

Année 2007



**SODIUM, PROTEINE, ABREUVEMENT : FACTEURS DE RISQUE OU
PREVENTION DES UROLITHIASES CHEZ LE CHAT**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

THEMELIN Maël

Né le 09 août 1981 à Les Lilas (Seine-saint-Denis)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Monsieur PARAGON

Professeur à l'ENVA

Assesseur : Madame MAUREY-GUENEC

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-UNITE : BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : GENETIQUE MEDICALE ET CLINIQUE M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mlle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
---	---

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHELON Jean-Louis , Professeur

<p>- UNITE DE MEDECINE M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel M. PICCOT-CREZOLLET Cyrille, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mlle LEDOUX Dorothée, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE D'OPHTALMOLOGIE M. CLERC Bernard, Professeur* Mlle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel Mlle HALOS Lénaïg, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur</p>
--	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : BIostatISTIQUES M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	---

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A Monsieur le Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,
Qui nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

A Monsieur Bernard PARAGON
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Qui a bien voulu diriger ce travail.
Sincères remerciements

A Madame Christelle MAUREY-GUENEC
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.
Sincères remerciements

Merci à toute ma famille pour m'avoir soutenu dans tout ce que j'entreprends. Merci de m'avoir aidé à devenir ce que je suis.

Merci à Sylvie, Romain, Amaïa, Nina, pour tous ces moments inoubliables, votre soutien... et tous ces moments à venir bien sûr.

Merci à (presque) tout le groupe 8 d'Alfort (Mélo, Vincent, Ben, Guillaume, la Bise, Gaëlle, Gaël, Valérie, Danielle), la coloc du quatrième... et les autres vétos (Jib, Platou, Nuria, Pablo, Roberto, Li, Montse, Morgane, Seb, Maryline, Guillaume, Anna, Sofia, Rocio).

Merci au 107 boulevard Soult, à bientôt pour un nouveau squat.

Merci à Bertrand, Zonzon, Leslie, Anne, Joseph, Cathy, et tous ceux que j'ai oubliés.

Merci à la Société Française de Félinotechnie, pour votre soutien financier.

Merci aux filles de la bibliothèque pour votre aide et votre sympathie.

SODIUM, PROTEINES, ABREUVEMENT : FACTEURS DE RISQUE OU PREVENTION DES UROLITHIASES CHEZ LE CHAT

THEMELIN Maël

Résumé :

Les oxalates de calcium et les phosphates ammoniaco-magnésiens représentent aujourd'hui environ 90% des lithiases retrouvées chez le chat. De nombreux facteurs nutritionnels sont mis en cause.

La conduite de l'abreuvement constitue le facteur de risque le plus important dans l'espèce féline. L'ingestion volontaire d'eau est soumise à de nombreuses variations, et le chat n'est pas capable de réguler sa consommation d'eau en fonction de la teneur en matière sèche des aliments ingérés.

Le sodium est principalement incriminé dans la pathogénie des calculs d'oxalate de calcium. Il permet toutefois une diminution du risque d'apparition de ces lithiases. De par son effet de stimulation des prises hydriques, le sodium semble revêtir un réel intérêt dans la prévention des urolithiases.

Les protéines participent à l'acidification urinaire et provoquent une diurèse osmotique. Elles permettent ainsi de diminuer la précipitation des cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. L'acidification urinaire constitue un facteur de risque essentiel des calculs d'oxalate de calcium, mais contrairement à ce qui est suspecté, les protéines ne provoquent pas d'augmentation de la concentration urinaire en calcium. Toutefois, leur impact sur le risque d'apparition de ces calculs n'est pas connu.

Aucune donnée à l'heure actuelle n'indique que le sodium et les protéines sont des facteurs de risque des urolithiases chez le chat, mais, ces résultats nécessitent des confirmations expérimentales.

Mots clés :

SODIUM, PROTEINE, ABREUVEMENT, DIETETIQUE, UROLITHIASE, OXALATE DE CALCIUM, PHOSPHATE AMMONIACO-MAGNESIEN, CARNIVORE, CHAT

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. B. PARAGON-GUENEC

Assesseur : Dr. C. MAUREY

Adresse de l'auteur :

Mr. Maël THEMELIN
7, route Pierre Fourier
88530 Le Tholy

SODIUM, PROTEIN AND WATER INTAKE : RISKS FACTORS OR PREVENTION OF FELINE UROLITHIASIS

THEMELIN Maël

Summary :

Calcium oxalate stones and Struvite stones account for approximately 90% of the uroliths found in the cats actually. Numerous nutritional factors are incriminated.

Water intake is the most important risk factor in the cat. Voluntary water ingestion is subject to many variations, and cats are not able to adapt their water consumption to ingested food dry matter content.

Dietary sodium is mainly blamed in the pathogenesis of calcium oxalate stones. Its use is however associated with a decrease of the risk of calcium oxalate formation. Thank to its thirst stimulation effect, dietary sodium seems to be effective in preventing stone formation.

Proteins take part in urinary acidification, a very important parameter of lithogenesis, and cause osmotic diuresis. They thus make it possible to decrease the precipitation of struvite. Urinary acidification is an essential risk factor of calcium oxalate stones, but contrary to what is suspected, dietary proteins have no effect on urinary calcium concentration. However, their impact on calcium oxalate formation risk is unknown.

No data indicate that dietary sodium and proteins are risk factors of uroliths formation in the cat today. But these results require experimental confirmations.

Keywords :

SODIUM, PROTEIN, WATER INTAKE, DIETETIC, UROLITHIASIS, CALCIUM OXALATE, STRUVITE, SMALL ANIMAL, CAT

Jury :

President : Pr.
Director : Pr. PARAGON-GUENEC
Assessor : Dr. C. MAUREY

Author's address:

Mr. Maël THEMELIN
7, route Pierre Fourier
88530 Le Tholy

Table des matières

Liste des figures	6
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	10
Introduction	11
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES UROLITHIASES	13
1. L'urolithiase	14
1.1. Présentation	14
1.2. Inhibiteurs de la cristallisation	15
1.3. Facteurs de risques généraux	15
2. Epidémiologie descriptive	16
3. Les différents types de calculs	18
3.1. Les oxalates de calcium	18
3.1.1. Composition	18
3.1.2. Aspect des cristaux et calculs	18
3.1.3. Etiopathogénie, facteurs de risque	19
3.1.4. Les inhibiteurs	20
3.2. Les phosphates de calcium	21
3.2.1. Composition minérale	21
3.2.2. Aspect des cristaux et calculs	22
3.2.3. Etiopathogénie, facteurs de risques	23
3.2.4. Inhibiteurs de la cristallisation	23
3.3. Les phosphates ammoniaco-magnésien	24
3.3.1. Composition minérale	24
3.3.2. Aspects des cristaux et des calculs	24
3.3.3. Etiopathogénie, facteurs de risque	25
3.3.4. Inhibiteurs de la cristallisation	25
3.4. Les cystines	26
3.4.1. Composition minérale	26
3.4.2. Aspects des cristaux, calculs	26
3.4.3. Etiologie	26
3.5. Les purines	27
3.5.1. Composition minérale	27
3.5.2. Aspects des cristaux, calculs	27
3.5.3. Etiopathogénie, facteurs de risques	28
3.5.4. Inhibiteurs de la cristallisation	29
3.6. Les urolithiases à silice	29
3.6.1. Composition minérale, aspects	29
3.6.2. Etiopathogénie	29
4. Méthode d'évaluation du risque d'apparition des urolithiases	30
4.1. La cristallurie	30

4.2.	Evaluation de la saturation urinaire.....	31
4.2.1.	Calcul des produits d'activité	31
4.2.2.	Rapport des produits d'activité.....	32
4.2.3.	Supersaturation relative (méthode SSR)	32
4.2.4.	Normogramme de Robertson et Marshall	32
DEUXIEME PARTIE : L'ABREUUREMENT		35
1.	Les données épidémiologiques	36
1.1.	En médecine humaine	36
1.2.	Chez le chat.....	36
2.	Formation des urolithes	37
2.1.	Définitions.....	37
2.1.1.	La saturation urinaire.....	37
2.1.2.	Influence de la force ionique sur la saturation urinaire	38
2.1.3.	Bilan	39
2.2.	Initiation de la formation des cristaux : la nucléation	39
2.3.	Croissance des cristaux préformés	41
2.4.	Agrégation des cristaux ainsi constitués	41
2.5.	Conclusion	41
3.	L'abreuvement permet la dilution urinaire et augmente la fréquence des mictions	42
3.1.	Les besoins.....	42
3.2.	Particularités du chat.....	42
3.3.	La voie urinaire : voie d'élimination principale de l'eau	43
3.4.	Diminution de la concentration urinaire	43
3.5.	Augmentation de la fréquence des mictions	45
4.	Facteurs influençant l'abreuvement.....	46
4.1.	Propreté, goût de l'eau	46
4.2.	Mode de distribution de l'eau	46
4.3.	Influence de la qualité de l'aliment.....	47
4.3.1.	Influence de l'humidité de la ration	47
4.3.1.1.	Influence sur les prises hydriques	47
4.3.1.2.	Influence sur la production d'urine.....	50
4.3.1.3.	Conclusion	51
4.3.2.	Influence de la digestibilité de l'aliment	51
4.4.	Influence du mode de distribution de l'alimentation	52
5.	Influence de la teneur en minéral de l'eau	54
6.	Conclusion.....	54
TROISIEME PARTIE : LE SODIUM.....		55
1.	Le sodium dans les aliments industriels.....	56
1.1.	Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à PAM.....	56
1.2.	Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à oxalate de calcium	58
2.	Le sodium acteur principal du bilan hydrique.....	60
2.1.	Physiologie.....	60

2.1.1.	La soif.....	60
2.1.1.1.	Déclenchement de la soif.....	60
2.1.1.2.	Régulation de la soif.....	61
2.1.1.3.	Bilan.....	61
2.1.2.	Production d'urine.....	62
2.1.2.1.	Formation de l'urine.....	62
2.1.2.2.	Régulation.....	64
2.1.3.	Importance du sodium dans ces phénomènes.....	65
2.2.	Les données expérimentales.....	66
2.2.1.	Seuil de déclenchement de stimulation de la diurèse.....	67
2.2.2.	Impact de teneurs élevées en sodium.....	67
2.2.3.	Comparaison des données.....	70
2.3.	Conclusion.....	71
3.	Le sodium et les oxalates de calcium.....	72
3.1.	Les données épidémiologiques.....	72
3.2.	Le sodium : facteur de risque des oxalates de calcium.....	73
3.2.1.	Rappel de la physiologie calcique.....	73
3.2.1.1.	Régulation du métabolisme calcique.....	73
3.2.1.2.	Excrétion rénale du calcium.....	74
3.2.1.3.	Facteurs influençant la réabsorption et l'excrétion de calcium.....	75
3.2.2.	Le sodium et l'hypercalciurie.....	76
3.2.2.1.	En médecine humaine.....	76
3.2.2.2.	Chez le chat.....	81
3.2.2.3.	Conclusion.....	83
3.3.	Effet global du sodium sur les oxalates de calcium.....	84
3.4.	Conclusion.....	86
4.	Le sodium et les cristaux de cystine et d'urates.....	87
4.1.	Sodium et cystine.....	87
4.2.	Sodium et urates.....	87
5.	Conclusion.....	88
QUATRIEME PARTIE : LES PROTEINES.....		89
1.	Sources de protéines chez l'animal de compagnie et besoin protéique.....	90
1.1.	Besoin protéique.....	90
1.2.	Sources de protéines.....	90
1.3.	Les aliments industriels.....	91
1.3.1.	Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à PAM.....	92
1.3.2.	Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à oxalate de calcium.....	94
2.	Les protéines influencent le statut acido-basique et le pH urinaire.....	95
2.1.	Rappel de la physiologie rénale.....	95
2.1.1.	Le catabolisme des protéines produit des substances acides.....	95
2.1.1.1.	Production de déchets azotés.....	95

2.1.1.2. Production d'acides non volatils.....	96
2.1.2. Le rein et la régulation acido-basique	97
2.2. Prédiction du pH urinaire	100
2.3. Les données expérimentales.....	102
2.3.1. Influence du taux de protéines sur le pH urinaire	102
2.3.2. Influence de la source protéique sur le pH urinaire.....	102
2.4. pH et urolithiases	103
3. Les protéines permettent la dilution urinaire.....	104
3.1. L'urée permet la dilution urinaire et l'augmentation de la prise hydrique	104
3.2. Les données expérimentales.....	104
3.2.1. Effet sur le volume urinaire et l'ingestion d'eau.....	104
3.2.1.1. Effet à court terme	104
3.2.1.2. Effet à long terme.....	107
3.2.2. Impact sur la dilution urinaire	107
3.2.3. Influence de la source protéique.....	108
3.3. Conclusion	108
4. Les protéines et les calculs calciques	109
4.1. Les données épidémiologiques	109
4.1.1. En médecine humaine	109
4.1.2. Chez le chat	109
4.2. Les protéines et l'hypercalciurie	110
4.2.1. Les données en médecine humaine	110
4.2.2. Les données en médecine vétérinaire.....	114
4.2.2.1. L'hypercalciurie chez le chat.....	114
4.2.2.2. Acidose et calciurie.....	114
4.2.2.3. Vérification expérimentale.....	117
4.2.3. Conclusion.....	118
4.3. Les protéines : précurseurs de l'oxalate.....	118
4.3.1. Origine d'une hyperoxalurie	118
4.3.2. Des protéines à l'oxalate urinaire.....	120
4.3.3. Les données expérimentales.....	121
4.3.3.1. En médecine humaine	121
4.3.3.2. En médecine vétérinaire.....	122
4.3.3.3. Conclusion	124
4.4. Protéines et citrate.....	124
4.5. L'acide urique, facteur de risque des oxalates de calcium.....	125
4.6. Bilan : protéines et lithogénèse oxalo-calcique.....	126
4.7. Risque d'apparition des oxalates de calcium	127
4.8. Conclusion	129
5. Les protéines et les purines.....	130
5.1. Pathogénie des calculs de purines.....	130
5.1.1. Métabolisme des bases puriques	130
5.1.2. Augmentation de la saturation urinaire en acide urique.....	131
5.1.3. Infection du tractus urinaire	132

5.1.4. Cas particulier des calculs de xanthine.....	132
5.2. Influence du pH sur les cristaux de purines	133
5.3. Les protéines : facteur de risque des calculs d'urates	134
6. Les protéines et les PAM	136
6.1. Les données épidémiologiques	136
6.2. Pathogénie	136
6.2.1. Influence du pH sur l'ionisation du phosphate et de l'ammoniac	136
6.2.2. Formation des PAM	137
6.3. Influence des protéines sur les composants des PAM	139
6.3.1. Les protéines influencent l'excrétion urinaire d'ion ammonium	139
6.3.2. Les protéines influencent l'ingestion de phosphore	141
6.3.3. Le magnésium	141
6.4. Les protéines et la cristallisation des PAM	143
6.4.1. pH et risque d'apparition des PAM	143
6.4.2. Impact sur la solubilité des PAM	144
6.4.2.1. Impact de la quantité de protéines	144
6.4.2.2. Impact de la source de protéines	146
6.5. Conclusion	147
7. Protéines et cystine	147
8. Conclusion	148
Conclusion	149
Bibliographie	151

Liste des figures

Figure 1 : Urolithes analysés par l'Urolith Center de l'Université du Minnesota entre 1981 et 2005 (d'après Osborne et Lulich, 2006).....	17
Figure 2 : Cristaux et calculs d'oxalate de calcium (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006).....	19
Figure 3 : Cristaux de phosphate de calcium (d'après Osborne et Stevens, 2001).....	22
Figure 4 : Calculs de phosphates de calcium (d'après Pibot, 2006).....	22
Figure 5 : Cristaux et calculs de PAM (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006).....	24
Figure 6 : Cristaux et calculs de cystine (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006)...	26
Figure 7 : Cristaux et calculs de purines (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006) ...	28
Figure 8 : Normogramme de prédiction de la saturation urinaire en oxalate de calcium (d'après Marshall et Robertson, 1976).....	33
Figure 9 : Saturation urinaire et lithogénèse (d'après Adams <i>et al.</i> , 2005 ; Daudon, 2004 ; et Osborne <i>et al.</i> , 2000).....	39
Figure 10 : Volume urinaire et probabilité de formation de calculs (d'après Goldfarb, 1990)	45
Figure 11 : Eau ingérée chez des chats nourris avec un aliment humide (groupe 1).....	47
Figure 12 : Eau ingérée chez des chats nourris avec un aliment sec (groupe 2).....	48
Figure 13 : Teneur en sodium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à PAM.....	57
Figure 14 : Teneur en sodium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium.....	59
Figure 15 : Influx contrôlant la soif (d'après Widmaier <i>et al.</i> , 2004).....	61
Figure 16 : Influence de la teneur en sodium sur l'ingéré total d'eau chez le chat (d'après Burger <i>et al.</i> , 1980).....	68
Figure 17 : Influence de la teneur en sodium sur la prise de boisson chez le chat (d'après Burger <i>et al.</i> , 1980 ; Luckschander <i>et al.</i> , 2004 ; Yu <i>et al.</i> , 1999).....	70
Figure 18 : Influence de la teneur en sodium sur la production d'urine chez le chat (d'après Biourge, 2003 ; Buranakarl <i>et al.</i> , 2004 ; Luckschander <i>et al.</i> , 2004 ; Yu <i>et al.</i> , 1999) ..	71
Figure 19 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de calculs de PAM.....	93
Figure 20 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium.....	94
Figure 21 : Catabolisme de la cystine (d'après Rodwell, 2002).....	96
Figure 22 : Réabsorption des bicarbonates (d'après Widmaier <i>et al.</i> , 2004).....	98
Figure 23 : Réabsorption des bicarbonates par l'intermédiaire des ions phosphates dibasiques (d'après Widmaier <i>et al.</i> , 2004).....	99
Figure 24 : Influence du RPC sur le volume urinaire (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995).....	105
Figure 25 : Influence du RPC sur la prise de boisson (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995).....	105
Figure 26 : Relation entre la quantité d'azote ingéré quotidiennement et la production d'urine (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995).....	106
Figure 27 : Influence de l'acidose métabolique sur la concentration sanguine en calcium ionisé de chats sains (d'après Ching <i>et al.</i> , 1989).....	115

Figure 28 : Influence de l'acidose métabolique sur l'excrétion calcique de chats sains (d'après Ching <i>et al.</i> , 1989).....	115
Figure 29 : Des protéines ingérées à l'oxalate (d'après Nguyen <i>et al.</i> , 2001)	121
Figure 30 : Etat d'ionisation du citrate (d'après Coe <i>et al.</i> , 2004).....	124
Figure 31 : Effets lithogéniques d'une ration hyperprotidique (d'après Martini <i>et al.</i> , 2000a)	126
Figure 32 : Influence du pH urinaire sur la supersaturation relative en oxalate de calcium (d'après Smith <i>et al.</i> , (1998).....	128
Figure 33 : Catabolisme des bases puriques (d'après Bartges <i>et al.</i> , 1999 ; Osborne <i>et al.</i> , 2000).....	131
Figure 34 : Etat d'ionisation du phosphate (d'après Buffington <i>et al.</i> , 1990 ; DiBartola <i>et al.</i> , 2006).....	136
Figure 35 : Etat d'ionisation de l'ammoniac (d'après Allen et Kruger, 2000 ; Buffington <i>et al.</i> , 1990).....	137

Les photographies de cristaux (figures 2, 3, 4, 5, 6, 7) sont empruntées à l'ouvrage intitulé *Analyses urinaires : guide clinique* (Osborne et Stevens 2001).

Les photographies de calculs (figures 2, 4, 5, 6, 7) sont issues de l'ouvrage intitulé *Encyclopédie de la nutrition clinique canine* (Pibot 2006).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Epidémiologie des urolithiases chez le chat (d'après Osborne <i>et al.</i> , 2006)	16
Tableau 2 : Principaux facteurs de risques mis en cause dans les lithiases oxalo-calciques (d'après Jeusette <i>et al.</i> , 2000 ; Osborne <i>et al.</i> , 2000)	19
Tableau 3 : Principaux facteurs de risque des lithiases de phosphate de calcium (d'après Osborne <i>et al.</i> , 2000)	23
Tableau 4 : Facteurs de risque des lithiases de PAM (d'après Jeusette <i>et al.</i> , 2000 ; Osborne <i>et al.</i> , 2000)	25
Tableau 5 : Facteurs de risques potentiels des calculs de purines	28
Tableau 6 : Calcul du produit d'activité d'une molécule AB (d'après Bartges <i>et al.</i> , 1995) ...	31
Tableau 7 : Calcul du produit d'activité des PAM (d'après Buffington <i>et al.</i> , 1990 ; Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995)	31
Tableau 8 : Facteurs influençant la lithogénèse (d'après Cotard, 1993)	42
Tableau 9 : Renouvellement de l'eau chez le chat et le chien (d'après Haskins, 1990)	43
Tableau 10 : Influence de l'humidité sur le bilan hydrique de chats sains (d'après Gaskell, 1985)	49
Tableau 11 : Ratio eau totale consommée/Matière sèche consommée chez des chats ingérant différents types d'aliments	49
Tableau 12 : Influence de l'humidité de l'aliment sur la production d'urine (d'après Gaskell, 1989)	50
Tableau 13 : Influence de la digestibilité sur le bilan hydrique de chats sains (d'après Sauer <i>et al.</i> , 1985)	52
Tableau 14 : Influence du mode de distribution de l'alimentation sur les prises hydriques et la production d'urine de chats sains (d'après Finco <i>et al.</i> , 1986)	53
Tableau 15 : Influence du mode de distribution de l'alimentation sur la fréquence des mictions (d'après Finco <i>et al.</i> , 1986)	53
Tableau 16 : Teneur en sodium et en calcium de divers aliments diététiques humides préconisés dans le cadre de lithiases à PAM	56
Tableau 17 : Teneur en sodium et en calcium de divers aliments diététiques secs préconisés dans le cadre de lithiases à PAM	57
Tableau 18 : Teneur en sodium et en calcium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium	58
Tableau 19 : Protéines de transport membranaire impliquées dans la réabsorption rénale de sodium (d'après Gougoux, 1999a)	63
Tableau 20 : Régulation rénale du sodium et la balance hydrique (d'après DiBartola, 2006)	66
Tableau 21 : Influence du sodium sur la prise hydrique de chats sains (d'après Burger <i>et al.</i> , 1980)	68
Tableau 22 : Analyse des aliments utilisés (d'après DiFruscia <i>et al.</i> , 1996)	82
Tableau 23 : Influence du sodium sur les fractions d'excrétions d'électrolytes (d'après DiFruscia <i>et al.</i> , 1996)	82
Tableau 24 : Influence du sodium sur la concentration urinaire en calcium (d'après DiFruscia <i>et al.</i> , 1996)	84
Tableau 25 : Influence de divers teneurs en sodium sur la saturation relative (SSR) en oxalate de calcium de chats sains (d'après Hawthorne <i>et al.</i> , 2004)	85

Tableau 26 : Influence du sodium sur la supersaturation relative (SSR) en oxalate de calcium de chats sains (d'après Biourge, 2003).....	86
Tableau 27 : Qualité des protéines d'ingrédients fréquemment utilisées dans les aliments pour animaux de compagnie (d'après Gross <i>et al.</i> , 2000).....	91
Tableau 28 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques humides préconisés dans le cadre de lithiases à PAM.....	92
Tableau 29 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques secs préconisés dans le cadre de lithiases à PAM.....	92
Tableau 30 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium.....	94
Tableau 31 : Calcul de l'excès de base et du pH urinaire associé (d'après Smith <i>et al.</i> , 1995).....	101
Tableau 32 : Composition en acides aminés soufrés de diverses sources protéiques (d'après Skoch <i>et al.</i> , 1991).....	102
Tableau 33 : Croissance des cristaux selon le pH urinaire (d'après Osborne <i>et al.</i> , 2000)....	103
Tableau 34 : Teneur en acides aminés soufrés de diverses denrées alimentaires (d'après Souci <i>et al.</i> , 1986).....	112
Tableau 35 : Teneur en oxalate de diverses denrées alimentaires humaines (d'après Osborne <i>et al.</i> , 2000).....	123
Tableau 36 : Influence du pH urinaire sur la concentration urinaire en citrate (d'après Markwell <i>et al.</i> , 1999).....	125
Tableau 37 : Influence de deux rations aux propriétés acidifiantes différentes sur le risque d'apparition des lithiases à oxalate de calcium (d'après Markwell <i>et al.</i> , 1999).....	127
Tableau 38 : Influence du pH urinaire sur la supersaturation relative en oxalate de calcium (d'après Smith <i>et al.</i> , 1998).....	128
Tableau 39 : Influence du pH sur la cristallurie (d'après Osborne <i>et al.</i> , 2000).....	134
Tableau 40 : Teneur en purine de quelques aliments (d'après Bartges <i>et al.</i> , 1999 ; Osborne <i>et al.</i> , 2000).....	135
Tableau 41 : Influence de la forme de la supplémentation en magnésium sur le pH urinaire de chats sains (d'après Buffington <i>et al.</i> , 1985).....	138
Tableau 42 : Influence des protéines sur la production de déchets azotés (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996).....	140
Tableau 43 : Influence des protéines sur la production d'ammonium (d'après Funaba <i>et al.</i> , 2003).....	140
Tableau 44 : Teneur en phosphore de diverses denrées alimentaires (d'après Souci <i>et al.</i> , 1986).....	141
Tableau 45 : Teneur en magnésium de diverses denrées alimentaires (d'après Souci <i>et al.</i> , 1986).....	142
Tableau 46 : Effet de l'ingestion de protéines sur la balance du magnésium (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995).....	143
Tableau 47 : Effet de l'ingestion des protéines sur le produit d'activité des PAM (d'après Funaba <i>et al.</i> , 1996 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 1995).....	144
Tableau 48 : Effet de l'ingestion des protéines sur la saturation urinaire en PAM (d'après Funaba <i>et al.</i> , 2003).....	145
Tableau 49 : Influence de la source de protéines sur le risque de survenue des PAM (d'après Funaba <i>et al.</i> , 2005).....	146

Liste des abréviations

1,25-OH D3 : 1,25-dihydrocholécalférol ou calcitriol

ADH : Hormone antidiurétique

AP : Produit d'activité

EB : Excès de base

K_{ps} : Produit de solubilité thermodynamique

ND : Non déterminé

NS : Non significatif

PAM : Phosphate ammoniaco-magnésien

pAP : Logarithme négatif du produit d'activité

pSAP : Logarithme négatif du produit d'activité des struvites

r : coefficient de régression

RPC : Rapport protido-calorique

SAP : Produit d'activité des phosphates ammonico-magnésien

SSR : Supersaturation relative

Introduction

L'uro lithiase correspond à la présence de calculs dans le tractus urinaire. Chez le chat, ces calculs touchent principalement le bas appareil urinaire. Dans seulement 1 à 4% des cas ces lithiases ont une localisation rénale ou urétérale. Les symptômes les plus communs sont l'hématurie, la dysurie et la pollakiurie. Parfois l'uro lithiase conduit à une obstruction urétrale, qui constitue une urgence médicale et chirurgicale.

Les lithiases urinaires représentent selon les auteurs, de 0,5 à 2% des motifs de consultation chez le chat. Elles représentent un problème courant et récurant en médecine vétérinaire. Profitant des données acquises chez l'homme, les connaissances concernant les urolithiases félines ont connu un réel essor ces vingt dernières années.

La gestion médicale des urolithiases dépend de l'identification et de la manipulation de facteurs qui contribuent à la nucléation, à la formation et à la persistance des calculs dans le tractus urinaire. Il s'agit en effet d'affections multifactorielles, dans laquelle l'alimentation joue un rôle primordial dans la survenue, le traitement, ou la prévention. Elle influence grandement la production d'urine, son pH et sa composition.

Le premier facteur alimentaire mis en évidence, et le plus important encore à l'heure actuelle, est l'abreuvement. Puis ce fut le tour du pH urinaire. Dans les années 80, la très nette prédominance des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien ont conduit les industriels à reformuler leur aliment en privilégiant l'acidification urinaire. Ceci a eu comme effet de diminuer la proportion de ces lithiases, mais a également provoqué une très forte augmentation des calculs d'oxalate de calcium. La gestion des urolithiases est plus complexe que la simple modulation du pH urinaire.

Les recherches se sont alors dirigées vers des facteurs mis en cause en médecine humaine. Le sodium et les protéines y sont particulièrement incriminés, et c'est naturellement vers ces facteurs que se sont orientées les recherches.

Mais qu'en est-il vraiment de l'état actuel des connaissances notamment chez le chat ?

Ce travail s'attache à effectuer une synthèse des données bibliographiques existantes sur ce sujet.

La première partie de ce travail permet de rappeler les principales caractéristiques des urolithiases, et les méthodes d'évaluation de leur risque d'apparition. La deuxième partie présente l'importance de l'abreuvement dans l'étiologie des urolithiases et les facteurs l'influençant. La troisième partie de cet ouvrage est consacrée au sodium, à son importance dans le bilan hydrique, et son rôle dans la lithogenèse oxalo-calcique. Enfin, la dernière partie aborde le rôle joué par les protéines sur le pH urinaire et l'influence qui en découle sur la lithogenèse.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LES UROLITHIASES

1. L'urolithiase

Le système urinaire est organisé de façon à éliminer les déchets sous forme soluble. Cependant certains déchets sont peu solubles, ils peuvent précipiter et former des cristaux. La croissance ou l'agrégation de cristaux microscopiques peut aboutir à la formation de calculs macroscopiques (Osborne *et al.*, 2000).

1.1. Présentation

Les calculs sont des concrétions polycristallines organisées constituées principalement de minéraux et d'une petite quantité de matrice (Osborne *et al.*, 1995).

Les calculs urinaires peuvent être composés de 100% d'un type de minéral, ou être constitués de plusieurs types minéraux. Lorsqu'un des constituants représente plus de 70% de la totalité du calcul, celui-ci est qualifié de composé. Lorsque qu'aucun minéral ne représente plus de 70% de la totalité du calcul, il s'agit d'un calcul mixte (Ross *et al.*, 1999).

Par définition l'urolithiase correspond à la formation de calculs au sein du tractus urinaire, par précipitation de cristaux peu solubles, selon des mécanismes physiopathologiques multiples congénitaux et/ou acquis. L'urolithiase résulte d'une altération des conditions normales de cristallisation urinaire. Chez des individus sains, les cristaux ne peuvent se former, ou sont si petits qu'ils sont éliminés (il s'agit alors d'une cristallurie asymptomatique). L'urolithiase n'est pas une maladie unique, mais plutôt une complication d'une ou plusieurs anomalies sous-jacentes (Grases *et al.*, 2006 ; Osborne *et al.*, 1999a). Dans certains cas, l'urolithiase peut être liée à une perturbation spécifique telle que l'acidose tubulaire rénale distale qui est associée à une hypercalciurie, ou à des altérations génétiques, responsables par exemple d'hyperoxalurie, d'hypercalciurie, ou hypercystinurie. Toutefois dans la majeure partie des cas, il n'est pas possible de clairement identifier les causes sous-jacentes. Il est très largement admis que la formation, la croissance, l'agrégation des calculs sont attribuées à une combinaison de divers facteurs qui peuvent être associés ou non à une cause sous-jacente (Grases *et al.*, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000).

Les cristaux se forment dans une urine saturée en éléments lithogènes. Les urolithiases se constituent lorsque les cristaux stagnent dans le tractus urinaire. Ainsi les cristaux formés adhèrent à l'épithélium urinaire ; piégés dans le tractus urinaire, ils peuvent alors s'agréger et donner des calculs. Certains facteurs inhibent la formation de ces calculs, leur absence aggrave le risque d'apparition de l'urolithiase. D'autres éléments, au contraire, majorent ce risque en favorisant l'apparition et/ou la persistance de ces urolithes (Lemann, 1996). Tout ceci sera détaillé ultérieurement.

Toutes les urolithiases semblent comporter en plus des composés cristalloïdes une matrice organique en plus ou moins grande quantité. Il s'agit de la portion non dialysable de l'urolithiase restant après que tous les minéraux solubles aient été enlevés par déminéralisation (Senior et Finlayson, 1986).

La nature de la matrice organique est variable. Elle est composée de protéines et de glycosaminoglycanes. Elle provient de différentes sources telles que les macromolécules d'origine rénale ou plasmatique, ainsi que les cellules épithéliales qui s'exfolient (Adams *et al.*, 2005 ; Forterre *et al.*, 2006 ; Robertson *et al.*, 2002). Elle peut également être constituée par un élément étranger (poil, débris végétal, fil de suture...) (Senior et Finlayson, 1986).

Le rôle de cette matrice dans la pathogénie des urolithiases n'est à l'heure actuelle pas encore clairement élucidée (Adams et Syme, 2005 ; Forterre *et al.*, 2006 ; Robertson *et al.*, 2002). Une étude récente menée sur des chiens (Forterre *et al.*, 2006) a mis en évidence une différence significative dans la composition des matrices des différents calculs. Ceci se retrouve également chez l'homme (Gonzalez-Buitrago, 2006, Williams *et al.*, 2006).

1.2. Inhibiteurs de la cristallisation

L'urine est une solution complexe contenant plusieurs substances capables d'inhiber la formation et la croissance des cristaux. Il s'agit des inhibiteurs de la cristallisation.

Chez l'homme, les urines sont naturellement sursaturées en oxalate et en phosphate, mais l'existence d'inhibiteurs naturels empêche la formation d'agrégats cristallins. Grâce à ces inhibiteurs, l'apparition de cristaux se produit à un degré de sursaturation plus important chez les sujets normaux que chez les sujets lithiasiques (Jungers *et al.*, 1999).

