

# La Presse Thermale et Climatique

## JOURNÉE NATIONALE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Organe officiel  
de la Société  
Française d'Hydrologie  
et de Climatologie Médicales



Expansion Scientifique Française

THERMALISME AU SOLEIL ENTRE OCEAN ET MEDITERRANEE



## gréoux les-bains

en haute Provence

**Rhumatismes, voies respiratoires O.R.L.**  
arthroses, traumatologie, arthrites.  
Climat méditerranéen tempéré. Altitude 400 m.  
Ouvert toute l'année.

## amélie les-bains

en Roussillon.

**Voies respiratoires O.R.L. rhumatismes**  
Emphysème, rhino-laryngologie, pré-gérontologie.  
Climat méditerranéen Altitude 230 m.  
Ouvert toute l'année.

## la preste molitg les-bains

en haut Roussillon.

**Affections génito-urinaires**  
lithiases, prostatisme, maladies du métabolisme, nutrition.  
Altitude 1130 m.  
Avril-Octobre

## molitg les-bains

en Roussillon.

**Affections de la peau, voies respiratoires O.R.L.**  
rhumatismes, obésité, pré-gérontologie. Station-pilote de la relaxation.  
Climat méditerranéen tempéré. Altitude 450 m.  
Ouvert toute l'année.

## barbotan eugénie les-thermes

en Armagnac.

**Station de la jambe malade**  
circulation veineuse, phlébite, varices.  
Rhumatismes, sciatiques, traumatologie.  
Station reconnue d'utilité publique.  
Avril-novembre.

## s<sup>t</sup>.christau les-bains

Landes de Gascogne.

1<sup>er</sup> Village minceur de France animé par Michel Guérard  
**Obésité, rhumatismes**  
rééducation, reins, voies digestives et urinaires.  
Avril-octobre.

## cambo les-bains

en Pays basque.

**Rhumatismes, voies respiratoires, O.R.L.**  
nutrition, obésité  
Ouvert toute l'année.

stations agréées par la sécurité sociale

demandez la documentation sur la station qui vous intéresse à :

## maison du thermalisme

32 avenue de l'opéra 75002 paris. tél. 742.67.91+,

et société thermale de chaque station

# *Editorial*

**F**AUTE de se renouveler en temps voulu, une revue court le risque de s'étioler et parfois de s'éteindre. Or la Presse Thermale et Climatique est plus que centenaire et donne quelques signes d'essoufflement. Aussi le Comité de Rédaction a-t-il pris la décision de lui faire suivre une cure de jeunesse et de l'ouvrir plus largement aux divers aspects de la médecine thermale et climatique.

Certes, elle reste l'organe officiel de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie médicales et, comme par le passé, elle continuera d'en publier les travaux qui représentent une contribution essentielle au progrès de l'hydrologie et de la climatothérapie.

Désormais, une place plus importante sera ménagée à la recherche thermale. A cet effet, chaque année, la responsabilité d'un numéro sera confiée à un Professeur d'Hydrologie pour mieux connaître les travaux de son Ecole ainsi que l'expérience clinique des médecins thermaux de sa région. Nombre de mémoires pour l'attestation d'hydrologie méritent d'être sortis de l'ombre et portés à la connaissance de tous. Une large diffusion régionale sera accordée à ces numéros.

D'autres numéros seront consacrés à des spécialités médicales directement concernées par le thermalisme. Ils comporteront, à côté d'articles originaux, une revue générale de mise à jour clinique et thérapeutique rédigée par un Chef de service, provincial ou parisien, de compétence unanimement

reconnue dans sa spécialité. Ainsi notre revue participera-t-elle au recyclage et à la formation continue de nos confrères.

Enfin, pour donner une information plus complète et plus vivante de l'actualité Thermale, seront créées des rubriques nouvelles :

- pages syndicales en accord avec le Syndicat des Médecins des Stations Thermale, Marines et Climatiques ;
- programmes et compte rendus des principales manifestations (congrès, journées scientifiques, etc.) organisées par les Sociétés Médicales locales, la Fédération Thermale et Climatique Française, les Fédérations régionales ;
- vie des stations ; activité, techniques nouvelles, etc. ;
- thermalisme et climatisme à l'étranger ;
- analyses de livres et d'articles concernant l'hydrologie.

Sans renier sa vocation scientifique, la Presse Thermale et Climatique nourrit l'ambition de devenir l'organe de liaison et d'information de l'ensemble des médecins thermaux et climatiques. La rédaction souhaite que cette nouvelle formule recueille l'assentiment du plus grand nombre.

J. FRANÇON, R. JEAN

# JOURNÉE NATIONALE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

## Séance du 11 mars 1982

### Compte rendu

G. GIRAULT

C'était notre Journée Nationale.

Elle s'est tenue à la salle de Conférences des Laboratoires Roussel que nous remercions de leur aimable hospitalité.

Etaient présents :

Les Professeurs, Pedoya, Besançon, Desgrez, Dubarry, Boulangé, Ryckewaert, Biget, Chevalier, Gougeon, Guéniot, Milhaud, Durlach.

Les Docteurs, Delabroise (Vittel), Chambon (Bagnoles-de-l'Orne), Founau (Lamalou), Godin (Bagnères-de-Bigorre), Viala (Dijon), Fournier-Trémé (Amélie), Lacambre (Paris), Porte (Châtel-Guyon), Guyen, Chatenet Duchène (Paris), Françon (Aix-les-Bains), Carré (Limoges), Fogliérini (Contrexéville), Loisy (Vichy), Patte, Riba (Paris), Rouhani (Paris), Benoit (La Preste), Diebolt (Strasbourg), Demogeot (Nancy), Luchaïre (Lamalou), Follereau (Bagnoles-de-l'Orne), Staub (St-Maur), Rémon (Neuilly), Ravignenet S. et B. (Caen), Morn, Engel (Paris), Benigno (Brétigny-sur-Orge), Fleury (Enghien), James (Vichy), Robin de Morhery (Gréoux), Debiddour (Le Mont-Dore), Baillet (La Roche-Posay), Ronot (Bourbonne), Robbiola (Le Perreux-sur-Marne), Maugeis de Bourguesdon (Luchon), Fontan (Lille), Ducros (St-Honoré), Godonnèche (La Bourboule), Dubois (Saujon), Traut (Challes), Larrieu (Contrexéville), Cottet (Paris), Gerbaulet (Evian), Beau (Préchacq), Pierraggi, Darrouzet J.M. (Luchon), Flurin (Cauterets), La Tour (Vichy), Forestier (Aix-les-Bains), Lanfray, Moatti (Paris), Gury (Plombières), Hellot (Rouen), Delmas-Marsallet (Dax), Engel, Morin, Halpern, Ebrard (Paris), Reyder (Neuilly), Pradon-Vallancy (Vichy), Stresnien (Saint-Aignan).

Messieurs Vezinet (Laboratoires Roussel), Préneuf (Evian), M. et M<sup>me</sup> Hecquet (Le Vésinet), Cl. Pitois (Le Généraliste), A.M. Bouhelier (Quotidien du Médecin), M<sup>me</sup> Lamarche (Paris), C. Frossard (Paris), A. Vannier, Barthélémy, F. Masson (Paris), M<sup>me</sup> Pourcel (Profils Médico-Sociaux), Ch. Monié (Panorama du Médecin), M. de Traverse, M<sup>me</sup> Depraitère (Paris), J. Théddorou (Volvic), H. de Tilly (SNET), M. Shelly (Quotidien du Médecin).

Les Membres du Bureau, Pdt J. Thomas (Vittel), Vice-Pdt : J. Darrouzet (Luchon), R. Louis (Bourbon-Lancy), Secrétaire Général : G. Girault (Plombières), Secrétaire Général adjoints : C. Ambrosi (Royat), J. Carles (Capvern), Trésorier : R. Jean (Allevard), Trésorier adjoint : M. Roche (Paris).

La Séance du matin débute à 9 heures ; elle est ouverte par notre Président J. Thomas heureux de passer la Présidence à son Maître le Professeur P. Desgrez qui donne la parole au Professeur A. Ryckwaert pour la première communication : « Métabolisme des purines. Hyperuricémie. De l'hyperuricémie à la goutte ». L'auteur étudie le métabolisme des purines d'où provient l'acide urique. Il définit l'hyperuricémie, indique les divers critères de la goutte et les variétés cliniques.

Interventions des Docteurs Ambrosi, Durlach, Louis, Thomas et du Professeur Dubarry.

J. Fogliérini (Contrexéville), aborde le sujet : « Crénothérapie de la goutte et de la lithiasis urique ».

Il s'agit d'une cure de boisson qui augmente l'élimination de l'acide urique ainsi que des calculs. La diurèse élève le pH urinaire et augmente la solubilité de l'acide urique. Depuis l'apparition des uricolytiques on peut dire que la cure renforce l'action de ces médicaments. La cure agit sur les éléments associés : obésité, cholestérol et triglycérides qui diminuent ainsi que sur la tension artérielle qui s'atténue. Par contre pas de goutteux en stations rhumatismales.

J. Durlach : « Tétanie latente et prolapsus mitral par déficit magnésique primaire ».

Tétanie latente (spasmodophilie) et prolapsus mitral (maladie de Barlow) sont induits par le déficit magnésique chronique primaire. Le prolapsus mitral est une modalité évolutive de la tétanie latente par déficit magnésique. La Magnésiothérapie est le traitement majeur dans les 2 cas, sans oublier phénytoïne et propanolol, mais aussi la couverture antibiotique en cas d'intervention dentaire ou chirurgicale et la prévention du prolapsus mitral par le traitement du déficit magnésique dès qu'il est connu.

Interventions des Prs Besançon et Boulangé ; des Drs Jean et Thomas.

Le Dr M. Porte (Châtel-Guyon) indique les « Travaux récents sur les eaux de Châtel-Guyon et leur magnésium ».

Spécialisée dans les maladies du tube digestif, Châtel-Guyon possède les sources thermales les plus riches d'Europe en magnésium. Elles sont surtout utilisées en boisson et en goutte à goutte rectal ; secondairement par voie externe. Les colopathes présentent un déséquilibre neurovégétatif évoquant le tableau clinique de la spasmophilie latente et chez de tels malades on retrouve un déficit en magnésium érythrocytaire. Ce déficit se manifeste au niveau gastrique, sphinctérien et intestinal. L'assimilation du magnésium contenu dans l'eau thermale a été prouvée par divers travaux.

Intervention du Dr De La Tour.

J. Carles (Capvern), traite « Lithiase rénale. Magnésium. Thermalisme ».

La maladie lithiasique est une affection courante, récidivante, nécessitant l'hospitalisation (25 %) ou l'intervention chirurgicale (15 %). La lithiase est favorisée par un facteur génétique familial, climatique, alimentaire mais paraît aussi liée au sexe et à la profession ; les facteurs urinaires sont prédominants : Ca, acide oxalique et acide urique en sursaturation.

Certains agents de cristallisation existent, notamment le magnésium, surtout associé à un autre facteur anticristallisant, c'est ce qui explique l'action bienfaisante des eaux sulfatées magnésiennes.

♦♦

La Séance de l'après-midi se déroule sous la Présidence du Professeur Boulangé ; elle est ouverte à 14 h 45.

P. Desgrez : « Acide oxalique en Biologie Humaine ».

Après en avoir donné les caractéristiques chimiques connues depuis 1776 l'auteur en indique la provenance puis étudie l'hyperoxaliurie primaire, la lithiase idiopathique évolutive en soulignant l'importance de facteurs associés notamment le calcium et les rythmes circadiens et infradiens.

« L'acide oxalique et Thermalisme » exposé par J. Thomas, est le résultat d'un travail d'équipe : J. Thomas, G. Maistre-Charransol, G. Barthélémy, E. Thomas, P. Desgrez et J.C. Legrand.

Après avoir cité les traitements médicaux possibles les auteurs traitent de l'influence de la cure thermale sur l'oxaliurie qui diminue pendant la cure, diminution qui persiste parfois après la cure.

Interventions des Drs Benoît, Besançon, Foglierini, Gerbaulet, James.

G. Milhaud : « Exploration et traitement des troubles du métabolisme phospho-calcique ».

L'action du Phosphore et du Calcium dans le tissu osseux dépend de médiateurs hormonaux. L'auteur énumère les divers sièges du calcium, son mode d'élimination, sa provenance et les troubles consécutifs à sa carence. Il termine en indiquant les diverses thérapeutiques notamment l'action de la calcitonine, mais toutes ces thérapeutiques doivent être associées et se compléter.

C. Gerbaulet (Evian), M. Labeeuw (Chalon-sur-Saône), N. Pozet (Lyon) : « Hypercalciurie, facteur de risque lithiasique et cures de diurèse ».

Les cures de diurèses ont un effet bénéfique sur la lithiasis calcique par l'effet de dilution. Essais sur trois eaux : Evian, Vittel, Volvic. Aucune différence entre Evian et Vittel en ce qui concerne les concentrations en calcium et magnésium. Par contre ces concentrations sont plus basses pour Volvic ; il en est de même pour les rapports Calcium/Créatinine et magnésium/Créatinine.

F. Forestier (Aix-les-Bains), R. Louis (Bourbon-Lancy) : « Etude préliminaire sur le métabolisme phospho-calcique au cours des cures thermales en rhumatologie ».

Ces études débutantes semblent confirmer l'action des cures thermales sur l'ossification, action étudiée par A. Bénitte à Bourbonne.

Interventions des Drs Cottet, Thomas et du Pr Desgrez.

Le Professeur Boulangé tire les conclusions de cette journée riche et dense.

Selon une coutume bien établie, un dîner rassemblait les participants de cette journée autour des diverses personnalités du Thermalisme.

# Métabolisme des purines, hyperuricémie, de l'hyperuricémie à la goutte

A. RYCKEWAERT \*

(Paris)

L'acide urique provient du métabolisme des purines. Chez la plupart des mammifères, il est transformé en allantoïne par une enzyme: l'uricase. Chez l'homme, les tissus sont dépourvus d'uricase et l'acide urique est le terme du métabolisme des purines [2, 14, 15, 16, 20, 21].

## Constitution des purines

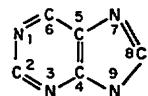


Fig. 1. — Formule du noyau purinique.

Les substances puriniques ont en commun le noyau purinique (fig. 1). Les principales purines libres sont l'adénine, la guanine, l'hypoxanthine, la xanthine et l'acide urique (fig. 2). Un nucléoside purinique est constitué par l'union d'une purine libre et de ribose; les principaux nucléosides puriniques sont l'adénosine, la guanosine, l'inosine (hypoxanthine-ribose) et la xanthosine. Un nucléotide purinique est un phosphate de nucléoside purinique; les principaux nucléotides puriniques sont l'adénosine monophosphate (AMP) ou acide adénylique, le guanosine-monophosphate (GMP) ou acide guanylique, l'inosine monophosphate (IMP) ou acide inosinique, le xanthosine monophosphate (XMP) ou acide xanthylque (fig. 3). Les acides nucléiques sont des polynucléotides: acides ribo-

nucléiques (ARN) dont le sucre est le ribose, acides désoxyribonucléiques (ADN) dont le sucre est le désoxyribose. Les acides nucléiques sont unis avec les protéines dans les nucléoprotéines.

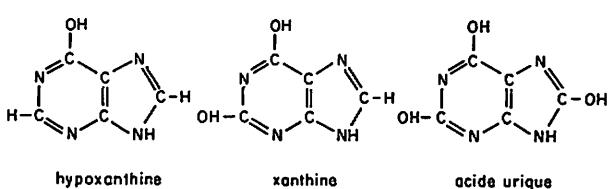
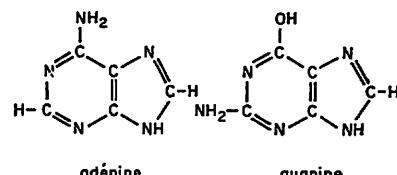


Fig. 2. — Formule des purines.

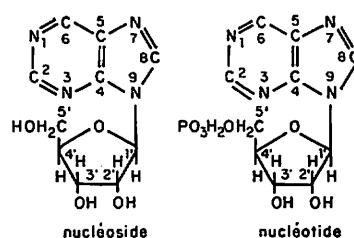


Fig. 3. — Nucléoside et nucléotide puriniques.

\* Travail de la Clinique de Rhumatologie (Pr. A. Ryckewaert), Centre Viggo Petersen, Université de Paris VII, Faculté de Médecine Lariboisière, 6, rue Guy-Patin, F 75010 PARIS.

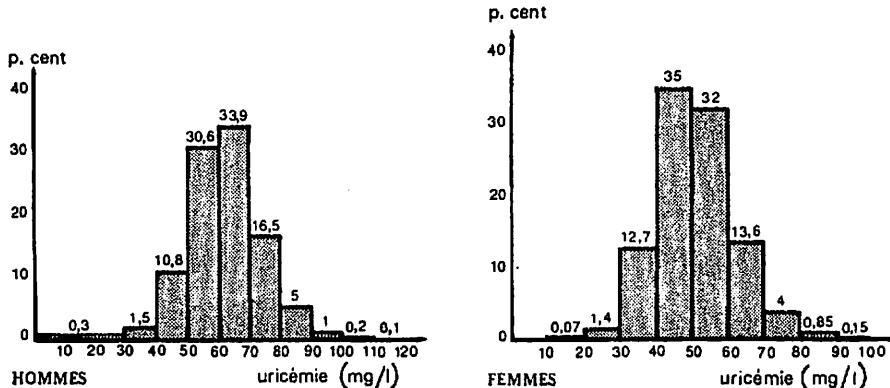


Fig. 4. — Distribution des valeurs de l'uricémie chez 13 885 hommes adultes et 6 861 femmes [7].

#### Etat de l'acide urique dans le plasma

Dans le plasma, l'acide urique est à l'état d'urate. Classiquement, il est libre, non lié aux protéines. Cependant, une certaine quantité d'urate semble liée à des protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine et, plus fortement, à une alpha 1-alpha 2 globuline. On discute de l'importance de cette quantité ; pour la plupart des auteurs elle est faible, de l'ordre de 5 mg/l.

#### Dosage de l'acide urique dans le sang et l'urine

L'uricémie et l'uricurie sont le plus souvent dosées par une méthode colorimétrique adaptée à l'auto-analyseur et fondée sur les propriétés réductrices de l'acide urique pour le réactif phosphotungstique avec formation d'une coloration bleue. La méthode colorimétrique est imparfaitement spécifique : le sang contient une petite quantité de chromogènes non uratiques, les urines davantage ; certains médicaments ou leurs métabolites — salicylés, acide gentisique, acide ascorbique, acétaminophène, noramidopyrine, caféine, théophylline, lévodopa... — peuvent réduire le réactif phosphotungstique et augmenter les valeurs trouvées de l'uricémie et de l'uricurie avec la méthode de dosage colorimétrique ; néanmoins, cette méthode suffit pour la pratique courante. La méthode à l'uricase, dont une variante peut être adaptée à l'auto-analyseur, est spécifique et doit être préférée à la méthode colorimétrique pour les travaux de recherche sur le métabolisme purinique.

#### Définition de l'hyperuricémie

La définition de l'hyperuricémie comporte une part d'arbitraire. La distribution des valeurs de l'uricémie dans une population est approximativement gaussienne avec une tendance à l'étalement dans la zone des uricémies élevées (fig. 4). L'uricémie moyenne varie un peu selon les populations. Une définition statistique de la limite supérieure de l'uricémie normale : uricémie moyenne augmentée de

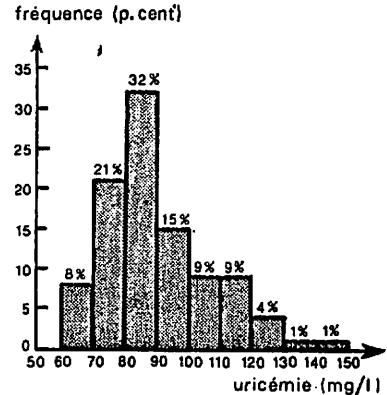


Fig. 5. — Distribution des valeurs de l'uricémie dans une population de 200 goutteux [14].

deux écarts types, différerait donc aussi selon les populations. Une définition physicochimique de la limite supérieure de l'uricémie normale consiste à fixer sa valeur à la limite supérieure de la solubilité de l'urate dans une solution ayant même concentration en sodium que le plasma ; cette limite est d'environ 65 mg/l, à quoi il faut ajouter la quantité d'urate liée aux protéines, qui est mal connue ; si elle est bien d'environ 5 mg/l, la limite supérieure de l'uricémie normale, définie physicochimiquement, serait de 70 mg/l. La définition de l'uricémie peut être encore inspirée par le souci de séparer les valeurs de l'uricémie qui font courir un risque de goutte, de celles pour lesquelles ce risque est nul ou minime. Si l'on examine la distribution des valeurs de l'uricémie chez les goutteux (fig. 5), on voit que presque tous ont une uricémie supérieure à 70 mg/l et la répétition des dosages atténue, au point de presque annuler, la petite proportion de ceux qui, du moins à certaines périodes, ont une uricémie entre 60 et 70 mg/l. La distribution des valeurs de l'uricémie chez les goutteux suggère donc de retenir 70 mg/l comme limite supérieure de l'uricémie normale, si l'on a en vue le diagnostic de la goutte. Cette valeur limite de 70 mg/l est

généralement admise pour l'uricémie de l'homme adulte. Mais la plupart des auteurs anglo-saxons adoptent 60 mg/l pour limite supérieure de l'uricémie chez la femme, parce que, à l'état normal, l'uricémie de la femme est inférieure d'environ 10 mg/l à celle de l'homme. Pour le diagnostic de la goutte, il n'y a pas lieu, selon nous, de définir différemment l'hyperuricémie chez la femme que chez l'homme, car elle n'a la goutte que pour les mêmes valeurs de l'uricémie qui l'engendent chez l'homme (c'est-à-dire presque toujours supérieures à 70 mg/l). En revanche, pour les études épidémiologiques et génétiques sur l'hyperuricémie, on peut juger plus opportun de retenir 60 mg/l comme limite supérieure de l'uricémie normale de la femme.

### Epidémiologie de l'hyperuricémie

Chez l'adulte du sexe masculin, l'uricémie moyenne est entre 50 et 60 mg/l dans la plupart des populations étudiées, et la proportion des hyperuricémiques (sujets ayant une uricémie supérieure à 70 mg/l) est en moyenne d'environ 10 p. cent (5 à 20 p. cent selon les populations). Un à 5 p. cent des hommes ont une uricémie supérieure à 80 mg/l ; 0,3 à 1,5 p. cent une uricémie supérieure à 90 mg/l [7] (tableau I). La grande majorité des hyperuricémies dépistées chez l'homme au cours des enquêtes épidémiologiques appartiennent au groupe de l'hyperuricémie idiopathique, cause de la goutte primitive commune.

Chez la femme adulte, l'uricémie moyenne est entre 40 et 50 mg/l dans la plupart des populations étudiées ; la proportion de femmes ayant une uricémie supérieure à 70 mg/l est environ 10 fois plus faible que chez l'homme.

L'uricémie de l'enfant est nettement plus basse que celle de l'adulte : elle est en moyenne de 35 à 40 mg/l. Vers la puberté, l'uricémie du garçon s'élève. Chez l'homme adulte, les enquêtes épidémiologiques sur l'uricémie ne révèlent qu'une faible augmentation avec l'âge de l'uricémie moyenne et de la proportion des hyperuricémiques (tableau II) et elles donnent à penser que la plupart des hommes hyperuricémiques le sont depuis le début de l'âge adulte. Cela ne signifie pas que l'uricémie soit très stable chez un sujet donné ; au contraire, la répétition des dosages chez un même sujet révèle souvent des écarts en hausse ou en baisse de l'ordre de 10 mg/l par rapport à la valeur initialement trouvée. Chez la femme adulte, l'augmentation de l'uricémie avec l'âge est plus importante que chez l'homme ; dans plusieurs populations féminines, il y a une élévation de l'uricémie moyenne d'environ 5 mg/l vers 50 ans, au moment de la ménopause.

Chez l'homme et la femme, l'uricémie augmente avec le poids corporel. La corrélation entre l'uricémie et le poids corporel ou divers index d'obésité explique bien les caractères épidémiologiques de la goutte.

TABLEAU I

Valeurs de l'uricémie chez l'homme adulte dans trois populations françaises de plus de 1 000 sujets (dosage colorimétrique, auto-analyseur)

Auteurs	Type de population	Nombre de sujets	Uricémie moyenne (mg/l) et DS	Pourcentage d'hommes dont l'uricémie (mg/l) est				
				> 60 et < 70	> 70	> 80	> 90	
V. Beaumont 1967	Chauffeurs de taxi (Paris)	1 047	56,3 ± 14,6	14,6	4,2			
Zalokar et coll. 1972	Gardiens de la paix (Paris)	23 923	58,8 ± 11,9	25,6	17,6	5,4	1,5	
Kuntz et coll. 1978 [7]	« Cadres » (France)	13 885	62,8 ± 11,9	34	22,7	5,4	1,3	

TABLEAU II

Variations avec l'âge de l'uricémie et du pourcentage d'hyperuricémiques dans une population de 13 885 hommes [7]

	Classes d'âge (années)						
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Nombre de sujets	463	2 147	4 368	3 129	2 478	1 154	136
Uricémie moyenne (mg/l)	61,36	61,76	62,55	62,67	63,62	64,48	65,32
Ecart-type	8,25	10,50	10,80	11,53	12,13	12,61	12,9
Pourcentage de sujets dont l'uricémie est > 70 mg/l	17	15,5	18	19	19	24	15

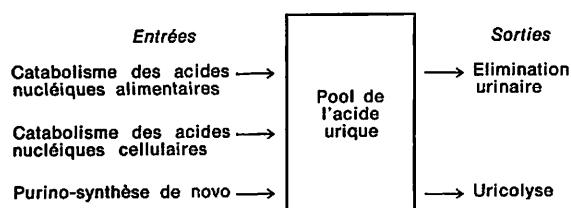
Un autre facteur influençant l'épidémiologie de l'hyperuricémie et celle de la goutte est une variation ethnique de l'uricémie, indépendante de l'alimentation, tenant probablement à des différences de réglage génétique de la purinosynthèse et de l'urico-élimination rénale. Dans certaines populations polynésiennes et chez les Philippins vivant aux Etats-Unis, l'uricémie moyenne est d'environ 70 mg/l.

### Pool miscible de l'acide urique et taux de renouvellement de l'acide urique du pool. Etablissement de l'uricémie

En se fondant sur la courbe de décroissance de la radio-activité spécifique de l'urine après injection intraveineuse d'acide urique marqué par de l'azote ou du carbone radio-actif, on peut calculer le pool miscible de l'acide urique, c'est-à-dire la quantité d'urate existant dans l'organisme sous une forme permettant un mélange rapide avec l'acide urique injecté. Il est en moyenne d'environ 1 000 mg, c'est-à-dire très petit. On peut calculer, par la même méthode, le taux de renouvellement de l'acide urique dans le pool, c'est-à-dire la quantité d'urate qui entre et sort chaque jour du pool : normalement environ 600 mg/jour en régime apurinique.

L'uricémie résulte d'un équilibre entre les entrées d'acide urique dans le pool et les sorties d'acide urique du pool. Les entrées d'acide urique proviennent du catabolisme des nucléoprotéines ingérées, du catabolisme des nucléoprotéines cellulaires et de la transformation directe en acide urique d'une partie des nucléotides puriniques synthétisés par l'organisme. Chez un sujet en régime apurinique, le taux de renouvellement du pool de l'acide urique donne la mesure de l'uricoformation. Les sorties d'acide urique du pool se font par uricolyse intraintestinale et surtout par élimination urinaire d'acide urique.

*Mouvements de l'acide urique chez le sujet normal*



**Purino-synthèse. Reconstitution des nucléotides puriniques. Formation de l'acide urique**

On sait depuis longtemps que les organismes animaux peuvent synthétiser les acides nucléiques. L'incorporation dans l'acide urique urinaire de l'azote ou du carbone radio-actif marquant diverses substances — glycocolle, glutamine, acide aspartique, formate,  $\text{CO}_2$  — a prouvé la contribution de ces substances à l'édition du noyau purinique et permis de connaître l'origine de chacun des atomes de ce noyau : C4, C5 et N7 proviennent du

glycocolle, N3 et N9 de la glutamine, N1 de l'acide aspartique, C2 et C8 de groupes formate, C6 de  $\text{CO}_2$  (fig. 6).

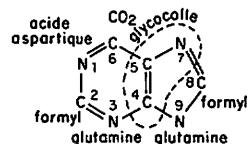


Fig. 6. — Origine des atomes du noyau purinique.

La purino-synthèse de novo et une nucléotidiosynthèse particulièrement active dans le foie. Nous ne pouvons la décrire ici en détail et nous nous bornerons à souligner quelques points (fig. 7).

— La synthèse purinique commence par la formation de phosphoribosylamine à partir du phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) et de la glutamine, sous l'action d'une *amidotransférase* spécifique. Cette réaction module le rendement de la purino-synthèse ; elle est en partie réglée par le taux intracellulaire du phosphoribosylpyrophosphate et de la glutamine et par celui des nucléotides puriniques (augmentée par leur défaut, inhibée par leur excès).

— Le phosphoribosylpyrophosphate utilisé dans la réaction provient de l'union du ribose-5-phosphate avec l'ATP, sous l'effet d'une enzyme : la *phosphoribosylpyrophosphate synthétase*, qui est inhibée par les produits de la réaction (PRPP et ADP) et stimulée par les phosphates.

— A la réaction de la formation de la phosphoribosylamine, fait suite une série de réactions où interviennent le glycocolle, la glutamine, le formate,

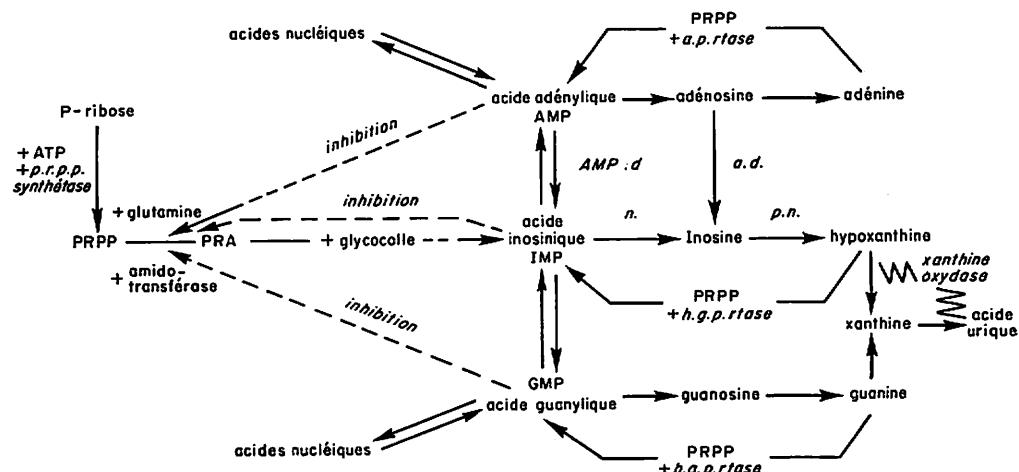


Fig. 7. — Schéma de la purino-synthèse.  
PRPP synthétase : phosphoribosylpyrophosphate synthétase ; AMPD : AMP désaminase ; ad : adénosine désaminase ; n : nucléotidase ; pn : purine nucléosidase ; h.g.p.r.tase : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ; aprtase : adénine phosphoribosylpyrophosphate transférase.

l'acide aspartique,  $\text{CO}_2$ , et qui aboutissent à un premier nucléotide purinique, l'acide inosinique (IMP).

— L'acide inosinique se transforme en grande partie en acide adénylique (AMP) et en acide guanylique (GMP) qui sont les nucléotides puriniques des acides nucléiques.

— Tous les nucléotides puriniques issus de la purino-synthèse de novo ne servent pas à l'édification des acides nucléiques ; une partie est catabolisée directement en purines libres.

— Ces purines libres (ainsi que celles qui proviennent du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et alimentaires) sont en grande partie réutilisées pour la synthèse des nucléotides puriniques correspondants, par union avec le phosphoribosylpyrophosphate et sous l'effet d'une enzyme, qui est l'hypoxanthine - guanine phosphoribosyltransférase pour l'hypoxanthine et la guanine (et aussi pour la xanthine) et l'adénine phosphoribosyltransférase pour l'adénine.

— L'adénine ne se transforme pas en acide urique ; une très petite quantité est éliminée dans l'urine, la presque totalité est réutilisée pour la synthèse de l'AMP.

— Une partie de l'hypoxanthine, de la xanthine et de la guanine se transforme en acide urique. Une désaminase transforme la guanine en xanthine. La xanthine oxydase, qui se trouve surtout dans le foie et l'intestin grêle, oxyde l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique.

L'activité de la purino-synthèse peut être évaluée en étudiant la courbe d'incorporation dans l'acide urique urinaire du carbone ou l'azote radio-actif marquant un corps purino-précurseur comme le glycocolle (fig. 8). Normalement, c'est dès les premiers jours qui suivent l'administration de ce purino-précurseur, qu'on trouve l'isotope dans l'acide urique, ce qui indique qu'il provient du catabolisme de nucléotides puriniques venant d'être synthétisés et n'ayant pas servi à la fabrication d'acides nucléiques (dont le renouvellement est lent). La courbe d'incorporation a son sommet vers le quatrième jour puis diminue lentement. En cas d'hyperpurino-synthèse, la courbe a un sommet plus élevé et plus précoce, vers le deuxième jour et, au bout d'un certain temps, par exemple 10 jours, la quantité d'isotope incorporée dans l'acide urique est supérieure à la normale. On peut aussi étudier la purino-synthèse dans les fibroblastes cutanés en culture et les lymphocytes.

On dose habituellement l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase dans des lysats de globules rouges. Les globules rouges contiennent des nucléotides puriniques, les enzymes nécessaires à leur catabolisme jusqu'au stade purine libre, du phosphoribosylpyrophosphate, les enzymes (hypo-

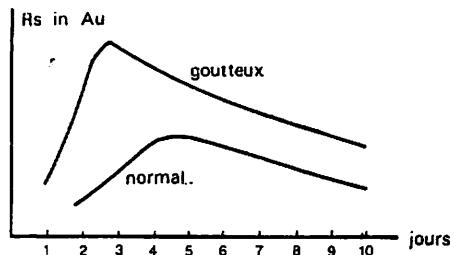


Fig. 8. — Courbes d'incorporation dans l'acide urique de l'azote radioactif marquant le glycocolle chez le sujet normal et chez un goutteux hyperproducteur d'acide urique.

xanthine-guanine phosphoribosyltransférase, adénine phosphoribosyltransférase) permettant la reconstitution des nucléotides puriniques à partir des purines libres en union avec le phosphoribosylpyrophosphate, mais ils sont incapables de purino-synthèse.

#### Urico-élimination rénale

En régime hypopurinique, l'uricurie moyenne est d'environ 450 mg/jour  $\pm$  75, et 600 mg/jour peut être considéré comme la limite supérieure de l'uricurie normale. En régime libre, on peut fixer la limite supérieure de l'uricurie normale à 800 mg/jour. Alors que dans le plasma l'acide urique est à l'état d'urate, dans l'urine une importante proportion est à l'état d'acide urique. Cette proportion dépend du pH urinaire : à pH 5,75 (valeur du pKa de l'acide urique), l'urine contient 50 p. cent d'urate et 50 p. cent d'acide urique ; à pH 4,75, 91 p. cent d'acide urique ; à pH 6,75, 91 p. cent d'urate ; or l'acide urique est beaucoup moins soluble dans l'urine que l'urate.

