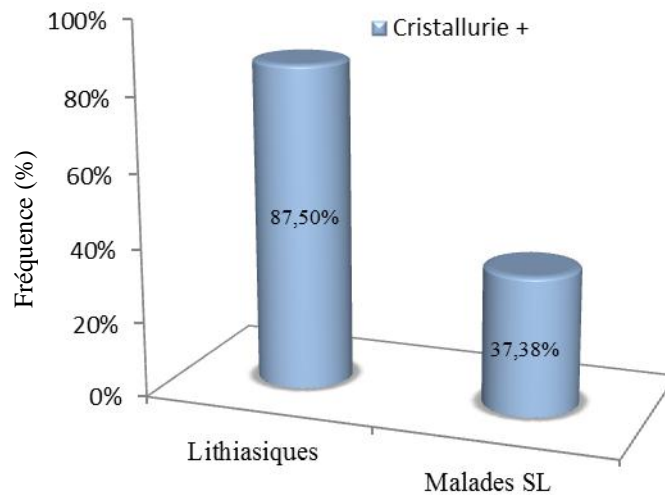


Figure n° 21 : Fréquence de la cristallurie positive chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire.

En incluant le paramètre sexe, on a remarqué que chez les deux groupes traités, la cristallurie positive était plus fréquente chez les hommes présentant une infection urinaire avec une fréquence de 92,31% chez les lithiasiques et 43,75% chez les malades SL par rapport aux femmes (Figure n° 22).

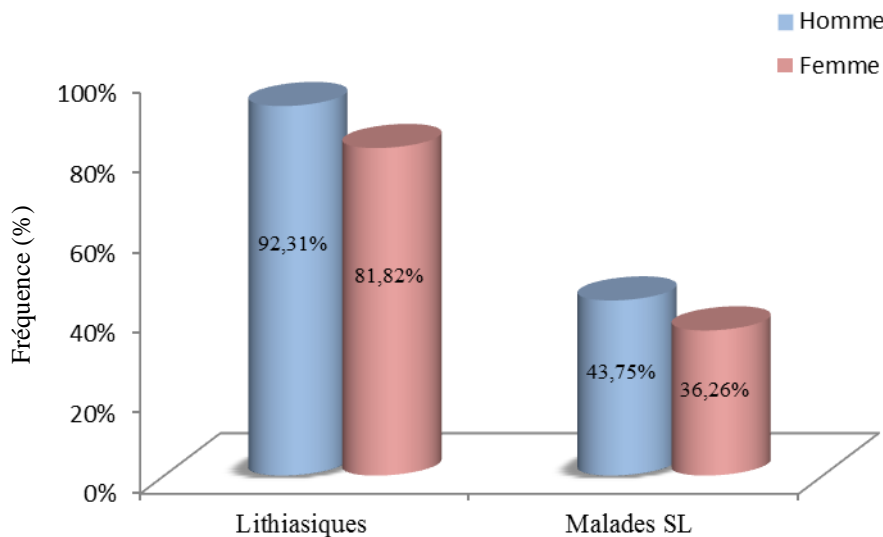


Figure n° 22: Fréquence globale de cristallurie positive chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire selon le sexe.

Selon le tableau n° 34, on constate que les lithiasiques et les malades SL âgés de moins 15 ans avaient des taux de cristallurie positive plus importante avec les fréquences de 100 et 72,73% respectivement suivis par ceux âgés entre 35 et 60 ans des deux groupes étudiés avec les fréquences de 91,67 et 50% respectivement.

Tableau n° 34 : Fréquence globale de cristalluries positive et négative chez les lithiasiques et les malades SL souffrants d'une infection urinaire selon l'âge.

Cristallurie	Lithiasiques n ^{bre} (%)				Malades SL n ^{bre} (%)			
	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60
Positive	3 (100%)	7 (87,5%)	11 (91,67%)	-	8 (72,73%)	7 (41,18%)	20 (50%)	5 (12,82%)
Négative	-	1 (12,5%)	1 (8,33%)	1 (100%)	3 (27,27%)	10 (58,82%)	20 (50%)	34 (87,18%)
Nombre total	3	8	12	1	11	17	40	39

5.2.3. Corrélation entre infection urinaire et présence des cristaux

Le tableau n° 35 nous montre que les espèces cristallines les plus fréquemment rencontrées chez les lithiasiques souffrant d'une infection urinaire sont la struvite, la whewellite et la weddellite présentes dans les urines avec la même fréquence qui est de 33,33% suivies par les PACC avec un taux de 25%. Chez les malades SL, la dominance était pour la struvite avec 14,95% suivi par les PACC avec 12,15%, la whewellite et la weddellite avec une fréquence de 11,21% pour chaque espèce cristalline.

Tableau n° 35 : Corrélation entre infection urinaire et présence des différentes espèces cristallines.

Cristaux présents	Lithiasiques		Malades SL	
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)
Struvite	8	33,33	16	14,95
C1	8	33,33	12	11,21
C2	8	33,33	12	11,21
PACC	6	25	13	12,15
AUD	4	16,67	1	0,93
Brushite	3	12,5	2	1,87
UAC	2	8,33	7	6,54
Nombre total	24		107	

En étudiant la répartition de cristallurie pure et mixte, on constate que le caractère mixte est favorisé par l'infection urinaire. Chez les lithiasiques, la cristallurie pure représente 38,1% des cas où la moitié de cette cristallurie était composée de la weddellite. La fréquence de cristallurie mixte est de 61,9% comme la montre le tableau n° 36. Cette fréquence est supérieure à celle observée lors de l'étude de la cristallurie globale. Les associations les plus fréquemment rencontrées étaient whewellite-struvite et whewellite-struvite-PACC avec la fréquence de 15,39%. Chez les malades SL, la cristallurie pure représente 52,5% des cas où la dominance était pour la weddellite et les UAC avec un taux de 23,81% suivis par la whewellite avec 19,04% et par la struvite et les PACC avec une fréquence de 14,29%. La cristallurie mixte qui représente 47,5% était composée principalement des associations struvite-PACC avec une fréquence de 26,32% et whewellite-struvite avec un taux de 15,79%.

Tableau n° 36: Fréquences des cristalluries pures et mixtes chez les malades présentant une infection urinaire.

Cristaux	Lithiasiques		Malades SL	
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)
Cristaux purs	8	38,1	21	52,5
C2	4	50	5	23,81
C1	2	25	4	19,04
UAC	-	-	5	23,81
PACC	1	12,5	3	14,29
Struvite	-	-	3	14,29
AUD	1	12,5	1	4,76
Cristaux mixtes	13	61,9	19	47,5
C2+UAC	-	-	1	5,26
C1+C2	1	7,69	2	10,53
C1+C2+UAC	-	-	1	5,26
C2+PACC	-	-	1	5,26
C2+AUD+UAC	1	7,69	-	-
C2+AUD	1	7,69	-	-
Br+C1+PACC	1	7,69	-	-
C1+St+PACC	2	15,39	1	5,26
C2+St	1	7,69	2	10,53
St+Br+PACC	1	7,69	2	10,53
C1+PACC	-	-	1	5,26
St+Br	1	7,69	-	-
C1+St	2	15,39	3	15,79
AUD+UAC	1	7,69	-	-
St+PACC	1	7,69	5	26,32
TOTAL		21		40

5.2.4. Fréquences des germes

Chez les lithiasiques, le genre *Staphylococcus sp* était le plus souvent rencontré avec une fréquence de 35,71% suivi par les genres *Klebsiella sp* et *Enterobacter sp* avec la même fréquence qui est de 21,43%. On note une absence totale des *Pseudomonas sp* et *Streptococcus sp* (voir tableau n° 37). Chez les malades SL, la dominance était toujours pour le genre *Staphylococcus sp* avec une fréquence de 28,39%, suivi par *Klebsiella sp* et *E .coli* avec la fréquence 20,99% et par *Proteus sp* avec un taux de 12,35%.

Tableau n° 37: Fréquences des différents germes identifiés.

Germes	Lithiasiques		Malades SL	
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)
<i>Staphylococcus sp</i>	5	35,71	23	28,39
<i>Klebsiella sp</i>	3	21,43	17	20,99
<i>E ,coli</i>	1	7,14	17	20,99
<i>Proteus sp</i>	2	14,29	10	12,35
<i>Enterobacter sp</i>	3	21,43	5	6,17
<i>Pseudomonas sp</i>	-	-	3	3,7
<i>Streptococcus sp</i>	-	-	4	4,94
<i>Serratia sp</i>	-	-	2	2,47
TOTAL	14		81	

5.2.5. Corrélation entre germes et cristallurie

Le tableau n° 38 montre que 51,58% des urines infectées (49/95) contenaient une cristallurie. La cristallurie la plus fréquente était constatée dans les urines infectées par *Proteus sp* avec une fréquence de 83,33%, suivie par celles observées dans les urines infectées par : *Enterobacter sp* avec 62,5%, *Klebsiella sp*, *E .coli* et *Serratia sp* avec une fréquence de 50%, *Staphylococcus sp* avec 46,43% et par *Pseudomonas sp* avec 33,33%.

Tableau n° 38: Fréquences de cristallurie dans les urines infectées par les différents germes.

Germes	Nombre	Fréquence (%)
<i>Staphylococcus sp</i>	13/28	46,43
<i>Klebsiella sp</i>	10/20	50
<i>Proteus sp</i>	10/12	83,33
<i>E .coli</i>	9/18	50
<i>Enterobacter sp</i>	5/8	62,5
<i>Pseudomonas sp</i>	1/3	33,33
<i>Serratia sp</i>	1/2	50
<i>Streptococcus sp</i>	0/4	0
Total/Nb total des germes identifiés	49/95	51,58

5.2.6. Relation germes, pH et les différentes formes cristallines

Les résultats de la relation « espèces cristallines - pH urinaire - germes identifiés » sont regroupés dans le tableau n° 39. Les résultats obtenus montrent que les espèces cristallines identifiées dans les urines infectées par le germe *Proteus sp* étaient de nature whewellite dans 35,29% et weddellite dans 37,5% des cas avec un pH moyen de 6,92. La struvite était présente dans 40,91% des cas dans les urines infectées par le germe *Staphylococcus sp*, la Brushite avec un taux de 50% et les PACC avec 43,75%. Le pH moyen était plus ou moins acide dans toutes les urines contaminées par les différents germes.

Tableau n° 39: pH moyen et fréquences des espèces cristallines dans les urines infectées par les différents germes.

Germes	pH moyen	C1 (%)	C2 (%)	Struvite (%)	Brushite (%)	PACC (%)	AUD (%)	UAC (%)
<i>Klebsiella sp</i>	6,02	3 (17,65%)	5 (31,25%)	2 (9,09%)	1 (25%)	2 (12,5%)	1 (50%)	1 (20%)
<i>Staphylococcus sp</i>	6,78	3 (17,65%)	-	9 (40,91%)	2 (50%)	7 (43,75%)	1 (50%)	-
<i>E ,coli</i>	5,97	3 (17,65%)	5 (31,25%)	-	-	1 (6,25%)	-	3 (60%)
<i>Proteus sp</i>	6,92	6 (35,29%)	6 (37,5%)	6 (27,27%)	-	1 (6,25%)	-	1 (20%)
<i>Enterobacter sp</i>	6,75	2 (11,76%)	-	5 (22,73%)	1 (25%)	3 (18,75%)	-	-
<i>Pseudomonas sp</i>	6,8	-	-	-	-	1 (6,25%)	-	-
<i>Streptococcus sp</i>	5,95	-	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia sp</i>	6,15	-	-	-	-	1 (6,25%)	-	-
TOTAL	6,43	17	16	22	4	16	2	5

5.2.7. Présence des cristaux de struvite dans les urines infectées

Le tableau n° 40 montre qu'à l'examen direct de la cristallurie, la struvite était observée dans 40,91% des cas associée avec le germe *Staphylococcus sp*, 27,27% avec *Proteus sp*, 22,73% avec *Enterobacter sp* et 9,09% avec *Klebsiella sp*. Le domaine du pH moyen des urines analysées où la struvite était identifiée se varie entre 7,02 et 7,84 selon les germes.

Tableau n° 40: Relation germes, présence de struvite et pH moyen, à l'examen direct.

Germes	pH moyen	Nombre	%
<i>Staphylococcus sp</i>	7,84	9	40,91
<i>Proteus sp</i>	7,6	6	27,27
<i>Enterobacter sp</i>	7,02	5	22,73
<i>Klebsiella sp</i>	7,1	2	9,09
TOTAL	7,52	22	100

5.3. Hématurie et cristallurie

5.3.1. Présence du sang

Les résultats obtenus montrent que le sang était présent dans 30,08% des urines des malades SL. Chez les lithiasiques, la fréquence est de 25,52% tandis que chez les témoins, 15,84% des urines seulement présentaient une hématurie (voir tableau n°41).

Tableau n° 41: Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins.

Le sang	Lithiasiques	Malades SL	Témoins
Présence n ^{bre} (%)	37 (25,52%)	142 (30,08%)	32 (15,84%)
Absence n ^{bre} (%)	108 (74,48%)	330 (69,92%)	170 (84,16%)
TOTAL	145	472	202

Le tableau n° 42 nous montre que les fréquences de la présence du sang dans les urines sont plus élevées chez les femmes que ce soit chez les lithiasiques, les malades SL ou les témoins avec 25,53% ; 36,04% et 18,75% respectivement.

Tableau n° 42 : Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe.

Le sang	Lithiasiques		Malades SL		Témoins	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	féminin
Présence n ^{bre} (%)	13 (25,49%)	24 (25,53%)	31 (18,9%)	111 (36,04%)	5 (8,62%)	27 (18,75%)
Absence n ^{bre} (%)	38 (74,51%)	70 (74,47%)	133 (81,1%)	197 (63,96%)	53 (91,38%)	117 (81,25%)
TOTAL	51	94	164	308	58	144

Concernant l'âge, on constate selon le tableau n° 43 que l'hématurie était plus fréquente chez les lithiasiques et les témoins âgés entre 35 et 60 ans et chez les malades SL âgés entre 16 et 34 ans.

Tableau n° 43: Présence du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon l'âge.

Le sang	Lithiasiques				Malades SL				Témoins			
	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60
Présence (%)	-	12 (17,65%)	20 (38,46%)	5 (33,33%)	8 (16,33%)	40 (33,33%)	56 (30,44%)	38 (31,93%)	7 (14,58%)	4 (4,4%)	15 (41,67%)	6 (22,22%)
Absence (%)	10 (100%)	56 (82,35%)	32 (61,54%)	10 (66,67%)	41 (83,67%)	80 (66,67%)	128 (69,56%)	81 (68,07%)	41 (85,42%)	87 (95,6%)	21 (58,33%)	21 (77,78%)
TOTAL	10	68	52	15	49	120	184	119	48	91	36	27

5.3.2. Corrélation entre présence du sang et cristallurie

L'étude de la cristallurie des sujets présentant une hématurie, nous a permis d'extraire les résultats regroupés dans la Figure n° 23. Les fréquences obtenus (81,08% chez les lithiasiques, 32,39% chez les malades SL et 21,88% chez les témoins) sont plus élevées par rapport à celles trouvées lors de l'étude de la cristallurie globale.

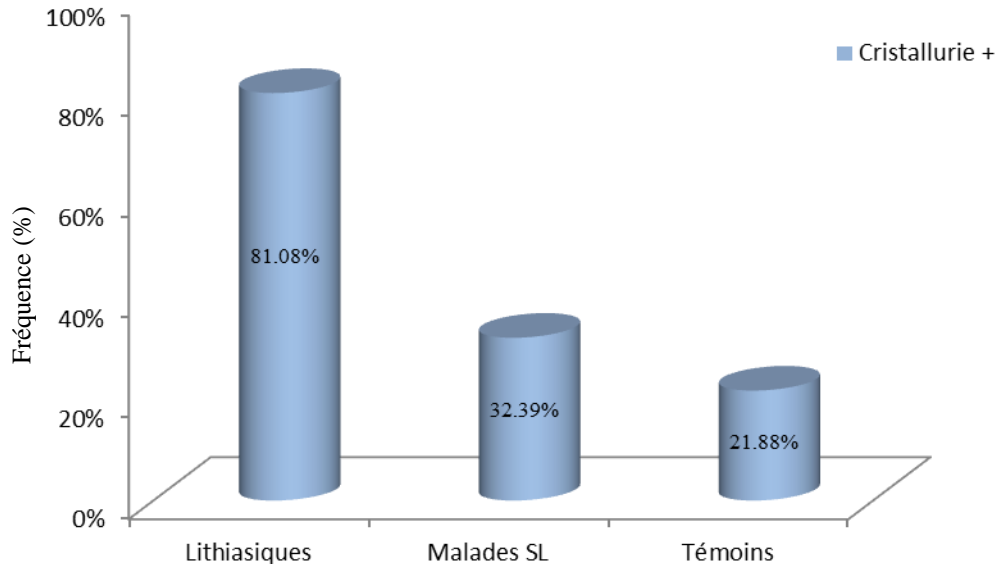


Figure n° 23: Fréquence de cristallurie positive dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins.

Le tableau n° 44 nous donne les résultats de l'étude de l'influence du sexe et de l'âge sur la cristallurie des urines contenant du sang. Selon ces résultats on constate que les femmes avaient des taux de cristallurie qui varient de 22,22% chez les témoins, 33,33% chez les malades SL et les 83,33% chez les lithiasiques. Ces fréquences sont plus élevées par rapport à celles observées chez le sexe masculin où 76,92% des lithiasiques, 29,03% des malades SL et 20% des témoins avaient une cristallurie positive.

Tableau n° 44: Fréquence de cristalluries positive et négative dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon le sexe.

Cristallurie	Lithiasiques n ^{bre} (%)		Malades SL n ^{bre} (%)		Témoins n ^{bre} (%)	
	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Positive	10 (76,92%)	20 (83,33%)	9 (29,03%)	37 (33,33%)	1 (20%)	6 (22,22%)
Négative	3 (23,08%)	4 (16,67%)	22 (70,97%)	74 (66,67%)	4 (80%)	21 (77,78%)
TOTAL (s+)	13	24	31	111	5	27

Chez les lithiasiques, le pic de cristallurie est observé chez les sujets âgés entre 16 et 34 ans avec une fréquence de 91,67%. Chez les malades SL et les témoins, le pic était enregistré chez la première tranche d'âge avec les fréquences de 50% et 42,86% respectivement (voir tableau n° 45).

Tableau n° 45: Fréquence de cristalluries positive et négative dans les urines contenant du sang chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins selon l'âge.

Cristallurie	Lithiasiques n ^{bre} (%)				Malades SL n ^{bre} (%)				Témoins n ^{bre} (%)			
	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60	≤15	16-34	35-60	Plus 60
Positive	-	11 (91,67%)	16 (80%)	3 (60%)	4 (50%)	14 (35%)	22 (39,29%)	6 (15,79%)	3 (42,86%)	1 (25%)	3 (20%)	-
Négative	-	1 (8,33%)	4 (20%)	2 (40%)	4 (50%)	26 (65%)	34 (60,71%)	32 (84,21%)	4 (57,14%)	3 (75%)	12 (80%)	6 (100%)
TOTAL	-	12	20	5	8	40	56	38	7	4	15	6

5.3.3. Hématurie et nature des cristaux

L'espèce cristalline la plus fréquemment rencontrée chez les lithiasiques dont les urines contenaient du sang était la whewellite avec une fréquence de 37,84% suivie par l'acide urique dihydraté avec une fréquence de 21,62% et la brushite avec 16,22%. Chez les malades SL, la weddellite était l'espèce la plus fréquente avec un taux de 11,27%, suivie par la struvite et les PACC avec 7,04%. Chez les témoins, la weddellite était présente dans la majorité des urines analysées avec une fréquence de 18,75% (Tableau n° 46).

Tableau n°46: Fréquences des différentes formes cristallines dans les urines présentant une hématurie.

Sang et présence des cristaux	Lithiasiques		Malades SL		Témoins	
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)
C1	14	37,84	6	4,22	3	9,37
AUD	8	21,62	6	4,22	1	3,12
Brushite	6	16,22	2	1,41	-	-
C2	5	13,51	16	11,27	6	18,75
Struvite	4	10,81	10	7,04	-	-
PACC	3	8,11	10	7,04	-	-
UAC	2	5,4	8	5,63	-	-
AUA	-	-	1	0,7	-	-
TOTAL (présence du sang)	37		142		32	

La répartition des cristalluries pures et mixtes des urines présentant une hématurie est déterminée dans le tableau n°47. Chez les lithiasiques, la whewellite était présente pure dans 45% des cas suivie par l'acide urique dihydraté qui était présent dans 25% des urines analysées. Chez les malades SL, l'espèce cristalline de nature weddellite était la plus fréquemment rencontrée avec une fréquence de 42,43%, suivie par la whewellite et les urates amorphes complexes avec un taux de 15,15%. Chez les témoins, 75% de cristallurie pure était composés de la weddellite.

La présence du sang a engendré une diminution de la fréquence de cristallurie mixte chez les lithiasiques par rapport à celle enregistré suite à l'étude de la cristallurie globale. Chez ce groupe de sujets, l'association whewellite-struvite prédominait avec une fréquence de 20%. La dominance était pour l'association struvite-PACC chez les malades SL avec 30,77% et l'association weddellite-whewellite chez les témoins avec une fréquence de 100%.

Tableau n° 47: Répartition des cristaux purs et mixtes dans les urines présentant une hématurie.

Cristallurie	Lithiasiques		Malades SL		Témoins	
	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)	Nombre	Fréquence (%)
Cristaux purs	20	66,67	33	71,74	4	57,14
C1	9	45	5	15,15	-	-
AUD	5	25	4	12,12	1	25
Brushite	4	20	-	-	-	-
C2	2	10	14	42,43	3	75
PACC	-	-	3	9,09	-	-
Struvite	-	-	1	3,03	-	-
UAC	-	-	5	15,15	-	-
AUA	-	-	1	3,03	-	-
Cristaux mixtes	10	33,33	13	28,26	3	42,86
C1+Br+PACC	1	10	-	-	-	-
C2+AUD+UAC	1	10	-	-	-	-
C2+St	-	-	2	15,39	-	-
St+Br+PACC	-	-	2	15,39	-	-
C1+St	2	20	1	7,69	-	-
St+PACC	1	10	4	30,77	-	-
C1+PACC	1	10	-	-	-	-
AUD+UAC	1	10	2	15,38	-	-
C2+AUD	1	10	-	-	-	-
C2+UAC	-	-	1	7,69	-	-
C1+C2	1	10	-	-	3	100
St+Br	1	10	-	-	-	-
C2+PACC	-	-	1	7,69	-	-
TOTAL (Cr+)	30		46		7	

6. Discussion

De nombreux travaux ont montré que la cristallurie est fréquente chez le sujet normal comme chez le patient lithiasique, même si sa fréquence et, souvent, son abondance sont plus élevées chez ce dernier [Werness *et al.*, 1981 ; Fan et Chandhoke, 1999 ; Bader *et al.*, 1994 ; Caudarella *et al.*, 1986].

L'examen de la cristallurie observée sur les premières urines du réveil des sujets inclus dans notre étude montre que la fréquence de cristallurie était 72,41% chez les lithiasiques (avec un rapport H/F de 1,46). Résultat qui ressemble à celle constatée dans d'autres études où les taux varient entre 60 et 70% chez les lithiasiques calciques idiopathiques [Bader *et al.*, 1994 ; Caudarella *et al.*, 1986 ; Werness *et al.*, 1981]. En France, une étude portant sur 340 sujets lithiasiques : en moyenne 67,4% de leurs urines avaient une cristallurie positive [Jungers *et al.*, 1989]. Dans l'Ouest Algérien, une étude portée sur 223 lithiasiques la cristallurie positive était de 51,8% [Kacem *et al.*, 2004].

Le deuxième groupe, destiné aux malades souffrant des coliques néphrétiques et d'autres problèmes dans l'appareil urinaire ou d'une infection mais sans lithiase (SL), comme on a déjà signalé, avait une fréquence de cristallurie de 28,81%. Cette fréquence est inférieure à celle observée chez nos lithiasiques, par contre elle est 4,5 fois supérieure à celle de 6,4% rapportée à partir de 5956 urines de sujets non lithiasiques hospitalisés ne présentant pas de pathologies uro-néphrologiques [Daudon *et al.*, 1983].

L'espèce cristalline la plus fréquemment observée chez les trois groupes étudiés était l'oxalate de calcium mais avec une différence de fréquence qui est clairement plus élevée chez les malades lithiasiques (59,31%) par rapport aux malades SL et aux témoins, avec les taux 17,16 et 12,87% respectivement. Chez ces deux derniers, l'oxalate de calcium dihydraté (weddellite ou C2), avec son caractère calcium dépendant, est plus rencontré que l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite ou C1) qui est un marqueur d'hyperoxalurie de débit ou de concentration dont la présence dans l'urine dépend à la fois de sa teneur en oxalate et du rapport molaire calcium/oxalate [Nguyen *et al.*, 1987]. Chez les lithiasiques, l'inverse est observé où la whewellite est présente dans 40% des cas, contre 33,1% pour la weddellite. Cela s'accorde avec les résultats d'une étude montrant que 48% des calculs observés dans l'Ouest algérien étaient majoritaires en whewellite [Harrache *et al.*, 1997].