Les inhibiteurs peuvent agir en diminuant la supersaturation des cristaux, en formant des sels avec les cristaux réduisant ainsi la quantité de ces métabolites libre pour la précipitation. Ils peuvent agir en empêchant la fixation des cristaux (Allen et Kruger, 2000).

1.3. Facteurs de risques généraux

Outre les facteurs de risque spécifiques à chaque type de cristaux, il existe des facteurs de risque communs aux différents cristaux. Il s'agit de la concentration urinaire des solutés, la saturation urinaire, la fréquence des mictions, et le pH urinaire (Jeusette *et al.*, 2000).

Un faible volume urinaire conduit à une augmentation de la concentration des différents composants, donc favorise la précipitation des cristaux.

Un temps de séjour de longue durée, des urines, dans les voies urinaires contribue à l'augmentation du risque de formation des cristaux (Jeusette *et al.*, 2000).

Ceci sera largement détaillé par la suite.

2. Epidémiologie descriptive

L'incidence des différentes urolithiases est en permanente évolution. La situation actuelle est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Epidémiologie des urolithiases chez le chat (d'après Osborne *et al.*, 2006)

PAM	Oxalate de calcium	Purines (urates et xanthine)	Phosphate de calcium	Autres (cystine, silice, mixtes,...)
48,5%	40,6%	4,6%	1%	5%

Deux types de calculs représentent aujourd'hui la majorité des urolithiases observées dans l'espèce féline : les calculs de phosphate ammoniaco-magnésien (PAM), également appelé struvites et les calculs d'oxalate de calcium. Ils représentent à eux deux environ 90% des lithiases retrouvées chez le chat.

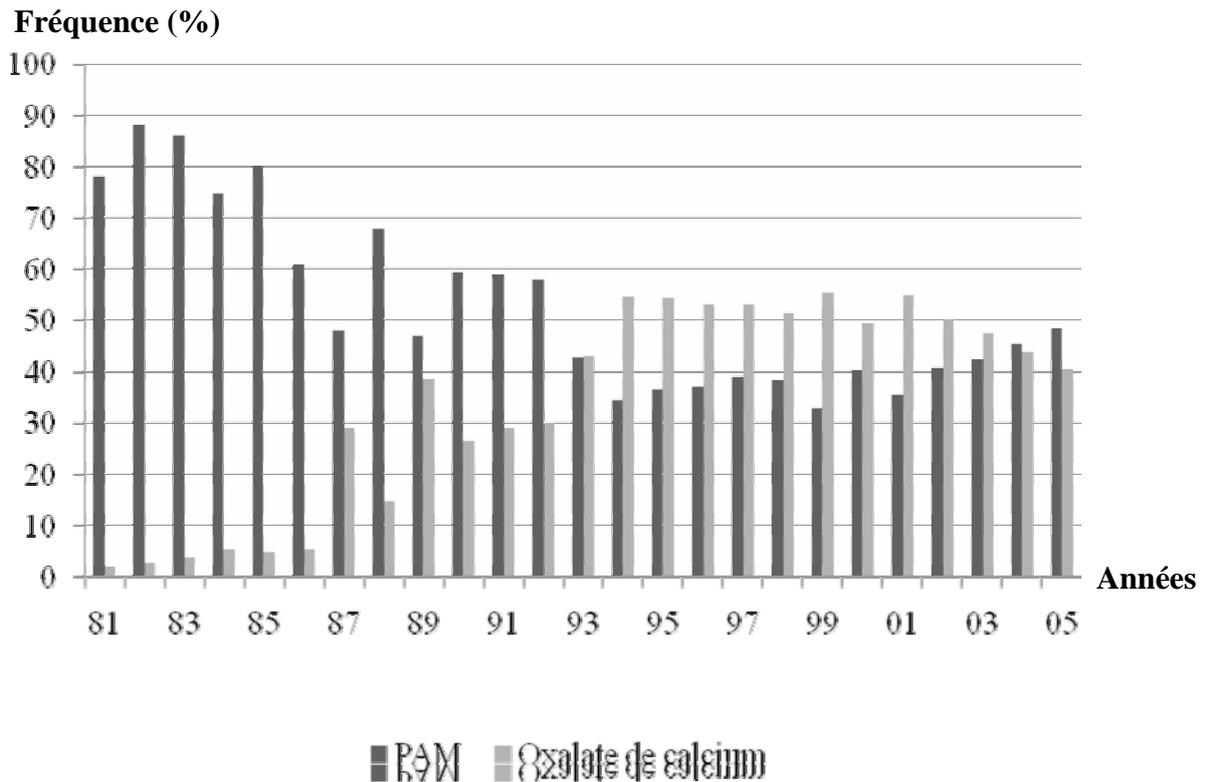
Viennent ensuite les calculs de purines (comprenant les calculs d'urate, d'acide urique et de xanthine) et les calculs de phosphate de calcium.

Les calculs de silice et de cystine restent anecdotiques dans l'espèce féline (<0,1% des calculs) (Houston *et al.*, 2003).

Cette situation n'a pas toujours été ainsi. En effet, dans les années 1980, les PAM étaient largement majoritaires, représentant environ 80 % des calculs analysés en 1981. La situation a alors très nettement évoluée pendant une dizaine d'année. La fréquence des urolithiases à oxalate de calcium a explosé ces vingt dernières années, passant de 1% à presque 50% des cas entre 1981 et 1999 dans les études américaines (Buffington et Chew, 1998 ; Lekcharoensuk *et al.*, 2005 ; Thumchai *et al.*, 1996).

L'évolution entre 1981 et 2005 est présentée sur la figure 1.

Figure 1 : Urolithes analysés par l'Urolith Center de l'Université du Minnesota entre 1981 et 2005 (d'après Osborne et Lulich, 2006)



Plusieurs hypothèses ont été faites pour expliquer l'augmentation de la prévalence des calculs d'oxalate de calcium. La généralisation des régimes acidifiants induisant une faible concentration en magnésium et une hypercalciurie seraient à l'origine de ces changements (Kirk *et al.*, 1995 ; Lekcharoensuk *et al.*, 2001). Toutefois, ceci n'a jamais été prouvé (Kirk et Biourge, 2006).

En France, la situation semble être similaire. Une étude épidémiologique récente, établie sur 110 chats atteints d'urolithiase, montre que les calculs de PAM représentent 50% des cas et les calculs d'oxalate de calcium 40% des cas (Vedrenne *et al.*, 2003).

3. Les différents types de calculs

Il s'agit dans cette partie de présenter les différents types de calculs existants chez le chat.

3.1. Les oxalates de calcium

3.1.1. Composition

La composition des urolithes est variable ; il existe principalement deux formes :

- ✓ Les cristaux d'oxalate de calcium monohydraté de formule $\text{CaC}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{O}$ (whewellite), les plus fréquents
- ✓ Les cristaux d'oxalate de calcium dihydraté de formule $\text{CaC}_2\text{O}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (weddelite) (Adams *et al.*, 2005 ; Osborne *et al.*, 1996).

Il existe également des cristaux mixtes, contenant le plus souvent également du phosphate de calcium, parfois des PAM, ou de l'urate d'acide d'ammonium (Adams *et al.*, 2005 ; Osborne *et al.*, 1996).

3.1.2. Aspect des cristaux et calculs

Microscopiquement, les cristaux d'oxalate de calcium monohydratés ont une forme ovale, en fuseau (présentant six côtés). Les cristaux de calcium dihydratés ont la forme de petits ou de grands carrés dont les angles sont reliés par des lignes diagonales en intersection. Ils sont comparables à de petites enveloppes claires, octaédriques, en croix de Malte.

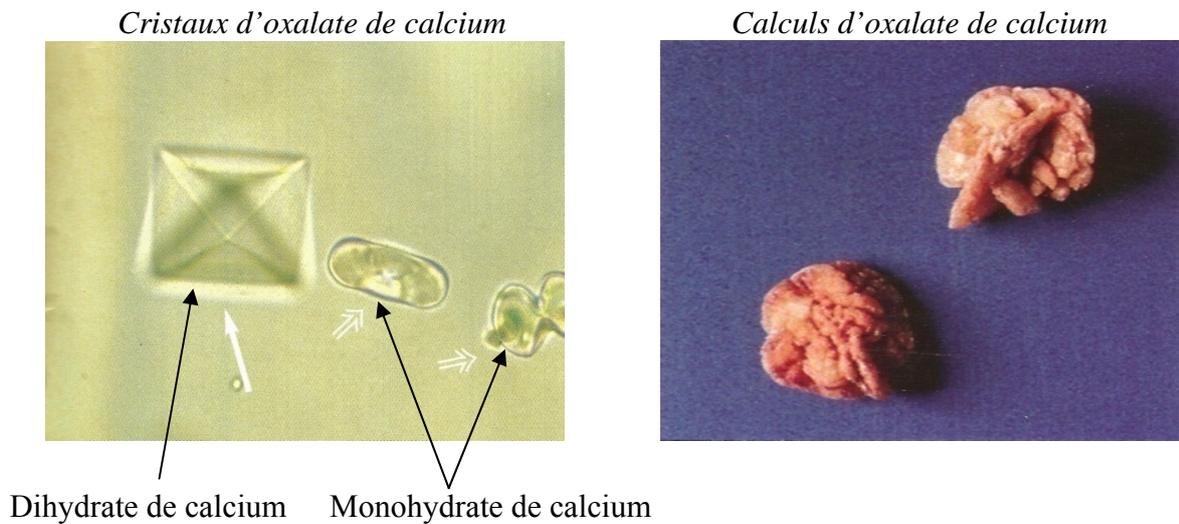
Leur section transversale fait apparaître un noyau (constitué de striations radiales et de couches concentriques) associé à des structures laminaires pouvant être accompagnées de striations radiales (Allen et Kruger, 2000).

Les calculs d'oxalate de calcium monohydraté sont généralement ronds, elliptiques, leur surface est polie et lisse. Ils sont généralement marrons voire brun verts.

Les cristaux d'oxalate de calcium dihydraté sont ronds, ovoïdes, leur surface est irrégulière. Ils sont généralement blancs crèmes à jaunes clairs.

Les calculs d'oxalate de calcium peuvent être invisibles à l'œil nu pour les plus petits, et peuvent mesurer jusqu'à quelques centimètres pour les plus gros. Ils sont durs, cassants et se brisent relativement aisément (Osborne *et al.*, 2000).

Figure 2 : Cristaux et calculs d'oxalate de calcium
(d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006)



3.1.3. Etiopathogénie, facteurs de risque

Les facteurs de risques les plus souvent associés aux lithiases oxalo-calciques sont présentés dans le tableau 2 qui suit.

Tableau 2 : Principaux facteurs de risques mis en cause dans les lithiases oxalo-calciques
(d'après Jeusette *et al.*, 2000 ; Osborne *et al.*, 2000)

Régime alimentaire	Urine	Métabolisme	Médicaments
Pouvoir acidifiant Forte teneur en protéines Forte teneur en sodium Excès d'apport calcique Forte teneur en oxalate Restriction excessive en phosphore Restriction excessive en magnésium Excès d'apport en vitamine D Excès d'apport en vitamine C Insuffisance en pyridoxine	Acidurie Hypercalciurie Hyperoxalurie Hypocitraturie Hypomagnésurie Hyperuricurie	Acidose métabolique chronique Hypercalcémie (néoplasie, hyperparathyroïdisme) Ostéolyse Vieillesse Excès de glucocorticoïdes Hypophosphatémie Hyperoxalémie	Acidifiants urinaires Furosémide Glucocorticoïdes

Facteur de risque fréquemment mis en cause

Facteur de risque présentant une fréquence intermédiaire

Facteur de risque hypothétique, rare

Il existe de nombreuses controverses quant à l'implication des infections du tractus urinaire dans la formation et/ou croissance des cristaux d'oxalate de calcium. Des bactéries proches des *cocci* sont souvent retrouvées dans la matrice des bouchons urétraux. Il semble que ces infections soient plutôt secondaires à l'urolithe notamment chez le chat (Adams *et al.*, 2005).

3.1.4. Les inhibiteurs

La formation des cristaux d'oxalate de calcium est influencée par la présence dans les urines d'agents modifiants la saturation en oxalate et en calcium. Les inhibiteurs de la cristallisation oxalo-calcique diminuent cette saturation.

✓ Le citrate

Il cause une augmentation du pH urinaire. Il se complexe aux ions Ca^{2+} pour former des sels de citrate de calcium plus solubles dans les urines. On parle d'inhibition par compétition, la quantité de calcium libre dans les urines étant diminuée (Adams *et al.*, 2005 ; Allen et Kruger, 2000 ; Grases *et al.*, 2006 ; Allie-Hamdulay, 2005).

✓ Le magnésium

Il semblerait que le magnésium forme des complexes d'oxalate de magnésium dans l'urine. L'oxalate de magnésium est plus soluble que l'oxalate de calcium. Le magnésium diminuerait donc la quantité d'oxalate disponible pour former des précipitats d'oxalate de calcium (Allen et Kruger, 2000).

✓ Les pyrophosphates

Les pyrophosphates agissent sur le métabolisme oxalo-calcique en inhibant la cristallisation des sels de calcium. Il a été montré que les patients humains atteints d'urolithes de calcium récidivant n'excrètent que la moitié de la quantité de pyrophosphates normalement excrétée. Cependant, il pourrait s'agir d'une dérégulation du métabolisme phospho-calcique (Adams *et al.*, 2005).

✓ Les glycosaminoglycanes

Constituants majoritaires de la matrice extracellulaire des membranes glomérulaires et tubulaires, les glycosaminoglycanes participent à l'urothélium vésical. Les principaux représentants sont les sulfates de chondroïtine, d'héparane et de dermatane. Par adsorption à la surface des cristaux d'oxalates de calcium, ils inhibent la croissance cristalline. Dans une urine acide, ils s'opposent à la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur des cristaux d'acide urique. De plus ils forment un filtre protecteur à la surface des épithéliums urinaires, empêchant l'adhérence des bactéries et des cristaux (Daudon, 2004).

✓ La mucoprotéine de Tamm-Horsfall

La mucoprotéine de Tamm-Horsfall est présente physiologiquement chez l'homme en quantité relativement importante dans les urines. Elle a une grande place dans l'inhibition de l'urolithiase oxalo-calcique. Elle inhibe la croissance des cristaux et surtout l'agrégation cristalline oxalo-calcique en se fixant à la surface des cristaux (Allen et Kruger, 2000). Elle aurait surtout un rôle préventif de l'agrégation en agissant en aval de la branche descendante de l'anse de Henlé notamment à pH neutre. Lorsque l'urine a un pH acide, la mucoprotéine a tendance à polymériser et à former des agrégats avec la constitution d'un gel (Allen et Kruger, 2000).

✓ La néphrocalcine

Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée dans les cellules des tubes contournés rénaux proximaux (Adams *et al.*, 2005). Cette glycoprotéine présente quatre isoformes. Elle agit par adsorption sur les cristaux déjà formés et par la formation d'une couche inhibant la croissance de ces cristaux. Elle inhibe également la phase d'agrégation des cristaux existants. Elle interfère dans l'aptitude du calcium et de l'oxalate à se combiner (Carvalho *et al.*, 2006).

✓ Autres

En médecine humaine, de nombreux autres molécules sont suspectées d'inhiber la croissance oxalo-calcique. Il s'agit notamment de l'uropontine, protéine riche en acide aspartique, alpha-tryptine, et acide uronique (Carvalho *et al.*, 2006 ; Grases *et al.*, 2006).

3.2. Les phosphates de calcium

Chez le chat, il est rare d'identifier des calculs dont le composant principal est le phosphate de calcium. Le phosphate de calcium représente le plus souvent un composant mineur des calculs de PAM ou d'oxalate de calcium de formation spontanée (Osborne *et al.*, 2000).

3.2.1. Composition minérale

Les différentes formes de phosphate de calcium sont :

- ✓ Phosphate- β tricalcique (orthophosphate de calcium) : β -Ca₂(PO₄)₂ (Whitlockite)
- ✓ Carbonate d'apatite : Ca₁₀(PO₄CO₃OH)₆(OH)₂
- ✓ Phosphate de calcium bihydraté : CaHPO₄·2H₂O (Brushite)
- ✓ Phosphate de calcium : Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (Hydroxyapatite ou apatite de calcium)

Les cristaux mixtes sont principalement :

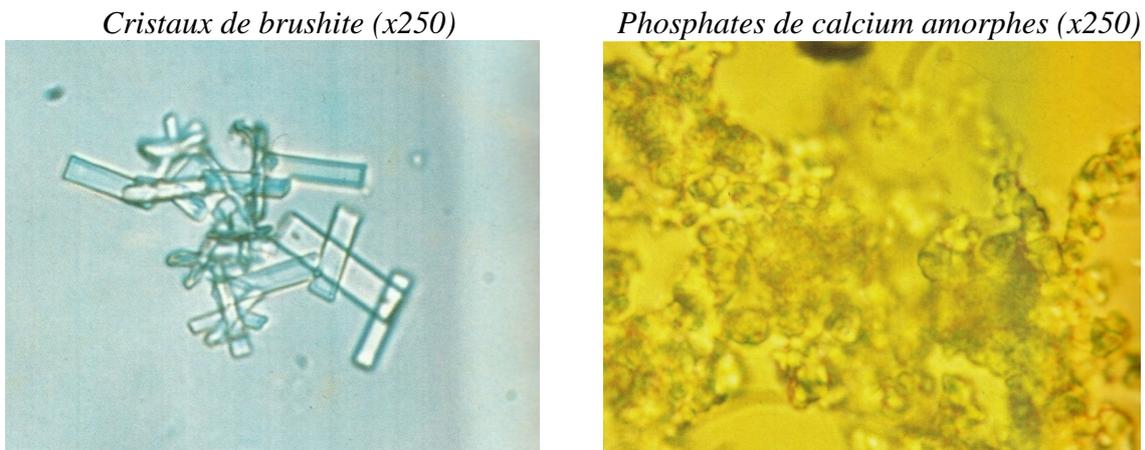
- Apatite de calcium mélangée à l'oxalate de calcium
- Brushite mélangée à l'oxalate de calcium
- Le carbonate d'apatite représente le plus souvent un composant mineur des PAM infectés

La forme la plus rencontrée chez le chat et le chien est l'hydroxyapatite suivie de la brushite (Osborne *et al.*, 2000).

3.2.2. Aspect des cristaux et calculs

Les cristaux de phosphate de calcium ont une structure amorphe ou en longs prismes fins (Osborne et Stevens, 2001).

Figure 3 : Cristaux de phosphate de calcium (d'après Osborne et Stevens, 2001)



Les calculs sont habituellement de couleur crème ou marron clair. Ils n'ont pas de forme caractéristique, sauf pour les calculs de brushite qui sont typiquement ronds et lisses. Les calculs de brushite ont souvent une structure laminaire (Osborne *et al.*, 2000).

Figure 4 : Calculs de phosphates de calcium (d'après Pibot, 2006)



3.2.3. Etiopathogénie, facteurs de risques

Les principaux facteurs de risques sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque des lithiases de phosphate de calcium (d'après Osborne *et al.*, 2000)

Alimentation	Urine	Métabolisme
Potentiellement alcalinisante Teneur élevée en calcium Teneur élevée en phosphore Teneur élevée en sodium Teneur excessive en vitamine D	pH alcalin Hypercalciurie Forte concentration en phosphate Hypocitraturie Présence d'urate de sodium Hypomagnésurie Caillots sanguins Infection du tractus urinaire	Hypercalcémie (hyperparathyroïdisme primaire, l'hypervitaminose D, syndrome paranéoplasique) Acidose tubulaire rénale distale

La présence de cristaux d'urate de sodium constitue un facteur de risque des lithiases phospho-calciques. En effet, des cristaux de phosphates de calcium peuvent se former à partir des cristaux d'urate de sodium. Ce phénomène est appelé épitaxie (Osborne *et al.*, 2000).

Le pH urinaire affecte profondément la solubilité de certaines formes de phosphate de calcium. A l'exception de la brushite, la solubilité du phosphate de calcium diminue fortement dans une urine alcaline et augmente dans une urine acide (Osborne *et al.*, 2000).

3.2.4. Inhibiteurs de la cristallisation

Les inhibiteurs de la cristallisation des phosphates de calcium sont les pyrophosphates inorganiques, le citrate et les ions magnésiums. Ils agissent comme pour l'oxalate de calcium en réduisant la disponibilité du calcium.

Les pyrophosphates augmentent la limite supérieure du seuil de saturation urinaire en phosphate de calcium correspondant au point de précipitation spontanée. Ils freinent également la croissance des cristaux d'hydroxyapatite par adsorption de surface et blocage des sites de croissance (Osborne *et al.*, 2000).

Les pyrophosphates inhibent la conversion du phosphate de calcium amorphe en forme cristalline. De nombreux inhibiteurs restent encore non identifiés à ce jour (Osborne *et al.*, 2000).

3.3. Les phosphates ammoniaco-magnésien

3.3.1. Composition minérale

La composition chimique des cristaux de PAM est :

- ✓ $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (phosphate ammoniaco-magnésien hexahydrate).
- ✓ Des calculs de formule $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Phosphate ammoniaco-magnésien trihydrate) sont rarement retrouvés (Westropp *et al.*, 2005).

Du phosphate de calcium peut parfois être présent, voir de l'urate d'ammonium (Westropp *et al.*, 2005).

3.3.2. Aspects des cristaux et des calculs

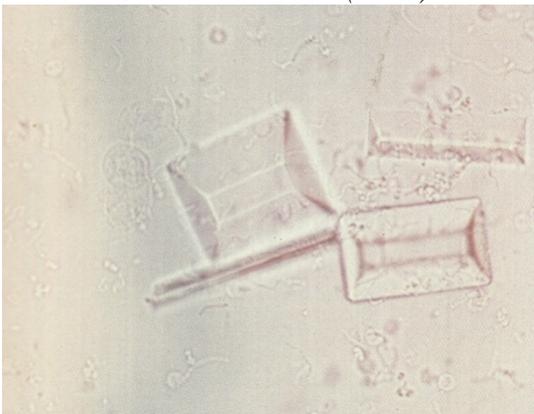
Les cristaux sont typiquement des prismes incolores à trois ou six côtés, en forme de cercueil (Osborne et Stevens, 2001).

Les calculs de PAM sont habituellement blancs, de couleur crème ou marron clair. Leur surface peut être verte en présence de pigments biliaries (Osborne *et al.*, 2000).

Les calculs de PAM sont sphériques, elliptiques ou tétraédriques (Westropp *et al.*, 2005).

Figure 5 : Cristaux et calculs de PAM (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006)

Cristaux de PAM (x100)



Calculs de PAM



3.3.3. Ethiopathogénie, facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque des phosphate ammoniaco-magnésien sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Facteurs de risque des lithiases de PAM
(d'après Jeusette *et al.*, 2000 ; Osborne *et al.*, 2000)**

Alimentation	Urine	Métabolisme
Forte teneur en protéines Alcalinisant urinaire potentiel Forte teneur en phosphore Forte teneur en magnésium	pH alcalin Infection du tractus urinaire à germes uréase positive Hyperammoniurie Forte concentration en phosphore ionique Forte teneur en magnésium	Alcalose

3.3.4. Inhibiteurs de la cristallisation

Les inhibiteurs de la cristallisation des PAM sont plus rarement décrits. Il existe peu de données à ce sujet. Il s'agirait du citrate, du phosphocitrate, du pyrophosphate et de l'acide acétohydroxamique.

Le citrate complexerait le magnésium urinaire, réduisant ainsi la quantité de magnésium disponible pour former des cristaux de PAM (Asakura *et al.*, 1998, McLean *et al.*, 1990).

Le phosphocitrate agirait en se fixant sur le calcul en formation et en modifiant la morphologie de celui-ci (Wierzbicki *et al.*, 1997).

Les pyrophosphates inhiberaient la croissance de calculs par adsorption à la surface des calculs en formation (McLean *et al.*, 1991).

Enfin, en inhibant l'uréase bactérienne, l'acide acétohydroxamique s'oppose à l'alcalinisation des urines et diminue l'ammoniurie. Il ne s'agit toutefois pas d'une molécule naturellement retrouvée dans les urines (Downey *et al.*, 1992).

3.4. Les cystines

3.4.1. Composition minérale

La formule chimique est : $(SCH_2CHNH_2COOH)_2$

La plupart des calculs de cystine sont purs, quelques uns contiennent de l'urate d'ammonium ou de l'oxalate de calcium.

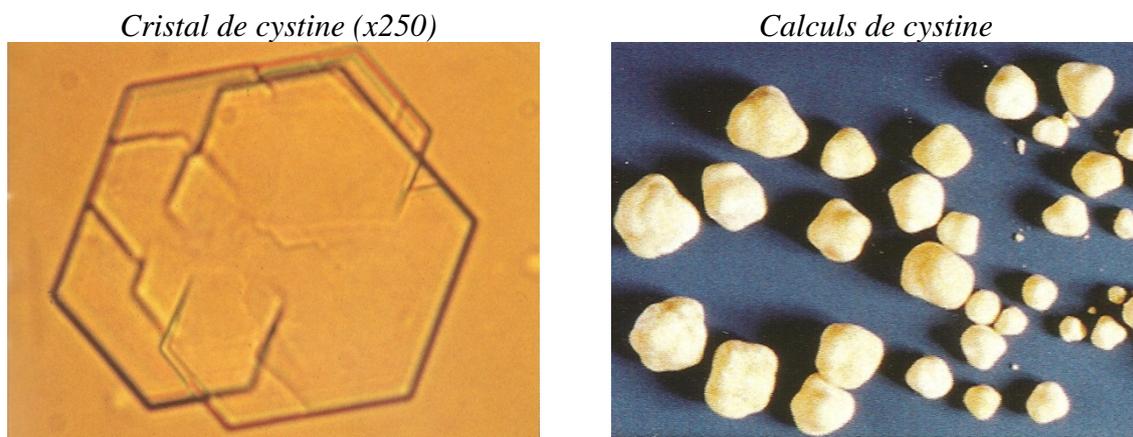
En de rares circonstances, une infection du tractus urinaire secondaire lié à un germe producteur d'uréase peut engendrer la formation de calculs contenant un noyau de cystine entourés de couches de PAM (Osborne *et al.*, 2000).

3.4.2. Aspects des cristaux, calculs

Les cristaux sont hexagonaux, incolores, de grande taille, d'aspect lamellaire, souvent empilés les uns sur les autres avec des bords parallèles (Jungers, 2004).

Les calculs sont généralement ovoïdes et lisses. Ils peuvent être de jaune clair à brun rougeâtre (Osborne *et al.*, 1999b).

Figure 6 : Cristaux et calculs de cystine (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006)



3.4.3. Etiologie

La cystinurie est une anomalie métabolique congénitale caractérisée par une anomalie du transport tubulaire rénal de la cystine (acides aminés soufrés non essentiel composé de deux molécules de cystéine) et des acides aminés dibasiques (lysine, arginine et ornithine) (Jungers, 2004).

Chez l'homme, la cystinurie est liée à des mutations affectant le gène de transport de la cystine. Il existe trois types de cystinurie (Jungers, 2004).

Lors de cystinurie, seule une petite partie de l'acide aminé est réabsorbée du filtrat glomérulaire. Certains chiens présentent même une sécrétion nette de cystine (aucune réabsorption) (Osborne *et al.*, 2000).

Lors d'absence de réabsorption, la faible solubilité de ce composant engendre l'apparition de cristaux, puis de calculs (Jungers, 2004, Osborne *et al.*, 2000).

Toutefois, le mécanisme précis de formation des calculs de cystine n'est pas encore clairement élucidé.

La solubilité des cristaux de cystine dépend du pH urinaire. A un pH urinaire de 7,8, la solubilité est deux fois plus importante, qu'à un pH urinaire de 5,0 (Osborne *et al.*, 1996b).

3.5. Les purines

3.5.1. Composition minérale

Urate d'acide d'ammonium : $C_5H_3N_4O_3NH_4H_2O$

Urate d'acide de sodium : $C_5H_3N_4O_3NaH_2O$

Acide urique : $C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$

Xanthine : $C_5H_4N_4O_2$

Il existe plusieurs types de cristaux d'urates : dihydrate d'acide urique, urates de sodium, urate d'ammonium. Chez l'homme la forme prédominante est le dihydrate d'acide urique et chez le chien, l'urate d'ammonium (Bartges, 1995).

Chez le chat, il s'agit principalement d'urate d'ammonium (Osborne *et al.*, 1996c).

Des cristaux mixtes existent également, les principaux sont :

- Urate d'ammonium mélangé à une quantité variable d'urate de sodium, de phosphate ammoniaco-magnésien et / ou d'oxalate de calcium
- Urate de sodium et oxalate de calcium
- Xanthine et acide urique (Osborne *et al.*, 2000).

3.5.2. Aspects des cristaux, calculs

Les cristaux d'urates d'ammonium sont en général bruns ou brun jaunes et peuvent former des sphérules ou des corps sphériques ayant de longues protrusions irrégulières.

Les cristaux d'urates de sodium forment des aiguilles fines incolores ou jaune-brun, parfois en grappes ou en gerbes.

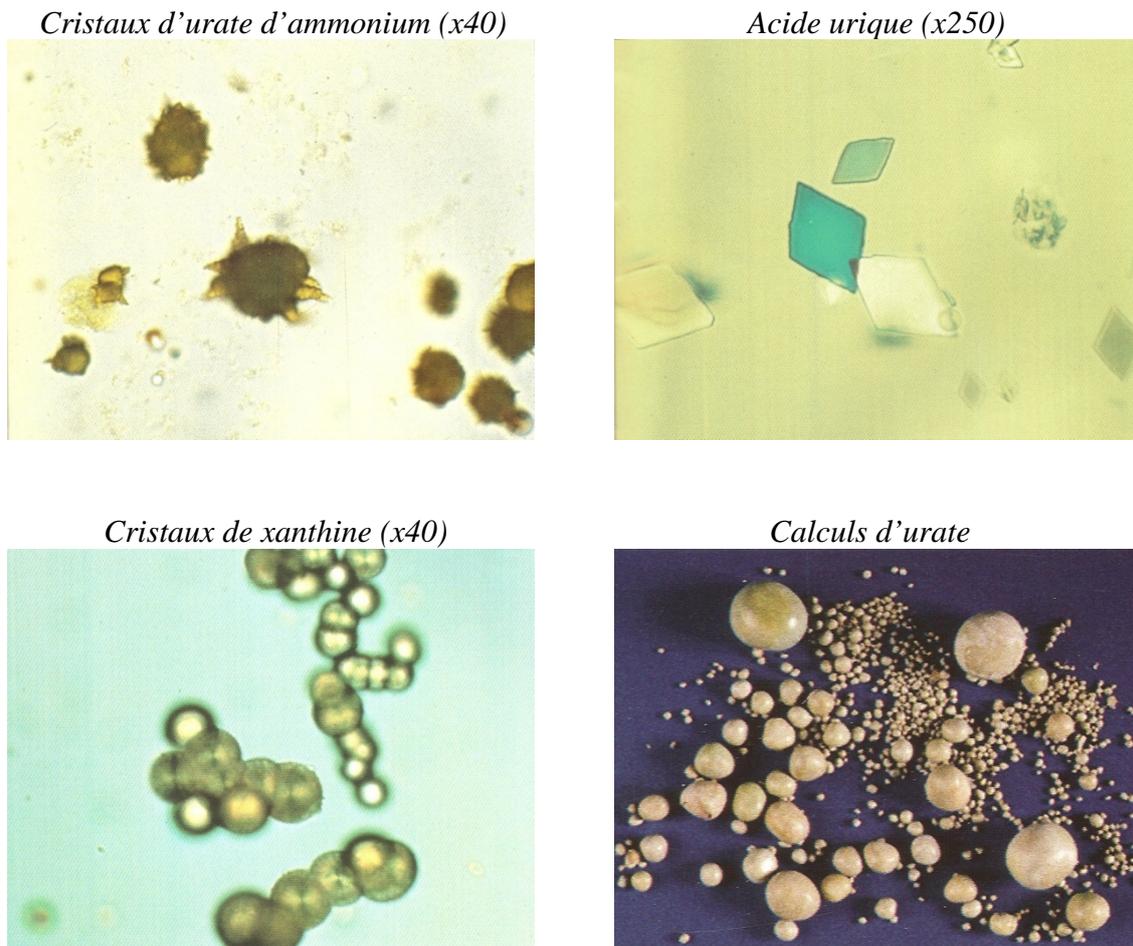
Les cristaux d'acide urique peuvent avoir des formes variables. La forme la plus caractéristique est en diamant. Ils peuvent également apparaître sous forme de rosette composée d'agglomérats de nombreux cristaux d'acide urique.

Les cristaux de xanthine ont eux une structure amorphe, sphéroïdes ou ovoïdes de couleur jaune-brun (Osborne et Stevens, 2001).

Les calculs sont généralement bruns clairs ou foncés, bruns-verts. Ils sont généralement ronds ou ovoïdes, habituellement lisses, mais peuvent plus rarement être irréguliers ou rugueux.

Ils sont généralement denses et cassants (Osborne *et al.*, 2000 ; Westropp *et al.*, 2005).

Figure 7 : Cristaux et calculs de purines (d'après Osborne et Stevens, 2001 ; Pibot, 2006)



3.5.3. Etiopathogénie, facteurs de risques

Les facteurs de risques des lithiases puriques sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Facteurs de risques potentiels des calculs de purines (d'après Jeusette *et al.*, 2000 ; Osborne *et al.*, 2000)

Alimentation	Urine	Métabolisme	Médicaments
Forte teneur en purines <i>Acide ascorbique ?</i>	Hyperuricurie Hyperammoniurie Acidurie Germes produisant des uréases	Hyperuricémie Hyperammoniémie Dysfonctionnement hépatique Néoplasie associée à une lyse cellulaire rapide	Salicylés <i>Agents de chimiothérapie (notamment le 6-mercaptopurine)</i>

3.5.4. Inhibiteurs de la cristallisation

Les inhibiteurs de la cristallisation des calculs de purines sont rarement décrits dans la littérature scientifique. Il existe peu de données à ce sujet.