La clairance de l'urate est en moyenne d'environ 8 ml/min. Elle était de 8,7 ml/min  $\pm$  2,5 chez des hommes non goutteux indemnes d'insuffisance rénale étudiés par Gutman et Yü [4], l'importance de la dispersion des valeurs trouvées (extrêmes : 4,1 et 15,1 ml/min) indiquant que l'efficacité de l'urico-élimination rénale varie notablement selon les sujets. Elle peut s'élever avec la diurèse.

Les mécanismes de l'urico-élimination rénale sont encore mal connus. Il y aurait :

— filtration glomérulaire complète de l'urate (ou incomplète si une certaine quantité de l'urate plasmatique est non filtrable parce que liée assez fortement à des protéines plasmatiques) ;

— uratoréabsorption tubulaire proximale ;

— uratosécrétion tubulaire proximale ;

— uratoréabsorption post-sécrétion, toujours dans le tube proximal, peut-être aussi plus loin. Les valeurs de ces transferts tubulaires ne peuvent être mesurées avec exactitude.

L'élimination tubulaire de l'acide urique (clairance de l'urate/filtration glomérulaire : fraction éliminée de l'urate filtré) est entravée par l'acide lactique, l'acide bêta-hydroxybutyrique et divers médicaments.

### Uricolyse

Bien que les tissus de l'homme soient dépourvus d'uricase, une partie de l'acide urique formé dans l'organisme humain (environ 200 mg/jour) est détruite. Cette uricolyse porte presque uniquement sur de l'acide urique véhiculé dans l'intestin par les sécrétions digestives, et elle est le fait des bactéries intestinales.

### Mécanismes théoriques de l'hyperuricémie

Les hyperuricémies de l'homme proviennent soit d'une hyperproduction d'acide urique, soit d'une diminution de l'élimination urinaire de l'acide urique, soit de ces deux mécanismes à la fois. Ni un déficit de l'uricolyse, ni un trouble de la distribution de l'urate dans l'organisme n'interviennent.

L'hyperproduction d'acide urique peut être due :

— à une ingestion excessive de purines (noter que l'alimentation ordinaire contient environ 200 mg de purines/jour, et que l'ingestion de 1 g de purines majore l'uricémie d'environ 10 mg/l et l'uricurie d'environ 100 mg/jour) ;

— à une exagération du catabolisme des nucléoprotéines cellulaires (comme dans certaines hémopathies, voir plus loin) ;

— à une augmentation de la purino-synthèse endogène ;

— à plusieurs de ces mécanismes à la fois. Si l'urico-élimination rénale s'effectue normalement, l'hyperuricémie par hyperuricoformation s'accompagne d'hyperuricurie.

Le défaut de l'urico-élimination rénale peut être dû à une diminution de la filtration glomérulaire, ou à une diminution de l'urico-élimination tubulaire (notamment par déficit de l'uricosécrétion) ; à ces deux causes à la fois.

### CRITÈRES DE LA GOUTTE

La goutte est caractérisée par des arthrites aiguës récidivantes dues à la présence de cristaux d'urate de sodium dans la cavité articulaire et par des dépôts cristallins d'urate de sodium dans divers tissus.

Des critères de la goutte ont été définis à Rome en 1963 :

1. uricémie supérieure à 70 mg/l chez l'homme et à 60 mg/l chez la femme ;
2. présence de tophus ;
3. mise en évidence de cristaux d'urate de sodium dans le liquide articulaire ou de dépôts d'urate de sodium dans les tissus, par examen microscopique ou chimique ;
4. antécédents bien établis de fluxion articulaire ; au moins au commencement de la maladie, ces fluxions doivent avoir un début brusque, être dou-

loureuses et guérir complètement en une ou deux semaines.

La goutte est certaine si deux de ces critères sont satisfaits.

D'autres critères, recommandables surtout pour les études épidémiologiques, ont été définis à New York en 1966 :

1. au moins deux accès d'inflammation aiguë d'une jointure des membres, de début brusque et guérissant initialement en une à deux semaines ;
2. un accès du type décrit en 1, intéressant le gros orteil ;
3. présence de tophus ;
4. diminution importante de l'inflammation articulaire dans les 48 heures qui suivent l'administration de colchicine.

Le diagnostic de goutte requiert au moins deux critères.

On notera que, dans les critères de Rome, les valeurs de l'uricémie en faveur du diagnostic de goutte sont plus basses chez la femme que chez l'homme, à tort selon nous (voir plus haut). On notera aussi que, dans les critères de New York, l'hyperuricémie n'est pas prise en considération, cela parce que ces critères ont été conçus surtout pour des enquêtes épidémiologiques et que, dans les populations occidentales soumises à ces enquêtes, l'hyperuricémie manque souvent chez les goutteux parce que beaucoup ont un traitement hypo-uricémiant. Dans certaines enquêtes, on a associé critères de Rome et critères de New York. Des critères plus complexes pour le diagnostic de la goutte ont été proposés par l'ARA en 1975. Quels que soient les critères choisis, il est préférable de ne parler de goutte que s'il y a eu au moins une crise de goutte aiguë, et de classer à part les très rares cas d'hyperuricémie avec tophus sans antécédents reconnus de crise de goutte.

### VARIÉTÉS DE GOUTTE

#### Hyperuricémies et gouttes secondaires

Une hyperuricémie s'observe dans diverses affections et peut être provoquée par certains médicaments [14, 15, 18, 20]. Si elle est durable, elle peut entraîner la goutte. La goutte secondaire est rare : probablement 2 à 5 p. cent des gouttes masculines, une proportion plus élevée des gouttes féminines, la goutte primitive commune étant relativement rare chez la femme.

L'insuffisance rénale s'accompagne presque régulièrement d'hyperuricémie quand l'urée sanguine dépasse 1 g/l. La goutte est une conséquence possible de l'insuffisance rénale chronique. Elle y est réputée rare, mais elle est probablement plus fréquente qu'on ne l'estime généralement dans les néphropathies hyperazotémiques de très longue

durée comme la polykystose rénale. La goutte saturine, autrefois fréquente, est rare en France. Quand on découvre une insuffisance rénale chez un goutteux, il peut être difficile et même impossible de savoir s'il s'agit d'une goutte compliquée d'insuffisance rénale ou d'une insuffisance rénale avec goutte secondaire. L'hyperuricémie est fréquente dans la toxémie gravidique où l'urico-élimination tubulaire est plus diminuée que la filtration glomérulaire, probablement en raison d'une hyperlactacidémie et d'une réduction de la vascularisation tubulaire.

Certaines *hémopathies* : la polyglobulie essentielle, la splénomégalie myéloïde ou myélosclérose, la leucémie myéloïde, les leucémies aiguës, les anémies hémolytiques chroniques, le myélome, les polyglobulies secondaires... peuvent s'accompagner d'une hyperuricémie par hyperuricoformation due à un renouvellement excessif des cellules sanguines intéressées, parfois aussi par insuffisance rénale (notamment dans le myélome). Dans les hémopathies de longue durée, la polyglobulie essentielle et la splénomégalie myéloïde surtout, la leucémie myéloïde, les anémies hémolytiques chroniques... l'hyperuricémie peut se compliquer de goutte. Exceptionnellement, celle-ci a été révélatrice de l'hémopathie.

L'hyperuricémie est fréquente et souvent supérieure à 90 mg/l dans la *glycogénose hépatique* de type I, par défaut de glucose-6-phosphatase. Elle provient à la fois d'une hyperuricoformation de mécanisme complexe et mal élucidé et d'une diminution de l'urico-élimination tubulaire (par hyperlactacidémie et acétonémie). Elle peut se compliquer d'une goutte précoce et sévère.

L'hyperuricémie est relativement fréquente dans l'hyperparathyroïdie. Elle y est due habituellement à une insuffisance rénale. La goutte a été signalée dans l'hyperparathyroïdie primitive mais elle y est beaucoup plus rare que la pseudo-goutte calcique par chondrocalcinose articulaire. Le myxœdème peut s'accompagner d'hyperuricémie (mais les données sur ce point sont discordantes) ; la coexistence du myxœdème et de la goutte a été signalée à plusieurs reprises. Selon certains auteurs, l'hyperuricémie serait relativement fréquente dans le psoriasis étendu, et l'on a incriminé une hyperuricoformation liée au renouvellement très rapide des cellules épidermiques au sein des lésions cutanées. Toutefois, d'autres auteurs n'ont pas trouvé que l'uricémie psoriasique différât de celle des témoins. La coexistence du psoriasis et de la goutte a été observée assez souvent mais il s'agit peut-être de coïncidences fortuites car les deux affections sont fréquentes. Une hyperuricémie, probablement par diminution de l'urico-élimination rénale, peut exister dans le mongolisme où la goutte a été observée. L'hyperuricémie a été signalée dans d'autres affections : diabète insipide néphrogénique, sarcoïdose, cancer avec métastase, pseudo-hyperparathyroïdie...

Une hyperuricémie transitoire peut accompagner l'exercice musculaire intense (qui réduit l'urico-élimination tubulaire probablement par hyperlactacidémie) et l'ivresse éthylique (qui, elle aussi, réduit l'urico-élimination tubulaire par hyperlactacidémie et s'accompagne d'hyperuricogénèse). L'hyperuricémie est habituelle au cours du jeûne complet où l'urico-élimination tubulaire est entravée par les corps cétoniques et où l'uricoformation semble augmentée.

La plupart des *diurétiques* peuvent augmenter l'uricémie en diminuant l'uricurie. Ils abaissent l'urico-élimination tubulaire en réduisant le volume des liquides extracellulaires, mais l'effet hyperuricémiant de certains diurétiques est plus complexe. Les diurétiques thiazidiques, le furosémide, l'acide éthacrylique élèvent souvent l'uricémie à plus de 90 mg/l. Leur utilisation prolongée peut conduire à la goutte. Jusqu'à présent, selon notre expérience, la goutte des diurétiques est rare. Néanmoins, beaucoup de médecins conseillent d'ajouter un hypo-uricémiant au traitement diurétique au long cours quand il engendre une hyperuricémie importante. L'aldactone ne semble pas modifier l'uricémie. Un diurétique : l'acide tiénilique, est en même temps un uricosurique puissant et diminue de ce fait l'uricémie ; son utilisation était particulièrement séduisante chez les goutteux ayant besoin d'un traitement diurétique pour hypertension artérielle ; malheureusement, l'acide tiénilique a donné, exceptionnellement, quelques ictères, dont certains ont été mortels.

L'éthambutol majore l'uricémie d'environ 20 mg/l en diminuant l'uricurie. La pyrazinamide (autre antituberculeux) augmente fortement l'uricémie en réduisant l'urico-élimination tubulaire. On a cru qu'à la dose de 3 g/j, elle bloquait complètement l'urico-sécrétion tubulaire et, en partant de cette hypothèse, on s'en est servi pour évaluer les transferts tubulaires de l'urate dans l'hypothèse d'une élimination par filtration-réabsorption-sécrétion, mais ces transferts sont plus complexes et la pyrazinamide ne permet pas de les mesurer avec exactitude. L'aspirine à doses faibles (1 g/j) augmente légèrement l'uricémie en diminuant l'uricurie. Au contraire, à doses fortes (5 g/j), elle diminue l'uricémie en augmentant l'uricurie.

#### Hyperuricémie et goutte par déficit d'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

L'encéphalopathie hyperuricémique de Lesch-Nyhan est une maladie rare de l'enfant de sexe masculin, génétiquement déterminée [9]. Elle est caractérisée par des signes nerveux (arriération psychomotrice, mouvements choréo-athétosiques, agitation, automutilation par morsure des lèvres, des doigts) ; une uricémie très élevée, généralement supérieure à 100 mg/l, engendrant une goutte sévère au bout de quelques années, avec hyperuricurie considérable d'où la grande fréquence de la lithiasis

urique, et insuffisance rénale. La maladie est due à l'absence presque complète d'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase dans les tissus. De ce fait, l'hypoxanthine et la guanine ne peuvent être réutilisées pour la synthèse des nucléotides puriniques correspondants et leur transformation en acide urique est très excessive. A l'hyperuricoformation, participe une hyperpurinosynthèse vraisemblablement due à la disponibilité accrue de phosphoribosylpyrophosphate. Le mécanisme des troubles nerveux est mal élucidé.

Un déficit incomplet en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase [3, 6, 16, 20] a été décelé chez des sujets de sexe masculin atteints de goutte presque toujours précoce, débutant en règle générale avant 25 ans, et sévère, avec uricémie habituellement supérieure à 100 mg/l, hyperuricurie dépassant habituellement 1 g/j en régime hypopurinique (avec rapport uricurie/créatininurie supérieur à 0,75), et très souvent lithiase urique. Dans certains de ces cas, la goutte était accompagnée de troubles nerveux mais dans d'autres il n'en existait pas.

Le dosage de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase dans les globules rouges permet de reconnaître le déficit enzymatique et doit être pratiqué dans la maladie de Lesch-Nyhan et dans les gouttes ayant les caractères que nous venons de décrire. La fréquence de ces gouttes est très faible, probablement beaucoup moins de 1 p. cent des gouttes apparemment primitives.

#### **Hyperuricémie et goutte par hyperactivité de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase**

On a décrit quelques cas de goutte sévère et précoce avec hyperuricémie très élevée, hyperuricurie et souvent lithiase urique, en rapport avec une hyperactivité de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase [8, 19, 20, 21].

#### **Hyperuricémie idiopathique et goutte primitive commune**

La plupart des hyperuricémies sont de mécanisme et de cause mal élucidés. On peut les qualifier d'idiopathiques et appeler goutte primitive commune la goutte qu'elles engendrent. La très grande majorité des gouttes appartient à cette catégorie. La fréquence de la goutte varie selon les populations. Dans les populations occidentales, sa prévalence chez l'homme adulte semble être de 0,5 à 1 p. cent [13, 18], tandis que celle de l'hyperuricémie idiopathique est de 5 à 20 p. cent. La goutte primitive commune est environ 10 fois moins fréquente chez la femme que chez l'homme ; la proportion des femmes est de 3 à 7 p. cent dans la plupart des séries étudiées. Tandis que la prévalence de l'hyperuricémie idiopathique est à peu près stable chez l'homme adulte, celle de la goutte augmente avec l'âge : presque nulle avant 30 ans, elle atteint 2 à

3 p. cent vers l'âge de 65 ans. La première crise de goutte survient le plus souvent entre 30 et 50 ans, rarement avant 30 ans (un début avant cet âge et surtout avant 25 ans doit faire rechercher une enzymopathie). Les gouttes de la femme commencent assez rarement avant la ménopause.

Les dépôts cristallins d'urate de sodium qui caractérisent les lésions de la goutte, proviennent évidemment de l'hyperuricémie.

Le mécanisme de la crise de goutte est resté longtemps mystérieux. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une réaction inflammatoire à la présence de cristaux d'urate de sodium dans la cavité articulaire. On trouve ces cristaux dans le liquide articulaire examiné à l'état frais. L'injection intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium suscite une arthrite aiguë chez le chien, le porc, l'homme normal et l'homme goutteux. Ce sont les microcristaux qui sont en cause et non pas l'urate : en effet l'urate en solution n'est pas phlogogène et d'autres microcristaux que ceux d'urate de sodium suscitent une inflammation intra-articulaire, notamment ceux de pyrophosphate de calcium dihydraté (qu'on trouve dans la plupart des chondrocalcinoSES articulaires diffuses). Il semble que la crise de goutte soit liée de quelque manière à la phagocytose des microcristaux par les polynucléaires car l'inflammation articulaire expérimentale à cristaux d'urate de sodium est très amoindrie par la création d'une granulopénie. L'effet antigoutteux de la colchicine provient principalement de ce qu'elle entrave indirectement la phagocytose des cristaux en diminuant la mobilité des polynucléaires et la production, par les polynucléaires du liquide articulaire, d'un facteur chimiotactique pour les autres polynucléaires. L'inflammation goutteuse est certainement due en partie aux enzymes lysosomiales libérées lors de la phagocytose des microcristaux uratiques [11, 18, 20]. Ces cristaux peuvent aussi activer le facteur de Hageman, ce qui met en branle des processus aboutissant à la production de kinines. Le rôle de celles-ci est vraisemblable dans l'inflammation goutteuse, bien que l'injection intra-articulaire de carboxypeptidase, inhibitrice de la bradykinine n'ait pas d'effet sur cette inflammation et que l'injection intra-articulaire de cristaux d'urate de sodium suscite une inflammation chez le poulet qui est dépourvu de facteur de Hageman. In vitro, les microcristaux d'urate de sodium peuvent activer le complément et il est possible que des fractions activées du complément concourent à l'inflammation goutteuse, bien que le taux du complément dans le liquide articulaire ait été trouvé le plus souvent normal. Des produits de dégradation de la fibrine, provenant d'une activation du plasminogène, et surtout les prostaglandines et les leucotriènes jouent peut-être aussi un rôle dans l'inflammation goutteuse.

— Le pool miscible de l'acide urique est régulièrement augmenté dans la goutte et fortement

dans la goutte tophacée. Une partie de l'urate du pool est située dans les dépôts uratiques, mais tout l'urate des dépôts n'est pas échangeable. Le taux de renouvellement de l'acide urique du pool est régulièrement augmenté chez les goutteux hyperexcréteurs mais il ne donne pas la mesure de l'uricoformation car l'acide urique entrant dans le pool provient en partie des dépôts uratiques.

Les mécanismes de l'hyperuricémie responsables de la goutte primitive commune diffèrent selon les cas. Environ 20 p. cent (10 à 30 p. cent) des patients ont, en régime hypopurinique, une hyperuricurie (uricurie supérieure à 600 mg/jour) qui signale une hyperuricoformation [16, 17, 20, 21]. Elle provient d'une hyperpurinosynthèse attestée par l'hyperincorporation dans l'acide urique urinaire du carbone ou de l'azote radio-actif marquant un corps purinoprécurseur tel que le glycocolle ; la courbe d'incorporation a un sommet plus précoce et plus élevé que normalement et l'incorporation totale en un temps donné (10 jours par exemple) est supérieure à la normale. Quelques goutteux non hyperexcréteurs d'acide urique ont une courbe de même type. Les mécanismes de cette hyperpurinosynthèse sont mal élucidés. Elle provient probablement d'une augmentation de la première réaction de la purinosynthèse ; formation de la phosphoribosylamine à partir du phosphoribosylpyrophosphate et de la glutamine grâce à une amidotransférase spécifique. On a incriminé notamment une disponibilité excessive de glutamine mais sans preuves convaincantes. Une augmentation de la disponibilité du phosphoribosylpyrophosphate est plus vraisemblable : le taux de phosphoribosylpyrophosphate, normal dans les érythrocytes, a été trouvé augmenté dans les fibroblastes en culture de goutteux hyperexcréteurs, mais la signification du fait est sujette à caution. Un taux élevé de xanthine oxydase a été décelé chez des goutteux hyperexcréteurs mais il s'agit d'un phénomène secondaire à la disponibilité accrue des substrats de l'enzyme (hypoxanthine et xanthine), résultant de l'hyperpurinosynthèse. La concentration érythrocytaire et fibroblastique d'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase et d'adénine phosphoribosyltransférase sont normales dans la goutte primitive commune. Chez certains goutteux, on a trouvé une hyperactivité de la glutathion réductase, de nature à augmenter la production de ribose-5-phosphate et donc la purinosynthèse, mais ces résultats n'ont pas été confirmés.

Un déficit de l'urico-élimination rénale joue un rôle important dans le déterminisme de l'hyperuricémie idiopathique commune et donc de la goutte primitive commune [12, 16, 17, 18, 20, 21]. La clairance de l'urate et le rapport CIU/Fg entre la clairance de l'urate et la filtration glomérulaire sont en moyenne un peu plus bas chez les goutteux que chez les témoins, et nettement plus bas que chez les leucémiques avec hyperuricémie et que

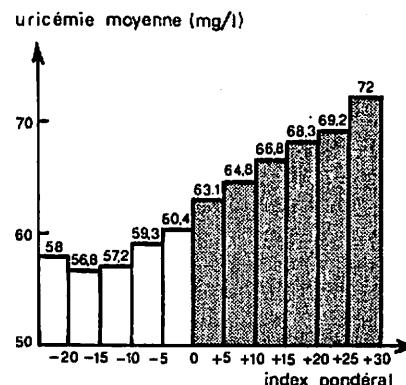


Fig. 9. — Variation de l'uricémie en fonction d'un index pondéral (nombre de kg du poids, diminué du nombre de centimètres de la taille au-dessus du mètre) dans une population de 13 885 hommes [7].

chez des témoins dont l'uricémie a été portée, par ingestion d'acide ribonucléique, aux valeurs trouvées chez les goutteux. Il semble que cela vienne de ce que l'urico-élimination tubulaire est moins active que normalement chez un bon nombre de goutteux.

Chez certains goutteux, l'hyperuricémie est due seulement à une hyperuricoformation par hyperpurino-synthèse. Chez d'autres, elle provient à la fois d'une hyperuricoformation et d'un déficit de l'urico-élimination rénale. Chez d'autres enfin, elle semble due seulement à une insuffisance de l'urico-élimination rénale. Les fréquences respectives de ces trois variétés physiopathologiques de la goutte sont mal connues. Il semble que l'intensité de la purinosynthèse soit assez variable selon les sujets. Il en est de même de l'efficacité de l'urico-élimination rénale. Rien ne prouve qu'il y ait une liaison entre ces deux fonctions. Sont particulièrement exposés à l'hyperuricémie et donc à la goutte, les sujets qui ont à la fois une purino-synthèse élevée et une urico-élimination rénale faible, mais il semble que le premier facteur puisse être seul en cause, de même que le second.

Quel que soit son mécanisme, l'hyperuricémie idiopathique semble en partie génétiquement déterminée. En effet, la goutte est assez souvent héréditaire et familiale et l'hyperuricémie sans goutte est relativement fréquente chez les parents de goutteux. La suralimentation concourt souvent à l'hyperuricémie idiopathique [14, 15, 17, 20], et peut être seule en cause. Chez l'homme adulte, il y a une corrélation positive de + 0,25 à + 0,30 entre l'uricémie et le poids corporel (fig. 9). Les obèses sont particulièrement enclins à la goutte. Celle-ci est plus fréquente dans les pays riches, les époques d'opulence et les classes favorisées. Inversement, le régime antigoutteux entraîne une diminution de l'uricémie, d'où son effet bénéfique sur la goutte et la rareté de celle-ci dans les pays sous-développés et les périodes de disette. La suralimentation n'agit

pas seulement en apportant un excès de purines mais vraisemblablement en augmentant la purino-synthèse et peut-être aussi en diminuant l'urico-élimination rénale.

La plupart des hyperuricémiques ne deviennent pas goutteux. Le risque de goutte augmente avec le degré de l'hyperuricémie : il est relativement faible pour les uricémies de 70 à 80 mg/l, élevé pour les uricémies supérieures à 90 mg/l. Il dépend aussi de la durée de l'hyperuricémie : un décalage de nombreuses années existe habituellement entre l'installation de l'hyperuricémie, au début de l'âge adulte, et celle de la goutte primitive commune. Ce décalage s'observe aussi dans la maladie de Lesch-Nyhan, la glycogénose hépatique de type I et d'autres affections. Cette nécessité d'une certaine durée d'hyperuricémie pour que survienne la goutte correspond vraisemblablement au temps nécessaire pour l'accumulation d'une certaine quantité de dépôts cristallins d'urate de sodium. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut évaluer avec précision le risque de goutte en fonction du degré

et de la durée de l'hyperuricémie. D'ailleurs, il semble évident que d'autres facteurs entrent en jeu car, pour une même valeur de l'hyperuricémie, des sujets de même âge ont la goutte et d'autres ne l'ont pas. Ces autres facteurs sont très mal connus. Alvsaker [1] a trouvé chez quelques goutteux un taux bas de l'alpha 1-alpha 2 globuline liant l'acide urique, mais les données dont nous disposons sur la liaison de l'urate aux protéines du plasma chez le sujet normal et le goutteux sont contradictoires et il ne semble pas qu'elle soit d'une grande importance dans la pathogénie de la goutte. Probablement plus importants sont des facteurs locaux tenant à l'état du tissu conjonctif. On retiendra qu'in vitro les protéoglycanes [5] augmentent la solubilité de l'urate et que la destruction de leur protéine (telle qu'elle s'opère, notamment, dans l'arthrose) facilite sa précipitation. Etant donné la prédisposition de la goutte pour les pieds, il est intéressant de remarquer que la limite supérieure de solubilité de l'urate diminue rapidement in vitro avec la température [10].

#### RÉFÉRENCES

1. Alvsaker J.O. — Genetic studies in primary gout. Investigation on the plasma levels of the urate-binding  $\alpha_1$ - $\alpha_2$  globulin in individuals from two gouty kindreds. *J. clin. Invest.*, 1968, 47, 1254-1261.
2. Cartier P., Géry A. de, Hamet M. — Le métabolisme normal de l'acide urique. In : *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*, pp. 7-32, Paris, Flammarion, 1973.
3. Delbarre F., Cartier P., Auscher C. — Gouttes enzymatiques. Dyspurinies par déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Fréquence et caractères cliniques de l'anenzymose. *Presse méd.*, 1970, 78, 729.
4. Gutman A.B., Yu T.F. — Renal function in gout. With a commentary on the renal regulation of urate excretion and the role of the kidney in the pathogenesis of gout. *Amer. J. Med.*, 1957, 23, 600-622.
5. Katz W.A. — Deposition of urate crystals in gout. Altered connective tissue metabolism. *Arthritis Rheum.*, 1975, 18, suppl., 751-756.
6. Kelley W.N., Greene M.L., Rosenbloom F.M., Henderson J.F., Seegmiller J.E. — Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout: a review. *Ann. Intern. Med.*, 1969, 70, 155-206.
7. Kuntz D., Chrétien J.M., Ryckewaert A., Isidor C., Guizé L., Richet G. — Distribution et corrélation de l'uricémie dans deux populations françaises d'adultes : 13 885 hommes et 6 861 femmes. *Pathol. Biol.*, 1978, 26, 481-488. *Sem. Hôp. Paris*, 1979, 55, 241-248.
8. Lejeune E., Bouvier M., Mousson B., Llorca G., Baltassat P. — Anomalies de la phosphoribosylpyrophosphate synthétase dans deux cas de goutte à début précoce. *Rev. Rhum.*, 1979, 46, 457-465.
9. Lesch M., Nyhan W.L. — A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Amer. J. Med.*, 1964, 36, 561-570.
10. Loeb J.N. — The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.*, 1972, 15, 189-192.
11. McCarty D.J. — Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In : *D.J. McCarty, Arthritis and allied conditions*, 9<sup>e</sup> éd., pp. 1245-1261. Philadelphie, Lea et Febiger, 1979.
12. Mugler A., Friedrich S. — L'excrétion de l'acide urique chez l'hyperuricémique et le goutteux. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 1761-1769.
13. O'Sullivan J.B. — Gout in a New England town. A prevalence study in Sudbury Massachusetts. *Ann. rheum. Dis.*, 1972, 31, 166-169.
14. Ryckewaert A., Dry J., Paolaggi F. — Les hyperuricémies. *Rev. Rhum.*, 1965, 32, 447-451, 783-789 ; 1966, 33, 39-46, 138-144, 357-362, 580-587 ; 1967, 34, 209-213, 659-663.
15. Ryckewaert A., Kuntz D. — *La goutte*. Paris, Wellcome, 1975.
16. Seegmiller J.E. — Disease of purine and pyrimidine metabolism. In : *P.K. Bondy, L. Rosenberg. Metabolic control and disease*, pp. 777-884. Philadelphie, Saunders, 1980.
17. Sèze S. de, Ryckewaert A. — *La goutte*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1980.
18. Sèze S. de, Ryckewaert A. — Goutte et hyperuricémie. In : *Maladies des os et des articulations*, pp. 991-1021. Paris, Flammarion, 1981.
19. Sperling O., Boer P., Persky-Brosch S., Kanarek E., Vries A. de. — Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase in excessive purine production. *Rev. europ. Et. clin. Biol.*, 1972, 17, 703-706.
20. Wyngaarden J.B., Holmes E.W. — Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In : *D.J. McCarty, Arthritis and allied conditions*, 9<sup>e</sup> éd., 1193-1228. Philadelphie, Lea et Febiger, 1979.
21. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. — *Gout and hyperuricemia*. New York, Grune et Stratton, 1976.

# Crénothérapie de la goutte et de la lithiase urique

J. FOGLIERINI \*  
(Contrexéville)

Il a paru possible d'envisager dans le même exposé la crénothérapie de la goutte et de la lithiase urique. En effet ces affections sont souvent associées ou concernent le même type de malade ; elles sont souvent traitées dans les mêmes stations ; enfin leur traitement éventuel par les hypo-uricémants peut modifier l'optique de la crénothérapie.

Cette crénothérapie est très ancienne. Mais les pratiques externes ont été pratiquement abandonnées dans le traitement de la goutte. L'hydrothérapie ne joue par ailleurs qu'un rôle accessoire dans le traitement de la lithiase urique. En pratique la crénothérapie actuelle de ces affections relève donc presque uniquement des cures de boisson.

Les stations intéressées sont avant tout les stations dites de diurèse dont les principales sont d'une part Evian (dont les eaux sont peu minéralisées), d'autre part les stations des eaux sulfatées calciques et magnésiennes : Capvern (dans les Pyrénées), Contrexéville et Vittel (dans les Vosges). Une cure de diurèse peut également être réalisée dans d'assez nombreuses stations, plus petites, de diverses régions de France.

A un deuxième plan peuvent intervenir les stations dont les eaux sont bicarbonatées sodiques (Vichy, Vals, Le Boulou).

## BASES LOGIQUES DE LA CRÉNOOTHÉRAPIE DANS LA GOUTTE ET LA LITHIASE URIQUE

### Bases logiques classiques

Leur rappel sera bref. Toutes les cures préconisées et surtout les cures de diurèse agissent d'abord sur l'excration de l'acide urique ; une augmentation du débit urinaire au cours d'une diurèse aqueuse augmente dans une certaine mesure l'excration de l'acide urique.

Cet effet, souvent complété par des mesures d'ordre diététique, entraîne le plus souvent une diminution de l'uricémie.

Chez les lithiasiques une forte diurèse favorise les expulsions calculeuses et, en diluant l'urine, réduit ou supprime la formation de cristaux. Elle tend aussi à éléver le pH urinaire et, de ce fait, à augmenter la solubilité de l'acide urique.

Ajoutons à cela, pour les eaux bicarbonatées sodiques, un effet alcalinisant propre très puissant et, pour les eaux vosgiennes, une certaine action sédative, semblant en rapport avec leur action sur le système vago-sympathique.

De nombreux travaux d'ordre clinique ont confirmé les effets bénéfiques de la cure ; diminution des crises de goutte, élimination de calculs, absence ou raréfaction des récidives de lithiase.

\* 9, rue du Général-Hirschauer, 88140 CONTREXÉVILLE.

Il est certain que dans ces améliorations interviennent pour une bonne part toute l'action éducative de la cure qu'il est, en pratique, difficile de dissocier de l'action spécifique de telle ou telle eau. Outre l'éducation hygiénodiététique, le séjour à la station permet aux goutteux et aux lithiasiques de mieux connaître leur maladie.

#### A l'ère des hypo-uricémiants

Actuellement un traitement hypo-uricémiant est prescrit à la plupart des goutteux et dans un bon nombre de cas de lithiase urique, évitant pratiquement toute récidive. Dans ces conditions, quel bénéfice attendre d'une cure thermale ?

En ce qui concerne l'uricémie tout d'abord, il a été constaté que la cure renforçait l'effet hypo-uricémiant des urico-éliminateurs ou des inhibiteurs de la purinosynthèse, permettant parfois de diminuer les doses médicamenteuses (fait intéressant, notamment chez les gens âgés, souvent soumis à une polymédication).

La cure peut même jouer un rôle primordial dans quelques formes mineures de goutte à hyperuricémie très modérée et chez les sujets ayant des antécédents de lithiase urique sans hyperuricosurie importante, toutes formes dans lesquelles on peut espérer de bons résultats par les seules mesures hygiénodiététiques, complétées, dans les cas de lithiase, par une alcalinisation urinaire.

Il en irait de même pour les malades supportant mal les hypo-uricémiants.

L'action éducative de la cure garde par ailleurs bien entendu, tout son intérêt. Outre son domaine hygiénodiététique habituel, elle vise à bien préciser, dans l'esprit du malade, la distinction, trop souvent floue, entre médicaments hypo-uricémiants et médicaments de la crise de goutte ou de la crise de colique néphrétique et à rappeler les règles de leur bon emploi.

Enfin, fait capital, le thermalisme peut contribuer très efficacement au traitement de certaines associations pathologiques si fréquemment rencontrées chez ce type de malade : obésité, hypertension artérielle, troubles des métabolismes glucidique ou lipidique (en rappelant, plus particulièrement à propos de ces derniers, l'effet bénéfique des cures sulfatées calciques et magnésiennes ou bicarbonatées sodiques). Or, ces diverses affections jouent, dans la perspective d'un pronostic plus ou moins lointain, un rôle nocif souvent beaucoup plus important que la dyspurinie elle-même.

Quelques résultats extraits de divers travaux concernant essentiellement des goutteux en cure à Contrexéville illustreront ces dernières notions.

#### Variations du poids

Sur 63 sujets hyperuricémiques (dont 37 goutteux) on a enregistré en fin de cure : dans 28 cas, un

poids inchangé ; dans 17 cas, une perte de 1 ou 2 kg (liée parfois au simple effet diurétique de la cure) ; dans 18 cas, un amaigrissement d'au moins 3 kg (habituellement par l'effet associé de restrictions caloriques).

#### Variations de la tension artérielle

Indépendamment même de toute modification d'un éventuel traitement hypotenseur, elles sont liées au repos, à l'effet diurétique et, éventuellement, aux restrictions caloriques.

Sur 127 goutteux, 66 avaient, à l'arrivée, une TA supérieure à 16/9.

Sur ces hypertendus, 12 avaient une maxima supérieure à 20 ; une baisse tensionnelle a été enregistrée dans 75 p. cent des cas avec une baisse moyenne de la maxima de 3 points et de la minima de 1 point (exemple : TA abaissée de 21/11 à 17/10).

Dans 54 cas l'HTA était plus modérée, avec une maxima inférieure ou égale à 20. Une baisse tensionnelle a été observée dans 72 p. cent de ces cas, avec une baisse moyenne de la maxima de 2 points 1/2 et de la minima de 1 point (exemple : TA abaissée de 18/10 à 15,5/9).

#### Variations de l'uricémie

15 sujets goutteux ou hyperuricémiques avaient continué pendant la cure un traitement hypo-uricémiant (Allopurinol ou Benziodarone) à leur dose habituelle. En fin de cure a été observée une baisse de l'uricémie dans 13 de ces cas (baisse du taux moyen de 70,40 à 65,27 mg/l).

#### Variations de la cholestérolémie

63 sujets hyperuricémiques (dont 46 goutteux) avaient, à l'arrivée en cure, une cholestérolémie supérieure à 2,50 g/l et/ou un taux de lipides totaux supérieur à 9 g/l. En fin de cure une baisse du cholestérol total a été observée dans tous les cas. La cholestérolémie moyenne s'est abaissée de 10,20 p. cent (de 2,94 à 2,63 g/l). Cette baisse, qui atteignait en moyenne 15 p. cent chez les sujets qui avaient subi une perte de poids notable, restait importante (d'environ 9 p. cent) et hautement significative chez les sujets dont le poids était resté tout à fait stable.