Parmi les cristalluries observées chez les lithiasiques, 60% contenaient des cristaux purs où la whewellite était le composant le plus répandu avec une fréquence de 47,62%. Chez les malades SL la fréquence des cristaux purs est plus élevée (72,06%) où la weddellite était l'élément le plus rencontré avec une fréquence de 42,86%, suivi par les urates amorphes complexes (UAC) avec 20,41%. La fréquence des cristaux purs augmentait d'avantage chez les témoins pour atteindre 75,68%, où la weddellite était présente dans 46,43% des cristallurie pure, suivi par les urates amorphes complexes avec 32,14%.

Le reste des cristalluries observées et qui représente 40% chez les lithiasiques, 27,94% chez les malades SL et 24,32% chez les témoins comportait un mélange d'au moins deux espèces cristallines. Les associations les plus rencontrées étaient entre la weddellite et la whewellite chez les trois groupes étudiés avec une prédominance chez les lithiasiques, suivies par les associations entre les oxalates et les phosphates chez les lithiasiques et les malades SL, et entre les oxalates et les acides uriques chez les témoins.

Les résultats de la confrontation entre la cristallurie et l'infection urinaire d'une part et de l'hématurie d'autre part, découlent des renseignements pour aboutir à extraire une relation entre la présence de ces paramètres et la fréquence et la nature des cristaux observés.

L'infection urinaire est un facteur de risque de lithogénèse [Netelenbos, Zwijnenburg et ter Wee, 2005]. Sa prévalence est plus élevée chez la femme que chez l'homme, de même, la littérature montre clairement que la proportion de lithiase associées à une infection urinaire est beaucoup plus élevée chez la femme que chez l'homme, quel que soit la composition des calculs [Holmgren *et al.*, 1989 ; Daudon, 1990]. L'implication de l'infection dans le développement d'une lithiase urinaire est également plus importante chez la femme que chez l'homme [Jungers *et al.*, 2001].

Notre étude cyto bactériologique a montré que l'infection urinaire était présente chez les lithiasique dans 16,55% des cas. Cette fréquence est moins importante si on la compare avec le taux de 30% obtenu par Daudon en 1990. Chez les malades SL, l'infection urinaire touche 22,67% des cas, jugée sur la leucocyturie, les résultats de l'examen direct et l'identification des germes.

Chez les lithiasiques et les malades SL souffrant d'une infection urinaire, les fréquences de cristallurie étaient de 87,5 et 37,38% respectivement. Ces fréquences sont plus supérieures que celles observées lors de l'étude de la cristallurie globale (voir tableau n°22). Chez les deux groupes étudiés, la cristallurie était plus fréquente chez les hommes avec une fréquence de 92,31% chez les lithiasiques et 43,75% chez les malades SL.

Les espèces cristallines les plus fréquemment rencontrées chez les lithiasiques souffrant d'une infection urinaire sont la struvite, la whewellite et la weddellite qui étaient présentes avec la même fréquence (33,33%). Chez les malades SL, la dominance était pour la struvite avec 14,95% suivi par les PACC avec 12,15% suivis par la whewellite et la weddellite avec une fréquence de 11,21% pour chaque espèce cristalline.

En étudiant la répartition de cristallurie pure et mixte, on constate que le caractère mixte est favorisé par l'infection urinaire. Chez les lithiasiques, la cristallurie pure représente 38,1% des cas où la moitié de cristallurie était composée de la weddellite. La fréquence de cristallurie mixte est de 61,9%. Les associations les plus fréquemment rencontrées étaient whewellite-struvite et whewellite-struvite-PACC avec la fréquence de 15,39%. Chez les malades SL, la cristallurie pure représente 52,5% des cas où la dominance était pour la weddellite et les UAC avec un taux de 23,81% suivis par la whewellite avec 19,04%. La cristallurie mixte qui représente 47,5% était composée principalement des associations struvite-PACC avec une fréquence de 26,32% et whewellite-struvite avec un taux de 15,79%.

Si le rôle lithogène des germes uréasiques est bien connu [Grihith et Osborne, 1987], celui du colibacille et d'autres espèces bactériennes réputées dépourvues d'uréase est moins clair. Certaines souches d'*E.coli* sont capables d'induire la cristallisation de la struvite, bien que ce germe soit reconnu dépourvu d'uréase. Ce phénomène pourrait être dû à une production d'uréase lente par certaines souches d'*Escherichia coli*. En effet, il a été montré que différentes bactéries isolées d'urines humaines (dont le colibacille) incubées dans un milieu dépourvu de source azotée à l'exception de l'urée, sont capable de synthétiser transitoirement une uréase pour satisfaire leurs besoins métaboliques [Sabinski et Leusmann, 1996].

Dans notre étude, le germe le plus souvent rencontré chez les lithiasiques était *Staphylococcus sp* avec une fréquence de 35,71% suivi par *Kleibsiella sp* et *Enterobacter sp* avec la même fréquence qui est de 21,43%. Chez les malades SL, la dominance était toujours pour le genre *Staphylococcus sp* avec une fréquence de 28,39%, suivi par *Kleibsiella sp* et *E .coli* avec la fréquence 20,99%.

La cristallurie la plus fréquente était constatée dans les urines infectées par *Proteus sp* avec une fréquence de 83,33%, suivie par celle observée dans les urines infectées par *Enterobacter sp* avec 62,5%. On note que 35,29% de la whewellite identifiée était présente dans les urines contaminées par le germe *Proteus sp*, ces dernières contenaient 37,5% de weddellite identifiée dans les urines infectées.

A l'examen direct, la struvite était dans 40,91% des cas associée à la présence du germe *Staphylococcus sp*, dans 27,27% des cas. Le pH moyen des urines contenant de la struvite était 7,52. Selon les germes il était de 7,84 pour *Staphylococcus sp*, de 7,6 pour *Proteus sp*, de 7,1 pour *Klebsiella sp*. Ces résultats révèlent que ces bactéries possèdent une forte aptitude à alcaliniser les urines et à synthétiser corrélativement la struvite.

Quant à l'hématurie, les résultats positifs représentaient 30,08% des cas pour les malades SL contre 25,52% pour les lithiasiques. Chez les témoins, la fréquence est de 15,84%. Ce dernier résultat ressemble à celui trouvé dans une étude portant sur les soldats du sexe masculin ayant subi des examens annuels de sédiments urinaires au cours d'une période de 12 ans, l'incidence était de 16 % avec une hématurie microscopique, sur deux ou plusieurs examens [From, Ribak et Benbassat, 1984]. Dans une autre étude, l'hématurie microscopique transitoire a été notée dans environ 13% des femmes ménopausées [Mohr *et al.*, 1986]. Elle peut être aussi causée par l'exercice vigoureux avant la collecte d'urine, par des rapports sexuels, par un traumatisme léger, ou par contamination menstruel. Il n'y a pas de données sur les différences entre les patients avec une hématurie microscopique transitoire et ceux avec une hématurie microscopique persistante [Cohen et Brown, 2003].

L'étude de la corrélation entre la présence du sang dans l'urine et la cristallurie a montré que la fréquence de cette dernière a augmenté dans les urines présentant une hématurie jusqu'à 81,08% chez les lithiasiques, 32,39% chez les malades SL et 21,88% chez les témoins. En générale, toutes ces fréquences sont plus élevées par rapport à celles trouvées lors de l'étude de la cristallurie globale chez les lithiasiques, les malades SL et les témoins qui étaient de 72,41%, 28,81 et 18,32% respectivement.

Chez les lithiasiques dont les urines présentant une hématurie positive, l'espèce cristalline la plus fréquemment rencontrée était la whewellite avec une fréquence de 37,84% suivi par l'acide urique dihydraté avec une fréquence de 21,62% et la brushite avec 16,22%.

Références bibliographiques

- ABATE, N., CHANDALIA, M., CABO-CHAN, A.V., MOE, O.W., SAKHAE, K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney international*, 2004, 65(2), p. 386-392.
- BADER, C.A., CHEVALIER, A., HENNEQUIN, C., JUNGERS, P., DAUDON, M. Methodological aspects of spontaneous crystalluria studies in calcium stone formers. *Scanning microscopy*, 1994, 8(2), p. 215-232.
- BRISSET, J.M., BOURQUELOT, P., REACH, I., VEILLON, B., ACAR, J.F. Aspects évolutifs de l'infection urinaire dans la lithiase réno-urétrale. In KUSS, R ET LEGRAIN, M. Séminaires d'Uro-Néphrologie Pitié Salpêtrière. *Masson, Paris*, 1975, p. 8-21.
- CAUDARELLA, R., RIZZOLI, E., MALAVOLTA, N., SEVERI, B., VASI, V., BIAGINI, G. Cristallurie urinaire : Un problème à débattre. *Acta urologica belgica*, 1986, 54(1), p. 49-56.
- COHEN, M.S., DAVIS, C.P., CZERWINSKI, E.W., WARREN, M.M. Calcium phosphate crystal formation in *Escherichia coli* from human urine : an in vitro study. *Journal of urology*, 1982, 127(1), p. 184-185.
- COHEN, R.A., BROWN, R.S. Microscopic Hematuria, *New England Journal of Medicine*, 2003 348(23), p. 2330-2338.
- DANUSER, H., GERBER, R., HOCHREITER, W., STUDER, U.E. Les calculs rénaux en médecine générale- quelle attitude adopter. *Forum Med Suisse*, 2002 ; 44, p. 1051-1057.
- DAUDON, M. Cristallurie. I. Aspects pratiques et interprétations, *Feuillets de biologie*, 1987, 28, p. 25-40.
- DAUDON, M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. In: *Annales d'urologie*. Elsevier Masson, 2005, 39 (6), p. 209-231.
- DAUDON, M. Lithiase urinaire et infection. *L'eurobiologiste*, 1990, 24, p. 257-264.
- DAUDON, M. Pourquoi et comment analyser un calcul urinaire. *Progrès en urologie. Formation médicale continue*, 2007, 17(4), p. 2-6.
- DAUDON, M., BADER, C.A., JUNGERS, P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microscopy*, 1993, 7, p. 1081– 1106.
- DAUDON, M., COHEN-SOLAL, F., JUNGERS, P. Does crystalluria better predicts the risk of calcium oxalate stone recurrence than urinary risk indices? In: KOK, D.J., ROMJIN, H.C., VERHAGEN, P.C., VERKOELEN, C.F., eds. *Euroolithiasis. 9th European Symposium on Urolithiasis. Maastricht: Shaker Publishing*, 2001, p. 261-263.
- DAUDON, M., COHEN-SOLAL, F., LACOUR, B., JUNGERS, P. Lithiases et anomalies des voies urinaires : la composition des calculs est-elle indépendante de l'anomalie anatomique ? *Progrès en Urologie*, 2003, 13, p. 1320-1329.
- DAUDON, M., DONSIMONI, R., HENNEQUIN, C., FELLAHI, S., LE MOEL, G., PARIS, M., TROUPEL, S., LACOUR, B. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urological research*, 1995, 23(5), p. 319-326.
- DAUDON, M., JUNGERS, P., LACOUR B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Annales de Biologie Clinique*, 2004, 62(4), p. 379-393.
- DAUDON, M., PROTAT, M.F., REVEILLAUD, R.J., ROUCHON, M. Étude de la cristallurie spontanée par spectroscopie infrarouge. Recherche de corrélations entre les cristaux, les calculs, les germes et le sexe des malades. *Annales de Biologie Clinique*, 1983, 41, p. 199-207.

- DAUDON, M., TRAXER, O., JUNGERS, P. *Lithiase Urinaire*, 2ème ed., Lavoisier, Médecine Sciences, Paris, 2012, 672 pages. ISBN : 978-2-257-20437-0.
- DAUDON, M., TRAXER, O., LECHEVALLIER, E., SAUSSINE, C. Epidémiologie des lithiases urinaires. *Progrès en urologie*, 2008, 18(12), p. 802-814.
- DJELLOUL, Z., DJELLOUL, A., BEDJAOUI, A., KAID-OMAR, Z., ATTAR, A., DAUDON, M., ADDOU, A. 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(3), p. 328-335.
- ELLIOT, J.S., RABINOWITZ, I.N. Calcium oxalate crystalluria : crystal size in urine. *The Journal of urology*, 1980, 123(3), p. 324-327.
- FAN, J., CHANDHOKE, P.S. Examination of crystalluria in freshly voided urines of recurrent calcium stone formers and normal individuals using a new filter technique. *The Journal of urology*, 1999, 161(5), p. 1685-1688.
- FLEURETTE, J. Staphylocoques et microcoques. In : LE MINOR, L et VERON, M, eds. *Bactériologie Médicale*. Paris: Flammarion, 1989, p. 795-834. ISBN: 2257124189, 9782257124180.
- FROOM, P., RIBAK, J., BENBASSAT, J. Significance of micro hematuria in young adults. *British medical journal (Clinical research ed)*, 1984, 288(6410), p. 20-22.
- GRASES, F., CONTE, A., MARCH, J.G., GENESTAR, C., COSTA-BAUZÁ, A., MARTIN, M., VALLESCAR, R. Epidemiology of urinary stone disease in the Balearic Islands Community. *International urology and nephrology*, 1994, 26(2), p. 145-150.
- GRIHITH, D.P., OSBORNE, C.A. Infection (urease) stones. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1987, 13(4), p. 278-285.
- HALLSON, P.C., ROSE, G.A. A new urinary test for stone "activity". *British journal of urology*, 1978; 50(7), p. 442-448.
- HANSEN, W. *Pseudomonas* : aspect microbiologique et clinique. *L'Eurobiologiste*, 1991, 193, p. 125-148.
- HARRACHE, D., MESRI, Z., ADDOU, A., SEMMOUD, A., LACOUR, B., DAUDON, M. Analyse des calculs urinaires de l'adulte dans l'ouest algérien par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. *L'Eurobiologiste*, 1997 ; 31(228), p. 69-74.
- HEDELIN, H., GRENABO, L., HUGOSSON, J., LARSSON, P., PETTERSSON, S. *E.coli* : a promoting factor for the development of phosphate stones. *Urolithiasis*. Springer US, 1989, p. 289-289.
- HOLMGREN, K., DANIELSON, B.G., FELLSTRÖM, B., LJUNGHALL, S., NIKLASSON, F., WIKSTRÖM, B. The relation between urinary tract infections and stone composition in renal stone formers. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 1989, 23(2), p. 131-136.
- IZZEDINE, H. Analyse des urines. *Encycl. Méd. Chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris)*. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2003, 5-0475, 4p.
- JOURDE-CHICHE, N., FAKHOURI, F. Hémathurie: Orientation diagnostique. *La Revue du praticien*, 2006, 56(8), p. 901-908.
- JUNGERS, P., DAUDON, M., LE DUC, A. Epidémiologie de la lithiase rénale. *Lithiase urinaire*. Paris, édition Flammarion, médecine-scientifique, 1989, p. 1-34, 590p, ISBN-13: 978-2-257-10212-6.
- JUNGERS, P., RIEU, P., MERIA, P., KNEBELMANN, B., DAUDON, M. Lithiase d'infection. *L'eurobiologiste* 2001 ; 35(254), p. 23-28.

- KACEM, B., KAID-OMAR, Z., DAUDON, M., SEMMOUD, A., LACOUR, B., BOUGEARD, D., ADDOU, A. Comparaison of crystalluria in patients drinking either free or controlled water intake. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 2004, 2(2), p. 93-98.
- KAID-OMAR, Z., DAUDON, M., ATTAR, A., SEMMOUD, A., LACOUR, B., ADDOU, A. Corrélations entre cristalluries et composition des calculs. *Progrès en urologie*, 1999, 9, p. 633-641.
- KOIDE, T ; OKA, T ; TAKAHA, M ; SONODA, T. Urinary tract stone disease in modern Japan. Stone incidence, composition and possible causes in Osaka district. *European urology*, 1986, 12(6), p. 403-407.
- LE MINOR, L., SANSONETTI, P.H., RICHARD, C.L., GRIMONT, F., MOLLART, H.H., BERCOVIER, H *et al.* Entérobactéries. In : LE MINOR, L et VERON, M, eds. *Bactériologie Médicale*. Paris : Flammarion, 1989, p. 389-472.
- LEGRAIN, M., SUC, J.M., DURAND, D., LEBON, P., JACOBS, C.L., TON-THAT, H. *Abrégé de néphrologie*. 2ème édition ; Paris, Edition Masson, 1981, 390 p. ISBN:978-2-225-49852-7.
- LJUNGHALL, S., FELLSTROM, B., JOHANSSON, G. Prevention of renal stones by a high fluid intake?. *European urology*, 1988, 14(5), p. 381-385.
- MOHR, D.N., OFFORD, K.P., OWEN, R.A., MELTON, L.J III. Asymptomatic micro hematuria and urologic disease: a population-based study. *JAMA*, 1986, 256(2), p. 224-229.
- MONTEGRE, M., BOUTON , E. Les syndromes urinaires infectieux. *Lyon Pharmaceutique*, 1993, 44(4), p. 231-50.
- MOUNIER, M., DENIS, F. Les cocci à gram positif. In : CARBONNELLE, B., DENIS, F., MARMONIER, G., PINON, G., VARGUES R, eds. *Bactériologie Médicale : Techniques usuelles*. Paris: Simep, 1987, p. 105-116.
- NETELENBOS, J.C., ZWIJNENBURG, P.J., TER WEE, P.M. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clinical nephrology*, 2005, 63(3), p. 188-192.
- NGUYEN, H.V., DAUDON, M., REVEILLAUD, R.J., Study of spontaneous crystalluria in patients with calcium oxalate calculi. *Nephrologie*, 1987, 8(2), p. 65-69.
- PINON, G., COLLOC, M.L ET PARVERY, F. Les *Enterobacteriaceae* (*Yersinia pestis* exclu). In : CARBONNELLE, B., DENIS, F., MARMONIER, A., PINON, G ET VARGUES, R, eds. *Bactériologie médicale : techniques usuelles*. Paris : Simep, 1987 ; 121-137.
- ROBERTSON, W.G. A method for measuring calcium crystalluria. *Clinica Chimica Acta*, 1969, 26(1), p. 105-110.
- SABINSKI, F., LEUSMANN, D.B. Potential contribution of optional urease-positive bacteria to idiopathic urinary calcium stone formation. I. expression of urease activity in bacteria from the urinary tract that are commonly classified as urease-negative. *Urological research*, 1996, 24(1), p. 51-54.
- TUMA, J., HESS, B. Néphrolithiase. Epidémiologie, physiopathologie, colique néphrétique, imagerie diagnostique. *Forum Médical Suisse*, 2001, 41, p. 1019-1024.
- VALERI, A., JOULIN, V., FOURNIER, G. Prostatites. Encyclopédie Médico Chirurgicale (EMC), *Néphrologie-Urologie*, (Elsevier, Paris), 1998, 18-520-A-10, p. 1-11.
- WERNES, P.G., BERGERT, J.H., SMITH L, H. Crystalluria. *Journal of Crystal Growth*, 1981, 53(1), p. 166-181.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie1

Les inhibiteurs naturellement présents dans les urines

1. Introduction

Les urines sont un milieu de composition complexe et variable où de nombreuses substances peuvent être impliquées dans les processus de sursaturation et de cristallisation, les unes favorisant la formation des cristaux, les autres s'y opposant par divers mécanismes [Daudon, 2013]. Ces substances sont désignées sous le nom générique d'inhibiteurs de cristallisation. Leur existence a été établie par Thomas et Howard, qui avaient montré que l'addition d'urine empêchait la calcification du cartilage de rat *in vitro* [Thomas et Howard, 1959].

2. Les inhibiteurs de cristallisation

Les inhibiteurs peuvent, selon leur nature, intervenir à toutes les étapes de la cristallogénèse. Ils sont présents aussi bien chez les sujets normaux que chez les patients lithiasiques, mais sont globalement moins efficaces chez ces derniers pour s'opposer à la formation des cristaux, soit parce que leur quantité est insuffisante par rapport à celle des promoteurs de la cristallisation, soit parce qu'ils présentent des modifications structurales qui altèrent leur efficacité [Ryall, 1997 ; Jaggi *et al.*, 2007].

Ils peuvent être classés en deux groupes [Daudon *et al.*, 1994] :

2.1. Inhibiteurs de faible poids moléculaire

Sont des ions mono- ou polyatomiques de faible poids moléculaire. Les trois principaux sont le citrate, les ions magnésium et le pyrophosphate.

2.1.1. Le citrate

Il est considéré aujourd'hui comme le principal inhibiteur de faible poids moléculaire. Son mode d'action est triple. D'une part, les ions citrate complexent les ions calcium, diminuant ainsi la quantité de calcium ionisé susceptible de se lier aux ions oxalate ou phosphate. D'autre part, les ions citrate sont capables de former avec les ions phosphate un ion complexe phosphocitrate qui possède une activité inhibitrice vis à vis des cristaux de phosphate de calcium. Enfin, le citrate, par action synergique avec des macromolécules urinaires, semble avoir des propriétés antiagrégantes, notamment vis-à-vis des cristaux d'oxalate de calcium. Il peut aussi agir sur la croissance des cristaux, comme le suggèrent les études *in vitro* montrant à la fois une réduction de taille et un changement de forme des cristaux par rapport à un milieu expérimental sans citrate [Daudon, 2013 ; Leumann et Hoppe, 1997 ; Mortensen et Emmett, 1954].

Une hypocitraturie modérée, inférieure à 1 mmol/l (ou, exprimée en débit, inférieure à 1,5 mmol/jour) est une caractéristique fréquente des urines des sujets lithiasiques calciques. Une hypocitraturie franche et permanente ne s'observe que dans les déficits d'acidification tubulaire et dans les syndromes de malabsorption digestive avec résection étendue du grêle : elle constitue alors un facteur lithogène majeur dont le traitement repose sur la correction de l'acidose métabolique. Plus que l'hypocitraturie modérée, c'est le déséquilibre entre la concentration du citrate et celle du calcium qui crée le risque lithogène. Les études de cristallurie spontanée ont montré que le risque de former des cristaux d'oxalate de calcium s'accroît nettement lorsque le rapport de concentration molaire calcium/citrate est supérieur à 3 [Daudon, Cohen-Solal et Jungers, 2000].

2.1.2. Les ions magnésium

Ils agissent en complexant les ions oxalate. L'oxalate de magnésium ainsi formés étant beaucoup plus solubles que l'oxalate de calcium, ils réduisent la quantité d'ions oxalate libres susceptibles de s'unir pour former des cristaux. Un déficit modéré en magnésium est fréquent et ne semble pas avoir de grandes conséquences sur le risque lithogène. Un déficit profond est plus rare, mais sans doute plus délétère. Il ne s'observe pratiquement que dans les entéropathies, où l'absorption du calcium et du magnésium est simultanément diminuée au niveau du jéjunum [Daudon *et al.*, 2000].

2.1.3. Le pyrophosphate

Il provient de l'hydrolyse des nucléotides triphosphatés. Il inhibe principalement la germination cristalline des apatites et, à un moindre degré, leur croissance et leur agrégation. Il exerce aussi un effet inhibiteur sur la croissance des cristaux d'oxalate de calcium [Daudon *et al.*, 2000]. Dans les modèles de cristallisation oxalocalciques, le pyrophosphate se comporte comme un inhibiteur de la germination cristalline capable d'augmenter modérément le produit de formation [Daudon *et al.*, 2000 ; Russell, Bisaz et Fleisch, 1976]. C'est également un inhibiteur de la croissance cristalline actif par adsorption surfacique [Hennequin *et al.*, 1993].

2.1.4. Tartrate

Le tartrate est un polyacide carboxylique dont l'élimination urinaire est faible, mais dont l'activité inhibitrice potentielle a suscité quelques intérêts en raison de sa teneur élevée dans certains aliments végétaux consommés en Asie, tel le tamarin. Ses propriétés inhibitrices ont été étudiées notamment par Minéro *et al.*, en 1987 dans un modèle de cristallisation à composition constante avec ensemencement par des germes cristallins de whewellite à 37°C. Ces auteurs ont observé que des concentrations en tartrate de 2×10^{-3} M conduisaient à inhiber de 50 % la croissance cristalline de l'oxalate de calcium. Comme le citrate et l'isocitrate, le tartrate agit en partie par complexation, mais son effet majeur est celui d'un inhibiteur surfacique ainsi que l'atteste la concentration élevée en calcium ionisé après incubation avec inhibiteur.

2.2. Inhibiteurs macromoléculaires

Ils appartiennent à trois familles chimiques : les glycosaminoglycanes (ou GAGs), les acides ribonucléiques et les glycoprotéines [Berland et Dussol, 1993].