Chez l'homme, il a été montré que les glycosaminoglycanes inhibent la cristallisation de l'acide urique (Grases *et al.*, 1999).

Il semble qu'à l'heure actuelle, ce soit le seul inhibiteur mis en évidence en médecine humaine chez les patients atteints de lithiases d'acide urique (Ngo et Assimos, 2007).

Il semble en être de même chez le chien. En effet, Carvalho *et al.* (2003) ont étudié la composition urinaire de dalmatiens ayant présentés des calculs de purines. Les urines de ces animaux contiennent moins de glycosaminoglycanes que les urines de dalmatiens sains.

Ces auteurs mettent également en évidence une baisse de l'excrétion de la mucoprotéine de Tamm-Horsfall. Cette molécule pourrait être également un inhibiteur de la cristallisation de l'acide urique.

3.6. Les urolithiases à silice

3.6.1. Composition minérale, aspects

La formule chimique est : SiO_2 (Osborne *et al.*, 2000).

Les calculs de silice contiennent parfois d'autres minéraux en quantité variable, notamment de l'oxalate de calcium. Ils ont souvent une forme d'osselet, ils ont habituellement une structure laminaire franche (Osborne *et al.*, 2000).

3.6.2. Etiopathogénie

La formation de calculs de silice chez le chien et le chat serait liée à une hyperexcrétion de silice dans l'urine après ingestion d'une forme assimilable de silice provenant de divers aliments. L'acide silicique traverse facilement la barrière intestinale (Osborne *et al.*, 2000).

Une des hypothèses expliquant l'apparition de calculs de silice chez le chat est le développement de l'utilisation d'ingrédients végétaux dans les boîtes et les croquettes par les fabricants d'aliments destinés aux animaux de compagnie (Osborne *et al.*, 2000).

Chez l'homme, les calculs de silice sont quasi exclusivement d'origine médicamenteuse, notamment lors de prise régulière de trisilicate de magnésium comme pansement digestif (Daudon, 1999).

4. Méthode d'évaluation du risque d'apparition des urolithiases

La détermination du risque d'apparition des urolithes n'est pas des plus aisée. Celui-ci dépend de nombreux facteurs et dépend notamment de la présence d'inhibiteurs. Ainsi à concentration urinaire égales, un animal va former des urolithes et un autre non. La seule détermination des concentrations urinaires des composants des urolithes est donc insuffisante (Stevenson *et al.*, 2003b).

4.1. La cristallurie

Lorsque l'on observe des cristaux dans un échantillon d'urine, il est important de savoir que leur origine peut être double. Soit il s'agit d'une cristallurie, phénomène physiologique chez certains individus, soit il s'agit d'une cristallisation *in vitro*, phénomène soumis à des influences externes. La cristallisation *in vitro* n'a aucune signification médicale : elle apparaît suite à la conservation d'un échantillon d'urine pendant plusieurs heures à température ambiante ou suite à sa réfrigération. Il est conseillé de ne pas attendre plus d'un quart d'heure entre le prélèvement et la recherche au microscope de cristaux urinaires (Ling et Osborne, 1997).

La cristallurie dépend de plusieurs facteurs : l'âge de l'individu, la concentration urinaire, le pH urinaire, certaines affections, l'alimentation, les changements de modalités d'alimentation. Tous ces facteurs sont à prendre en compte pour l'interprétation de la présence de cristaux dans l'urine (Ling, 1995).

La cristallurie peut être observée lors de la présence d'urolithes dans la vessie ou les reins, ou lors d'une infection du tractus urinaire. Cependant, l'animal peut très bien n'avoir aucune affection des voies urinaires basses, aucun symptôme urinaire durant toute sa vie et présenter une cristallurie (Ling, 1995).

Il n'existe pas de corrélation directe entre cristallurie et urolithiase, la mise en évidence de cristaux dans l'urine indique que l'échantillon est sursaturé en substances lithogènes. Une cristallurie n'est pas toujours significative et son interprétation doit prendre en compte les variables *in vivo* susceptibles de l'affecter :

- ✓ La concentration urinaire en cristoïdes (influencée elle-même par leur taux d'excrétion et le volume urinaire)
- ✓ Le pH urinaire
- ✓ La solubilité des substances lithogènes
- ✓ L'excrétion d'agents à visée diagnostique (produits de contraste radiodense par exemple) et de médicaments (Osborne *et al.*, 2000).

En ce qui concerne les cristaux de cystine et les cristaux d'urate, leur présence est toujours considérée comme anormale (Ling et Osborne, 1997).

Ainsi il n'est pas concevable de baser des résultats sur la simple présence de cristaux urinaires.

Il faut raisonner en termes de risque : un animal cristallurique a plus de risque de former des calculs urinaires que s'il n'avait pas de cristaux dans ses urines. Mais *a contrario*, une urolithiase peut ne pas être associée à une cristallurie (Ling et Osborne, 1997).

Il semble qu'une meilleure estimation du risque réside dans l'évaluation de la saturation urinaire.

4.2. Evaluation de la saturation urinaire

4.2.1. Calcul des produits d'activité

Le produit d'activité est une expression mathématique visant à évaluer le degré de saturation de l'urine en minéraux cristallogènes, il dépend de la concentration de la solution en minéraux, du pH urinaire et de la force ionique de la solution (Osborne *et al.*, 2000).

L'influence de la force ionique est prise en compte dans le calcul des produits d'activité. Cette force ionique est traduite par le coefficient d'activité.

Le coefficient d'activité représente la fraction de l'ion réellement disponible pour former le cristal. Le produit d'activité d'une molécule AB est calculé ainsi (Bartges *et al.*, 1995):

Tableau 6 : Calcul du produit d'activité d'une molécule AB (d'après Bartges *et al.*, 1995)

Produit d'activité = $f_A [A^{n+}] \times f_B [B^{n+}]$
Avec :
f_A = coefficient d'activité de l'ion A^{n+}
f_B = coefficient d'activité de l'ion B^{n+}
$[A^{n+}]$ = Concentration de l'ion A^{n+}
$[B^{n+}]$ = Concentration de l'ion B^{n+}

Quand la solution est diluée, le produit d'activité peut être estimé en calculant le produit des concentrations. Ainsi différents auteurs calculent le produit d'activité des PAM ainsi (Buffington *et al.*, 1990 ; Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995) :

Tableau 7 : Calcul du produit d'activité des PAM (d'après Buffington *et al.*, 1990 ; Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995)

Produit d'activité = $[Mg^{2+}] \times [NH_4^+] \times [PO_4^{3-}]$
Avec :
$[Mg^{2+}]$ = Concentration urinaire en magnésium (mol/l)
$[NH_4^+]$ = Concentration urinaire en ion ammonium (mol/l)
$[PO_4^{3-}]$ = Concentration urinaire en phosphate anionique (mol/l)

Ce produit ne prend en compte que les concentrations urinaires des cristalloïdes lithogènes. Beaucoup d'autres facteurs entrent en jeu, notamment, la présence d'inhibiteur et de promoteurs.

Pour pallier cela, le rapport des produits d'activité peut être calculé.

4.2.2. Rapport des produits d'activité

L'urine de l'animal est analysée pour rechercher la présence de minéraux. L'urine est alors incubée avec des embryons de cristaux. Après l'incubation l'urine est de nouveau analysée pour rechercher les mêmes minéraux. On calcule alors le rapport des produits d'activités avant et après incubation. Si le rapport est supérieur à 1, cela signifie que les embryons de cristaux se sont développés, l'urine est donc supersaturée et/ou la concentration en inhibiteurs de la cristallisation est insuffisante. Si le rapport est inférieur à un, cela signifie que les cristaux se sont dissous pendant l'incubation (Allen et Kruger, 2000 ; Pak *et al.*, 1977).

4.2.3. Supersaturation relative (méthode SSR)

Il s'agit d'une méthode permettant d'évaluer la saturation de l'urine en précurseurs d'un urolithe spécifique.

Cette méthode est fréquemment retrouvée pour évaluer le risque d'apparition d'un urolithe dans les différents articles présentés par la suite.

La supersaturation relative (SSR) correspond au ratio du produit d'activité (AP) par le produit de solubilité thermodynamique (K_{ps}) : $SSR = AP/K_{ps}$ (Pak *et al.*, 1977).

Le produit de solubilité thermodynamique est calculé pour une urine moyenne humaine et non à partir de chaque échantillon urinaire (Pak *et al.*, 1977 ; Robertson *et al.*, 2002).

Différents programmes informatiques ont été développés pour déterminer cette supersaturation relative parmi lesquels Equil 2, Equil 89d et Supersat (Robertson *et al.*, 2002).

La supersaturation relative est déterminée en mesurant le pH urinaire et la concentration d'un certain nombre de composants de l'urine : sodium, calcium, oxalate, magnésium, potassium, phosphate, ammonium, sulfate, citrate, acide urique, pyrophosphate et chlore (Markwell *et al.*, 1999 ; Robertson *et al.*, 2002).

Les données sont alors enregistrées dans le programme informatique qui calcule la saturation des constituants de l'urolithe et le compare à celle d'un échantillon d'urine standard chez l'homme. Lorsque la supersaturation relative est supérieure à un, l'urine est dite supersaturée, lorsqu'elle est inférieure à un, l'urine est dite sous-saturée (Robertson *et al.*, 2002).

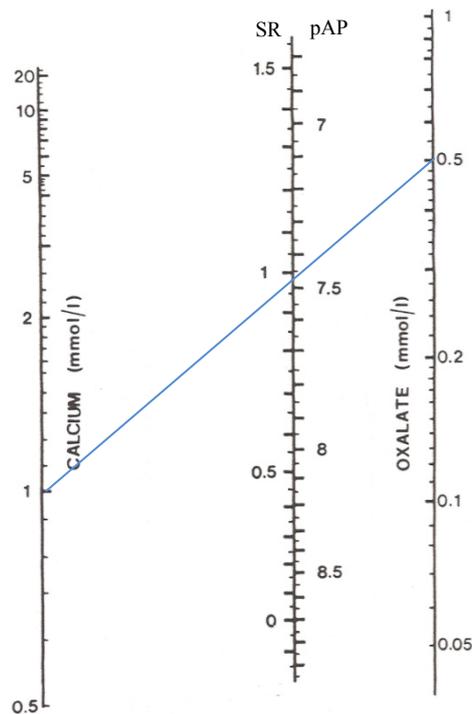
Cette méthode prend en compte un grand nombre de paramètres urinaires et notamment les inhibiteurs. Mais elle a également ses limites, les valeurs standards sont celles de l'homme et non du chien ou du chat, tous les facteurs mis en jeu dans la formation des calculs ne sont pas pris en compte (Allen et Kruger, 2000).

4.2.4. Normogramme de Robertson et Marshall

Marshall et Robertson (1976) ont établi des normogrammes permettant de prévoir la saturation urinaire en différentes espèces chimiques. Il s'agit d'une méthode simple nécessitant l'analyse de quelques paramètres urinaires. Ainsi pour évaluer la saturation urinaire en oxalate de calcium, il suffit de déterminer la teneur urinaire en calcium et en

oxalate. Pour évaluer la saturation urinaire en PAM, il faut mesurer les concentrations en magnésium, ammonium et phosphates urinaires ainsi que le pH urinaire. Cela reste une méthode simple qui ne prend pas en compte beaucoup de paramètres tels que la présence d'inhibiteurs ou de promoteurs de la cristallisation. Un exemple de normogramme est présenté sur la figure 8.

Figure 8 : Normogramme de prédiction de la saturation urinaire en oxalate de calcium (d'après Marshall et Robertson, 1976)



SR : logarithme de la supersaturation relative (= $\log SSR$)

pAP : logarithme négatif du produit d'activité (= $-\log AP$)

— : exemple d'utilisation

Pour des raisons de commodité de lecture, ce sont le logarithme négatif du produit d'activité noté pAP (soit $pAP = -\log AP$) et le logarithme de la supersaturation relative noté SR (soit $SR = \log SSR$) qui sont présentés.

Pour utiliser ce normogramme, il faut reporter les concentrations urinaires en calcium et oxalate sur la figure et tracer un trait entre ces deux valeurs.

Ainsi, pour une concentration urinaire en calcium de 1 mmol/l et une concentration urinaire en oxalate de 0,5 mmol/l, $SR = 1$ et $pAP = 7,45$.

DEUXIEME PARTIE : L'ABREUUREMENT

1. Les données épidémiologiques

1.1. En médecine humaine

La prise de boisson est depuis longtemps incriminée comme étant un facteur de risque des urolithiases. Ainsi les urolithiases sont plus fréquemment retrouvées chez les habitants de pays avec un climat chaud (Robertson, 1986).

De nombreuses études ont montrées qu'un volume urinaire peu élevé est un facteur de risque lié aux urolithiases. En 1996, Borghi *et al.* (1996) ont rapporté des volumes urinaires inférieurs chez les patients lithiasiques par comparaison à un groupe témoin : 1057 ml contre 1401 pour les hommes, 990 ml contre 1239 pour les femmes.

Curhan *et al.* (1993) ont mis en relation les prises liquidiennes quotidiennes et le risque relatif de survenue de calcul. Ce risque diminue avec l'augmentation des apports journaliers.

Dans une étude récente visant à rechercher les facteurs lithogènes mis en cause chez des patients ayant présenté un épisode lithiasique, ou ayant présenté au moins une récurrence de lithiase, une diurèse insuffisante (<1.5 L/24H) a été détectée dans 42 % des cas. Il s'agit du facteur le plus fréquemment rencontré (Glémain, 2006).

1.2. Chez le chat

Lekcharoensuk *et al.* (2001) ont réalisé une étude épidémiologique portant sur 173 chats atteints de calculs d'oxalate de calcium, 290 chats atteints de calculs de PAM et 827 chats sans atteinte du tractus urinaire. Les résultats montrent que les chats consommant un aliment contenant un taux d'humidité élevé (74,4 à 81,2%) ont trois fois moins de chance de développer des calculs d'oxalate de calcium que les animaux consommant un aliment contenant un taux d'humidité faible (7,0 à 7,9%). Aucun lien n'a pu être démontré chez les animaux atteints de calculs de PAM.

2. Formation des urolithes

Il est indispensable d'appréhender les mécanismes de formation des urolithes. Ce sont ces mécanismes qui permettent d'expliquer l'importance de l'abreuvement.

La formation des cristaux se réalise en trois étapes successives : la nucléation, la croissance, puis l'agrégation des cristaux.

2.1. Définitions

2.1.1. La saturation urinaire

Une substance cristalline soluble dans un solvant donné peut s'y dissoudre jusqu'à ce que la solution atteigne une concentration limite pour laquelle toute nouvelle fraction de la substance ajoutée reste insoluble (Bartges *et al.*, 2004). Cette concentration limite correspondant à un état d'équilibre entre la solution et la phase insoluble est appelée produit de solubilité thermodynamique de la substance considérée. Cette constante dépend de la substance elle-même, du solvant, de la température, du pH du milieu et si la substance est ionisable, de la force ionique de la solution (Daudon, 2004 ; Osborne *et al.*, 2000).

Le produit de solubilité permet de définir deux types de solutions :

- Solution sous-saturée :

La concentration des substances dissoutes est inférieure au produit de solubilité. La concentration en cristaux y est suffisamment faible pour autoriser la dissolution de cristaux additionnels. Seule une urine sous-saturée permet la dissolution des urolithes contenant cette substance. Cette solution est dite stable (Osborne *et al.*, 2000).

- Solution saturée :

Elles contiennent des substances dissoutes à une concentration telle qu'aucune dissolution ne peut avoir lieu. Les solutions saturées sont en équilibre avec les solutés non dissouts, lorsqu'on ajoute à l'urine un urolithe la concentration reste inchangée, le cristal ne se dissout pas (Osborne *et al.*, 2000).

Ces faits sont valables pour toutes les solutions simples. Dans le cas de l'urine, l'interaction est plus complexe.

2.1.2. Influence de la force ionique sur la saturation urinaire

Si on met une molécule ionisée dans une solution complexe, elle va interagir avec les différents ions de la solution. Cette molécule ionisée ne sera donc pas entièrement disponible pour former des cristaux. Pour voir apparaître un précipité dans une solution complexe, il faudra davantage de sels que dans une solution simple. La force ionique exerce alors un effet solubilisant (Daudon, 2004).

Du fait de l'existence de la force ionique, les urines peuvent contenir une concentration en cristaux supérieure à celle qui avait été prédite à partir d'une solution simple telle que l'eau (Daudon, 2004).

La limite de précipitation spontanée est alors définie par le produit de formation. Il s'agit de la limite entre l'état de métastabilité et l'état d'instabilité de l'urine. Il représente le produit d'activité correspondant au point de précipitation des substances dissoutes à un pH et à une température donnée (nucléation homogène et formation de cristaux). Une activité ionique supérieure au produit de formation est associée à un état de sursaturation instable entraînant une cristallisation spontanée et une croissance rapide des cristaux. Cet état est appelé produit de formation car il subit non seulement l'influence de la concentration en substances lithogènes, mais aussi l'influence conjuguée d'autres facteurs tels que le temps d'incubation, la présence d'une matrice cristallisable et d'inhibiteurs de la nucléation (Osborne *et al.*, 2000).

On peut alors définir deux types de solutions saturées :

- Solution supersaturée :

L'état de supersaturation correspond à toute concentration supérieure à la concentration de saturation. Dans une urine supersaturée en un cristaux donné, la concentration de ce cristaux est supérieure à celle normalement observée dans l'eau. Le degré de supersaturation est variable, l'urine est métastable pour un faible degré de saturation, la supersaturation est alors comprise entre le produit de solubilité et le produit de formation. Une solution métastable est instable du point de vue thermodynamique, elle ne contient pas suffisamment d'énergie pour initier la précipitation des cristaux, mais elle n'empêche pas la croissance des cristaux déjà formés. La zone de métastabilité varie avec la substance lithogène (Osborne *et al.*, 2000).

- Solution sursaturée :

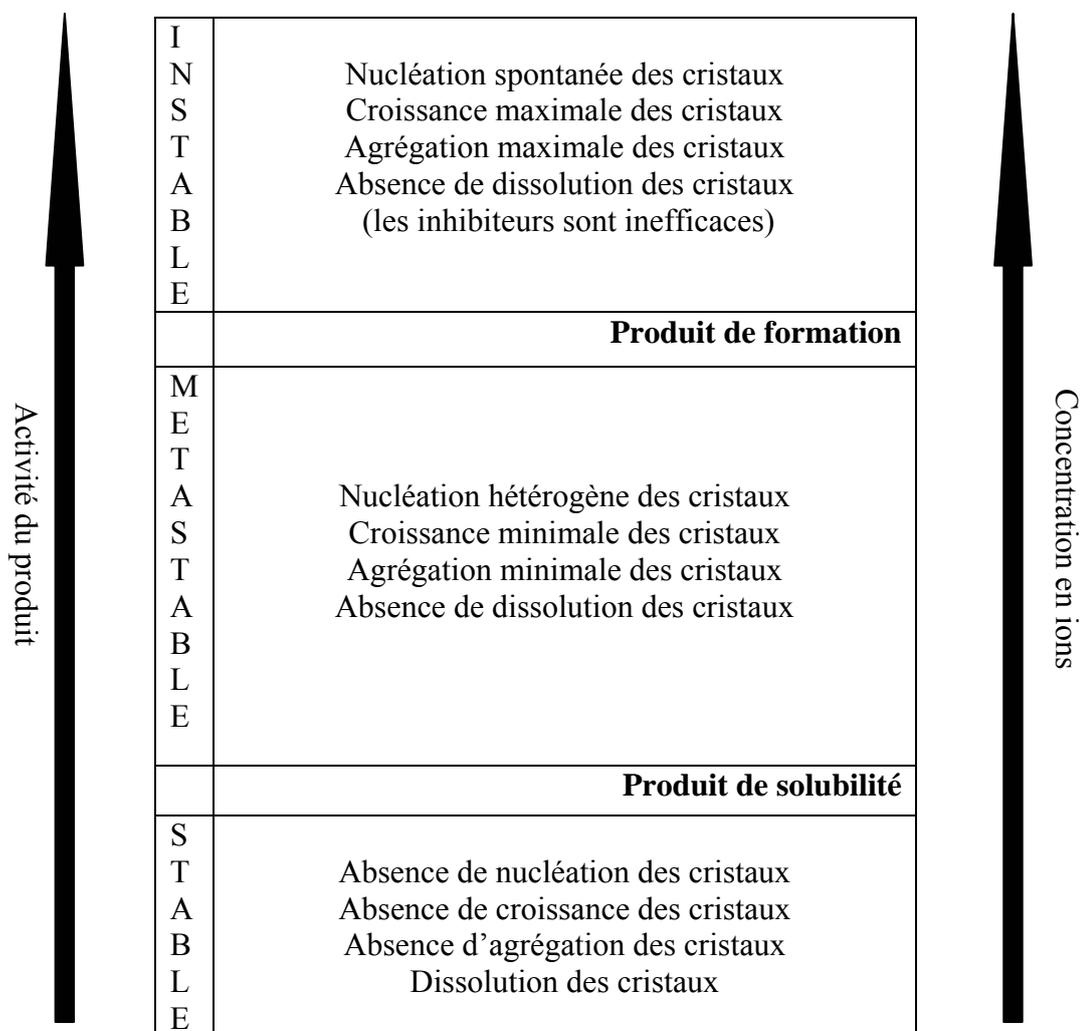
Une solution saturée présentant une saturation supérieure au produit de formation est dite sursaturée.

Une solution sursaturée n'est plus métastable, elle est instable, la nucléation y est possible en l'absence de facteurs hétérogènes (Osborne *et al.*, 2000).

2.1.3. Bilan

La figure 9 présente le bilan des différents mécanismes explicités auparavant.

Figure 9 : Saturation urinaire et lithogénèse (d'après Adams *et al.*, 2005 ; Daudon, 2004 ; et Osborne *et al.*, 2000)



2.2. Initiation de la formation des cristaux : la nucléation

Tous les auteurs s'accordent à penser que, les urolithes ne peuvent se former que dans une urine sursaturée en cristoïdes lithogènes, la sursaturation représente le mécanisme fondamental nécessaire à l'apparition des germes cristallins (Daudon, 2004 ; Robertson, 1986 ; Houston *et al.*, 2003). Ils s'associent pour former le nid du cristal dont la croissance ultérieure sera fonction de sa persistance dans le tractus urinaire, du degré ou de la durée de la saturation des substances cristallogéniques et des caractères physiques de ce nid (Daudon, 2004).

Le degré de supersaturation de l'urine dépend de plusieurs paramètres : intensité de l'excrétion rénale des cristoalloïdes, le pH urinaire, la présence ou non d'inhibiteurs ou de promoteurs de la cristallisation. La matrice protéique non cristalline peut également jouer un rôle dans la nucléation (Daudon, 2004 ; Osborne *et al.*, 2000).

Trois théories s'affrontent quant à l'initiation de ces cristaux :

- Théorie de la supersaturation

La formation est initiée par la précipitation des cristoalloïdes dans une urine supersaturée. Elle ne dépend quasiment pas de la présence d'une matrice préformée ou de celle d'inhibiteurs de la cristallisation (Daudon, 2004).

Une fois constitué, le cristal grandit à condition que les cristoalloïdes nucléés soient arrêtés dans le système urinaire et ne puissent en être expulsés (Daudon, 2004).

- Théorie de l'initiation liée à une matrice

L'évènement préalable à la formation des cristaux est la présence d'une matrice organique préformée. Cette matrice organique ou noyau initial, appelée aussi nid ou centre de nucléation, est constituée de cellules épithéliales, de débris viraux, bactériens, ou, plus anecdotique de matériel étranger (matériel de suture intra-luminal, par exemple). Cette dernière permet ensuite, la croissance du cristal par précipitation des cristoalloïdes. Cette théorie met en exergue le rôle de la matrice (Forterre *et al.*, 2006).

- Théorie de l'inhibition de la cristallisation

Elle repose principalement sur l'absence ou la diminution des facteurs inhibant la cristallisation. L'urine est sursaturée de composants minéraux, l'animal sain ne développe pas de lithiase car des molécules inhibitrices agissent, c'est l'absence ou la diminution de ces facteurs inhibiteurs qui permet la cristallisation (Carvalho *et al.*, 2006 ; Forterre *et al.*, 2006).

Il est raisonnable de penser que la première théorie constitue en fait le point de départ des deux autres théories. La sursaturation de l'urine est l'évènement premier de la formation des calculs (Daudon, 2004 ; Williams *et al.*, 2006).

Cette phase de nucléation se caractérise par l'apparition d'agrégats moléculaires sub-microscopiques de cristoalloïdes. La nucléation peut être homogène ou hétérogène (Daudon, 2004 ; Osborne *et al.*, 2000).

La nucléation hétérogène requiert des niveaux de sursaturation plus faibles que la nucléation homogène. Elle est catalysée par des corps étrangers tels que fils de suture, cathéters à demeure, débris tissulaires, embryons cristallins d'un autre type minéral... L'urine contient de nombreuses impuretés stimulant la nucléation hétérogène et l'agrégation des cristaux à une concentration en cristoalloïdes inférieur au produit de formation. Ces substances facilitent ou potentialisent la cristallisation. Chaque type cristallin représente un noyau potentiel pour la nucléation d'un autre cristal (Daudon, 2004).

La nucléation homogène ne peut avoir lieu spontanément, en l'absence de corps étrangers, que dans une urine hautement sursaturée. Elle nécessite un degré de sursaturation supérieur (Adams *et al.*, 2005).

2.3. Croissance des cristaux préformés

La croissance des cristaux formés ne se fait pas de façon aléatoire mais selon leur arrangement strict (Daudon, 2004).

Après la nucléation initiale, la croissance des cristaux ne nécessite pas obligatoirement une saturation élevée, elle peut se poursuivre dans une urine métastable (supersaturée) (Osborne *et al.*, 2000).

La croissance des cristaux préformés peut avoir lieu que la nucléation ait été homogène ou hétérogène. Des urolithes de composition mixte peuvent ainsi se rencontrer dans les urines par la croissance d'un cristal sur la surface d'un autre cristal de nature biochimique différente, en particulier si un changement de régime est intervenu justement dans le but de supprimer la formation d'autres types d'urolithes (Daudon, 2004 ; Osborne *et al.*, 2000).

2.4. Agrégation des cristaux ainsi constitués

Elle est normalement inhibée, par des substances présentes dans les urines dites « anti-agrégantes ».

Lorsque ces substances se trouvent dans les urines, les cristaux préformés ne peuvent croître et sont éliminés. Lorsqu'elles sont absentes, les cristaux grandissent par leur agrégation réciproque (Osborne *et al.*, 2000).

Ces deux phases peuvent avoir lieu dans une urine supersaturée, ou dans une urine sursaturée, mais pas dans une urine sous-saturée. Elles dépendent donc avant tout de la stagnation des urines dans un milieu clos (Adams *et al.*, 2005).

2.5. Conclusion

Ainsi il est possible de diviser les causes favorisantes de la formation des calculs en deux catégories:

- ✓ Celles qui influent sur la concentration urinaire, pré-requis indispensable à la nucléation, favorisant la croissance et l'agrégation mais non indispensable (Adams *et al.*, 2005).
- ✓ Celles qui influent sur la rétention urinaire, pré-requis indispensable à la croissance de l'urolithe (Adams *et al.*, 2005).

De ces deux conditions découlent les connaissances qui vont être explicitées ci après. Ces différents facteurs sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Facteurs influençant la lithogénèse (d'après Cotard, 1993)

Événement de la lithogénèse	Facteurs favorisants
Cristallisation	Concentration élevée en substances cristallogènes Infection urinaire
Nucléation	Infection urinaire Diminution des inhibiteurs de la cristallisation Promoteurs de la cristallisation
Agrégation, formation du calcul	Sursaturation des urines Stase urinaire

3. L'abreuvement permet la dilution urinaire et augmente la fréquence des mictions

3.1. Les besoins

L'eau provient de trois sources : l'eau de boisson, l'eau contenue dans les aliments et l'eau métabolique. Seule l'eau de boisson constitue l'abreuvement, mais elle dépend quantitativement des deux autres sources (Anderson, 1982).

On peut ainsi distinguer l'eau exogène (eau fournie à l'organisme) de l'eau endogène (eau produite par l'organisme) (Paragon et Mahé, 1994).

L'eau métabolique est l'eau produite à l'échelle cellulaire par les réactions d'oxydation des métabolites, elle représente 10 à 15 % de l'eau totale ingérée (Anderson, 1982). La quantité d'eau métabolique dépend de la nature des nutriments. Cette part est rarement mise en avant dans les études, les sources principales d'eau sont essentiellement alimentaires. Cette composante ne sera donc pas étudiée. Ainsi lorsque la notion de quantité d'eau totale absorbée sera abordée, elle correspondra à la somme de l'eau alimentaire et de l'eau de boisson.

Le besoin en eau le plus généralement admis chez le chat est de 55 à 70 ml/kg/jour (Seefeldt et Chapman, 1979).

3.2. Particularités du chat

Le chat de part son origine désertique, est plus apte à concentrer les urines que le chien. Il existe chez le chat une possibilité de réabsorption d'eau à travers la paroi vésicale et les uretères (Anderson, 1982).

Il peut ainsi concentrer ses urines jusqu'à une densité urinaire de 1,080. La densité urinaire est en général de 1,035-1,060, contrairement à l'homme et au chien (1,015-1,035) (Houston, 2006).

De plus, le chat compense moins bien le déficit hydrique d'une ration, en comparaison au chien et à l'homme. Il peut ignorer une déshydratation allant jusqu'à 4% du poids de l'animal et ne pas la corriger en augmentant l'abreuvement (Kirk, 2002).

L'abreuvement est donc un facteur de risque plus important dans cette espèce.

3.3. La voie urinaire : voie d'élimination principale de l'eau

Les sorties d'eau peuvent survenir de diverses façons, par le rein, la peau (évaporation et transpiration, quasiment inexistantes chez le carnivore domestique), les poumons et le tube digestif (Paragon et Mahé, 1994 ; Widmaier *et al.*, 2004).

Tableau 9 : Renouvellement de l'eau chez le chat et le chien (d'après Haskins, 1990)

		Chien	Chat
Entrée d'eau (ml/kg)	Exogène	46	72
	Endogène	14	12
Sortie d'eau (ml/kg)	Urines	20	40
	Autres	40	44
Quantité d'eau mise en jeu quotidiennement (ml/kg)		60	84

Ainsi, chez le chat, les pertes d'eau urinaires représentent près de la moitié des pertes totales.

Dans ces deux espèces, les pertes d'eau urinaires constituent la principale sortie d'eau, chez l'animal en bonne santé, 60 à 70 % de l'eau ingérée (soit 10 à 20 ml/kg/jour) est excrétée par le rein dans des conditions normales. Ceci reste toutefois sujet à de nombreuses variations individuelles, extérieures ou alimentaires (Haskins, 1990).

Une partie des pertes urinaires constituent des pertes obligatoires, le reste est modulé par l'organisme. Les pertes obligatoires sont corrélées à la quantité de substances dissoutes filtrées par le rein. Il existe alors des mécanismes capables de concentrer plus ou moins les urines, ce qui permet la régulation de l'homéostasie. La régulation des sorties d'eau passe principalement par l'excrétion urinaire (Paragon et Mahé, 1994).

Ainsi, la quantité d'urine excrétée dépend en grande partie des apports hydriques.

3.4. Diminution de la concentration urinaire

Comme il a été démontré précédemment, la lithogénèse nécessite une saturation urinaire en cristoïdes lithogènes. Ainsi il est généralement admis, que dans le cadre du traitement des urolithiases, la première et principale mesure à mettre en œuvre est d'obtenir une urine sous-saturée en cristoïdes lithogènes (Kirk, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000).

Augmenter l'eau bue permet alors d'augmenter le volume urinaire et de diluer les urines (Kirk, 2002 ; Kirk, 2006).

L'augmentation du volume urinaire dans laquelle les cristoïdes lithogènes sont dissous ou en suspension permet de réduire leur concentration urinaire et d'accroître leur solubilité (Houston *et al.*, 2003 ; Kirk, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000).

La dilution urinaire permet également de diluer les toxines et les molécules inflammatoires qui interviennent dans la production de la matrice (Kirk, 2002).

Certains auteurs proposent, dans le cadre de traitement des urolithiases, de diminuer la densité urinaire jusqu'à une valeur de 1,030 (Kirk, 2002).

Selon de nombreux auteurs augmenter le volume urinaire est le facteur le plus important pour le traitement et la prévention des urolithiases. Ceci est plus important que de limiter les apports en solutés nécessaire à la cristallisation (Buffington *et al.*, 1990 ; Markwell *et al.*, 1994 ; Marshall et Robertson, 1976).

En médecine humaine le rôle de l'abreuvement est bien documenté.

Toutes les causes qui entraînent une déshydratation chronique sont connues pour augmenter le risque d'apparition des lithiases. La déshydratation chronique provoque une augmentation de la saturation urinaire (Lewandowski *et al.*, 2004).