#### Variations de la triglycéridémie

Sur 32 sujets hyperuricémiques (goutteux pour la plupart) chez lesquels avait été observée une hyperlipidémie, on a relevé en fin de cure une baisse habituelle (26 cas sur 32) des triglycérides. La baisse du taux moyen (de 1,88 à 1,56 g/l) atteignait 17 p. cent et était hautement significative même chez les sujets à poids constant.

## FRÉQUENTATION THERMALE

Face à l'effet spectaculaire des hypo-uricémiants, il est compréhensible qu'une partie du corps médical, principalement parmi les médecins de formation

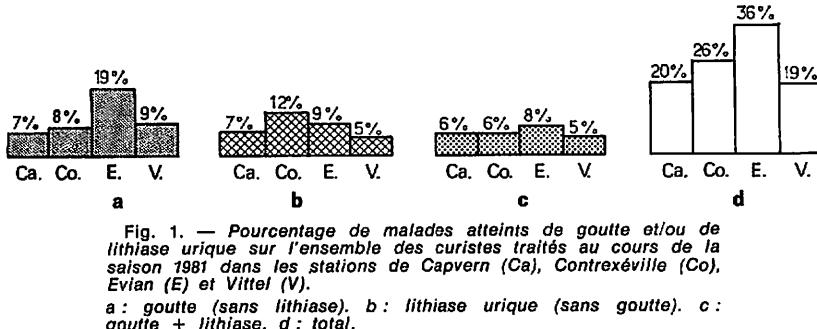


Fig. 1. — Pourcentage de malades atteints de goutte et/ou de lithiasse urique sur l'ensemble des curistes traités au cours de la saison 1981 dans les stations de Capvern (Ca), Contrexéville (Co), Evian (E) et Vittel (V).  
a : goutte (sans lithiasse). b : lithiasse urique (sans goutte). c : goutte + lithiasse. d : total.

TABLEAU I. — Pourcentage de nouveaux curistes atteints de goutte et/ou de lithiasse urique sur l'ensemble des curistes traités au cours de la saison 1981 dans les stations de Capvern, Contrexéville, Evian et Vittel.

	Capvern	Contrexéville	Evian	Vittel
Goutte (sans lithiasse)	0,80	1,62	3,02	2,24
Lithiasse urique (sans goutte)	1,12	1,08	0,38	0,65
Goutte + lithiasse	1,20	0,54	0,75	0,94
TOTAL	3,12	3,24	4,15	3,83

récente, ait un peu perdu de vue les avantages de la crénothérapie, avantages pourtant encore très importants pour certains de ces malades.

Qu'est donc devenue la fréquentation thermale des sujets atteints de goutte ou de lithiasse urique ?

Il semble qu'actuellement les stations à vocation rhumatologique n'accueillent pratiquement pas de goutteux, si ce n'est à l'occasion d'une autre pathologie, notamment arthrosique, la notion d'antécédents de goutte incitant, dans ce cas, à la prudence dans les thérapeutiques externes.

Les stations d'eaux bicarbonatées sodiques recevraient des goutteux un peu plus nombreux (environ 5 p. cent de la clientèle) et un très faible contingent de cas de lithiasse urique (environ 2 p. cent de la clientèle).

Les principales intéressées restent les stations de diurèse.

Quelques confrères<sup>1</sup> ont bien voulu, par l'étude de leur clientèle, compléter, à ce sujet, nos propres constatations.

La figure 1 révèle que l'ensemble des malades atteints de goutte ou de lithiasse urique représente actuellement, environ le quart de la clientèle des stations de diurèse.

Dans chacune de ces stations, le total des malades venus en première cure pour une goutte ou une lithiasse urique en 1981 a représenté 3 à 4 p. cent de l'ensemble des curistes de cette station, ce qui indique un taux de renouvellement encore relativement satisfaisant (tableau I).

D'ailleurs il ne semble pas que la proportion de goutteux par rapport à l'ensemble d'une clientèle thermale ait beaucoup varié. C'est ainsi qu'à Contrexéville, par exemple, elle était de 18 p. cent en 1968 et de 14 p. cent en 1981. De même la proportion de goutteux parmi les curistes venant en première cure n'a guère varié : 12 p. cent en 1981 dans le même exemple, contre 13 p. cent en 1968.

En revanche la répartition selon l'âge et selon le nombre de cures des curistes goutteux s'est modifiée dans le temps avec, actuellement une proportion plus grande de sujets âgés (fig. 2). Ce fait s'explique bien entendu essentiellement par le vieillissement normal de toute clientèle, comportant un nombre de plus en plus grand de curistes anciens. Pour certains d'entre eux la cure annuelle est même entrée dans le rythme de leur existence, souvent en dehors de toute prise en charge forfaitaire par la Sécurité Sociale. Une certaine diminution de l'envoi en cure de nouveaux malades goutteux, consécutive à l'emploi des hypo-uricémants, a probablement contribué aussi à diminuer la proportion de nouveaux curistes. Cette fraction reste cependant encore importante : parmi les curistes goutteux suivis à Contrexéville en 1981, un tiers était composé de curistes effectuant leur première, deuxième ou troisième cure.

L'étude des sujets atteints de lithiasse urique sans goutte ou ayant souffert des deux affections a permis des constatations analogues.

Comme il était prévisible, on constate une nette prédominance masculine (tableau II). Toutefois, la proportion de sujets de sexe féminin parmi les curistes goutteux a un peu augmenté dans le temps, tout au moins d'après l'évolution d'une clientèle de Contrexéville, passant, dans cet exemple, de 10 p. cent en 1968 à 17 p. cent en 1981. Il est possible que cette variation soit en partie liée au vieillisse-

<sup>1</sup> Nous remercions vivement de leur amicale collaboration les Docteurs Y. Béard (Capvern), C. Gerbaulet (Evian) et J. Thomas (Vittel).

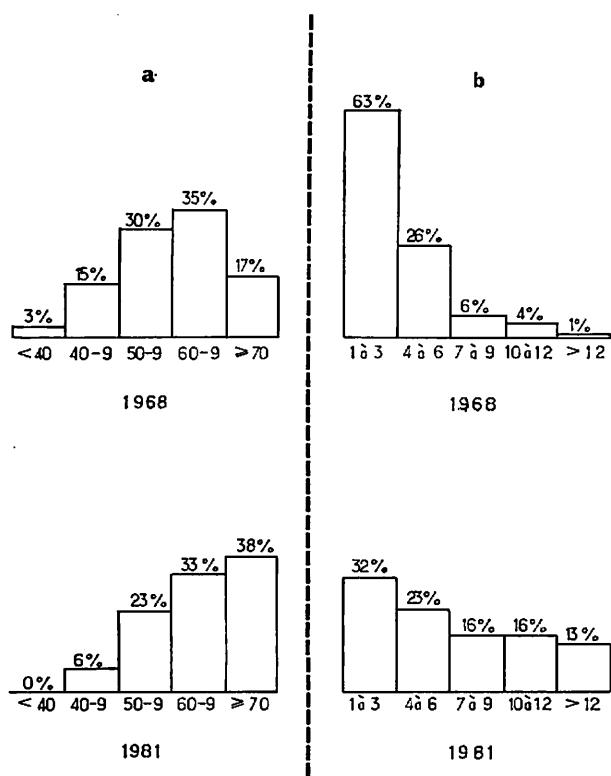


Fig. 2. — Evolution d'une clientèle thermale à Contrexéville. Répartition selon l'âge (a) et le nombre de cures (b) des goutteux venus en cure au cours des années 1968 et 1981.

TABLEAU II. — Répartition selon le sexe des curistes atteints de goutte et/ou de lithiase urique traités au cours de la saison 1981 à Contrexéville (en p. cent).

	Hommes	Femmes
Goutte (sans lithiase)	77	23
Lithiase urique (sans goutte)	62	38
Goutte + lithiase	90	10
ENSEMBLE	73	27

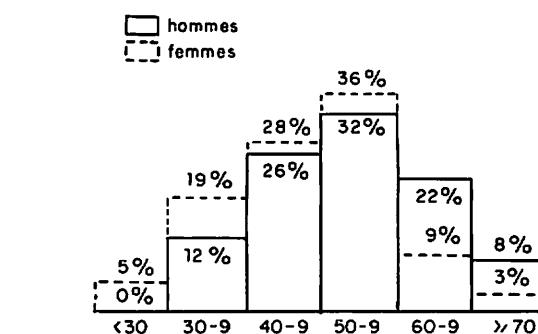


Fig. 3. — Répartition selon l'âge des sujets venus en séjours de 10 jours à Contrexéville en 1981.

TABLEAU IV. — Pourcentage, dans la clientèle d'un médecin thermal de Contrexéville, de curistes présentant des antécédents de goutte et/ou de lithiase urique ou une hyperuricémie isolée, parmi les sujets venus en séjour de 10 jours en 1981.

	Hommes (94)	Femmes (232)
— Antécédents cliniques		
Goutte	8	0,30
Lithiase urique	2	0,30
Goutte + lithiase	3	0
— Hyperuricémie ( $\geq 70 \text{ mg/l}$ ) (sans goutte ni lithiase)		
Traitée (Allopurinol)	6	0
Non traitée	18	5
TOTAL	37	5,6
— Uricémie (65-69 mg/l)		
TOTAL	14	4
	51	9,6

ment de la clientèle, la goutte apparaissant habituellement chez la femme à un âge plus avancé que chez l'homme.

Combien, parmi ces malades venus en cure, sont soumis à un traitement hypo-uricémiant ? Nous avons pu confronter nos données à celles fournies par nos confrères d'Evian et de Vittel (tableau III).

La proportion de sujets traités par les hypo-uricémiants apparaît certes très importante. Néan-

TABLEAU III. — Pourcentage de curistes traités par hypo-uricémiant parmi les sujets atteints de goutte et/ou de lithiase urique à leur arrivée en cure en 1981 dans les stations de Contrexéville (C), Evian (E) et Vittel (V).

	Inhibiteurs de l'uricosynthèse			Uricosuriques			Inhibiteurs + uricosuriques			Aucun hypo-uricémiant		
	C	E	V	C	E	V	C	E	V	C	E	V
Goutte	61	63	66	6	8	9	3	6	0	30	23	25
Lithiase urique	31	83	37	4	8	0	0	0	0	65	9	63
Goutte + lithiase	90	68	66	0	9	0	5	0	0	5	23	34

moins celle des goutteux non soumis à un traitement hypo-uricémiant est loin d'être négligeable, même parfois dans les cas associant une lithiase.

En ce qui concerne la lithiase urique, l'emploi des uricosuriques, rarement observé, devrait être évité puisque la lithiase urique en constitue une contre-indication. Notons, pour dégager la responsabilité des médecins thermaux, qu'il s'agit ici de traitements prescrits avant la cure. Observons aussi que, parmi les sujets atteints de lithiase urique, beaucoup ne sont pas soumis à un hypo-uricémiant. Certains d'entre eux subissent en revanche un traitement alcalinisateur.

En relation avec l'emploi très large des hypo-uricémiants on constate que les goutteux sont aujourd'hui beaucoup moins souvent porteurs de tophus et aussi moins souvent exposés au déclenchement d'une crise de goutte par la cure qu'ils ne l'étaient autrefois.

En dehors du thermalisme traditionnel la crénothérapie de la pathologie liée à l'acide urique peut également intervenir dans le cadre de *formules ncuvelles*. La station de Contrexéville organise par exemple depuis 3 ans des séjours de 10 jours pour initier à une cure d'amaigrissement des sujets préoccupés par un embonpoint plus ou moins important. Cette clientèle, nouvelle venue, est évidemment plus jeune que celle des curistes traditionnels (fig. 3) et, contrairement à cette dernière, est à prédominance féminine. Or on relève dans cette population une incidence appréciable d'anomalies relatives à l'acide urique, d'ordre clinique ou seulement biologique.

C'est ainsi que, dans notre propre clientèle, sur 94 sujets de sexe masculin de telles anomalies étaient constatées dans 37 p. cent des cas. Dans la clientèle féminine (232 cas) les antécédents cliniques étaient pratiquement nuls mais l'hyperuricémie était retrouvée dans 5 p. cent des cas. La prise en considération dans la clientèle d'un médecin

thermal de Contrexéville des taux d'uricémie limite de 65 à 69 mg/l ferait porter ces pourcentages à 51 p. cent chez les hommes et à près de 10 p. cent chez les femmes (tableau IV).

Il est évident que de tels sujets bénéficient au même titre que les curistes traditionnels de la cure de diurèse et des mesures d'ordre diététique, largement prolongées dans leur efficacité par l'action éducative du séjour.

## CONCLUSION

Le traitement de la goutte et de la lithiase urique représente encore actuellement une part importante de l'activité de certaines stations thermales, notamment des stations de diurèse. Même à l'ère des hypo-uricémiants, elles continuent à jouer un rôle des plus utiles.

A côté de leur effet hypo-uricémiant et de leur action éducative, ces cures fournissent l'occasion de traiter des facteurs de risque souvent associés et souvent beaucoup plus menaçants que la dyspurinie elle-même.

Ces avantages n'étant pas toujours suffisamment perçus par une partie du corps médical, les malades nouvellement adressés dans les stations pour goutte et/ou lithiase urique sont probablement moins nombreux qu'autrefois.

En revanche il est banal que des sujets atteints d'une dyspurinie soient amenés à fréquenter les stations intéressées non en raison de ce trouble mais à cause d'autres anomalies nutritionnelles, telles que l'obésité ou une hyperlipidémie. La venue aux stations peut aussi se faire, comme dans une récente expérience contrexéilloise par des voies autres que celle du thermalisme traditionnel et atteignant un public plus large. Ceux qu'intéresse l'aspect préventif du thermalisme ne peuvent que s'en réjouir.

# VITTEL

(Vosges)

## LA STATION DU REIN

Pour tous renseignements pratiques :  
téléphonez ou écrivez au :  
Secrétariat des Thermes - B.P. 43 - 88800 VITTEL  
Tél. (29) 08.00.00 - Poste 432



# Tétanie latente et prolapsus mitral par déficit magnésique chronique primaire

J. DURLACH \*  
(Paris)

Deux affections extrêmement fréquentes ont fait l'objet d'une individualisation nosologique relativement récente.

Tout d'abord dans les années 50 *la tétanie latente « constitutionnelle » « idiopathique »* a été tout particulièrement étudiée par H.P. Klotz [20]. La dénommant aussi « *spasmophilie* », il en précise la symptomatologie, les critères neurophysiologiques et en évalue la fréquence à quelque 15 p. cent de la population. L'affection lui apparaît comme « *idiopathique* » et le grand nombre de cas familiaux lui permet d'en souligner le fréquent caractère « *constitutionnel* ». Elle présente une nette prépondérance féminine, et son expression clinique peut varier d'une latence complète à une symptomatologie plus ou moins riche.

C'est ensuite dans les années 1960 que les auteurs sud-africains J.V.O. Reid [27] puis surtout J.B. Barlow [3, 4] regroupant des travaux antérieurs dispersés établissent un lien entre la présence des stigmates auscultatoires d'un *prolapsus mitral* (PM) « *idiopathique* » et « *constitutionnel* » et d'une symptomatologie peu spécifique allant de la latence à une symptomatologie d'hyper-excitabilité neuromusculaire non corrélée avec l'importance de la dyskinésie mitrale. Cette affection, souvent dénommée « *maladie de Barlow* », touche environ 5 p. cent de la population avec une large

prépondérance féminine (R.M. Jeresaty [16], C. Fournier et coll. [12]).

Nous avons, enfin, successivement montré : d'abord que *la tétanie latente dite « constitutionnelle » « idiopathique » apparaît en réalité comme l'expression neuromusculaire la plus fréquente du déficit magnésique (DM) chronique primitif*, puis que *le prolapsus mitral dit « constitutionnel » « idiopathique » (PMI) paraît en compliquer l'évolution* une fois sur trois environ (J. Durlach [8, 9], J. Durlach et coll. [11]). Ceci cadre avec les fréquences respectives des deux affections. Il est, d'ailleurs, très intéressant de noter que le seul groupe HLA corrélé avec la survenue du PM l'est aussi avec le taux du magnésium érythrocytaire (J. Durlach et coll. [11, 12]).

Le seul interrogatoire ne permet pas de distinguer cliniquement entre tétanie latente (TL), ou compliquée de prolapsus mitral (PM). Nous allons donc envisager l'abord actuel de tels malades :

— insistant tout particulièrement sur les données de *l'examen complémentaire capital, l'échocardiogramme (ECHO)*,

— ainsi que sur *quelques données physiopathologiques* permettant une bonne compréhension des liens entre magnésium (Mg), système nerveux et muscle lisse, strié ou myocardique,

— pour conclure enfin par *quelques données thérapeutiques curatives et prophylactiques pratiques*.

\* Consultation d'Endocrinologie-Nutrition (Service du Pr J. Guerre), C.H.U. Cochin-Port-Royal, F. 75674 PARIS CEDEX 14.

## DONNÉES CLINIQUES

### SIGNES FONCTIONNELS

Les signes amenant à consulter sont banals. Il n'existe aucun « profil type » ni de téstaniques, ni de prolapsus mitral. Dans un tiers des cas, il existe même une latence symptomatique complète. Dans les deux autres tiers des cas, la symptomatologie d'hyperexcitabilité nerveuse centrale et périphérique volontaire et involontaire est strictement aspécifique : anxiété, asthénie, céphalées, vertiges, palpitations, précordialgies, lipothymies sont aussi banals dans la TL que dans le PM (J. Durlach [7, 8, 9]).

### SIGNES PHYSIQUES

L'examen clinique complet ne doit jamais omettre :

- d'une part la recherche du signe téstanique majeur le signe de Chvostek ;
- d'autre part l'auscultation soigneuse du cœur à la recherche, à la pointe ou à l'endapex du clic (claquement méso- ou télésystolique réalisant le classique « bruit de triplet ») et/ou d'un souffle systolique de régurgitation mitrale, d'intensité variable (habituellement discret : 1/6 à 2/6), souvent mieux audible en position debout et en expiration forcée.

## EXPLORATIONS PARACLINIQUES

Les explorations paracliniques seront neurophysiologiques et cardiologicals.

Deux examens doivent être au minimum systématiquement demandés devant de tels malades : l'Electromyogramme (EMG) et l'Echocardiogramme (ECHO).

### Explorations neurophysiologiques

L'EMG recherchera un ou des « trains » d'activités autorythmiques battant pendant plus de 2 minutes, de l'une des 3 activités téstaniques typiques (uniplets, multiplets ou tracés complexes tonico-cloniques) à l'une des 3 épreuves facilitatrices classiques : *ischémie* par pose d'un garrot pendant 10 minutes, *postischémie* étudiant pendant 10 minutes les effets de la levée du garrot, *hyperventilation* enfin induite par 5 minutes d'hyperpnée volontaire. Ces paramètres dont la valeur se vérifie en routine clinique humaine sont retrouvés au cours de l'étude du DM expérimental du rat (S. Poenaru et coll. [24]). Chvostek et/ou positivité de l'EMG suffisent à affirmer l'existence d'une téstanie latente.

### Autres examens neurophysiologiques

Divers autres examens peuvent objectiver d'autres aspects d'hyperexcitabilité neuromusculaire ; électroencéphalogramme (EEG) standard « irritatif

diffus » ; étude EEG du « sommeil d'après-midi » ; épreuve optokinétique et électronystagmogramme... (J. Durlach [7, 8, 9], S. Poenaru et coll. [23]).

### Explorations cardiologicals

L'échocardiogramme, peu dispendieux et non invasif, représente l'examen de choix mais il est capital, dès sa demande, de le présenter comme une simple recherche de signes téstaniques correspondant pour le muscle du cœur à celle effectuée par l'EMG sur les muscles squelettiques. Le téstanique par DM est en effet particulièrement vulnérable au stress (H.G. Classen [5], J. Durlach [7, 8, 9]). Il importe de ne pas le traiter en cardiaque, mais « en nerveux privilégié, car d'état dépendant d'un trouble biologique identifié ».

L'échographie TM pratiquée par un expérimentateur entraîné permet de diagnostiquer la grande majorité des cas.

Deux tracés sont classiques :

— l'aspect « en cupule » du prolapsus méso-télésystolique (fig. 1) ;

— l'aspect « en hamac » du prolapsus holosystolique (fig. 2), qui doit correspondre à un recul systolique de grande amplitude (c'est-à-dire de plus de 3 mm par rapport à la ligne CD) ;

— le mouvement systolique antérieur (MSA) isolé c'est-à-dire observé sans obstruction (fig. 3) témoigne d'un authentique PM dont l'image échographique est évidemment bien différente de celle du mouvement systolique antérieur provenant d'une CMO où le MSA est associé à des signes obstructifs (fig. 4) (J.M. Gardin et coll. [13]). Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'au sens éthymologique du terme, seule cette dyskinésie mitrale *antérieure* mérite le nom de prolapsus, les dyskinésies (méso-télo- ou holosystoliques) par ballonnement *postérieur* de la mitrale devrait « stricto-sensu » être dénommées... rétrolapsus !

L'échographie bidimensionnelle permet essentiellement d'identifier la (ou les) valve(s) qui prolabe(nt). Deux coupes sont particulièrement utiles pour analyser la cinétique mitrale :

— la coupe longitudinale par voie parasternale (fig. 5) ;

— la coupe « des 4 cavités » par voie apicale (fig. 6).

Divers autres examens cardiologicals (phono-cardiogramme, ECG standard, ECG « d'effort » ou « continu » (= Holter), très exceptionnellement enfin angiographie) ne seront effectués que dans des cas particuliers dont il faut analyser l'état cardiaque.

Cette pratique systématique de l'ECHO permet de voir que pratiquement tous les cas de prolapsus mitral idiopathique (PMI) s'accompagnent de téstanie latente (TL) et que le PMI apparaît dans

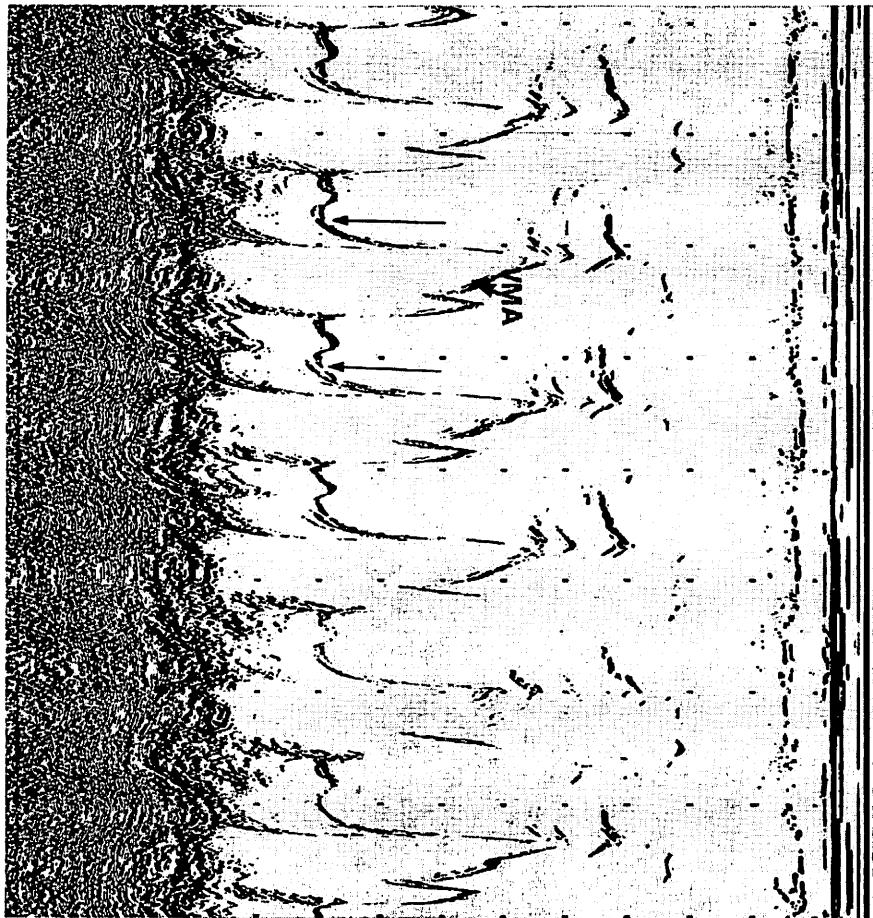


Fig. 1. — Prolapsus mitral mésodiastolique. On note un aspect en cupule.

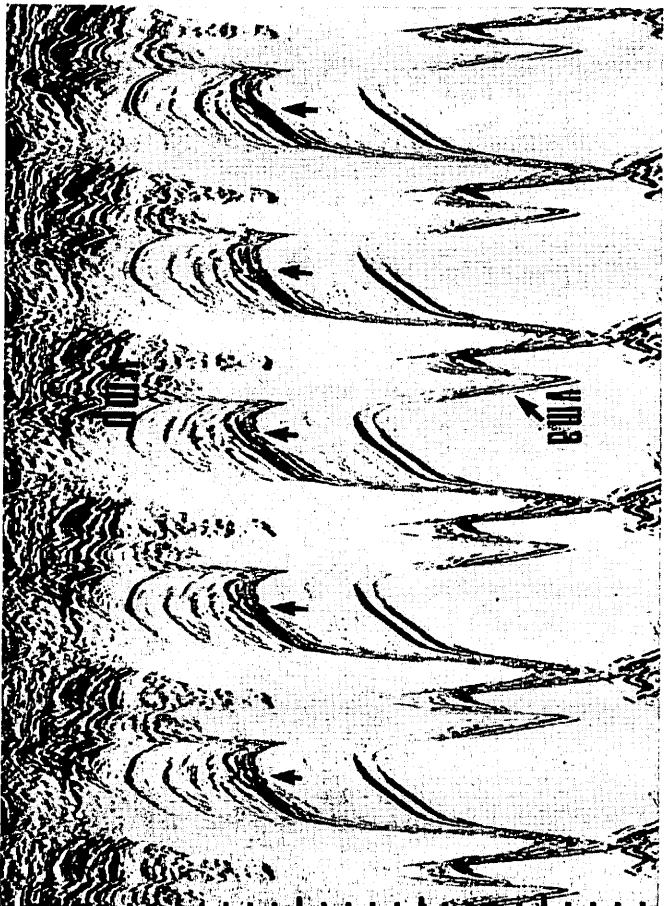


Fig. 2. — Prolapsus mitral holosystolique. On note un aspect en hamac dont l'amplitude doit dépasser de 3 mm la ligne CD.

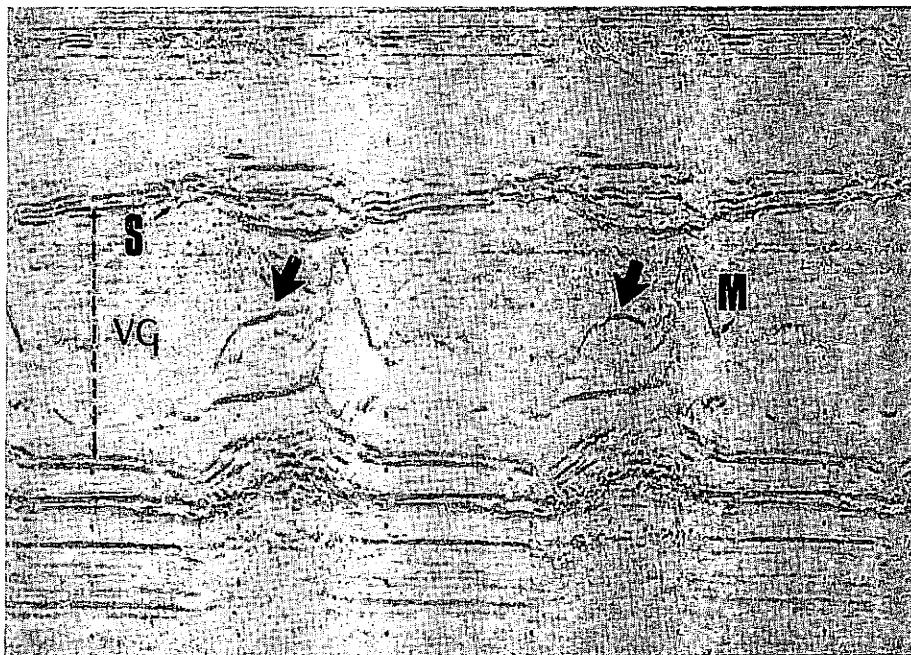


Fig. 3. — Mouvement systolique antérieur isolé de prolapsus mitral. Un mouvement systolique antérieur observé isolément sans signe d'obstruction et sans aucun signe d'épaississement septal, correspond à un authentique prolapsus mitral.

M : Mitral ; S : Septum ; VG : Ventricule Gauche.

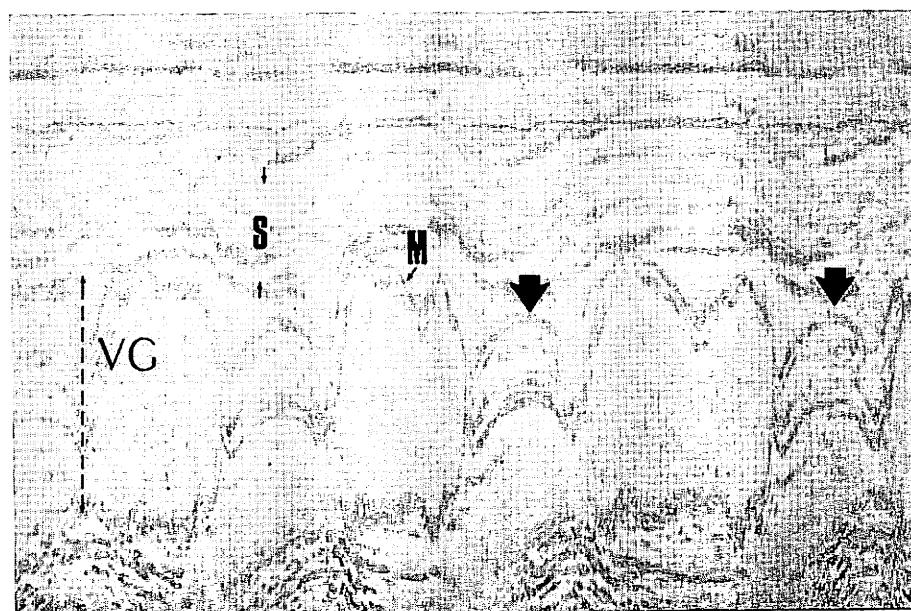


Fig. 4. — Mouvement systolique antérieur de GMO. Ici le mouvement systolique antérieur associé à des signes obstructifs traduit une cardiomyopathie dont l'image échographique est donc évidemment différente de celle traduisant un prolapsus. On note un net épaississement du septum.

M : Mitral ; S : Septum ; VG : Ventricule Gauche.

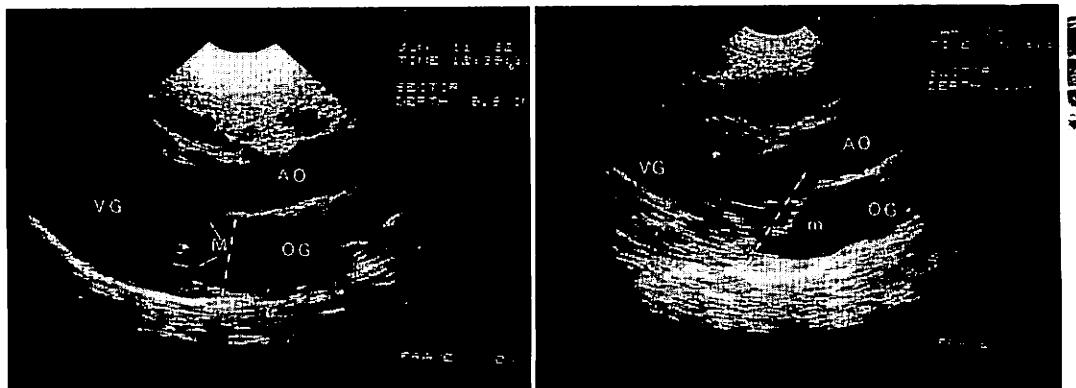


Fig. 5. — Coupe longitudinale du cœur en bidimensionnel. Cette coupe effectuée par voie sternale permet une bonne observation de la cinétique mitrale.  
AO : Aorte ; M : Mitral ; OG : Oreillette Gauche ; VG : Ventricule Gauche.

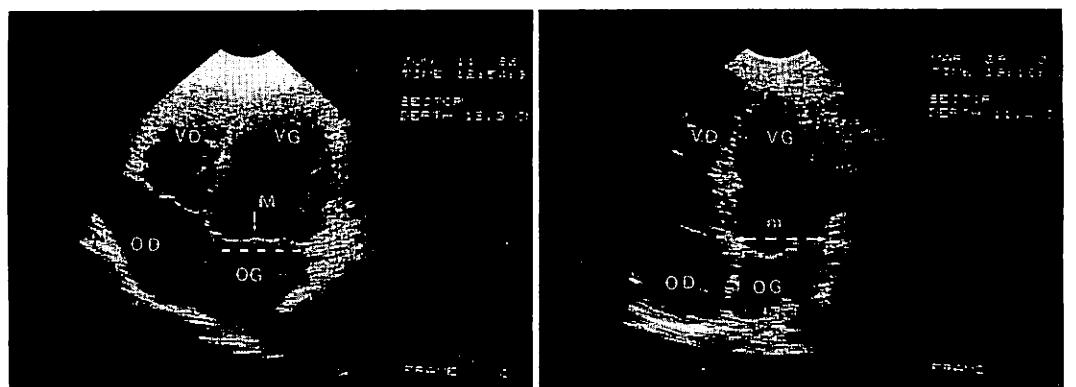


Fig. 6. — Coupe apicale, dite des « 4 cavités ». Cette coupe effectuée par voie apicale permet une bonne observation des cinétiques mitrales et tricuspides.  
M : Mitral ; OD : Oreillette Droite ; OG : Oreillette Gauche ; VD : Ventricule Droit ; VG : Ventricule Gauche.

un tiers des cas environ compliquer l'évolution de la TL. Ainsi le PMI apparaît comme une modalité de passage à l'organicité d'un déficit magnésique prolongé non traité (J. Durlach [7, 8, 9]).

#### DOSAGES ET EPREUVE DE CHARGE

Il faut au minimum doser les calciums plasmatiques et urinaires (calciurie des 24 h) et les magnésium plasmatiques (Mgp) et érythrocytaires (Mge). Mgp et Mge sont significativement abaissés tant dans la population de TL non compliquée que dans sa complication, le PMI. Mais il existe un chevauchement entre l'histogramme soit de la TL, soit du PVM et l'histogramme de la population normale. Seul un tiers des TL ou des PMI présente une hypomagnésémie (c'est-à-dire un taux de Mg < de 2 σ à la moyenne). Mais TL et PMI représentent des populations gaussiennes homogènes unimodales dont les magnésémies moyennes sont significativement abaissées ce qui traduit un même DM. Qu'il existe une hypomagnésémie ou non, il faut de la même façon tenter une épreuve

de charge par l'apport de doses physiologiques de Mg par voie orale. Cinq mg/kg de poids par jour n'exercent aucun effet pharmacodynamique. Leurs effets favorables sur une symptomatologie constituent la meilleure preuve d'un DM à son origine.

La calcémie est normale.

Le dépistage d'une éventuelle infection par le test d'Addis doit être systématique.