2.2.1. Glycosaminoglycanes (GAGs)

Ils sont des polymères de sucres sulfatés et aminés qui contribuent à préserver l'intégrité de l'épithélium urinaire, aussi bien au niveau rénal que vésical. Ils sont présents dans le sang et sont filtrés par les glomérules rénaux, mais ils peuvent aussi être produits dans le rein. Environ 15 à 25 mg de glycosaminoglycanes sont excrétés quotidiennement dans l'urine. Huit molécules différentes composent ces glycosaminoglycanes urinaires, les plus importantes sont : le sulfate de chondroïtine, le sulfate de l'héparine et l'acide hyaluronique. Leurs propriétés inhibitrices s'exercent aussi bien au niveau de la croissance et de l'agrégation cristalline qu'au niveau de la nucléation hétérogène, notamment entre l'acide urique et l'oxalate de calcium [Daudon *et al.*, 2000]. L'excrétion et/ou la structure des glycosaminoglycanes urinaires pourraient être perturbées chez certains sujets lithiasiques, expliquant ainsi une moindre protection contre le risque de faire des calculs [Daudon et Réveillaud, 1985]. Des études récentes ont montré l'effet des promoteurs de cristallisation de l'acide urique sur la diminution significative des niveaux des (GAGs) [Ombra *et al.*, 2003].

2.2.2. *Acides ribonucléiques (ARN)*

Il s'agit en fait de fragments d'ARN non détruits par les ribonucléases rénales. Grâce à leurs nombreuses charges négatives, en raison de leur structure nucléotidique, ils s'adsorbent à la surface des cristaux, inhibant ainsi leur agrégation [Daudon *et al.*, 2000].

2.2.3. *Glycoprotéines*

Ces dernières apparaissent comme les principaux inhibiteurs de cristallisation. Ils exercent une activité antiagrégante ou contre la croissance cristalline. De nombreuses molécules ont été décrites [Daudon *et al.*, 1994 ; Ryall, 1997], mais la mieux individualisée est la protéine de Tamm-Horsfall (THP).

La THP est sécrétée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Sous forme native, non polymérisée, elle inhibe l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium. Lorsque la force ionique des urines est élevée (urines concentrées), leur teneur en sodium ou/et en calcium augmentée (excès d'apports en sel, hypercalciurie sodium-dépendante) ou leur pH inférieur à 5,5 (condition favorable à la cristallisation de l'acide urique et à la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur l'acide urique), la THP tend à se polymériser. Sous cette forme, elle constitue un gel qui perd ses propriétés inhibitrices antiagrégantes mais qui emprisonne les cristaux et s'oppose de fait à la fois à leur agrégation et à leur fixation sur l'épithélium. Enfin, des synergies ont été observées entre inhibiteurs de faible et de haut poids moléculaire. Ainsi, les ions citrate, par leur aptitude à complexer le calcium, contribuent à préserver l'activité anti-agrégante de la THP [Hess, Zipperle et Jaeger, 1993].

Au total, les inhibiteurs macromoléculaires agissent principalement en s'opposant à l'agrégation des cristaux et à leur fixation à l'épithélium des tubes rénaux et des voies urinaires, qui sont deux étapes cruciales dans la formation des calculs [Wesson *et al.*, 1998].

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 2

Description, composition et activités des plantes étudiées

1. Introduction

L'Algérie dispose d'une grande diversité floristique à laquelle s'ajoute une tradition d'utilisation des plantes médicinales qui ont été depuis longtemps une source inépuisable de médicaments pour les tradipraticiens pour guérir certaines pathologies sans savoir à quoi étaient dues leurs actions bénéfiques.

Actuellement, l'ethnopharmacologie s'emploie à recenser, partout dans le monde, des plantes réputées actives et dont il appartient à la recherche moderne de préciser les propriétés et valider les usages. Pour cela, trois plantes, à savoir *Inula viscosa*, *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* ont été choisies pour y tester les effets sur la formation des cristaux et des calculs urinaires.

2. Généralités sur les plantes étudiées

2.1. *Marrubium vulgare*

2.1.1. Taxonomie

C'est une plante vivace de la famille des Lamiacées (Tableau n° 48 et figure n°24), connue en Algérie par le nom Marriouth [Quezel et Santa, 1963], Merrîwt au Maroc [Bellakhdar, 1997], Marroubia en Tunisie [Boukef, 1986]. En Anglais : Harehound, en Italien : Marrubio. Selon [Bonnier et Robert, 1990], le Marrube est composé de deux mots hébreux : mar, rob, qui signifie suc amer.

Selon Judd et *al.*, [2002] la position systématique de l'espèce *Marrubium vulgare* est :

Tableau n° 48: Taxonomie de *Marrubium vulgare* d'après Judd et *al.*, 2002.

Règne	Végétale
Embranchement	Angiosperme.
Classe	Eudicotylédones.
Sous-classe	Gamopétale.
Ordre	Lamiales.
Famille	Lamiacées.
Genre	<i>Marrubium</i> .
Espèce	<i>vulgare</i>



Figure n° 24 : La plante *Marrubium vulgare*

2.1.2. Répartition géographique

Elle pousse dans toute l'Afrique du Nord et presque dans toute l'Europe, au centre et au Sud-ouest de l'Asie et aux Canaries. Elle est naturalisée dans l'Amérique du Nord et dans l'Amérique du Sud [Bonnier et Robert, 1990].

2.1.3. Caractéristiques morphologiques

C'est une plante vivace, à tiges épaisses, cotonneuses, très feuilletées, qui se perpétue et se multiplie par des bourgeons nés sur la tige souterraine, elle est d'aspect blanchâtre à odeur forte et désagréable, de 30 à 80cm de hauteur. Ses fleurs blanches, relativement petites, apparaissent du mois de Mai jusqu'au mois de Septembre, et parfois encore en hiver. Les feuilles ont toutes un pétiole. Ce dernier est très allongé chez les feuilles inférieures, au contraire très court et bordé par deux prolongements du limbe chez les feuilles supérieures. Le limbe est fortement ridé en réseau, irrégulièrement crénelé, à contour largement ovale ou arrondi, se rétrécissant en coin à sa base, velues cotonneux et blanchâtre sur la face inférieure, poilue mais verte (rarement blanchâtre) sur la face supérieure.

L'inflorescence est allongée et formée de groupes successifs renfermant chacun de nombreuses fleurs. Les petites bractées qui accompagnent les fleurs sont très étroites et crochues dans leurs parties supérieures. [Bellakhdar, 1997].

2.1.4. La composition chimique

On y trouve des diterpènes amers de la série des furanolabdanes et surtout des composés de lactones : marrubiine principalement et son précurseur préfuranique, la prémarrubiine, mais aussi du pérégrinol, du vulgrol, du marrubénol et du marrubiol.

Il y a également des Hétérosides flavoniques du quercétol, de la lurtéoline ou de l'apigénine, mais aussi des lactoylflavones, et quelques dérivés de l'acide ursolique. En outre il y a des tanins spécifiques des Lamiacées et dérivés de l'acide

hydroxycinnamique (juste à 7%) (Acide chlorogénique, caféique, caféylquinique, mais absence d'acide rosmarinique). Toutefois la présence d'une faible quantité d'huiles essentielles comportant différents composés monoterpéniques (moins de 1% : α -pinène, camphène, limonène) [Wichtl et Anton, 2003].

2.1.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques

Les espèces *Marrubium*, connues pour leurs propriétés médicinales, trouvent d'ores et déjà une large utilisation en médecine traditionnelle et en phytothérapie. Le médecin grec Dioscoride (40-90 apr. J.-C.) le recommandait en décoction pour soigner la tuberculose, l'asthme et les toux [Iserin, 2001].

Le marrube blanc est prescrit dans le traitement des difficultés respiratoires, des bronchites, des bronchectasies, des bronchites asthmatiformes des toux sèches et de la coqueluche. Il fluidifie les mucosités [Bellakhdar, 1997].

La décoction est prescrite également comme anti-typhoïdique, anti-diarrhéique, fébrifuge, anti-ictérique, expectorant, tonique et stimulant (pour les malades alités). Les diabétiques édulcorée généralement la décoction avec le miel ou les raisins secs [Bellakhdar, 1997].

Les recherches actuelles s'intéressent de tester des activités diverses tel que les propriétés antibactériennes [Bouterfas *et al.*, 2014], antioxydantes [Berrougui *et al.*, 2006] et anti-inflammatoires [El Abbouyi *et al.*, 2013] mais il convient de rester très prudent sur une éventuelle activité hypoglycémiante de cette plante [Herrera-Arellano *et al.*, 2004].

2.2. *Inula viscosa*

2.2.1. Taxonomie

C'est une plante pérenne de la famille des Compositae (Tableau n° 49 et figure n°25), connue sous le nom d'aunée visqueuse et a pour nom vernaculaire «Magramane» [Quezel et Santa, 1963]. *Inula* viendrait du grec : *Inéo* qui signifie-je purge (Allusion à une propriété thérapeutique de la plante) [Fauron, Moati et Donadieu, 1984], *viscosa* veut dire visqueuse, d'où vient le nom *Aunée visqueuse* [Fournier, 1947].

Tableau n° 49: Taxonomie d'*Inula viscosa* d'après Fournier 1947.

Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotyledones
Sous Classe	Gamopetales
Ordre	Campunulales
Famille	Compositae
Genre	<i>Inula</i>
Espèce	<i>I.Viscosa</i>
Synonymie	<i>Dittrichia Viscosa</i>

Figure n° 25 : La plante *Inula viscosa*.

2.2.2. Répartition géographique

Répandue dans tout le bassin méditerranéen, sur les sols salés, les prairies humides et les bords de cours d'eau [Quezel et Santa, 1963], largement répandue en Algérie dans les rocailles et les terrains argileux [Benayache *et al.*, 1991].

2.2.3. Caractéristiques morphologiques

Quezel et Santa (1963), la décrivent comme une plante annuelle herbacée mais la plupart des auteurs, rapportent que l'inule est une plante herbacée pérenne ou vivace puisque les branches ligneuses bourgeonnent à chaque printemps.

La plante peut atteindre 15 dm (les Flores donnent 5 à 10 dm). Les tiges sont frutescentes à la base, dressées en éventail, assez ramifiées et pourvues d'un feuillage dense. Avec l'âge, elles deviennent ligneuses et foncées à la base. Les feuilles sont alternes, allongées à lancéolées, insérées directement sur la tige pour les caulinaires (sans pétiole, feuilles embrassâtes). Elles sont glanduleuses sur les deux faces. La marge est lisse ou dentée et le sommet aigu [Bruneton, 1993].

La floraison commence à partir du mois de Septembre, les inflorescences sont de longues grappes fournies de capitules jaunes. Les fleurs périphériques sont liguliformes, celles du centre sont tubulaires [Cafarchia *et al.*, 1999]. Les fruits sont des akènes velus à aigrette grisâtre [Bruneton, 1993].

Toute la plante est couverte de poils glanduleux qui libèrent une résine odoriférante et collante [Laouar, 2003].

2.2.4. Composition chimique

Beaucoup de contributions concernant la composition chimique d'*Inula viscosa* ont été rapportés. Les parties aériennes contiennent des flavonoïdes [Naima *et al.*, 2015], des composés terpéniques en particulier les lactones sesquiterpéniques et des triterpènes esters [Benayache *et al.*, 1991].

Les racines contiennent de nombreux composés : L'Inuline, L'Helénine ou camphre d'Aunée [Fournier, 1947], de la Paraffine et trois sesquiterpènes essentiels : l'Alantole, l'Alantolactone et l'Acide Allantique [Ulubelen., Öksüz., Gören, 1987 ; Chiarlo, 1968]. La plante contient d'autres substances dites mineures comportant des résines et des pectines constituant une matière noirâtre : la Phytomélane [Oksuz, 1976].

2.2.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques

L'Inule est une plante très anciennement connue, elle a été utilisée au moyen âge jusqu'à nos jours pour ses vertus médicinales variées [Fournier, 1947].

Dans le Nord de l'Afrique et le pourtour méditerranéen, l'Inule est connue pour ses propriétés anthelminthiques donc vermifuge et occupe une place appréciable dans les médications traditionnelles [Benayache *et al.*, 1991]. Les feuilles sont utilisées en cataplasme pour traiter les abcès, la gale, dermatose, impétigo, furoncles, des ulcères, des gerçures, et comme cicatrisant des plaies cutanées [Hmamouchi, 2001]. La racine crue écrasée est ingérée dans le traitement de l'hypertension, de la tuberculose, des affections poitrinaires, des infections respiratoires et bronchiques [Bellakhdar, 1997]. Les parties aériennes sont aussi utilisées en décoction pour le traitement de la pression artérielle, du diabète et des pathologies rénales [Eddouks *et al.*, 2002].

Inula viscosa a fait l'objet de plusieurs études démontrant et confirmant les multiples activités biologiques pharmacologiques de cette plante telle que l'activité anti-inflammatoire [Hernandez *et al.*, 2007 ; Manez *et al.*, 2007], antipyrétiques et

antiseptiques [Lauro et Rolih, 1990], l'activité antimicrobienne [Bssaibis *et al.*, 2009], antifongique [Cafarchia *et al.*, 2002 ; Maoz et Neeman, 2000], hypoglycémiant et hypolipidémiant [Zeggwagh *et al.*, 2006], antiulcérogène [Alkofahi et Atta, 1999], antioxydant [Schinella *et al.*, 2002], antivirale [Ben Sassi *et al.*, 2008] et l'activité antitumorale [Rozenblat *et al.*, 2008].

2.3. *Juniperus oxycedrus*

2.3.1. Taxonomie

Le Cade ou Genévrier cade (*Juniperus oxycedrus*), est un petit arbre ou un arbrisseau de la famille des Cupressacees (Tableau n° 50 et figure n°26), appelé parfois Cade, Cadier, Cèdre piquant, Oxycèdre ou Petit Cèdre et plus rarement Genévrier oxycèdre [Trabut, 2006]. D'après Garnier *et al.*, 1961, le terme *oxycedrus* provient du grec : oxys qui veut dire aigu, cedrus qui veut dire cèdre (à feuilles épineuses).

Tableau n° 50 : Taxonomie de *Juniperus oxycedrus* [Dupont et Guiguard, 2007].

<i>Embranchement</i>	Spermaphytes
<i>Sous-embranchement</i>	Gymnospermae
<i>Classe</i>	Conifères
<i>Ordre</i>	Coniferales
<i>Famille</i>	Cupressacees
<i>Genre</i>	<i>Juniperus</i>
<i>Espèce</i>	<i>J. oxycedrus</i>



Figure n° 26 : La plante *Juniperus oxycedrus*.

2.3.2. Répartition géographique

Il pousse dans les forêts des régions côtières méditerranéennes (du Maroc à l'Iran y compris l'Algérie) et favorise les endroits pierreux [Mansouri *et al.*, 2010].

2.3.3. Caractéristiques morphologiques

C'est un arbre de 1 à 9 m et pouvant atteindre les 14 mètres, mais dont les dimensions sont en général beaucoup plus modestes (1 à 2 mètres, parfois moins). Écorce grise ou rougeâtre, à rameaux marqués de 3 angles portant des feuilles groupées, étalées et étoilées de 12 à 25 mm de longueur à pointe fréquente. Se présentant sous forme d'aiguilles. Ces aiguilles, à pointe fine et piquante, sont disposées en verticilles de 3 sur 6 rangs. Leur face supérieure porte deux bandes blanches, ce qui permet de faire la distinction avec le genévrier commun (aiguilles à une seule bande blanche) [Bezanger, 1989].

Les inflorescences se trouvent sur des pieds différents, les mâles jaunâtres, petites et ovoïdes, les femelles formées d'écailles qui se soudent entre elles à maturité donnant un semblant de baies globuleuses de 6 à 8 mm d'un rouge luisant. Les graines sont dépourvues d'ailes [Bonnier et Robert, 1990].

2.3.4. Composition chimique

Cette plante contient divers composés tels que les composés phénoliques (flavonoïdes, tanins et biflavonoïdes) [Taviano *et al.*, 2013 ; Miceli *et al.*, 2009 ; Innocenti *et al.*, 2007] et les terpénoïdes (huiles essentielles, sesquiterpénoïdes, diterpénoïdes, lignanes et d'autres terpènes) [Marija *et al.*, 2011 ; Orav *et al.*, 2010 ; Loizzo *et al.*, 2007].

2.3.5. Usages traditionnels, propriétés biologiques et pharmacologiques

Ce genre a toujours été considéré comme un bon remède traditionnel en raison de leurs propriétés thérapeutiques nombreuses. Il a été utilisé contre l'hyperglycémie, la tuberculose, la bronchite et la pneumonie [OMS, 1980]. Ce genre est aussi utile dans le traitement du psoriasis [Koerfgen, 1964] et la névrose neurasthénique [Jonkov et Naidenov, 1974]. *Juniperus oxycedrus* est utilisé pour préparer une huile empyreumatique par la distillation du bois de l'arbre, qui est largement utilisé en

dermatologie humaine et vétérinaire pour traiter l'eczéma chronique et autres maladies de la peau [Tavares *et al.*, 2012 ; Bouhlal *et al.*, 1988].

Les plantes de ce genre ont des activités antioxydante [Taviano *et al.*, 2013], antiseptique [Taviano *et al.*, 2013 ; Miceli *et al.*, 2009], antivirale [Ben Sassi *et al.*, 2008], anti-inflammatoire [Lesjak *et al.*, 2013 ; Akkol *et al.*, 2009], nociceptive [Akkol *et al.*, 2009], anticancéreuse [Kusari, Zuhlke et Spiteller, 2010], antidiabétique [Orhan *et al.*, 2012] et neuroprotectrice [Tavares *et al.*, 2012].

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3

Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques in vitro

1. Introduction

La sursaturation du milieu urinaire est l'étape initiale du processus lithogène qui engendre la phase insoluble primitive constituée de cristaux et en assure la croissance [Daudon, 1989]. En effet, lorsque la sursaturation est suffisante, elle conduit à la nucléation de cristaux puis à leur croissance, lesquels suite à une agrégation peuvent entraîner la formation de calculs [Hennequin *et al.*, 1993]. Toutefois, un ralentissement ou une élimination d'une ou plusieurs étapes de ce processus sera un moyen thérapeutique susceptible de réduire la formation de cristaux dans l'urine.

Parmi les moyens thérapeutiques préventifs, on trouve la médecine traditionnelle, qui est principalement basée sur les plantes. Elle est mise en œuvre par presque 80 % de la population mondiale [Ramawat, Dass et Mathur, 2009], qui utilise des plantes ou leurs extraits contre de très nombreuses pathologies [Lehmann, 2015 ; Fouche *et al.*, 2008 ; Habibuddin *et al.*, 2008 ; Hi-Guo, Xiao-Ling et Sui-Sheng, 2004] y compris contre les calculs [Klimis, 2008].

Dans cette étude, on s'est intéressé à tester les effets des extraits de certaines plantes (*Inula viscosa*, *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*) sur la cristallisation de deux espèces cristallines.

La première est la whewellite (oxalate de calcium monohydraté) qui est rare dans les urines de sujets normaux. Elle s'observe essentiellement chez des malades lithiasiques présentant une hyperoxalurie. Or cette anomalie biochimique est considérée comme l'une des principales causes de lithiase rénale. La détection de la whewellite dans une urine est donc toujours importante, notamment chez le patient lithiasique, indépendamment du nombre ou de la taille des cristaux qui peuvent orienter vers des causes ou des facteurs de risque particuliers [Daudon, Jungers et Lacour, 2004].

La deuxième espèce cristalline étudiée est la struvite (Phosphate ammoniac magnésien hexahydraté) qui est une espèce minérale particulière puisqu'elle nécessite un ensemble de conditions de cristallisation qui ne sont pas réunies dans l'urine normale. Elle résulte de l'uréolyse observée dans les infections urinaires par des micro-organismes possesseurs d'une uréase [Daudon *et al.*, 2004].

2. Matériels et méthodes

2.1. Extraction des plantes

La partie aérienne du matériel végétal a été collectée, séchée à l'air libre puis broyée en poudre. Un extrait aqueux a été préparé en infusant 1, 2, 3, 4 ou 5 g de la poudre de chaque plante (ou du mélange de plantes) dans 100 mL de l'eau distillée, portée initialement à ébullition, pendant 30 minutes (à l'obscurité). A La fin de l'extraction les extraits de différentes concentrations ont été récupérés, filtrés et refroidis pour être utilisés. Les plantes ont été collectées de la région de Sidi M'Hamed Benali de la wilaya de Relizane.

2.2. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation d'oxalate de calcium monohydraté *in vitro*

Nous avons adopté pour l'étude de la cristallisation de l'oxalate de calcium un modèle proposé par Jungers, Daudon et Le Duc, 1989 et qui a été légèrement modifié.

Ce modèle comporte l'étude de la cristallisation sans inhibiteur et avec inhibiteur afin d'apprécier quantitativement l'effet du pouvoir d'inhibition de chaque substance naturelle étudiée.

2.2.1. Cristallisation en absence d'inhibiteurs

Les solutions préparées sont placées dans des erlenmyer et mises dans un bain-marie thermostaté à 37°C.

Lorsque la température atteint 37°C, on procède à la préparation de l'urine synthétique en induisant, dans un erlenmyer de 100 mL, 75 mL de solution de KCl 0.2 M puis 15 mL de tampon phosphate pH 6,0 et 1,5 mL de solution aqueuse de CaCl 0,1 M. Ensuite, et sous agitation magnétique modérée (150 tpm), on ajoute 5 mL de l'eau distillée pour l'étude sans inhibiteur. On introduit ensuite dans chaque milieu 1,5 mL de solution aqueuse d'oxalate de sodium 0,1 M. Les volumes sont ajustés à 100 mL avec la solution de KCl 0,2 M. Les milieux de cristallisation sont maintenus sous agitation magnétique modérée (150 tpm) à 37°C.

Un prélèvement de la suspension homogène est effectué à l'aide d'une pipette pasteur et placé en cellule Malassez puis examiné en microscope optique à polarisation ZEISS (grossissement X40) pour la détermination du nombre et de la taille de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium monohydraté. La cinétique est suivie pendant 55 minutes de

cristallisation. On signale que chaque expérience a été répétée 04 fois.

2.2.2. Cristallisation en présence d'extraits de plantes

Afin de chercher une activité inhibitrice des plantes étudiées sur les différentes étapes de la cristallisation (nucléation, croissance, agrégation), nous avons testé l'effet des extraits aqueux de trois plantes (*Marrbium vulgare*, *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*) en plus d'extraits de mélanges de chaque deux plantes à raison de 1, 2, 3, 4 et 5 g/100 mL. La cinétique de cristallisation a été suivie, à l'abri de la lumière, en suivant la même procédure de l'étude sans inhibiteur et en remplaçant l'eau distillée par 05 mL de l'extrait aqueux.

2.3. Etude de de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation de la struvite (Phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté) *in vitro*

Pour l'étude de la cristallisation des phosphates, un modèle classique proposé en 1996 par Grases *et al*, a été suivi. Il présente en plus de sa simplicité, une reproductibilité très satisfaisante.

Ce modèle comporte l'étude de la cristallisation sans inhibiteur et avec inhibiteur afin d'apprécier l'effet du pouvoir d'inhibition de chaque substance étudiée.

2.3.1. Cristallisation en absence d'inhibiteurs

L'étude est réalisée en mélangeant deux solutions A et B dont les compositions chimiques sont les suivantes :

Solution A: 11,02 g/l $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, 1, 46 g/l $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 4,64 g/l NH_4Cl , 12,13 g/l KCl et 0,24 g/l Ca^{2+} . La solution standard en ions Ca^{2+} est préparée à partir de 0.6 g de CaCO_3 dissout dans HCl concentré.

Solution B: 2,65 g/l $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 18,82 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 13,05 g/l NaCl , 1 g/l $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et de 0,05 g/l $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$. La solution en ions $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ est préparée à partir de l'acide oxalique 0.05g. Le pH de cette solution a été ajusté avec du NaOH ou HCl afin d'arriver à la valeur nécessaire pour la formation de struvite (pH=8).

Dans des béchers mis dans un bain marie thermostaté à 37° et avec une agitation assurée par des agitateurs magnétiques, on mélange les deux solutions A et B à volumes égaux (50 mL).

La cristallisation a été suivie pendant 180 minutes en utilisant un microscope optique à lumière polarisée (ZEISS). Chaque expérience a été répétée 04 fois.

2.3.2. Cristallisation en présence d'extraits de plantes

Le modèle de cristallisation adopté est le même que celui de l'étude sans inhibiteur, avec l'ajout du même volume (50mL) de l'extrait aqueux. On a utilisé les mêmes plantes testées dans l'étude de la cristallisation oxalocalcique et qui sont (*Marrubium vulgare*, *Inula viscosa*, *Juniperus oxycedrus*) en plus d'extraits de mélanges de plantes deux à deux à raison de 1, 2, 3, 4 et 5 g/100 mL.

2.4. Paramètres déterminés

Pour une meilleure appréciation de l'activité des plantes étudiées sur la cristallisation, le nombre et la taille de cristaux et d'agrégats ont été déterminés. Deux paramètres de plus ont été calculés.

Le premier est le pourcentage d'inhibition (PI %), utilisé pour évaluer le développement du nombre et de la taille de cristaux. Il se calcule comme suit :

$$\text{PI}\% = 1 - (\text{AI} / \text{SI}) \times 100$$

AI : valeur avec inhibiteur.

SI : valeur sans inhibiteur.