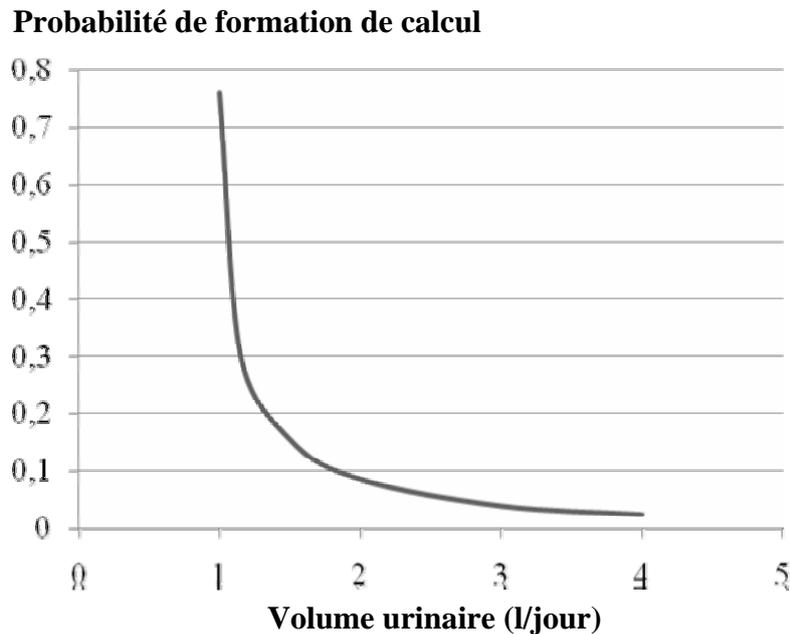
Des apports hydriques insuffisants sont souvent mis en cause, notamment dans les régions chaudes (Goldfarb, 1990 ; Lewandowski *et al.*, 2004 ; Parivar *et al.*, 1996).

Pak *et al.* (1980) ont réalisé des études *in vitro* et *in vivo* pour étudier l'impact d'un apport élevé de boissons chez des sujets sains et des sujets lithiasiques. L'urine de chacun des sujets des deux groupes a été diluée avec de l'eau puis les produits de solubilité et de formation ont été mesurés avant et après modification des urines. La dilution des urines *in vivo* a été réalisée par la consommation d'eau distillée et les mêmes paramètres ont été testés. Les deux types de dilution ont permis d'obtenir une diminution significative du produit de solubilité de l'oxalate de calcium, de la brushite et de l'urate de sodium. Le produit de formation a augmenté significativement pour l'oxalate de calcium, il est resté inchangé pour la brushite.

Borghi *et al.* (1996) ont publié une étude prospective dans laquelle des patients lithiasiques oxalo-calciques ont été répartis au hasard en deux groupes. Dans le premier groupe, l'auteur recommande aux patients d'augmenter leur prise de boisson jusqu'à obtenir une diurèse quotidienne de 2 litres (double du volume urinaire moyen sur 24 heures initial). Dans le second groupe, aucune recommandation n'est proposée. Tous les patients des deux groupes sont suivis pendant 5 ans. L'augmentation des apports hydriques chez les patients du premier groupe provoque une nette augmentation de la quantité d'urine produite. Ceci s'accompagne d'une diminution de la saturation urinaire et des sursaturations relatives en oxalate de calcium, brushite et acide urique. Ces paramètres restent inchangés pour le second. L'incidence des épisodes lithiasiques est significativement moins élevée dans le premier groupe. L'intervalle moyen avant la première récurrence est également plus important dans ce groupe.

Des auteurs ont également mis en évidence un lien entre le volume urinaire produit et la probabilité de formation de calculs (Goldfarb, 1990). Ceci est présenté sur la figure 10.

Figure 10 : Volume urinaire et probabilité de formation de calculs (d'après Goldfarb, 1990)



Certains auteurs ont émis l'hypothèse que des apports élevés en boisson pouvaient avoir un effet favorisant sur la formation de calculs en diminuant la concentration d'inhibiteurs urinaires. Il n'y a cependant aucune preuve scientifique pour valider cette hypothèse (Lulich *et al.*, 1999).

A l'inverse, l'augmentation des apports hydriques aurait un effet positif sur deux inhibiteurs urinaires de la cristallisation : le citrate et la protéine de Tamm-Horsfall. Le pouvoir inhibiteur du citrate dépend directement de sa propre concentration dans les urines ainsi que du produit molaire oxalo-calcique et du pH urinaire (Daudon, 2004). Le citrate peut être apporté par certains fruits et légumes mais sa principale source est endogène. Son excrétion est essentiellement dépendante de l'équilibre acido-basique intracellulaire. L'hydratation augmente la citraturie en élevant le flux dans le tubule proximal, ce qui provoque un apport accru de bicarbonates aux cellules de cette portion du néphron. L'alcalose intra-cellulaire induite diminue la réabsorption de citrate, provoquant ainsi une excrétion urinaire accrue de cet inhibiteur (Hess *et al.*, 1994).

La dilution des urines augmente également l'activité inhibitrice de la protéine de Tamm-Horsfall sur l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium des sujets lithiasiques (Jaeger *et al.*, 1995).

3.5. Augmentation de la fréquence des mictions

L'augmentation de la production d'urine provoque une augmentation de la fréquence des mictions. Ceci diminue le temps de stagnation des urines, réduisant les infections ascendantes et limitant la possibilité de nucléation et d'agrégation des cristaux qui pourraient se former dans une urine saturée (Kirk, 2002).

4. Facteurs influençant l'abreuvement

Il paraît difficile de faire augmenter les prises d'eau par la seule boisson chez l'animal. Il est seulement possible d'intervenir sur les facteurs influençant l'abreuvement pour augmenter la quantité totale d'eau ingérée.

4.1. Propreté, goût de l'eau

Il existe de grandes différences individuelles d'ordre comportementale chez le chat (Gagnon, 1995).

La propreté et la nature du récipient qui contient l'eau sont déterminantes pour le comportement dipsique du chat. Le chat est très sensible aux odeurs (Houston, 2006).

La nature du récipient peut modifier les prises hydriques. La porcelaine et le verre, exempts d'odeur, sont préférés au plastique et à l'inox. Le chat n'apprécie guère la présence de calcaire dans l'eau des villes et l'utilisation d'une eau déminéralisée favorise son abreuvement (Gagnon, 1995 ; Westropp, 2005).

Il est possible d'aromatiser l'eau pour augmenter l'intérêt du chat. L'utilisation de glaçons aromatisés au thon, par exemple, peut s'avérer efficace. Il faut absolument éviter de sucrer l'eau (Houston, 2006).

4.2. Mode de distribution de l'eau

De part leurs activités nocturnes, le chat est habitué à boire aussi bien le jour que la nuit (Michell, 1991). Il répartit ses prises hydriques sur l'ensemble de la journée et de la nuit selon un rythme qui lui est propre, influencé par l'habitude, l'activité, la photopériode, les conditions climatiques (Anderson, 1982 ; Kane *et al.*, 1981).

Il boit ainsi de 12 à 16 fois par jour, les quantités bues sont en moyenne de 10 à 12 ml (Kane *et al.*, 1981).

De l'eau fraîche doit donc être disponible en permanence (Houston, 2006).

4.3. Influence de la qualité de l'aliment

4.3.1. Influence de l'humidité de la ration

Les données épidémiologiques présentées précédemment indiquent que l'humidité de la ration est un facteur de risque d'apparition des urolithiases. Ainsi l'alimentation sèche a longtemps été suspectée de promouvoir les urolithiases.

4.3.1.1. Influence sur les prises hydriques

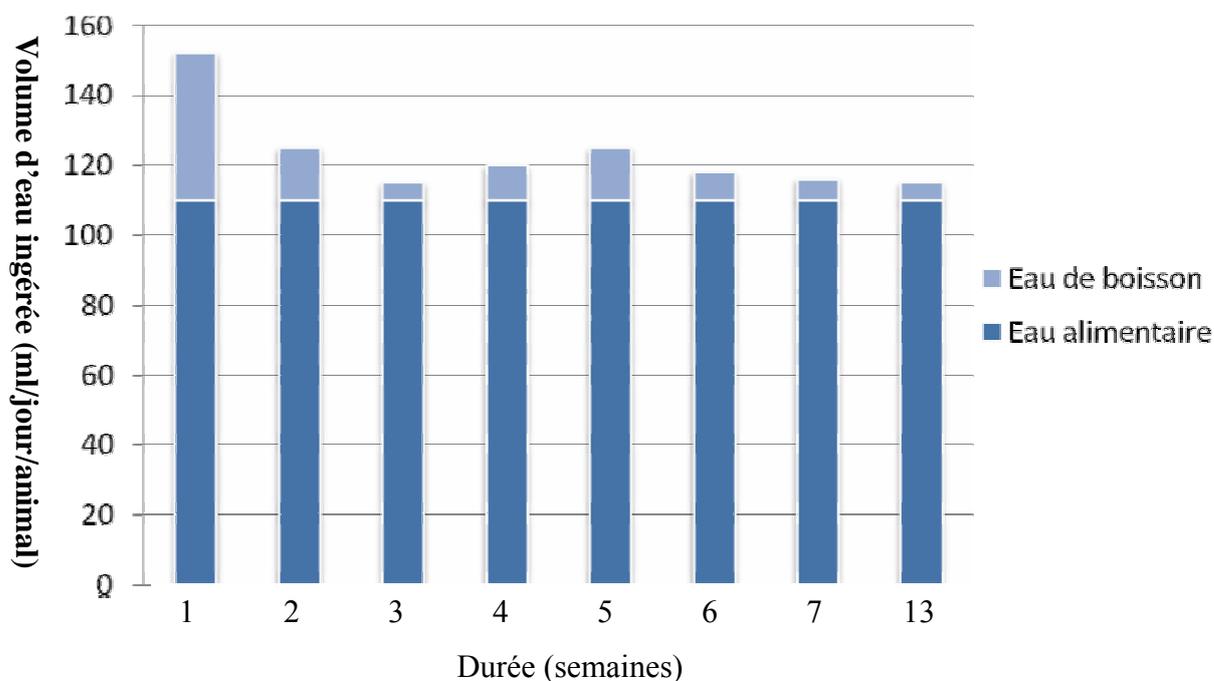
La quantité d'eau apportée par l'alimentation diffère selon le type d'aliment utilisé. Ainsi un aliment sec contient 6 à 10% d'eau, un aliment semi-humide 24 à 60% et un aliment humide 68 à 84% d'eau (Blaza, 1982).

Ce paramètre a donc une influence considérable sur le bilan hydrique des chats.

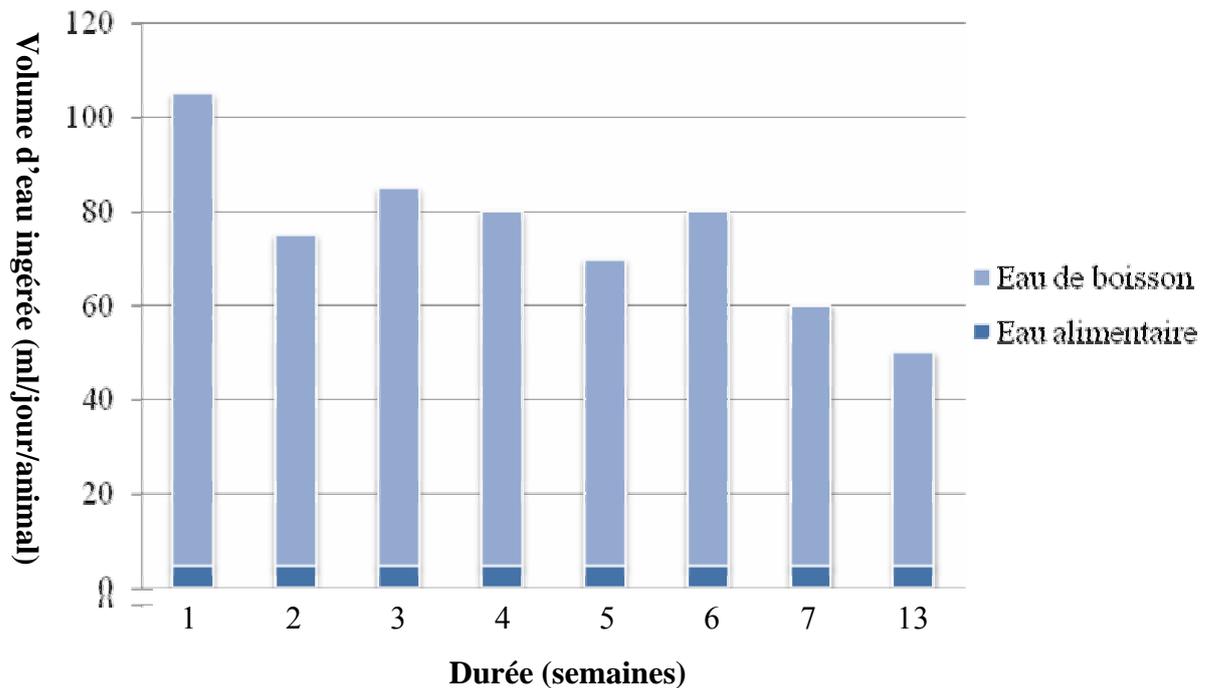
Gevaert *et al.* (1994) ont étudié l'impact de deux aliments à propriétés struvitolitiques chez des chats présentant une cristallurie de PAM. Deux groupes sont constitués, le premier groupe reçoit un aliment humide et le second, un aliment sec pendant treize semaines.

Les résultats sont présentés sur les figures 11 et 12.

**Figure 11 : Eau ingérée chez des chats nourris avec un aliment humide (groupe 1)
(d'après Gevaert *et al.*, 1994)**



**Figure 12 : Eau ingérée chez des chats nourris avec un aliment sec (groupe 2)
(d'après Gevaert *et al.*, 1994)**



Les animaux pèsent 2,85 kg (\pm 0,37 kg). Ils sont nourris selon leur besoin énergétique, les chats ingèrent toute leur nourriture. La quantité d'eau apportée par l'alimentation reste donc stable pour chaque groupe.

Lorsque les chats sont nourris avec l'aliment sec, l'eau apportée par l'alimentation est bien inférieure. Les chats boivent donc plus d'eau. Mais la quantité d'eau totale d'eau ingérée reste toujours bien inférieure à celle des chats nourris avec l'aliment humide. Cette différence est de plus de 40 ml par jour. Les chats nourris avec l'aliment sec ingèrent ainsi un tiers de moins d'eau (Gevaert *et al.*, 1994).

Ceci confirme les résultats antérieurs d'Anderson (1982). Dans le cas d'un régime humide, 91% de l'eau totale ingérée provient de l'alimentation, alors que dans le cas d'un régime sec, 96% de l'eau totale ingérée provient de l'eau de boisson. L'eau totale ingérée lors de l'ingestion de l'aliment sec représente alors 49% de celle obtenue avec une alimentation humide.

Gaskell (1989) a étudié l'influence de l'humidité d'une ration sur l'eau totale ingérée de chats sains. Les auteurs utilisent le même aliment, en modifiant son taux d'humidité. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Influence de l'humidité sur le bilan hydrique de chats sains
(d'après Gaskell, 1985)**

	Humidité de l'aliment (%)		
	10	45	75
Quantité d'eau provenant de la nourriture (ml/j)	6	43	153
Eau provenant de la nourriture (%)	6	39	90
Quantité d'eau bue (ml/j)	102	68	17
Quantité totale d'eau ingérée (ml/j)	108	111	170

Lors de la consommation de l'aliment humide, 90% de l'eau provient de la nourriture, cette quantité est alors obligatoirement absorbée. Lors de la consommation de l'aliment contenant 10 % d'humidité, 94% de l'eau provient de prise d'eau spontanée du chat. Ceci se traduit par une nette différence dans la quantité totale d'eau absorbée d'environ 60 ml par jour.

La quantité d'eau totale ingérée est indépendante de l'humidité de la ration lorsque celle-ci est de 10 ou 45 %. Entre ces deux taux, il semble que le chat régule ses apports hydriques pour obtenir un ratio de l'eau consommée par rapport à la matière sèche ingérée d'environ 2 (Gaskell, 1989).

Ceci est confirmé par les travaux de Seefeldt et Chapman (1979) et de Jackson et Tovey (1977).

Pour pouvoir comparer ces différentes études, les ratios de l'eau consommée par rapport à la matière sèche ingérée sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Ratio eau totale consommée/Matière sèche consommée chez des chats ingérant différents types d'aliments

Référence	Aliment sec	Aliment humide
Jackson et Tovey, 1977	2,33/2,82	3,18
Gaskell, 1989	2,2/2,0	3,4
Gevaert <i>et al.</i> , 1994	1,7	2,9
Seefeldt et Chapman, 1979	2,3	3,9
	Moyenne = 2,2	Moyenne = 3,3

Ces résultats indiquent donc que les chats ne sont pas capables de réguler leur consommation d'eau en fonction de la teneur en matière sèche des aliments. La consommation d'un aliment humide s'accompagne d'un apport hydrique supérieur.

4.3.1.2. Influence sur la production d'urine

Dans l'ensemble des études présentées précédemment, l'augmentation de la quantité totale d'eau ingérée s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion d'urine et d'une dilution urinaire.

Pour Gevaert *et al.* (1994), les chats consommant l'aliment humide produisent plus d'urine (environ 45 ml par jour), que les autres chats, environ (35ml par jour). Cette augmentation de volume urinaire s'accompagne alors d'une dilution des urines.

Les résultats de l'étude menée par Gaskell (1989) sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Influence de l'humidité de l'aliment sur la production d'urine (d'après Gaskell, 1989)

	Humidité de l'aliment (%)		
	10	45	75
Quantité totale d'eau ingérée (ml/j)	108	111	170
Volume urinaire (ml/j)	57	50	96
Osmolarité urinaire	2,075	2,100	1,213

La consommation de l'aliment contenant 75 % d'humidité s'accompagne d'une production d'urine deux fois plus importante que lors de la consommation des deux autres aliments. Ceci se traduit par une nette diminution de l'osmolarité urinaire (Gaskell, 1989).

Jackson et Tovey (1977) ont étudié la variation des pertes hydriques chez le chat en fonction du type d'alimentation. Cette étude porte sur quatorze chats adultes sains. Les quantités d'eau, d'aliments ingérés et les quantités d'urine et de fèces produites sont mesurées quotidiennement. Les résultats indiquent que la proportion des pertes urinaires et fécales est dépendante du type d'aliment. Lorsque l'aliment est sec, les pertes urinaires diminuent et les pertes fécales augmentent.

Sturgess *et al.* (2001) ont comparé l'effet d'un aliment humide, par rapport à un aliment semi-humide chez des chats en bonne santé. L'aliment semi-humide est obtenu en mélangeant l'aliment humide à un aliment sec. Lors d'ingestion de l'aliment humide la densité urinaire est plus faible (1,031) que lors de l'ingestion d'aliment semi-humide (1,040). Les urines ont tendance à s'alcaliniser lors d'utilisation d'aliment semi-humide. Toutefois la différence retrouvée dans cette étude n'est pas significative.

4.3.1.3. Conclusion

Ainsi, l'humidité de l'alimentation présente une nette influence sur les apports hydriques du chat. Le chat mange ce qui lui faut pour atteindre son besoin énergétique, que l'aliment soit sec ou humide (Kirk, 2002). Lorsque le chat ingère un aliment humide, environ 90 % de l'eau provient de l'alimentation, cet apport est obligatoire. La part de l'ingestion volontaire d'eau n'est alors que d'environ 10% (Anderson, 1982 ; Gaskell, 1989 ; Gevaert *et al.*, 1994).

Lorsque le chat mange un aliment sec, la majeure partie de l'eau ingérée est apportée par une prise d'eau volontaire (environ 95% de l'eau) (Anderson, 1982 ; Gaskell, 1989 ; Gevaert *et al.*, 1994). Or, l'ingestion volontaire d'eau est soumise à de très nombreuses fluctuations, notamment comportementales. De plus, le chat compense le déficit hydrique de la ration de façon imparfaite (Kirk, 2002).

Ainsi un chat nourri avec un aliment humide ingère une quantité d'eau bien supérieure à celle que reçoit un chat nourri avec une alimentation sèche avec eau à volonté. Il produit ainsi une quantité d'urine supérieure, cette urine se trouvant nettement diluée (de moindre densité et de moindre osmolarité).

4.3.2. Influence de la digestibilité de l'aliment

L'eau est principalement éliminée par les urines, mais aussi par les selles. L'eau éliminée par les selles dépend de la quantité de matière sèche composant les fèces. Ainsi plus la quantité de selles est élevée, plus les pertes d'eau fécale seront importantes. Un des facteurs principaux permettant de réguler cette quantité de matière sèche produite est la digestibilité de l'aliment (Paragon et Mahé, 1994).

La digestibilité d'un aliment dépend de différents facteurs. Il a été montré qu'un aliment sec préparé à l'aide d'un procédé permettant d'améliorer la digestibilité permet de diminuer les pertes d'eau fécale par rapport à un aliment sec standard, les résultats obtenus sont alors comparables à un aliment humide (Jackson *et al.*, 1977).

Sauer *et al.* (1985) ont étudié l'influence de divers aliments humides sur les pertes hydriques de chats sains. Ces aliments présentent une digestibilité différente. Les résultats sont présentés dans le tableau 13.

**Tableau 13 : Influence de la digestibilité sur le bilan hydrique de chats sains
(d'après Sauer *et al.*, 1985)**

		Aliment 1	Aliment 2	Aliment 3
Humidité (%)		73,7	73,8	75,1
Digestibilité de la matière sèche (%)		83,6	80,7	72,8
Eau totale ingérée (ml/chat/jour)		187,7	201,1	228,5
Quantité d'eau Excrétée	Dans les urines (ml/chat/jour)	103,2	128,8	84,0
	Dans les selles (ml/chat/ jour)	9,4	9,1	34,2
Proportion d'eau excrétée	Dans les urines (%)	92,1	93,6	72,5
	Dans les selles (%)	7,9	6,4	27,5

Lorsque la digestibilité diminue (aliment 3), les pertes d'eau fécale se trouvent augmentées au détriment des pertes urinaires (Sauer *et al.*, 1985).

Kienzle *et al.* (1989) ont montré que lorsque la digestibilité de l'aliment diminue, la prise d'eau et l'excrétion globale d'eau augmentent. La digestibilité dépend de la quantité et de la qualité des fibres composant l'aliment. Plus la proportion de fibres alimentaires est importante, plus il y a de pertes fécales d'eau.

4.4. Influence du mode de distribution de l'alimentation

La quantité d'aliment et le mode de distribution influent sur le comportement dipsique du chat (Paragon et Mahé, 1994).

Finco *et al.* (1986) ont étudié l'influence du mode de distribution de deux aliments secs sur l'ingestion d'eau et la production d'urine de vingt chats sains. Les chats sont nourris par période de dix jours avec chaque aliment. Les chats ont alors accès à leur nourriture soit en permanence, soit pendant une période restreinte (une heure par jour, entre 11:00 et 12:00). Les urines sont recueillies et analysées trois fois par jour, puis les urines sont recueillies pendant 72 heures à la fin de chaque période de dix jours. Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Influence du mode de distribution de l'alimentation sur les prises hydriques et la production d'urine de chats sains (d'après Finco *et al.*, 1986)

	Aliment A		Aliment B	
	Accès permanent à la nourriture	Accès restreint à la nourriture	Accès permanent à la nourriture	Accès restreint à la nourriture
Aliment ingéré (g/jour)	86,3	52,2	67,5	54,4
Eau bue (ml/jour)	178,9	127,9	175,9	125,1
Urine produite (ml/jour)	63,5	51,1	71,3	48,8
Densité urinaire à 7:30	1,056	1,054	1,046	1,052
Densité urinaire à 15:30	1,057	1,053	1,050	1,053
Densité urinaire à 22h00	1,059	1,056	ND	ND

ND = non déterminé

Les résultats indiquent que lorsque les chats n'ont accès à leur nourriture qu'une heure par jour, ils ingèrent moins de nourriture et d'eau que lorsque l'accès n'est pas restreint. Lorsque les chats ingèrent moins de nourriture, la part de l'eau apportée par la nourriture se trouve également diminuée, ce qui accentue le déficit hydrique.

La production d'urine est elle aussi affectée. Lorsque l'accès à l'alimentation est restreint, les chats produisent moins d'urine. Toutefois cela n'a pas d'effet notable sur la concentration urinaire, la densité urinaire n'est ici pas modifiée.

Les faits présentés ici ne sont pas dus à une période d'adaptation à un nouveau mode alimentaire, car ils se prolongent pendant plusieurs mois.

Cela influe alors sur la fréquence des mictions. Les résultats sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Influence du mode de distribution de l'alimentation sur la fréquence des mictions (d'après Finco *et al.*, 1986)

		Nombre de mictions par période de la journée			
Aliment	Accès à la nourriture	De 0:00 à 6:00	De 6:00 à 12:00	De 12:00 à 18:00	De 18:00 à 0:00
A	Permanent	0,463	0,681	0,661	0,850
	Restreint	0,487	0,975	0,457	0,769
B	Permanent	0,979	1,087	1,240	1,280
	Restreint	0,557	0,706	0,360	0,739

Ainsi, lorsque les chats ont accès à la nourriture une heure par jour, ils produisent moins d'urine et donc urinent moins souvent. Ceci est démontré ici lors de l'ingestion de l'aliment B mais n'est pas retrouvé avec l'aliment A.

5. Influence de la teneur en minéral de l'eau

Chez l'homme, la consommation d'eau minérale est parfois mise en avant quant au traitement ou à la prévention des urolithiases. Ainsi la consommation d'une eau riche en magnésium est parfois préconisée dans le cadre des urolithiases à oxalate de calcium (Lewandowski *et al.*, 2004).

En médecine vétérinaire, ce paramètre est peu étudié. Il est rare que les carnivores consomment de l'eau minérale.

De plus, la teneur minérale d'une eau est exprimée en ppm (mg/l) et celle des aliments en g pour 100g, ainsi même une eau fortement minéralisée constitue un apport négligeable par rapport aux aliments (Houston *et al.*, 2003).

Une étude épidémiologique menée par Kirk et ses collaborateurs sur 84 chats présentant des calculs d'oxalate de calcium et 258 chats sains, ne montre pas de lien entre la source d'eau et la survenue des calculs d'oxalate de calcium (Kirk *et al.*, 1995).

6. Conclusion

La conduite de l'abreuvement constitue chez le chat avant tout un facteur de risque. Certains auteurs le considèrent même comme étant le plus important.

Il est très largement admis que la formation des urolithes nécessite une sursaturation urinaire en substances lithogènes. Or, la quantité d'eau ingérée conditionne directement la concentration urinaire et la fréquence des mictions.

Chez l'homme, l'abreuvement constitue la première mesure à mettre en œuvre dans le traitement de tous les types de lithiases. Ceci ne peut toutefois pas être appliqué au chat. En effet, il paraît difficile de faire boire plus un chat de manière volontaire.

L'ingestion volontaire d'eau est soumise à de très nombreuses fluctuations. De plus, les chats ne sont pas capables de réguler leur consommation d'eau en fonction de la quantité de matière sèche des aliments ingérés.

Il est toutefois possible d'influencer la quantité d'eau totale ingérée par l'animal. Pour cela il faut augmenter la proportion d'eau ingérée par l'alimentation (humidité de l'aliment utilisé), diminuer les pertes fécales d'eau (augmenter la digestibilité de l'aliment) et laisser un accès permanent à la nourriture.

Le chat, de par son insensibilité partielle à la déshydratation, est très sensible à ces modifications.

D'autres possibilités ont été étudiées. Ainsi, le sodium peut-il constituer une piste sérieuse pour favoriser les prises hydriques ?

TROISIEME PARTIE : LE SODIUM

Le sodium représente environ 0,13 % du poids du corps chez un mammifère. Il est après le calcium et le potassium l'ion le plus abondant dans l'organisme. Il joue plusieurs rôles essentiels dans le fonctionnement cellulaire, il maintient l'équilibre de la pression osmotique entre le milieu intra- et extra-cellulaire, il intervient dans l'équilibre acido-basique et participe à la transmission de l'influx nerveux. Son absorption a lieu dans le tube digestif, les apports sont principalement représentés par le sodium alimentaire.

Ce facteur nutritionnel est incriminé par de nombreux auteurs comme étant un facteur de risque important des lithiases oxalo-calciques (Kirk *et al.*, 2002 ; Lulich *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000). Toutefois les avis restent très partagés à son sujet.

1. Le sodium dans les aliments industriels

Cette partie doit permettre d'effectuer un état des lieux des teneurs en sodium actuellement retrouvées dans les aliments diététiques permettant la prévention ou le traitement des urolithiases.

La teneur en calcium est également présentée. Ceci permet de montrer la diversité des recommandations que l'on retrouve, qu'il s'agisse du sodium qui nous intéresse plus particulièrement ou d'autres minéraux jouant un rôle important également dans la lithogénèse tel que le calcium.

1.1. Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à PAM

Les tableaux 16 et 17 présentent les teneurs en sodium et en calcium de divers aliments diététiques humides préconisés dans le cadre de la gestion du risque des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien.

Les aliments sont classés selon qu'il s'agit d'aliment humide ou d'aliment sec. Certains aliments sont préconisés dans le cadre de la dissolution et d'autres dans le cadre de la prévention des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien, quand c'est le cas, ceci est précisé.

Tableau 16 : Teneur en sodium et en calcium de divers aliments diététiques humides préconisés dans le cadre de lithiases à PAM

ALIMENT Dénomination commerciale	ADVANCE Urinary	HILL'S c/d	HILL'S s/d	IAMS Low pH/S/ Feline	PURINA UR- urinary	ROYAL CANIN Urinary S/O With beef	SPECIFIC FCW	SPECIFI C FSW
Visée thérapeutique	D et P	P	D	D et P	D et P	D et P	P	D
Date actualisation	Mai 2007	Avril 2007	Avril 2007	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006	Juin 2006	Juin 2006
Sodium (g/Mcal)	0,53	1,32	0,83	0,95	2,75	1,6	1,0	1,9
Calcium (g/Mcal)	2,0	1,41	1,26	2,36	2,51	1,4	1,5	1,2

D : Dissolution des PAM

P : Prévention des PAM

Les recommandations généralement admises sont de 1,5 à 1,8 g/Mcal de sodium (Allen et Kruger, 2000). Seulement deux aliments, fabriqués par la même société, tiennent compte de ces recommandations.

1.2. Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à oxalate de calcium

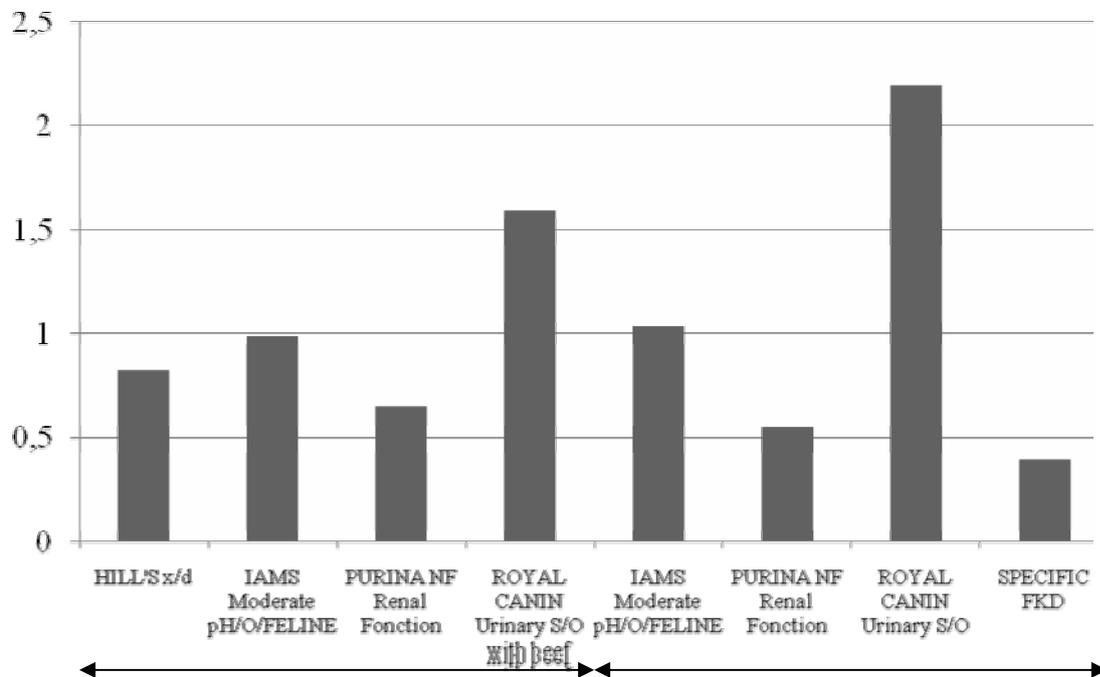
Le tableau 18 et la figure 14 présentent les teneurs en sodium et calcium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalate de calcium.

Tableau 18 : Teneur en sodium et en calcium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium

Aliments humides	ALIMENT Dénomination commerciale	HILL'S x/d	IAMS Moderate pH/O/ Feline	PURINA NF Renal Fonction	ROYAL CANIN Urinary S/O With beef
	Date actualisation	Avril 2007	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006
	Sodium (g/Mcal)	0,83	0,99	0,66	1,6
	Calcium (g/Mcal)	1,66	2,33	1,32	1,4
Aliment sec	ALIMENT Dénomination commerciale	IAMS Moderate pH/O/ Feline	PURINA NF Renal Fonction	ROYAL CANIN Urinary S/O	SPECIFIC FKD
	Date actualisation	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006	Juin 2006
	Sodium (g/Mcal)	1,04	0,55	2,2	0,4
	Calcium (g/Mcal)	2,38	1,92	2,2	1,5

Figure 14 : Teneur en sodium de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium

Sodium (g/Mcal)



Les teneurs en sodium sont ici moins variables. Les recommandations admises par certains auteurs sont de 0,3 à 1 g/Mcal de sodium (Allen et Kruger, 2000). Presque tous les aliments se trouvent dans cette fourchette. Seul Royal Canin a fait le choix d'enrichir ces aliments en sodium. Il est important de s'interroger sur les raisons de cette différence.