L'absence d'hypercalciurie permet le diagnostic différentiel entre tétanie latente par DM chronique primaire et tétanie latente par DM secondaire à une hypercalciurie (J. Durlach [7, 8, 9]).

#### DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

##### Formes latentes

Il existe des formes latentes du DM chronique grâce à l'existence d'un système homéostasique complexe circulant et tissulaire faisant intervenir :

médullosurrénale, médullothyroïde, parathyroïdes, pancréas  $\beta$ , neurohormones, taurine, nucléotides cycliques adényliques et guanyliques (J. Durlach [6, 7, 8, 9]).

### Formes périphériques

Les défaillances de ce système permettent surtout de comprendre la variabilité des expressions périphériques du DM : *amphotoniques, vagotoniques, sympathicotoniques  $\alpha$  et/ou  $\beta$ , pseudo-allergiques, avec hypoglycémie réactionnelle* (J. Durlach [6, 7, 8, 9]).

### Formes centrales

Les mécanismes de l'hyperexcitabilité nerveuse centrale du DM demeurent encore très hypothétiques. Ils ne peuvent être envisagés qu'à partir des travaux effectués *in vivo*. Il semble qu'on peut schématiquement retenir que le DM central induit une activité accrue des diverses amines biogènes : augmentation des sérotoninergie, cholinergie, catécholaminergie, s'opposant peut-être à une réduction de l'activité des aminoacides neurosédatifs (Gaba et Taurine), elle-même très hypothétiquement associée à une augmentation possible de l'homocystéine.

Ces diverses modifications des neuromédiateurs, comme l'éventuelle augmentation du rapport  $\frac{\text{Ca}^{++}}{\text{Mg}^{++}}$  dans le tissu nerveux concourent à la réduction  $\frac{\text{AMPc}}{\text{GMPc}}$  du rapport que nous avons pu effectivement vérifier de façon significative dans toutes les zones du cerveau (à l'exception du cortex) (J.R. Rapin et coll. [25]). Un tel mécanisme peut rendre compte du syndrome de dépolarisation engendré par le DM. La particulière netteté de l'anomalie dans certaines structures subcorticales et particulièrement dans l'hippocampe (C. Kim, C.U. Kim [19], R.P. Kesner [18]) rend particulièrement bien compte de la susceptibilité au bruit du DM (P. Bac [1, 2], H. Ising [15]).

### Prolapsus mitral

Deux mécanismes de dyskinésie mitrale peuvent être envisagés soit par cardiomyopathie papillaire segmentaire, soit par une altération du conjonctif de la valve mitrale. Cardiomyopathie et altérations conjonctives ont l'une et l'autre été décrites au cours du DM expérimental (M.S. Seelig [29], M. Sebeszta et coll. [28], Y. Rayssiguier, J. Durlach [26]), sans toutefois qu'aient été encore mis en évidence *in vivo* les effets directs du DM sur la cinétique mitrale.

## DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

### Mg, traitement spécifique du « Barlow »

La magnésiothérapie élément spécifique majeur du traitement de la tétanie latente (J. Durlach [7, 8, 9]) devient l'élément majeur du traitement de sa complication le prolapsus mitral « idiopathique ». Les effets de la magnésiothérapie sur la symptomatologie fonctionnelle du PMI s'y révèlent d'autant plus spectaculaires qu'ils représentent en fait le contrôle des signes de la TL concomitante par DM. L'effet curateur de la dyskinésie mitrale paraît beaucoup plus aléatoire : la lésion installée semble habituellement irréversible (J. Durlach [7, 8, 9], R. Luccioni et coll. [21, 22], J.M. Senet [30]) ; cependant nous avons pu constater dans quelques cas privilégiés qu'après une magnésiothérapie au long cours, certains cas ont pu être échographiquement améliorés... et même apparaissent comme guéris ! Le critère temps reste nécessaire avant d'affirmer une telle cure radicale.

### Phénytoïne, propranolol et traitement des TL et PMI

Il faut d'autre part, parmi les gestes thérapeutiques adjutants non spécifiques du traitement de la tétanie par DM, en privilégier deux : la phénytoïne joignant à ses effets antitétaniques des propriétés antiarythmiques et « pro-HDL » (J. Durlach [7, 8, 9], M. Kaste [17]) et les bêtabloquants bradycardisants en privilégiant le propranolol pour ses propriétés membranaires antitétaniques (J. Durlach [7], R. Luccioni, R. Gérard [21]).

### Traitement prophylactique de l'endocardite subaiguë

Il faut enfin, lorsque le PM s'accompagnera d'une régurgitation mitrale, procéder à l'institution systématique d'une antibiothérapie préventive de l'endocardite infectieuse subaiguë toutes les fois que se présentent des circonstances bactériémantes telles qu'intervention dentaire, ou chirurgicale septique (J. Durlach [7, 8, 9]).

### Prophylaxie du PMI

Les conséquences prophylactiques ne doivent pas se borner à cette prévention de la greffe osseuse. Elles doivent aussi, en palliant le plus tôt possible le DM tétanigène inducteur de prolapsus, assurer une prophylaxie de cette dyskinésie mitrale en corrigeant le DM dès la vie fœtale durant la grossesse, puis chez le nouveau-né, l'enfant, l'adulte... dès que le DM chronique aura été décelé.

## RESUME

La tétanie latente (TL) et le prolapsus mitral (PM) *constitutionnels idiopathiques*, affections dénommées aussi respectivement *spasmophilie* et *maladie de Barlow* apparaissent toutes deux induites par le déficit magnésique (DM) chronique primaire. La pratique systématique de l'échocardiogramme TM et bidimensionnel permet de montrer que le PM apparaît comme une modalité évolutive de la TL par DM.

La magnésotharapie, élément spécifique majeur du traitement de la *spasmophilie*, revêt donc la même signification de traitement de base vis-à-vis de la *maladie de Barlow*. Phénytoïne et propanol apparaissent comme des thérapeutiques adjuvantes sélectives des TL compliquées de PM. Dans toute circonstance bactériémante (par exemple dentaire ou chirurgicale...), une *couverture antibiotique* systématique des formes avec régurgitation mitrale devrait assurer une meilleure prévention des endocardites subaiguës. Enfin un

contrôle le plus précoce possible de tout DM devrait représenter une prophylaxie efficace du PM *idiopathique* lui-même.

## DISCUSSION AU COURS DE LA SEANCE

Pr F. Besançon :

1) La prévention du prolapsus de la valve mitrale est d'autant plus intéressante qu'il s'agit d'une lésion irréversible, à la différence de la goutte. Toutefois, la prophylaxie obéit aux mêmes règles méthodologiques que le reste de la thérapeutique, et la preuve ne sera acquise qu'après d'un essai comparatif, avec tirage au sort.

2) La carence alimentaire en magnésium paraît bien établie, les critères électromyographiques paraissent solides, mais on s'interroge sur la valeur des dosages du magnésium érythrocytaire et plasmatique. Les abaissements ont une valeur statistique, mais le médecin, devant l'individu, a-t-il vraiment besoin du dosage pour son diagnostic et le suivi de sa thérapeutique ? Nous visons ici la pratique quotidienne, et naturellement pas les travaux de recherche.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bac P. — Crise audiogène chez la souris selon la souche et le sexe : influence de la ration magnésique et des neuromédiateurs. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1981, 81, 429-440.
2. Bac P. — Comportement muricide et carence magnésique expérimental : action de la parachlorophénylalanine (PCPA). *Mg-Bull.*, 1981, 3, 35.
3. Barlow J.B. — *The late systolic murmurs and non ejection systolic click*. Thèse Méd., 1967.
4. Barlow J.B., Pocock W.A. — Mitral valve prolapse, the specific billowing mitral leaflet syndrome, or an insignificant non-ejection systolic click. *Am. Heart J.*, 1979, 97, 277-285.
5. Classen H.G. — Stress reactions modified by Mg status. *Mg-Bull.*, 1981, 3, 148-154.
6. Durlach J. — Contrôles neuro-hormonaux du métabolisme du magnésium. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1980, 21, 507-524.
7. Durlach J. — Déficit magnésique, tétanie et dystonie neurovégétative. *Mg-Bull.*, 1981, 3, 121-126.
8. Durlach J. — Evolution des idées sur la spasmophilie. *Gaz. méd. Fr.*, 1982, 89, 5-6.
9. Durlach J. — Aspects cliniques et biologiques du déficit magnésique chronique primaire. *Feuillots de Biologie*, 1982, 23, 6.
10. Durlach J., de Verneuil F., Poenaru S., Reba A., Henrotte J.G., Moyal R. — Tétanie latente par déficit magnésique chronique et prolapsus idiopathique de la valve mitrale (maladie de Barlow). *Mg-Bull.*, 1981, 3, 25-26.
11. Durlach J., de Verneuil F., Poenaru S., Reba A., Henrotte J.G., Mollard M.A., Moyal R. — Tétanie latente par déficit magnésique chronique et prolapsus idiopathique de la valve mitrale (maladie de Barlow). *Mg-Bull.*, 1982, 4, 55-61.
12. Fournier C., Gillet A.M., Baragan J., Champeau J., Gerbeaux A. — Prolapsus Mitral : dépistage au cours d'examens cardiologicals systématiques de la cinquantaine dans la région parisienne. *Nouv. Presse méd.*, 1981, 32, 2669.
13. Gardin J.M., Talano J.V., Stephanides L., Fizzano J., Lesch M. — Systolic anterior motion in the absence of asymmetric septal hypertrophy. A buckling-phenomenon of the chordae tendinac. *Circulation*, 1981, 63, 181-187.
14. Ising H., Nawroth H., Gunther T. — Accelerated aging of rats by Mg deficiency and noise stress. *Mg-Bull.*, 1981, 33, 142-145.
15. Ising H. — Magnesium und Lärmwirkung. *Mg-Bull.*, 1981, 3, 149-155.
16. Jeresaty R.M. — *Mitral valve prolapse*. New York, Raven Press, 1979.
17. Kaste M. — « A remarkable medicine » raises HDL levels. *JAMA*, 1982, 247, 1686-1687.
18. Kesner R.P. — Subcortical mechanisms of androgenic seizures. *Exp. Neurol.*, 1966, 15, 192-205.
19. Kim C., Kim C.U. — Effect of hippocampal ablation on androgenic seizure in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1962, 55, 3 : 288-292.
20. Klotz H.P. — *La tétanie chronique ou spasmophilie*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1958.
21. Luccioni R., Gérard R. — Prolapsus valvulaire mitral, spasmophilie et Mg. *Gaz. méd. Fr.*, 1980, 87, 643-647.
22. Luccioni R., Kiegel P., Eisinger J., Croize J.P., Collet F., Elbhar C. — Essai de l'évaluation thérapeutique de l'association Mg - Diazepan -  $\beta$  bloquants dans le traitement des PVM. *Lyon Méd.*, 1980, 16, 2409-2418.
23. Poenaru S., Durlach J., Reba A., Auphelle D. — L'étude du sommeil d'après-midi dans 100 cas de tétanie par déficit magnésique. *Mg-Bull.*, 1981, 3, 24.
24. Poenaru S., Durlach J., Rouhani S., Rayssiguier Y., Gueux E., Iovino M. — Etude électrophysiologique de la carence magnésique du rat, 1982 (sous presse).
25. Rapin J.R., Galiez V., Le Poncin Lafitte M., Durlach J., Rayssiguier Y., Godard J.P. — Distribution régionale cérébrale de l'adénosine-3', 5'-monophosphate et de guanosine-3', 5'-monophosphate dans les rats adultes en déficit magnésique. *Mg-Bull.*, 1981, 3, 26.
26. Rayssiguier Y., Durlach J. — Déficit magnésique marginal et lésions hépatiques expérimentales du rat. *Méd. Chir. Dig.*, 1981, 10, 312-316.
27. Reid J.V.O. — Midsystolic clicks. *South African Med.*, 1961, 135, 353-355.
28. Sebeszta M., Corabœuf E., Deroubaix E., Le Floch M. — Effect of tetraethylammonium, 4 amidopyrine, cesium and magnesium on slow responses in the guinea-pig papillary muscle. *Cardio-vasc. Res.*, 1981, 15, 468-474.
29. Seelig M.S. — *Mg deficiency in the pathogenesis of disease. Early roots of cardiovascular skeletal and renal abnormalities*. New York, Plenum, 1980.
30. Senet J.M. — *Prolapsus valvulaire mitral et spasmophilie chez l'adulte*. Thèse Méd., Marseille, 1980.

# oligosols®

 **Aluminum Oligosol**  
4 mg/2 ml  
● atonie  
AMM 307511.6

 **Bismuth Oligosol**  
0,07 mg/1 ml  
● amygdalites, laryngites  
(ne pas utiliser plus de trois  
jours sans avis médical)  
Visa NL 1806

 **Cobalt Oligosol**  
0,45 mg/2 ml  
● régulation du système  
sympathique  
AMM 307513.9

 **Culvre Oligosol**  
5,18 mg/2 ml  
● états infectieux  
Visa 19.558 b - 20.978

 **Cuivre-Or-Argent  
Oligosol**  
0,45 mg-0,0014 mg-0,06 mg/2 ml  
● états anergiques  
Visa NL 2145

 **Fluor Oligosol**  
0,442 mg/2 ml  
● atteintes osseuses  
AMM 307514.5 - Tableau C

 **Iode Oligosol**  
0,024 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
thyroïdiens  
AMM 307528.6 - Tableau C

 **Lithium Oligosol**  
8,14 mg/2 ml  
● troubles du psychisme  
AMM 307515.1

 **Magnésium Oligosol**  
1,78 mg/2 ml  
● états intestinaux  
AMM 307516.8

 **Manganèse Oligosol**  
0,59 mg/2 ml  
● états arthritiques  
■ contre-indications :  
tuberculose et  
affections pulmonaires  
AMM 307517.4

 **Manganèse-Cobalt  
Oligosol**  
0,59 mg-0,554 mg/2 ml  
● dystonies neuro-végétatives  
■ contre-indications :  
tuberculose et  
affections pulmonaires  
AMM 307508.5

 **Manganèse-Cuivre  
Oligosol**  
0,59 mg-0,518 mg/2 ml  
● états infectieux chroniques  
AMM 307509.1

 **Manganèse-Cuivre-Cobalt  
Oligosol**  
0,59 mg-0,518 mg-0,554 mg/2 ml  
● anémies  
Visa 19.558 b - 20.976

 **Nickel-Cobalt Oligosol**  
0,556 mg-0,554 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
pancréatiques  
AMM 307526.3

 **Phosphore Oligosol**  
0,14 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
parathyroïdiens  
■ contre-indication :  
tuberculose aiguë  
AMM 307520.5

 **Potassium Oligosol**  
0,24 mg/2 ml  
● troubles du  
métabolisme de l'eau  
Visa 19.558 b - 20.975 - Tableau C

 **Soufre Oligosol**  
0,30 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
hépato-biliaires  
Visa 19.558 b - 20.980

 **Zinc Oligosol**  
0,47 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
hypophysaires  
■ contre-indications :  
tuberculose évolutive  
et cancer déclaré  
AMM 307524.0

 **Zinc-Cuivre Oligosol**  
0,47 mg-0,518 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
hypophyso-gonadotropes  
■ contre-indications :  
tuberculose évolutive  
et cancer déclaré  
Visa 19.558 b - 20.981

 **Zinc-Nickel-Cobalt  
Oligosol**  
0,47 mg-0,556 mg-0,554 mg/2 ml  
● dysfonctionnements  
hypophyso-pancréatiques  
AMM 307526.3

## Posologie et voie d'administration

1 à 2 prises par jour ou plus en fonction de l'état. Voie perlinguale de préférence le matin à jeun ou loin des repas.

## Formes et présentations - Prix publics - Coûts de traitement journalier

### Remboursement Sécurité Sociale à 40 %

 Flacon multidose pour la voie perlinguale (60 ml)  
1 cuiller doseuse = 2 ml - Prix public : 13,60 F  
Coût de traitement journalier : 0,45 F à 0,90 F  Ampoules injectables (I.M.) et pour la voie perlinguale  
(14 amp. x 2 ml) - Prix public : 9,00 F  
Coût de traitement journalier : 0,64 F à 1,28 F

 Flacons pressurisés doseurs pour la voie perlinguale (60 ml)  
1 distribution = 2 ml - Prix public : 14,00 F  
Coût de traitement journalier : 0,46 F à 0,92 F

LABCATAL - thérapeutique fonctionnelle - 7 rue roger salengro, 92120 montrouge - tél. 654.27.92

# Présentation des travaux récents sur les eaux de Châtel-Guyon et leur magnésium

M. PORTE

(Châtel-Guyon)

Châtel-Guyon, station thermale spécialisée dans le traitement des maladies du tube digestif, principalement côlon et vésicule biliaire, possède les sources thermales les plus riches d'Europe en magnésium.

Les maladies digestives fonctionnelles, ainsi que le déficit magnésien, touchent une grande partie de la population française. Or, les colopathes et malades atteints de dyskinésie biliaire présentent fréquemment un déséquilibre neurovégétatif évoquant un déficit magnésien. Cliniquement, le traitement thermal de Châtel-Guyon donne d'excellents résultats sur les différentes manifestations digestives de ce déficit. L'amélioration obtenue dure en moyenne 6 à 8 mois.

Nous avons donc cherché à prouver expérimentalement la bonne assimilation du magnésium contenu dans nos sources thermales, lors d'une cure.

Mme Gueux, MM. Poenaru et Duchêne-Marullaz viennent d'étudier les modifications électrolytiques et électromyographiques observées lors de la cure thermale à Châtel-Guyon (travail effectué au Laboratoire de pharmacologie médicale et d'Hydrologie de Clermont-Ferrand, en collaboration avec l'INSERM et le service des Explorations fonctionnelles de l'Hôpital Cochin).

Cette étude porte sur 125 patients volontaires, de 18 à 60 ans, 24 hommes et 101 femmes, présentant une pathologie digestive fonctionnelle et un terrain neuro-dystonique.

## MÉTHODE

L'eau thermale a été administrée classiquement en 6 prises par jour dont 2 le matin à jeun, à doses croissantes jusqu'au 15<sup>e</sup> jour, ce qui correspond à une moyenne de 90 mg de magnésium par jour.

Les mesures du magnésium plasmatique et érythrocytaire, du calcium plasmatique et un électromyogramme ont été pratiqués aux 1<sup>er</sup> et 15<sup>e</sup> jour de cure.

Les prélèvements sanguins ont été effectués dans des conditions standards et strictement comparables, et analysés par spectrophotométrie d'absorption atomique.

Les électromyogrammes (EMG) ont été pratiqués par la méthode d'Alajouanine (enregistrement d'une phase ischémique de 10 mns obtenue par la mise en place d'un garrot, d'une phase de repos de 10 mns puis d'une phase sous hypoventilation volontaire).

Un EMG est considéré comme positif s'il montre une activité répétitive régulière (uniplets - doubles - multiplets) de 2 mns au moins durant une des trois phases : ischémie - post-ischémie - ventilation.

L'analyse statistique a utilisé le test de Student's, le  $\chi^2$  et le calcul des variances.

## RÉSULTATS

Après 15 jours de cure de boisson, le taux de magnésium plasmatique augmente de façon significative (niveau de confiance =  $p < 0,001$ ). Aucune modification pour les taux de Mg érythrocytaire et de Ca plasmatique (tableau I).

46 p. cent des patients ont un EMG positif avant la supplémentation magnésienne. Après 15 jours de traitement, 31 p. cent seulement ont un EMG positif et 47 p. cent des patients présentant à l'arrivée un EMG positif l'ont négativé. L'action de l'eau thermale sur les anomalies électromyographiques est donc évidente (tableau II).

Les taux de Mg érythrocytaire et de Ca plasmatique sont équivalents dans les 2 groupes EMG posi-

TABLEAU I. — *Données électrolytiques sanguines avant et après supplémentation magnésienne (125 patients) (en mg/100 ml)*

	Magnésium		Calcium	
	Plasmatique	Erythrocytaire	Plasmatique	Plasmatique
Avant traitement	1,89 ± 0,02	5,50 ± 0,06	9,09 ± 0,04	
Après traitement	1,96 ± 0,01	5,44 ± 0,05	9,07 ± 0,04	

TABLEAU II. — *Résultats de l'électromyogramme (EMG) avant et après traitement thermal (125 patients)*

	Avant traitement		Après traitement	
	EMG +	EMG —	EMG +	EMG —
58 EMG +	27			39 EMG +
	EMG +	31	EMG +	
67 EMG —	EMG —	59	EMG —	86 EMG —
	EMG —	8	EMG +	

tif et EMG négatif. Il n'y a aucune modification après traitement (tableau III).

Avant la supplémentation magnésienne, le taux de Mg plasmatique est plus bas chez les patients ayant un EMG positif que chez ceux présentant un EMG négatif ( $p < 0,001$ ). Par contre, il n'existe pas de différence entre les taux de Mg plasmatique des 2 groupes EMG positif et EMG négatif après la cure de boisson mais les valeurs moyennes sont nettement plus élevées qu'en début de cure ( $p < 0,01$ ) (tableau IV).

## DISCUSSION

En début de cure thermale, le taux moyen du magnésium plasmatique n'est pas particulièrement bas puisque la normale est comprise entre 1,90 et 2,20 mg/100 ml.

L'eau de Châtel-Guyon normalise les magnésémies basses en 15 jours. Les taux de Mg érythrocytaire sont inchangés car la durée du traitement est trop courte pour modifier de tels chiffres, de plus ces taux sont sous l'influence de facteurs génétiques.

Les troubles électromyographiques ne peuvent être imputés à une hypocalcémie puisque les taux de Ca plasmatiques sont normaux.

46 p. cent des EMG sont positifs en début de cure, contre 31 p. cent en fin de cure. Pour 27 patients, en dépit d'une augmentation significative du magnésium plasmatique, l'EMG ne s'est pas normalisé. La correction de l'hypomagnésémie semble donc précéder l'amélioration des anomalies

TABLEAU III. — *Taux de Mg érythrocytaire et Ca plasmatique avant et après traitement thermal*

	Avant traitement		Après traitement	
	Magnésium érythrocytaire	Calcium plasmatique	Magnésium érythrocytaire	Calcium plasmatique
EMG +	5,48 ± 0,09	9,15 ± 0,08	5,46 ± 0,09	9,16 ± 0,07
EMG —	5,51 ± 0,08	9,04 ± 0,05	5,42 ± 0,06	9,04 ± 0,06

TABLEAU IV. — *Taux de Mg plasmatique avant et après supplémentation magnésienne*

	Magnésium plasmatique	
	Avant traitement	Après traitement
EMG + (58)	1,87 ± 0,02	1,94 ± 0,02
EMG — (67)	1,92 ± 0,02	1,96 ± 0,01

électromyographiques et la durée du traitement a pu être alors insuffisante. On peut aussi invoquer une mauvaise adaptation au traitement et le stress lié à l'examen lui-même.

La cure de boisson de Châtel-Guyon entraîne en 15 jours, une normalisation de l'électromyogramme avec une élévation de la magnésémie dans 40 p. cent des cas.

## AUTRES TRAVAUX

D'autres travaux récents sur les carences magnésiennes nous donnent une ébauche d'explication sur l'action bénéfique de nos sources sur le temps de transit intestinal : ceux de MM. Bueno, Fioramonti, Gueux et Rayssiguier montrent qu'une carence alimentaire en magnésium s'accompagne, chez la brebis, d'une hypomotilité digestive globale. L'hypomagnésémie concomitante ne retentit spécifiquement que sur l'activité du côlon spiral. Parallèlement, chez l'homme, MM. Nisard, Jian, Chevallier et Lefrant sous l'égide de M. le Professeur Bernier ont étudié l'effet d'une cure thermale à Châtel-Guyon sur le temps de transit intestinal total de 92 patients atteints de colopathie fonctionnelle [1]. Les 92 patients ont été sélectionnés par le médecin conseil de la Sécurité Sociale lors de la visite de contrôle préalable. La méthode de mesure du temps de transit intestinal total (ou TTIT) dérive de celle de Cummings et utilise 3 types de pastilles radio-opaques qui sont ingérées respectivement les 1<sup>er</sup>, 2<sup>er</sup> et 3<sup>er</sup> jour de l'expérimentation. Celles-ci sont

TABLEAU V. — *Effet d'une cure thermale sur le temps de transit intestinal total (TTIT) (92 patients)*

	TTIT (en heures)	Nb de curistes
Groupe témoin	43,3 ± 15,5	15
Groupe I	[29 à 59]	64
Groupe II	> 60	18
Groupe III	< 28	10

recueillies dans la 1<sup>re</sup> selle émise du 4<sup>e</sup> jour du test puis radiographiées. Trois mesures du TTIT ont été effectuées : dans le mois qui précède la cure, dans le mois suivant la cure et 6 mois plus tard.

Les résultats obtenus ont été comparés aux valeurs normales du TTIT déterminé chez 15 sujets témoins ; étudiés globalement puis par rapport à leur TTIT initial (tableaux V et VI).

Le groupe I correspond aux malades ayant un temps de transit normal (64 curistes).

Le groupe II aux personnes constipées (18 curistes).

Le groupe III aux personnes ayant un transit accéléré (10 curistes).

Dans le groupe I (tableau VI), le TTIT n'est pas significativement modifié. Dans le groupe III (transit accéléré), on trouve un allongement du TTIT, 1 mois et 6 mois après la cure (cependant les différences ne sont pas significatives). Dans le groupe II (transit ralenti), on trouve une réduction significative (p

TABLEAU VI. — *Effet régulateur de l'eau de Châtel-Guyon sur le transit intestinal total*

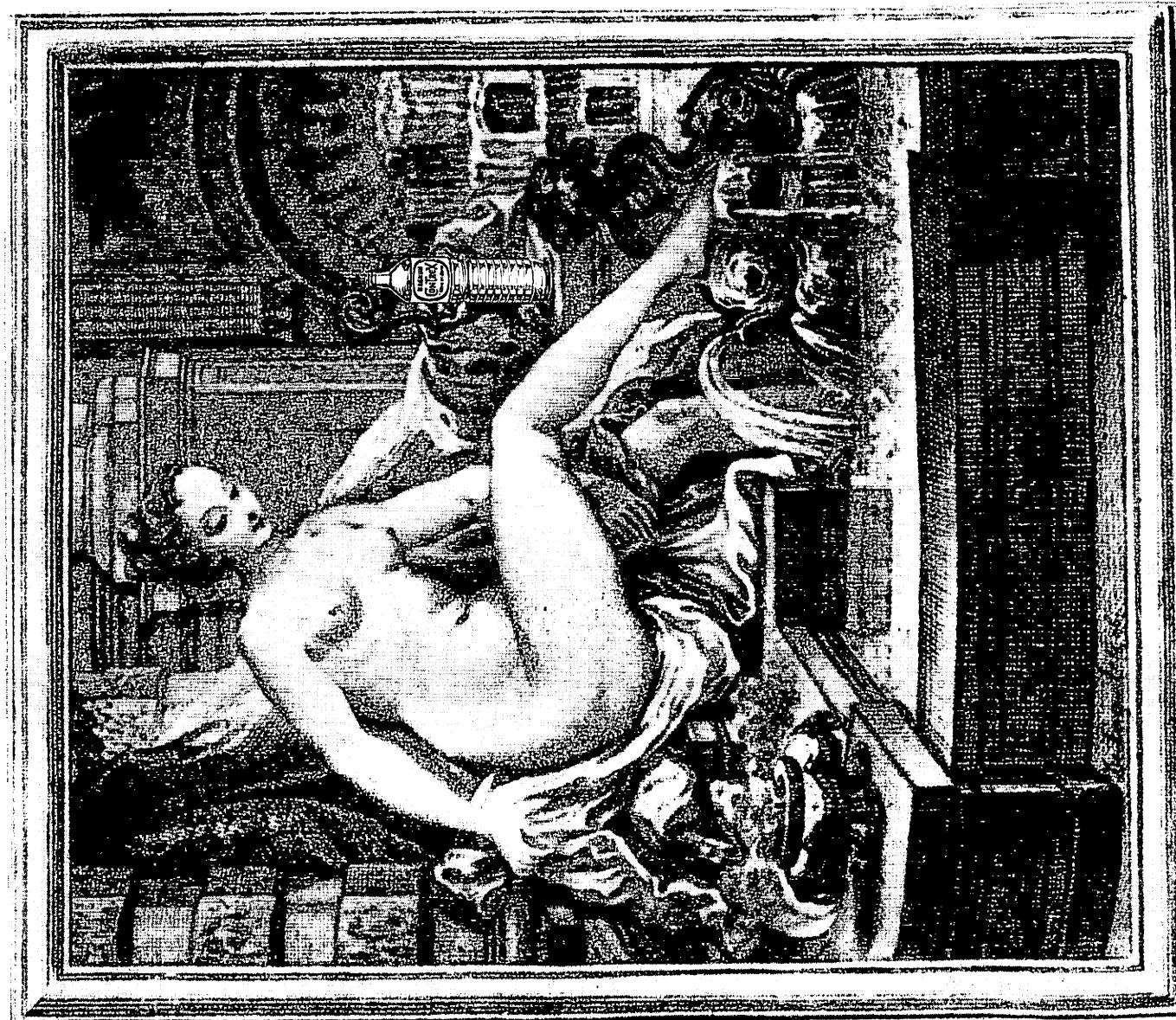
	— 1 mois	+ 1 mois	+ 6 mois
Groupe I	43,7 ± 9,2	41,6 ± 12,2	46,1 ± 11,9
Groupe II	76 ± 17,9	56,2 ± 34,5	74,6 ± 28,5
Groupe III	23,2 ± 5,2	31,4 ± 9,6	35,1 ± 17,8

< 0,05) du TTIT dans le mois qui suit la cure et un retour à sa valeur initiale au bout de 6 mois.

Ce travail montre donc l'effet régulateur de l'eau de Châtel-Guyon sur le transit intestinal puisqu'elle n'a pas modifié le temps de transit des sujets normaux, qu'elle allonge celui des patients ayant au départ un transit accéléré (augmentation de 35 p. cent du TTIT), la différence n'est pas significative probablement en raison du petit nombre de cas, et surtout qu'elle accélère de façon significative le transit des sujets constipés (réduction de 26 p. cent du TTIT). Cet effet régulateur des sources thermales de Châtel-Guyon pourrait en partie s'expliquer par leur teneur en magnésium.

#### RÉFÉRENCE

1. Nisand, Jian, Chevallier, Le Frant. — Effet d'une cure thermale à Châtel-Guyon sur le temps de transit intestinal de patients atteints de colopathie fonctionnelle. *Rev. fr. Gastro-entérol.* 1982, 175, 5-9.



L.A.C.

Contrexéville

*auxiliaire des régimes  
anti-phléthoriques*

# Lithiase rénale - Magnésium - Thermalisme

J. CARLES \*

(Capvern-les-Bains)

On désigne généralement par le nom de lithiase des concrétions solides localisées dans les reins et les voies urinaires. Ces concrétions vont de quelques fractions de grammes à plusieurs grammes et leur traduction douloureuse n'est pas toujours en rapport avec la taille. La lithiase urinaire est une affection plus courante que l'on ne l'imagine.

## Fréquence

1 à 2 p. cent des populations observées par divers auteurs présentent une lithiase (Fleish - Barker) [1, 2] et l'augmentation des cas est de l'ordre de 40 p. cent en un quart de siècle.

## Incidence

En ce qui concerne l'incidence *ne tenant compte que des cas nouveaux* (CN), elle est d'après Barker de 0,25 calcul pour mille habitants et par an et de 0,45 CN pour mille habitants et par an. Ce sont là des chiffres moyens car il y a une variation en fonction de l'origine de la population observée.

## Récidives

Plus intéressants encore sont les chiffres des récidives :

16 p. cent la première année, atteignant jusqu'à 50 p. cent à 5 ans pour ensuite ajouter 3 p. cent par an, donc globalement 3 calculeux sur 4 auront récidivé à 10 ans.

Avec cet éclairage on peut véritablement parler d'une *maladie lithiasique*. Il faut noter que la lithiase urinaire représente une cause d'hospitalisation plus fréquente que l'appendicite aiguë (25 p. cent des calculs nécessitent une hospitalisation, 15 p. cent une intervention chirurgicale).

## Composition des calculs

Cette maladie calculeuse se caractérise par un polymorphisme constitutionnel. En effet, même si les trois quarts des calculs comportent comme élément

constitutionnel du calcium, on peut dégager plusieurs grandes familles :

- oxalates 25 p. cent ;
- urates 20 p. cent ;
- phosphates 5 p. cent ;
- cystiniques (plus rares) 2 p. cent ;
- et la catégorie de lithiases mixtes, par exemple oxalophosphatiques 40 p. cent. En fait souvent cela revient à changer la nature du cation.

Devant cette grande variété de calculs on peut se demander s'il y a un processus lithogénique unique ; des facteurs cristallisants et éventuellement des agents anticristallisants.

## FACTEURS LITHOGÉNIQUES GÉNÉRAUX ET URINAIRES

### Généraux

Un certain nombre de facteurs généraux peuvent être évoqués et l'on retrouve :

- *un facteur génétique* en particulier pour la lithiase cystinique ;

On sait également que les mélanoïdermes font moins de calculs que les caucasiens ;

- *un facteur familial* et là on peut citer les hypercalcémies idiopathiques avec augmentation de l'antigène HLA B 27 ;

— *un facteur climatique* lithiase des expatriés en pays tropicaux en remarquant que l'indigène est moins concerné ;

- *un facteur lié au sexe*, la femme « calcule » moins que l'homme ;

— *un facteur alimentaire* beaucoup plus intéressant dans la mesure où il débouche sur une thérapeutique diététique simple. C'est le cas, en particulier des lithiases par suralimentation protidique (Robertson [7, 8]) ;

- *le contexte socio-professionnel*, enfin, nous intéresse au plus haut point. Pyrah [6] (Allemagne) a démontré qu'il existait des professions exposées : les médecins.

\* Rue des Thermes, 65130 CAPVERN-LES-BAINS.

A côté de ces facteurs généraux on peut dégager des facteurs de risque lithogénique au *niveau urinaire*.

### Urinaires

La présence de certains éléments *en sursaturation* dans les urines induit la lithiase, le phénomène physique de fabrication de calcul. Nous trouvons :

- le *calcium* dès que la calcémie dépasse 300 mg/24 h ;
- l'*acide oxalique* quand l'oxalaturie pour une *diurèse normale* dépasse 50 mg/24 h ;
- l'*acide urique* quand, dans des conditions particulières de PH, l'uraturie est supérieure à 800 mg/litre.

### AGENTS ANTICRISTALLISANTS

A l'inverse existe-t-il des agents anticristallisants, des inhibiteurs ou tout au moins des mécanismes susceptibles de contrecarrer l'effet des facteurs de risque ?

De nombreuses études portent sur ce sujet et si le nombre d'inhibiteurs était faible il y a 10 ans, il ne cesse de grandir. Les analyses élémentaires urinaires, multipliées chez les porteurs de lithiase, permettent de faire la preuve par défaut, tel ou tel élément se trouvant abaissé de façon significative. Ainsi on a pu dégager l'influence probable d'un certain nombre de composés ou corps chimiques naturels :

- pyrophosphate ;
- zinc, fluor, étain ;
- ion citrate ;
- mucopolysaccharides (Robertson [7, 8]) ;
- magnésium.

Parallèlement et cela depuis longtemps on sait que la *dilution* par hyperdiurèse est un excellent moyen de réduire les processus de cristallisation. On pourrait donc dire avec Pak que la lithogénèse résulte d'un déséquilibre urinaire entre facteurs de cristallisation et agents inhibiteurs, ce qui ramène le problème à un antagonisme.