Le deuxième est le taux d'agrégation. Bien que rarement étudiée dans les cristalluries spontanées, l'agrégation cristalline est considérée comme l'un des principaux facteurs de la formation des calculs [Kok, Papapoulos et Bijvoet, 1990]. Quelques travaux ont comparé le taux d'agrégation des cristaux, notamment oxalocalciques, chez les sujets lithiasiques et non lithiasiques. Ces études ont conclu que le taux d'agrégation était en moyenne 2à3 fois plus élevé chez les lithiasiques [Hallson et Rose, 1978 ; Bader *et al.*, 1994 ; Sriboonlue *et al.*, 1990], les agrégats étant, de surcroît, plus volumineux que chez les témoins [Robertson et Peacock, 1972 ; Bader *et al.*, 1994]. L'intérêt de la détermination du taux d'agrégation réside essentiellement dans l'appréciation du potentiel lithogène de l'urine et dans l'évaluation de l'efficacité des mesures thérapeutiques destinées à réduire le risque de récurrence.

Le taux d'agrégation représente le pourcentage d'agrégats par rapport au nombre total de cristaux et qui se calcule comme suit :

$$\text{TA} = (\text{Nombre d'agrégats} \times 100) / (\text{Nombre de cristaux isolés} + \text{Nombre d'agrégats})$$

3. Résultats

3.1. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation d'oxalate de calcium monohydraté

3.1.1. Etude en absence d'inhibiteur

En absence d'inhibiteur, on a observé que le nombre le plus élevé de cristaux et d'agrégats a été enregistré pendant les cinq premières minutes. Au cours du temps, ce nombre diminue. Pendant les 55 minutes de cristallisation, on n'a pas remarqué une grande modification de la taille des cristaux, tandis que pour les agrégats, elle continue à augmenter constamment jusqu'à atteindre une taille maximale de 31,37 μm à la fin de la 55^{ème} minute (Tableau n° 51 et Figures n° 27-32).

Tableau n° 51: Evolution de la taille moyenne et du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium pendant 55 minutes de cristallisation en absence d'inhibiteur (SI).

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
Nombre	Cristaux	7456	6033	1218	885	550	473
	Agrégats	1050	639	419	463	416	239
	Total (Ag+Cr)	8506	6672	1699	1349	966	713
	CV(%)	31,93	31,33	44,72	44,15	24,98	47,45
Taille (μm)	Cristaux	3,17	2,95	2,85	3,05	3,02	3,05
	Agrégats	9,75	19,62	21,8	27,22	30,17	31,37
	Moyenne	6,46	11,28	12,32	15,13	16,59	17,21
	CV(%)	13,84	8,96	13,4	3,05	13,41	12,81

CV : Coefficient de variations, min : minute, Ag : Agrégats, Cr : Cristaux.



Figure n° 27: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 5 min.

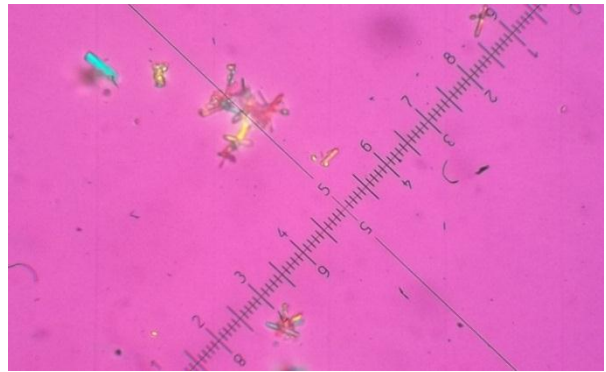


Figure n° 28: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 15 min.

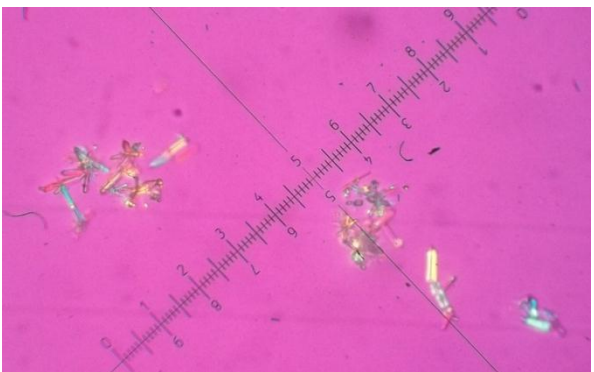


Figure n° 29: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 25 min.

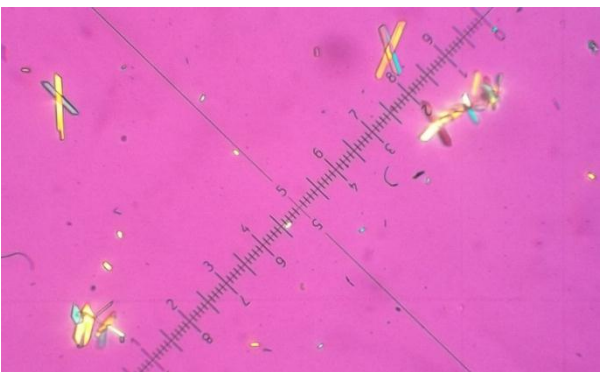


Figure n° 30: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 35 min.

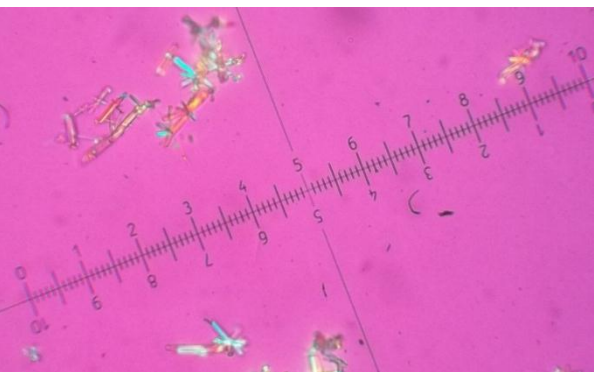


Figure n° 31: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 45 min.

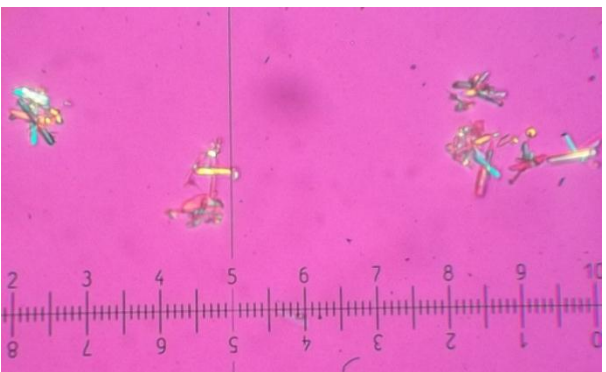


Figure n°32: Cristallisation d'oxalate de calcium en absence d'inhibiteur à 55 min.

3.1.2. Etude en présence d'extraits de plantes

En vue de chercher une diminution du facteur cristallogène et d'une réduction du phénomène d'agrégation de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté, nous avons entrepris une étude de la cristallisation oxalocalcique *in-vitro* en présence d'extraits aqueux de diverses plantes à différentes concentrations.

3.1.2.1. *Marrubium vulgare*

L'ajout de l'extrait aqueux de *Marrubium vulgare*, selon le tableau n° 52, n'a réduit le nombre moyen de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium que pendant les quinze premières minutes (premières phases de cristallogénèse). Les meilleurs résultats ont été notés avec la concentration de 1g/100mL à la cinquième minute avec un pourcentage d'inhibition de 49,69 % et un taux d'agrégation qui a diminué vers 2,07 alors qu'il était 12,34 dans l'étude sans inhibiteur.

A partir de la vingt cinquième minute de cristallisation, *Marrubium vulgare* n'a montré aucun effet inhibiteur sur le nombre de cristaux, tandis que l'effet sur le taux d'agrégation variait selon les concentrations et selon les phases cristallines.

Tableau n° 52: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de *Marrubium vulgare* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (minutes)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	4279	4458	3467	4465	3194	3955
	PI (%)	49,69	33,18	0	0	0	0
	TA	2,07	8,48	19,79	19,91	32,59	38,26
2g/100mL	Nb	6081	5034	5907	4421	4037	4084
	PI (%)	28,51	24,55	0	0	0	0
	TA	8,34	14,18	27,56	33,09	34,56	38,44
3g/100mL	Nb	7633	6918	5176	6394	5473	6040
	PI (%)	10,26	0	0	0	0	0
	TA	8,69	15,96	28,4	24,4	28,52	25,23
4g/100mL	Nb	6293	4984	4264	3049	5194	6035
	PI (%)	26,02	25,3	0	0	0	0
	TA	8,79	22,71	35,53	36,27	35,39	39,52
5g/100mL	Nb	7646	6566	5190	5253	5473	4257
	PI (%)	10,11	1,59	0	0	0	0
	TA	6,15	17,21	24,2	36,53	29,14	33,24

SI : sans inhibiteur, Nb : nombre, TA : taux d'agrégation, PI : pourcentage d'inhibition.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Malgré que les extraits de *Marrubium vulgare* n'aient montré aucun effet inhibiteur considérable sur le nombre des cristaux surtout pour les trente dernières minutes, une diminution très importante de la taille moyenne des cristaux et des agrégats a été enregistrée avec toutes les concentrations. Un pourcentage d'inhibition de 68.22% a été observé avec la concentration de 5g/100mL à la quarante cinquième minute avec une diminution de 16.60µm (étude sans inhibiteur) vers 5,28µm. D'une façon générale et après les quinze premières minutes de cristallisation, le pourcentage d'inhibition de la taille moyenne a dépassé les 30% et cela pour toutes les concentrations testées (Voir tableau n° 53 et Figures n° 33, 34).

Tableau n° 53: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de *Marrubium vulgare* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (minutes)		5	15	25	35	45	55
SI	T (µm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
	PI(%)						
1g/100mL	T (µm)	4,48	4,88	4,73	5,13	7,3	7,98
	PI(%)	30,62	56,86	61,66	66,17	56,02	53,63
2g/100mL	T (µm)	5,13	7,83	6,28	7,2	6,73	6,65
	PI(%)	20,54	30,75	49,09	52,47	59,49	61,34
3g/100mL	T (µm)	4,58	7,2	7,23	6,18	7,03	8,75
	PI(%)	29,07	36,28	41,38	59,24	57,68	49,13
4g/100mL	T (µm)	5,22	6,37	5,86	5,73	8,05	9,13
	PI(%)	19,15	43,67	52,47	62,19	51,49	46,95
5g/100mL	T (µm)	4,53	4,45	5,23	5,55	5,28	6,7
	PI(%)	29,84	60,62	57,61	63,37	68,22	61,05

SI : sans inhibiteur, T: taille, PI : pourcentage d'inhibition.

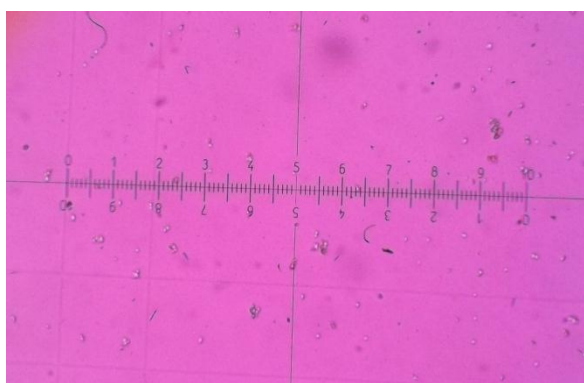


Figure n° 33: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *Marrubium vulgare* (1g/100mL) à 5 min.

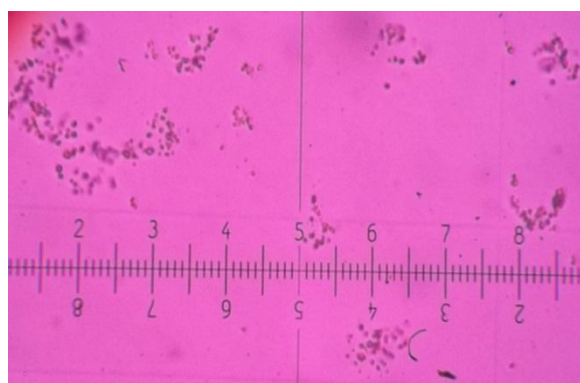


Figure n° 34: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *Marrubium vulgare* (5g/100mL) à 45 min.

3.1.2.2. *Inula viscosa*

Selon les résultats regroupés dans le tableau n° 54, aucun effet inhibiteur notable sur le nombre des cristaux d'oxalate de calcium n'a été enregistré avec la plante *Inula viscosa* sauf celui de 20,5% observé à la cinquième minute avec la concentration de 3g/100mL. Cette dernière a réduit le taux d'agrégation au début de la cristallisation jusqu'à 2,13. Une augmentation du nombre de cristaux a été constatée avec toutes les concentrations surtout après les quinze premières minutes, mais cela a été accompagné avec une diminution du taux d'agrégation (nombre d'agrégats par rapport au nombre total) avec les concentrations 1, 3, 4 et surtout avec celle de 5g/100mL par rapport à l'étude sans inhibiteur (Figures n° 35, 36).

Tableau n° 54: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence d'*Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	8002	8820	5580	3806	3461	2586
	PI (%)	5,92	0	0	0	0	0
	TA	2,65	8,76	22,97	30,35	34,85	42,54
2g/100mL	Nb	8100	6983	5142	3046	3502	2668
	PI (%)	4,77	0	0	0	0	0
	TA	4,48	13,76	24,25	43,6	38,18	50,97
3g/100mL	Nb	6762	6346	6611	5893	5235	5491
	PI (%)	20,5	4,89	0	0	0	0
	TA	2,13	7,36	13,3	19,92	26,11	30,7
4g/100mL	Nb	9708	8250	5598	4297	5956	5872
	PI (%)	0	0	0	0	0	0
	TA	5,62	9,08	15,61	29,09	23,69	21,3
5g/100mL	Nb	8711	7429	7895	7531	6530	5742
	PI (%)	0	0	0	0	0	0
	TA	6,69	9,54	13,15	13,92	19,56	20,65

En ce qui concerne la taille des cristaux, des pourcentages d'inhibitions plus importants ont été remarqués. A la quinzième minute et avec la concentration 3g/100mL, *Inula viscosa* a réduit la taille moyenne de 11,3 à 2,5 µm avec un taux de 77,8%. A la fin du temps de cristallisation, cette plante, à la concentration 5g/100mL, a réduit la taille moyenne de 17,2 à 4,48 µm (73,98%) (Tableau n° 55 et Figure n° 35, 36).

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Tableau n° 55: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence d'*Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	T (µm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
1g/100mL	T (µm)	2,8	3,9	8,53	10,65	11,93	14,85
	PI(%)	56,59	65,49	30,86	29,7	28,16	13,66
2g/100mL	T (µm)	6,3	5,25	7,03	8,1	9,38	12,35
	PI(%)	2,33	53,53	43,03	46,53	43,52	28,2
3g/100mL	T (µm)	3,98	2,5	3,95	5,28	6,3	5,95
	PI(%)	38,37	77,8	67,96	65,18	62,05	65,41
4g/100mL	T (µm)	4,08	4,05	4,4	4,33	5,58	5,73
	PI(%)	36,82	64,16	64,31	71,45	66,42	66,71
5g/100mL	T (µm)	5,75	5,38	4,8	4,35	4,33	4,48
	PI(%)	10,85	52,43	61,07	71,29	73,95	73,98

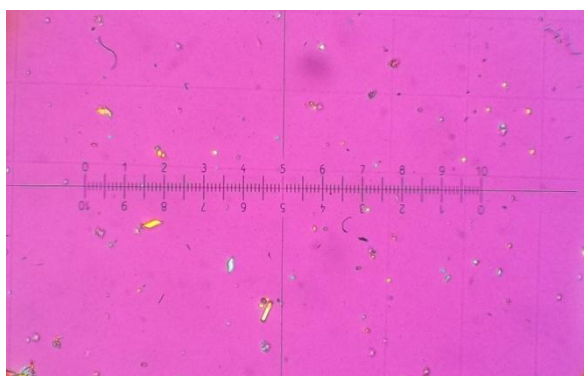


Figure n° 35: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait d'*Inula viscosa* (3g/100mL) à 5 min.

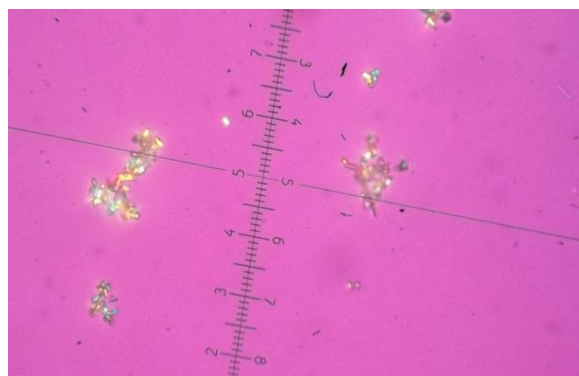


Figure n° 36: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait d'*Inula viscosa* (1g/100mL) à 25 min.

3.1.2.3. *Juniperus oxycedrus*

D'après les résultats illustrés dans le tableau n°56 et les Figures n° 37 et 38, les extraits aqueux de *Juniperus oxycedrus* ont réduit considérablement le nombre total de cristaux d'oxalate de calcium mais seulement dans les quinze premières minutes de cristallisation. Des taux d'inhibition de 76,85, 74,24 et 73,48% ont été enregistrés lors des cinq premières minutes avec les concentrations 4, 5 et 3g/100mL respectivement. A partir de la vingt cinquième minute aucun effet inhibiteur n'a été observé. En examinant le taux d'agrégation des cristaux, on observe que les extraits de cette plante, à toutes les concentrations, ont réduit les taux d'agrégation et cela durant toutes les phases de cristallisation sauf ceux de 1 et 5 g/100mL à la quinzième minute. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les concentrations 2 et 4 g/100mL avec des taux d'agrégation de 11,45 et 5,81 à la quarante cinquième minute et de 8,88 et 7,22 respectivement à la fin de cristallisation.

Tableau n° 56: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	3469	3483	3632	3599	3414	3300
	PI (%)	59,22	47,8	0	0	0	0
	TA	5,85	11	16,05	21,76	23,84	25,76
2g/100mL	Nb	3027	2805	2981	2541	2541	3366
	PI (%)	64,41	57,96	0	0	0	0
	TA	5,22	8,52	7,25	8,82	11,45	8,88
3g/100mL	Nb	2256	2164	2377	2423	2571	1467
	PI (%)	73,48	67,57	0	0	0	0
	TA	8,2	8,36	10,98	10,44	13,77	20,52
4g/100mL	Nb	1969	2408	2566	2666	2411	2785
	PI (%)	76,85	63,91	0	0	0	0
	TA	8,79	7,48	10,52	10,35	5,81	7,22
5g/100mL	Nb	2191	2600	3096	3302	2631	2194
	PI (%)	74,24	61,03	0	0	0	0
	TA	11,32	20,58	20,12	23,05	19,92	20,74

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Durant les cinquante-cinq minutes de cristallisation, on a remarqué que cette plante a ralenti la croissance cristalline et cela avec toutes les concentrations, sauf celle de 5g/100mL à la cinquième minute où le pourcentage d'inhibition est nul. Des taux d'inhibition qui dépassaient toujours les 31% ont été notés avec un minimum de 31,78% enregistré à la cinquième minute avec la concentration de 2 g/100mL et un maximum de 85,17% marqué à la fin de cristallisation avec la concentration 3 g/100mL (taille moyenne de 2,55 μm alors qu'elle a dépassé les 17 μm dans l'étude sans inhibiteur) (voir tableau n° 57).

Tableau n° 57: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	T (μm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
	PI(%)	53,1	55,75	44,24	60,56	62,65	62,5
1g/100mL	T (μm)	3,03	5	6,88	5,98	6,2	6,45
	PI(%)	53,1	55,75	44,24	60,56	62,65	62,5
2g/100mL	T (μm)	4,4	5,2	4,35	4,33	4,38	3,4
	PI(%)	31,78	53,98	64,72	71,45	73,64	80,23
3g/100mL	T (μm)	3,75	4,1	3,5	3,13	2,63	2,55
	PI(%)	41,86	63,72	71,61	79,37	83,19	85,17
4g/100mL	T (μm)	3,65	4,58	4,13	6,03	7,58	5,28
	PI(%)	43,41	59,53	66,54	60,23	54,37	69,33
5g/100mL	T (μm)	8,25	4,93	5,43	5,78	4,93	6,3
	PI(%)	0	56,42	56	61,88	70,33	63,37

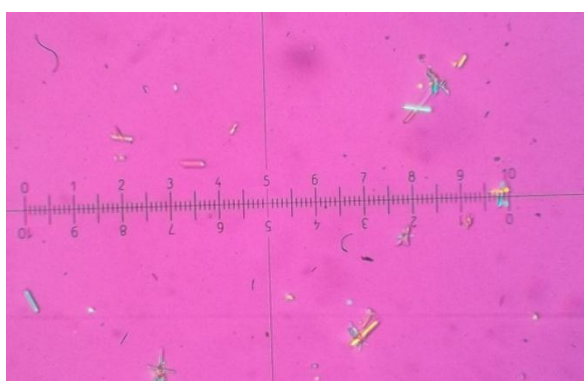


Figure n° 37: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *Juniperus oxycedrus* (2g/100mL) à 15 min.

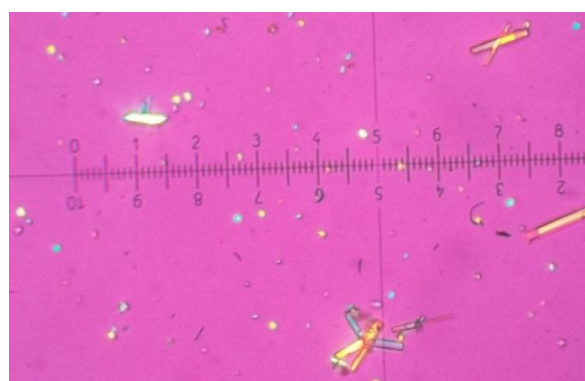


Figure n° 38: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *Juniperus oxycedrus* (5g/100mL) à 55 min.

3.1.2.4. *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*

En mélangeant les deux plantes *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*, on a obtenu les résultats illustrés dans le tableau n° 58 et les Figures n° 39 et 40. Les extraits du mélange de ces deux plantes n'ont réduit le nombre total qu'au début de cristallisation. Des taux d'inhibition qui ont dépassés les 82% ont été enregistrés avec la concentration de 4g/100mL. A partir de la vingt cinquième minute, on n'a noté aucune diminution du nombre total et cela pour toutes les concentrations. Par contre, le taux d'agrégation, surtout pour les concentrations 1 et 5 g/100mL, a diminué considérablement durant toutes les phases de cristallisation ce qui prouve que ces mélangent agissent fortement sur la phase d'agrégation.

Tableau n° 58: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence d'extrait du mélange d'*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	8584	2597	2600	4281	3266	3016
	PI (%)	0	61,08	0	0	0	0
	TA	2,2	5,62	7,69	4,23	6,61	12,14
2g/100mL	Nb	3516	2499	2216	2349	2166	1882
	PI (%)	58,66	62,54	0	0	0	0
	TA	19,43	25,33	18,01	26,95	28,46	37,14
3g/100mL	Nb	3883	3466	2232	3616	3749	3109
	PI (%)	54,35	48,05	0	0	0	0
	TA	27,04	27,87	48,52	37,78	33,77	45,35
4g/100mL	Nb	1457	1170	2455	1302	1094	1286
	PI (%)	82,87	82,46	0	3,48	0	0
	TA	7,41	10,26	9,74	19,51	17,73	20,92
5g/100mL	Nb	3799	3283	3224	3316	3441	2699
	PI (%)	55,34	50,79	0	0	0	0
	TA	3,5	5,57	5,92	4,01	3,14	4,3

Cet extrait, selon les résultats regroupés dans le tableau n° 59, a exercé un effet inhibiteur sur la taille moyenne des cristaux et des agrégats d'oxalate de calcium durant notre expérimentation avec des pourcentages d'inhibition qui s'améliorait avec le temps. Les effets les plus remarquables ont été constatés avec la concentration de 4g/100mL surtout à la quarante cinquième minute avec un pourcentage d'inhibition de 82,68%.

Tableau n° 59: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange d'*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	T (µm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
	PI(%)	51,16	62,39	67,56	75,91	73,95	73,84
1g/100mL	T (µm)	3,15	4,25	4	3,65	4,33	4,5
	PI(%)	51,16	62,39	67,56	75,91	73,95	73,84
2g/100mL	T (µm)	4,45	4,8	4,75	4,68	5	5,18
	PI(%)	31,01	57,52	61,48	69,14	69,88	69,91
3g/100mL	T (µm)	5,85	6,3	6,25	6,03	6,18	5,65
	PI(%)	9,3	44,25	49,31	60,23	62,8	67,15
4g/100mL	T (µm)	3,05	3,25	3,08	3,08	2,88	3,75
	PI(%)	52,71	71,24	75,06	79,7	82,68	78,2
5g/100mL	T (µm)	3,38	3,3	3,3	3,25	3,68	3,78
	PI(%)	47,67	70,8	73,24	78,55	77,86	78,05

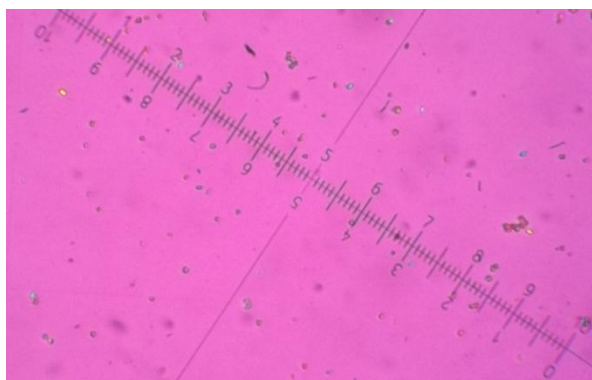


Figure n° 39: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *I. viscosa* et *J. oxycedrus* (3g/100mL) à 5 min.