2. Le sodium acteur principal du bilan hydrique

Dans des circonstances normales, les entrées d'eau égalent les sorties d'eau (Widmaier *et al.*, 2004). Comme il a été vu précédemment, l'eau provient de trois sources : l'eau de boisson, l'eau contenue dans les aliments et l'eau métabolique. L'excrétion urinaire représente la principale sortie d'eau et la seule régulable.

La régulation hydrique fait donc intervenir principalement la soif (entrée d'eau) et l'excrétion urinaire (sortie d'eau). Les autres sorties (fèces, évaporation pulmonaire, léchage) ne seront pas étudiées ici.

2.1. Physiologie

Les mécanismes de régulation visent à corriger les pertes d'eau de l'organisme, soit en augmentant les apports hydriques, soit en réduisant les pertes. Chez l'animal, la soif est le premier facteur de régulation (Michell, 1991).

2.1.1. La soif

La soif est le désir conscient d'eau, elle détermine le comportement dipsique chez l'animal (Michell, 1991).

2.1.1.1. Déclenchement de la soif

Le déficit en eau de l'organisme est le facteur déclencheur de la soif le plus important. Une baisse de 0,5% de l'eau corporelle de l'organisme provoque la prise d'eau par l'animal (Michell, 1991). La déshydratation entraîne la soif par différents mécanismes :

- ✓ La déshydratation entraîne une réduction de la production de salive, ce qui assèche les muqueuses de la bouche et du pharynx. Cette stimulation est transmise à l'hypothalamus et est interprétée comme une sensation de soif par le centre hypothalamique de la soif (Widmaier *et al.*, 2004). Ce mécanisme n'est toutefois pas prépondérant et reste discuté.
- ✓ La déshydratation entraîne une élévation de la pression osmotique du sang. Le centre de la soif se situe en avant des noyaux supra-optiques. La régulation est réalisée *via* des osmorécepteurs centraux en communication avec la circulation sanguine. Les récepteurs sont sensibles principalement à la concentration en sodium qui stimule les osmorécepteurs situés dans l'hypothalamus. Ces derniers stimulent à leur tour le centre de la soif de l'hypothalamus (Michell, 1991, Widmaier *et al.*, 2004). Il en est de même lors de déshydratation intra ou extracellulaire, l'augmentation de la pression osmotique stimule la soif (Widmaier *et al.*, 2004).
- ✓ La déshydratation diminue le volume sanguin et donc la pression artérielle, la baisse de ces deux paramètres stimule la soif, *via* la stimulation de barorécepteurs de l'aorte, les carotides et les artères pulmonaires (Michell, 1991 ; Widmaier *et al.*, 2004).

- ✓ La baisse de la pression artérielle stimule également la libération de rénine par les cellules juxta-glomérulaires des reins. La rénine favorise la synthèse de l'angiotensine II, dont l'une des fonctions est de stimuler le centre hypothalamique de la soif. En raison de cette déshydratation, le centre hypothalamique de la soif est stimulé, la sensation de soif s'accroît, l'entrée de liquide augmente et le volume liquidien revient à la normale (Michell, 1991 ; Widmaier *et al.*, 2004)

2.1.1.2. Régulation de la soif

L'animal est capable d'adapter ses apports à ses besoins par la régulation de la soif. L'intégration de l'ensemble de stimulus se réalise au niveau de nombreuses parties du système nerveux central, chaque stimulus a un récepteur avec une localisation spécifique. L'ensemble des informations est transportée vers le centre de la soif (Michell, 1991).

Au départ, l'étanchement de la soif est dû à l'humidification des muqueuses de la bouche et du pharynx (Widmaier *et al.*, 1994).

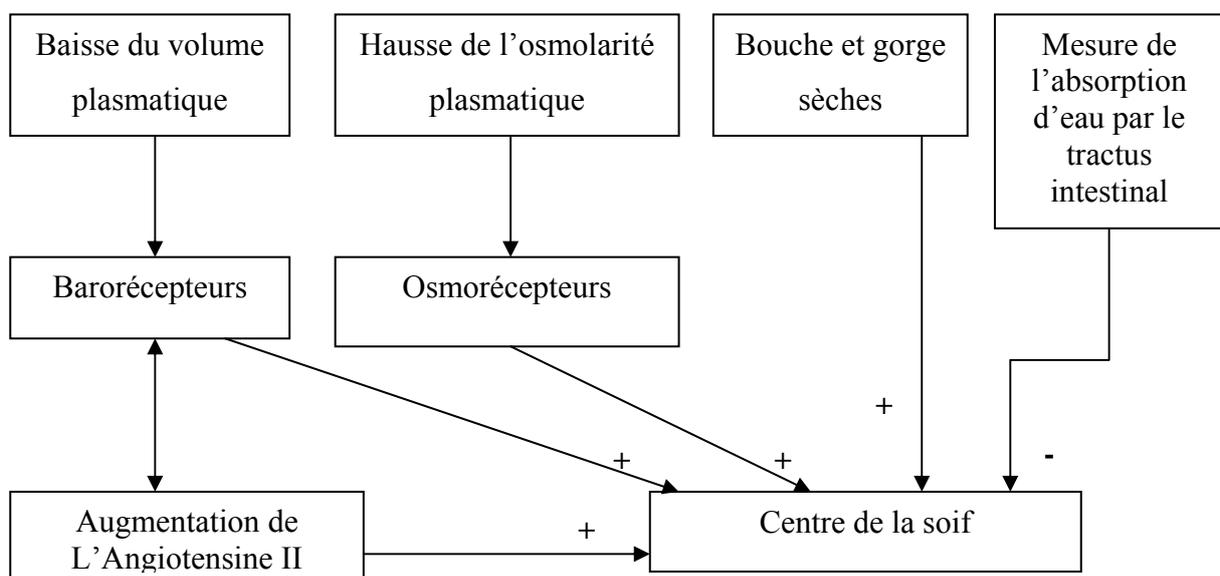
Toutefois les facteurs les plus importants dans l'inhibition de la soif sont la distension de l'estomac ou de l'intestin et une baisse de la pression osmotique des liquides de l'hypothalamus. Les barorécepteurs stimulés dans la paroi de l'intestin envoient des influx qui inhibent le centre hypothalamique de la soif (Widmaier *et al.*, 2004).

L'aldostérone et l'hormone antidiurétique (ADH, également appelé vasopressine) *via* leur régulation de l'osmolarité plasmatique et notamment la natrémie, la volémie, ont une action indirecte sur la soif (Widmaier *et al.*, 2004).

2.1.1.3. Bilan

Le bilan des mécanismes explicités auparavant est présenté sur la figure 15, qui suit.

Figure 15 : Influx contrôlant la soif (d'après Widmaier *et al.*, 2004)



2.1.2. Production d'urine

2.1.2.1. Formation de l'urine

La formation de l'urine comporte différentes étapes : filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire (mise en place du gradient cortico-papillaire), sécrétion tubulaire.

2.1.2.1.1. Filtration glomérulaire

La première étape est la filtration glomérulaire qui aboutit à la formation d'urine provisoire. Ce fluide présente la même concentration en ions et molécules de faible poids moléculaire, la même pression osmotique et le même pH que le plasma. Il n'y a normalement pas de protéines dont le poids moléculaire dépasse 68000 Da (Finco, 1995).

La filtration à travers la membrane glomérulaire est possible sous l'effet de la pression de filtration. Cette pression de filtration est dépendante avant tout de la pression hydrostatique (Finco, 1995).

2.1.2.1.2. Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est effectuée par les cellules épithéliales tout au long des tubules rénaux. Elle se produit surtout dans les tubules contournés proximaux, dont les cellules épithéliales présentent de nombreuses microvillosités qui augmentent la surface de réabsorption. Les parties plus distales du néphron sont à l'origine des processus de réabsorption plus précis qui visent à maintenir les équilibres homéostatiques (Gougoux, 1999a ; Widmaier *et al.*, 2004).

La réabsorption des ions sodium est particulièrement importante parce qu'ils passent dans le filtre glomérulaire en plus grand nombre que n'importe quelle autre substance, à l'exception de l'eau. Ainsi, environ 99% du sodium filtré chaque jour est réabsorbé par les tubules rénaux et ce indépendamment des besoins. Les ions sodium sont réabsorbés dans chaque partie du tubule rénal par différents systèmes de transport. La régulation fine est alors effectuée sur les 1% restant permettant ainsi de maintenir la balance sodique (Finco, 1995 ; Gougoux, 1999a).

- Dans le tubule contourné proximal :

La concentration du sodium dans les cellules tubulaires est faible et l'intérieur de ces cellules est chargé négativement par rapport à l'extérieur. Il résulte de ce gradient électrochimique que les ions sodium du liquide filtré de la lumière tubulaire diffusent passivement dans les cellules tubulaires en passant à travers des canaux de fuite de la bordure en brosse de ces cellules. Au même moment, les pompes à sodium (Na^+/K^+ ATPase) chassent activement le sodium des membranes basolatérales situées à la base et sur les côtés des cellules. A partir des espaces interstitiels situés autour des cellules tubulaires, le sodium diffuse dans les capillaires péri-tubulaires (Finco, 1995 ; Gougoux, 1999a).

Ainsi, la réabsorption de sodium est principalement due à la pompe à sodium. Le transport actif de sodium favorise la réabsorption d'eau par osmose, puis la diffusion passive d'autres solutés. Cette réabsorption d'eau dans le tubule contourné proximal est quantitativement massive (80% du filtrat glomérulaire) et ne dépend pas de l'intervention d'hormones. Il s'agit de la réabsorption obligatoire (Widmaier *et al.*, 2004).

- Dans l'anse de Henlé :

Ce segment permet, grâce à l'existence du gradient cortico-papillaire, la réabsorption d'eau dans la branche descendante, d'où l'enrichissement du liquide tubulaire en sodium. Puis le sodium est réabsorbé dans la partie ascendante (Finco, 1995).

- Dans le tubule contourné distal et les tubules collecteurs :

La réabsorption du sodium continue grâce aux cotransporteurs de $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ dans les membranes apicales et dans les pompes à sodium des membranes basolatérales des cellules du tubule contourné distal (Gougoux, 1999a).

Au moment où le liquide atteint l'extrémité du tubule contourné distal, environ 95% de l'eau et des solutés ont été restitués au sang (Finco, 1995).

C'est au niveau de ces segments que se met en place le gradient cortico-papillaire.

Une réabsorption très précise de sels et d'eau se produit dans les dernières parties du système tubulaire. En agissant sur les cellules principales, deux hormones, l'aldostérone et l'hormone antidiurétique, règlent la réabsorption dans la dernière partie du tube contourné distal et dans les tubules collecteurs (Finco, 1995 ; Gougoux, 1999a).

Tableau 19 : Protéines de transport membranaire impliquées dans la réabsorption rénale de sodium (d'après Gougoux, 1999a)

Membrane luminale	Membrane basolatérale
Tubule proximal	
Cotransporteur Na-glucose	Na-K-ATPase
Cotransporteur Na-acides aminés	
Cotransporteur Na-phosphate	
Echangeur Na-H	
Branche ascendante large de Henlé	
Cotransporteur Na-K-2Cl	Na-K-ATPase
Echangeur Na-H	
Tubule distal	
Cotransporteur Na-Cl	Na-K-ATPase
Tubule collecteur	
Canal à sodium	Na-K-ATPase

2.1.2.1.3. Sécrétion

Ces phénomènes concernent essentiellement le tubule contourné proximal.

Cette sécrétion tubulaire permet une élimination accrue de substances de déchets ainsi que des acides et du potassium (élimination des protons, ammoniogenèse notamment qui sera traitée ultérieurement) (Finco, 1995).

2.1.2.2. Régulation

Dans les conditions normales, l'excrétion rénale d'eau et de sodium est contrôlée par l'hormone antidiurétique, le facteur natriurétique atrial et l'aldostérone :

- L'aldostérone

L'aldostérone, hormone stéroïdienne sécrétée par la corticosurrénale, agit sur les tubules contournés distaux et les tubules collecteurs des reins. Elle amène ces derniers à augmenter leur réabsorption de sodium et d'eau. Cette hormone permet ainsi la rétention de sodium et d'eau. L'aldostérone stimule les échanges distaux aboutissant à la réabsorption de sodium et à la sécrétion de potassium et de protons (DiBartola, 2006 ; Finco, 1995).

En l'absence d'aldostérone, les ions sodium dans les tubules collecteurs ne sont pas réabsorbés. Ils sont alors excrétés dans l'urine en excès. Des quantités accrues d'eau sont également excrétées à cause de la pression osmotique créée par les ions sodium qui n'ont pas été réabsorbés (Gougoux, 1999a ; Widmaier *et al.*, 2004).

L'aldostérone est sécrétée en réaction à une baisse de la volémie ou du débit cardiaque, à une réduction du taux de sodium dans le liquide extracellulaire, à une augmentation du taux de potassium dans le liquide extracellulaire et à un stress physique. La sécrétion d'aldostérone est également stimulée par l'angiotensine II (DiBartola, 2006).

- L'hormone antidiurétique (ADH)

L'hormone antidiurétique est produite par l'ensemble hypothalamo-hypophysaire et est libérée dans le courant sanguin par la neurohypophyse. Elle permet la réabsorption d'eau en réglant l'ouverture de canaux intracellulaires dans l'épithélium des tubules collecteurs. Elle permet ainsi la constitution du gradient cortico-papillaire (Finco, 1995 ; Gougoux, 1999a ; Widmaier *et al.*, 2004).

L'hormone antidiurétique est régulée par l'osmolarité plasmatique *via* des osmorécepteurs périphériques (situés dans le territoire de distribution de la carotide interne) et des osmorécepteurs centraux (noyaux d'origine des neurones élaborant l'ADH, noyaux supra-optiques), le but étant de maintenir la pression osmotique à une valeur stable de 280 mosm/l. L'ADH est également régulée par la volémie, la pression artérielle (DiBartola, 2006 ; Gougoux, 1999a).

Une diminution du taux de sodium inhibe la libération de l'hormone antidiurétique par la neurohypophyse (DiBartola, 2006).

- Le facteur natriurétique atrial

Le facteur natriurétique atrial est synthétisé dans la paroi des oreillettes en réponse à leur étirement. Il a des propriétés vasodilatatrices à l'égard des artères rénales, d'où accroissement de la filtration glomérulaire. Le facteur natriurétique augmente l'excrétion de sodium et d'eau par les reins et s'oppose ainsi à l'action de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique (DiBartola, 2006).

- Autres

Il existe également d'autres facteurs secondaires de cette régulation, il s'agit : du système nerveux sympathique, des prostaglandines, des glucocorticoïdes, des hormones thyroïdiennes, de l'insuline, de l'adrénaline et des hormones sexuelles (Finco, 1995 ; Widmaier *et al.*, 2004).

Il est important de noter que la soif et l'excrétion urinaire sont très étroitement liées.

Les osmorécepteurs et les barorécepteurs qui contrôlent leur régulation sont les mêmes. Les centres cérébraux qui reçoivent des influx de ces récepteurs et déclenchent la soif sont situés dans l'hypothalamus, à proximité très étroite des zones sécrétrices d'hormone antidiurétique (Widmaier *et al.*, 2004).

Le système rénine angiotensine contribue à réguler non seulement l'équilibre sodé, mais aussi l'équilibre hydrique et de plus constitue une des voies de déclenchement de la soif en cas de baisse du volume extracellulaire (Widmaier *et al.*, 2004).

2.1.3. Importance du sodium dans ces phénomènes

L'excrétion urinaire de sodium et d'eau sont très étroitement liées, l'excrétion accrue du sodium s'accompagne d'une perte d'eau obligatoire (Finco, 1995).

Dans des conditions physiologiques normales, l'osmolarité plasmatique est le principal facteur permettant la régulation de la soif et de l'excrétion urinaire. L'augmentation de l'osmolarité plasmatique stimule la soif et la sécrétion d'hormone antidiurétique (Widmaier *et al.*, 2004).

La pression osmotique est déterminée par la concentration en molécules et en ions, la valeur normale moyenne est de 280 mOsm/l chez les carnivores domestiques (DiBartola, 2006).

Le sodium est le principal ion composant le plasma (environ 150 mEq/l chez le chien et le chat). Il joue un rôle essentiel dans l'équilibre hydro-électrolytique car il crée la plus grande partie de la pression osmotique du liquide extracellulaire. Les variations de la concentration de cet ion vont donc avoir un impact majeur sur la pression osmotique (DiBartola et Willard, 2006). Dès que la concentration en sodium devient supérieure de 2mEq/l par rapport à la normale, les cellules nerveuses des osmorécepteurs sont stimulées (Lorenz, 1987).

Ainsi, lorsque la concentration en sodium augmente, l'osmolarité s'élève. Deux mécanismes vont permettre de rétablir l'homéostasie, l'augmentation des apports hydriques déclenchée par

la soif et la diminution des pertes urinaires par concentration des urines. Lorsque l'eau est disponible, ce sont les prises hydriques qui sont stimulées (Cowley *et al.*, 1983).

Le tableau 20 ci-après effectue la synthèse des données présentées.

Tableau 20 : Régulation rénale du sodium et la balance hydrique (d'après DiBartola, 2006)

	Osmorégulation	Régulation volumique
Paramètres détectés	Osmolarité	Volume effectif circulant
Récepteurs	Osmorécepteurs hypothalamique	Sinus Carotidien Aortique Artérioles glomérulaires afférentes Atrium cardiaque
Effecteurs	Hormone antidiurétique Soif	Système Rénine-angiotensine-aldostérone Système nerveux sympathique Peptide atrial natriurétique
Paramètres mis en jeu	Excrétion d'eau Ingestion d'eau	Excrétion urinaire de sodium

Il convient maintenant d'étudier l'impact de ces phénomènes par rapport à la pathogénie des urolithiases.

2.2. Les données expérimentales

De nombreux auteurs ont étudié l'impact de la quantité de sodium sur la prise de boisson et la dilution urinaire qui en suit. Toutefois les données sont très disparates.

Différents auteurs ont étudié l'influence de la quantité de sodium ingérée quotidiennement sur le comportement dipsique du chien (Cowley *et al.*, 1983 ; Cowley *et al.*, 1986)

Le sodium est apporté selon deux modalités, par les apports alimentaires et en perfusion lente. Les résultats indiquent que l'augmentation des apports de sodium provoque une augmentation de l'osmolarité plasmatique. Ceci se traduit alors par un accroissement de la fréquence et de la durée des prises hydriques, lorsque de l'eau est présente en permanence. La durée des mictions augmente moins que la fréquence.

L'effet est très rapide, l'organisme rétablit l'homéostasie selon deux modalités, la diminution des pertes par concentration urinaire et augmentation des apports par le déclenchement de la soif. Quand l'eau est disponible, c'est l'augmentation des apports qui est privilégiée (Cowley *et al.*, 1983 ; Cowley *et al.*, 1986).

2.2.1. Seuil de déclenchement de stimulation de la diurèse

Yu *et al.* (1999) ont réalisé une étude visant à établir le besoin minimum en sodium du chat. Les auteurs utilisent un aliment expérimental sec auquel il ajoute des quantités croissantes de sodium. Les quantités utilisées sont comprises entre 0,02 et 0,38 g/Mcal de sodium. Des chats sains ingèrent ces aliments pendant quatre semaines, des prélèvements sanguins et urinaires sont réalisés au début et à la fin de l'expérience.

Pour des apports sodiques compris entre 0,02 et 0,38 g/Mcal, la quantité de sodium ingérée n'influence pas la quantité d'eau bue, le volume urinaire et la densité urinaire. La seule différence notée est l'obtention d'une densité urinaire abaissée lors de la consommation de la ration contenant 0,38 g/Mcal.

Des apports sodés inférieurs à 0,09 g/Mcal s'accompagnent d'une nette augmentation de la concentration plasmatique en aldostérone et d'une diminution du volume extra-cellulaire. Les auteurs expliquent cela par un net déficit en sodium, qui a pour effet de stimuler la sécrétion d'aldostérone.

En se basant sur ces observations et sur l'analyse de la balance sodique, les auteurs établissent que le besoin minimal en sodium chez un chat adulte sain est de 0,3g/Mcal.

Kirk (2002) a évalué l'effet de l'adjonction de sel (0,4%, 0,8%, 1,2% et 2,4% de la matière sèche) à un aliment sec sur le bilan hydrique de chats sains. Les détails de l'étude ne sont pas présentés, on ne peut donc pas juger de la validité de l'expérience. La densité énergétique de l'aliment utilisé n'étant pas connue, on ne peut convertir les données en g/Mcal pour comparer ces résultats aux autres.

L'auteur annonce les résultats suivants. Le volume urinaire est peu affecté, il augmente quand la quantité de sel augmente, mais cette augmentation reste non significative. Le volume urinaire produit se trouve significativement augmenté que lorsque les apports en sel atteignent 2,4% de la matière sèche.

Ainsi, ces observations laissent penser qu'il existe un seuil à partir duquel s'exercent les effets du sodium sur la stimulation de la prise hydrique et sur la stimulation de l'excrétion d'urine. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour définir ce seuil.

2.2.2. Impact de teneurs élevées en sodium

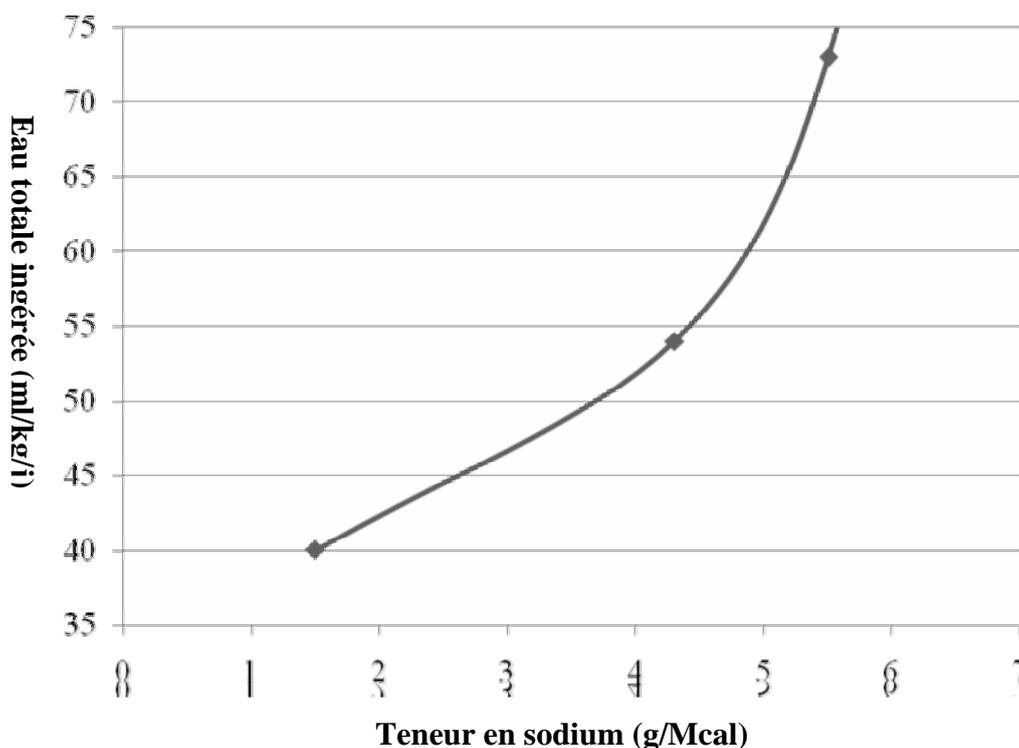
Burger *et al.* (1980) ont étudié l'effet de la supplémentation en sodium sur la prise hydrique de chats sains. Les auteurs utilisent un aliment sec contenant 1,5 g/Mcal de sodium. Ils incorporent du sel à l'aliment pour obtenir deux rations contenant 4,3 et 5,5 g/Mcal de sodium. Les résultats sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Influence du sodium sur la prise hydrique de chats sains (d'après Burger *et al.*, 1980)

Sodium ingéré (g/Mcal)	Eau totale ingérée (ml/kg/jour)
1,5	40
4,3	54
5,5	73

Ainsi l'augmentation des apports en sodium s'accompagne d'une augmentation de l'eau ingérée chez le chat (Burger *et al.*, 1980). Ceci est également explicité sur la figure 16.

Figure 16 : Influence de la teneur en sodium sur l'ingéré total d'eau chez le chat (d'après Burger *et al.*, 1980)



Cette courbe suggère une évolution du type exponentielle. Ceci est alors en accord avec les résultats de Yu *et al.* (1999) qui établissent que pour de faibles teneurs en sodium, la quantité d'eau ingérée est peu modifiée. Toutefois cette courbe ne comporte que trois mesures, il convient donc d'être prudent quant à cette interprétation.

Luckschander *et al.* (2004) ont évalué l'influence de la teneur en sodium sur l'ingestion d'eau et la production d'urine de chats sains. Les chats sont nourris avec un aliment contenant 1,15 g/Mcal de sodium pendant deux semaines, puis avec un aliment contenant 2,6 g/Mcal de sodium pendant deux semaines.

Ainsi, lorsque les apports sodiques sont de 2,6g/Mcal, les animaux boivent une quantité plus importante d'eau (environ 150 ml/chat/jour) que lors de l'ingestion de l'aliment contenant 1,15 g/Mcal de sodium (environ 130 ml/chat/jour). Le volume urinaire est lui également augmenté (respectivement de 81 ml/chat/jour et 61 ml/chat/jour), ce qui produit une dilution des urines (densité urinaire respectivement de 1,060 et 1,050).

Toutefois, il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats. En effet, les aliments contiennent les mêmes ingrédients, mais la formulation n'est pas la même. Ainsi, ils ne sont pas isocaloriques, les apports protéiques et minéraux diffèrent.

Hawthorne *et al.* (2004) ont étudié l'impact de la teneur en sodium sur le bilan hydrique de chats sains. Vingt-trois aliments sont séparés en deux groupes. Le groupe 1 comporte dix aliments contenant moins de 1,75 g/Mcal de sodium. Le groupe 2 comporte treize aliments contenant entre 2,75 à 4 g/Mcal de sodium. Pour chaque aliment, six chats sont nourris pendant trois semaines. Les quantités d'eau bue sont mesurées et les urines sont prélevées tous les jours. Les chats sont nourris selon leur besoin énergétique estimé à 60 kcal/kg pour chaque chat.

Ainsi, l'ingestion d'aliment du groupe 2 s'accompagne d'une consommation d'eau et d'une production d'urine plus importante par rapport à l'ingestion d'aliment du groupe 1. Ceci se traduit alors par une baisse de la densité urinaire.

Toutefois, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de ces résultats. La composition des différents aliments utilisés n'est pas présentée, mais il est raisonnable de penser que ces aliments ne sont pas isocaloriques et ne contiennent pas les mêmes teneurs en protéines, minéraux et humidité. De nombreux paramètres, autres que le sodium, vont alors intervenir.

Une étude récente a permis de mettre en évidence l'effet du sodium sur des chats de statuts physiologiques différents (sains, obèses, âgés et ayant une atteinte rénale). Les détails de l'étude ne sont pas présentés, on ne peut donc pas juger de la validité du protocole utilisé. Cette étude compare deux rations aux taux de sodium différents (0,4% de la matière sèche et 1,2% de la matière sèche). Cette étude a été menée sur trois mois. Les résultats avancés sont une augmentation de l'eau ingérée, du volume urinaire excrété pour tous les animaux quelque soit l'état physiologique. La densité urinaire est alors abaissée sauf pour les chats présentant une atteinte rénale (Kirk, 2002).

Ainsi selon cet auteur, les teneurs en sodium du régime diététique qui favorisent la diurèse sont considérablement plus basses que celles qui produisent des effets toxiques aigus dans d'autres espèces. Tant que les animaux ont libre accès à l'eau et qu'ils sont sains, le rein maintiendra l'homéostasie sodique en augmentant l'excrétion hydrosodée (Kirk, 2002).

Biourge *et al.* (2001) ont réalisé une étude comparative entre deux aliments contenant seulement des taux de sodium différents. Cinq chats sains sont nourris avec l'aliment contenant 1,1 g/Mcal, puis les chats sont nourris avec l'aliment contenant 2,5 g/Mcal de sodium. Les urines sont recueillies trois fois par jour.

Lorsque les chats ingèrent le premier aliment, ils produisent environ 11 ml/kg/jour d'urine. Lorsqu'ils ingèrent l'aliment contenant 2,5 g/Mcal de sodium, le volume urinaire produit double pour atteindre une valeur de 20 ml/kg/jour d'urine (Biourge *et al.*, 2001 ; Biourge 2003).

Buranakarl *et al.* (2004) ont étudié l'impact de différents apports en sodium sur la fonction glomérulaire de chats sains. Les chats sont nourris avec un aliment contenant 0,58 g/Mcal de sodium pendant une semaine. Les chats sont ensuite nourris avec le même aliment

supplémenté en sodium, pendant une semaine ils reçoivent 1,16 g/Mcal de sodium, puis pendant la dernière semaine, ils reçoivent 2,32 g/Mcal de sodium.

L'augmentation des apports en sodium s'accompagne d'une baisse de l'osmolarité sanguine, consécutive à une augmentation du volume extracellulaire. La filtration glomérulaire se trouve alors augmentée, mais sans variation significative du volume urinaire produit.

Les taux plasmatiques d'aldostérone, du facteur natriurétique atrial restent stables. Celui de l'hormone antidiurétique se trouve augmenté, probablement en réponse à l'augmentation de la filtration glomérulaire.

2.2.3. Comparaison des données

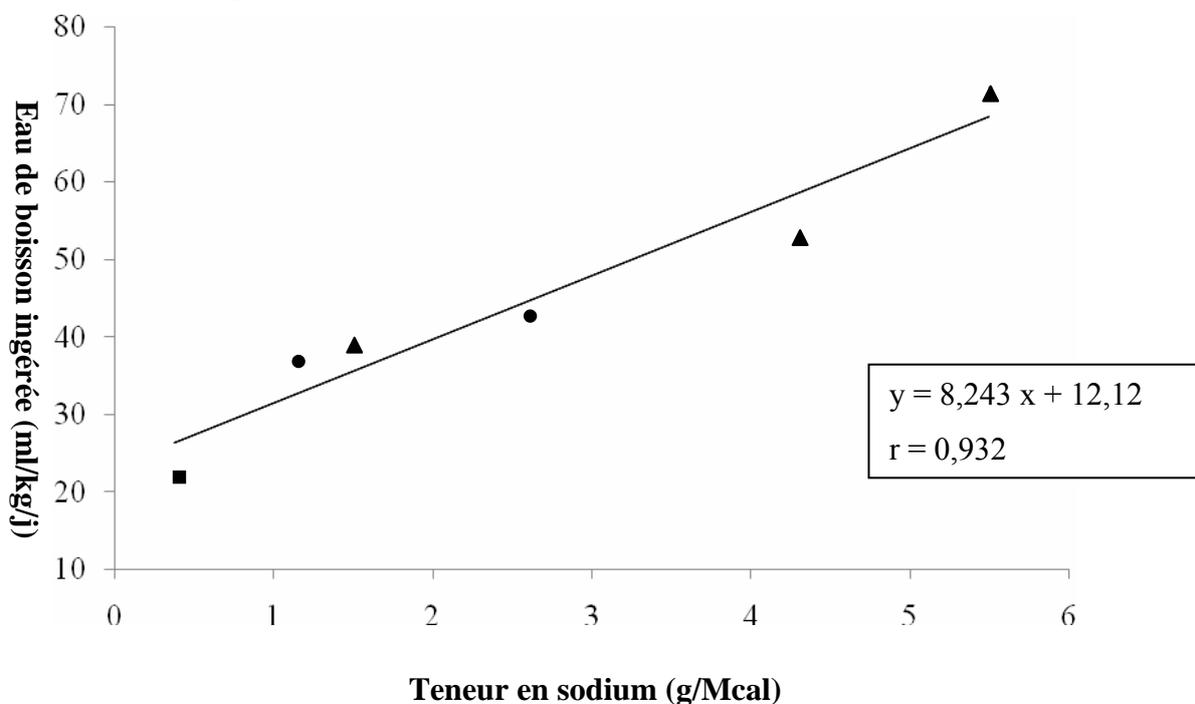
Il est difficile de comparer les résultats présentés dans ces différentes études. Les résultats présentés ne sont pas exprimés avec les mêmes unités. Certains auteurs mesurent la quantité d'eau bue par chat, d'autres la quantité totale d'eau ingérée par chat, enfin des quantités d'eau par kilogramme de chat sont également présentés. Il en est de même pour les mesures de volume urinaire.

Ainsi, les données concernant les prises de boisson sont ici exprimées en quantité d'eau bue par kilogramme de chat par jour (ml/j/kg). Les données concernant le volume urinaire sont exprimées ici en quantité d'urine produite par kilogramme de chat et par jour.

De plus, des estimations concernant le poids des chats sont nécessaires. Ceci concerne les résultats provenant de l'étude menée par Luckschander *et al.* (2004). Le poids des chats est alors estimé à 3,5 kg.

Les résultats de ces comparaisons sont présentés sur les figures 17 et 18.