### CONDUITE A TENIR DEVANT UN CALCUL

Si les facteurs de lithogénèse l'emportent, nous voilà devant une *lithiase urinaire* qui peut être la première manifestation de la maladie calculeuse. A partir de là, soit il y a évacuation spontanée, soit on recherche les moyens de faire disparaître le calcul par hyperdiurèse de drainage associée à des antispasmodiques ; par chimiolyse ou du moins tentative quand il s'agit d'urates.

Peut-être préfèrera-t-on l'exérèse chirurgicale et cela en fonction de critères de taille et risque rénal.

Demain peut-être envisagera-t-on le fractionnement ultrasonique *in situ*.

Supposons le problème résolu *mais après* il faut bien penser aux récidives, donc prendre en main l'avenir de ce malade.

### Choisir une tactique thérapeutique

Mettre en route une diététique convaincante et je pense là que la compréhension du malade passe par la conviction du médecin, conseiller une hydrothérapie de dilution, entreprendre, s'ils existent des traitements spécifiques, enfin, s'attacher à rééquilibrer les antagonistes urinaires par apport d'agents inhibiteurs de la lithogénèse.

Avec l'inhibition et la dilution, nous abordons de plain-pied le rôle du magnésium et du thermalisme et par-là même du thermalisme tout court.

### MAGNÉSIUM

Le rôle du magnésium comme anticristallisant urinaire et dans la prévention des lithiases est depuis longtemps. Déjà dans les années 30 Hammarsten [3] et Klemperer [4] avaient mis l'accent sur ce sujet. Depuis, chez l'animal par induction de lithiase expérimentale avec un régime hypomagnésien (Whang [9], 1969) ce rôle s'est précisé. Moore rapporte des séries chez l'homme. Tout cela concorde avec les observations biologiques de M. le Professeur Desgrez et du Docteur Thomas qui montrent :

— un rapport  $\frac{\text{oxalate de CA}}{\text{OX MG}} = 1$  chez des su-

jets non porteurs de lithiase, rapport habituellement obtenu pour une magnésurie de l'ordre de 200 mg/l ;

— si l'on examine plus particulièrement le rapport urinaire  $\frac{\text{CA}}{\text{MG}}$  on constate une élévation de ce rapport chez tout porteur de lithiase exception faite de la lithiase urique (normale 1,8, oxalique 2,6, mixte 2,4 en moyenne, phosphatique 2).

Ces observations mettent clairement en évidence une réalité, celle d'un déséquilibre entre les deux antagonistes en faveur du facteur lithogénique.

Chez le rat, la normalisation de ce rapport diminue les risques de lithiase. On peut évoquer, pour expliquer l'action du magnésium urinaire, le phénomène de solubilité réciproque entre deux sels d'un même acide, dépendant en partie de la facilité d'ionisation.

Ce phénomène bien connu des physiciens et chimistes semble applicable à la biologie dans une fourchette de concentrations physiologiques. Enfin, le magnésium a un effet antispasmodique sur l'arbre urinaire en particulier.

Il est donc tout naturel d'envisager une magnésiothérapie dans la lithiase rénale ; ce fait est confirmé et le magnésium est prescrit dans la plupart des protocoles thérapeutiques.

Pak préconise l'association systématique du magnésium dans tous les cas ; Thomas a obtenu ses meilleurs résultats sur les séries longues de traitement anti-oxalique en associant magnésium et acide succinimique.

Le magnésium donc agit comme potentialisateur associé à un autre facteur anticristallisant, or le facteur le plus naturel est celui de la dilution urinaire par hydrothérapie. Lebeeuw [5] a démontré que l'on peut réduire les risques de cristallisation en obtenant des urines sous saturées par des apports hydriques pouvant aller jusqu'à 10 ml/kg toutes les quatre heures.

Une solution consisterait donc à retrouver réunis dans le même agent thérapeutique deux ou plusieurs inhibiteurs. Cette solution est apportée par l'hydrothérapie normale en eaux magnésiennes du type Capvern ou Vittel.

## THERMALISME

L'indication de cure est à discuter dans chaque cas de lithiase rénale car le thermalisme en eaux sulfatées magnésiennes est une thérapeutique de choix.

Ce traitement, dont l'ancienneté et la durée témoignent du bien-fondé, reste une médication un peu particulière dans la mesure où le malade est tenu d'aller au médicament. Il y a là un point sur lequel il faut être strict car une eau sortie du griffon perd de son activité en rompant son équilibre dans la semaine qui suit son émergence. Son efficacité en est donc réduite voire annulée. Il faut noter que parallèlement à leur effet diurétique les eaux du type Vittel ou Capvern contiennent jusqu'à 150 mg de magnésium au litre et, en référence il faut savoir qu'une eau municipale n'en contient que 5 mg/l soit 30 fois moins.

Plus étonnant encore, la thérapeutique allopathique magnésienne préconise un apport de l'ordre de

200 mg/j de magnésium sous forme de sels de magnésium à raison de prises de comprimés qui contiennent en moyenne 30 mg de magnésium alors que nos eaux en proposent autant avec une particularité non négligeable, la majeure partie du magnésium se trouve sous forme ionisée.

Des travaux récents de Thomas et du Pr Desgrez font ressortir des résultats biologiques intéressants concernant l'hydrothérapie :

— l'oxalurie est abaissée de façon significative en cours de cure et cette baisse persiste à distance du séjour thermal ;

— on assiste à une augmentation de la magnésurie de l'ordre de 12 à 17 p. cent ;

— cette augmentation entraîne, malgré une élévation parallèle de la calciurie, un abaissement du rapport CA/Mg de 15 p. cent en moyenne dans tous les cas sauf chez les porteurs de lithiase urique ;

— dans ce cas en contrepartie on note une régularisation du PH urinaire et une augmentation de l'uricosurie sous forme d'urate de sodium.

## CONCLUSION

La cure thermale en eaux sulfatées magnésiennes allie de façon heureuse l'action de plusieurs facteurs inhibiteurs de la lithogénèse.

On trouve là une action à la fois sur la dilution urinaire ; sur la régularisation du rapport CA/Mg urinaire ; sur l'élimination des agents responsables de la cristallisation.

Il faut ajouter à cela l'observation d'une apprante solubilisation des calculs.

Il serait illusoire d'évoquer un mécanisme de solubilisation physique pur. Cela concerne probablement la couronne encore fragile de cristaux néo fixés qui disparaît, favorisant ainsi une migration calculeuse.

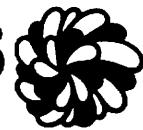
Il est remarquable de constater, en cours de cure et dans les 3 mois qui suivent, des évacuations peu douloureuses de lithiases, fait hautement intéressant pour le porteur de lithiase.

## RÉFÉRENCES

1. Barker D.J.P. — Donnan spb : regional variations in the incidence of the upper urinary tract stones in England and Wales. *Br. Med. J.*, 1978, 67-70.
2. Fleisch H. — Physiopathologie de la lithogénèse. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes*. Paris, 1980.
3. Hammartien G. — *Calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the occurrence of oxaluria*. Lab. Carlsberg, 1929, 17, 85.
4. Klemperer O. — Über Entstehung und Verhütung der Oxalsäuren wie der Schläge in Urine. *Berliner Klin. Wochenschr.* 1951, 1289-1290.
5. Lebeeuw M. et coll. — Modification d'un des facteurs de risque lithogène par l'hydratation : effet sur l'état de saturation des urines. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes*. Paris, 1980.
6. Pyrah L.N. — Epidemiologie of urolithiasis. In : *Pyrah : renal calculus*. pp. 3-19. Berlin, Heidelberg, 1979.
7. Robertson W.G., Peacock M. — Dietary changes and the incidence of urinary calculus in the UK between 1958 and 1976. *J. Chronic. Dis.*, 1979, 32, 469-476.
8. Robertson W.G., Peacock M. — *Animal protein intake and renal stone disease*. Congrès de Néphrologie, Athènes, 1981.
9. Whang R. et coll. — Renal lesions and disturbance of renal functions in rats with magnesium deficiency. *Ann. Acad. Sci. New York*, 1969, 162, 774.

# **DES SOURCES D'ENERGIE POUR UNE SANTÉ DE FER.**

**EUROTHERMES**  
PYRENEES/OCEAN



## **CAUTERETS**

*ORL*

*Voies respiratoires*

*La montagne  
sauvage*

## **CAPVERN**

*Reins, Foie,  
vésicule biliaire  
nutrition  
Douceur  
des plaines*

## **ROCHEFORT SUR MER**

*Rhumatismes  
Peau, veines  
Le souffle de  
l'océan*

***la nature, c'est aussi votre équilibre.***

EUROTHERMES - 5, rue St Augustin, 75002 PARIS

# L'acide oxalique en biologie humaine

P. DESGREZ \*

(Paris)

L'histoire de l'acide oxalique débute dans la cinquième année de notre ère, lorsque Dioscoride remarqua la saveur acide de certaines plantes. De ce fait, il les groupa sous le nom d'oxalis.

Ce nom fut repris par la suite par Pline l'Ancien dans son volumineux traité « d'Histoire Naturelle ». Quelques siècles plus tard, en 1776, Scheele découvrit le principe acide qui reçut le nom d'acide oxalique en 1787. Ses parrains étaient Guyton de Morveau, avec Lavoisier, Berthollet et Fourcroy qui donnèrent ce nom dans leur « Méthode de nomenclature chimique » au principe acide contenu sous forme de sel dans l'oseille : la plante la plus représentative du genre oxalis.

Du point de vue de la biologie humaine c'est à Bergman que revient le mérite de la description en 1776 des premiers calculs rénaux d'oxalate de calcium.

Mais ce ne fut qu'en 1977, à la suite des découvertes de Lavoisier que la nature chimique de l'acide oxalique fut connue.

La synthèse en 1867 par Berthelot contribuait à mettre fin à la théorie de la force vitale et confirmait sa structure qui est d'une grande simplicité, puisqu'elle résulte de l'union de deux carboxyles soit : COOH-COOH.

Parmi ses propriétés physiques nous ne retiendrons que sa solubilité qui est relativement élevée puisqu'à la température de 20°C, sa forme déshydratée est soluble dans l'eau à raison de 90 g par litre. En revanche, et malheureusement pour le tractus urinaire humain, son sel de calcium, qui peut cristalliser avec une ou deux molécules d'eau, est infiniment moins soluble : seulement sept milligrammes par litre d'eau à la même température.

L'acide oxalique est un corps toxique. Autant qu'on puisse l'estimer en fonction des empoisonnements accidentels, des doses variant de 2 g à 30 g sont responsables d'intoxications aiguës, variant largement suivant les conditions dans lesquelles le sel est absorbé. A l'heure actuelle le nombre des intoxications par l'acide oxalique a subi une forte diminution sans doute du fait d'une moindre utilisation de ce « sel d'oseille » dans les articles de ménage.

Et cependant, l'acide oxalique, sous forme de sels est extrêmement répandu dans le monde végétal et animal. Chez l'homme, on en trouve dans tout l'organisme, en particulier dans les milieux les plus accessibles où on pourra l'étudier : le sang, les urines et les selles.

Voici les valeurs, chez l'individu normal, trouvées au Laboratoire de Biochimie Médicale de l'Institut d'Hydrologie et de Climatologie de la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, actuellement dirigé par le doyen J.-C. Legrand qui m'a remplacé à la tête de cet organisme [1, 2, 3, 4].

— *Dans le sang* (dosage colorimétrique), 150 à 200 µg/100 ml, sans différence marquée entre les enfants et les adultes.

— *Dans les urines* (dosage par chromatographie gazeuse), 15 à 32 mg par jour chez l'adulte avec une moyenne à 30 mg chez l'homme et 25 mg chez la femme. Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'élimination journalière d'acide oxalique est en règle inférieure à 5 mg et se situe au-dessous de 10 mg entre 5 et 15 ans.

— *Dans les selles*, le taux varie de 10 à 50 mg par jour.

Il faut noter que ces dernières valeurs peuvent être faussées par un processus de destruction bactérienne au niveau du gros intestin comme l'ont démontré Barber et Gallimore en 1940 [in 5].

\* Institut d'Hydrologie et de Climatologie, Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS.

L'origine de cet acide oxalique est double :

— *endogène*, c'est-à-dire qu'il va se former de l'acide oxalique au cours des processus métaboliques normaux ;

— *exogène*, c'est-à-dire qu'il sera apporté de l'extérieur par l'alimentation.

### ORIGINE ENDOGÈNE OU MÉTABOLIQUE

Les deux précurseurs dont la responsabilité est considérée à l'heure actuelle comme la plus engagée sont l'acide glyoxylique et l'acide glycolique.

L'acide glyoxylique (ou glyoxalique) se trouve à un carrefour métabolique extrêmement important auquel vont aboutir des acides aminés et des molécules dicarbonnées diverses.

Normalement, le glyoxylate n'intervient que pour une faible part dans la production d'oxalate. Il peut être repris et utilisé pour de nouvelles synthèses ou disparaître à l'état de  $\text{CO}_2$ , d'eau et de radical formyl.

En revanche, lorsque le glyoxylate atteint des valeurs anormalement élevées, la voie vers les oxalates peut prendre une particulière importance.

Un autre précurseur de l'acide glyoxylique, donc de l'acide oxalique, est l'acide glycolique dont nous aurons à reparler plus longuement par la suite. Kun et ses collaborateurs [in 5] ont montré en 1954 qu'il se trouve en équilibre avec l'acide glyoxylique par l'intermédiaire de deux enzymes : la glycolate oxydase qui oxyde l'acide glycolique en glyoxylique et la lactico déshydrogénase qui catalyse la réaction inverse.

Son élimination urinaire varie de 20 à 60 mg par jour.

Les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine seraient également des précurseurs des oxalates. De même il existerait un lien entre le métabolisme des purines et la formation des oxalates mais la filiation de ces observations n'a pas encore été expliquée de façon formelle.

En revanche, le rôle de certaines vitamines dans la biogénèse de l'acide oxalique est certain. Au cours de la carence en vitamines  $B_1$  et  $B_6$  on observe une augmentation du taux de l'acide oxalique.

### ACIDE OXALIQUE D'ORIGINE EXOGÈNE

L'acide oxalique d'origine exogène a une provenance alimentaire qui peut être directe ou indirecte.

#### Origine directe

L'acide oxalique ne semble pas être métabolisé dans l'organisme humain. En effet, il résulte des

travaux de Elder et Wyngarden, de Hodgkinson et Wilkinson [in 5] que 90 p. cent de l'oxalate marqué au  $\text{C}_{14}$  et injecté par voie intraveineuse peuvent être retrouvés dans les urines. L'anhydride carbonique éliminé par les poumons n'a pas de radio-activité.

De ce fait, l'acide oxalique provenant de l'alimentation a une part importante dans la proportion d'acide oxalique éliminée.

De par sa solubilité et la perméabilité des cellules de l'épithélium de l'intestin, l'acide oxalique est capable de passer facilement la barrière intestinale. Cependant, ce passage sera modulé par l'association dans la nourriture de sels minéraux susceptibles de modifier sa solubilité.

Par exemple, avec un régime suffisamment riche en calcium, celui-ci donne avec l'acide oxalique un sel insoluble, d'absorption bien moindre et d'élimination fécale plus forte.

Le tableau suivant donne un aperçu de la proportion d'oxalate (en mg pour 100 g) contenu dans quelques aliments [in 5] :

Rhubarbe	260 - 620	Cacao (poudre)	623
Epinard	356 - 780	Café soluble	57 - 230
Tomate	5,3	Thé	4,6 - 17
Chocolat	56 - 123	Beaujolais	3,1

Il serait très certainement important de connaître parallèlement pour les aliments qui sont les plus riches en oxalate, leur concentration en calcium et en magnésium.

Par exemple, dans les épinards on aura en millimoles par kilogramme de légumes frais :

- acide oxalique : 86,6 ;
- calcium : 27,7 ;
- magnésium : 31,6 ;

et on ne peut espérer qu'une insolubilisation partielle de l'oxalate, alors que dans la laitue nous avons par kilogramme de légume frais : 0,16 mmol d'acide oxalique pour 6,5 de calcium et 4,1 de magnésium. C'est-à-dire par rapport à l'acide oxalique un gros excès de calcium et de magnésium.

Ces notions bien qu'importantes ne sont pas primordiales dans la diététique occidentale, sauf, évidemment, en des circonstances relevant de la pathologie, les régimes se trouvant généralement suffisamment équilibrés.

Dans les pays orientaux, en revanche, il est fait une consommation de légumes dont la richesse en oxalate peut aller jusqu'à provoquer une carence en calcium.

En Inde, par exemple, une étude de Singh et coll. [in 5] (1972), a montré que le rapport molaire entre le calcium alimentaire et l'acide oxalique pouvait varier suivant la saison de 9,7 à 0,62. Ce dernier chiffre correspondant à la saison où la production de légumes du type épinard, amarante, pourpier, etc. est la plus élevée.

### Origine exogène indirecte

Parmi les responsables, l'acide ascorbique ou vitamine C se place au premier rang. Ses principaux produits d'excrétion sont l'acide déhydroascorbique et l'acide oxalique.

L'administration d'acide ascorbique contenant des atomes de carbone marqués ne permet de retrouver que 5 p. cent de ces carbones dans le CO<sub>2</sub> respiratoire. Cette faible proportion témoigne d'un catabolisme très incomplet, inattendu pour une substance carbonée de structure relativement simple.

Baker et coll. [6] et Atkins et coll. [7] estiment qu'un tiers, à la moitié de l'acide oxalique urinaire dériverait de l'acide ascorbique absorbé, celui-ci étant éliminé sous cette forme dans la proportion de 17 à 40 p. cent de la quantité ingérée.

Il s'agirait de l'étape terminale d'une oxydation enzymatique pouvant être schématisée par une rupture entre les carbones 2 et 3.

### PATHOLOGIE

Les manifestations pathologiques liées à l'acide oxalique s'expriment généralement (il y a comme nous le verrons des exceptions), par une augmentation de l'oxalurie et de l'oxalémie ou seulement d'un de ces deux facteurs.

Hodgkinson [in 5] rattache l'origine de cette manifestation à quatre possibilités :

- ingestion excessive d'acide oxalique et de ses précurseurs ;
- accroissement de l'absorption intestinale d'oxalate ;
- accroissement de la synthèse endogène de l'oxalate ;
- rétention de l'oxalate due à une insuffisance rénale.

Ce dernier chapitre dont le point de départ se situe au niveau de la lésion rénale primitive ne sera pas développé. On peut facilement concevoir que l'hyperoxalémie, qui s'accompagne très souvent d'une hyperazotémie, comme l'a montré Zarembski [in 5], est due à une rétention dont l'oligurie est responsable.

Dans le premier groupe de cette nomenclature nous trouverons bien entendu les intoxications involontaires ou suicidaires d'acide oxalique et l'absorption excessive d'aliments riches en acide oxalique.

Mais il convient d'y ajouter les substances qui seront métabolisées en acide oxalique. La plus classique est l'éthylène glycol. Il est utilisé dans l'industrie automobile comme antigel et on a signalé des intoxications mortelles chez des individus l'ayant absorbé soit par erreur, soit comme succédané de boisson alcoolisée.

Expérimentalement, il sert à produire l'oxalose chez l'animal, le rat en particulier. Au cours de son

métabolisme sa molécule subit une série d'oxydation qui la transforme en aldéhyde glycolique, acide glycolique, acide glyoxylique pour aboutir à l'acide oxalique.

Le premier stade de l'oxydation qui mène à l'aldéhyde glycolique est, d'après Wartburg [in 5], catalysée par l'alcool-déshydrogénase hépatique humaine. De ce fait, on a pu proposer l'éthanol comme contrepoison de cette intoxication. Il viendrait se substituer dans la chaîne d'oxydation à l'éthylène glycol qui serait éliminé en nature.

Un deuxième composé générateur d'acide oxalique mérite d'être mentionné : il s'agit du méthoxyflurane ou méthoflurane qui a été breveté sous des noms divers : Analgizer, Penthrane, Méthofanne.

C'est un anesthésique de valeur, non irritant, non explosif et provoquant une bonne relaxation musculaire. Chimiquement, c'est le dichloro-difluoro-méthoxyéthane. Il a été mis sur le marché en 1959 et très largement utilisé en Amérique du Nord puisqu'on estime que depuis cette date jusqu'en 1971, 12 à 15 millions de patients ont été anesthésiés avec ce produit.

Cinq ans après sa mise sur le marché, l'attention a été attirée sur un rapport possible entre l'anesthésie au méthoxyfluorane et l'apparition de lésions rénales avec hyperazotémie et oxalose chez les sujets qui l'avaient subie.

L'expérience a montré que cette pathologie pouvait être rapportée aux deux métabolites du méthoxyflurane : l'acide fluorhydrique et l'acide oxalique. Cette toxicité peut être accrue par certains médicaments comme la tétracycline et le phénobarbital.

C'est également dans ce groupe que pourrait se placer l'acide ascorbique dont le métabolisme, comme nous l'avons déjà vu, est en partie, générateur d'acide oxalique. Mais, en fait, ce n'est que très exceptionnellement qu'il a pu être rendu responsable d'oxalose à un niveau pathologique.

Un autre aspect important des circonstances susceptibles de déterminer des hyperoxalémies et des hyperoxaluries va nous arrêter un instant.

Il est à l'heure actuelle bien reconnu que maintes affections intestinales favorisent l'hyperoxalurie. Deren et Gelzayd [in 5] estiment que quatre à sept pour cent de porteurs de lésions inflammatoires de l'iléon terminal présentent une lithiasie oxalique. Le rôle de l'oxydation de la glycine libérée des sels biliaires et oxydée par la suite, est maintenant discuté. Il semble à l'heure actuelle plus probable qu'il s'agit d'un accroissement de l'absorption de l'oxalate alimentaire.

En effet, Chadwick a montré que si chez des individus bien portants, on ne retrouvait qu'environ 7 p. cent seulement d'oxalate ingéré marqué au <sup>14</sup>C, il en était retrouvé 31 p. cent chez les patients opérés.

D'autre part, chez ceux-ci, un régime pauvre en oxalate détermine un abaissement de la concentration urinaire en oxalate.

De même l'administration de cholestyramine qui forme un complexe insoluble avec l'acide oxalique aboutit au même résultat. Il faut savoir également qu'au cours de la stéathorrée, l'absorption au niveau intestinal de l'acide oxalique a été observée. Anderson avec Jagenburg et Ernest [in 5] l'expliquent par la formation de liaison entre les acides gras et les ions calcium.

De l'acide oxalique soluble se trouverait ainsi libéré dans la circulation. Il faut ajouter que cette interprétation n'a rien de définitif puisque Ernest a également montré que le même phénomène pouvait s'observer chez des opérés sans stéathorrée.

Quoi qu'il en soit il est certain qu'une intervention au niveau de l'iléon accroît la perméabilité du côlon aux oxalates, soit du fait d'une augmentation de concentration locale des sels biliaires, soit du fait d'un excès d'acides gras qui accaparent le calcium.

Nos chiffres personnels donnent chez de tels malades une oxalurie de 50 à 70 mg par 24 heures, donc très au-dessus de la moyenne normale.

Après cet aperçu sur les origines que l'on pourrait appeler extérieures des hyperoxaluries et hyperoxalémies, nous allons envisager une pathologie plus spécifique que l'on peut considérer comme correspondant à ce qu'on appelait autrefois : « Diathèse oxalique ».

Deux chapitres très distincts sont à considérer :

- l'hyperoxalurie primaire appelée aussi oxalose ;
- la lithiase évolutive ou idiopathique.

### HYPEROXALURIE PRIMAIRE

Cette maladie se manifeste très tôt : 12 p. cent avant un an et 65 p. cent avant cinq ans. Mais nous avons eu l'occasion d'observer des oxaloses chez des adultes, en particulier chez des femmes où elles auraient été déclenchées par des grossesses (Service du Pr Legrain).

Le dépistage précoce qui dans les cas que nous avons eu à étudier se plaçait le plus généralement entre 3 et 10 ans montre trois points capitaux :

- des calculs rénaux détectés par radiographie ;
- une oxalurie dépassant 50 mg par 24 heures ;
- une oxalémie qui, au début, avant la nécrose rénale, est faiblement augmentée et se situe vers 300 µg pour 100 ml.

En l'absence de tout traitement, la néphrocalcinose s'aggrave et lorsque l'insuffisance rénale terminale s'installe, nous avons pu trouver des oxalémies atteignant 3 000 µg/100 ml.

L'organisme est sursaturé d'acide oxalique. Il se dépose dans les articulations, la peau, les yeux, les

muscles et en particulier dans le muscle cardiaque. Le seul traitement est alors la dialyse intermittente, en général sept heures, trois fois par semaine. Nous suivons actuellement une vingtaine d'oxalosiques en dialyse. Les chiffres moyens de l'oxalémie que nous avons pu observer varient de 2 000 à 1 500 µg/100 ml, avant dialyse, pour descendre aux environs de 1 000 à 500 µg après dialyse.

Il est à remarquer que le pouvoir de dialysance est rarement supérieur à 50 p. cent. Apparemment, la dialyse intermittente en circuit ouvert nous a paru d'après les chiffres de notre laboratoire, plus efficace que celle en circuit fermé.

Les greffes rénales ont donné des résultats très décevants. Le trouble métabolique n'étant pas supprimé, le nouveau rein se retrouve très vite « bourré » de calculs.

La pathogénie de cette terrible maladie a été discutée jusqu'à ce que les travaux de Crawhall et coll. [in 5] en 1959 montrent qu'elle se rattachait à une erreur innée du métabolisme se situant au niveau de l'acide glyoxylique dont le métabolisme normal est perturbé. Ces faits furent confirmés en 1963 par F. Rabkin et ses collaborateurs [in 5] qui montrèrent qu'en faisant absorber du glyoxylate marqué au <sup>14</sup>C, la part qui revenait à ce dernier dans les molécules d'acide oxalique éliminé, était plus importante que normalement.

La même remarque s'appliquait à l'acide glycolique urinaire dont le taux était également supérieur à celui des témoins.

D'autres recherches, en particulier celles de Williams et Smith [in 8] montrèrent l'existence d'une autre forme d'oxalose primaire dans laquelle, cette fois, l'acide glycolique urinaire était normal, mais l'acide L-glycérique considérablement augmenté.

Ces découvertes ont amené les auteurs à distinguer deux oxaluries primaires : l'hyperoxalurie du type I et l'hyperoxalurie du type II.

L'hyperoxalurie du type I, appelée aussi acidurie glycolique, représente la majeure partie des cas connus des oxaluries. Elle est heureusement rare. Dans la littérature on en signale une centaine de cas, mais je pense que ce chiffre est trop faible puisqu'en dix ans nous avons pu en dépister trente-sept qui ne font pas partie de la centaine décrite.

Son mécanisme a pu être démontré à la suite des travaux de Crawhall et Watts en 1962 et Koch en 1967 [in 5]. Il s'agit d'une maladie métabolique par manque d'une enzyme agissant essentiellement au niveau du métabolisme de l'acide glyoxylique.

Il s'agit de l'alpha-cétoglutarate-glyoxylate carboxylase dont le rôle est de combiner l'acide alpha-cétoglutarique avec l'acide glyoxylique pour donner l'acide alpha-hydroxy-adipique qui fournira deux molécules de CO<sub>2</sub> et des groupements acéto-acétyl-coenzyme A qui entrent dans le métabolisme général.

Ainsi s'explique l'accumulation d'acide glyoxylique et par voie de conséquence une surproduction d'acide oxalique et d'acide glycolique.

L'hyperoxalurie du type II est également une maladie métabolique dans laquelle est impliquée une enzyme. Mais celle-ci est différente de la précédente.

Du point de vue analytique, on observe toujours une oxalurie élevée, mais cette fois, la teneur des urines en acide glyoxylique est normale. En revanche, l'élimination d'acide L-glycérique est forte. Pratiquement indosable chez l'individu normal (environ 5 mg par 24 heures par dosage par dilution isotopique), elle peut passer, suivant les valeurs obtenues par William et Smith (1968) [in 5] sur quatre patients, à des doses de 225 à 638 mg par 24 heures.

L'enzyme en cause est l'acide D-glycérique déshydrogénase. L'explication la plus généralement avancée est la suivante : normalement, cette enzyme qui fait passer l'acide hydroxypyruvique à la forme acide D-glycérique métabolisable serait la même que la glyoxylate réductase.

Son déficit provoquerait à la fois l'accumulation d'acide L-glycérique non-métabolisable et de l'acide glyoxylique se transformant rapidement en acide oxalique.

Cependant, il faut signaler que Liao en 1972 [in 5] aurait apporté la preuve que l'hydroxypyruvate est converti en oxalate et que les valeurs normales ou abaissées du glycolate sont dues à un déficit en déshydrogénase D-glycérique qui est une enzyme agissant également comme glyoxylate-réductase.

Du point de vue étiologique la transmission génétique se fait avec certitude pour le type I et probablement pour le type II, suivant le mode autosomique récessif. On observe une prédominance masculine nette.

Le risque de diffusion de la maladie aux membres d'une même fratrie est certain et la consanguinité parentale l'accroît de façon importante, alors même qu'on ne peut observer aucun signe apparent de la maladie chez les parents.

#### LITHIASE IDIOPATHIQUE OU EVOLUTIVE

Nous abordons maintenant le dernier chapitre de cet exposé avec « le rôle de l'acide oxalique dans la lithiasis dite idiopathique ou évolutive ».

Nous laissons de côté, en n'y faisant que de très brèves allusions, le rôle du calcium et de l'acide urique qui sont développés d'autre part.

La très grande majorité des lithiasis oxaliques que l'on peut observer ne relève heureusement pas des oxaloses que nous avons décrites précédemment.

Les signes essentiels sont les coliques néphrétiques et les hématuries avec la perspective d'infections urinaires de gravité variable.

Le risque de lithiasis évolutive se situe entre un et trois p. cent des habitants dans les pays occidentaux. Il est plus grand chez l'homme que chez la femme et se place plus particulièrement entre 30 et 50 ans.

L'oxalate de calcium se retrouve statistiquement dans quatre-vingt-trois p. cent de calculs, soit à l'état pur, soit plus généralement associé à d'autres sels tels que le phosphate de calcium ou ammoniacomagnésien, les urates, ou même la cystine. Certains d'entre eux particulièrement typiques ont reçu le nom de muriformes, donné par Wollaston dès 1797.

Le mécanisme physiopathologique de leur formation est difficile à cerner et les hypothèses étiologiques très diverses. Parmi les causes déclenchantes, il faut prendre en considération les possibilités d'une hyperoxalurie d'origine endogène, mais aussi exogène, telle que nous l'avons déjà envisagée. Elle est associée à un trouble de l'équilibre de l'élimination du calcium, du magnésium et des urates.

En plus, très souvent, il faudra mettre en cause une diurèse insuffisante due à une restriction abusive de boisson. Celle-ci doit être répartie en quantité suffisante au cours de la journée et mes collaborateurs, en liaison avec le Service du Pr Legrain, ont pu constater que chez un adulte bien portant, suivant un régime normal, une diurèse inférieure à 800 ml par 24 heures élève l'oxalémie de façon significative puisqu'elle peut atteindre 350 µg/100 ml. Elle revient à un taux normal dès que la diurèse atteint 1 500 ml.

Bien entendu, l'élévation du pH urinaire, due par exemple à une infection, favorise, en les insolubilisant, la précipitation des calculs et on a fait jouer un rôle important à un certain nombre de substances reconnues comme des inhibiteurs des cristallisations. Tels sont les pyrophosphates, les citrates, le magnésium, les glycosaminoglycans dont les urines des sujets lithiasiques présentent souvent des déficiences.

L'origine des circonstances exactes à partir desquelles va se former le calcul d'oxalate est encore discutée. Il semble bien que dans la majorité des cas, la cristallisation se forme à partir d'un noyau protéique qui n'a probablement pas la spécificité que King en 1963 donnait à la substance à laquelle son nom a été donné.

Elliot, pour sa part, en 1973 [in 5], à la suite d'un travail portant sur 150 calculs urétéraux est arrivé à la conclusion que l'oxalate de calcium, dans sa forme monohydratée, jouait un rôle important dans le démarrage de la cristallisation des calculs qui se compléterait par un dépôt secondaire, d'oxalate de calcium dihydraté. Mais là encore il faut se garder d'une généralisation trop hâtive car l'expérience journalière montre la réalité de nombreux cas particuliers rendant difficile une explication systématique.

Quoi qu'il en soit, si le rôle du calcium dans la lithogénèse est maintenant assez bien connu, celui de la concentration urinaire en acide oxalique n'a pas toujours été interprété comme il le mériterait, très probablement du fait de la difficulté de son dosage resté très incertain jusqu'à ces dernières années.

Nous avons pu nous rendre compte qu'au cours de la lithiase évolutive, l'oxalémie diffère peu des valeurs normales. Elle n'augmente de façon significative que dans les insuffisances rénales. L'oxalurie est assez variable et les analyses doivent être renouvelées trois jours de suite.

Les résultats que nous avons obtenus nous ont amenés à conclure à la suite d'analyses répétées chez les mêmes sujets que, du point de vue de l'oxalurie, les lithiasiques pouvaient être classés en trois catégories [9].

Dans la première se situent des patients dont l'oxalurie est constamment anormale, supérieure à 40 mg et pouvant atteindre parfois 80 mg. Dans la deuxième, nous trouvons ceux dont l'élimination d'acide oxalique est très inconstante présentant l'aspect de dents de scie, mais avec une majorité de résultats se situant tout de même au-dessus de 30 mg.

Enfin, la troisième catégorie est composée de lithiasiques dont les taux d'acide oxalique urinaire sont constamment normaux.

Bien que le rôle du calcium dans la lithiase ne fasse pas partie de ce programme, il est tout de même important de citer un travail du Pr. Steg et du Dr J. Thomas, qui montre bien la part de chacun de ces facteurs de la cristallisation lithiasique [10, 11].

L'enquête de ces auteurs a porté sur 298 dossiers soigneusement sélectionnés où l'oxalurie avait été dosée trois fois, ainsi que la calciurie.

Les patients furent groupés en fonction de l'évolutivité de leur lithiase appréciée en fonction du nombre de crises, de la fréquence des expulsions calculeuses et des renseignements fournis par les radiographies du tractus urinaire.

Ces critères ont permis de séparer 200 lithiases évolutives : leur taux moyen d'oxalurie était de 41,5 mg par 24 heures et 98 lithiases non évolutives ayant un taux moyen d'oxalurie de 33,5 mg par 24 heures. Les calculs statistiques montrent une différence significative avec  $p < 0,001$ .

En revanche, l'élimination calciurique était assez constante dans les deux groupes avec une différence non significative, soit une moyenne de 305 mg par 24 heures dans le lot des lithiases évolutives et 301 mg par 24 heures dans celui des lithiases non évolutives.

Le rôle important joué par les modifications de l'oxalurie dans la génèse des calculs urinaires, par-

fois discuté, se trouve affirmé par ces travaux. Ils rejoignent les conceptions de l'école anglaise de Leeds, de Robertson en particulier et de Hesse qui donnent à la concentration urinaire le rôle principal dans la lithogénèse.

Toutefois, si au vu des résultats fournis par le laboratoire, il est permis d'apprécier le niveau du risque de cristallisation chez un lithiasique l'événement déclenchant ponctuel reste difficile à expliquer de façon satisfaisante.

Nous avons obtenu dernièrement quelques résultats, encore inédits, qui contribueront peut-être à fournir un début d'hypothèse pouvant apporter un point de départ intéressant pour l'avenir.