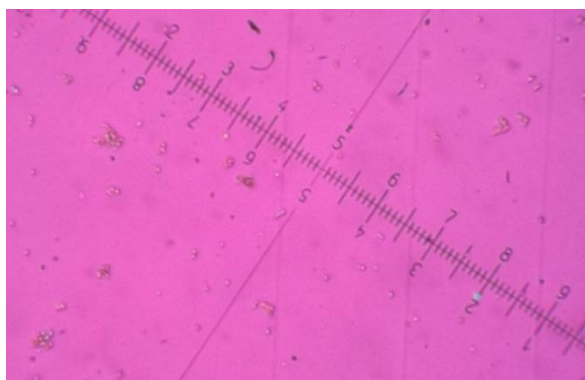


Figure n° 40: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *I. viscosa* et *J. oxycedrus* (4g/100mL) à 15 min.

3.1.2.5. *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*

Les résultats exposés dans le tableau n° 60 et les Figures n° 41 et 42 nous montrent que l'utilisation du mélange de *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* a provoqué une inhibition considérable du nombre total surtout durant les quinze premières minutes où les pourcentages d'inhibition ont toujours dépassé les 30% avec un maximum de 86,69% enregistré à la cinquième minute avec la concentration de 4 g/100 mL. A la fin de la cristallisation aucun effet inhibiteur notable n'a été observé.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Quant au nombre d'agrégat, une diminution remarquable dans le taux d'agrégation a été notée avec les concentrations 2, 3 et 5 g/100mL. Les valeurs de 6,16, 3,43 et 4,54 respectivement ont été enregistrées à la fin de cristallisation alors que dans l'étude sans inhibiteur, un taux de 33,52 a été révélé. Ce qui donne signe à une efficacité inhibitrice importante de ces mélanges sur l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium.

Tableau n° 60 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange *Marrubium vulgare et Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	1244	926	1166	1041	1027	837
	PI (%)	85,37	86,12	31,37	22,83	0	0
	TA	14,07	15,44	15,69	12,01	16,36	14,46
2g/100mL	Nb	2249	2111	1529	1431	1277	941
	PI (%)	73,56	68,36	10,01	0	0	0
	TA	1,47	6,06	1,9	2,17	2,19	6,16
3g/100mL	Nb	3097	2646	2734	1762	2858	1691
	PI (%)	63,59	60,34	0	0	0	0
	TA	1,81	2,38	1,87	3,63	1,43	3,43
4g/100mL	Nb	1132	1202	1019	1012	867	697
	PI (%)	86,69	81,98	40,02	24,98	10,25	2,24
	TA	33,83	46,01	41,32	47,33	45,33	49,93
5g/100mL	Nb	5254	3213	3227	1919	2624	2269
	PI (%)	38,23	51,84	0	0	0	0
	TA	0,76	1,43	4,99	2,76	4,73	4,54

D'après les résultats illustrés dans le tableau n° 61, le mélange entre les deux plantes *Marrubium vulgare et Juniperus oxycedrus* a réduit largement la taille de cristaux d'oxalate de calcium et cela pour toutes les étapes de cristallisation avec des pourcentages qui variait entre 43,80 et 88,40 %.

Tableau n° 61: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange de *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	T (µm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
	PI(%)	62,01	75,44	74,86	76,07	75,6	73,55
1g/100mL	T (µm)	2,45	2,775	3,1	3,625	4,05	4,55
	PI(%)	62,01	75,44	74,86	76,07	75,6	73,55
2g/100mL	T (µm)	3,625	2,975	1,9	1,825	2	2,9
	PI(%)	43,8	73,67	84,59	87,95	87,95	83,14
3g/100mL	T (µm)	2,825	2,975	2,4	2,375	1,925	2,875
	PI(%)	56,2	73,67	80,53	84,32	88,4	83,28
4g/100mL	T (µm)	1,825	2,8	3,1	4,05	4,325	5,3
	PI(%)	71,7	75,22	74,86	73,27	73,95	69,19
5g/100mL	T (µm)	3,275	3,65	3,7	3,975	3,25	3,55
	PI(%)	49,22	67,7	69,99	73,76	80,42	79,36

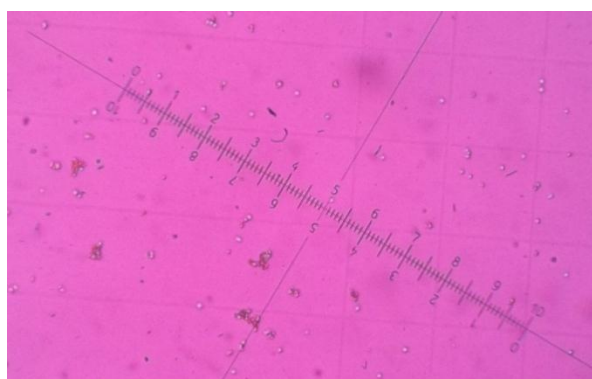


Figure n° 41: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *M.vulgare* et *J.oxycedrus* (2g/100mL) à 5 min.

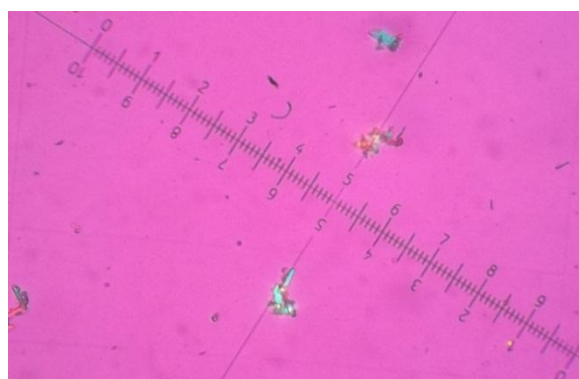


Figure n° 42: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *M.vulgare* et *J.oxycedrus* (1g/100mL) à 55 min.

3.1.2.6. *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*

En examinant nos résultats, on observe clairement qu'un effet de synergie a résulté de l'association entre les deux plantes *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*, ce qui est traduit par des pourcentages d'inhibition très importants à toutes les concentrations et durant toutes les étapes de cristallisation. Un pourcentage de 98,19% a été atteint à la cinquième minute avec la concentration 2 g/100mL. Quant au taux d'agrégation, les meilleurs résultats ont été obtenus avec la concentration 5 g/100mL surtout à la trente cinquième minute avec un taux de 6,53. Pour les autres concentrations, des valeurs plus ou moins élevées ont été enregistrées (Voir tableau n° 62 et Figures n° 43, 44).

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Tableau n° 62: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	Nb	8506	6672	1699	1349	966	713
	TA	12,34	9,58	24,66	34,32	43,06	33,52
1g/100mL	Nb	403	272	239	204	328	394
	PI (%)	95,26	95,92	85,93	84,88	66,05	44,74
	TA	21,34	26,84	26,78	34,8	26,22	44,16
2g/100mL	Nb	154	229	272	227	312	219
	PI (%)	98,19	96,57	83,99	83,17	67,7	69,28
	TA	24,68	25,33	35,29	18,06	13,14	11,87
3g/100mL	Nb	291	354	341	209	164	105
	PI (%)	96,58	94,69	79,93	84,51	83,02	85,27
	TA	16,84	22,88	29,03	28,23	34,15	39,05
4g/100mL	Nb	387	256	246	199	159	132
	PI (%)	95,45	96,16	85,52	85,25	83,54	81,49
	TA	14,99	15,23	20,73	29,15	23,9	56,06
5g/100mL	Nb	384	276	318	245	216	147
	PI (%)	95,48	95,86	81,28	81,84	77,64	79,38
	TA	11,46	12,32	12,89	6,53	7,41	9,52

En ce qui concerne la taille des cristaux, et selon le tableau n° 63, le mélange de *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* a provoqué une inhibition considérable sur le développement de la taille des cristaux et cela durant toutes les phases de cristallisation et avec toutes les concentrations testées. Les pourcentages d'inhibition variaient entre 34,11 et 85,17%, ce dernier, qui est le meilleur pouvoir inhibiteur, a été enregistré avec la concentration 3 g/100mL à la fin du temps de cristallisation (55^{ème} minute).

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Tableau n° 63: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux d'oxalate de calcium en présence de l'extrait du mélange de *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 55 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	15	25	35	45	55
SI	T (µm)	6,45	11,3	12,33	15,15	16,6	17,2
1g/100mL	T (µm)	3,3	4,05	4,2	4,275	4,3	4,325
	PI(%)	48,84	64,16	65,94	71,78	74,1	74,85
2g/100mL	T (µm)	4,25	3,7	3,05	3,775	2,65	3,2
	PI(%)	34,11	67,26	75,26	75,08	83,04	81,39
3g/100mL	T (µm)	2,775	2,75	2,925	2,775	2,75	2,55
	PI(%)	56,98	75,66	76,28	81,68	83,43	85,17
4g/100mL	T (µm)	2,575	2,925	3,95	4,8	4,975	7,025
	PI(%)	60,08	74,11	67,96	68,32	70,03	59,16
5g/100mL	T (µm)	2,85	3,575	4,375	4,025	4,125	4
	PI(%)	55,81	68,36	64,52	73,43	75,15	76,74

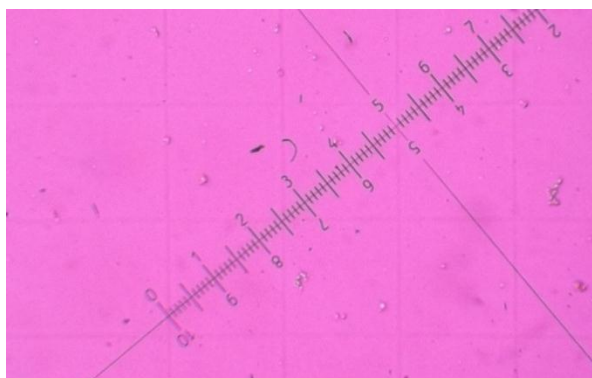


Figure n° 43 : Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *M.vulgare* et *I.viscosa* (5g/100mL) à 15 min.

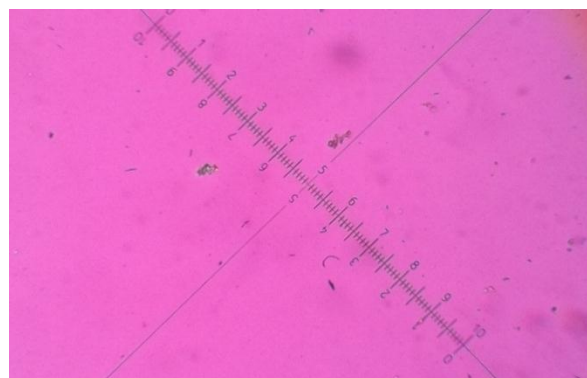


Figure n° 44: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *M.vulgare* et *I.viscosa* (1g/100mL) à 55 min.

3.2. Etude de l'efficacité inhibitrice de plantes médicinales sur la cristallisation de la struvite (Phosphate ammoniac-magnésien hexahydraté) *in vitro*

3.2.1. Etude en absence d'inhibiteurs

Les résultats du suivi de l'évolution du nombre et de la taille des cristaux de struvite par microscope optique polarisé en fonction du temps en absence d'inhibiteurs sont présentés dans le tableau n° 64 et les figures n° 45-47.

Suite à l'analyse de ces résultats, on a observé que le nombre le plus élevé des cristaux et d'agrégats de struvite a été enregistré pendant les cinq premières minutes où un seuil de 755 cristaux et agrégats a été enregistré. En ce qui concerne la taille de cristaux et pendant les 180 minutes de cristallisation, on n'a pas remarqué une grande différence ce qui n'est pas le cas pour les agrégats où elle a augmenté jusqu' à atteindre une taille maximale de 37,52 µm (120 minute).

Tableau n° 64: Evolution de la taille moyenne et du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite pendant 180 minutes de cristallisation en absence d'inhibiteur (SI).

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
Nombre	Cristaux	565	387	529	296	331	395	313	390	380
	Agrégats	190	100	153	86	193	226	190	207	150
	Total (Ag+Cr)	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	CV(%)	30,8	26,47	28,59	20,01	30,01	32,32	27,07	30,17	28,02
	Brushite	22	34	32,6	42	22	18,6	23	13	16,3
Taille (µm)	Cristaux	14,7	12,65	13,45	12,75	12,32	13,97	11,02	18,87	13,87
	Agrégats	18,2	17,07	22,92	16,95	21,22	29,9	21,75	37,52	28
	Moyenne	16,4	14,86	18,18	14,85	16,77	21,93	16,38	28,19	20,93
	CV(%)	18,1	21,74	18	27,61	12,29	14,56	30,51	10,63	7,02
	Brushite	9	8,2	10	12	9,5	8,9	12	11	10,02
Granulations		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+

CV% : Coefficient de variations, min : minute, Ag : Agrégats, Cr : Cristaux.

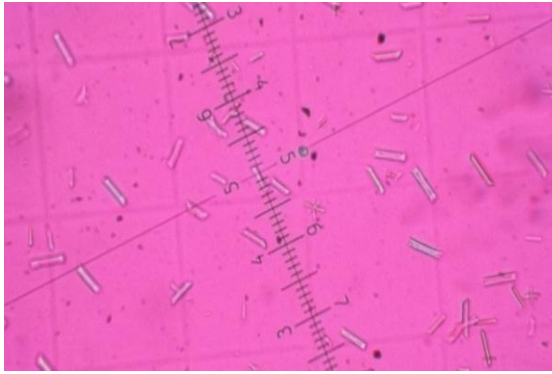


Figure n° 45: Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 10min

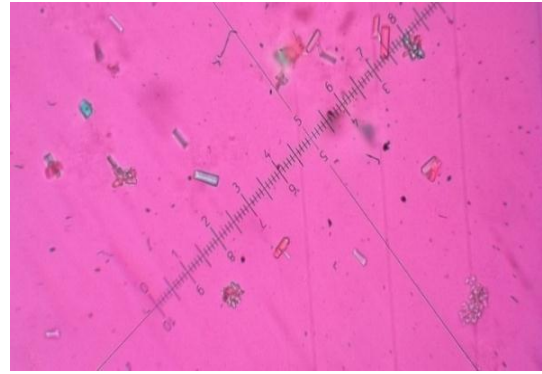


Figure n° 46: Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 30min.

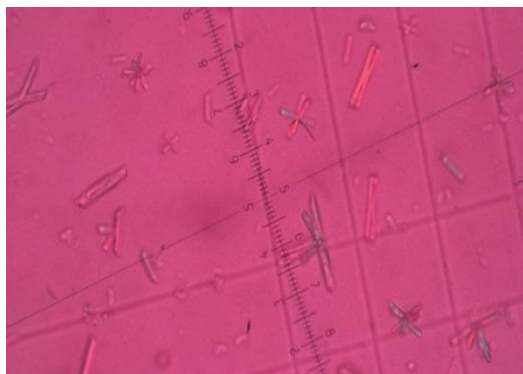


Figure n° 47: Cristallisation de la struvite en absence d'inhibiteur à 55min.

3.2.2. Etude en présence d'extraits de plantes

Après étude de la cristallisation de phosphate ammoniaco-magnésien hexahydraté en l'absence d'inhibiteur, on a testé les effets de différents extraits de plantes (les mêmes extraits testés avec l'oxalate de calcium) sur l'évolution de la taille et du nombre de cristaux de struvite au cours du temps de cristallisation, ce qui a donné les résultats suivants:

3.2.2.1. Marrubium vulgare

D'après le tableau n° 65, qui résume les nombres de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extraits de *Marrubium vulgare* à différentes concentrations, on observe que cette plante, utilisée avec la concentration 3g/100mL a réduit le nombre total de cristaux durant toutes les phases de cristallisation avec des pourcentages d'inhibition qui varient entre 10,27 et 50.73%, ce dernier taux a été constaté à la cinquième minute de cristallisation. Pour les autres concentrations, l'effet enregistré variait entre la réduction et l'accroissement du nombre total. Notons la valeur de 61,89%, qui représente le meilleur pourcentage d'inhibition, obtenu à la 180^{ème} minute avec la concentration 4 g/100mL.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

En ce qui concerne le taux d'agrégation, on a constaté qu'après la quarantième minute, une diminution du nombre d'agrégats a été observée et cela avec toutes les concentrations. Le meilleur résultat a été observé avec la concentration 4g/100mL à la fin du temps de cristallisation (180min) avec taux de 7,92.

Tableau n° 65: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence de *Marrubium vulgare* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	754	546	625	517	588	706	418	544	584
	PI (%)	0,13	0	0,48	0	0	0	16,9	9,03	0
	TA	9,68	21,06	12,64	15,09	17,86	17,00	15,55	25,37	15,07
2g/100mL	Nb	514	464	415	415	544	629	411	405	412
	PI (%)	31,92	4,72	33,92	0	0	0	18,29	32,27	22,26
	TA	22,57	20,69	16,87	24,10	22,24	18,76	20,92	19,75	21,12
3g/100mL	Nb	372	437	346	330	339	452	313	446	271
	PI (%)	50,73	10,27	44,9	13,84	35,3	27,21	37,77	25,42	48,87
	TA	26,61	31,81	28,90	30,30	14,75	19,47	24,28	27,58	26,94
4g/100mL	Nb	771	510	684	421	487	451	379	684	202
	PI (%)	0	0	0	0	7,06	27,37	24,65	0	61,89
	TA	17,25	22,55	53,80	36,82	30,60	23,28	27,44	31,58	7,92
5g/100mL	Nb	771	676	781	673	266	438	295	382	518
	PI (%)	0	0	0	0	49,24	29,47	41,35	36,12	2,26
	TA	25,29	24,56	21,13	22,29	31,95	21,69	25,08	19,11	14,48

Quant aux effets sur la taille, le pourcentage d'inhibition le plus élevé était 56,21%, enregistré à la 120^{ème} minute avec la concentration 5g/100mL, suivi par celui de 53,61% observé avec la concentration 1g/100mL à la 50^{ème} minute et ceux de 53,46 et 53,28% obtenus à la 120^{ème} minute avec les concentrations 2 et 3 g/100mL respectivement (voir tableau n°66).

Tableau n° 66: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de *Marrubium vulgare* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
	PI (%)									
1g/100mL	T (µm)	13,27	13,57	13,5	14,74	12,48	10,17	15,54	14,43	14,33
	PI (%)	18,23	8,64	25,71	0,72	25,6	53,61	5,08	48,85	31,52
2g/100mL	T (µm)	15,09	16,4	14,2	13,38	13	13	13,13	13,13	14,13
	PI (%)	6,99	0	21,86	9,92	22,5	40,71	19,85	53,46	32,5
3g/100mL	T (µm)	13,6	13,03	13,68	13,8	15,48	12,83	14,25	13,18	13,7
	PI (%)	16,18	12,29	24,76	7,07	7,75	41,51	12,98	53,28	34,53
4g/100mL	T (µm)	17,08	16,35	17,93	15,75	18,8	17,95	17,08	16,75	18,1
	PI (%)	0	0	0	0	0	18,13	0	40,6	13,5
5g/100mL	T (µm)	12,5	11,33	14,5	13,23	14,65	14,2	14,98	12,35	10,45
	PI (%)	22,96	23,74	20,22	10,98	12,67	35,23	8,55	56,21	50,06

3.2.2.2. *Inula viscosa*

Les résultats regroupés dans le tableau n° 67 nous montrent que l'utilisation d'*Inula viscosa*, a provoqué une inhibition considérable sur le nombre total et cela avec toutes les concentrations testées, surtout celle de 1 g/100mL où les pourcentages d'inhibition variaient entre 66,06 et 87,92% et celle de 4g/100mL avec des valeurs entre 42,30 et 87,63%. Cet important effet inhibiteur exercé sur le nombre total de cristaux n'était pas le même sur le nombre d'agrégats puisque les taux d'agrégation n'ont pas vu un changement important par rapport à l'étude sans inhibiteur. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la concentration 3g/100mL surtout ceux de 12,50 et 11,18, observés aux 60^{ème} et 120^{ème} minute respectivement.

Tableau n° 67 : Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'*Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	178	160	209	130	124	132	160	81	64
	PI (%)	76,42	67,15	66,72	66,06	76,34	78,74	68,19	86,45	87,92
	TA	30,90	35,63	35,89	28,46	29,84	22,73	32,50	24,69	65,63
2g/100mL	Nb	324	246	203	236	176	170	265	259	195
	PI (%)	57,09	49,49	67,68	38,38	66,41	72,62	47,32	56,69	63,21
	TA	18,52	18,29	34,48	23,31	18,75	23,53	30,19	23,17	8,21
3g/100mL	Nb	553	273	236	309	314	328	200	152	100
	PI (%)	26,75	43,94	62,42	19,32	40,08	47,18	60,24	74,58	81,13
	TA	17,72	25,64	19,07	19,09	13,06	13,72	12,50	11,18	22,00
4g/100mL	Nb	241	145	173	221	163	116	129	74	97
	PI (%)	68,08	70,23	72,45	42,3	68,89	81,32	74,35	87,63	81,7
	TA	31,54	27,24	34,10	33,94	42,94	30,17	28,68	54,05	32,99
5g/100mL	Nb	328	266	455	512	419	455	404	241	186
	PI (%)	56,56	45,38	27,55	0	20,04	26,73	19,68	59,7	64,91
	TA	27,44	30,08	31,87	27,73	23,63	30,77	25,74	27,39	18,82

Au cours des premières quarante minutes de cristallisation en présence d'extraits d'*Inula viscosa* et hors les pourcentages de 30,12 et 25,03% constatés à la vingtième minute avec les concentrations 4 et 3 g/100mL respectivement, on n'a pas observé une diminution importante de la taille de cristaux de struvite. Le meilleur pouvoir inhibiteur (58,07%) a été obtenu après 120 minutes de cristallisation avec la concentration 3 g/100mL (Tableau n° 68).

Tableau n° 68: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence d'*Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
	PI (%)	0	0	0	0,84	18,18	37,63	18,32	56,74	39,43
1g/100mL	T (µm)	17,33	17,33	18,35	14,73	13,73	13,68	13,38	12,2	12,68
	PI (%)	0	0	0	0,84	18,18	37,63	18,32	56,74	39,43
2g/100mL	T (µm)	12,8	13,13	14,9	14,2	14,58	12,15	15,15	12,05	12,33
	PI (%)	21,11	11,62	18,02	4,38	13,11	44,58	7,48	57,27	41,1
3g/100mL	T (µm)	17,75	20,68	13,63	13,75	14,05	13,85	15,35	11,83	11,48
	PI (%)	0	0	25,03	7,41	16,24	36,83	6,26	58,07	45,16
4g/100mL	T (µm)	14,9	13,5	12,7	12,3	13,65	14,63	13,83	13,28	15,15
	PI (%)	8,17	9,09	30,12	17,17	18,63	33,3	15,57	52,93	27,6
5g/100mL	T (µm)	14,98	17,1	15,03	13,68	13,9	14,55	13,95	12,45	13,43
	PI (%)	7,7	0	17,33	7,91	17,14	33,64	14,81	55,85	35,84

3.2.2.3. *Juniperus oxycedrus*

D'après les résultats illustrés dans le tableau n° 69, on observe que les extraits de *Juniperus oxycedrus* aux concentrations 1 et 3 g/100mL ont réduit le nombre total de cristaux de struvite, du début de la phase de germination jusqu'à la fin du temps de cristallisation tandis que pour les autres concentrations, l'effet variait en fonction du temps. Les meilleurs résultats ont été enregistrés à la 180^{ème} minute avec 85,66, 77,17, 69,62 et 67,36% pour les concentrations 1, 4, 5 et 3 g/100mL respectivement.

En examinant le pourcentage des agrégats par rapport au nombre total de cristaux, on constate que cette plante a limité considérablement le phénomène d'agrégation et cela pour toutes les concentrations et à toutes les phases de cristallisation. La concentration 2 g/100mL a donné des résultats probants en éliminant presque totalement la phase d'agrégation et cela durant toutes les 180 minutes de cristallisation où les taux d'agrégation n'ont pas atteint 1.