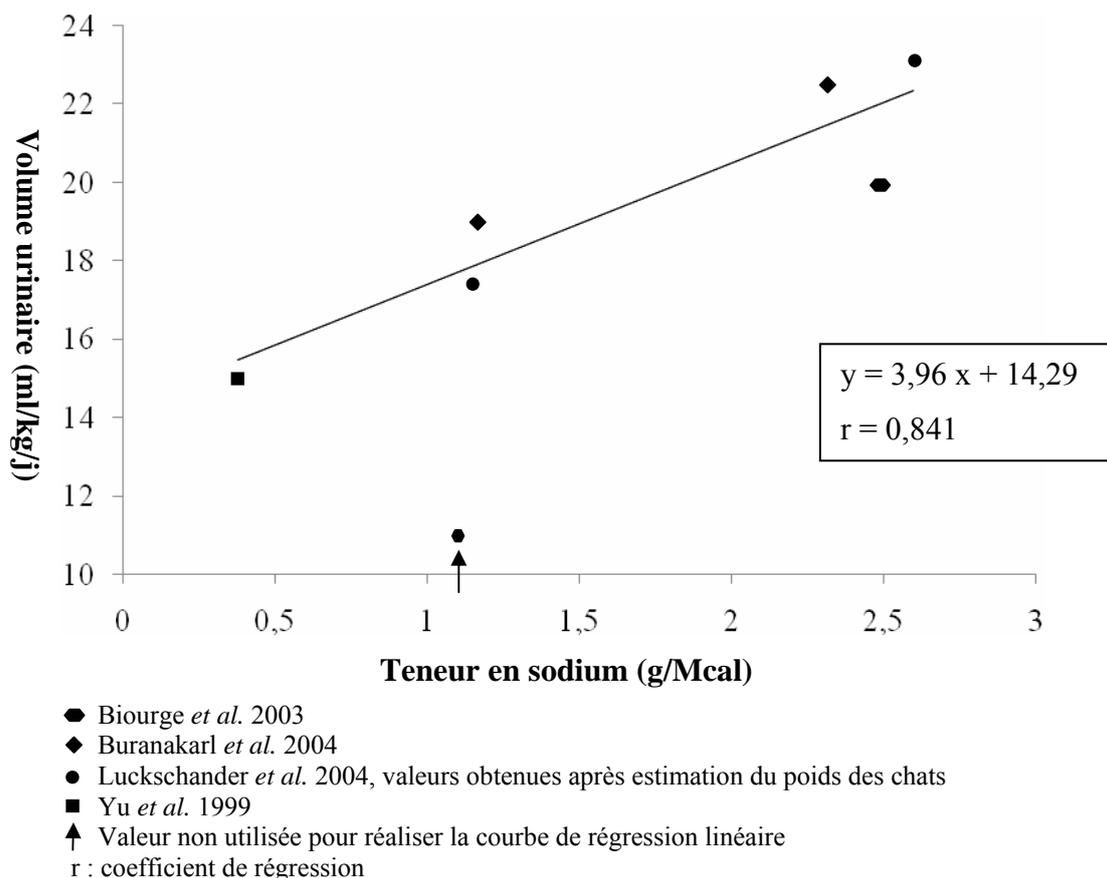
Figure 17 : Influence de la teneur en sodium sur la prise de boisson chez le chat (d'après Burger *et al.*, 1980 ; Luckschander *et al.*, 2004 ; Yu *et al.*, 1999)



- ▲ Burger *et al.* 1980
- Luckschander *et al.* 2004, valeurs obtenues après estimation du poids des chats
- Yu *et al.* 1999
- r : coefficient de régression

Ainsi, la comparaison de ces différentes données conforte les conclusions présentées précédemment. L'augmentation des apports sodiques s'accompagne d'une augmentation de la prise hydrique.

Figure 18 : Influence de la teneur en sodium sur la production d'urine chez le chat (d'après Biourge ,2003 ; Buranakarl *et al.*, 2004 ; Luckschander *et al.*, 2004 ; Yu *et al.*, 1999)



Une valeur n'a pas été prise en compte pour réaliser la courbe de régression linéaire. Le résultat de la comparaison est ici plus discutable. Les données sont plus dispersées. Néanmoins ceci confirme également les résultats présentés précédemment. L'augmentation des apports en sodium provoque un accroissement du volume urinaire.

2.3. Conclusion

L'ensemble de ces résultats indiquent que, lorsque l'eau est disponible, augmenter les apports en sodium a pour effet d'augmenter la prise hydrique. Ceci engendre une augmentation de la production d'urine et sa dilution.

Il ne semble pas que cet effet soit linéaire.

En effet, les observations réalisées par Yu *et al.* (1999) permettent de penser que l'effet de stimulation de l'ingestion d'eau et de la production d'urine n'est vraiment efficace qu'à partir d'un certain seuil qui semble être de 0,38g/Mcal chez le chat. L'étude réalisée par Burger *et*

al. (1980) suggère une évolution de type exponentielle pour la prise de boisson. Toutefois, des observations réalisées chez le chien, laissent penser qu'à partir d'un certain seuil, la stimulation de la prise de boisson et de l'excrétion d'urine n'est plus aussi marquée (Stevenson *et al.*, 2003a). Ceci n'a pas été retrouvé chez le chat. Mais il est raisonnable de penser qu'à partir d'un certain seuil, l'animal ne peut plus augmenter sa prise de boisson en réponse à l'augmentation de l'osmolarité.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ces faits et mieux appréhender les valeurs d'apports sodés utilisables.

3. Le sodium et les oxalates de calcium

Le sodium est depuis longtemps considéré comme un facteur de risque des urolithiases calciques chez l'homme et chez l'animal de compagnie. En effet, il favoriserait la calciurie.

3.1. Les données épidémiologiques

Lulich *et al.* (2004) ont étudié la composition de l'alimentation de dix chats ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium. La teneur moyenne en sodium retrouvée est de 0,72 g/Mcal, les taux sont compris entre 0,56 et 1,0 g/Mcal. Pour ces chats, l'ingestion de sodium n'est donc pas excessive, au contraire, elle est tout à fait normale.

Lekcharoensuk *et al.* (2001) ont réalisé une étude épidémiologique portant sur 173 chats atteints de calculs d'oxalate de calcium, 290 chats atteints de calculs de PAM et 827 chats sans atteinte du tractus urinaire. Les résultats montrent que les chats atteints de calculs d'oxalate de calcium consomment moins de sodium que les chats sains (1,15 g/Mcal contre 1,27 g/Mcal). Selon les auteurs, une teneur de sodium dans la ration supérieure à 0,77 g/Mcal diminue significativement le risque d'oxalate de calcium, mais augmente celui des PAM.

Ainsi selon ces données épidémiologiques, l'ingestion de sodium n'est pas un facteur de risque des oxalates de calcium chez le chat. Toutefois, ces données sont très limitées, des études à plus grande échelle sont nécessaires.

3.2. Le sodium : facteur de risque des oxalates de calcium

Nous allons tout d'abord rappeler la physiologie du métabolisme calcique et notamment son excrétion urinaire, ce qui permettra de mieux appréhender la suite.

3.2.1. Rappel de la physiologie calcique

L'os contient environ 99% du calcium de l'organisme, tandis que la quantité totale de ce calcium dans le liquide extracellulaire ne représente que le millième de celle rencontrée dans l'os. Les mécanismes de formation et de résorption osseuse échangent continuellement le calcium entre l'os et le liquide extracellulaire. L'excrétion urinaire de calcium est normalement égale à son absorption intestinale nette afin de maintenir neutre la balance calcique externe (Drüeke *et al.*, 1996).

Le calcium sérique existe sous trois formes : ionisé, complexé (aux phosphates, bicarbonates, sulfates, citrates et lactates) et lié aux protéines. La forme ionisée correspond à 55% du calcium extra-cellulaire, la forme complexée à 10% et la forme liée à 35%. La forme ionisée est la forme la plus importante biologiquement. La forme complexée aurait un également un rôle biologique mais bien moins importante que la forme ionisée. La forme liée correspond à une forme de stockage du calcium ionisé (Schenck *et al.*, 2006).

Seule la forme ionisée est physiologiquement active. Les régulations sont réalisées selon la concentration de cette forme (Schenck *et al.*, 2006).

3.2.1.1. Régulation du métabolisme calcique

Trois organes interviennent principalement dans la régulation du taux de calcium de l'organisme :

- Le tube digestif, site d'absorption
- Le rein, organe d'excrétion
- Le squelette, organe de réserve (Widmaier *et al.*, 2004).

Trois hormones, la parathormone, la 1,25-dihydrocholécalférol (1,25-OH D₃, ou calcitriol) et la calcitonine régulent l'échange de calcium entre l'os et le compartiment extracellulaire et par conséquent la calcémie :

✓ La parathormone, dont l'hypocalcémie stimule la sécrétion par les glandes parathyroïdes, augmente la calcémie en accélérant la résorption osseuse et la réabsorption de calcium par les reins. La parathormone stimule aussi la production de 1,25-OH D₃ (Drüeke *et al.*, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

✓ La 1,25-OH D₃ augmente, comme la parathormone, la résorption osseuse et la réabsorption rénale de calcium. Toutefois son principal effet est la stimulation de l'absorption de calcium par l'intestin (Drüeke *et al.*, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

✓ Au contraire, la calcitonine, dont l'hypercalcémie stimule la sécrétion par la glande thyroïde, diminue la calcémie en inhibant les ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse. Cette hormone n'intervient qu'en cas d'hypercalcémie. (Widmaier *et al.*, 2004)

3.2.1.2. Excrétion rénale du calcium

L'excrétion rénale du calcium comporte les trois étapes : filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire, sécrétion. La calciurie finale représente 0,5 à 2% de la quantité filtrée chez l'homme (Bataille *et al.*, 1991 ; Drüeke *et al.*, 1996). Chez les carnivores domestiques, cette fraction excrétée est inférieure à 5% (Pechereau, 1996).

- Filtration glomérulaire :

Seule la fraction non liée aux protéines peut être filtrée. Quarante-cinq pour cent du calcium plasmatique est lié aux protéines (surtout à l'albumine), seulement 55% demeure alors filtrable par le glomérule (Drüeke *et al.*, 1996).

- Réabsorption tubulaire :

Comme pour le sodium, la majeure partie de la réabsorption du calcium se fait au niveau du tubule proximal et de l'anse de Henlé (Drüeke *et al.*, 1996).

Dans le tubule proximal, la concentration de calcium demeure inchangée dans le liquide tubulaire, car sa réabsorption est parallèle à celle du sodium et de l'eau. La concentration cytoplasmique du calcium ionisé est 10 000 fois plus petite que sa concentration plasmatique. La réabsorption de 70% du calcium filtré est donc passive par les canaux calciques de la membrane luminale, selon des gradients électrique et de concentration. A travers la membrane basolatérale, la réabsorption de calcium est active contre des gradients électriques et de concentration (Drüeke *et al.*, 1996).

Deux protéines membranaires, la calcium-ATPase et l'échangeur sodium/calcium, sont impliquées dans la réabsorption active primaire ou secondaire de calcium et dans le maintien de la concentration cytoplasmique de calcium à un niveau sous-micromolaire (Drüeke *et al.*, 1996).

Le calcium peut également être réabsorbé par la voie paracellulaire à travers les espaces intercellulaires latéraux et les jonctions serrées. Le calcium présent dans l'espace intercellulaire peut aussi refluer passivement dans la lumière tubulaire (Drüeke *et al.*, 1996).

La branche ascendante large réabsorbe alors 20% du calcium filtré (Drüeke *et al.*, 1996).

Le tubule distal et le tube collecteur réabsorbent 10% du calcium filtré (Gougoux, 1999b ; Drüeke *et al.*, 1996). La réabsorption du calcium est par contre dissociée de celle du sodium et c'est à ce niveau que s'effectue sa régulation homéostatique (Bataille *et al.*, 1996).

Ce sont les ajustements physiologiques dans le néphron distal qui déterminent l'excrétion définitive de calcium dans l'urine (Bataille *et al.*, 1991 ; Drüeke *et al.*, 1996).

Il existe une relation étroite entre calcémie et calcium excrétée dans les urines, relation faisant intervenir la parathormone. Cette régulation intervient principalement au niveau du tubule distal (Gougoux, 1999b ; Drüeke *et al.*, 1996).

- Sécrétion

Ce phénomène est peu important vis-à-vis de la réabsorption et n'intervient que dans des proportions très faibles (Bataille *et al.*, 1996).

3.2.1.3. Facteurs influençant la réabsorption et l'excrétion de calcium

- Le volume extra-cellulaire

Comme pour le sodium, une balance glomérulotubulaire entre la filtration et la réabsorption de calcium maintient presque constante l'excrétion urinaire de calcium malgré des variations importantes de la filtration glomérulaire. Par exemple, si la filtration glomérulaire augmente, la hausse proportionnelle de la charge filtrée de calcium et de sa réabsorption maintient presque inchangée la calciurie (Drüeke *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999b).

A cause de la relation existant entre la réabsorption de sodium et celle de calcium dans le tubule proximal et dans l'anse de Henlé, une expansion de volume du liquide extracellulaire diminue la réabsorption proximale de sodium et de calcium, tandis qu'une contraction de volume accélère leur réabsorption proximale. L'expansion de volume augmente donc l'excrétion urinaire de calcium tandis qu'une contraction de volume la diminue (Drüeke *et al.*, 1996).

- La parathormone

La parathormone, par génération d'AMP cyclique, diminue la filtration glomérulaire et la charge filtrée de calcium et accélère sa réabsorption dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et dans le tube distal. La 1,25-OH D₃ et la calcitonine stimulent aussi la réabsorption de calcium dans ces segments du néphron (Bataille *et al.*, 1991 ; Drüeke *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999b).

- L'hypercalcémie

L'hypercalcémie augmente l'excrétion urinaire du calcium en diminuant sa réabsorption au niveau de chaque segment du néphron tandis que l'hypocalcémie a l'effet inverse (Drüeke *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999b).

- Les diurétiques

Le furosémide augmente l'excrétion urinaire de calcium en inhibant sa réabsorption dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Les thiazides diminuent l'excrétion urinaire de calcium en accélérant son entrée par les canaux calciques luminaux des cellules tubulaires distales (Bataille *et al.*, 1991 ; Drüeke *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999b)

- Les hormones

Les hormones : Les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes augmentent la calciurie en produisant une expansion de volume ou liquide extracellulaire (Drüeke *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999b).

- Le statut acido-basique

L'acidose métabolique chronique augmente l'excrétion urinaire de calcium en inhibant sa réabsorption proximale et distale. Par contre, l'alcalose métabolique chronique stimule la réabsorption de calcium et en diminue l'excrétion urinaire (Bataille *et al.*, 1996 ; Gougoux, 1999 b). Ceci sera explicité ultérieurement.

- Autres

La déplétion en phosphate augmente la calciurie en inhibant la réabsorption proximale et distale de calcium tandis qu'une charge en phosphate accélère la réabsorption distale de calcium. Une infusion de magnésium augmente également la calciurie (Gougoux, 1999b). Ainsi, le sodium et le calcium sont liés vis-à-vis de leur excrétion urinaire. Dans le tubule contourné proximal, la réabsorption sodique entraîne la réabsorption de calcium. Toutefois, s'agissant de la réabsorption obligatoire, ceci n'est que peu sujet aux variations. Par la suite la réabsorption de calcium est indépendante du sodium (Gougoux, 1999b).

Une augmentation de la concentration sodique plasmatique augmente la filtration glomérulaire par augmentation de la pression osmotique (fait évoqué précédemment), ceci va donc augmenter la quantité de calcium filtré. Cette augmentation de filtration glomérulaire s'accompagne également d'une augmentation de la filtration d'eau et donc d'une dilution des urines (Bataille *et al.*, 1996).

Ces différents faits, issus de la physiologie, sont contradictoires avec l'affirmation que le sodium favorise la calciurie.

Il convient donc maintenant d'étudier la survenue de ce phénomène.

3.2.2. Le sodium et l'hypercalciurie

Le sodium est depuis longtemps considéré comme un des facteurs majeurs de l'excrétion urinaire de calcium chez l'homme (Cappuccio *et al.*, 2000). Ce fait a longtemps été transposé en médecine vétérinaire sans vérification scientifique. Il convient donc dans un premier temps d'étudier les connaissances existantes en médecine humaine, puis de vérifier ces faits chez l'animal domestique.

3.2.2.1. En médecine humaine

L'hypercalciurie est le facteur de risque le plus souvent identifié au cours des lithiases calciques chez l'homme (Bataille *et al.*, 1996). Il s'agit principalement d'hypercalciurie normocalcique, l'augmentation de la concentration urinaire en calcium ne s'accompagnant pas d'une augmentation de la calcémie. En effet, l'hypercalciurie résultant de l'augmentation de l'absorption intestinale en calcium ou de la diminution de la réabsorption tubulaire rénale n'est pas associée à une hypercalcémie. Ce type d'hypercalciurie est celui le plus fréquemment rencontré chez l'homme (Bataille *et al.*, 1991).

L'hypercalciurie trouve trois origines possibles : baisse de la réabsorption rénale, augmentation de l'absorption intestinale, augmentation de la résorption osseuse de calcium (Bataille *et al.*, 1996).

3.2.2.1.1. Baisse de la réabsorption rénale

Les données sur ce sujet sont très exhaustives, elles concernent les sujets sains, les sujets présentant une hypercalciurie idiopathique et les sujets hypertendus.

- Chez le sujet sain

Il a été montré que chez le sujet sain, l'excrétion urinaire de calcium est liée à la consommation de sodium (Bataille *et al.*, 1996 ; Burtis *et al.*, 1994 ; Cappuccio *et al.*, 2000). Ainsi, il a été estimé qu'une augmentation de 100mmol de sodium dans l'alimentation provoque une augmentation de 1mmol par jour de calcium excrété (Cappuccio *et al.*, 2000). Selon Bataille *et al.* (1996), l'augmentation de 100 mmol par jour de l'apport sodé majore initialement la calciurie de 25 mg, mais cet effet s'estompe à long terme (au bout de vingt huit jours environ).

- Chez le sujet lithiasique

De nombreuses études ont mis en évidence le lien existant entre la quantité de sodium ingérée et l'excrétion urinaire. L'augmentation de l'ingestion de sodium est responsable, comme chez le sujet sain, d'une augmentation de l'excrétion de calcium (Burtis *et al.*, 1994 ; Cirillo *et al.*, 1997 ; Grases, 2006 ; Trinchieri, 1991).

Toutefois cette augmentation est nettement plus marquée lorsqu'il s'agit de personnes lithiasiques (Bataille *et al.*, 1996 ; Burtis *et al.*, 1994 ; Cappuccio *et al.*, 2000).

Ainsi, chez le sujet lithiasique, une augmentation de la charge sodée de 100 mmol par jour entraîne un accroissement deux fois plus important de la calciurie, qui de plus persiste longtemps en raison d'un mécanisme encore inexpliqué impliquant selon les auteurs une anomalie tubulaire rénale (Bataille *et al.*, 1996).

Selon Lewandowski *et al.* (2004), les patients présentant des calculs d'oxalate de calcium associé à une hypercalciurie sont deux fois plus sensibles à l'ajout de sodium que les personnes atteints de calculs d'oxalate de calcium sans hypercalciurie.

De plus, il a été montré chez l'homme que les patients présentant des calculs rénaux présentent une excrétion accrue en sodium.

Dans une étude récente visant à rechercher les facteurs lithogènes mis en cause chez des patients ayant présenté un épisode lithiasique, ou ayant présenté au moins une récurrence de lithiase, une hypernatriurie (>150 mmol /24H) a été rencontrée dans 41 % des cas. Ce facteur y est le deuxième le plus rencontré. Il est important de noter que dans cette étude qu'il s'agissait pour la majeure partie des lithiases rencontrées d'oxalates de calcium (87%) (Glémain, 2006).

Ainsi, réduire les quantités de sodium ingérées permet de réduire l'excrétion urinaire de calcium chez les patients présentant une hypercalciurie idiopathique (Coe *et al.*, 2004).

- Cas particulier de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est très fréquemment présentée comme facteur de risque des calculs rénaux (Borghì *et al.* 1999a ; Cappuccio *et al.*, 1999 ; Strazzullo, 1991 ; Strazzullo *et al.*, 1995). Le risque de développer un calcul rénal est le double pour un sujet hypertendu, comparé à un sujet sain (Cappuccio *et al.*, 1999) chez les hommes. Toutefois d'autres auteurs considèrent les calculs rénaux comme étant le facteur de risque de l'hypertension (Madore *et al.*, 1998). Il existe donc un lien important entre l'hypertension et les urolithiases, le point de départ de ce lien pourrait être causé par une altération du métabolisme calcique provoquant une hypercalciurie (Cappuccio *et al.*, 1999 ; Cappuccio *et al.*, 2000).

Un apport important en sodium a pour effet d'augmenter la pression sanguine et l'excrétion calcique urinaire chez les sujets hypertendus (Cappuccio *et al.*, 2000).

Les patients atteints d'hypertension artérielle présenteraient des anomalies rénales responsables d'une augmentation des pertes urinaires de calcium. Ces anomalies seraient dues à un défaut dans le transport ionique des cellules tubulaires. Lors d'excrétion accrue de sodium, l'excrétion calcique se trouve alors nettement augmentée (Borghì *et al.*, 1999a ; Cappuccio *et al.*, 2000).

Ces résultats sont confortés par le fait qu'une réduction des apports sodiques chez des patients hypertendus est responsable d'une diminution importante de l'excrétion urinaire de calcium (Cappuccio *et al.*, 1997).

Différentes hypothèses ont été élaborées pour expliquer ce phénomène :

- Effet du sodium sur le volume extra-cellulaire :

L'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium est expliquée par la hausse du volume extracellulaire directement lié à la natrémie, aboutissant ainsi à la diminution de la réabsorption du calcium urinaire au niveau des néphrons (Borghì *et al.*, 1999a ; Cappuccio *et al.*, 2000 ; Goldfarb, 1990). Ceci s'accompagne également d'une augmentation de la natriurèse (Goldfarb, 1990).

L'augmentation de l'excrétion calcique pourrait être due à une adaptation *via* les minéralocorticoïdes (Cappuccio *et al.*, 2000). Ainsi des patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ont une excrétion calcique accrue en réponse à l'augmentation d'apports en sodium (Rastegar, 1972).

- Effet du sodium sur les cellules tubulaires :

L'effet hypercalciuriant d'une ration sodée excessive est ici en rapport avec le couplage de la réabsorption de ces deux cations dans le tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé (Bataille *et al.*, 1996 ; Martini *et al.*, 2000b).

Le calcium et le sodium seraient réabsorbés sur les mêmes sites dans les tubules rénaux, ainsi l'augmentation de sodium urinaire augmenterait sa réabsorption au détriment du calcium (Bataille *et al.*, 1996 ; Goldfarb, 1990 ; Krieg, 2004).

Ceci est confirmé par le fait que l'administration de furosémide induit une augmentation de la calciurie et de la natriurèse en inhibant la réabsorption du calcium et du sodium au niveau de la branche ascendant de l'anse de Henlé (Goldfarb, 1990 ; Parivar, 1996).

Toutefois, l'hypercalciurie provoquée par le sodium est encore plus marquée chez les patients hypercalciuriques, ce qui impliquerait d'autres phénomènes (Goldfarb, 1990 ; Martini *et al.*, 2000b).

Ainsi certains auteurs évoquent des altérations cellulaires responsables de cette calciurie excessive (Borghi *et al.*, 1990a ; Cappuccio *et al.*, 2000 ; Goldfarb, 1990).

Les auteurs s'accordent à penser, qu'étant donné que l'hypercalciurie provoquée est encore plus marquée chez les patients hypercalciuriques, les mécanismes impliqués diffèrent entre les sujets sains et les sujets lithiasiques (Cappuccio *et al.*, 2000 ; Worcester *et al.*, 2007), comme il l'a été évoqué chez les sujets hypertendus (Cappuccio *et al.*, 2000).

Une étude récente réalisée chez des humains présentant des calculs d'oxalate de calcium montre que l'hypercalciurie est plutôt due à une diminution de la réabsorption du calcium qu'à une filtration glomérulaire accrue (Worcester *et al.*, 2007) qu'aux autres phénomènes explicités auparavant.

Quelque soit l'origine de ce phénomène, l'hypercalciurie rénale entraîne une diminution de la calcémie, ce phénomène conduit à l'apparition d'un hyperparathyroïdisme secondaire. La sécrétion de parathormone augmente et secondairement la synthèse de 1,25-OH D3. La calcémie est normale. L'augmentation d'absorption intestinale du calcium qui se produit alors contribue au maintien de l'hypercalciurie (Bataille *et al.*, 1991).

3.2.2.1.2. Augmentation de l'absorption intestinale de calcium

L'absorption intestinale de calcium est fonction de l'apport alimentaire en calcium, de la disponibilité de ce calcium et de la capacité d'absorption du calcium par les intestins (Drüeke *et al.*, 1996).

L'absorption intestinale du calcium se réalise selon deux types de transport : un transport transcellulaire saturable régulé et un transport paracellulaire insaturable fonction de l'apport alimentaire de calcium. Ainsi, chez l'Homme, l'absorption du calcium alimentaire est quasi nulle pour un apport de calcium alimentaire très faible, elle augmente en fonction d'un apport croissant en calcium alimentaire jusqu'à atteindre un plateau quand l'apport de calcium alimentaire est maximal (Bataille *et al.*, 1996).

De grandes quantités de sodium augmentent l'absorption intestinale du calcium. En effet le sodium influence le transport du calcium au niveau des entérocytes (Martini *et al.*, 2000b).

L'entrée de calcium dans l'entérocyte ne dépend pas de la présence de sodium dans le milieu luminal. Toutefois, la présence de grandes quantités de sodium et d'eau dans la lumière digestive génère un flux convectif important dans le sens de l'absorption qui entraînera obligatoirement du calcium dans la même direction, probablement en grande partie par la voie paracellulaire (Martini *et al.*, 2000b).

D'autre part, le sodium peut intervenir du côté basolatéral de l'entérocyte par le biais du contre-transport $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, facilitant ainsi la sortie du calcium hors de la cellule (Drüeke *et al.*, 1996).

Cette augmentation de l'absorption intestinale de calcium s'accompagne d'une augmentation du taux sérique de 1,25-OH D₃ (Druëke *et al.*, 1996 ; Martini *et al.*, 2000b).

Secondairement l'élimination urinaire de calcium se trouve accrue. Il ne s'agit pas seulement d'une filtration augmentée, mais également d'une diminution de la réabsorption tubulaire. Ce mécanisme compensateur intervient par le biais d'une diminution de la sécrétion de parathormone, afin de maintenir la calcémie dans des valeurs physiologiques. Ainsi, Cette hyperabsorption intestinale engendre une hypercalciurie associée à une calcémie normale (Martini *et al.*, 2000b).

3.2.2.1.3. Augmentation de la résorption osseuse

Le sodium est souvent mis en cause dans les différentes problématiques de l'homéostasie calcique. Ainsi le sodium est largement mis en cause chez des patients atteints d'ostéopénie (Martini *et al.*, 2000b).

Toutefois il semble plutôt que ceci ne soit qu'une conséquence de l'hypercalciurie induite par le sodium. Cette hypercalciurie est alors plus importante que l'augmentation de calcium ingérée, ce qui se traduit par une balance calcique négative et donc une mobilisation du calcium osseux (Martini *et al.*, 2000b).

3.2.2.1.4. Le sodium favorise la nucléation hétérogène

Les cristaux d'urates de sodium favorisent la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium (Coe *et al.*, 2004 ; Estepa *et al.*, 1997 ; Parivar, 1996). Ceci est confirmé par la présence de cristaux d'oxalate de calcium nucléés à partir de cristaux d'urate de sodium (Estepa *et al.*, 1997).

De plus, l'urate de sodium diminue l'activité des inhibiteurs de la cristallisation urinaire (Coe *et al.*, 2004).

L'excès de sel augmente la formation d'urate de sodium dans les urines et favorise ainsi la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium (Estepa *et al.*, 1997 ; Moe, 2006 ; Parivar, 1996 ; Sakhae *et al.*, 1993).

3.2.2.1.5. Diminution de l'excrétion urinaire de citrate

Une hypocitraturie est souvent retrouvée chez les personnes atteintes de lithiases calciques. (Moe, 2006 ; Trinchieri *et al.*, 1991).

Des apports élevés en sodium diminuent la concentration urinaire en citrate (Burtis *et al.*, 1994 ; Coe *et al.*, 2004 ; Moe, 2006).

Il a été montré que la supplémentation en sodium chez des adultes sains, diminue la concentration sérique en bicarbonate et réduit ainsi la citraturie (Sakhae *et al.*, 1993).

3.2.2.1.6. Effet sur la protéine de Tamm-Horsfall

Enfin, l'excrétion accrue de chlorure de sodium augmenterait la force ionique des urines, favorisant ainsi la polymérisation de la protéine de Tamm-Horsfall, ce qui altèrerait les propriétés antiagrégantes de cette dernière (Bataille *et al.*, 1996).

3.2.2.1.7. Conclusion

Ainsi l'effet hypercalciuriant du sodium se retrouve chez le patient sain, mais est bien moins important et persistant que chez le sujet lithiasique et/ou hypertendu. Les mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés. L'expansion de volume extra-cellulaire, l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium interviennent, mais il semble que ce sont les mécanismes rénaux qui sont prépondérants. Chez l'homme, les mécanismes impliqués sont a priori différents qu'ils s'agissent de patient sains ou de patients lithiasiques. L'effet hypercalciuriant serait donc avant tout le fait d'une altération liée à l'affection sous-jacente. Quant est-il alors chez le chat ? Existe-t-il également des différences entre les chats normaux et les chats lithiasiques ?

3.2.2.2. Chez le chat

Il est important de noter la différence entre concentration urinaire en calcium et calciurie. La calciurie correspond à la quantité de calcium filtré par le rein. Elle peut être définie par la mesure des quantités totales de calcium excrétée par jour, ou des fractions d'excrétion. La concentration urinaire ne permet pas de rendre compte de la calciurie, en effet elle dépend de nombreux paramètres, notamment du volume urinaire. Ainsi la concentration urinaire peut se trouver diminuée alors que la calciurie augmente.

Les données présentées dans cette partie ne prennent donc en compte que les données relatives aux quantités totales excrétées par jour ou aux fractions d'excrétion. Les données relatives aux concentrations urinaires seront étudiées ultérieurement.

Chez le chien, Lulich *et al.* (2005) ont mis en évidence une augmentation de la calciurie suite à la supplémentation en sodium (apport sodique de 2,6g/Mcal) de l'alimentation de chiens sains. Ceci n'est pas retrouvé par Stevenson *et al.* (2004). L'ingestion d'un aliment contenant 3g/Mcal de sodium pendant un an par des chiens ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium, s'est traduite par une baisse de la calciurie en un mois. Cette calciurie reste alors stable.

Chez le chat, les données sont très limitées.

DiFruscia *et al.* (1996) ont étudié l'impact d'un aliment struvitolitique sur les fractions d'excrétions urinaires de douze chats sains. Les chats sont nourris pendant deux semaines avec un aliment d'entretien contenant 0,79 g/Mcal de sodium, des prélèvements sanguins urinaires et sanguins sont réalisés. Puis les chats sont nourris avec un aliment struvitolitique contenant 1,61 g/Mcal de sodium pendant quatre semaines. Des prélèvements urinaires et sanguins sont réalisées au bout de la deuxième semaine et à la fin de l'étude. Les fractions d'excrétions de différents électrolytes sont alors calculées. La fraction d'excrétion d'un soluté

correspond à la fraction filtrée par le glomérule de ce soluté qui n'a pas été réabsorbée par les tubules rénaux. Les deux aliments présentent une composition et une densité énergétique similaire mais non identiques sauf pour le sodium et le chlore.

Tableau 22 : Analyse des aliments utilisés (d'après DiFruscia *et al.*, 1996)

	Aliment d'entretien	Aliment struvitolytique
Protéines (g/Mcal)	31,8	32
Matières grasses (g/Mcal)	21,6	24
Cellulose brute (g/Mcal)	1	1,5
Cendres (g/Mcal)	4,3	5,7
Extractif non azoté (g/Mcal)	33,8	29,3
Densité énergétique (kcal/100g)	4,13	4,19
Calcium (g/Mcal)	1,79	1,89
Phosphore (g/Mcal)	1,7	1,82
Sodium (g/Mcal)	0,79	1,61
Potassium (g/Mcal)	1,46	1,76
Magnésium (g/Mcal)	0,14	0,12
Chlore (g/Mcal)	1,65	2,68

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 23.

Tableau 23 : Influence du sodium sur les fractions d'excrétions d'électrolytes (d'après DiFruscia *et al.*, 1996)

		Aliment d'entretien (0,79 g/Mcal de sodium)	Aliment struvitolytique (1,61 g/Mcal) 2 semaines de consommation	Aliment struvitolytique (1,61 g/Mcal) 4 semaines de consommation
Fraction d'excrétion (%)	Magnésium	1,29	0,9 NS	1,5 NS
	Chlore	0,64	1,4	1,0
	Potassium	9,9	17,5	20,2
	Sodium	0,2	1,0	0,86
	Phosphore	8,4	25,9	23,9
	Calcium	0,09	0,08 NS	0,12 NS

NS : Différence non significative ($p < 0,05$) par rapport aux fractions d'excrétions mesurées lors de la consommation de l'aliment d'entretien.

Dans l'ensemble l'augmentation des apports en sodium s'accompagne d'une augmentation des fractions d'excrétion des différents électrolytes. Les apports alimentaires de ces électrolytes étant restés à peu près constants, ceci pourrait être le résultat d'une augmentation du volume extra-cellulaire induite par le sodium.

Ceci n'a pas été retrouvé pour le calcium. La fraction d'excrétion du calcium n'est pas affectée par la consommation du régime struvitolytique. Elle se trouve légèrement augmentée au bout des quatre semaines, mais la différence reste non significative. Il est probable que la quantité de calcium filtré par le glomérule rénal ait été augmentée comme pour les autres électrolytes, mais que la régulation de la réabsorption du calcium soit plus puissante que pour les autres électrolytes.