A l'équipe du laboratoire de Biochimie de l'Institut d'Hydrologie s'étaient joints le Professeur Y. Touitou et ses élèves. Ils apportaient une connaissance approfondie des méthodes de chronobiologie et c'est grâce au grand spécialiste des méthodes, le Professeur Reinberg que nous avons pu conclure [12].

Cette étude chronobiologique avait pour but d'examiner le comportement des cycles dans l'élimination de l'acide oxalique, de l'acide glycolique et du calcium des lithiasiques par rapport à des sujets normaux.

L'étude a porté sur sept hommes atteints de lithiase oxalique et sept hommes en bonne santé. La synchronisation du mode de vie des deux groupes a pu être obtenue de façon satisfaisante.

Les résultats très résumés ont été les suivants :

Un cycle circadien a pu être mis en évidence chez les sujets sains pour les trois variables qui nous intéressent. Il n'a pas été retrouvé chez les lithiasiques. Par contre, pour le calcium et l'acide oxalique, on a pu détecter chez ces derniers un cycle ultradien d'une période de 8 heures avec des pics se situant vers 2 heures, 10 heures et 18 heures.

Chez les sujets sains ce cycle n'existe pas, l'oxalurie diminue progressivement dans la journée de 18 heures à 6 heures et augmente progressivement de 6 heures à 18 heures.

Cette étude montre chez les lithiasiques une altération de la périodicité du métabolisme de l'acide oxalique et du calcium pour lequel on a pu faire les mêmes observations. Elle passe également pour ce dernier d'un rythme circadien de 24 heures à un rythme ultradien de 8 heures, se plaçant aux mêmes heures.

Le risque de précipitation d'oxalate de calcium est ainsi maximum à 10 heures, 18 heures et 2 heures.

En outre, la comparaison du rythme circannuel de nos sujets sains avec les résultats publiés par

Harrison chez les lithiasiques, montre pour ces derniers un pic d'excrétion significative en été que nous ne retrouvons pas chez le normal. Il semble donc que chez le lithiasique on puisse suggérer en plus que le risque de cristallisation est plus particulièrement élevé à la saison chaude.

Ainsi que je vous l'avais annoncé au début de cet exposé, les questions posées par le problème des lithiases n'ont pas encore toutes trouvé de bonne réponse. Il reste encore beaucoup à faire pour les cliniciens et les biologistes auxquels les hypothèses de travail ne manquent pas.

#### BIBLIOGRAPHIE

- Duburque M.Th., Melon J.M., Thomas J., Thomas E., Pierre R., Charransol G., Desgrez P. — *Ann. Biol. Clin.*, 1970, 28, 85-101.
- Charransol G., Desgrez P. — Utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour la détermination quantitative de l'acide oxalique. *Journ. of Chromatog.*, 1970, 48, 530-532.
- Charransol G., Desgrez P., Barthelemy Ch. — Rapid determination of urinary oxalic acid by gas-liquid chromatography without extraction. *J. Chromatogr.*, 1978, 145, 452-455.
- Desgrez P., David-Issartel R., Duburque M.Th., Charransol G. — État actuel du problème du dosage de l'acide oxalique dans le sang et les urines. In : *Séminaires d'Uro-néphrologie*, Paris, Masson, 1975.
- Hodgkinson A. — *Oxalic Acid in Biology and Medicine*. Londres, Academic Press Inc, 1977.
- Baker E.M., Sauberlich H.E., Wolfskill S.J., Wallace W.T., Dean E.E. — Tracer studies of Vitamin C utilization in men metabolism of D-glucurono-lactone-6-<sup>14</sup>C, D-glucuronic-6-<sup>14</sup>C acid and L-ascorbic-1-<sup>14</sup>C acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 109, 737-741.
- Atkins G.L., Dean B.M., Griffin W.J., Scowen E.F., Watts R.W.E. — Quantitative aspects of ascorbic acid metabolism in man. *J. Biol. Chem.*, 1964, 239, 2975-2980.
- Gajdos A. — *Hyperoxalurie primitive ou oxalose. Déficience en 2-cétoglutarate-glyoxalate carboligase ou en Acide-D-glycérique deshydrogénase*, 279. *Enzymopathies*, Fasc. IV, Paris, Masson, 1971.
- Thomas J., Thomas E., Charransol G., Barthelemy G., Legrand J.C., Desgrez P. — Rôle de l'acide oxalique dans la lithogénèse. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes*. Paris, Centenaire Wellcome, 1980.
- Steg A., Laudier J.F., Teyssier P. et coll. — Épidémiologie et étiologie de la lithiasse oxalique en France. In : *18<sup>e</sup> Congrès de la Santé*, tome 1, 163-178. Paris, Doin, 1979.
- Thomas J., Champagnac A., Thomas E., Laudier J. — Urinary oxalate and its relationship to calcium oxalate lithiasis. In : Alan Rose G., Robertson W.G., Watts R.W.E. In : *oxalate in human biochemistry and clinical pathology*, 186-190. Wellcome Foundation, 1979.
- Touitou Y., Touitou C., Charransol G., Reinberg A., Thomas J., Bogdan A., Barthelemy Ch., Desgrez P. — Circadian rhythmicity modifications in calcium oxalate renal stone formers. *Int. J. Chronobiol.* 1982 (sous presse).

## Informations

### CINQUANTENAIRE DELAGRANGE

A l'automne dernier, sous la présidence de M. Michel Jobert, Ministre d'Etat, les Laboratoires Delagrange ont célébré leur cinquantenaire.

Fondés par Jules et Jacques Delagrange, ils ont actuellement des responsabilités dans le monde entier, tout en restant un groupe strictement français et familial.

Ils se sont donné comme objectif la recherche fondamentale en chimie et en pharmacodynamie, recherche couronnée notamment par la découverte d'un groupe de benzamides, antagonistes des effets de la dopamine au niveau d'un grand nombre d'organes, en particulier du système nerveux central, des glandes endocrines et du tube digestif.

Successivement furent communiquées à l'Académie des Sciences, depuis 1964, la synthèse puis l'efficacité pharmacologique et clinique du métoclopramide (Priméperan en France, Reglan aux U.S.A.), modificateur du comportement digestif; du sulpiride (Dogmatil), neuroleptique bien toléré; du tiapride (Tiapridal), régulateur neurotropique; du sultopride (Barnetil), psychotrope majeur; du bromopride (Mépramide), eukinétique digestif; du véralipride (Agréal), médicament non hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause; de l'alizapride (Pliti-

can), anti-émétique spécifique. De nouvelles molécules originales feront prochainement l'objet de publication en France et à l'étranger.

L'ingénierie Delagrange a réalisé des laboratoires ultra-modernes en Europe et en Amérique. Les synthèses chimiques réalisées par Calaire (ex-de Laire Chimie, à Calais) s'exportent vers une centaine de pays.

Delagrange contrôle à 100 % ses filiales en Belgique, en Espagne, en Allemagne (Schurholz), au Portugal (Infar Andrade) et à 50 % au Japon (Fujisawa-Delagrange) et il dispose de licenciés dans 140 pays, y compris les U.S.A., l'Angleterre, le Brésil, etc.

Les Laboratoires de Recherche (Longjumeau) et de Développement (Arpajon) couvrent toutes les branches de l'investigation pharmaceutique. Leurs chercheurs ont été honorés par leur élection à l'Académie Nationale de Pharmacie, à la Société de Biologie, à la Société de Thérapeutique, et par des prix de l'Académie Nationale de Médecine et le prix Galien 1976. Ils travaillent en étroite collaboration avec les Universités et le Corps Médical, aussi bien hospitalier que praticien, en France, en Europe et aux Etats-Unis.

A.S.D.

# Acide oxalique et thermalisme

J. THOMAS, G. MAISTRE-CHARRANSOL,

C. BARTHELEMY, E. THOMAS

P. DESGREZ, J.-C. LEGRAND \*

(Paris)

Le rôle de l'acide oxalique nous paraît extrêmement important dans la lithogénèse, pour les raisons suivantes : l'oxalate de calcium est présent dans l'immense majorité des calculs [8] et dans un très grand nombre de cas il représente la seule substance cristalline ou la plus importante. L'hyperoxalurie d'autre part, nous paraît être un des facteurs dominants dans la cristallisation des lithiases oxalocalciques et en tout cas dans les formes évolutives des lithiases oxaliques [11, 12].

Il nous a paru opportun d'insister sur l'intérêt des cures thermales dans la lithiase oxalique et plus spécialement dans les cas avec hyperoxalurie.

## PLACE DU THERMALISME DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DE LA LITHIASE OXALIQUE

Il convient d'abord de faire un rappel de terminologie. Quand on a en mains un calcul typique, petit calcul hérisse, rejeté après une crise de coliques néphrétiques, ou calcul muriforme que le chirurgien a extrait du bassinet, on porte sans arrière-pensée l'étiquette de calcul oxalique. Mais

si on se réfère à la littérature récente, on relève surtout les termes de lithiase calcique (ou l'on inclut aussi bien les gros calculs coralliformes constitués en fait essentiellement de phosphates amonio-magnésiens), de lithiase phosphocalcique, terme particulièrement erroné puisque certains calculs ne contiennent absolument pas de phosphates, de lithiase oxalo-phospho-calcique qui est valable dans la mesure où les anions de cristallisation sont représentés à la fois par l'acide oxalique et l'acide phosphorique. Aucune dénomination n'est en fait totalement satisfaisante, mais il est bon d'insister sur la notion largement admise à l'heure actuelle que 60 à 70 p. cent des calculs dits calciques, sont constitués ou d'oxalate seul (c'est le cas presque systématiquement pour les calculs d'oxalate monohydrate, ou wewellite), ou d'un mélange d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium, ce dernier retrouvé surtout si les calculs sont de grande taille (il s'agit d'apatite, d'hydroxyapatite, et dans certains cas de carbonapatite). Le traitement médical actuel est souvent orienté par les perturbations biologiques urinaires que le bilans peuvent mettre en évidence, hypercalciurie, hyperoxalurie, hyperphosphaturie et hyperuricurie, ces deux derniers facteurs étant à nos yeux sous la seule dépendance d'écart de régime alimentaire avec apport protidique exagéré qui se traduit très facilement par une augmentation parallèle du taux d'élimination de l'urée urinaire.

\* Institut National d'Hydrologie, Laboratoire de Biochimie (Directeur Pr J.C. Legrand), Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS.

Les traitements médicaux qui sont à notre disposition actuellement sont les suivants :

— *les diurétiques hypocalciuriques*, réduisant la calciurie en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium ;

— *le phosphore minéral*, qui bloque une partie du calcium dans l'intestin, augmente la fixation calcique osseuse et provoque une élévation de l'élimination des pyrophosphates, substances à très fort pouvoir anticristallisant vis-à-vis de l'oxalate de calcium ;

— *l'acide phytique*, qui chélate le calcium intestinal ;

— *le succinimide*, qui joue sur le métabolisme de l'acide oxalique et réduit l'oxalurie de manière variable selon les cas et selon la posologie, et qui agit comme substance anticristallisante par ses dérivés métaboliques, notamment par l'oxaloacétate dont l'action est voisine de celle des pyrophosphates ;

— *le magnésium*, qui forme avec l'ion oxalate un oxalate de magnésium soluble ;

— *la vitamine B 6*, plus particulièrement intéressante dans le traitement de la maladie oxalosique ;

— *les frénateurs de la synthèse de l'acide urique*, allopurinol et thiopurinol.

Tous ces traitements ont leur intérêt. Ils sont utilisés en fonction de l'importance des troubles biologiques observés, de la gravité plus ou moins marquée de la maladie lithiasique, de la tolérance médicamenteuse, de leur efficacité qui doit être appréciée pour chaque cas par le clinicien.

Les progrès de la thérapeutique médicale n'ont pas en fait diminué l'intérêt des cures thermales vis-à-vis de la lithiase oxalique. Souvent même les deux thérapeutiques, pharmaceutique et thermale, se complètent mutuellement. Toutes deux, associées, donnent les meilleurs résultats et la crénothérapie permet de mieux moduler le traitement médical, souvent de réduire la consommation pharmaceutique, par diminution de la posologie ou en rendant possible des fenêtres thérapeutiques, ce qui est intéressant chez ces malades chroniques, atteints d'affection au long cours, à besoins pharmaceutiques prolongés. Dans bon nombre de cas, la cure thermale et la bonne orientation hygiéno-diététique peuvent être suffisants pour empêcher les récidives.

## CURES THERMALES ET OXALURIE

### Oxalurie dans la lithiase oxalique

Le comportement de l'oxalurie dans la lithiase oxalique est encore assez mal connu, et cela surtout du fait des difficultés mêmes du dosage, problème qui a fait l'objet de mises au point du Pr Desgrez [1, 4].

Notre expérience dans ce domaine résulte de bilans systématiques qui ont pu être réalisés par la technique de dosage par chromatographie gazeuse [5]. Nous avons pu réaliser par cette méthode plus de 50 000 dosages d'acide oxalique urinaire.

Nous rappellerons seulement que l'oxalurie des lithiasiques peut être, soit normale, se situant autour de 30 mg par 24 heures (environ 25 mg chez la femme), soit augmentée. L'hyperoxalurie se présente sous deux modalités, soit qu'il s'agisse d'une hyperoxalurie permanente, toutes les valeurs se trouvant au-dessus de 40 mg en règle entre 40 et 55 et 60 mg par 24 heures, soit qu'il s'agisse d'une hyperoxalurie intermittente, avec des taux normaux alternant avec des taux forts, la valeur moyenne de plusieurs dosages se situant là aussi au-dessus de 40 mg.

Dans des études récentes [11, 12] nous avons insisté sur la corrélation qui existe entre le taux de l'oxalurie et l'évolutivité de la lithiase oxalique, faisant à ce sujet les mêmes constatations que Robertson W.G. et coll. [9], et nous avons pu relever aussi que la plupart des lithiasées oxaliques évolutives ou du moins en période évolutive, étaient caractérisées biologiquement par une valeur moyenne de l'oxalurie supérieure à 38 mg. Pour notre compte personnel, le rôle de l'acide oxalique est souvent très important. Sans doute n'explique-t-il pas toute la lithogénèse et il est vrai que certaines lithiasées évolutives ont des oxaluries normales, mais dans nombre de cas l'hyperoxalurie est à nos yeux le facteur étiologique dominant.

### Influence de la cure thermale sur l'oxalurie

Nous ne ferons que rappeler certains travaux antérieurs effectués notamment à partir d'urines de lithiasiques suivis en cure à Vittel [2, 3].

Les effets de la cure sont d'ailleurs complexes, car il se produit deux réactions opposées. Ils doivent être interprétés en tenant compte des volumes urinaires. En effet, dans une première publication [2] nous avons montré qu'avec une diurèse égale ou supérieure à 3 l-3,5 l par 24 heures, l'élimination globale de l'acide oxalique augmentait, ce qui est en fait le lot de presque toutes les substances éliminées par le rein, urée, acide urique, calcium, etc. L'augmentation du volume urinaire dans ces cas est telle, que la concentration par litre n'est pas augmentée et au contraire fortement diminuée.

Mais en fait la cure thermale intervient le plus souvent en réduisant l'oxalurie [3]. Nous avons pu étudier pour un certain nombre de sujets l'oxalurie avant la cure, pendant la cure, et après la cure. Or l'oxalurie diminue pendant la cure, souvent rapidement, dès les premiers jours, réduction qui se poursuit pendant la durée de la cure, et surtout nous avons pu constater que pour nombre de lithiasiques, l'oxalurie restait plus basse qu'avant la cure,

et ceci pendant des mois, voire jusqu'à une nouvelle cure.

L'explication de ces faits n'est pas simple. On peut évoquer le rôle du magnésium de l'eau minérale, mais le magnésium a plutôt un rôle anticristallisant qu'un effet direct sur l'oxalurie. Il nous paraît quant à nous plus logique d'évoquer la teneur même en calcium des eaux sulfatées calciques, type Vittel Grande Source (198 mg de  $\text{Ca}^{++}$  par litre). On sait qu'une partie de la lithiase oxalique urinaire est d'origine digestive. On sait aussi que dans l'intestin l'ion oxalate, s'il se trouve en présence de calcium, donne de l'oxalate de calcium insoluble non absorbé par la muqueuse digestive. De là l'hypothèse d'une inhibition de l'absorption de l'oxalate de calcium par les eaux minérales bues de manière étalée sur toute la journée pendant toute la durée de la cure. De même qu'on sait qu'une réduction exagérée des sels calciques augmente l'oxalurie [7], de même un apport calcique judicieux et étalé sur 24 heures pourrait contribuer à réduire l'oxalurie. Nous nous proposons de rapporter à ce sujet les premiers résultats d'une enquête sur le comportement de l'oxalurie en fonction d'une charge orale calcique.

#### Enquête sur le comportement de l'oxalurie après charge calcique. Premiers résultats

Nous nous sommes proposés de rechercher l'influence d'une charge calcique sur l'élimination urinaire de l'acide oxalique chez des sujets en milieu urologique, atteints de lithiase oxalique, à distance de l'intervention chirurgicale, avant elle ou après elle.

Notre protocole est le suivant. Le sujet lithiasique à jeun depuis la veille, est laissé à jeun jusqu'à midi.

— à 8 heures, il vide sa vessie à fond, sans recueillir ses urines, et boit 150 ml d'eau distillée. A 10 heures, il vide sa vessie en totalité et recueille ses urines, flacon n° 1 ;

— il boit aussitôt 150 ml d'eau distillée dans laquelle on a ajouté le contenu de quatre ampoules de gluconate de calcium à 10 p. cent, soit 352 mg de calcium ;

— à 12 heures, il recueille à nouveau ses urines, flacon n° 2.

L'acide oxalique est dosé par chromatographie gazeuse sur les deux échantillons. On a ainsi l'élimination oxalique urinaire chez un sujet à jeun, deux heures avant la charge orale calcique et dans les deux heures qui succèdent à cette charge.

Nous ne pouvons faire état que d'un nombre très limité de résultats, qui se résument de la façon suivante :

— lorsque l'élimination d'acide oxalique est normale chez un sujet à jeun, de 8 heures à 10 heures (de l'ordre de 2 à 3 mg ce qui théoriquement cor-

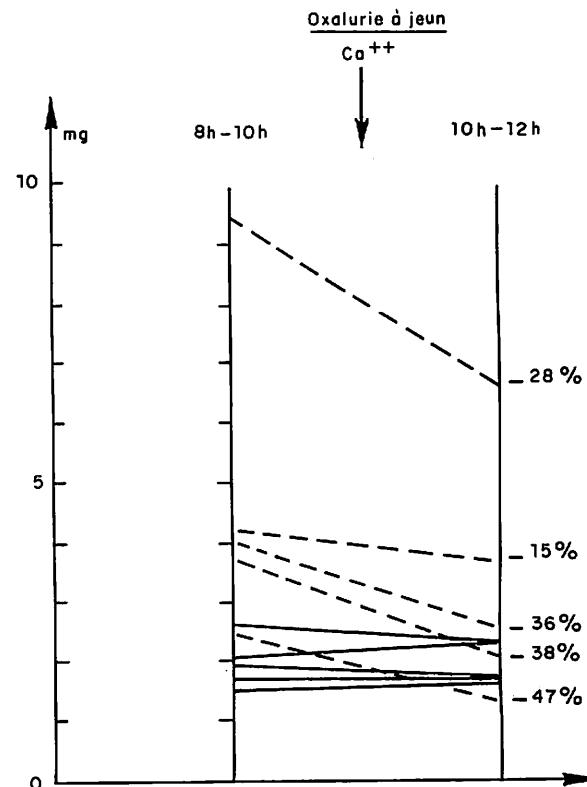


Fig. 1. — Charge orale calcique (4 ampoules de gluconate = 352 mg).

respond à une oxalurie de 24 heures de  $2 \times 12 = 24$  mg/24 heures, à  $3 \times 12 = 36$  mg/24 heures), l'élimination d'acide oxalique ne change pas de manière significative ;

— dans quatre cas où l'oxalurie de 8 heures à 10 heures était supérieure à 3 mg, après la charge calcique, l'oxalurie a baissé : de 9,46 mg à 6,77 mg (— 28,4 p. cent), de 4,2 mg à 3,57 mg (— 15 p. cent), de 4 mg à 2,55 mg (— 36,25 p. cent), de 3,62 mg à 2,24 mg (— 38,1 p. cent) (fig. 1).

Il nous paraît encore trop tôt pour tirer des conclusions définitives et des explorations supplémentaires s'imposent. Mais d'ores et déjà, on peut dire que la charge calcique tend à réduire les fortes hyperoxaluries, ce qui va bien avec notre hypothèse sur le rôle de l'apport calcique des eaux minérales. D'autre part, ces constatations laisseraient à penser que, même chez un sujet à jeun, il y aurait de l'acide oxalique à l'intérieur de la lumière intestinale, et cela évoque alors la notion, d'une part d'une synthèse exagérée chez le sujet qui reste hyperoxalique à jeun, et d'autre part, d'une excréption digestive de l'acide oxalique. On rejoint là certaines observations récentes de Hagmaier et coll. [6] utilisant de l'oxalate marqué, administré per os avec macro-autoradiographies à intervalles espacés et montrant une réapparition de l'activité isotopique à la 24<sup>e</sup> heure, au niveau de la paroi gastrique.

## ENQUÊTE PROSPECTIVE SUR L'INFLUENCE DE LA CURE DE VITTEL SUR L'EVOLUTION DE LA LITHIASE OXALIQUE

Dans un travail antérieur J. Sérame et coll. [10] avaient étudié l'influence de la cure de Vittel sur la fréquence des crises de coliques néphrétiques. Il s'agissait d'une enquête prospective qui avait confirmé les résultats déjà rapportés par bien d'autres auteurs.

L'enquête, dont nous rapportons ici les résultats, est elle aussi une enquête prospective, avec un protocole différent.

Nous nous sommes adressés à des sujets ayant été ou hospitalisés ou vus en consultation dans deux Services Urologiques de Paris, Hôpital Cochin (Pr A. Steg) et Hôpital Saint-Antoine (Pr Agrégé G. Arvis). Dans tous les cas il s'agissait de sujets atteints de lithiasis oxalique, l'analyse des calculs recueillis ayant montré qu'ils étaient constitués d'oxalate de calcium pur ou essentiellement d'oxalate de calcium avec un peu de phosphate de calcium. Pour tous ces sujets, l'oxalurie de 24 heures fut dosée trois fois, et n'ont été retenus que ceux dont la valeur moyenne de ces trois dosages était égale ou supérieure à 38 mg, avec au moins un résultat qui atteignait ou dépassait 50 mg. Il s'agissait toujours de cas de lithiasis oxalique importante, avec de nombreux calculs ou des calculs de grosse taille. C'étaient donc des cas de lithiasis évolutive.

L'orientation thérapeutique a été envisagée selon une double répartition par tirage au sort, un sujet sur deux étant envoyé en cure thermale. Un certain nombre de sujets lithiasiques retenus initialement dans cette étude, ont été éliminés, parce que la cure avait été refusée, parce qu'une seule cure avait été acceptée et pas d'autres ou parce que certains sujets ont été perdus de vue, dans l'un et l'autre lot.

Au total, nous avons retenu 150 lithiasiques groupés en deux lots de 75, selon qu'ils ont ou non effectué des cures thermales. La surveillance a porté sur un délai de 2 ans (avec deux cures consécutives pour le lot des sujets envoyés en cure) à 5 ans (avec un nombre de 3 à 4 cures pour le lot des curistes). La répartition de ces deux lots par binomes (l'un en cure et pas l'autre) est telle que dans le premier lot il y a 52 hommes et 23 femmes et dans le deuxième lot, 52 hommes et 23 femmes.

Par ailleurs la gravité même de la lithiasis, nous a contraint pour certains sujets à prescrire un traitement médical avec un ou plusieurs des produits énumérés précédemment. Ceux envoyés en cure recevaient au moment du tirage au sort le même traitement que leur binôme. Ainsi 38 sujets sur 75, dans chaque lot ont eu un traitement médical.

Ces sujets ont été suivis par des contrôles radiographiques, avec des clichés sans préparation de

TABLEAU I. — *Etude prospective sur l'influence des cures thermales vis-à-vis de la lithiasis oxalique évolutive avec hyperoxalurie (surveillance de 2 à 5 ans). Résultats selon l'existence ou non de calculs au début de la surveillance médicale.*

	Pas de cure	Cures à Vittel
Plus de calculs au début de la prise sous surveillance	Rechutes 13/41	Rechutes 6/41 $0,01 < p < 0,001$
Calculs connus au début de la prise sous surveillance	Rechutes ou aggravation 14/34	Rechutes ou aggravation 8/34 n.s

l'arbre urinaire renouvelés au moins deux fois par an. Dans ces conditions, nous avons décidé de ne prendre comme seuls critères d'appréciation des effets de la cure thermale, que les cas de récidives, c'est-à-dire d'apparition de nouveaux calculs, ou les cas d'aggravation de calculs déjà connus.

Ces résultats sont donc appréciés d'une part chez des sujets n'étant pas porteurs de calculs (41 sur 75 cas dans chaque lot) au moment où on commençait à les prendre sous surveillance médicale, d'autre part chez des sujets porteurs de calculs (34 sur 75 dans chaque lot). Dans le premier cas, c'est-à-dire chez les sujets non porteurs de calculs, l'évolution est jugée par les rechutes, c'est-à-dire l'expulsion de calcul ou l'apparition sur les clichés successifs de calcul alors qu'il n'y en avait pas précédemment. Dans le second cas, chez les porteurs de calculs, l'appréciation se juge par l'augmentation ou non des calculs existants, et l'apparition ou non d'autres calculs. Les résultats sont rapportés dans le tableau I.

On fait ainsi les constatations suivantes :

Dans le groupe des sujets non porteurs de calculs au début de la prise en charge médicale, il y a 16 rechutes pour 41 lithiasiques non envoyés en cure et 6 rechutes pour 41 lithiasiques envoyés en cure (différence significative,  $p$  entre 0,01 et 0,001). Par contre, dans le groupe des sujets porteurs de calculs au moment de la prise en surveillance médicale, si apparemment le nombre de récidives (apparition d'autres calculs) ou d'aggravations (calculs augmentant de taille sur les clichés successifs) est plus petit, 8/34, chez les sujets envoyés en cure que chez les sujets n'y allant pas, 13/34, la différence n'est pas significative. Un lot plus important nous aurait peut-être apporté la preuve statistique d'une différence. Mais on doit avouer qu'il est en règle très difficile de stopper l'évolution de calculs déjà existants.

En tout cas, il ressort de cette enquête, qui a cherché à répondre le plus possible aux exigences statistiques, que la fréquence des rechutes de lithiasis oxalique est diminuée par les cures de Vittel.

## CONCLUSIONS

L'oxalurie pendant la cure de Vittel tend à diminuer, souvent rapidement, et nous avons constaté que cette réduction peut se prolonger après la cure.

La réduction de l'oxalurie semble bien s'expliquer, au moins en partie, par l'apport étagé et étalé de calcium qui s'oppose à la réabsorption de l'acide oxalique contenu dans l'intestin et qui n'est peut-être pas seulement d'origine digestive. En tout cas,

les premiers résultats d'une épreuve de charge calcique tendent à montrer que celle-ci diminue l'oxalurie dans la mesure où elle est anormalement élevée.

Une étude prospective respectant le plus possible les consignes de la statistique, montre une réduction indiscutable des rechutes chez les sujets atteints de lithiasse oxalique évolutive avec hyperoxalurie et allant en cure à Vittel.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Desgrez P. — Acide oxalique en biologie humaine. *Presse Therm. Clém.* 1983, 120.
2. Desgrez P., Thomas J., Thomas E., Duburque M.Th., Melon J.M. — Étude de l'effet de la cure de diurèse sur l'oxalurie chez les sujets atteints de lithiasse oxalique. *Ann. Pharm. F.* 1971, 29, 33-38.
3. Desgrez P., Thomas J., Thomas E., Melon J.M. — L'élimination urinaire de l'acide oxalique chez les lithiasiques, avant, pendant et après la cure de Vittel. In : *Entretiens de Bichat*, 1973, *Thérapeutique*, 205-206. Paris, Expansion Scientifique Francaise, 1973.
4. Desgrez P., David-Issartel R., Duburque M.Th., Charransol G. — Etat actuel du problème du dosage de l'acide oxalique dans le sang et les urines. In : *Séminaire d'Uro-Néphrologie* (R. Kuss et M. Legrain), 125-135. Paris, Masson, 1975.
5. Duburque M.Th., Melon J.M., Thomas J., Thomas E., Pierre R., Charransol G., Desgrez P. — Dosage et identification de l'acide oxalique dans les milieux biologiques. *Ann. Biol. Clin.* 1970, 28, 95-102.
6. Hagmaier V., Bannwart W., Remagen G., Rutishauser G. — Anatomical distribution of exogenous <sup>14</sup>C-oxalate in the rat by macro-auto-radiography. *Eur. Urol.* 1980, 6, 172-174.
7. Nordin B.E.C., Hodgkinson A., Peacock M., Robertson W.G. — The medical treatment of renal disease. In : *10<sup>e</sup> Congrès International de Thérapeutique*, 190-204. Paris, Doin, 1969.
8. Revellaud R.J., Daudon M., Protat M.F. — Épidémiologie des lithiases. Essai de classification morpho-constitutionnelle. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes*, 28 novembre 1980, 1-30. Paris, Wellcome, 1980.
9. Robertson W.G., Peacock W., Heyburn P.J., Marshall R.W., Williams R.E., Clark P.B. — The significance of mild hyperoxaluria in calcium stone formation. In : *Oxalate in human biochemistry and clinical pathology*, 173-180. Londres, Wellcome Foundation, 1979.
10. Serane J., Thomas J., Delabroise A.M., Desgrez P. — Influence de la cure de Vittel sur la fréquence des crises de coliques néphrétiques de la lithiasse rénale et sur la durée des arrêts de travail des lithiasiques. *Presse Therm. et Clém.* 1979, 116, 247-255.
11. Steg A., Landier J.F., Champagnac A., Thomas J. — Épidémiologie et étiologie de la lithiasse oxalique en France. Résultats d'une enquête. In : *Rapport du 18<sup>e</sup> Congrès de la Société Internationale d'Urologie*, tome I, 163-178. Paris, Doin, 1979.
12. Thomas J., Thomas E., Charransol G., Barthelemy G., Legrand J.C., Desgrez P. — Rôle de l'acide oxalique dans la lithogénèse. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes*. 28 novembre 1980, 71-88. Paris, Wellcome, 1980.

# Hypercalciurie, facteur de risque lithiasique, et cures de diurèse

C.-Y. GERBAULET \*, M. LABEEUW \*\*, N. POZET \*\*\*

(*Evian, Chalon-sur-Saône, Lyon*)

L'intérêt des cures thermales de diurèse dans le traitement curatif et préventif des lithiases calciques se fonde, empiriquement, sur l'effet de dilution qu'elles induisent au moment de la cure. Cet effet se trouve pérennisé, après la cure, par l'acquisition d'un comportement de boisson mieux adapté aux exigences de la maladie lithiasique.

Nous avons montré [3] l'incidence, sur le niveau de calciurie, de la teneur en calcium de l'eau de boisson. Cette constatation nous a conduits à nous interroger sur les conséquences de ce phénomène quant au risque lithiasique, celui-ci étant conjointement apprécié par la saturation urinaire en sels de calcium et le pouvoir inhibiteur de cristallisation lié à la magnésurie, selon l'eau ingérée.

Notre souci est de savoir s'il est licite de considérer comme équivalentes dans leurs effets thérapeutiques les différentes eaux minérales naturelles de diurèse, malgré les différences notables que présentent leurs compositions.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons fait ingérer à 6 sujets sains, de sexe masculin, âgés de  $40 \pm 4$  ans ( $m \pm 1DS$ ), pesant  $77 \pm 10$  kg, successivement et à une semaine d'intervalle, 3 eaux minérales naturelles de diurèse : EM1, EM2 et EM3.

Analyses financées par la Société Anonyme des Eaux Minérales d'Evian.

\* Médecin-Conseil des Thermes, 74500 Evian-les-Bains.

\*\* Centre Hospitalier, 71100 Chalon-sur-Saône.

\*\*\* Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle, Clinique Néphrologique (Pr Traeger), Hôpital E.-Herriot, 69374 LYON.

	EM1 ( $\Delta$ ) (mg/l)	EM2 ( $\bullet$ ) (mg/l)	EM3 ( $\star$ ) (mg/l)
Ca <sup>++</sup>	10,4	78,0	202,0
Mg <sup>++</sup>	6,0	24,0	36,0
Ca <sup>++</sup> /Mg <sup>++</sup>	1,73	3,25	5,61
Na <sup>+</sup>	8,0	5,0	3,8
Résidu sec à 180 °C	110	300	960

Les sujets ont ingéré quotidiennement, durant les quatre jours précédant chaque épreuve, 2 litres d'une eau d'adduction publique, la même pour tous les sujets.

A jeun depuis la veille à 20 heures, ils ingèrent, le jour de l'épreuve à 8 heures, 15 ml/kg de poids, en 15 minutes, de l'eau étudiée, après un recueil d'urine-témoin sur 2 heures (de 6 à 8 heures).

Les urines sont ensuite recueillies toutes les 30 minutes pendant 2 heures, puis toutes les heures pendant 4 heures, les sujets restant couchés pendant toute la durée de l'épreuve.

Sur chaque échantillon urinaire, sont mesurés : débit urinaire, pH, concentrations en créatinine, calcium, magnésium, oxalate, phosphate.

Les saturations urinaires en oxalate de calcium et brushite sont appréciées, sur chaque échantillon urinaire, par la méthode de Marshall et Robertson [4].

L'ensemble des tests s'est déroulé en aveugle, y compris les tests statistiques.

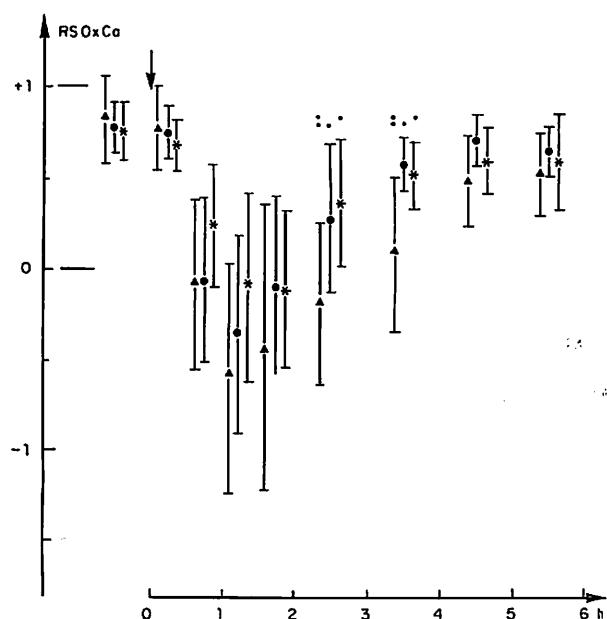


Fig. 1. — Evolution de la saturation relative de l'urine en oxalate de calcium (RS Ox Ca) dans les 6 heures qui suivent l'ingestion de 15 ml/kg de poids (↓) d'eau EM1, EM2 et EM3.

## RÉSULTATS

Les niveaux de diurèse induits par les 3 eaux sont statistiquement comparables. De l'ordre de 1 ml/min au départ, le débit urinaire atteint un maximum de 9 ml/min en moyenne, à la troisième demi-heure, pour redescendre à 3 ml/min à la 3<sup>e</sup> heure, et au débit de base à la 6<sup>e</sup> heure.