Tableau n°69: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence de *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	477	319	279	246	260	278	86	135	76
	PI (%)	36,82	34,5	55,57	35,77	50,38	55,23	82,9	77,42	85,66
	TA	3,98	4,70	6,45	4,07	8,08	14,75	24,42	11,85	5,26
2g/100mL	Nb	784	778	664	656	466	784	557	363	486
	PI (%)	0	0	0	0	11,07	0	0	39,3	8,3
	TA	0,38	0,13	0,45	0,46	0,00	0,00	0,18	0,83	0,62
3g/100mL	Nb	315	251	312	312	307	299	313	219	173
	PI (%)	58,28	48,46	50,32	18,54	41,41	51,85	37,77	63,38	67,36
	TA	17,46	6,37	1,28	4,17	5,21	5,35	4,79	2,74	4,62
4g/100mL	Nb	514	433	753	499	791	766	519	370	121
	PI (%)	31,92	11,09	0	0	0	0	0	38,13	77,17
	TA	5,45	4,62	0,40	2,61	0,38	0,52	3,47	4,86	7,44
5g/100mL	Nb	622	553	210	212	308	237	298	293	161
	PI (%)	17,61	0	66,56	44,65	41,22	61,84	40,76	51	69,62
	TA	5,47	3,07	4,76	2,83	0,97	3,80	17,45	22,53	15,53

Quant aux effets de *Juniperus oxycedrus* sur la taille des cristaux de struvite, illustrés dans le tableau n° 70, on remarque que seules les concentrations 1 et 2 g/100mL ont prouvés un important pouvoir inhibiteur durant toute la période de cristallisation. L'effet inhibiteur atteint son maximum à la 50^{ème} minute avec un taux de 84.83% pour la concentration 2g/100mL et à la 120^{ème} minute avec un pourcentage de 62,15% pour la concentration 1 g/100mL.

Tableau n°70: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
1g/100mL	T (µm)	9,43	8,73	10	6,48	10,55	11,85	11,25	10,68	8,55
	PI(%)	41,91	41,25	44,98	56,4	37,11	45,95	31,3	62,15	59,14
2g/100mL	T (µm)	6,85	6,28	9,45	12,03	3,43	3,33	6,6	7,08	6,43
	PI(%)	57,78	57,74	48,01	19,02	79,58	84,83	59,69	74,91	69,3
3g/100mL	T (µm)	22,2	19,7	19,25	20,23	18,13	20,28	18	19,3	22,13
	PI(%)	0	0	0	0	0	7,53	0	31,56	0
4g/100mL	T (µm)	21,08	18,2	12,38	22,13	26,43	18,03	19,3	25,03	23,95
	PI(%)	0	0	31,91	0	0	17,79	0	11,26	0
5g/100mL	T (µm)	14,08	19,25	18,28	17,6	19,73	18,7	20,5	22,1	23,88
	PI(%)	13,25	0	0	0	0	14,71	0	21,63	0

3.2.2.4. *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*

Afin de chercher un effet de synergie entre les deux plantes *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*, on a mélangé ces dernières avec la proportion (1:1). Les résultats sont regroupés dans le tableau n°71.

En ce qui concerne le nombre de cristaux et d'agrégats, on constate que ce mélange entre les deux plantes n'a pas apporté plus d'effet inhibiteur sur la cristallisation de struvite par rapport aux extraits purs des deux plantes. L'extrait à raison de 3g/100mL représente la concentration la plus reproductible et cela à partir des premières 60 minutes jusqu'à la fin de cristallisation avec des pourcentages d'inhibition qui dépassent les 74%.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

En calculant les taux d'agrégation, on observe que durant les premières trente minutes, seules les concentrations 1, 3 et 5 g/100mL ont limité le phénomène d'agrégation de cristaux de struvite. Le résultat le plus remarquable a été obtenu avec la concentration 1 g/100mL à la cinquième minute avec un taux de 6,38 alors qu'il était 25,17 dans l'étude sans inhibiteur. Après la première demi-heure, les effets varient entre diminution et augmentation des taux d'agrégation selon la concentration et le temps de cristallisation avec un minimum de 8,86 enregistré à la 120^{ème} minute avec la concentration 5 g/100mL, ce qui prouve un fort pouvoir inhibiteur, et un maximum de 72,66 marqué à la 60^{ème} minute avec la concentration 3g/100mL, ce qui traduit un dédoublement du taux d'agrégation par rapport à l'étude sans inhibiteur.

Tableau n°71: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange d'*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	800	752	636	604	568	442	434	276	214
	PI (%)	0	0	0	0	0	28,82	13,72	53,85	59,62
	TA	6,38	8,51	9,12	14,57	9,86	11,99	14,52	29,35	37,85
2g/100mL	Nb	427	399	429	397	232	252	233	324	260
	PI (%)	43,44	18,07	31,69	0	55,73	59,42	53,68	45,82	50,94
	TA	29,98	30,83	25,87	29,72	21,12	34,13	30,04	29,63	46,54
3g/100mL	Nb	339	284	297	301	397	346	128	146	129
	PI (%)	55,1	41,68	52,71	21,41	24,24	44,28	74,55	75,59	75,66
	TA	10,32	7,39	12,12	11,96	17,88	26,30	72,66	50,00	23,26
4g/100mL	Nb	458	374	379	396	402	321	259	289	141
	PI (%)	39,34	23,2	39,65	0	23,28	48,31	48,51	51,67	73,4
	TA	31,66	26,20	27,44	26,77	23,38	29,60	20,46	15,92	41,84
5g/100mL	Nb	489	414	404	504	386	542	372	395	226
	PI (%)	35,23	14,99	35,67	0	26,34	12,72	26,04	33,95	57,36
	TA	18,61	15,22	8,91	11,71	16,32	19,19	10,22	8,86	12,39

Le tableau n°72 nous montre que l'ajout de l'extrait du mélange entre *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* à la solution de cristallisation a provoqué des effets inhibiteurs moyens sur la taille des cristaux et d'agrégats de struvite, qui varient selon le temps et selon la concentration utilisées. Les pourcentages les plus élevés sont ceux de 72,16, 61,79 et 59,75%, obtenus à la 120^{ème} minute avec les concentrations 1, 5 et 3 g/100mL respectivement.

Tableau n°72: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange d'*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
	PI(%)	34,51	33,16	39,06	25,76	42,77	43,9	27,94	72,16	58,18
1g/100mL	T (µm)	10,63	9,93	11,08	11,03	9,6	12,3	11,8	7,85	8,75
	PI(%)	34,51	33,16	39,06	25,76	42,77	43,9	27,94	72,16	58,18
2g/100mL	T (µm)	10,45	11,5	12,58	13,75	11,58	13,1	12,5	12,95	13,58
	PI(%)	35,59	22,56	30,81	7,41	31	40,25	23,66	54,08	35,13
3g/100mL	T (µm)	13,38	13,08	14,05	9,15	11,35	11,55	10,23	11,35	13,6
	PI(%)	17,57	11,95	22,7	38,38	32,34	47,32	37,56	59,75	35,01
4g/100mL	T (µm)	11,95	9,33	11,58	9,68	13,48	14,93	12,53	12,48	9,58
	PI(%)	26,35	37,21	36,31	34,85	19,67	31,93	23,51	55,76	54,24
5g/100mL	T (µm)	12,15	16,65	11,15	12,58	10,45	10,3	10,7	10,78	9,1
	PI(%)	25,12	0	38,65	15,32	37,7	53,02	34,66	61,79	56,51

3.2.2.5. *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*

En examinant les résultats obtenus, on observe que l'extrait du mélange entre *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* à la concentration 1g/100mL a donné les meilleurs résultats avec des valeurs qui variaient entre 35,11 et 73,43% suivies par celles obtenues avec la concentration 3 g/100mL surtout après les cinquante premières minutes. Pour les autres concentrations, le pouvoir inhibiteur variait entre nul, moyen et important selon le temps de cristallisation (voir tableau n°73).

Malgré le pouvoir inhibiteur restreint qu'a montré ce mélange sur le nombre total, on constate que, sauf les taux d'agrégations obtenus avec la concentration 1g/100mL à la 180^{ème} minute et avec celle de 5g/100mL aux dixième et vingtième minutes, cet extrait a toujours limité le phénomène d'agrégation. Une réduction du taux d'agrégation de 37,77 (dans l'étude sans inhibiteur) vers 4,64 a été obtenue avec la concentration 3g/100mL à la soixantième minute.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Tableau n°73: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	384	316	329	214	244	165	227	199	234
	PI (%)	49,14	35,11	47,61	44,13	53,44	73,43	54,87	66,72	55,85
	TA	10,16	9,49	11,85	14,49	11,89	9,09	14,54	21,61	33,33
2g/100mL	Nb	792	656	446	607	747	706	541	649	516
	PI (%)	0	0	28,98	0	0	0	0	0	2,64
	TA	7,32	8,08	12,56	8,07	13,79	13,60	13,86	15,25	12,79
3g/100mL	Nb	397	451	523	427	384	324	302	296	316
	PI (%)	47,42	7,39	16,72	0	26,72	47,83	39,96	50,5	40,38
	TA	9,57	7,32	6,88	7,96	11,46	11,73	4,64	23,31	20,89
4g/100mL	Nb	817	587	639	572	489	398	434	377	279
	PI (%)	0	0	0	0	6,68	35,91	13,72	36,96	47,36
	TA	12,36	17,55	10,33	8,57	13,29	10,80	12,21	14,85	8,24
5g/100mL	Nb	658	575	632	406	414	359	352	343	303
	PI (%)	12,85	0	0	0	20,99	42,19	30,02	42,64	42,83
	TA	17,63	29,57	28,32	18,23	12,08	34,82	30,11	29,45	30,03

Les résultats regroupés dans le tableau n°74, qui résume l'évolution de la taille moyenne de cristaux et d'agrégats de struvite, montrent que l'utilisation de *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* a donné des pourcentages d'inhibition qui varient entre 25,80 et 64,42% pour la concentration 1g/100mL, entre 31,31 et 72,61% pour celle 2g/100mL, entre 25,76 et 57,98% pour celle de 3 g/100mL et entre 12,63 et 53,01 % pour celle de 5 g/100mL. Pour la concentration de 4 g/100mL, presque aucun effet n'a été montré aux trentième et quarantième minutes de cristallisation.

Tableau n°74: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange de *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
	PI(%)	29,28	27,44	40,03	32,49	34,28	64,42	38,93	25,8	35,96
1g/100mL	T (µm)	11,48	10,78	10,9	10,03	11,03	7,8	10	20,93	13,4
	PI(%)	29,28	27,44	40,03	32,49	34,28	64,42	38,93	25,8	35,96
2g/100mL	T (µm)	8,33	9,63	8,85	10,2	9,28	8,95	8,4	7,73	8,95
	PI(%)	48,69	35,19	51,31	31,31	44,71	59,18	48,7	72,61	57,23
3g/100mL	T (µm)	11,6	11,03	11,3	10,48	10	12,83	10,85	11,85	9,83
	PI(%)	28,51	25,76	37,83	29,46	40,39	41,51	33,74	57,98	53,05
4g/100mL	T (µm)	14,53	12,53	15,3	14,58	16,63	11,25	14,28	13,6	13,48
	PI(%)	10,48	15,66	15,82	1,85	0,89	48,69	12,82	51,77	35,6
5g/100mL	T (µm)	13,4	12,98	13,68	11,55	13,75	14,75	14	13,25	16,73
	PI(%)	17,41	12,63	24,76	22,22	18,03	32,73	14,5	53,01	20,07

3.2.2.6. *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*

Suite aux résultats affichés dans le tableau n°75, on observe que cet extrait, à la concentration de 1 g/100mL n'a montré aucun pouvoir inhibiteur, une augmentation du nombre total a été remarquée et cela durant tous les stades de cristallisation. Quant aux autres concentrations, un effet inhibiteur plus important a été constaté mais qui reste limité dans certaines périodes de cristallisation. Le meilleur résultat était celui de 74,75% enregistré à la 120^{ème} minute avec la concentration 3g/100mL.

Quant au nombre d'agrégat par rapport au nombre total de cristaux, d'une façon générale on note une légère amélioration des taux d'agrégation avec certaines augmentations de ce dernier, surtout celle de 82,80 enregistrée à la 120^{ème} minute avec la concentration 2g/100mL.

Chapitre 3 : Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire

Partie 3 : Etude des effets de plantes médicinales sur la cristallisation phospho-oxalocalciques *in vitro*

Tableau n°75: Evolution du nombre de cristaux et d'agrégats de struvite en présence d'extrait du mélange *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 180min de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	Nb	755	487	628	383	524	621	503	598	530
	TA	25,17	20,53	24,36	22,45	36,83	36,39	37,77	34,62	28,30
1g/100mL	Nb	778	616	791	833	805	866	849	909	812
	PI (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TA	22,37	29,71	26,30	24,01	28,94	24,94	29,33	38,39	41,01
2g/100mL	Nb	434	426	439	396	569	437	661	965	258
	PI (%)	42,52	12,53	30,1	0	0	29,63	0	0	51,32
	TA	13,82	19,72	14,58	13,89	30,76	25,86	21,79	82,80	17,44
3g/100mL	Nb	399	372	441	397	534	312	348	151	364
	PI (%)	47,15	23,61	29,78	0	0	49,76	30,82	74,75	31,32
	TA	46,62	34,41	28,12	22,17	31,46	17,31	34,77	26,49	36,81
4g/100mL	Nb	477	420	517	479	555	381	526	506	685
	PI (%)	36,82	13,76	17,68	0	0	38,65	0	15,38	0
	TA	24,00	24,88	26,69	27,77	25,14	23,10	27,19	17,79	27,74
5g/100mL	Nb	478	755	344	386	274	319	254	285	471
	PI (%)	36,69	0	45,22	0	47,71	48,63	49,5	52,34	11,13
	TA	32,43	8,48	28,49	29,27	16,06	26,96	24,02	33,68	28,24

En ce qui concerne les effets du mélange entre *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* sur la taille de cristaux, et selon le tableau n°76, on constate que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les concentrations 2 et 5 g/100mL et des pourcentages d'inhibition entre 30,30 et 57,27% et entre 28,45 et 60,02% respectivement.

Tableau n°76: Taux d'inhibition et évolution de la taille moyenne de cristaux de struvite en présence de l'extrait du mélange de *Marrubium vulgare* et *Inula viscosa* à différentes concentrations pendant 180 minutes de cristallisation.

Temps (min)		5	10	20	30	40	50	60	120	180
SI	T (µm)	16,23	14,85	18,18	14,85	16,78	21,93	16,38	28,2	20,93
	PI (%)	26,35	15,32	29,57	1,68	19,97	42,42	9,47	47,25	28,55
1g/100mL	T (µm)	11,95	12,58	12,8	14,6	13,43	12,63	14,83	14,88	14,95
	PI (%)	26,35	15,32	29,57	1,68	19,97	42,42	9,47	47,25	28,55
2g/100mL	T (µm)	10,78	10,35	12,38	9,38	10,13	10,23	10,7	12,05	12,85
	PI (%)	33,59	30,3	31,91	36,87	39,64	53,36	34,66	57,27	38,59
3g/100mL	T (µm)	12,48	11,1	11,33	11,75	12,7	13,1	12,03	11,7	11,6
	PI (%)	23,11	25,25	37,69	20,88	24,29	40,25	26,56	58,51	44,56
4g/100mL	T (µm)	10,23	10,15	9,18	12	10,98	11,7	12,95	12,53	9,65
	PI (%)	36,98	31,65	49,52	19,19	34,58	46,64	20,92	55,59	53,88
5g/100mL	T (µm)	10,33	10,63	9,25	10,13	8,93	8,93	11,23	11,28	10,85
	PI (%)	36,36	28,45	49,11	31,82	46,8	59,29	31,45	60,02	48,15

3.2.3. Morphologie des cristaux de struvite en présence d'extraits de plantes

Les figures n° 48-51 nous montrent la différence entre les cristaux et les agrégats de struvite obtenu lors de l'étude en présence d'extraits de plantes au cours du temps.

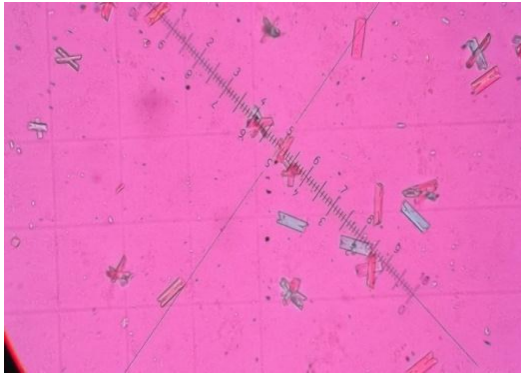


Figure n° 48: Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de *Marrubium vulgare* 2g/100ml à 5min.

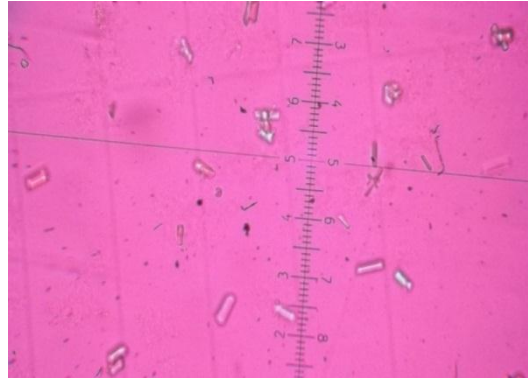


Figure n° 49: Cristallisation d'oxalate de calcium en présence d'extrait de *Marrubium vulgare* 5g/100ml à 180min.

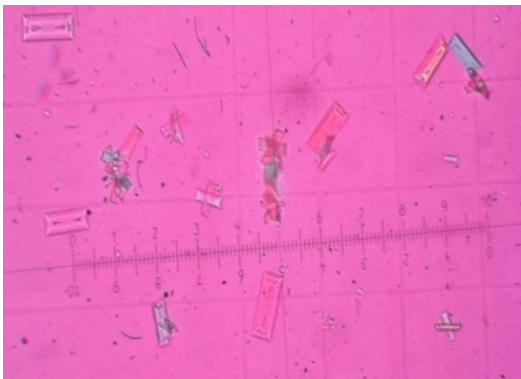


Figure n° 50: Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de *M. vulgare* et *I. viscosa* 5g/100ml à 60min.

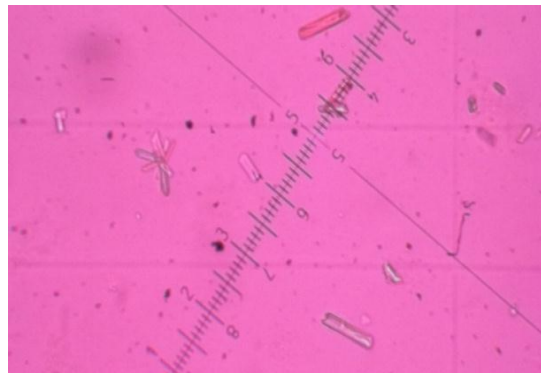


Figure n° 51: Cristallisation de la struvite en présence d'extrait de *M. vulgare* et *J. oxycedrus* 4g/100ml à 180min.

4. Discussion

L'inhibition de la lithogénèse est un processus complexe qui est loin d'avoir livré tous ses secrets malgré les nombreux travaux qui lui ont été consacrés. Des études ont tenté d'identifier les substances ayant une activité inhibitrice sur les phases cristallines urinaires. Ces travaux ont abouti à l'identification de plusieurs molécules d'activité inhibitrice, du moins *in vitro* [Verdier *et al.*, 1993 ; Hess, 1991 ; Ryall *et al.*, 1997 ; Robertson et Peacock, 1972].

La médecine traditionnelle à base de plantes trouve un accueil favorable auprès des populations fortement paysannes, non seulement du fait qu'elle est héritée des ancêtres, mais parce qu'elle a prouvé son efficacité au fil du temps.

De nombreux travaux se sont intéressés à l'activité des extraits de plantes médicinales sur le phénomène de la lithogénèse [Bensekrane *et al.*, 2015, Kalpana *et al.*, 2013, Amar *et al.*, 2010]. Mais aucune étude à ce jour n'a étudié l'effet de *Marrubium vulgare*, *Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus* sur la prévention ou le traitement de la lithiase urinaire. Pour ce faire, les trois plantes avec leurs mélanges ont été choisies dans le but d'y tester le pouvoir inhibiteur sur la cristallisation phospho-oxalocalcique.

En étudiant la cristallisation oxalocalcique et en comparant les effets des trois plantes avec leurs mélanges sur le nombre total à différentes concentrations, on note que l'extrait du mélange de (*Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*) a montré particulièrement le pouvoir inhibiteur le plus important par rapport aux autres extraits et cela pour toutes les concentrations. Le taux le plus élevé a été enregistré avec la concentration de 2g/100mL pendant les cinq premières minutes de cristallisation avec 98,18%. Pendant les premières trente-cinq minutes, et avec toutes les concentrations, les pourcentages d'inhibition dépassent les 80%. De ce fait, ce mélange était le seul extrait ayant une activité inhibitrice très importante en agissant sur toutes les phases de cristallisation avec toutes les concentrations testées, ce qui peut être due à une interaction en synergie entre ces deux plantes. Alors que les autres extraits, y compris les mélanges entre (*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*) et (*Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*) étaient moins efficaces surtout lors des dernières étapes de cristallisation. On note que la plante *Inula viscosa*, aux concentrations 4 et 5 g/100ml, n'a montré aucun pouvoir inhibiteur sur le nombre total des cristaux d'oxalate de calcium, par contre ce nombre a augmenté. On signale aussi que l'extrait du mélange

(*Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*) était le plus efficace vis-à-vis le phénomène d'agrégation surtout pour les concentrations 2, 3 et 5 g/100mL.

Concernant l'effet sur la taille moyenne, l'extrait du mélange (*Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*) représentait le pouvoir inhibiteur le plus considérable avec des pourcentages d'inhibition qui variaient, au cours des 55 minutes de cristallisation, entre 43,8 et 88,4%. Ce dernier a été enregistré avec la concentration de 3 g/100mL à la 45^{ème} minute. Pour le mélange (*Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*), les pourcentages étaient entre 34,11 et 85,17%. Les autres extraits ont montré un effet inhibiteur qui était moins important par rapport à ces deux derniers, mais qui reste remarquable.

Le suivi de la cristallisation de la struvite en présence des mêmes extraits testés avec l'oxalate de calcium nous a donné des résultats complètement différents. La plante *Inula viscosa* a exprimé le meilleur pouvoir inhibiteur sur le nombre total surtout à la concentration 1g/100mL avec des pourcentages d'inhibition entre 66,09 et 87,92%. Ce dernier représente le meilleur résultat par rapport à tous les autres extraits, obtenu après 180 minutes de cristallisation. Ce pouvoir exercé sur le nombre total n'était pas le même sur le nombre d'agrégats vu les taux d'agrégation observés. *Juniperus oxycedrus* était la seule plante qui a fortement agit sur la phase d'agrégation et qui, à la concentration de 2 g/100mL, a presque stoppé ce phénomène.

A propos de la taille moyenne des cristaux et d'agrégats de struvite, d'une façon générale, on a constaté que les trois mélanges (*Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*), (*Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*) et (*Inula viscosa* et *Juniperus oxycedrus*) sont les extraits les plus efficaces vis-à-vis de la croissance cristalline, surtout après les premières cinquante minute de cristallisation.

Chapitre 3 : *Effets de plantes médicinales sur la lithiase urinaire*

Partie 4

Etude de l'effet dissolutif des plantes médicinales sur les calculs de whewellite de type Ia

1. Introduction

Les calculs d'oxalate de calcium représentent aujourd'hui plus des trois quarts des calculs observés dans les pays occidentaux ou à mode de vie occidentalisé [Daudon, Traxer et Jungers, 2012]. Il est bien connu que parmi les calculs d'oxalate de calcium, qui sont de très loin les plus fréquents, les formes dihydratées (weddelite) sont relativement friables et en principe aisément accessibles à la lithotritie extracorporelle [Bon *et al.*, 1996, Messaoudi *et al.*, 2015]. En revanche, les formes monohydratées (whewellite) sont beaucoup plus dures et peuvent résister parfois totalement à la fragmentation, quelles que soient les machines utilisées. Même lorsqu'ils se fragmentent, les calculs de whewellite se cassent souvent en gros fragments dont certains ne pourront pas s'évacuer spontanément et dont les autres migreront dans l'uretère en déclenchant des coliques néphrétiques nécessitant des gestes complémentaires [Grasso *et al.*, 1995].

Malgré les énormes progrès qu'ont apportés les techniques de la lithotritie extracorporelle (LEC) et l'urétéroscopie, on perçoit toujours une large utilisation de la médecine traditionnelle, principalement basée sur l'utilisation des plantes. Elle est mise en œuvre par presque 80 % de la population mondiale [Ramawat *et al.*, 2009], qui utilise des plantes ou leurs extraits contre de très nombreuses pathologies [Lehmann, 2015 ; Fouche *et al.*, 2008 ; Habibuddin *et al.*, 2008] y compris contre les calculs [Klimis, 2008].

Dans cette étude, nous avons testée l'effet des extraits d'*Inula viscosa*, *Marrubium vulgare* et *Juniperus oxycedrus*, déjà testés sur la cristallisation d'oxalate de calcium *in vitro* dans la partie 3 de ce chapitre, sur les calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) de type Ia.

2. Matériels et méthodes

2.1. Extraction des plantes

Le matériel végétal a été collecté, séché à l'air libre puis broyé en poudre. Un extrait de chaque plante (ou mélange de chaque deux plantes) a été préparé par infusion, pendant 30 minutes, de 3 g de plante sèche dans 100 mL de solution physiologique bouillante (9 g de NaCl par litre) [Hannache *et al.*, 2012]. A la fin de l'extraction les extraits ont été récupérés, filtrés et refroidis pour être utilisés.