Il convient toutefois de rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats. En effet les fractions d'excrétion ne reflètent pas parfaitement l'excrétion des solutés. Ces mesures sont sujettes à plus de variations que la mesure de la quantité totale de soluté excrétée par jour (DiFruscia *et al.*, 1996).

De plus les teneurs de sodium testées ici (0,79 g/Mcal et 1,61 g/Mcal) sont inférieures à celle évoquées dans le cadre de la stimulation des prises hydriques (2 à 3 g/Mcal). Avec de tels taux, la capacité de réabsorption du calcium pourrait se trouver dépassé, ce qui engendrait une augmentation de la calciurie.

Biourge *et al.* (2001) ont réalisé une étude comparative entre deux aliments contenant seulement des taux de sodium différents. Cinq chats sains sont nourris avec l'aliment contenant 1,1 g/Mcal pendant une semaine, puis les chats sont nourris avec l'aliment contenant 2,5 g/Mcal de sodium. Les urines sont recueillies trois fois par jour. Les résultats ne sont pas présentés dans le détail. Les résultats avancés sont une augmentation significative de la quantité de calcium excrétée sur 24 heures lors d'augmentation des apports sodés.

3.2.2.3. Conclusion

Ainsi, les données restent très limitées.

Il semble raisonnable de penser que le sodium est responsable d'un accroissement de la calciurie chez les chats sains. Comme il a été démontré précédemment, le sodium provoque une augmentation du volume extra-cellulaire, ceci se traduit vraisemblablement par une augmentation de la filtration de calcium. Il est également possible que l'augmentation de la quantité de sodium filtré diminue la réabsorption de calcium comme il a été démontré chez l'homme. L'implication de tels phénomènes chez le chat semblent tout à fait logique. Toutefois, il est également raisonnable de penser que cette augmentation de la calciurie reste limitée, tout du moins en ce qui concerne les chats sains. Le métabolisme calcique est sujet à de puissantes régulations et chez l'homme, l'effet hypercalciuriant d'une charge sodée est moindre et moins persistante chez les personnes saines.

Chez l'homme, de nombreux auteurs impliquent d'autres phénomènes majorant l'effet du sodium chez le patient lithiasique tels que des altérations cellulaires rénales spécifiques. Ces altérations expliqueraient l'importance du sodium comme facteur de risque chez l'homme. Ceci n'a jamais été démontré chez le chat, ni chez le chien. Des études complémentaires chez l'animal lithiasique sont donc nécessaires.

De plus, comme il a été démontré auparavant, le sodium est responsable d'une augmentation des prises de boisson, ceci se traduisant par une dilution urinaire. Il convient donc maintenant de confronter ces deux faits vis-à-vis de la survenue des urolithiases à oxalate de calcium.

3.3. Effet global du sodium sur les oxalates de calcium

Comme il a été montré précédemment, le risque d'apparition des oxalates de calcium dépend avant tout de la concentration urinaire en substances lithogènes et donc de la concentration urinaire en calcium. Toutefois, les simples mesures de la concentration ne permettent pas de définir le risque d'apparition des lithiases. C'est pour cela que les auteurs utilisent des programmes permettant d'estimer ce risque (Biourge, 2003 ; DiFruscia *et al.*, 1996 ; Hawthorne *et al.*, 2004). Ainsi différents auteurs déterminent la supersaturation relative en oxalate de calcium pour estimer l'impact de l'apport alimentaire de sodium.

Dans l'étude présentée précédemment, DiFruscia *et al.* (1996) ont étudié l'impact de l'ingestion d'un aliment struvitolytique sur les fractions d'excrétion en calcium. Ils ont également mesuré la concentration calcique. Les résultats sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Influence du sodium sur la concentration urinaire en calcium (d'après DiFruscia *et al.*, 1996)

	Aliment d'entretien (0,79 g/Mcal de sodium)	Aliment struvitolytique (1,61 g/Mcal) 2 semaines de consommation	Aliment struvitolytique (1,61 g/Mcal) 4 semaines de consommation
Concentration urinaire en calcium (mmol/l)	0,82	0,61	0,76

La concentration urinaire en calcium n'est que peu affectée par l'augmentation des apports sodiques dans cette étude. Toutefois, il faut rappeler que les teneurs en sodium testées ici (0,69 g/Mcal et 1,61 g/Mcal) sont inférieures à celle évoquées dans le cadre de la stimulation des prises hydriques (2 à 3 g/Mcal).

Une étude récente a permis de mettre en évidence l'effet du sodium sur des chats de statuts physiologique différents (sains, obèses, âgés et ayant une atteinte rénale). Les détails de l'étude ne sont pas présentés, on ne peut donc pas juger de la validité du protocole utilisé. Cette étude compare deux rations aux taux de sodium différents (0,4% de la matière sèche et 1,2% de la matière sèche). Cette étude a été menée sur trois mois. Les résultats avancés sont une augmentation de la concentration urinaire en calcium associée à une augmentation du risque d'apparition des calculs d'oxalate de calcium chez les chats présentant une atteinte rénale (type d'atteinte et stade non précisé) lorsque les apports sodés s'élèvent à 1,2% de la matière sèche. Pour les autres chats, l'ingestion de la ration contenant 1,2% de la matière sèche de sodium ne s'accompagne pas d'une augmentation du risque d'apparition des oxalates de calcium (Kirk, 2002).

Hawthorne *et al.* (2004) ont étudié l'impact de la teneur en sodium sur le bilan hydrique et la supersaturation relative en oxalate de calcium de chats sains. Vingt-trois aliments sont séparés en deux groupes. Le groupe 1 comporte dix aliments contenant moins de 1,75 g/Mcal de

sodium. Le groupe 2 comporte treize aliments contenant entre 2,75 à 4 g/Mcal de sodium. Pour chaque aliment, six chats sont nourris pendant trois semaines. Les quantités d'eau bue sont mesurées et les urines sont prélevées tous les jours. Les chats sont nourris selon leur besoin énergétique estimé à 60 kcal/kg pour chaque chat. Les résultats sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Influence de diverses teneurs en sodium sur la saturation relative (SSR) en oxalate de calcium de chats sains (d'après Hawthorne *et al.*, 2004)

	Groupe 1 (<1,75 g/Mcal de sodium)	Groupe 2 (2,75 à 4 g/Mcal de sodium)	Différence
Volume urinaire (ml/chat/jour)	55	78	+41,8%
SSR en oxalate de calcium	2,95	2,49	-15,6%

SSR : calculée avec le programme Equil 2

Ainsi, l'ingestion d'aliment du groupe 2 s'accompagne d'une diminution de la saturation urinaire en oxalate de calcium par rapport au groupe 1. Ceci est dû à une augmentation du volume urinaire produit. Les données concernant les concentrations urinaires en calcium et la calciurie ne sont pas présentées. Ces données auraient permis de mieux appréhender l'impact du sodium.

Toutefois, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de ces résultats. La composition des différents aliments utilisés n'est pas présentée, mais il est raisonnable de penser que ces aliments ne sont pas isocaloriques et ne contiennent pas les mêmes teneurs en protéines, minéraux et humidité. De nombreux paramètres, autres que le sodium, vont alors intervenir.

Dans l'étude présentée auparavant, Biourge *et al.* (2001) ont réalisé une étude comparative entre deux aliments contenant seulement des taux de sodium différents. La consommation de l'aliment contenant 2,5 g/Mcal de sodium s'accompagne d'une augmentation de la calciurie par rapport à la consommation de l'aliment contenant 1,1 g/Mcal de sodium. Toutefois, la concentration urinaire en calcium reste inchangée du fait de l'augmentation de volume urinaire.

Les auteurs ont alors évalué la supersaturation relative en oxalate de calcium. Les résultats sont présentés dans le tableau 26.

Tableau 26 : Influence du sodium sur la supersaturation relative (SSR) en oxalate de calcium de chats sains (d'après Biourge, 2003)

	Taux de sodium dans l'aliment		Différence (%)
	1,1 g/Mcal de sodium	2,5 g/Mcal de sodium	
Volume urinaire (ml/kg/jour)	11	20	+ 41,8%
SSR en oxalate de calcium	14,5	11,9	-15,6%

SSR calculée avec le programme Equil 89d

Ainsi, l'augmentation des apports sodiques s'accompagne d'une baisse de la supersaturation relative en oxalate de calcium, ceci restant toutefois non significatif (Biourge *et al.*, 2001 ; Biourge, 2003).

Il faut noter que l'on ne peut pas comparer les résultats issus de ces deux dernières études. En effet, les programmes utilisés pour calculer la supersaturation relative ne sont pas les mêmes.

Chez le chien, l'ingestion de sodium est associée avec une diminution de la supersaturation relative en oxalate de calcium (Lulich *et al.*, 2005 ; Stevenson *et al.*, 2004).

Ainsi, l'ensemble de ces études indiquent que l'augmentation des apports en sodium ne provoque pas d'augmentation de la concentration urinaire en calcium chez le chat sain. Si la calciurie est augmentée ses effets se trouvent contrecarrés par l'augmentation du volume urinaire également induit. Dans l'ensemble des études, le risque d'apparition des oxalates de calcium semble diminué. Cette analyse du risque se base sur la détermination des supersaturations relatives en oxalate de calcium. Cette méthode reste sujette à discussion, les valeurs de référence sont celles de l'homme et non du chat et tous les facteurs mis en jeu dans la formation des calculs ne sont pas pris en compte. Il s'agit toutefois de la seule méthode à prendre en compte autant de paramètres urinaires différents.

3.4. Conclusion

Ainsi, il ne semble pas que le sodium soit un facteur de risque des lithiases oxalo-calciques chez le chat. En médecine humaine, l'importance du sodium comme facteur de risque des lithiases à oxalate de calcium est liée au fait qu'en général les hommes présentent une surconsommation de sel. La situation est différente chez le chat. Certains aliments industriels contiennent de très fortes teneurs en sel, mais deux études réalisées chez des chats lithiasiques ont mis en évidence que ces chats avaient une consommation de sel néanmoins normale (Lekcharoensuk *et al.*, 2001 ; Lulich *et al.*, 2004). Des études épidémiologiques sur de plus grandes populations restent nécessaires.

Le sodium est responsable de deux phénomènes antagonistes vis-à-vis de la lithogénèse oxalo-calcique. D'un côté, il est probablement responsable d'une augmentation de la calciurie et de l'autre côté, son implication dans la prise de boisson permet de diluer les urines tant que

l'eau est disponible. Les études présentées semblent indiquer que la dilution urinaire est prépondérante par rapport à l'augmentation de la calciurie, le risque d'apparition se trouvant alors diminué.

Des études complémentaires restent nécessaires pour définir les limites de l'impact de ces deux phénomènes. En effet, on peut imaginer qu'à partir d'un certain seuil la dilution urinaire ne soit plus suffisante pour contrecarrer les effets de la calciurie.

De plus, dans l'ensemble de ces études, il s'agit d'animaux sains. Chez l'homme, il existe une différence importante entre les personnes saines et les patients lithiasiques quant à l'impact du sodium. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore clairement définis. L'hypothèse la plus répandue serait la survenue d'altérations cellulaires tubulaires entraînant une diminution de la réabsorption calcique chez les patients lithiasiques, majorant l'effet du sodium.

De nombreuses études sont donc nécessaires pour mieux appréhender les mécanismes impliqués et définir l'impact de sodium chez les animaux lithiasiques.

L'intégrité de la fonction rénale est sans doute un facteur clé à intégrer. Le rein malade est-il capable de réabsorber le calcium filtré en excès ?

4. Le sodium et les cristaux de cystine et d'urates

4.1. Sodium et cystine

Comme il a été évoqué auparavant, la cystinurie est une anomalie métabolique congénitale caractérisée par une anomalie du transport tubulaire rénal de la cystine (Jungers, 2004)

La cystine est présente dans le plasma à de faibles concentrations. Dans les conditions physiologiques, la cystine circulante est filtrée passivement par les glomérules et la plus grande partie est réabsorbée activement par les tubules proximaux (Osborne *et al.*, 2000). La réabsorption de la cystine à travers l'épithélium du tube proximal fait intervenir plusieurs systèmes de transport encore incomplètement identifiés, les uns étant localisés à la membrane apicale, les autres à la membrane baso-latérale. L'un des systèmes de transport les mieux connus fait intervenir un transfert compétitif du sodium et des acides aminés par la membrane apicale, ce qui explique qu'une natriurèse élevée tend à augmenter la cystinurie (Jaeger *et al.*, 1986 ; Jungers, 2004).

Diminuer les apports de sodium pourrait donc permettre de diminuer l'excrétion rénale de cystine, toutefois la restriction nécessaire pour obtenir un effet significatif doit être très draconienne (Hess, 2002).

4.2. Sodium et urates

Les cristaux d'urates restent rares chez le chat. Ainsi, aucune étude visant à définir l'impact du sodium sur ces types de calculs n'a à notre connaissance été réalisée.

Chez l'homme, il a été montré que la supplémentation en sodium chez des adultes sains élevait le pH urinaire, la sursaturation urinaire en brushite et urate de sodium et la concentration sérique de bicarbonate (Sakhae *et al.*, 1993).

L'excès de sel augmente la formation d'urate de sodium dans les urines et favorise ainsi la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium (Estepa *et al.*, 1997 ; Moe, 2006 ; Parivar, 1996).

5. Conclusion

Il semble donc que le sodium ne soit pas un facteur de risque des urolithiases. L'utilisation du sodium semble d'ailleurs revêtir un réel intérêt dans la prévention des urolithiases que ce soit pour les oxalates de calciums ou les cristaux de PAM par son effet de stimulation de l'eau ingérée. La soif et la production d'urine dépend avant tout de l'osmolarité plasmatique, dont le principal composant est le sodium.

Chez l'homme, le sodium est très largement incriminé dans la pathogénie des lithiases oxalo-calciques. Il provoque une augmentation de la calciurie, qui est exacerbée chez les patients lithiasiques.

Chez le chat, la situation est différente. Cet électrolyte semble être également responsable d'une augmentation de la calciurie, mais son implication dans la prise de boisson permet de diluer les urines tant que l'eau est disponible. Il semble que cette dilution urinaire soit prépondérante par rapport à l'augmentation de la calciurie.

Toutefois aucune étude aboutie portant sur des animaux présentant des urolithiases n'existe. L'impact du sodium dans ce cadre n'est alors qu'une extrapolation des données existantes sur les animaux sains et nécessite donc une confirmation.

QUATRIEME PARTIE : LES PROTEINES

1. Sources de protéines chez l'animal de compagnie et besoin protéique

1.1. Besoin protéique

Le besoin protéique d'un animal peut être défini par son RPC (rapport protido-calorique) exprimé en gramme de protéines par mégacalorie (Blanchard et Paragon, 2002).

Le chat est un carnivore strict qui utilise les protéines pour la néoglucogenèse même si le régime alimentaire en contient peu. Si le régime n'est pas assez libéral, le chat catabolise alors ses propres protéines corporelles. Il est donc absolument nécessaire de couvrir le besoin protéique minimal du chat dans toutes les situations. Le RPC du chat doit toujours être au minimum de 80 g/Mcal (Blanchard et Paragon, 2002).

1.2. Sources de protéines

Les ingrédients classiques des aliments pour animaux de compagnie ayant une teneur élevée en protéines sont des tissus animaux de poulet, de dinde, de poisson, de bœuf et d'agneau et des viscères comme le foie, le poumon et la rate. Les céréales servent également de sources protéiques. En fait une part importante des protéines présentes dans les aliments secs pour animaux de compagnie provient généralement des céréales, notamment du riz, du maïs, du froment et de l'orge. Certains produits végétaux (par exemple la farine de tourteau de soja et la farine de gluten de maïs) sont des sources concentrées de protéines végétales (Gross *et al.*, 2000).

Plusieurs sources sont souvent combinées pour améliorer la qualité globale et la composition en acides aminés lors de la formulation des aliments (Gross *et al.*, 2000).

Les sources protéiques les plus souvent utilisées chez le chat sont présentées dans le tableau 27.

Tableau 27 : Qualité des protéines d'ingrédients fréquemment utilisées dans les aliments pour animaux de compagnie (d'après Gross *et al.*, 2000)

Ingrédients	Protéines (%)	Qualité des acides aminés	Autres
Œuf (séché)	45-49	Haute	
Caséine	80	Bonne	Teneur élevé en tryptophane et lysine
Petit-lait	12	Bonne	Teneur élevé en lysine, isoleucine, thréonine et tryptophane
Bœuf, agneau, porc, poulet	29	Bonne	Faible teneur en tryptophane
Foie	20	Bonne	
Farine de poisson	59	Bonne	Extrêmement variable, teneur élevée en tryptophane, lysine et méthionine
Farine de viande et d'os	45-50	Moyenne	Extrêmement variable, peut contenir des teneurs élevées en calcium, phosphore et magnésium
Farine d'agneau	55	Bonne	Extrêmement variable, peut contenir des teneurs élevées en calcium, phosphore et magnésium
Farine de sous-produits de poulet ou de volailles	58	Bonne	Teneur élevée en lysine et en méthionine, les teneurs en minéraux peuvent être variables
Farine de soja	48	Bonne	Teneur élevée en tryptophane et en lysine
Farine de gluten de maïs	60	Adéquate	
Maïs (complet)	8	Adéquate	Faible teneur en tryptophane, en lysine et en méthionine
Riz (blanc)	7	Adéquate	Faible teneur en minéraux
Froment	14	Adéquate	Faible teneur en tryptophane et en lysine
Orge	12	Adéquate	Faible teneur en tryptophane et méthionine
Collagène	88	Médiocre	Totalement carencé en tryptophane

1.3. Les aliments industriels

La teneur en protéines de différents aliments diététiques permettant la prévention ou le traitement des urolithiases est présentée ci-dessous. Quand les données sont disponibles, le pH urinaire annoncé est présenté.

1.3.1. Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à PAM

Tableau 28 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques humides préconisés dans le cadre de lithiases à PAM

ALIMENT Dénomination commerciale	ADVANCE Urinary	HILL'S c/d	HILL'S s/d	IAMS Low pH/S/ Feline	PURINA UR-urinary	ROYAL CANIN Urinary S/O With beef	SPECIFIC FCW	SPECIFIC FSW
Visée thérapeutique	D et P	P	D	D et P	D et P	D et P	P	D
Date actualisation	Mai 2007	Avril 2007	Avril 2007	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006	Juin 2006	Juin 2006
RPC (g/Mcal)	73	95	83	95	97	78	88	90
pH urinaire annoncé	NC	6,2-6,4	5,9-6,1	5,9-6,3	6,1 +/- 0,2	6,2	6,0-6,3	6,0-6,3

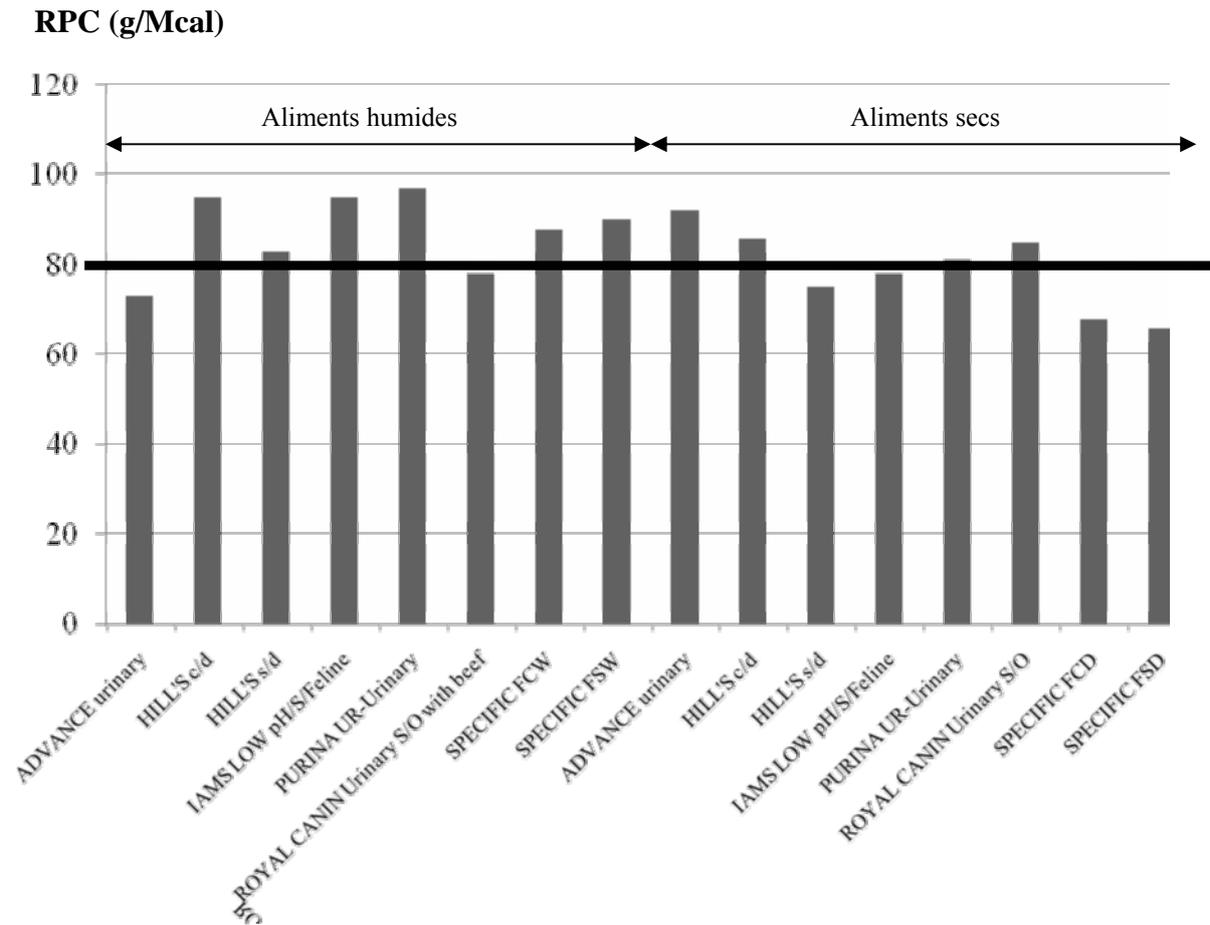
D : Dissolution des PAM
P : Prévention des PAM
NC : Non connu

Tableau 29 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques secs préconisés dans le cadre de lithiases à PAM

ALIMENT Dénomination commerciale	ADVANCE Urinary	HILL'S c/d	HILL'S s/d	IAMS Low pH/S/ Feline	PURINA UR-urinary	ROYAL CANIN Urinary S/O	SPECIFIC FCD	SPECIFIC FSD
Visée thérapeutique	D et P	P	D	D et P	D et P	D et P	P	D
Date actualisation	Mai 207	Avril 2007	Avril 2007	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006	Juin 2006	Juin 2006
RPC (g/Mcal)	92	86	75	78	81	85	68	66
pH urinaire annoncé	NC	6,2-6,4	5,9-6,1	5,9-6,3	6,1 +/- 0,2	6,2	6,0-6,3	6,0-6,3

D : Dissolution
P : Prévention
NC : Non connu

Figure 19 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de calculs de PAM



Dans l'ensemble les teneurs en protéines ne sont pas très variables. L'ensemble des manufacturiers ont optés pour un apport protéique contrôlé, la majorité des RPC étant compris entre 80 et 100 g/Mcal.

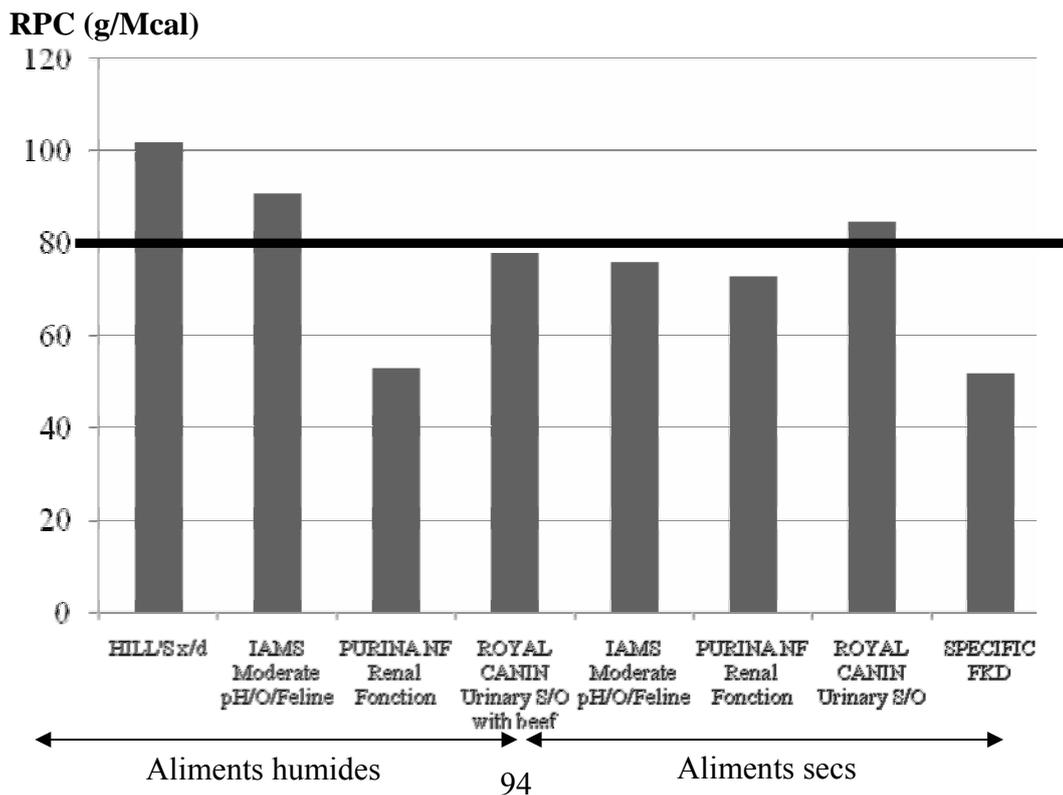
Le trait noir correspond au besoin protéique minimal du chat de 80 g/Mcal. Ainsi un tiers des aliments présentés ici ne dépasse pas ce seuil, ce qui lors d'une utilisation pendant une période longue pourrait affecter le bilan azoté de l'animal.

1.3.2. Aliments diététiques utilisés dans le cadre des lithiases à oxalate de calcium

Tableau 30 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium

Aliments humides	ALIMENT Dénomination commerciale	HILL'S x/d	IAMS Moderate pH/O/ Feline	PURINA NF Renal Fonction	ROYAL CANIN Urinary S/O With beef
	Date actualisation	Avril 2007	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006
	RPC (g/Mcal)	102	91	53	78
	pH urinaire annoncé	6,6-6,8	NC	NC	6,2
Aliments secs	ALIMENT Dénomination commerciale	IAMS Moderate pH/O/ Feline	PURINA NF Renal Fonction	ROYAL CANIN Urinary S/O	SPECIFIC FKD
	Date actualisation	Mai 2007	Octobre 2006	Mars 2006	Juin 2006
	RPC (g/Mcal)	76	73	85	52
	pH urinaire annoncé	6,4-6,8	NC	6,2	NC

Figure 20 : Teneur en protéines de divers aliments diététiques préconisés dans le cadre de lithiases à oxalates de calcium



Il faut noter que PURINA NF Renal Fonction et SPECIFIC FKD sont des aliments initialement formulés pour des chats présentant une atteinte rénale. Ils sont également préconisés par les fabricants dans le cadre de la prévention des calculs d'oxalate de calcium. Les teneurs protéiques sont ici beaucoup plus variables de 52 à 102 g/Mcal. Comme dans le cadre des calculs de PAM, les manufacturiers ont opté pour limiter les apports protéiques. Mais pour la majeure partie des aliments, la restriction protéique est tellement marquée, que les aliments ne permettent pas de subvenir aux besoins protéiques des chats. Les aliments contenant de 50 à 70 g/Mcal de protéines sont très largement hypoprotéiques.

2. Les protéines influencent le statut acido-basique et le pH urinaire

2.1. Rappel de la physiologie rénale

2.1.1. Le catabolisme des protéines produit des substances acides

2.1.1.1. Production de déchets azotés

Le catabolisme des acides aminés produit des déchets azotés si l'azote n'est pas utilisé pour la synthèse des purines ou des pyrimidines. Le catabolisme des acides aminés engendre généralement la formation d'ammoniac, par désamination du groupe α -aminé des acides aminés, déchet toxique pour les cellules de l'organisme. L'ammoniac doit être convertie en une forme non toxique pouvant être transportée dans le sang et excrétée. La formation d'ammoniac a lieu dans tous les tissus, mais elle est particulièrement importante dans le foie et les reins au cours de la néoglucogenèse (Rodwell, 2002).

Plus de 90% de l'azote résultant de la dégradation protéique est converti en urée dans le foie et les reins et est ensuite excrété dans les urines. Une fraction moins importante de l'azote est éliminée sous forme d'ammoniac, de créatinine et de nitrates. La détoxification hépatique et rénale de l'ammoniac *via* le cycle de l'urée est une fonction essentielle. Certains acides aminés comme l'ornithine, la citrulline et l'arginine sont des intermédiaires essentiels. D'autres acides aminés (par exemple le glutamate, l'aspartate et le groupe amide de la glutamine) transportent les groupements amines excédentaires des autres tissus vers le foie et les reins en vue de leur conversion en urée. Le catabolisme des autres métabolites azotés contribue également au pool des déchets azotés (Rodwell, 2002).

2.1.1.2. Production d'acides non volatils

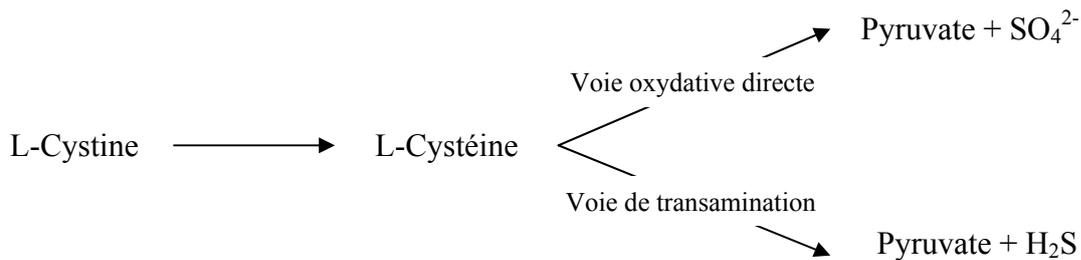
Les acides non volatils correspondent à tous les acides autres que l'acide carbonique (Widmaier *et al.*, 2004).

- Production d'acide sulfurique

L'oxydation des acides aminés contenant du soufre (méthionine, cystéine) produit l'acide sulfurique, un acide fort dont la dissociation complète libère deux ions hydrogènes (Gougoux, 1999a).

La cystéine est catabolisée selon deux voies : la voie oxydative directe et la voie de transamination. Ces deux voies produisent du pyruvate et séparent ainsi le groupement sulfate. La première voie produit des sulfites (SO_4^{2-}) et la seconde de l'hydrogène sulfureux (H_2S) (Rodwell, 2002).

Figure 21 : Catabolisme de la cystine (d'après Rodwell, 2002)



Le catabolisme de la méthionine aboutit à la formation de propionyl-coA. L'atome de soufre de la méthionine est transféré à la sérine et contribue ainsi indirectement au sulfate urinaire, via la cystéine (Rodwell, 2002).

Lorsqu'ils sont excrétés dans l'urine, les sulfates sont très difficilement réabsorbés. La régulation de la concentration urinaire en sulfates ne dépend que de la filtration glomérulaire. Une augmentation de la concentration urinaire en sulfates a des conséquences très importantes sur le pH urinaire (Schuette *et al.*, 1980).

- Production d'acide organique

L'oxydation des protéines produit différents acides organiques. Ces acides organiques sont issus du métabolisme énergétique (Allen, 1996).

- Production d'acide phosphorique

L'oxydation des phosphoprotéines génère l'acide phosphorique. Sa dissociation libère 1,8 ion hydrogène quand le pH du liquide extracellulaire est 7,4, parce que 80% du phosphate existe alors sous forme HPO_4^{2-} et 20% sous la forme H_2PO_4^- (Gougoux, 1999a).

La contribution de l'acide phosphorique, produit à partir des protéines, à la charge acide dépend du type de protéines ingérées. Certaines protéines produisent de l'acide phosphorique, alors que d'autres produisent des sels de phosphate neutres (Allen, 1996).

Le catabolisme protéique participe donc à la production d'acides non volatils, notamment d'acide sulfurique. La dissociation de ces acides fait apparaître des anions et des ions hydrogènes. Mais simultanément, le métabolisme de plusieurs anions organiques consomme des ions hydrogènes et produit des bicarbonates. Ainsi, le métabolisme des solutés non volatils synthétise et consomme des ions hydrogènes. Chez les hommes ayant une alimentation riche en protéines on note une production nette moyenne de 40 à 80 mmol/jour d'ions hydrogènes par jour (Widmaier *et al.*, 2004).

2.1.2. Le rein et la régulation acido-basique

L'urine représente la principale voie d'excrétion des métabolites issus du métabolisme protéique.

Les reins sont les ultimes responsables de l'équilibration entre les entrées et les sorties des ions hydrogènes, afin de maintenir une concentration plasmatique en ions hydrogènes relativement constante. Ainsi, ils excrètent normalement les ions hydrogènes en excès provenant des acides non volatils issus du métabolisme (Allen, 1996).

De plus s'il y a gain additionnel d'ions hydrogènes par augmentation de la production des acides non volatils (également lors d'hypoventilation, de dysfonction respiratoire, ou encore par pertes de sécrétions digestives alcalines), les reins augmentent leur élimination d'ions hydrogènes, dans le but de rétablir l'équilibre (Allen, 1996).