La saturation urinaire en oxalate de calcium, autour de 0,80 en moyenne au départ, atteint son minimum à la 2<sup>e</sup> heure avec les trois eaux : — 0,60  $\pm$  0,60 avec EM1, — 0,35  $\pm$  0,55 avec EM2, — 0,10  $\pm$  0,45 avec EM3, sans que l'on puisse affirmer de différence significative entre ces trois valeurs. Aux 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> heures, le groupe EM1 reste significativement plus bas (— 0,18  $\pm$  0,45 et 0,12  $\pm$  0,40) que le groupe EM2 (0,25  $\pm$  0,35 et 0,60  $\pm$  0,15) et que le groupe EM3 (0,40  $\pm$  0,35 et 0,55  $\pm$  0,20), aucune différence n'existant entre EM2 et EM3. A la 6<sup>e</sup> heure, les valeurs atteintes, dans les trois groupes, ne sont pas différentes des valeurs de départ (fig. 1).

La saturation urinaire en brushite ne met en évidence aucune différence significative entre les trois groupes, bien que, à partir de valeurs proches de zéro pour les trois eaux, elle descende plus bas (— 1,25  $\pm$  0,60) avec EM1 qu'avec EM2 (— 0,90  $\pm$  0,60) et EM3 (— 0,55  $\pm$  0,80), à la 2<sup>e</sup> heure, et ne revienne à des valeurs proches de celle de départ qu'à la 5<sup>e</sup> heure avec l'une, à la 4<sup>e</sup> avec les deux autres eaux (fig. 2).

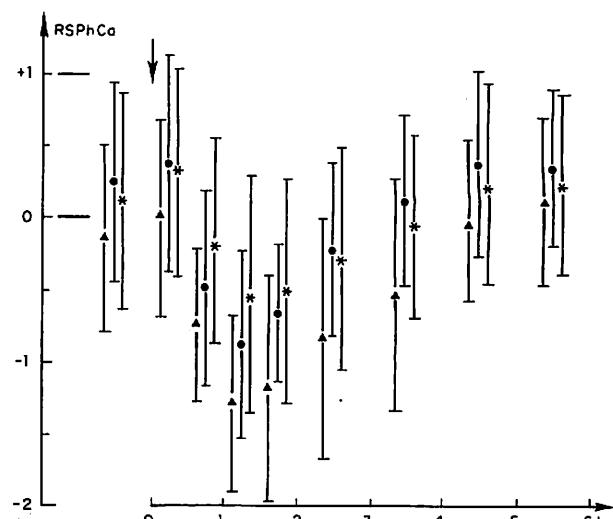


Fig. 2. — Evolution de la saturation relative en brushite (RSPhCa).

Le pH, autour de 5,70 au départ dans les trois groupes, s'élève autour de 6,20 dès la 1<sup>e</sup> heure, et se maintient, en moyenne, à ce niveau dans les trois groupes pendant toute la durée de l'épreuve. Cette alcalinisation urinaire, bien que discrète, suffit à expliquer le retour précoce (4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> heure) de la saturation en brushite aux valeurs de départ, alors que débit et saturation en oxalate de calcium ne reviennent à leurs valeurs de départ qu'à la 6<sup>e</sup> heure dans tous les cas.

L'évolution de la concentration urinaire en oxalate est également la même dans les trois groupes. De l'ordre de 16 mg/l au départ, elle s'abaisse, à la 2<sup>e</sup> heure, à 5,5 mg/l ; à la 6<sup>e</sup> heure, elle n'est plus statistiquement différente de la concentration de départ.

La concentration urinaire en calcium évolue de manière différente dans les trois groupes. A partir d'une valeur initiale moyenne de 130 mg/l, elle descend, à la 2<sup>e</sup> heure, à 25  $\pm$  20 mg/l avec EM1, 40  $\pm$  35 mg/l avec EM2 et, un peu plus tardivement (fin de la 2<sup>e</sup> heure), 45  $\pm$  25 mg/l avec EM3, sans que ces valeurs soient significativement différentes. Entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure, le groupe EM1 voit sa concentration en calcium remonter lentement de 25  $\pm$  15 mg/l à 65  $\pm$  35 mg/l, alors que la croissance est plus rapide pour le groupe EM2 (de 60  $\pm$  30 à 110  $\pm$  40 mg/l) et plus rapide encore pour le groupe EM3 (de 75  $\pm$  40 à 120  $\pm$  50 mg/l), une différence significative ( $p < 0,05$ ) existant, durant ces quatre heures entre le groupe EM1 d'une part, et les groupes EM2 et EM3 d'autre part (fig. 3).

On trouve le même type d'évolution pour ce qui concerne la concentration urinaire en magnésium : à partir d'une valeur initiale moyenne de 56 mg/l,

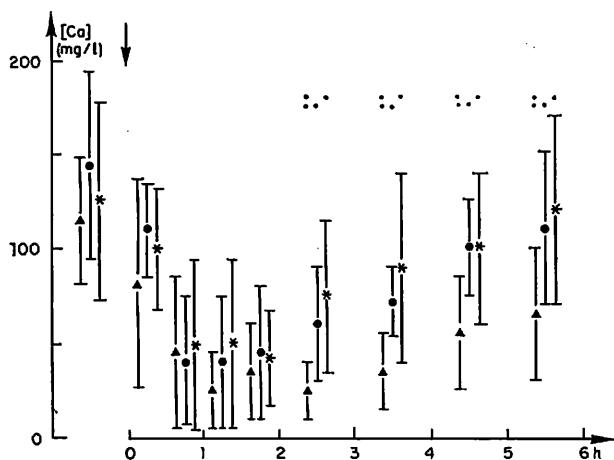


Fig. 3. — Evolution de la concentration urinaire de calcium.

le groupe EM1 descend, à la 2<sup>e</sup> heure, à une concentration en magnésium de  $14 \pm 6$  mg/l qui remonte ensuite lentement jusqu'à  $32 \pm 15$  mg/l à la 6<sup>e</sup> heure ; le minimum atteint par le groupe EM2 à la 2<sup>e</sup> heure est de  $22 \pm 11$  mg/l, suivi d'une augmentation plus rapide jusqu'à la 6<sup>e</sup> heure où la concentration en magnésium est de  $46,5 \pm 17$  mg/l ; le groupe EM3, ayant atteint son point minimum dès le début de la 2<sup>e</sup> heure ( $22 \pm 15$  mg/l) amorce une augmentation de la concentration urinaire en magnésium dès la fin de la deuxième heure pour atteindre  $47 \pm 25$  mg/l à la 6<sup>e</sup> heure. Les concentrations ainsi déterminées sont significativement plus basse ( $p < 0,05$ ) de la 3<sup>e</sup> à la 5<sup>e</sup> heure, dans le groupe EM1 que dans les deux autres groupes (fig. 4).

Pour les concentrations en calcium, comme pour les concentrations en magnésium, il n'existe jamais de différence significative entre le groupe EM2 et le groupe EM3.

## DISCUSSION

La similitude de comportement urinaire des six sujets après ingestion des trois eaux minérales naturelles étudiées, pour ce qui concerne débit, pH, et concentration en oxalate, conduit à attribuer à des calciuries significativement différentes les variations de saturation urinaire en sels de calcium qui existent d'un groupe à l'autre.

La différence significative observée entre groupe EM1 d'une part, et groupes EM2 et EM3 d'autre part, pour la concentration urinaire en calcium, se trouve confortée par l'évolution du rapport calcium/créatinine, au cours de l'expérience, dans les trois groupes (fig. 5). Ce rapport, qui permet d'apprécier le débit urinaire de calcium [1], est significativement plus bas, de la 3<sup>e</sup> à la 5<sup>e</sup> heure, pour le groupe EM1 que pour les deux autres, le groupe EM2

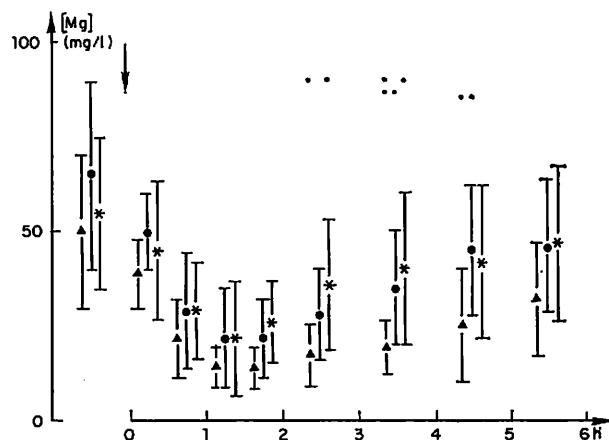


Fig. 4. — Evolution de la concentration urinaire de magnésium.

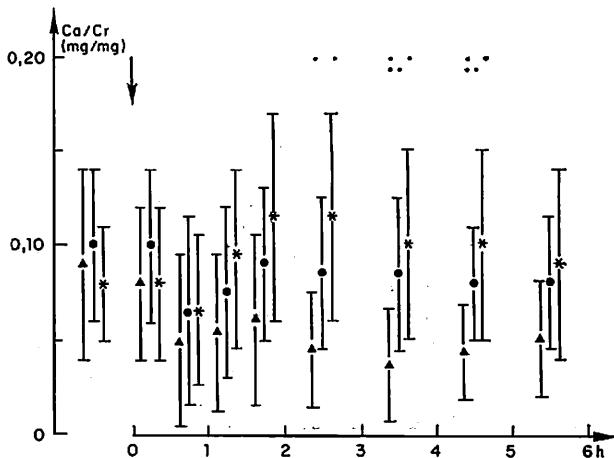


Fig. 5. — Evolution du rapport calcium sur créatinine (Ca/Cr) dans les urines.

occupant constamment, pour ce critère, une position intermédiaire entre les deux autres.

Si les valeurs de saturation urinaire dans lesquelles évoluent les trois groupes, de la 3<sup>e</sup> à la 6<sup>e</sup> heure, vis-à-vis du phosphate de calcium (valeurs négatives ou proches de zéro) ne laissent craindre aucun risque de précipitation de ce sel dans l'un ou l'autre groupe, il n'en est peut-être pas de même pour l'oxalate de calcium. D'où l'intérêt qui existe à étudier parallèlement le pouvoir urinaire inhibiteur de cristallisation lié à la magnésurie.

L'évolution de la magnésurie, exprimée par le rapport magnésium/créatinine, montre, comme la concentration urinaire en magnésium, une incidence différente, sur ce facteur, des trois eaux étudiées (fig. 6), principalement de la 2<sup>e</sup> à la 5<sup>e</sup> heure. Dans toute cette période, le groupe EM1 est constamment et significativement à un niveau de magnésurie inférieur à celui des deux autres groupes. Tout au

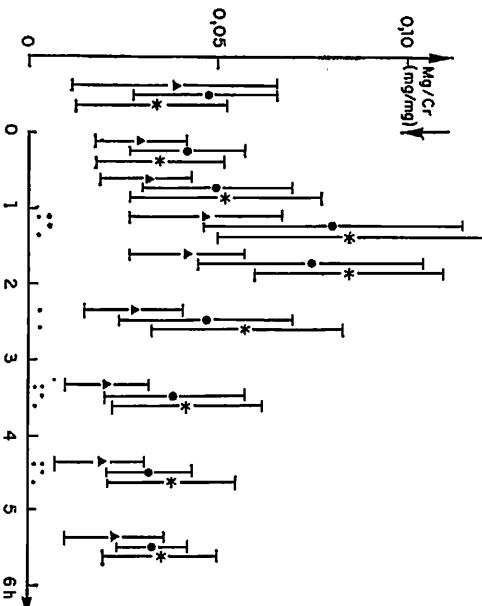


Fig. 6. — Evolution du rapport magnésium sur créatinine (Mg/Cr).

long de l'épreuve, le rapport Mg/Cr ne subit aucune variation significative par rapport à la valeur initiale dans le groupe EM1, alors qu'il est significativement augmenté à la 2<sup>e</sup> heure avec EM2, à la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> heure avec EM3.

Nous avons établi, dans une publication antérieure [2], une corrélation, chez des sujets normaux, à jeun, entre Mg/Cr et Ca/Cr, et nous avons soulevé l'hypothèse du risque lithogène que traduirait, chez un individu, le passage en dessous de cette zone de corrélation normale. Nous avons utilisé, ici (fig. 7), cette même corrélation, pour tenter de préciser le poids relatif, dans la prévention par la diurèse de la lithiasie, de la variation de ces deux rapports, induite par les trois eaux étudiées. Dans cette hypothèse, aucun des trois groupes ne se trouve à aucun moment conduit au-dessous de la zone de corrélation. Avec l'eau EM1, toute l'évolution se fait dans les strictes limites de la corrélation établie chez les sujets à jeun. Les eaux EM2 et EM3 conduisent leurs groupes en zone d'hypermagnésurie relative (au-dessus de la zone de corrélation) pendant la 2<sup>e</sup> heure, pour réintégrer ensuite la zone considérée comme normale dès la 3<sup>e</sup> heure. Pour EM2, cette évolution se fait le long d'une valeur stable du rapport Ca/Cr, tandis qu'elle se fait, pour EM3, autour d'une droite de pente positive, Ca/Cr et Mg/Cr évoluant de façon similaire.

L'évolution de l'équilibre du couple saturation/inhibition peut donner lieu à une représentation graphique (fig. 8) de la corrélation entre concentration urinaire en magnésium et saturation relative en oxyde de calcium. La comparaison à une population de sujets sains, à jeun [2] montre que les trois eaux étudiées maintiennent les urines en zone normale ou en zone d'hypermagnésurie relative, laissant ainsi augurer d'une bonne prévention de la cristallisation, par désaturation ou par majoration de l'inhibition.

Si le mécanisme de désaturation apparaît prépondérant avec l'eau EM1, l'hypermagnésurie relative créée par EM2 et EM3 ajoute à la dilution un effet inhibiteur de cristallisation.

Il est difficile, au vu de ces seuls résultats, de rattacher cette hypermagnésurie relative à la teneur en magnésium des eaux considérées, ou à l'incidence sur la magnésurie de la calciurie qu'elles induisent.

Ces deux moyens d'approche (fig. 7 et 8) permettent cependant de dégager, au total, un effet hypocalciurant de l'eau EM1 sans effet notable sur le niveau de magnésurie ; un effet hypermagnésuriant de l'eau EM2 sans incidence notable de cette eau sur la calciurie ; un effet conjointement hypercalciurant et hypermagnésuriant de l'eau EM3.

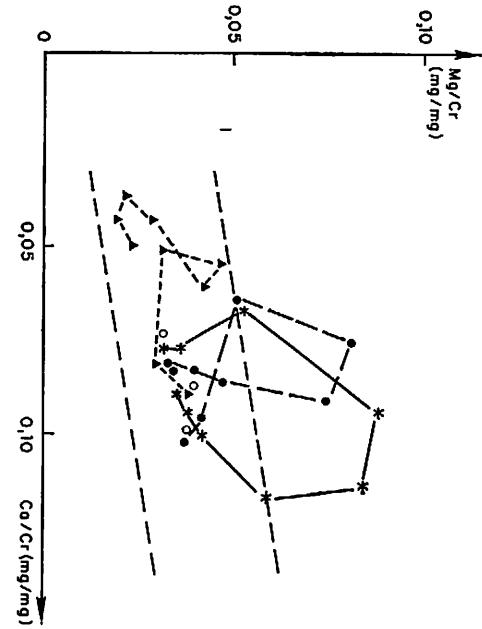


Fig. 7. — Evolution de la corrélation entre Mg/Cr et Ca/Cr.

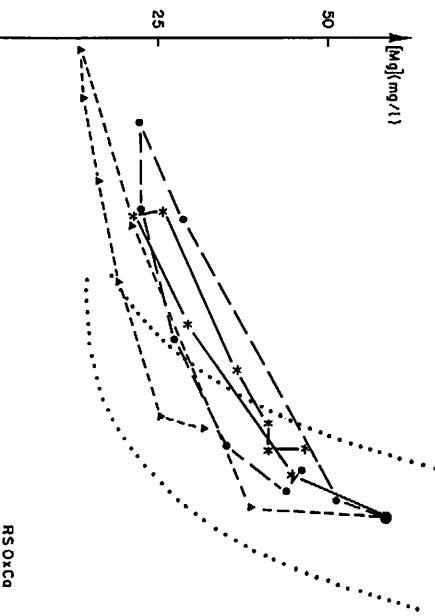


Fig. 8. — Evolution de la corrélation entre concentration urinaire en magnésium et saturation relative de l'urine en oxyde de calcium.

## CONCLUSION

L'ensemble de cette étude objective, s'il en était encore besoin, l'importance du facteur dilution dans la prévention de la lithiase calcique.

Elle confirme l'incidence de la teneur en calcium de l'eau ingérée sur la calciurie observée 2 à 5 heures après l'ingestion.

Elle met en évidence, pour les eaux minérales, une corrélation positive entre calciurie et magnésurie, permettant de maintenir, voire d'améliorer, l'équilibre entre saturation urinaire et inhibition urinaire de cristallisation.

Ces constatations illustrent le risque qu'il y aurait à n'évaluer le potentiel lithogène d'une urine que sur un chiffre isolé de calciurie, sans prendre en compte l'ensemble des facteurs concourant à maintenir ou mettre en péril l'équilibre saturation/inhibition.

Enfin, il ne s'agit que d'une épreuve aiguë, pratiquée chez des sujets sains, avec des eaux minérales naturelles de minéralisation faible ou moyenne. Les résultats exposés ne préjugent pas de ce qui advient du risque lithogène chez un sujet lithiasique hyperabsorbeur, lors d'ingestions répétées. La question reste en particulier posée, en cas d'ingestion d'une eau très riche en calcium.

## REFERENCES

1. Bassil N. — *Le rapport calcium sur créatinine urinaire à jeûn : définition des valeurs normales et utilité dans la lithiase calcique.* Mémoire CES Néphrologie, Lyon, 1980.
2. Labeeuw M., Pozet N., Gerbaulet C., Zech P., Traeger J. — Relation entre la concentration en magnésium et la saturation relative en oxalate de calcium, des urines de sujets porteurs d'une lithiase récidivante d'oxalate de calcium. In : *8<sup>e</sup> colloque sur le magnésium.* 1980, Paris.
3. Labeeuw M., Pozet N., Gerbaulet C., Zech P., Traeger J. — Modification d'un des facteurs de risque lithogène par l'hydratation. Effets sur l'état de saturation des urines. In : *Symposium sur le traitement préventif des lithiases calciques récidivantes.* Paris, 1980, p. 123-140. Paris, Welcome, 1980.
4. Marshall R.W., Robertson W.G. — Nomograms for the estimation of the saturation of urine with calcium oxalate, calcium phosphate, magnesium ammonium phosphate, uric acid, sodium acid urate, ammonium acid urate and cystine. *Clin. Chim. Acta.* 1976, 72, 253.

# Ostéoporose et lithiase calcique : apports de l'exploration des voies métaboliques du calcium

G. MILHAUD \*

(Paris)

Traiter une ostéoporose ou une lithiase présuppose l'élucidation de la physiopathologie de ces affections, si l'on veut mettre fin à une certaine confusion thérapeutique, qui sévit dans ce domaine. Contrairement à une opinion très répandue, ni l'ostéoporose ni la lithiase ne sont des maladies exclusivement osseuses ou rénales : le métabolisme du calcium est généralement perturbé. Il convient de développer une conception globale de l'ostéoporose et de la lithiase dans le cadre des maladies métaboliques.

## MÉTABOLISME DU CALCIUM ET DE L'OS

Le système osseux est en équilibre dynamique : à chaque instant de l'os se forme et de l'os se détruit. La formation d'os résulte de l'activité des ostéocytes et des ostéoblastes, qui élaborent la trame protéique et incorporent le calcium et le phosphate dans les cristaux d'hydroxyapatite. La destruction d'os est effectuée par les ostéoclastes et certains ostéocytes, qui scindent la trame organique et libèrent de l'hydroxyproline, du calcium et du phosphate (fig. 1). Le métabolisme du calcium peut être représenté par le modèle compartimental illustré par la figure 2 (Milhaud et Aubert, [5]). On peut montrer que le bilan osseux ( $\Delta$ ) est égal à la différence entre la formation ( $V_o+$ ) et la destruction ( $V_o-$ ) :

$$\Delta = V_o+ - V_o-$$

Or le bilan osseux est égal au bilan calcique puisque 99 p. cent du calcium de l'organisme sont concentrés dans le squelette. Schématiquement le

calcium échangeable de l'organisme — le fonds commun calcique — est alimenté par deux entrées :

- l'absorption du calcium alimentaire dans le tube digestif,  $V_a$  ;
- le calcium provenant du catabolisme osseux,  $V_o-$ .

Il est le siège de trois sorties :

- l'excrétion urinaire,  $V_u$  ;
- l'excrétion fécale de calcium endogène,  $V_f$  ;
- l'anabolisme osseux,  $V_o+$ .

Ces paramètres peuvent être mesurés chez l'homme à l'état normal ou pathologique, en associant l'analyse cinétique à l'aide de calcium marqué au bilan calcique. Il est donc possible de déterminer les processus perturbés dans les différentes affections du métabolisme du calcium et de l'os.

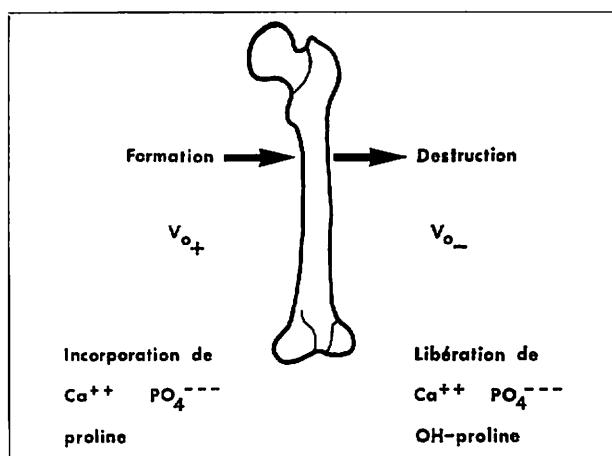


Fig. 1. — Renouvellement de l'os.

\* Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Antoine, 184, Fg Saint-Antoine, 75012 PARIS.

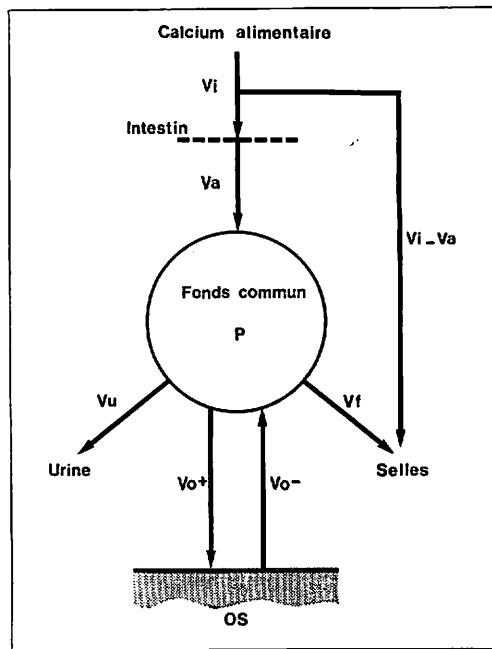


Fig. 2. — Modèle du métabolisme du calcium.  
 P : fonds commun calcique ou masse de calcium échangeable ;  
 Vo+ : anabolisme osseux ; Vo- : catabolisme osseux ; Vu : excrétion urinaire ; Vi : ingestion de calcium ; Va : absorption au cours de la digestion ; Vi : excrétion fécale endogène.

### OSTÉOPOROSE COMMUNE

Rappelons qu'au cours des trois âges de la vie, le bilan osseux passe nécessairement du positif au négatif. Il existe des différences individuelles dont le seul effet est d'accélérer ou de retarder une évolution inexorable. Le bilan osseux est positif pendant toute la période de croissance, au cours de laquelle le capital osseux de l'organisme se constitue : la formation de l'os prédomine sur la destruction. Le bilan osseux est équilibré à l'âge adulte : l'intensité des processus de formation et de destruction est égale. Mais cet équilibre est rompu bien avant l'entrée dans le troisième âge, puisque l'on admet que le processus ostéoporotique débute vers 35 ans chez la femme, soit 15 ans plus tôt que chez l'homme et évolue silencieusement pendant des années. La déperdition osseuse « postménopausique » s'accélère entre 50 et 65 ans alors que chez l'homme elle évolue de façon progressive et régulière. Dans les deux sexes la destruction osseuse l'emporte sur la formation. Les variations du bilan osseux au cours des 3 âges de la vie impliquent l'existence de mécanismes de régulation précis des activités cellulaires, qui contrôlent l'anabolisme et le catabolisme osseux. La négativation du bilan calcique, qui conduit à l'ostéoporose, résulte nécessairement d'une augmentation relative du catabolisme osseux par rapport à l'anabolisme. Peu importe en logique formelle que l'anabolisme osseux

soit augmenté, normal ou diminué à condition que le catabolisme demeure, dans chaque cas, prédominant.

Appliquons l'analyse cinétique à l'étude de l'ostéoporose commune. On constate que quatre des cinq voies métaboliques sont perturbées, ainsi qu'en témoignent la diminution statistiquement significative de l'anabolisme osseux et de l'absorption du calcium au cours de la digestion et l'augmentation relative du catabolisme osseux et celle de la calciurie (fig. 3) (Mihaud et coll. [7]).

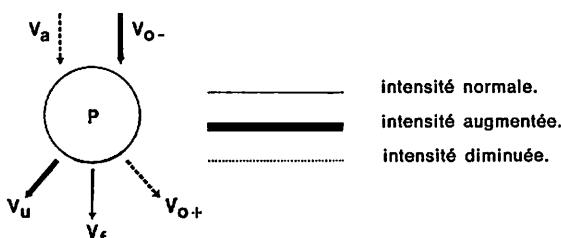


Fig. 3. — Perturbations des voies métaboliques du calcium dans l'ostéoporose.

### MÉCANISME PATHOGÉNIQUE DE L'OSTÉOPOROSE COMMUNE

Toute hypothèse pathogène complète doit rendre compte :

- du mécanisme de la diminution progressive de la masse osseuse, conséquence d'une prédominance de la destruction sur la formation d'os. En fait, la formation d'os (Vo+) est diminuée, alors que la destruction osseuse (Vo-) est normale ou moins diminuée (fig. 3) ;
- des perturbations des voies métaboliques intéressant le tube digestif et le rein de l'ostéoporotique ;
- de la prédominance de l'ostéoporose féminine.

### CARENCE EN CALCITONINE

Les deux principales hormones responsables de l'anabolisme et du catabolisme osseux, la calcitonine et l'hormone parathyroïdienne, pourraient être impliquées dans la pathogénie de l'ostéoporose commune et de l'ostéoporose post-ménopausique. Ces affections pourraient comporter :

- une diminution de la sécrétion de calcitonine
- hormone protectrice du squelette — conduisant à une inhibition insuffisante du catabolisme osseux ;
- une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne provoquant une augmentation du catabolisme osseux ;
- l'association de ces deux perturbations.

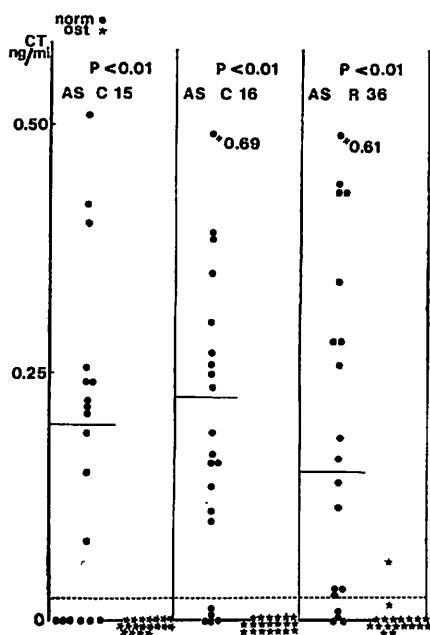


Fig. 4. — Taux circulants de calcitonine chez des sujets atteints d'ostéoporose postménopausique et chez des femmes normales du même âge (dosages radio-immunoélectrophorétiques avec trois anticorps différents, *C<sub>15</sub>*, *C<sub>16</sub>*, *R<sub>36</sub>*, reconnaissant des séquences peptidiques distinctes de l'hormone).

Le perfectionnement des dosages radio-immunoélectrophorétiques a permis de mesurer non seulement les taux normaux de calcitonine mais aussi les taux diminués, ainsi que ceux du fragment biologiquement actif de l'hormone parathyroïdienne humaine et du fragment C-terminal, qui est inactif.

Dans l'ostéoporose commune comme dans l'ostéoporose post-ménopausique, on constate une diminution significative du taux circulant de calcitonine par rapport au sujet normal du même âge (fig. 4), tandis que les teneurs en hormone parathyroïdienne circulante sont identiques dans les deux groupes (Milhaud et coll. [8]). Les taux circulants de l'hormone parathyroïdienne sont donc normaux chez l'ostéoporotique : l'augmentation relative de la destruction osseuse n'est pas la conséquence d'une hypersécrétion de cette hormone. Ces données s'accordent avec le petit nombre d'ostéoclastes observés dans les biopsies osseuses du sujet ostéoporotique.

La baisse du taux circulant de calcitonine observée chez l'ostéoporotique pose la question de savoir si elle est la cause ou la conséquence de cette affection. Les arguments qui militent en faveur du rôle pathogénique joué par cette hormone sont de poids.

Les études épidémiologiques ont établi que la femme est beaucoup plus sujette que l'homme aux accidents liés à la fragilité du squelette, puisque l'on compte en France 4,6 millions de femmes pour

1,4 million d'hommes. Les accidents dûs à l'ostéoporose commune surviennent chez la femme à un âge moins avancé que chez l'homme.

Ce dysmorphisme sexuel s'accorde parfaitement avec l'existence d'une déficience en calcitonine circulante, qui a été mise en évidence chez la femme normale par rapport à l'homme normal (Heath et Sizemore [3]). Si l'homme normal a un taux circulant de calcitonine quatre fois plus élevé que celui de la femme (Hillyard et coll. [4]) on conçoit que l'homme soit beaucoup moins sujet que la femme à la perte osseuse et qu'il soit protégé du risque fracturaire jusqu'à un âge avancé.

Les troubles du métabolisme du calcium dans l'ostéoporose post-ménopausique ne se limitent pas à l'os, puisqu'ils intéressent également le rein et l'intestin : l'anabolisme osseux et l'absorption du calcium au cours de la digestion sont diminués de façon statistiquement significative, le catabolisme osseux est augmenté relativement à l'anabolisme osseux, la calciurie est élevée. Le bilan osseux est négatif (fig. 3) (Milhaud et coll. [7]). Les éléments qui constituent ce tableau biologique sont exactement réductibles à un dénominateur commun, qui est celui d'une carence en calcitonine. En effet la calcitonine, administrée à dose physiologique, augmente l'anabolisme osseux et l'absorption du calcium au cours de la digestion et diminue le catabolisme osseux et la calciurie. Les perturbations des voies métaboliques observées chez l'ostéoporotique post-ménopausique sont donc exactement l'inverse des effets exercés par la calcitonine sur le métabolisme du calcium.

La contre-épreuve s'impose, qui consiste à vérifier si l'administration de calcitonine à dose physiologique est suffisante pour corriger la totalité de ces troubles. Un résultat positif ne pourra être obtenu que si les récepteurs osseux, rénaux et intestinaux à la calcitonine ont conservé leur sensibilité. Chez l'ostéoporotique c'est bien le cas (fig. 5 b), puisque la calcitonine, injectée à dose substitutive, inhibe

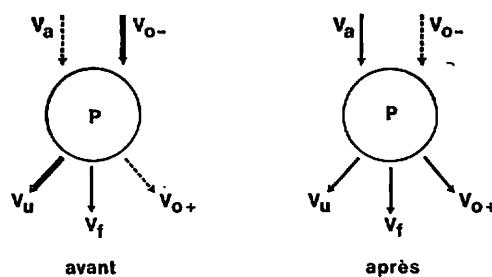


Fig. 5. — Métabolisme du calcium dans l'ostéoporose commune. a) Perturbations des voies métaboliques du calcium dans l'ostéoporose postménopausique ; b) Correction par le traitement par la calcitonine

voie métabolique d'intensité normale.  
voie métabolique d'intensité augmentée.  
voie métabolique d'intensité diminuée.

significativement le catabolisme osseux, diminue la calciurie, augmente l'anabolisme osseux et l'absorption du calcium au cours de la digestion. Le bilan osseux devient positif (Milhaud et coll. [7]).

Le sujet atteint d'ostéoporose souffre de douleurs osseuses, qui peuvent devenir intolérables et qui résistent aux antalgiques habituels. Or l'administration de calcitonine atténue rapidement puis supprime ces douleurs. L'effet antalgique augmente avec la durée du traitement (Milhaud et coll. [7]).

### TRAITEMENT A VISÉE PATHOGÉNIQUE DE L'OSTÉOPOROSE COMMUNE

L'ostéoporose commune résulte d'une déficience en calcitonine. Cette carence peut être théoriquement corrigée par l'administration de l'hormone à dose substitutive. Le traitement sera actif à condition que les récepteurs osseux, rénaux et intestinaux aient conservé leur sensibilité. On peut vérifier que c'est bien le cas : au cours du vieillissement, la sensibilité des récepteurs survit à l'arrêt de la sécrétion des médiateurs. La dose nécessaire et suffisante est de une unité MRC. L'administration de calcitonine corrige toutes les perturbations métaboliques de l'ostéoporotique ; de plus, l'hormone exerce un effet antalgique, qui augmente avec la durée du traitement.

La calcitonine est à l'ostéoporotique ce que l'insuline et au diabétique. L'ostéoporose commune peut être traitée ; elle ne peut être guérie.

En pratique, dans l'ostéoporose il faut utiliser uniquement la préparation dosée à une unité MRC, qui est la dose substitutive. C'est la seule calcitonine dont l'indication « les ostéoporoses » ait été reconnue.

Utilisée depuis 12 ans chez l'ostéoporotique, la calcitonine à dose faible est remarquablement bien tolérée. Elle ne provoque ni formation d'anticorps anticalcitonine, ni réaction des glandes parathyroïdes.

La sensibilité des récepteurs osseux, intestinaux et rénaux à la calcitonine est conservée grâce à l'administration d'une dose substitutive, qui vise à reproduire le pic nyctéméral de la sécrétion physiologique de l'hormone.

Le schéma thérapeutique doit être maintenu à vie. Il comporte trois injections intramusculaires par semaine pendant 3 mois.

*Fenêtre thérapeutique : 1 à 2 mois.*

*Reprise du traitement et ainsi de suite.*

*En cas de fracture récente, on prescrit une injection quotidienne pendant 1 mois puis 3 injections par semaine pendant 2 mois.*

### L'HYPERCALCIURIE ET LA LITHIASE RÉNALE OXALIQUE

L'hypercalciurie dite idiopathique résulte de modifications profondes du métabolisme du calcium, qu'elle révèle indirectement. L'analyse cinétique du métabolisme calcique a été pratiquée chez 41 sujets et les données soumises à l'analyse multidimensionnelle. Trois mécanismes pathogéniques ont été mis en évidence, en prenant en compte pour chaque sujet 8 variables : la calcémie, le fonds commun calcique, l'anabolisme osseux, le catabolisme osseux, la calciurie, le calcium endogène fécal, le calcium ingéré et le calcium absorbé au niveau de l'intestin (Coutris et coll. [2]). L'analyse multidimensionnelle des données conduit à distinguer trois mécanismes pathogéniques.