2.2. Etude de l'effet d'extraits de plantes sur les calculs de whewellite *in vitro*

Un volumineux calcul vésical de whewellite de type Ia a été sélectionnés après un examen en microscopie binoculaire et après analyse de la composition chimique par spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). Ce calcul a été découpé et 21 fragments ont été choisis, dont leur masse variait de 334,5 à 395,6 mg ($366,7 \pm 21,4$ mg).

Chaque fragment a été mis en suspension en présence de 60 ml de l'extrait aqueux après être placé dans un sachet poreux afin d'éviter tout effet mécanique (Figure n° 52). La solution de NaCl de 9 g/L étant utilisée comme milieu témoin [Hannachi *et al.* 2012]. Chaque extrait a été mis sous une agitation constante de 150 t/min (incubateur avec agitation **WiseCube®**). Pour chaque expérience et tous les 15 jours, ils ont été sortis du milieu expérimental, lavés à l'eau distillée, séchés à 40°C durant 24 heures, puis pesés à l'aide d'une balance de précision au 100^e de milligramme (Sartorius) pour évaluer la perte de masse et ensuite replacés dans le milieu pendant les 15 jours suivants. Le pH de la solution a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre et le dosage du calcium de chaque solution a été réalisé par méthode colorimétrique (**Kit Spinreact**). Chaque expérience a été répétée trois fois dans les mêmes conditions. Les mesures ont été réalisées au bout de deux, quatre, six et huit semaines (S2 à S8).



Figure n° 52: le calcul inséré dans un sachet immergé dans l'extrait de plante.

3. Résultats

3.1. Evolution de la masse des calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite)

À j0, le poids moyen (\pm écart-type) des fragments de calculs de whewellite était de :

- 372,4 \pm 18,8mg avec *I. viscosa*;
- 370,0 \pm 18,5mg avec *M. vulgare*;
- 371,6 \pm 26,4mg avec *J. oxycedrus*;
- 367,0 \pm 25,9mg avec (*I. viscosa* + *M. vulgare*);
- 364,4 \pm 29,4mg avec (*I. viscosa* + *J. oxycedrus*);
- 362,4 \pm 28,3mg avec (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*) ;
- 359,2 \pm 25,4mg avec la solution de NaCl.

Les changements de masse enregistrées avec les différents extraits et avec la solution témoin sont présentées sur la Figure n°53 où on remarque un processus de dissolution qui diffère selon l'extrait, mais qui reste plus faible par rapport à la solution témoin qui a engendré une perte moyenne de masse de 42,2 mg après deux semaines de contact avec le calcul de whewellite contre 21,9 mg pour l'extrait de mélange (*M. vulgare* et *J. oxycedrus*), 20,6mg pour l'extrait de mélange(*I. viscosa* et *M. vulgare*), 18,1mg pour l'extrait de *M. vulgare*. Cette dissolution se continue au cours des six semaines qui suivent avec une vitesse quasiment constante. Entre deux et six semaines, les résultats les plus importants ont été enregistrés toujours avec la solution de NaCl suivi par les extraits des mélanges (*M. vulgare* et *J. oxycedrus*) et (*I. viscosa* et *M. Vulgare*) respectivement. Pour les deux dernières semaines (entre six et huit semaines), on constate que l'effet dissolutif le plus important a été obtenu avec l'extrait du mélange entre *I. viscosa* et *M. vulgare*, exprimé par une perte de masse de 21,6 mg suivi par la solution de NaCl avec 19,4 mg et par le mélange (*M. vulgare* et *J. oxycedrus*) avec 12,4 mg. D'une façon générale et en cumulant les résultats de huit semaines de contact entre les fragments de calcul de whewellite avec les différentes solutions, on observe qu'une perte de masse moyenne de 109,5 mg a été obtenue avec la solution témoin (NaCl), suivi par les valeurs de 63,8 mg pour le mélange (*I. viscosa* et *M. vulgare*), 62,7 mg pour le mélange entre (*M. vulgare* et *J. oxycedrus*), 45,3 mg pour l'infusion de la plante *M. vulgare* et de 42,8 mg pour *I. viscosa*. Les pertes de masse les plus basses ont été enregistrées avec les extraits de : (*I. viscosa* + *J. oxycedrus*) et de *J. oxycedrus* avec 35,7 et 27,5 mg respectivement (Figure n° 53 b).

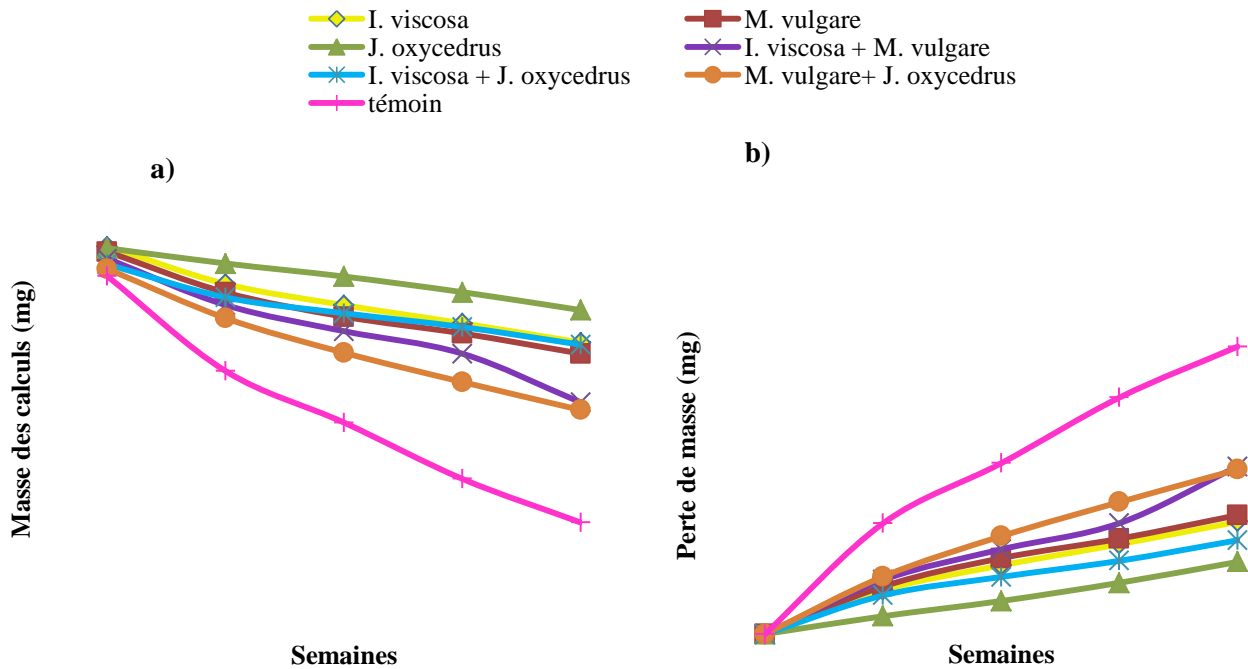


Figure n° 53: a) Variations de la masse des calculs de whewellite, b) Perte de masse des calculs de whewellite

3.2. Evolution du pH

Le pH est un déterminant de la sursaturation conduisant à la formation de cristaux. Il subit l'influence du régime alimentaire, et est modifié par l'ingestion d'acidifiants, d'alcalinisants et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Il modifie la concentration des ions libres en solution par déplacement des équilibres et change le degré d'ionisation des ions des molécules. Certaines espèces sont très dépendantes aux variations naturelles du pH urinaire alors que d'autres, y compris l'oxalate de calcium, en sont relativement peu sensibles [Daudon, 2015].

À j0, le pH moyen (\pm écart-type) des solutions était de :

- $5,53 \pm 0,06$ mg avec *I. viscosa*;
- $6,10 \pm 0,00$ mg avec *M. vulgare*;
- $5,07 \pm 0,06$ mg avec *J. oxycedrus*;
- $5,63 \pm 0,06$ mg avec (*I. viscosa + M. vulgare*);
- $5,27 \pm 0,06$ mg avec (*I. viscosa + J. oxycedrus*);
- $5,67 \pm 0,12$ mg avec (*M. vulgare + J. oxycedrus*) ;
- $6,50 \pm 0,00$ mg avec la solution de NaCl.

Toutes les solutions utilisées avaient un pH acide. Les valeurs initiales du pH moyen variaient entre 5,07 pour l'extrait de *J. oxycedrus* vers 6,10 pour celui de *M. vulgare*. La solution de NaCl avait un pH initial de 6,50.

Les changements du pH enregistrés durant huit semaines sont présentés sur la Figure n° 54. Une montée progressive et continue du pH, pour toutes les solutions, a été constatée. A la fin de la quatrième semaine, toutes les solutions avaient un pH supérieur 7 avec un maximum de 8,37 enregistré avec la solution témoin et un minimum de 7,33 marqué avec l'extrait du mélange (*I. viscosa* + *J. oxycedrus*). Entre quatre et huit semaines, on a observé que l'extrait de *M. vulgare* était le plus alcalin de tous les milieux avec un pH de 8,90 contre 8,63 pour le mélange (*I. viscosa* + *M. vulgare*), 8,57 pour le mélange (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*) et pour la solution témoin, 8,30 pour *I. viscosa* et enfin 8,07 pour *J. oxycedrus* et pour le mélange (*I. viscosa* + *J. oxycedrus*).

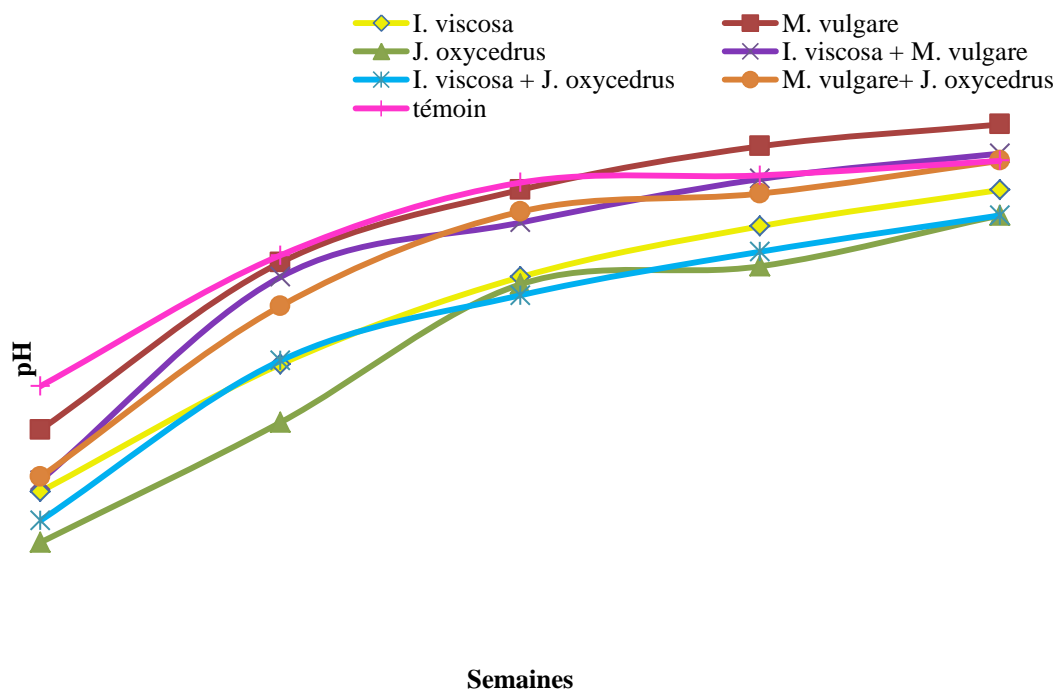


Figure n° 54: Evolution du pH durant les 8 semaines d'expérience.

3.2. Evolution de la concentration du calcium

L'excès de concentration molaire de certains ions (calcium, oxalate,...) est un principal déterminant de la sursaturation conduisant à la formation de cristaux. Pour les espèces indépendantes du pH, la cristallisation est déterminée essentiellement par leur concentration molaire excessive dans l'urine [Daudon, 2015].

Le calcium est l'une des composantes essentielles des lithiases dites calciques, c'est-à-dire composées d'oxalate et/ou de phosphate de calcium, qui représentent aujourd'hui près de 90 % de la totalité des calculs urinaires dans les pays industrialisés.

L'importance du calcium dans la lithiase calcique a été illustrée par différentes études réalisées dans les pays anglo-saxons. En Grande-Bretagne, des enquêtes épidémiologiques ont montré que la fréquence de la lithiase calcique croît linéairement avec les apports alimentaires de calcium jusqu'à un niveau d'environ 25 mmol/j, soit 1 g/j [Robertson *et al.*, 1979].

Curhan *et al.*, 2001 ont rapporté que le principal facteur biochimique qui différencie les lithiasiques calciques des sujets normaux est l'excrétion urinaire du calcium, significativement plus élevée chez les premiers.

La Figure n° 55 résume les changements de la concentration du calcium dans les solutions durant l'expérience. Selon la concentration initiale de calcium, on observe deux cinétiques différentes. Pour les solutions ayant une faible teneur en calcium (0,65 mg/dL pour la solution témoin, 4,70 mg/dL pour l'extrait aqueux de *M. vulgare* et 6,83 mg/dL pour l'extrait du mélange (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*)), on observe une augmentation progressive de la concentration de calcium jusqu'à atteindre, après huit semaines de contact avec les calculs de whewellite, son maximum de 17,98, 15,90 et de 12,51 mg/dL pour les solutions : *M. vulgare*, (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*) et NaCl (9g/L) respectivement.

Pour les extraits ayant une forte teneur initiale en calcium, on constate une diminution de la concentration qui s'est continuée jusqu'à la deuxième semaine pour les extraits de (*I. viscosa* + *M. vulgare*) et de *J. oxycedrus*, jusqu'à la quatrième semaine pour l'extrait de *I. viscosa* et jusqu'à la sixième semaine pour l'extrait du mélange (*I. viscosa* + *J. oxycedrus*). Ce dernier avait la plus grande teneur initiale en calcium. Après cette diminution, les concentrations remontent pour atteindre leurs valeurs maximales après huit semaines.

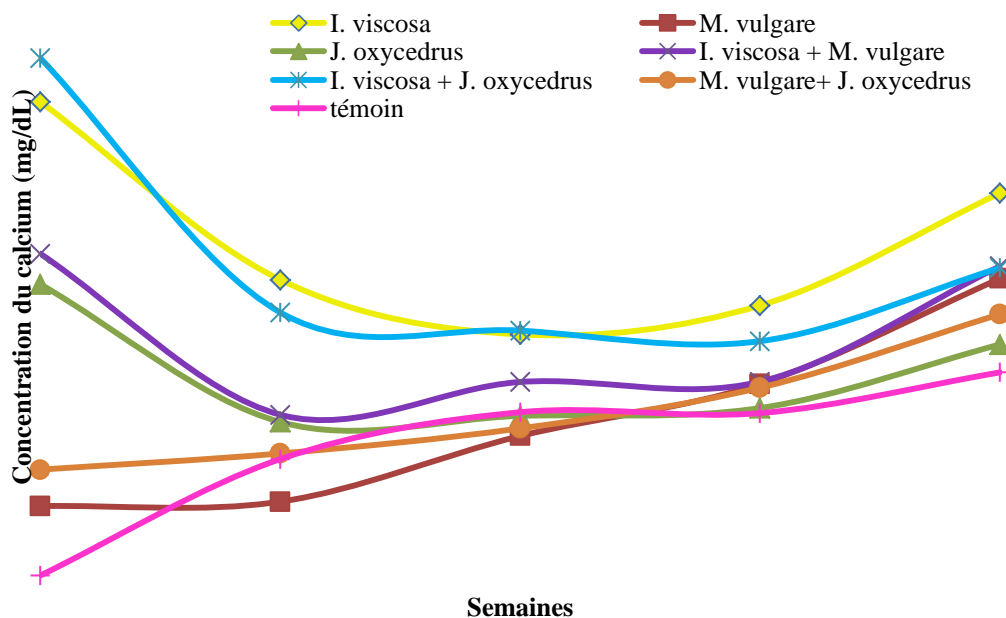


Figure n° 55: Evolution de la concentration du calcium dans les solutions durant les 8 semaines d'expérience.

4. Discussion

Les plantes médicinales ont été utilisées de tout temps chez les sujets atteints de la maladie de la pierre. Les traités de Pline l'Ancien et de Dioscoride, au premier siècle de notre ère, de même que les pharmacopées médiévales, mentionnent de nombreuses plantes pour le traitement des patients lithiasiques [Aliotta et Pollio, 1994; Lev et Dolev, 2002]. A l'heure actuelle, la phytothérapie est encore largement utilisée chez les lithiasiques en médecine traditionnelle dans de nombreux pays [Daudon *et al.*, 2012]. Notons que ces plantes étant utilisées sous forme de tisanes ou de décoctions, leur effet le plus certain est d'augmenter la diurèse, sans que l'on puisse conclure à une action directe sur la formation des calculs ou leur éventuelle dissolution.

La flore Algérienne est caractérisée par sa diversité, estimée à plus de 3000 espèces appartiennent à plusieurs familles botaniques, dont 15% endémiques [Gaussen, Leroy et Ozenda., 1982]. Ce qui a donné à la pharmacopée traditionnelle une richesse inestimable. Parmi celles-ci, on a choisi trois plantes très connues et très répandues dans l'Ouest Algérien pour y tester l'activité sur les calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite), qui est devenu le composant majoritaire le plus fréquent puisqu'il représente plus de 50% des lithiases [Djelloul *et al.*, 2006 ; Daudon *et al.*, 2007].

Dans ce travail nous avons étudié, *in vitro*, l'effet de six extraits (trois plantes et trois mélanges de plantes deux à deux) sur la dissolution des calculs de whewellite. Beaucoup d'étude se sont intéressées à étudier les effets inhibiteurs des plantes médicinales sur la cristallisation de cette forme cristalline [Amar *et al.*, 2010 ; Djaroud et Harrache., 2013], mais pas sur la dissolution des calculs. Les travaux réalisés et publiés et qui ont testés les extraits de plantes médicinales sur les calculs urinaires se sont intéressés seulement à la lithiase cystinique [El Habbani *et al.*, 2015 ; Hannache *et al.*, 2012 ; Meiouet, El Kabbaj et Daudon, 2011].

Nos résultats n'ont pas montré un effet dissolutif considérable des plantes testées par rapport à la solution témoin et cela pour les huit semaines de notre expérimentation. La seule exception était celle obtenu durant les deux dernières semaines avec l'extrait de mélange (*I. viscosa* + *M. vulgare*) où une perte de masse de 21,6 mg contre 19,4 mg pour la solution de NaCl a été enregistré. D'une façon générale et en comparant les différents extraits, on observe que ceux de (*I. viscosa* + *M. vulgare*) et de (*M. vulgare* + *J. oxycedrus*) ont donnés les meilleurs résultats.

Concernant le pH du milieu, la valeur initiale variait de 5,07 pour *J. oxycedrus* à 6,50 pour la solution de NaCl. Pendant les huit semaines, le pH de tous les milieux a augmenté et surtout pour ceux de *M. vulgare*, du mélange (*I. viscosa* + *M. vulgare*), de la solution témoin, et de (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*) respectivement. Malgré que les résultats du changement du pH concordent avec les pertes de masse surtout pour la solution témoin et pour les deux extraits de (*I. viscosa* + *M. vulgare*) et (*M. vulgare*+ *J. oxycedrus*), le rôle des modifications du pH sur la dissolution des calculs reste moins probable surtout pour l'oxalate de calcium qui est une espèce peu sensible aux variations du pH [Daudon, 2015].

La whewellite est une forme cristalline oxalo-dépendante [Daudon, 2013], mais qui résulte d'une association entre l'oxalate et le calcium, de ce fait on a tenté dans notre travail à étudier l'évolution de la concentration du calcium au cours de huit semaines de contact entre les calculs et les différentes solutions. La teneur en calcium a connu plusieurs changements. Pour les solutions dont la concentration initiale était inférieure à 7 mg/dL, une augmentation continue de celle-ci a été observé, accompagnée d'une perte de masse mais sans qu'il y' a une relation proportionnelle entre ces deux paramètres. Pour les extraits ayant une teneur initiale plus importante (entre 17 et 31 mg/dL), une diminution de cette dernière a été constatée suivi par une augmentation. Cela peut être expliqué par la fixation du calcium de ces extraits sur la surface du calcul introduit dans milieux jusqu'à le seuil ou ce calcium se redissout dans la solution. Mais ces deux phénomènes ont été accompagnés d'une perte de masse des calculs, ce qui n'a pas permis d'extraire une relation direct entre la dissolution des calculs et les changement de la teneur des solutions en calcium.

Références bibliographiques

- AKKOL, E.K., GÜVENÇ, A., YESILADA, E. A comparative study on the antinociceptive and anti-inflammatory activities of five *Juniperus* taxa. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 125(2), p. 330-336.
- ALIOTTA, G., POLLIO, A. Useful plants in renal therapy according to Pliny the Elder. *American journal of nephrology*, 1994, 14, p. 399-411.
- ALKOFAHI, A., ATTA, A.H. Pharmacological Screening of the anti-ulcerogenic Effects of Some Jordanian Medicinal Plants in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 67(3), p. 341-345.
- AMAR, A., HARRACHE, D., ATMANI, F., BASSOU, G., GRILLON, F. Effet de *Parietaria officinalis* sur la cristallisation de l'oxalate de calcium, dans l'urine. *Phytothérapie*, 2010, 8(6), p. 342-347.
- BADER, C.A., CHEVALIER, A., HENNEQUIN, C., JUNGERS, P., DAUDON, M. Methodological aspects of spontaneous crystalluria studies in calcium stone formers. *Scanning microscopy*, 1994, 8(2), p. 215-231.
- BELLAKHDAR, J. *La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine Arabe Ancienne et Savoirs Populaires*. Editions Le Fennec, Casablanca: Ibis Press, 1997, 764 p. ISBN: 2-910728-03-X.
- BEN SASSI, A.B., HARZALLAH-SKHIRI, F., BOURGOUGNON, N., AOUNI, M. Antiviral activity of some Tunisian medicinal plants against *Herpes simplex* virus type 1. *Natural Product Research*, 2008, 22(1), p. 53-65.
- BENAYACHE, S., BANAYACHE, F., DENDOUGHI, H., JAY, M. Les Flavonoïdes d'*Inula viscosa* L. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 1991, 25(4), p. 170-176.
- BENSEKRANE, B., GALLART-MATEU, D., DE LA GUARDIA, M., HARRACHE, D. Effets des extraits de noyaux de dattes *Phoenix dactylifera* L. sur la cristallisation de la brushite dans l'urine totale. *Phytothérapie*, 2015, 13(1), p. 2-13.
- BERLAND, Y., DUSSOL, B. Les inhibiteurs glycoprotéiques de la formation des calculs urinaires. *Néphrologie*, 1993; 14(4), p. 183-187.
- BERROUGUI, H., ISABELLE, M., CHERKI, M., KHALIL, A. *Marrubium vulgare* extract inhibits human-LDL oxidation and enhances HDL-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophage. *Life Sciences*, 2006, 80(2), p. 105-112.
- BEZANGER-BEAUQUESNE, L. Valeur médicinale des Flavonoïdes. *Actualités pharmaceutiques*, 1989, 280, p. 70-74.
- BON, D., DORE, B., IRANI, J., MARRONCLE, M., AUBERT, J. Radiographic pronostic criteria for extracorporeal shock-wave lithotripsy: a study of 485 patients. *Urology*, 1996, 48(4), p. 556-561.
- BONNIER, G., ROBERT, D. *La grande flore en couleur*. Tome n°2. Ed. Belin, 1990, 368p. ISBN 978-2-7011-1362-3.
- BOUHLAL, K., MEYNADIER, J.M., PEYRON, J.L., PEYRON, L., MARION, J.P., BONETTI, G., MEYNADIER, J. Le cade en dermatologie. *Parfums, Cosmétiques, Arômes*, 1988, 83, p. 73-82.

- BOUKEF, M.K. *Médecine Traditionnelle et Pharmacopée, Les plantes de la médecine traditionnelle tunisienne*. Paris : Agence de Coopération Culturelle et Technique, 1986, p. 163-164, 350p. ISBN : 92-9028-085-9.
- BOUTERFAS, K., MEHDADI, Z., LATRECHE, A., AOUAD, L. Pouvoir antimicrobien des flavonoïdes extraits des feuilles de *Marrubium vulgare* L. en provenance du mont de Tessala (Algérie occidentale). *Phytothérapie*, 2014, 12(1), p. 6-14.
- BRUNETON, J. *Pharmacognosie – Phytochimie et plantes médicinales*. 2ème édition Lavoisier–Paris. 1993, p. 363-364, 467-474, 916p, ISBN : 2852069113, 9782852069114.
- BSSAIBIS, F., GMIRA, N., MEZIANE, M. Activité antibactérienne de *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter. *Revue de Microbiologie Industrielle, Santé et environnement*, 2009, 3, p. 44-55.
- CAFARCHIA, C., DE LAURENTIS, N., MILILLO, M.A., PUCCINI, V. Research on antifungal activity of flowers and leaves of *Inula viscosa* (Asteraceae). *Parasitologia*, 1999, 41(4), p. 579.
- CAFARCHIA, C., DE LAURENTIS, N., MILILLO, M.A., LOSACCO, V., PUCCINI, V. Antifungal activity of essential oils from leaves and flowers of *Inula viscosa* (Asteraceae) by Apulian region. *Parassitologia*, 2002, 44(3), p. 153-156.
- CHERITIA, A., ROUISSAT, A., SEKKOUM, K., BALANSARD, G. Plantes de la pharmacopée traditionnelle dans la région d'El Bayadh (Algérie). *Fitothérapie*, 1995, 66(6), p. 525-538.
- CHIARLO, B. Sui costituentidel l'inula viscosa Ait. Contenuto in azulenidell'olioessenziale. *Boll. Chim. Farm*, 1968, 107(6), p. 370-382.
- CURHAN, G.C., WILLET, W.C., SPEIZER, F.E., STAMPFER, M.J. Twentyfour- hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney international*, 2001, 59(6), p. 2290–2298.
- DAUDON, M. Cristallurie. *EMC – Néphrologie*, 2013, 10(4), p.1-15 [Article 18-026-C-50].
- DAUDON, M. Cristallurie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2015, 11(3), p. 174–190.
- DAUDON, M. Lithogénèse. *EMC – Urologie*, 2013, 6(4), p. 1-13 [Article 18-104-A-20].
- DAUDON, M. Mécanismes de la lithogénèse. In: Jungers, P., Daudon, M., Leduc, A (eds) *Lithiase urinaire*. Flammarion Médecine–Sciences, Paris, 1989, p. 114–157.
- DAUDON, M., COHEN-SOLAL, F., JUNGERS, P. Mécanismes de la lithogénèse et de la cristallurie, *Biologie & Santé*, 2000, 1(1), p. 50-65.
- DAUDON, M., HENNEQUIN, C., BADER, C., JUNGERS, P., LACOUR, B., DRUEKE, T. Inhibiteurs de cristallisation dans l'urine. *Actualités Néphrologiques – Jean Hamburger*, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994, p. 165-220, 400p, ISBN : 978-2-257-10805-0.
- DAUDON, M., JUNGERS, P., LACOUR B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Annales de Biologie Clinique*, 2004, 62(4), p. 379-393.
- DAUDON, M., PANTEIX, G., SAGNOL, I., PETIT, I. Caractéristiques épidémiologiques régionales de la lithiase urinaire en France. *Feuillets de biologie*, 2007, 48(277):45-51.
- DAUDON, M., REVEILLAUD, R.J. Calculs urinaires. *Fiches Prat Biol*, 1985, 3, p. FB21-FB27.
- DAUDON, M., TRAXER, O., JUNGERS, P. *Lithiase Urinaire*, 2ème ed., Lavoisier, Médecine Sciences, Paris, 2012, 672 pages. ISBN : 978-2-257-20437-0.

- DJAROUD, S., HARRACHE, D. Étude de l'effet d'*Hordeum vulgare* sur la cristallisation de l'oxalate de calcium dans l'urine. *Phytothérapie*, 2013, 11(5), p. 289-293.
- DJELLOUL, Z., DJELLOUL, A., BEDJAOU, A., KAID-OMAR, Z., ATTAR, A., DAUDON, M., ADDOU, A. 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(3), p. 328-335.
- DUPONT, F., GUIGNARD, J.L. *Botanique : Systématique moléculaire*. Masson, Ed., Paris . 14^e édition, 2007, 336 p. ISBN 13: 9782294741173
- EDDOUKS, M., MAGHRANI, M., LEMHADRI, A., OUAHIDI, M.L., JOUAD, H. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the South-East region of Morocco (Tafilalet). *Journal of ethnopharmacology*, 2002, 82(2), p. 97-103.
- EL ABOUYI, A., EL KHYARI, S., EDDOHA, R., FILALI-ANSARI, N. Anti-inflammatory effect of hydromethanolic extract from *Marrubium vulgare* Lamiaceae on leukocytes oxidative metabolism: An *in vitro* and *in vivo* studies. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 2013, 7(3), p. 224-229.
- EL HABBANI, R., CHAQROUNE, A., SQALLI HOUSSAINI, T., ARRAYHANI, M., LAHRICHI, A. Contribution to the Study of the Mass Reduction of Stones by Some Medicinal Plants. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 2015, 4(4), p. 1867-1875.
- FAURON, R., MOATI, R., DONADIEU, Y. *Guide pratique de phytothérapie*. Ed. Maloine, Paris, 1984, p. 811, 839p, ISBN 13: 978-2-224-01023-2.
- FOUCHE, G., CRAGG, G.M., PILLAY, P., KOLESNIKOVA, N., MAHARAJ, V.J., SENABE, J. *In vitro* anticancer screening of South African plants. *Journal of ethnopharmacology*, 2008, 119(3), p. 455-461.
- FOURNIER, P. *Livre des plantes médicinales et vénéneuses de France*. Ed. Lechevalier, Paris, Tome 1, 1947, p. 176-178, 447p.
- GARNIER, G., BEZANGER-BEAUQUESNE, L., DEBRAY, G. *Ressources médicinales de la flore française* Tome 1, Ed. Vigot Frères, Paris, 1961, p. 9-10, 682p.
- GAUSSEN, H., LEROY, J.F., OZENDA, P. *Précis de botanique*, tome 2. *Végétaux supérieurs*. 2e éd., Masson, Paris, 1982, p.215-408, 580p.
- GRASES, F., SOHNEL, O., VILACAMPA, A.I., MARCH, J.G. Phosphates precipitating from artificial urine and fine structure of phosphate renal calculi. *Clinica chimica acta*, 1996, 244(1), p. 45-67.
- GRASSO, M., LOISIDES, P., BEAGHLER, M., BAGLEY, D. The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: a critical review of 121 extracorporeal shock wave lithotripsy failures. *Urology*, 1995, 45(3), p. 363-371.
- HABIBUDDIN, M., ALI DAGHRIRI, H., HUMAIRA, T., AL QAHTANI, M.S., HEFZI, A.A. Antidiabetic effect of alcoholic extract of *Carallumasinaica L.* on streptozotocin-induced diabetic rabbits. *Journal of ethnopharmacology*, 2008, 117(2), p. 215-220.
- HALLSON, P.C., ROSE, G.A. A new urinary test for stone "activity". *British journal of urology*, 1978, 50(7), p. 442-448.

- HANNACHE, B., BAZIN, D., BOUTEFNOUCHET, A., DAUDON, M. Effet des extraits de plantes médicinales sur la dissolution des calculs rénaux de cystine *in vitro* : étude à l'échelle mésoscopique. *Progrès en urologie*, 2012, 22(10), p. 577-582.
- HENNEQUIN, C., LALANNE, V., DAUDON, M., LACOUR, B., DRUEKE, T. A new approach to studying inhibitors of calcium oxalate crystal growth. *Urological research*, 1993, 21(2), p. 101-108.
- HERNÁNDEZ, V., RECIO, M.C., MÁÑEZ, S., GINER, R.M., RÍOS, J.L. Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism. *Life sciences*, 2007, 81(6), p. 480-488.
- HERRERA-ARELLANO, A., AGUILAR-SANTAMARIA, L., GARCIA-HERNANDEZ, B., NICASIO-TORRESA, P., TORTORIELLO, J. Clinical trial of *Cecropiaobtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics, *Phytomedicine*, 2004,11(7), p. 561-566.
- HESS, B. The role of Tamm-Horsfall glycoprotein and nephrocal-cin in calcium oxalate monohydrate crystallization processes. *Scanning microscopy*, 1991, 5(3), p. 689-695, discussion 696.
- HESS, B., ZIPPERLE, L., JAEGER, P. Citrate and calcium effects on Tamm- Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1993, 265(6), p. F784-F791.
- HI-GUO, Z., XIAO-LING, Y., SUI-SHENG, X. Application of Chinese traditional medicine in kidney transplantation. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2004, 10, p. 310-314.
- HMAMOUCHE, M. *Les plantes médicinales et aromatiques marocaines*. 2ème édition Imprimerie Fédala (Mohammadia), 2001, 389 p.
- INNOCENTI, M., MICHELOZZI, M., GIACCHERINI, C., IERI, F., VINCIERI, F.F., MULINACCI, N. Flavonoids and Biflavonoids in Tuscan Berries of *Juniperus communis* L.: detection and quantitation by HPLC/DAD/ESI/MS. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2007, 55 (16), p. 6596-6602.
- ISERIN, P. *Encyclopédie des plantes médicinales*, 2ème édition, Larousse, Paris, 2001, p. 232, 335p, ISBN: 2-03-560252-1.
- JAGGI, M., NAKAGAWA, Y., ZIPPERLE, L., HESS, B. Tamm-Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. *Urological research*, 2007, 35(2), p. 55-62.
- JONKOV, S., NAIDENOV, G. Juniper bath treatment of the neurasthenic neurosis. *Folia Medica (Plovdiv)*, 1974, 16(5-6), p. 291-296.
- JUDD, W.S., CAMPBELL, C.S., KELLOGG, E.A., STEVEN, P. *Botanique systématique: Une perspective phylogénétique*. 1 ère Ed, Paris et Bruxelles, De Boeck Supérieur, 2002, p. 369-384, 467p, ISBN : 9782744501234.
- JUNGERS, P., DAUDON, M., LE DUC, A. *Lithiase urinaire*. Paris, édition Flammarion, médecine-scientifique, 1989, p. 122, 590p, ISBN-13: 978-2-257-10212-6.
- KALPANA, S., NIRMALADEVI, R., SHRINIDHI RAI, T., KARTHIKA, P. Inhibition of calcium oxalate crystallization *in vitro* by extract of *banana cultivar monthan*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2013, 5(4), p. 649-653.

- KLIMIS, G. Medicinal herbs and plants in Homer. In: Paipetis S.A, editor. *Science and technology in Homeric epics*. Collection History of mechanism and machine science, 6(VII). Berlin, Springer, 2008, p. 283-291. ISBN: 978-1-4020-8783-7.
- KOERFGEN, G. On the treatment of psoriasis. *Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 1964, 36, p. 254-255.
- KOK, D.J., PAPAPOULOS, S.E., BIJVOET, O.L. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney international*, 1990, 37(1), p. 51-56.
- KUSARI, S., ZUHLKE, S., SPITELLER, M. Chemometric evaluation of the anticancer prodrug podophyllotoxin and potential therapeutic analogues in *Juniperus* and *Podophyllum* species. *Phytochemical Analysis*, 2010, 22(2), p. 128- 143.
- LAOUAR, M. Les espèces négligées et sous utilisées en Algérie. *Annexes sur « La Biodiversité Importante pour l'Agriculture en Algérie » MATE-GEF/PNUD : Projet ALG/97/G31.*, 2003. <http://www.naturevivante.org/documents/strategie/tome12>.
- LAURO, L., ROLIH, C. Observation and research on an extract of *Inula viscosa*. *Bollettino della Societa italiana di biologia sperimentale*, 1990, 66(9), p. 829-834.
- LEHMANN, H. Les plantes médicinales en France, entre pharmacie et herboristerie : aspects historiques et législatifs. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Elsevier Masson, 2015, 73(5), p. 391-398.
- LESJAK, M.M., BEARA, I.N., ORCIC, D.Z., RISTI, J.D., ANACKOV, G.T., BOZIN, B.N., MIMICA-DUKI, N.M. Chemical characterisation and biological effects of *Juniperus foetidissima* Willd. 1806. *LWT - Food Science and Technology*, 2013, 53(2), p. 530-539.
- LEUMANN, E., HOPPE, B. Urolithiasis in childhood. *Bailliere's Clinical Paediatrics*, 1997, 5, p. 655-674.
- LEV, E., DOLEV, E. Use of naturel substances in the treatment of renal stones and other urinary disorders in the medieval Levant. *American journal of nephrology*, 2002, 22(2-3), p. 172-179.
- LOIZZO, M.R., TUNDIS, R., CONFORTI, F., SAAB, A.M., STATTI, G.A., MENICHINI, F. Comparative chemical composition, antioxidant and hypoglycaemic activities of *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus* L. berry and wood oils from Lebanon. *Food Chemistry*, 2007, 105(2), p. 572-578.
- MÁÑEZ, S., HERNÁNDEZ, V., GINER, R.M., RÍOS, J.L., RECIO, M.DEL.C. Inhibition of pro-inflammatory enzymes by inuviscolide, a sesquiterpene lactone from *Inula viscosa*. *Fitoterapia*, 2007, 78(4), p. 329-331.
- MANSOURI, N., SATRANI, B., GHANMI, M., GHADRAOUI, L., AAFI, A., FARAH, A. Valorisation des huiles essentielles de *Juniperus thurifera* et de *Juniperus oxycedrus* du Maroc. *Phytothérapie*, 2010, 8(3), p. 166-170.
- MAOZ, M., NEEMAN, I. Effect of *Inula viscosa* extract on chitin synthesis in dermatophytes and *Candida albicans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, 71(3), 479-482.
- MARIJA, M.L., IVANA, N.B., DEJAN, Z.O., GORAN, T.A., KRISTINA, J.B., MARINA, M., NEDA, M.M. *Juniperus sibirica* Burgsdorf. as a novel source of antioxidant and anti-inflammatory agents. *Food Chemistry*, 2011, 124(3), p. 850-856.
- MEIOUET, F., EL KABBAJ, S., DAUDON, M. Étude in vitro de l'activité litholytique de quatre plantes médicinales vis-à-vis des calculs urinaires de cystine. *Progrès en Urologie*, 2011, 21(1), p. 40-47.

- MESSAOUDI, N., SENNOUR, K., DAUDON, M., OMAR, Z. K., ATTAR, A., ADDOU, A. Prediction of successful treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy based on crystalluria-composition correlations of urinary calculi. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2015, 5(12), p. 987-992.
- MICELI, N., TROVATO, A., DUGO, P., CACCIOLA, F., DONATO, P., MARINO, A., BELLINGHIERI, V., LA BARBERA, T.M., GÜVENÇ, A., TAVIANO, M.F. Comparative analysis of flavonoid profile, antioxidant and antimicrobial activity of the berries of *Juniperus communis* L. var. *communis* and *Juniperus communis* L. var. *saxatilis* Pall. from Turkey. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2009, 57(15), p. 6570-6577. doi: 10.1021/jf9012295.
- MINERO, C., MAGGIOROTTI, P., BARBENI, M., PELIZZETTI, E., TIZZANI, A., CASETTA, G., PIANA, P., GIONA, C. Effect of inhibitors on the crystal growth of calcium oxalate. *Contributions to nephrology*, 1987, 58, p. 65-72.
- MORTENSEN, J.D., EMMETT, J.L. Nephrocalcinosis : A collective and clinicopathologic study. *The Journal of urology*, 1954, 71(4), p. 398-406.
- NAIMA, C., ANISSI, J., JENNAN, S., FARAH, A., SENDIDE, K., EL HASSOUNI, M. Antioxidant activities and total phenol content of *Inula viscosa* extracts selected from three regions of Morocco. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2015, 5(3), p. 228-233.
- ÖKSÜZ, S. Taraxasterolocetate from *Inula viscosa*. *Planta medica*, 1976, 29(4), p. 343-345.
- OMBRA, M.N., CASULA, S., BIINO, G., MAESTRALE, G., CARDIA, F., MELIS, P., PIRASTU, M. Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate. *Urology*, 2003, 62(3), p. 416-420.
- ORAV, A., KOEL, M., KAILAS, T., MUURISEPP, M. Comparative analysis of the composition of essential oils and supercritical carbon dioxide extracts from the berries and needles of Estonian juniper (*Juniperus communis* L.). *Procedia Chemistry*, 2010, 2(1), p. 161-167. DOI: 10.1016/j.proche.2009.12.023.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Expert Committee on Diabetes Mellitus, Second Report, 1980, *Technical Report*, Series 646. WHO, Geneva.
- ORHAN, N., ASLAN, M., DEMIRCI, B., ERGUN, F. A bioactivity guided study on the antidiabetic activity of *Juniperus oxycedrus* subsp. *oxycedrus* L. Leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 140(2), p. 409-415.
- QUEZEL, P., SANTA, S. *Nouvelle Flore de L'Algérie et des Régions Désertiques Méridionales*, Ed. CNRS, Paris, France, 1963, Vol 2 , 1170p.
- RAMAWAT, K.G., DASS, S., MATHUR, M. The chemical diversity of bioactive molecules and therapeutic potential of medicinal plants. In: RAMAWAT, K.G, editor. *Herbal drugs: ethnomedicine to modern medicine*. Springer Berlin Heidelberg, 2009, p. 7-32, 402p. ISBN :978-3-540-79115-7.
- ROBERTSON, W.G., HEYBURN, P.J., PEACOCK, M., HANES, F.A., SWAMINATHAN, R. The effect of a high animal protein intake on the risk of calcium stone formation in the urinary tract. *Clinical Science*, 1979, 57(3), p. 285-288.
- ROBERTSON, W.G., PEACOCK, M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clinical science*, 1972, 43(4), p. 499-506.

- ROZENBLAT, S., GROSSMAN, S., BERGMAN, M., GOTTLIEB, H., COHEN, Y., DOVRAT, S. Induction of G2/M arrest and apoptosis by sesquiterpene lactones in human melanoma cell lines. *Biochemical pharmacology*, 2008, 75(2), p. 369-382.
- RUSSELL, R.G., BISAZ, S., FLEISCH, H. The influence of orthophosphate on the renal handling of inorganic pyrophosphate in man and dog. *Clinical Science*, 1976, 51(5), p. 435-443.
- RYALL, R.L. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World journal of urology*, 1997, 15(3), p. 155-164.
- SCHINELLA, G.R., TOURNIER, H.A., PRIETO, J.M., MORDUJOVICH DE BUSCHIAZZO, P., RÍOS, J.L. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life sciences*, 2002, 70(9), p. 1023-1033.
- SRIBOONLUE, P., PRASONGWATTANA, V., SRIBOONLUE, M., CHATA, K., TUNGSANGA, K., SITPRIJA, V. Low specific gravity urine with crystalluria as discriminant index for nephrolithiasis. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1990, 73(11), p. 634-640.
- TAVARES, L., GORDON, J., FORTALEZASA, S., STEWART, D., RICARDO, B.F., CLÁUDIA, N. The neuroprotective potential of phenolic-enriched fractions from four *Juniperus* species found in Portugal. *Food Chemistry*, 2012, 135(2), p. 562-570.
- TAVIANO, M.F., MARINO, A., TROVATO, A., BELLINGHIERI, V., MELCHINI, A., DUGO, P., CACCIOLA, F., DONATO, P., MONDELLO, L., GÜVENÇ, A., DE PASQUALE, R., MICELI, N. *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *oxycedrus* and *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *macrocarpa* (Sibth. & Sm.) Ball. "berries" from Turkey: comparative evaluation of phenolic profile, antioxidant, cytotoxic and antimicrobial activities. *Food and chemical toxicology*, 2013, 58, p. 22-29. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.049.
- THOMAS, W.C., HOWARD, J.E. Studies on the mineralizing propensity of urine from patients with and without renal calculi. *Transactions of the Association of American Physicians*, 1959, 72, p. 181-187.
- TRABUT, L. *Noms indigènes des plantes d'Afrique du Nord*. Edition Ibis Press, Paris, 2006, p.139. 356p.
- ULUBELEN, A., ÖKSÜZ, S., GÖREN, N. Sesquiterpene acids from *Inula viscosa*. *Phytochemistry*, 1987, 26(4), p. 1223-1224.
- VERDIER, J.M., DUSSOL, B., CASANOVA, P., DAUDON, M., DUPUY, P., BERTHEZENE, P., BOISTELLE, R., BERLAND, Y., DAGORN, J.C. La lithostatine rénale: un nouvel inhibiteur protéique de la lithogénèse. *Néphrologie*, 1993, 14(6), p. 261-264.
- WESSON, J.A., WORCESTER, E.M., WIESSNER, J.H., MANDEL, N.S., KLEINMAN, J.G. Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules. *Kidney international*, 1998, 53(4), p. 952-957.
- WICHTL, M., ANTON, R. *Plantes thérapeutiques : Traditions, Pratique officinale, Sciences et Thérapeutique*. 2 e éd. EMInter/Tec & Doc éditions, Paris, 2003, p. 1-364, 689p, ISBN: 978-2743006310.
- ZEGGWAGH, N.A., OUAHIDI, M.L., LEMHADRI, A., EDDOUKS, M.J. Study of hypoglycaemic and hypolipidemic effects of *Inula viscosa* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 2006, 108(2), p. 223-227.

CONCLUSION GENERALE

La comparaison des données épidémiologiques sur une période de 50 ans témoigne qu'en Algérie, la lithiase urinaire est en constante évolution comme cela a été observé dans d'autres pays du monde. Les caractéristiques de cette maladie rejoignent celles rapportées dans les pays industrialisés et témoignent de l'augmentation progressive du niveau socio-économique dont la lithiase est souvent le reflet. En plus de la diminution progressive du rapport H/F et de l'augmentation de la moyenne d'âge des lithiasiques, des changements dans la localisation anatomique ont été relevés avec des calculs étant de plus en plus souvent situés dans le haut appareil urinaire, comme dans les pays industrialisés.

Même si le nombre de calculs pris en compte dans la deuxième partie de notre étude est faible, des tendances se dessinent. En effet, les caractéristiques des lithiases confirment les résultats extraits de l'étude épidémiologique rétrospective. Les propriétés physicochimiques des calculs évoluent, les phosphates de calcium ne constituent plus la phase majoritaire et l'oxalate de calcium le devient. La fréquence des urates d'ammonium est relativement faible ce qui témoigne l'élévation du niveau de vie de la population étudiée. La principale étiologie de la lithiase urinaire dans cette région est l'hyperoxalurie envisagé par la tendance remarquable vers la lithiase oxalocalcique plus particulièrement la forme monohydratée réputée résistante à la lithotritie extracorporelle.

La cristallurie témoigne de la sursaturation des urines, en une ou plusieurs substances, éliminées par le rein. La présence de cristaux urinaires n'est pas, sauf cas particuliers, pathologique en soi. Cependant, chez un sujet lithiasique, ou dans certains contextes pathologiques, la cristallurie peut être un indicateur très utile de la pathologie observée. Il est possible, par exemple, de dépister certaines maladies génétiques, par l'identification des cristaux urinaires, avant même qu'une symptomatologie rénale se soit déclarée. Chez un malade lithiasique connu, la surveillance de la cristallurie dans certaines conditions, apparaît comme un excellent indicateur de l'efficacité du traitement médical ou au contraire un marqueur pronostique du risque de récurrence lithiasique.

Même si la fréquence de cristallurie positive avec les autres maladies urologiques était inférieure à celle des lithiasiques, elle restait élevée et montre que ces malades sont exposés à un risque de formation de cristaux plus que le normal et par conséquent un risque de formation d'un calcul urinaire. Comme on peut conclure qu'il y'avait une forte relation entre la cristallurie et les différents paramètres étudiés. La fréquence de la cristallurie positive était

plus élevée dans les urines présentant une infection urinaire ou une hématurie. Cela confirme que l'étude la cristallurie est un excellent examen de laboratoire qui apporte de nombreux bénéfices pour le diagnostic et la prise en charge des pathologies rénales d'origine cristalline. Peu invasif, facile à réaliser, cet examen est à la portée de tous les laboratoires de biologie médicale. Sa réalisation dans des laboratoires de proximité permettrait une meilleure prise en charge des patients lithiasiques.

L'étude *in vitro* et le déclenchement de la cristallisation ont permis de suivre les différentes étapes de la cristallogénèse. L'étude de l'effet des plantes médicinales nous a permis de conclure que l'infusion du mélange de (*Marrubium vulgare* et *Inula viscosa*) a montré particulièrement un pouvoir inhibiteur très important sur les cristaux d'oxalate de calcium. D'une façon générale, les infusions pures des plantes ont montré un faible pouvoir inhibiteur sur le nombre des cristaux. Dans certains cas, leur présence à certaines concentrations a eu pour effet d'augmenter le nombre de cristaux. Toutefois, cette augmentation s'accompagne d'une diminution de la taille des cristaux. Cette propriété est avantageuse dans le traitement préventif de la lithiase urinaire, dans le sens où elle induit l'excrétion de petits cristaux évitant ainsi leur rétention dans les tubes collecteurs, sur la papille rénale ou au niveau des calices, première étape du processus lithiasique. Pour la cristallisation des phosphates, les deux plantes (*Inula viscosa* et "*Juniperus oxycedrus*) ont présenté un pouvoir inhibiteur remarquable en limitant le nombre et la taille des cristaux de struvite.

L'effet de ces plantes médicinales a été étudié sur des calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) *in vitro*. L'évaluation des résultats par la perte de masse des calculs comparativement à une solution de référence de NaCl 9 g/L n'a pas permis de mettre en évidence un effet solvant significatif de ces extraits de plantes sur la période expérimentale choisie. De ce fait, on ne peut recommander, dans l'état actuel de nos connaissances, l'utilisation de ces plantes pour la dissolution des calculs de whewellite.