#### Hypercalciurie par hyperabsorption du calcium au cours de la digestion

Le trouble primaire réside dans l'augmentation de l'absorption intestinale (fig. 6 A). Le catabolisme osseux est très diminué, l'anabolisme osseux l'est dans une mesure moindre. Le calcium endogène fécal est bas. Le rein demeure capable de réduire massivement l'excrétion de calcium si l'absorption du calcium diminue : sa capacité d'adaptation est donc conservée (Milhaud et Aubert [6]).

#### Hypercalciurie par hypercatabolisme osseux

Le catabolisme osseux l'emporte sur l'anabolisme (fig. 6 B), l'absorption du calcium alimentaire est normale bien qu'insuffisante pour compenser les déperditions calciques de l'organisme. Le calcium endogène fécal est augmenté. Le rein est capable de s'adapter puisque la calciurie se normalise si l'on diminue l'absorption du calcium : il n'est pas le facteur primaire responsable de l'hypercalciurie. L'atteinte primaire porte donc sur le catabolisme osseux (Milhaud et Aubert [6]).

#### Hypercalciurie par atteinte tubulaire

L'absorption intestinale est basse, le métabolisme osseux est ralenti (fig. 6 C). L'hypercalciurie est d'origine rénale puisque la fixation tubulaire du

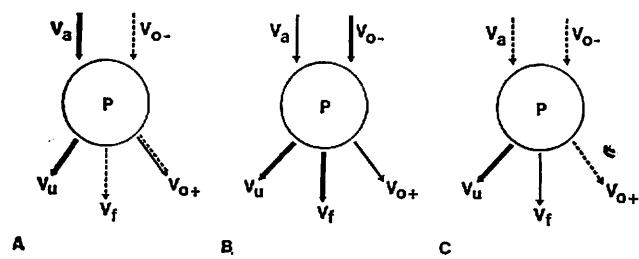


Fig. 6. — Hypercalciurie par : hyperabsorption du calcium (A) ; hypercatabolisme osseux (B) ; atteinte tubulaire (C).

bichlorure de mercure 197 est diminuée. L'atteinte tubulaire est ici primitive (Coutris et coll. [2]).

### Fréquence de ces perturbations métaboliques

Nous avons observé :

- une hyperabsorption dans 18 cas (44 p. cent) ;
- un hypercatabolisme dans 8 cas (20 p. cent) ;
- une atteinte tubulaire dans 10 cas (24 p. cent) ;
- une forme mixte associant une hyperabsorption à un hypercatabolisme dans 5 cas (12 p. cent).

### ATTEINTES OSSEUSES DANS L'HYPERCALCIURIE IDIOPATHIQUE

Les perturbations du métabolisme osseux décelées par l'analyse cinétique doivent provoquer des lésions osseuses. L'étude histologique de fragments costaux prélevés chez 33 sujets atteints de lithiasis calcique a confirmé cette hypothèse (Aboulker et coll. [1]). Les diagnostics suivants ont été portés :

- ostéomalacie pure dans 8 cas (24 p. cent) ;
- ostéomalacie dans 18 cas (55 p. cent) ;
- ostéoporose pure dans 4 cas (12 p. cent) ;
- os normal dans 3 cas (9 p. cent).

### TRAITEMENTS A VISÉE PATHOGÉNIQUE DES HYPERCALCIURIES IDIOPATHIQUES

Le traitement des hypercalciuries idiopathiques diffère selon la pathogénie. L'objectif thérapeutique vise à corriger les perturbations métaboliques, qui aboutissent à l'hypercalciurie et à la lithiasis rénale oxalique. La normalisation de la calciurie ne doit pas être atteinte au prix de l'aggravation d'autres troubles métaboliques. La maladie osseuse doit être traitée par la calcitonine à dose substitutive en cas d'ostéoporose ou d'ostéoporomalacie ; par le calcifédiol à dose faible en cas d'ostéomalacie ou d'ostéoporomalacie.

En pratique, on constate que le médecin prescrit uniformément dans les cas d'hypercalciurie un régime pauvre en calcium, comportant environ 300 mg de calcium par jour. Or ce traitement n'est indiqué que pour les sujets atteints d'*hypercalciurie par hyperabsorption*. Il est contre-indiqué dans l'*hyper-*

*calciurie par hypercatabolisme* osseux, puisque toute diminution de l'absorption du calcium s'accompagne d'une augmentation compensatrice du catabolisme osseux, qui est déjà élevé. Le régime pauvre en calcium agravera la perte osseuse. Il faut prescrire dans ces cas de la calcitonine à dose substitutive pour freiner le catabolisme osseux. Le traitement est le même que celui de l'ostéoporose.

Enfin l'*hypercalciurie par atteinte tubulaire* ne saurait être traitée par un régime pauvre en calcium, qui diminuerait encore plus l'absorption du calcium. On sait qu'à dose physiologique la calcitonine diminue la calciurie. Il faut favoriser la réabsorption tubulaire du calcium en prescrivant de la calcitonine à dose substitutive selon le schéma thérapeutique utilisé dans l'ostéoporose commune.

### CONCLUSION

Dans l'ostéoporose commune et l'hypercalciurie « idiopathique » il faut mettre fin à la confusion thérapeutique qui conduit à prescrire largement des traitements, dont ni le fondement physiopathologique n'a été élucidé ni l'efficacité établie. Ces affections, dont les complications sont douloureuses, graves et invalidantes, peuvent désormais bénéficier de traitements à visée pathogénique. Florian Delbarre disait : « La thérapeutique ne se conçoit pas sans base physiopathologique ».

### RÉFÉRENCES

1. Aboulker P., Rougeot J., Thomas J. — Tissu osseux et lithiasis rénale : étude anatomique - *Rein et foie*, 1962, 4, 1-20.
2. Coutris G., Talbot J.N., Milhaud G. — Intérêt de l'analyse multidimensionnelle en investigation clinique. Application à la classification pathogénique des hypercalciuries idiopathiques. *Biomedicine*, 1975, 22, 167-174.
3. Heath H., Sizemore G.W. — Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women. *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, 1135-1140.
4. Hillyard C.J., Stevenson J.C., Mac Intyre I. — Relative deficiency of plasma calcitonin in normal women. *Lancet*, 1978, i, 961-962.
5. Milhaud G., Aubert J.P. — Exploration des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. In : *Colloque de Biophysique*, 209-213. Bordeaux, Editions de l'Enseignement supérieur, 1958.
6. Milhaud G., Aubert J.P. — Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide de la  $\text{Ca}^{45}$  : l'hypercalciurie et la lithiasis rénale oxalique - *Rein et foie*, 1982, 4, 23-36.
7. Milhaud G., Talbot J.N., Coutris G. — Calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. Evaluation of efficacy by principal components analysis. *Biomedicine*, 1975, 23, 223-232.
8. Milhaud G., Benezech-Lefèvre M., Moukhitar M.S. — Deficiency of calcitonin in age related osteoporosis. *Biomedicine*, 1978, 29, 272-276.

# Étude préliminaire sur le métabolisme phosphocalcique au cours des cures thermales en rhumatologie

R. LOUIS \*, J. LOUIS \*

(Bourbon-Lancy)

Les cures thermales, dans les stations rhumatologiques agissent-elles sur le métabolisme phosphocalcique ? Les médecins de ces stations répondent depuis bien longtemps par l'affirmative à cette question, s'appuyant principalement sur leur expérience clinique mais également sur les résultats d'expérimentations effectuées ici ou là. Les études les plus anciennes remontent à près de 80 ans, mais malheureusement, il n'y a guère eu de travaux sur ce sujet depuis 25 ans environ.

Les documents les plus nombreux et apparemment les plus intéressants proviennent des médecins de Bourbonne-les-Bains. En effet, ceux-ci insistent très fortement depuis le début de ce siècle sur l'action des eaux de cette station dans le métabolisme du calcium. Des radiographies de réparation osseuse dans les suites de fracture ont été recueillies depuis 1904 par Gay [7] et Joyeux, puis par d'autres observateurs [9], et réunies dans un album paru en 1935 et intitulé « Les fractures à Bourbonne » [8].

Dans les retards de consolidation de fracture, A.C. Benitte [1, 2, 3] a présenté depuis 1951 des documents, évidemment assez impressionnantes, montrant la recalcification du foyer de fracture immédiatement après la cure.

Piery, Grandpierre et Rouchette [13] en 1934, P.L. Biget, A.C. Benitte et M<sup>me</sup> Biget en 1959 [4, 5], ont entrepris une série d'expérimentations sur le rat blanc soumis à un régime rachitigène. Celles-ci tendent à établir que les eaux de Bourbonne exercent une action protectrice favorisant la croissance osseuse et empêchant ou retardant l'apparition des signes de rachitisme.

Citons encore les travaux de Rouchette (1934 [16]), ceux de Grognot et coll. (1957 [10]) sur la réparation des fractures expérimentales du fémur du rat. Les eaux de Bourbonne amplifiaient l'apparition d'une congestion vasculaire focale et périfocale, ce qui raccourcirait le délai de consolidation.

Nos confrères de Bourbonne aiment à citer à ce propos les déclarations, déjà anciennes, de R. Leriche : « L'effet de l'eau de Bourbonne-les-Bains rejoint celui des sympathectomies qui elles aussi hyperhémient et recalcifient. Le bain de Bourbonne est une sympathectomie hydrominérale ». Plusieurs publications de H. Ronot attirent également l'attention sur ces problèmes [14, 15].

Dans les autres stations thermales rhumatologiques, le rôle favorable de la crénothérapie a été également mis en évidence dans un certain nombre d'affections où le métabolisme calcique est perturbé. Ainsi nous savons que la cure améliore les manifestations douloureuses des ostéoporoses, qu'il s'agisse de l'ostéoporose primitive commune ou de certaines ostéoporoses secondaires, comme celles qui surviennent au cours de l'hypercorticisme iatrogène, du diabète, de l'hémochromatose ou de certaines entéropathies. L'action favorable de la cure sur les algodystrophies est également bien connue et nous avons personnellement publié il y a quelques années, nos résultats en ce domaine [17, 6].

Toutefois, quelque intéressants que puissent être ces divers travaux, il n'est plus permis à l'heure actuelle, pour montrer l'action des cures thermales sur le métabolisme phosphocalcique, de faire état d'impressions cliniques plus ou moins empiriques, ou de s'appuyer sur des travaux expérimentaux datant de vingt-cinq ans ou plus, et qu'il est indispensable d'actualiser.

Pour être crédibles, les expérimentations doivent prendre en compte les acquisitions les plus ré-

\* Rhumatologie - Médecine thermale, 2, place d'Aligre, 71140 BOURBON-LANCY.

Chef de service de Médecine Thermale. Hôpital de Bourbon-Lancy.

centes de la biologie et de la physiopathologie. Ainsi, pour affirmer que certaines eaux thermales ont un pouvoir antirachitigène, il est nécessaire de remettre en cause les expérimentations anciennes, il faut les renouveler avec des protocoles encore plus stricts ; si cet étonnant phénomène est confirmé, il faudra, pour tenter de l'expliquer, invoquer des mécanismes physiologiques moins incertains que ceux rapportés à des mystérieuses vertus, toutes particulières aux eaux thermales.

De même, les études cliniques doivent s'aborder avec une méthodologie rigoureuse en se conformant aux règles générales de la statistique.

### EXPLORATION DES MALADIES OSTÉOARTICULAIRES AVEC ATTEINTE DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET CURES THERMALES

Pour apprécier l'éventuelle action des cures thermales sur le métabolisme phosphocalcique, plusieurs directions de recherche sont possibles. On pourra recourir à l'expérimentation animale en recherchant si le développement de l'os, à l'état normal, ou dans certaines conditions pathologiques expérimentales, est influencé par l'exposition aux eaux minérales.

Dans l'expérimentation humaine, il ne sera guère facile de mettre en évidence une action des eaux thermales sur le mouvement du calcium de l'organisme normal. Le métabolisme du calcium est soumis à une régulation extrêmement stricte, et les paramètres biologiques habituels ne sont guère sujets à variation.

Il faudra alors essayer de mettre en évidence l'action des cures thermales sur les perturbations biologiques entraînées par certaines maladies du système osseux.

Les protocoles d'études devront dans les deux cas être fixés avec une extrême précision, et être soumis à une étude critique très sévère.

Chez nos curistes, il y a peu de maladies ostéoarticulaires dans lesquelles le métabolisme phosphocalcique soit impliqué. Trois types d'affections sont essentiellement en cause :

- les suites de fracture, spécialement les retards de consolidation ;
- les algodystrophies ;
- les syndromes déminéralisants, essentiellement les ostéoporoses, accessoirement les ostéomalacies ou les ostéoporomalacies.

Or parmi ces trois groupes d'affections, seul le dernier peut entraîner des modifications appréciables de la biologie phosphocalcique, les mouvements calciques dans les deux premiers groupes se traduisant essentiellement par des modifications radiologiques.

Il s'avère heureusement que ce groupe des syndromes déminéralisants est très largement représenté dans nos stations thermales ; en particulier, l'ostéoporose commune atteint fréquemment les personnes de sexe féminin ayant dépassé l'âge de 60 ans. C'est donc chez les curistes de ce groupe que nous avons envisagé d'étudier l'action de la cure thermale sur le métabolisme phosphocalcique. En faisant des prélèvements biologiques avant la cure, puis en fin de cure, et éventuellement dans les semaines ou mois suivant la cure, il sera possible d'apprécier les modifications biologiques éventuelles et leur évolution après la cure thermale.

Le présent travail a tenté de rechercher les conditions dans lesquelles une telle étude peut être entreprise.

### PROTOCOLE D'EXAMEN

Pour étudier le métabolisme phosphocalcique en pratique usuelle, nous disposons de deux batteries de tests :

- les épreuves statiques (tableau I) ;
- les épreuves dynamiques (tableau II).

Nous avons regroupé ces tests en deux tableaux que nous avons emprunté à D. Hioco [11]. Pour chaque grand groupe d'affection osseuse déminéralisante, nous avons indiqué les modifications des épreuves biologiques. On constate ainsi que, en ce qui concerne l'ostéoporose commune, les tests statiques sont habituellement normaux. Seule la calciurie des 24 heures (mesurée 3 jours de suite) peut être modifiée mais de façon inconstante, et pas toujours dans le même sens. Par rapport aux autres maladies décalcifiantes, les tests statiques ne permettent pas de poser un diagnostic formel, ni de

TABLEAU I. — Explorations fonctionnelles du métabolisme phosphocalcique. Epreuves biochimiques statiques

	Ostéomalacie	Ostéoporose		Hyperparathyroïdisme	Déminéralisation des cancers osseux métastatiques
		Évolutive	Non évolutrice		
Calcémie	légèrement ↓	=	=	↗	= ou ↗
Phosphorémie	↓	=	=	↘	= ou ↗
Phosphatases alcalines	↑ ++	↑	=	↗	↑ ++
Calciurie des 24 h (épreuve des 3 jours)	↓ ++	normale ou ↑	normale ou ↓	↗	parfois ↗
Clairance du phosphore	↑	=	=	↗	= ou ↓
Hydroxyprolinurie	=	légèrement ↑	=	↗	↗

TABLEAU II. — Explorations fonctionnelles du métabolisme phosphocalcique. Tests dynamiques.

	Ostéomalacie	Ostéoporose évolutive	Ostéoporose non évolutive	Hyperparathyroïdie	Déminéralisation des cancers osseux métastatiques
Hypercalciurie provoquée (épreuve rapide) % d'élimination urinaire du calcium supplémentaire	< 25 %	> 45 %	Normal ou > 45 %	A faire seulement si normo. calcémique	—
Perfusion calcique lente (3 H)	Calciurie Phosphorénie	Forte rétention ↗	Fuite calcique ↗	Fuite calcique ↗	Normale ou ↗ Normale ou ↗
Test à la calcitonine (baisse de la calcémie après injection)	Normal	Accentuation de la chute calcémique	Normal	Accentuation de la chute de la calcémie	Accentuation de la chute de la calcémie
Test à la vitamine D	Calcémie ↗ Cléarence P ↘	0	0	0	0

suivre réellement l'évolution ; la mesure de la calciurie peut donner quelques renseignements mais elle est d'un maniement un peu compliqué et pas toujours bien compris du patient ; elle nécessite en effet, pour être utilisable, des prélèvements pendant trois jours consécutifs ; il faudrait au surplus faire pratiquer les épreuves juste avant le départ en cure, et au retour à domicile, pour ne pas être gêné pendant les 21 jours du séjour thermal ; d'autre part, le voyage lui-même peut éventuellement perturber l'épreuve.

En ce qui concerne les épreuves dynamiques, on constate que l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, qu'il s'agisse de l'épreuve rapide ou de la perfusion lente, donne des résultats très spécifiques et d'interprétation facile. Nous avons décidé d'utiliser, en raison de sa maniabilité, l'épreuve d'hypercalciurie rapide de Lichtwitz et De Sèze [12]. Elle consiste à injecter par voie intraveineuse 20 ml de gluconate de Ca à 10 p. cent (soit 0,175 g ou 4,40 mmol de Ca). Le calcium est dosé dans les urines de 9 h à 18 h la veille et le jour de l'injection après celle-ci et les résultats de la calciurie sont comparés. Chez le sujet normal, il y a une élimination de 25 à 45 p. cent du calcium injecté. Les sujets ostéomalaciaux retiennent une importante fraction du calcium injecté, c'est-à-dire qu'ils en éliminent moins de 25 p. cent. Au contraire, les ostéoporotiques ne fixent guère le calcium, ils éliminent 45 p. cent et plus du calcium injecté.

Bien que théoriquement simple, ce test peut être parfois difficile à mettre en œuvre chez des curistes. Leur temps de séjour dans la station thermale est par définition limité et il n'est pas commode pour eux de se livrer dès le jour de l'arrivée à des pratiques de prélèvement nécessitant une minutie extrême. Pour cette raison, nous avons jugé préférable de faire nos premiers essais sur des curistes hospitalisés, qui bénéficient donc d'une bonne assistance technique. Malgré celle-ci, les

TABLEAU III. — Hypercalciurie provoquée (épreuve rapide)

	Nom et sexe	Age	Elimination supplémentaire du calcium (%)	
			Avant cure	Après cure
Réaction normale	Mon... Pen...	(F) (F)	80 80	36 24 28
Réaction de type ostéomalaciaque	Bon... Por... Mic...	(F) (F) (F)	80 76 60	20 14 12 18 13 30
Réaction de type ostéoporotique	Voc... Lau... Le F... Lar... Rou... Gen...	(F) (H) (F) (F) (F) (F)	72 47 76 77 72 72	56 47 61 56 45 58 39 29 35 37 39 49

conditions de prélèvements d'urines n'ont pas toujours été respectées, ce qui explique le petit nombre de sujets qui ont été finalement explorés convenablement, c'est-à-dire ceux qui ont eu une hypercalciurie provoquée en début de cure et la veille du départ.

## RÉSULTATS

Notre étude a porté sur 15 patients (2 hommes - 13 femmes) hospitalisés en 1981.

Les sujets étudiés avaient tous une déminéralisation visible sur les radiographies du squelette, spécialement du rachis.

Les protocoles d'examen ont été les suivants :

- hypercalciurie provoquée (épreuve rapide) étudiée selon les méthodes de Lichtwitz et de Sèze ;
- tests effectués les 1<sup>er</sup> et 2<sup>er</sup> jour de cure ; les 20<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jour de cure.

Il y a eu seulement onze résultats exploitables, des erreurs de technique étant survenues chez 4 patients.

Dans deux cas, les épreuves étaient normales avant et après la cure. Dans trois cas, l'épreuve était du type ostéomalacique, une normalisation survenant après la cure, tandis que les résultats étaient inchangés dans deux cas.

Enfin sur les excréptions de type ostéoporotique (6 cas), il y avait normalisation dans 5 cas et tendance à la normalisation dans 2 cas.

Le tableau III donne les détails de ces résultats.

### CONCLUSIONS

Le très petit nombre de patients explorés à l'occasion de ce travail ne permet absolument pas de tirer de conclusion à propos des résultats que nous avons rapportés. Ce n'était d'ailleurs pas là notre objectif, et nous désirions seulement mettre au point un protocole de travail, et vérifier s'il était possible de l'appliquer en pratique, sans difficulté majeure.

Il semble que, effectivement la mise en œuvre de telles enquêtes soit possible. Il serait d'ailleurs intéressant qu'elles soient conduites simultanément dans plusieurs stations thermales rhumatologiques. On pourrait d'ailleurs envisager de procéder au dosage des hypercalciuries provoquées en dehors de la station thermale, d'une part dans les jours qui précèdent immédiatement la cure, d'autre part dans les jours qui suivent immédiatement celle-ci, des contrôles pouvant être effectués ensuite, tous les mois ou tous les deux mois, pendant six à huit mois (en veillant à ne pas perturber les résultats par des médications intervenant sur le métabolisme phosphocalcique). Cette façon de procéder aurait

l'avantage de faire pratiquer les examens biologiques toujours par le même laboratoire, ce qui donnerait une certaine homogénéité des résultats.

Si des examens devaient être effectués en cours de cure thermale, il serait préférable, pour les raisons expliquées précédemment, de les réserver à des curistes hospitalisés. En tout état de cause, il faut veiller à bien informer, à bien éduquer les patients, si l'on veut obtenir des résultats corrects.

Au surplus, il serait intéressant de coupler cet examen avec une mesure de l'excration urinaire de la créatinine. On sait que celle-ci, contrairement à celle du calcium, est stable, ce qui permet de juger de la fiabilité de la technique utilisée, notamment en ce qui concerne les conditions de recueil des urines.

Pour que les résultats obtenus par une telle étude puissent être retenus, il est nécessaire d'opérer sur un groupe de sujets suffisamment nombreux. Il est évident, nous le répétons, que la dizaine de résultats que nous présentons dans le présent travail ne permet pas de porter la moindre appréciation concernant l'action des eaux thermales sur le métabolisme du calcium des sujets déminéralisés. Elle autorise simplement à dire qu'il se passe peut-être quelque chose méritant d'être approfondi.

La poursuite de ces recherches impose que soit trouvé un financement approprié ; on imagine facilement le coût possible de cet examen d'hypercalciurie répété quatre à six fois sur une cinquantaine de patients...

Enfin, mais c'est là une simple interrogation, le recours dans quelques cas privilégiés à des biopsies osseuses pratiquées avant et après la cure apporterait peut-être des réponses du plus haut intérêt au problème que nous avons posé.

### RÉFÉRENCES

1. Benitte A.C. — L'action expérimentale des eaux minérales en pathologie ostéoarticulaire. *Presse therm. clim.*, 1962, 99, 110-113.
2. Benitte A.C. — Observations sur l'action analgique de la cure thermale à Bourbonne-les-Bains. *Presse therm. clim.*, 1953, 90, 224-226.
3. Benitte A.C., Francon J. — Séquelles traumatiques de l'appareil locomoteur et cures thermales. *Arch. biol. therm. clim.*, 1958, 3, 179-191.
4. Biget P.L., Benitte A.C., Biget S., Moroni J.P. — Action sur le rachitisme expérimental du rat de différentes pratiques de cures utilisant les eaux thermales de Bourbonne-les-Bains. *Presse therm. clim.*, 1961, 98, 49-51.
5. Biget P.L., Biget S., Senelar R., Loubière R. — Action des eaux thermales de Bourbonne-les-Bains sur les gonades males du rat blanc. *Arch. biol. therm. clim.*, 1958, 3, 227-330.
6. Francon J., Louis R., Ronot H. — Le traitement thermal des séquelles des traumatismes ostéoarticulaires. *Presse therm. clim.*, 1977, 116, 191-193.
7. Gay. — De l'action des eaux de Bourbonne sur les cals défécueux et sur les désordres consécutifs aux fractures. Paris, 1903.
8. Gay, Joyeux et coll. — *Les fractures à Bourbonne-les-Bains (avec préface du Professeur A. Leriche, Société Médicale de Bourbonne-les-Bains)*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1935.
9. Grandpierre R. — Traitement des séquelles de traumatisme par les eaux minérales de Bourbonne. *Presse therm. clim.*, 1934, 71.
10. Grognot P., Senelar R., Loubière R. — Action des Bains de Bourbonne sur le déclenchement du processus réparateur à la suite de fractures expérimentales chez le rat. *Arch. biol. therm. clim.*, 1958, 3, 73-75.
11. Hico D. — *Comprendre, traiter, les maladies du métabolisme phospho-calcique*. Reuil-Malmaison, Sandoz, 1974.
12. Lichtwitz A., Parlier R. — *Calcium et Maladies Métaboliques de l'os*. Tome 1, Paris, Expansion Scientifique Française, 1964.
13. Piery, Grandpierre R., Rouchette. — Action expérimentale de l'eau de Bourbonne sur la croissance et la calcification osseuse. *Ann. Soc. Hydrol.*, 1935.
14. Ronot H. — La spécialisation de Bourbonne-les-Bains dans le traitement des séquelles de fractures. *Presse therm. clim.*, 1961, 98, 5.
15. Ronot H. — Les indications de la cure thermale de Bourbonne-les-Bains en Rhumatologie. *Presse therm. clim.*, 1962, 99, 5.
16. Rouchette. — *Contribution à l'étude de l'action thérapeutique des eaux chlorurées sodiques, la cure de Bourbonne-les-Bains dans les suites de fracture et de rachitisme expérimental*. Thèse Lyon, 1934.
17. Rubens-Duval A., Louis R. — Indications et résultats de la crénothérapie des affections ostéoarticulaires des membres Inférieurs (coxarthrose exceptée). In : *Entretiens de Bichat 1969, Thérapeutique*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1969.

## Séance solennelle du 11 mars 1982

### Conclusion

M. BOULANGÉ \*

(Nancy)

Au terme de cette journée très riche et très dense, je voudrais avant tout remercier les organisateurs de cette réunion et les féliciter car ils apparaissent avoir atteint leurs objectifs.

En faisant appel aux personnalités les plus compétentes des divers sujets abordés, ils nous ont permis que cette séance solennelle de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales réalise un enseignement post-universitaire du plus haut niveau scientifique et médical.

Je retiendrai des exposés de ce matin la lumineuse synthèse du Professeur Ryckewaert sur le métabolisme de l'acide urique, insistant sur l'importance d'une purinosynthèse de novo en regard d'un pool réduit d'acide urique.

Le Docteur Durlach nous a ensuite fait partager son intérêt passionné pour la physiopathologie du métabolisme magnésique et fait découvrir la curieuse incidence du déficit magnésien dans la génèse du prolapsus de la valve mitrale.

Durant l'après-midi, le Professeur Desgréz vient d'exposer avec clarté, voire humour, les problèmes délicats du devenir et des rôles de l'acide oxalique

en biologie humaine, insistant, ce qui n'était pas pour déplaire au physiologiste que je suis, sur l'influence des rythmes circadiens ou infradiens de l'acide oxalique chez le lithiasique.

Enfin, l'exposé magistral du Professeur Milhaud nous a permis une compréhension et une articulation des problèmes de l'endocrinologie et de la clinique du métabolisme phosphocalcique.

Ces quatres exposés sur lesquels a été charpentée notre réunion ont été illustrés grâce à la participation de diverses équipes de médecins thermaux qui nous ont présenté les résultats d'études remarquablement conduites, permettant d'affirmer la crédibilité des thérapeutiques thermales et en explicitant les mécanismes d'action.

Je tiens à leur en exprimer aussi toute ma gratitude. Les uns et les autres ont ainsi pu faire la démonstration du caractère multidisciplinaire de l'hydrologie thérapeutique. De telles réunions sont donc non seulement nécessaires à l'enseignement du plus grand nombre des médecins thermaux participant de la Société Française d'Hydrologie et de Climatologie Médicales, mais facilitent aussi la recherche thermale par la confrontation des points de vue et l'induction des réflexions auxquelles nous ont conduites les discussions de cette journée.

\* Faculté de Médecine, Hôpital Brabois, 54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY.

# Informations

## **Congrès**

La 30<sup>e</sup> Semaine de Conférences de Rhumatologie aura lieu les 13-14-15 et 16 avril 1983 à Aix-les-Bains, sous la présidence des Professeurs Cayla (Pitié-Salpêtrière) et Villiaume (Créteil).

Renseignements : Dr P. Grellat, B.P. 165, 73102 Aix-les-Bains. Tél. (79) 61-09-89.

Le 5<sup>e</sup> Congrès National de la Société Française de Thermalisme et de Thalassothérapie pour la Santé Bucco-Dentaire se tiendra à Bourbonne-les-Bains les 23 et 24 avril 1983.

Inscriptions : Dr B. Worms. 52400 Bourbonne-les-Bains.

Le Salon du MEDEC se tiendra du 20 au 24 avril 1983 au Palais des Congrès à Paris. Une participation du Thermalisme est prévue dans ce salon.

## **Honoraires médicaux de surveillance de cure thermale**

Le forfait thermal est fixé à 360 F à compter du 1<sup>er</sup> avril 1983. Le Journal Officiel du 6 janvier 1983 concrètement

tise ainsi l'engagement formel qui avait été pris par le Ministre des Affaires Sociales à l'automne 82.

## **Thermalies 1982**

Dans le bulletin n° 6 de décembre 1982, de « France Thermale », on trouve les exposés du Pr Roux, directeur général de la Santé, du Pr Claude Laroche, de l'Académie de Médecine, et du Dr Guy Ebrard, Président de la Fédération Thermale et Climatique Française, sur le thème de la « Prévention » qui était celui des « Journées Nationales du Thermalisme et du Climatisme » (4 et 5 novembre 1982). Au cours des Thermalies 1982, il y a eu aussi une conférence de presse sur le thème du « Thermalisme et l'Enfant », organisé par le CETTE sous la Présidence des Prs Boulangé et Vialatte.

## **Fréquentation des stations thermales pendant la saison 82**

Le Bulletin « Thermalisme informations » n° 27 du 15 février 1983 nous

fournit les chiffres de fréquentation de 72 stations thermales françaises pendant l'année 1982. Dans l'ensemble, le nombre des curistes a progressé de 4,78 p. cent par rapport à 1981. Dans le peloton de tête des grandes stations, on relève Gréoux avec une augmentation de 26 p. cent et Balaruc avec près de 15 p. cent. Dans la zone « rouge », au contraire, on trouve avec regret Vichy qui a perdu 5,28 p. cent de curistes par rapport à 1981 et a reçu 14 570 curistes, en ne tenant pas compte toutefois de 5 201 « buvettes », ce qui n'est pas négligeable dans une station où la boisson est un élément essentiel de la cure.

## **Distinctions**

Le Docteur André Carrie a été promu Officier de la Légion d'honneur en sa qualité de Secrétaire Général de la Fédération Thermale et Climatique Française.

Monsieur Jacques Poncet, vice-Président de l'Union Nationale des Etablissements Thermaux, a été promu Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

## **REPERTOIRE DES ANNONCEURS**

Cauterets/Capvern - Eurothermes, p. 36.  
Contrexeville - Eaux minérales, p. 32.  
Labcatal - Oligosols, p. 28.

Maison du Thermalisme/Chaîne thermale du soleil, 2<sup>e</sup> couverture.  
Vittel - La station du rein, p. 20.

# La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE  
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

*Ancienne GAZETTE DES EAUX*

Fondateur : Victor GARDETTE †

## COMITE DE PATRONAGE

Professeur ARNOUX. — Professeur F. BESANÇON. — G. BONNET. — Doyen G. CABANEL. — J. CHAREIRE. — Professeur CORNET. — Professeur Agrégé V. COTLENKO. — H. DANY. — Professeur Agrégé C. DELBOY. — Professeur Y. DENARD. — Professeur P. DESGREZ. — Professeur J.-J. DUBARRY. — Professeur M. FONTAN. — Professeur GONIN. — Professeur GRANDPIERRE, Directeur du Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine aéronautique de Paris. — GRISOLET, Ingénieur en chef de la Météorologie, Chef du Service d'Etudes Climatiques de la Ville de Paris. — Professeur JUSTIN-BESANÇON, Membre de l'Académie de Médecine. — Professeur Cl. LAROCHE. — Professeur J. LOUVEL. — P. MOLINERY. — Professeur J. PACCALIN. — J. PASSA. — R. SOYER, Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle. — P.M. de TRAVERSE, Chef de Laboratoire, Hôpital Broussais.

## COMITE DE REDACTION

Rédacteur en chef honoraire : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Rédacteur en chef : J. FRANÇON, Secrétaire de Rédaction : R. JEAN.

**Biologie** : P. NEPVEUX. — **Cœur** : C. AMBROSI, J. BERTHIER, A. PITON. — **Dermatologie** : P. BAILLET, P. GUICHARD-DESAGES, P. MANY. — **Etudes hydrologiques et thermales** : B. NINARD. — **Gynécologie** : Y. CANEL, G. BARGEAUX. — **Hépatologie et Gastroentérologie** : G. GIRAULT, J. de la TOUR. — **Néphrologie et Urologie** : J. FOGLIERINI, J. THOMAS. — **Neuropsychiatrie** : J.C. DUBOIS, H. FOU-NAU, L. VIDART. — **Nutrition** : A. ALLAND. — **Pathologie ostéo-articulaire** : F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY, R. LOUIS. — **Pédiatrie** : R. JEAN. — **Veines** : R. CAPODUR, J. FOLLEREAU, C. LARY-JULLIEN. — **Voies respiratoires** : A. DEBIDOUR, R. FLURIN, J. MAUGEIS de BOURGUESDON.

## COMITE MEDICAL DES STATIONS THERMALES

Docteurs A. DELABROISE, G. EBRARD, C.Y. GERBAULET, G. GODLEWSKI, J. LACARIN.

*Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.*

Éditeur : EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE



15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS CEDEX 06

Tél. (1) 548.42.60 - C.C.P. 370-70 Paris

### TARIFS DE L'ABONNEMENT

4 numéros par an

FRANCE : 150 F ; Etudiants, CES : 75 F

ETRANGER : 180 F ; Etudiants, CES : 90 F

Prix du numéro : 48 F

# La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE  
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

## SOMMAIRE

JOURNÉE NATIONALE  
D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

11 mars 1982

Editorial, par J. Françon et R. Jean .....	1
Compte rendu de la séance, par G. Girault .....	3
Métabolisme des purines, hyperuricémie, de l'hyperuricémie à la goutte, par A. Ryckewaert ..	5
Crénothérapie de la goutte et de la lithiase urique, par J. Foglierini .....	15
Tétanie latente et prolapsus mitral par déficit magnésique chronique primaire, par J. Durlach ..	21
Présentation des travaux récents sur les eaux de Châtel-Guyon et leur magnésium, par M. Porte ..	29
Lithiase rénale - Magnésium - Thermalisme, par J. Carles .....	33
L'acide oxalique en biologie humaine, par P. Desgrez .....	37
Acide oxalique et thermalisme, par J. Thomas, G. Maistre-Charransol, C. Barthélémy, E. Thomas, P. Desgrez, et J.C. Legrand .....	44
Hypercalciurie, facteur de risque lithiasique et cures de diurèse, par C.-Y. Gerbaulet, M. Labeeuw et N. Pozet .....	49
Ostéoporose et lithiase calcique : apports de l'exploration des voies métaboliques du calcium, par G. Milhaud .....	54
Etude préliminaire sur le métabolisme phosphocalcique au cours des cures thermales en rhumatologie, par R. Louis et J. Louis .....	59
Conclusion, par M. Boulangé .....	63
<hr/>	
Informations .....	43, 64