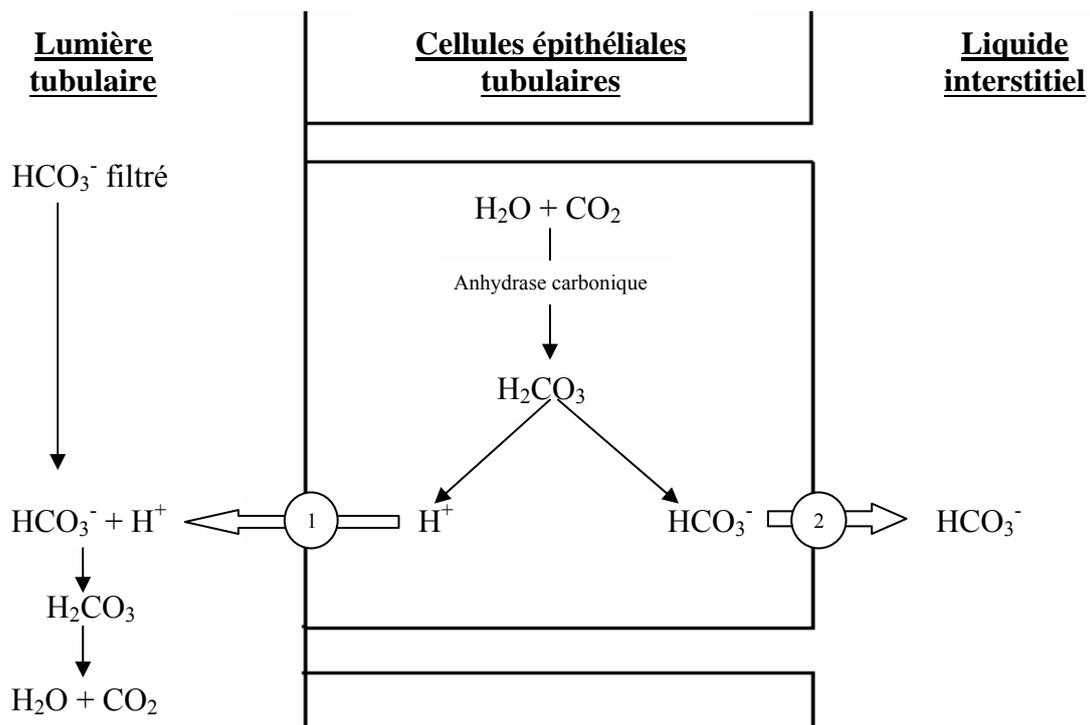
Les reins éliminent ou retiennent les ions hydrogènes de l'organisme en modifiant la concentration plasmatique des bicarbonates : l'excrétion d'un bicarbonate dans les urines augmente la concentration plasmatique en ions hydrogènes, comme si un ion hydrogène avait été ajouté au plasma. De même, l'addition d'un bicarbonate au plasma abaisse la concentration plasmatique en ions hydrogènes, comme si un ion hydrogène avait été retiré du plasma (Allen, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

Ainsi, quand pour une raison quelconque la concentration plasmatique en ions hydrogènes baisse (alcalose), la réponse homéostatique rénale consiste à excréter de grandes quantités de bicarbonates, ce qui fait revenir la concentration plasmatique en ions hydrogènes vers la normale. Inversement, en réponse à une augmentation de la concentration plasmatique en ions hydrogènes (acidose), les reins n'éliminent plus de bicarbonates dans les urines et, au contraire, les cellules tubulaires rénales synthétisent des nouveaux bicarbonates et les ajoutent au plasma (Widmaier *et al.*, 2004).

Ceci fait intervenir trois mécanismes différents :

✓ Les bicarbonates sont complètement filtrables dans les corpuscules rénaux et font l'objet d'une réabsorption tubulaire marquée dans plusieurs segments tubulaires (tubule proximal, branche ascendante de l'anse de Henlé et canaux collecteurs corticaux). Ils peuvent également être excrétés dans les canaux collecteurs (Allen, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004). La réabsorption des bicarbonates est un processus actif, elle dépend de la sécrétion tubulaire des ions hydrogènes, qui se combinent avec des bicarbonates filtrés dans la lumière (Widmaier *et al.*, 2004).

Figure 22 : Réabsorption des bicarbonates (d'après Widmaier *et al.*, 2004)



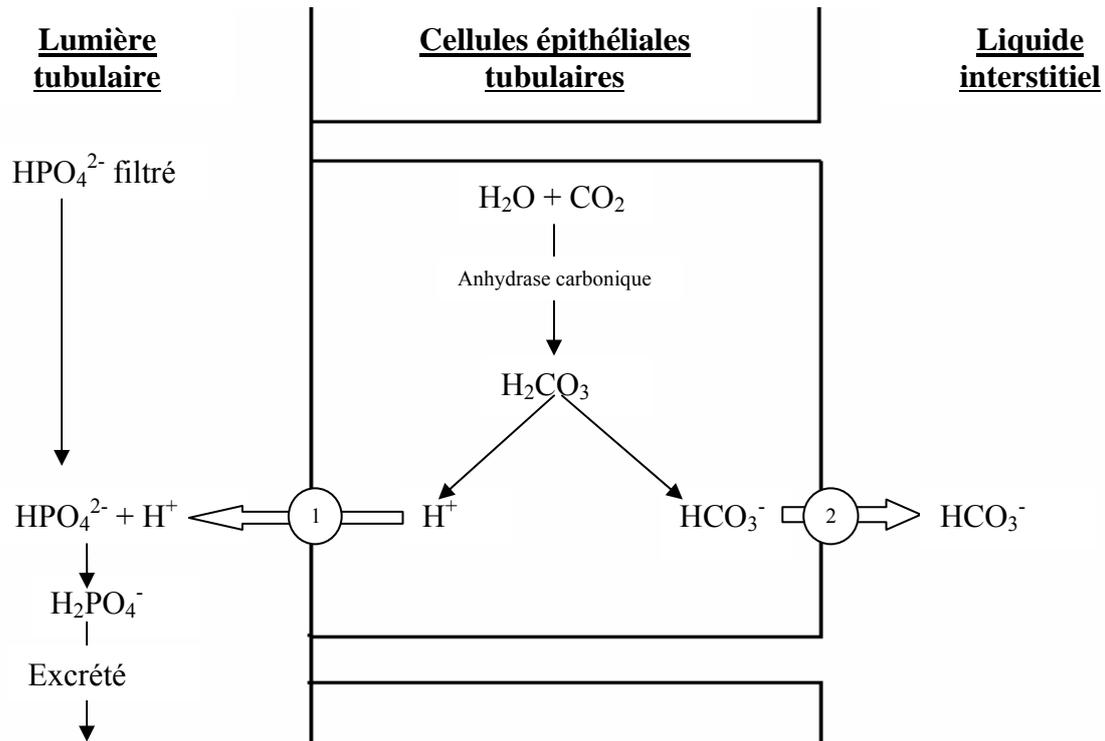
1 : sécrétion de H^+ , en fonction du segment tubulaire, la sécrétion se fait grâce à la combinaison de pompes primaires H^+ -ATPases, de pompes primaires H^+/K^+ -ATPases et de contre-transports Na^+/H^+

2 : sortie de HCO_3^- selon un gradient de concentration

Il ne s'agit pas en fait d'une vraie réabsorption de bicarbonates, le bicarbonate filtré dans le corpuscule rénal à partir du plasma a disparu, mais il a été remplacé par un bicarbonate produit à l'intérieur de la cellule. Exception faite des réponses à l'alcalose, les reins réabsorbent normalement tout le bicarbonate filtré et il n'y a donc pas de fuite urinaire de bicarbonates (Allen, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

✓ Les ions hydrogènes supplémentaires sécrétés se combinent dans la lumière avec un tampon non bicarbonaté filtré, en général l'ion phosphate dibasique (HPO_4^{2-}) (Widmaier *et al.*, 2004)

Figure 23 : Réabsorption des bicarbonates par l'intermédiaire des ions phosphates dibasiques (d'après Widmaier *et al.*, 2004)



Ainsi, quand un ion hydrogène sécrété se combine dans la lumière avec un tampon autre que le bicarbonate, l'effet global n'est pas seulement la conservation d'un ion bicarbonate, comme auparavant, mais l'addition d'un nouveau bicarbonate au plasma. Le plasma s'enrichit donc et devient plus alcalin.

Toutefois, un nombre significatif d'ions hydrogènes ne se combine avec des tampons filtré du type phosphate dibasique qu'une fois que pratiquement toute la charge filtrée de bicarbonates a été réabsorbée. Cela s'explique par le fait que la charge de tampon bicarbonate filtrée qui entre en compétition pour les ions hydrogènes est extrêmement élevée (25 fois la charge des tampons filtrés non bicarbonate) (Allen, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

✓ Enfin il existe un autre mécanisme par lequel les tubules contribuent à la réabsorption de bicarbonates dans le plasma. Il ne fait pas intervenir une sécrétion d'ions hydrogènes mais la production et la sécrétion rénales d'ions ammoniums (NH_4^+). Les cellules tubulaires notamment celles du tubule proximal, captent de la glutamine à la fois du filtrat glomérulaire et du plasma périrtubulaire et la métabolisent. Dans ce processus, il y a synthèse intracellulaire à la fois d'ions ammoniums et de bicarbonate. L'ion ammonium est activement sécrété (par contre-transport $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$) dans la lumière et excrété, alors que le bicarbonate passe dans les capillaires périrtubulaires, constituant un nouveau bicarbonate plasmatique (Allen, 1996 ; Widmaier *et al.*, 2004).

La production d'ion ammonium, à partir des acides aminés intracellulaires rénaux, en particulier de la glutamine sous l'action de la glutaminase rénale, augmente dans l'acidose métabolique et diminue dans l'alcalose métabolique (Rodwell, 2002).

Ainsi une acidose, notamment métabolique, provoque une excrétion accrue de protons et d'ions ammonium (Allen, 1996).

L'augmentation des apports protéiques provoque une acidification directe de l'urine (filtration glomérulaire d'acides non volatils, d'ions ammonium) et une acidification indirecte via l'acidose métabolique produite (excrétion urinaire de protons et d'ions ammonium) (Allen, 1996 ; Schuette, 1980).

2.2. Prédiction du pH urinaire

Le pH urinaire est connu pour influencer la solubilité des minéraux. Différents auteurs ont donc proposé des équations permettant de prédire le pH urinaire en fonction du bilan cation anion de la ration. Ceci passe tout d'abord par le calcul de l'excès de base de la ration (Kienzle *et al.*, 1991).

Le calcul de l'excès de base est considéré comme une méthode pratique de prédiction de l'effet d'un aliment sur le pH urinaire.

L'excès de base est calculé d'après les concentrations des composants alcalins et acides de l'aliment, en faisant la différence des composants alcalins par les composants acides. Ce calcul ne tient pas compte des différences d'absorption intestinale entre anions et cations, ni des différentes valences du phosphore (Kienzle *et al.*, 1991).

Kienzle *et al.* (1991) ont testé la formule suivante :

$$EB \text{ (Excès de base)} = 2[Ca] + 2[Mg] + [K] + [Na] - 2[P] - 2[Met] - [Cl]$$

Les concentrations sont exprimées en mmol/kg.

Le calcul de l'excès de base est réalisé pour dix aliments industriels différents (six aliments humides et quatre aliments secs). Ces aliments sont ingérés par des chats et le pH urinaire est mesuré. Ces auteurs établissent alors une relation linéaire permettant de déterminer le pH urinaire : $pH = 6,72 + 0,0021 \times EB$ (Kienzle *et al.*, 1991).

Smith *et al.* (1995) ont testé différentes formules pour le calcul de l'excès de base. Pour chaque formule, une équation linéaire permet d'obtenir le pH urinaire. Ces formules sont présentées dans le tableau 31.

**Tableau 31 : Calcul de l'excès de base et du pH urinaire associé
(d'après Smith *et al.*, 1995)**

Calcul de l'excès de base	Equation menant au pH urinaire
$EB=2[Ca]+2[Mg]+[K]+[Na]-2[P]-2[Met]-[Cl]$	$pH = 6,53 + 0,00321 \times EB$
$EB=2[Ca]+2[Mg]+[K]+[Na]-1,8[P]-2[Met]-[Cl]$	$pH = 6,45 + 0,00328 \times EB$
$EB=2[Ca]+2[Mg]+[K]+[Na]-2[P]-2[Met]-[Cl]-2[Cys]$	$pH = 6,57 + 0,00297 \times EB$
$EB=2[Ca]+2[Mg]+[K]+[Na]-1,8[P]-2[Met]-[Cl]-2[Cys]$	$pH = 6,51 + 0,00295 \times EB$

EB : Excès de base dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Ca] : Concentration en calcium dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Mg] : Concentration en magnésium dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [K] : Concentration en potassium dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Na] : Concentration en sodium dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [P] : Concentration en phosphore dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Met] : Concentration en méthionine dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Cl] : Concentration en chlorure dans la ration en mmol/kg de matière sèche
 [Cys] : Concentration en cystéine dans la ration en mmol/kg de matière sèche

Le calcul de l'excès de base peut se faire de différentes manières. Une formule fréquemment rencontrée est :

$$EB (\text{excès de base}) = 49,9[Ca] + 82,3 [Mg] + 43,5 [Na] + 25,6 [K] - 64,6 [P] - 13,4 [Met] - 16,6 [Cys] - 28,2 [Cl]$$

Les concentrations sont exprimées ici en g/kg.

Cette formule prend en compte le poids atomique et / ou moléculaire et la valence (deux pour le phosphore) (Kienzle *et al.*, 1994 ; Wagner *et al.*, 2006).

Le pH urinaire est alors calculé ainsi : $pH=6,25+0,0023EB$ (Wagner *et al.*, 2006).

Le calcul de l'excès de base tiens donc compte de la teneur en acides aminés soufrés (méthionine, cystéine) de l'aliment. Ainsi d'après ces formules, plus l'aliment contient d'acides aminés soufrés, plus le pH urinaire sera acide.

2.3. Les données expérimentales

2.3.1. Influence du taux de protéines sur le pH urinaire

Funaba *et al.* (1996) ont étudié l'impact de l'augmentation des apports en protéines sur le pH urinaire. Des chats sains sont nourris pendant trois semaines avec un aliment contenant 75 g/Mcal de protéines, puis pendant trois semaines avec un aliment contenant 140 g/Mcal de protéines. Les aliments sont formulés pour être isocaloriques, contenir des taux de minéraux identiques et présenter une humidité relativement semblable.

Quand les animaux consomment l'aliment présentant un RPC de 75, le pH urinaire est de 7,18, quand ils consomment le second aliment, le pH urinaire est de 6,68 (Funaba *et al.*, 1996).

Ces auteurs ont réalisé la même étude avec des teneurs protéiques différentes. Ainsi quand des chats ingèrent un aliment contenant 70 g/Mcal de protéines, le pH urinaire est de 7,25, quand ils ingèrent un aliment contenant 130 g/Mcal de protéines, le pH urinaire est de 6,63 (Funaba *et al.*, 2003).

Ainsi l'augmentation des apports protéiques provoque une acidification des urines (Funaba *et al.*, 1996 ; Funaba *et al.*, 2003).

2.3.2. Influence de la source protéique sur le pH urinaire

Skoch *et al.* (1991) ont évalué l'influence de trois sources protéiques sur le pH urinaire (une farine de viande osseuse, une farine volaille, du gluten de maïs). Trois groupes de quatre chats sont constitués. Le premier groupe ingère successivement un aliment contenant 15%, 26%, 37% de volailles. Le second groupe ingère successivement un aliment contenant 13%, 26%, 39% de farine de viande et d'os. Le dernier groupe ingère successivement un aliment contenant 11%, 22%, 33% de gluten de maïs. Chaque aliment est testé pendant une période de quatorze jours. Les urines sont alors recueillies et le pH mesuré.

Les différentes rations sont formulées pour être à peu près isocaloriques (environ 2,9 kCalEM/g) et de même teneur en protéines (RPC d'environ 100).

Ainsi il s'avère que le gluten de maïs est le plus acidifiant, l'acidification urinaire y est la plus marquée, puis la viande de volailles et enfin la ration à base de viande et de farine d'os.

Les sources protéiques utilisées sont toutes trois des sources acidifiantes contenant des acides aminés soufrés. Les teneurs en acides aminés soufrés de ces trois sources sont présentées dans le tableau 32.

Tableau 32 : Composition en acides aminés soufrés de diverses sources protéiques (d'après Skoch *et al.*, 1991)

Ingrédients	Protéines (%)	Méthionine + cystéine (% du total)	Méthionine + cystéine (% des protéines)
Volaille	61,8	1,72	2,78
Viande et farine d'os	53,0	1,59	2,90
Gluten de maïs	64,5	2,49	3,86

Le gluten de maïs est ici l'ingrédient contenant le plus d'acides aminés soufrés, puis la viande de volaille et enfin la farine de viande et d'os.

Ainsi plus il y a d'acides aminés soufrés, plus le pH urinaire est acide. Les pH urinaires obtenus dans cette étude sont compris entre 6 et 6,5 (Skoch *et al.*, 1991).

Ces résultats sont confirmés par différentes études dans lesquelles les auteurs évaluent l'incidence de la source de protéines sur l'excrétion urinaire de chats sains. L'ingestion de protéines contenant une quantité importante d'acides aminés soufrés tels que le gluten de maïs, les protéines animales et le poisson s'accompagnent de l'excrétion d'une urine acide ce qui n'est pas le cas des sources protéiques végétales. Ces sources protéiques sont d'ailleurs très souvent utilisées dans les aliments visant à acidifier les urines, notamment dans le cadre de la prévention et traitements des calculs à PAM (Funaba *et al.*, 2001b ; Funaba *et al.*, 2002 ; Funaba *et al.*, 2005)

2.4. pH et urolithiases

Le pH urinaire influence très nettement, la solubilité des minéraux. Ceci est présenté dans le tableau 33, ces données seront alors détaillées par la suite de façon plus spécifiques.

Tableau 33 : Croissance des cristaux selon le pH urinaire (d'après Osborne *et al.*, 2000)

Type de cristaux	pH acide	pH neutre	pH alcalin
Carbonate de calcium	-	+/-	+
Oxalate de calcium dihydrate	+	+	+/-
Oxalate de calcium monohydrate	+	+	+/-
Phosphate ammoniaco-magnésien	+/-	+	+
Cystine	+	+	+/-
Acide urique	+	+/-	-
Urate de sodium	+	+	+
Urates amorphes	+	+/-	-
Xanthine	+	+/-	-

+ : les cristaux se forment généralement à ce pH

+/- les cristaux peuvent se former, mais plus rarement

- : il est rare que les cristaux se forment à ce pH

La modulation des apports protéiques permet de faire varier le pH urinaire, ainsi la qualité et la quantité de protéines contenues dans l'alimentation influent sur la solubilité des différents urolithes.

3. Les protéines permettent la dilution urinaire

3.1. L'urée permet la dilution urinaire et l'augmentation de la prise hydrique

Les protéines faisant l'objet d'un renouvellement, ainsi que les protéines alimentaires en excès, sont catabolisées dans les cellules hépatiques. Plus de 90% de l'azote résultant de la dégradation protéique est converti en urée dans le foie et les reins et est ensuite excrété dans les urines (Rodwell, 2002). Ainsi, la consommation d'une quantité de protéines excédant les besoins de l'anabolisme entraîne une augmentation de la synthèse d'urée par catabolisme des acides aminés et donc une augmentation de son excrétion urinaire (Osborne *et al.*, 1995).

L'urée est l'un des principaux paramètres contribuant à la pression osmotique de l'urine. Si l'on augmente la teneur en protéines de la ration, on accroît la charge en solutés de l'urine. (Allen et Kruger, 2000). Lorsque la quantité d'urée présente dans les urines augmente, la pression osmotique de ce liquide augmente. Cela provoque alors un appel d'eau vers le fluide tubulaire (Allen et Kruger, 2000 ; Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995).

Si les apports hydriques sont suffisants, cela se traduit par une augmentation des apports hydriques et une dilution de l'urine. Si les apports hydriques sont limités, l'urine se concentre (Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995).

Un apport élevé de protéines induit donc une diurèse osmotique (Allen et Kruger, 2000).

Ainsi, il a été montré que l'ingestion de protéines est corrélée avec l'ingestion d'eau chez le chat (Wagner *et al.*, 2006)

3.2. Les données expérimentales

3.2.1. Effet sur le volume urinaire et l'ingestion d'eau

3.2.1.1. Effet à court terme

Funaba *et al.* (1996) et Hashimoto *et al.* (1995) ont étudié l'impact d'une augmentation de la teneur en protéine dans la ration sur la consommation d'eau et l'excrétion urinaire chez des chats sains adultes. Pour ce faire, les chats sont nourris avec des aliments secs présentant un RPC (rapport protido-calorique) de 70, 100, 140, 175, par période de trois semaines pour chaque aliment. Les différentes rations sont formulées pour être isocaloriques et présenter des apports en minéraux identiques en ce qui concerne le magnésium, le phosphore et le sodium.

Les différentes rations présentent également un taux d'humidité comparable, ce paramètre n'influence donc pas le volume urinaire produit.

L'accès à la nourriture est en libre service pendant quatre heures par jour. De l'eau fraîche est disponible en permanence.

La quantité d'aliment ingérée est identique (environ 50 g par chat par jour) pour les quatre rations. Ceci rend les résultats interprétables. Les résultats sont présentés sur les figures 24 et 25.

Figure 24 : Influence du RPC sur le volume urinaire (d'après Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995)

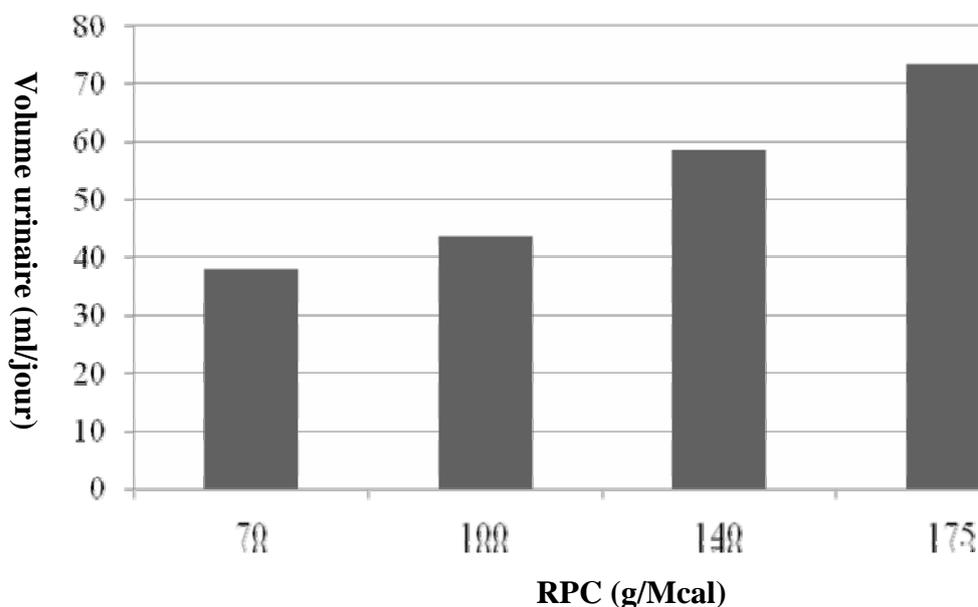
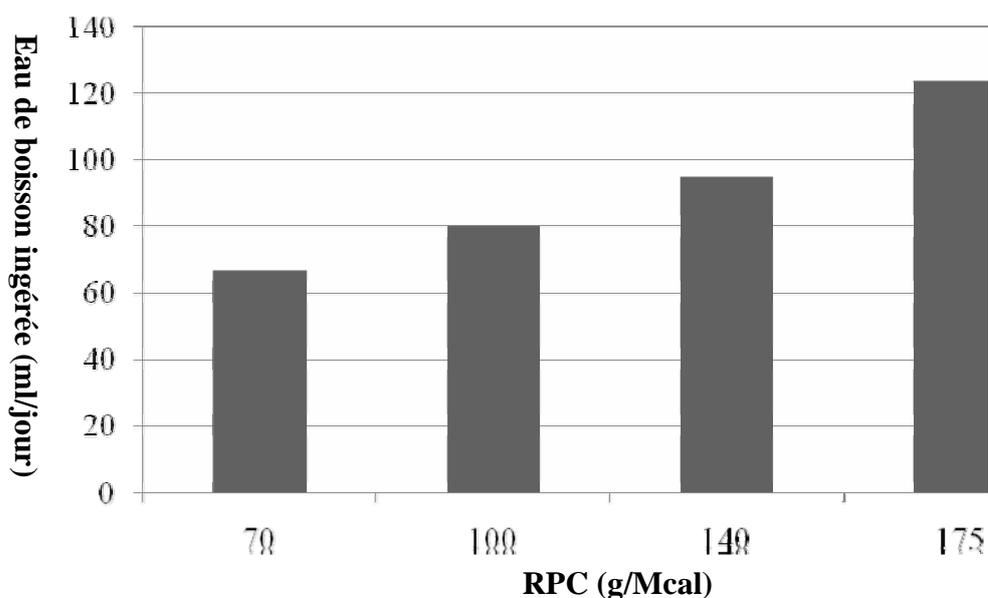


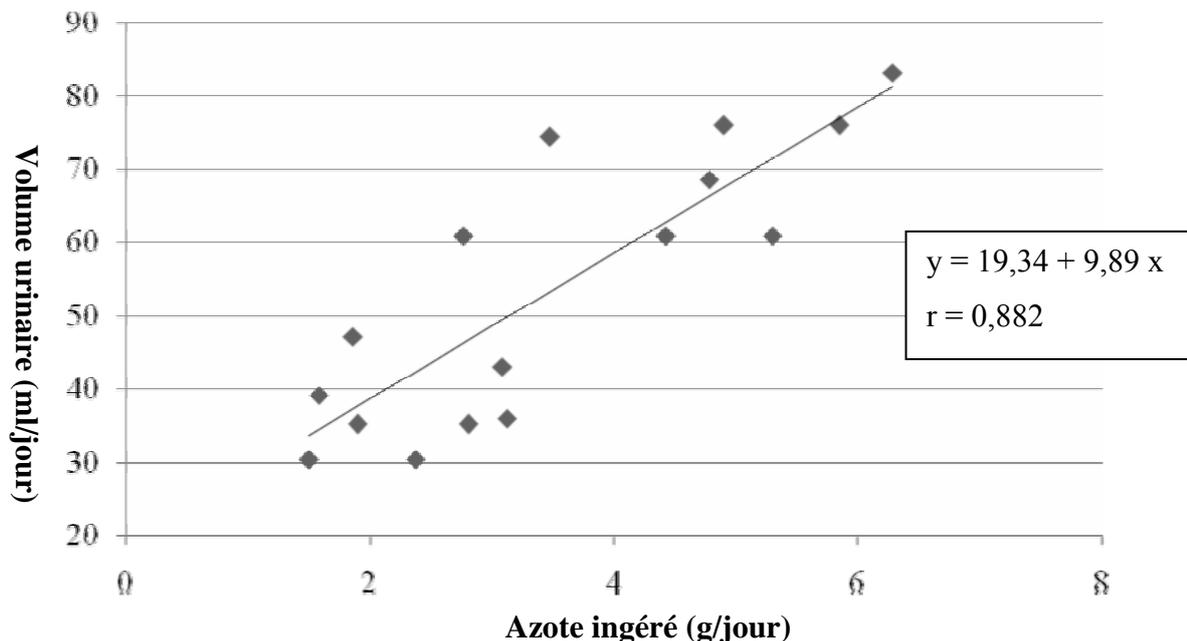
Figure 25 : Influence du RPC sur la prise de boisson (d'après Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995)



Lorsque les apports protéiques augmentent, le volume urinaire augmente significativement. Le volume urinaire de la ration ayant un RPC de 175 est quasiment le double de la ration présentant un RPC de 70. L'eau étant disponible en permanence, ceci se traduit également par une augmentation de l'ingestion d'eau (augmentation d'environ 75% entre les deux extrêmes) (Hashimoto *et al.*, 1995 ; Funaba *et al.*, 1996).

Ces auteurs ont également mis en évidence une relation positive entre l'ingestion d'azote et le volume urinaire chez des chats sains. Ils mettent en évidence une régression linéaire entre ces deux paramètres, présentée sur la figure 26 (Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995).

Figure 26 : Relation entre la quantité d'azote ingéré quotidiennement et la production d'urine (d'après Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.* 1995)



Cet effet de stimulation des prises hydriques n'est toutefois pas retrouvé dans une autre étude effectuée par Funaba *et al.* (2003). Dans cette étude, des chats sains sont nourris avec un aliment sec ayant un RPC de 70 pendant trois semaines, puis avec un aliment sec ayant un RPC de 130 pendant également trois semaines. Cette étude a été réalisée dans des conditions relativement proches de celles citées précédemment. Les rations sont formulées pour être isocaloriques, avoir une même composition minérale et présenter une humidité relativement identique. L'utilisation d'une ration à teneur élevée en protéines (RPC 130) ne produit pas une augmentation de la prise de boisson par rapport à une ration présentant un RPC 70. Le volume urinaire se trouve quant à lui augmenté, mais l'augmentation reste non significative.

Ceci confirme toutefois le fait, que l'effet des protéines est avant tout urinaire. C'est-à-dire que l'augmentation des apports protéiques stimule tout d'abord la production d'urine, ce qui dans un deuxième temps stimule la prise de boisson. Dans cette étude suite à l'augmentation des apports protéiques, le volume urinaire se trouve faiblement augmenté. Cette augmentation n'est alors pas suffisante pour influencer sur la prise hydrique (Funaba *et al.*, 2003).

3.2.1.2. Effet à long terme

Funaba *et al.* (1996), Hashimoto *et al.* (1996) ont également étudié l'effet de l'ingestion d'un aliment sec hyperprotéique chez des chats en croissance sur une période d'un an, selon des modalités comparables. Deux groupes de chats sont constitués, un groupe recevant une ration ayant un RPC de 75 et l'autre groupe une ration ayant un RPC de 140. Les rations sont formulées pour être isocaloriques, contenir des teneurs en minéraux équivalentes (pour le sodium, le calcium, le phosphore et le magnésium) et présenter un taux d'humidité comparable. La nourriture est en libre service pendant quatre heures par jour. De l'eau fraîche est disponible en permanence. La quantité d'aliment ingérée est identique pour les deux rations. Ceci rend les résultats interprétables.

Ces travaux confirment l'étude à court terme. L'ingestion de la ration hyperprotéique s'accompagne d'une augmentation du volume urinaire et d'une prise de boisson plus élevée. Toutefois, les besoins, notamment protéiques, des animaux en croissance ne sont pas le même que ceux des adultes. Les besoins sont plus élevés chez les animaux en croissance. L'impact d'une ration riche en protéine ne sera donc pas le même. Les résultats ne peuvent donc être extrapolés aux adultes.

Dans ces études, aucune donnée relative à la densité ou à l'osmolarité urinaire n'est présente. Seules des données spécifiques à l'excrétion du calcium, du phosphore et du magnésium sont retrouvées. Ces données seront étudiées ultérieurement. Ceci ne permet donc pas de juger si le volume urinaire accru s'accompagne d'une dilution des urines.

3.2.2. Impact sur la dilution urinaire

Funaba *et al.* (1996) ont étudié l'impact de l'augmentation des apports en protéines sur la densité urinaire. Des chats sains sont nourris pendant trois semaines avec un aliment contenant 75 g/Mcal de protéines, puis pendant trois semaines avec un aliment contenant 140 g/Mcal. Les aliments sont formulés pour être isocaloriques, contenir des taux de minéraux identiques et présenter une humidité relativement semblable.

Les résultats confirment ceux présentés précédemment, l'augmentation des apports en protéines augmente le volume urinaire et la prise de boisson, mais reste sans effet sur la densité urinaire. Celle-ci reste stable à 1,050.

Dans une étude menée par Zentek et ses collaborateurs, l'effet de la quantité de protéines ainsi que de la source protéique sur la saturation urinaire a été étudiée. Cette étude montre que lorsque le taux de protéines dans la ration est élevé (RPC de 142 à 184) la densité urinaire est élevée (supérieure à 1,050), alors que lorsque le RPC de la ration est faible (44 à 57), la densité urinaire se trouve abaissée (inférieure à 1,040) sauf lorsque la source protéique est de la viande de cheval. Selon les auteurs, cette densité urinaire élevée est due en partie à une excrétion accrue en ammoniac et urée. Toutefois les résultats de cette étude ne sont pas interprétables, en effet les différentes rations utilisées ne sont pas isocaloriques et les apports minéraux diffèrent grandement notamment en ce qui concerne le sodium, le phosphore et le calcium (Zentek *et al.*, 2004).

3.2.3. Influence de la source protéique

La source protéique ne semble pas avoir d'incidence sur ces paramètres, que ce soit de la farine de viande, du poulet, ou du gluten de maïs, la prise hydrique et le volume urinaire restent identiques pour un RPC constant d'environ 80. Il s'agit dans ces trois cas de sources plutôt acidifiantes (Funaba *et al.*, 2005).

Deux autres études, menées par Funaba *et al.* (2001b, 2002), font état d'une légère variation entre l'utilisation de farine de poisson, de farine de viande ou de gluten de maïs, mais les résultats s'avèrent non significatifs. De plus, dans ces études, les RPC ne sont pas strictement identiques (variation d'environ 7g/Mcal dans ces deux études).

La source protéique va toutefois influencer sur la composition minérale des urines, les apports minéraux sont variables d'une source à l'autre (Funaba *et al.*, 2005).

3.3. Conclusion

L'ensemble des études présentées ici ne concernent que des animaux sains. Ces données doivent donc être confirmées chez les chats lithiasiques.

Si de l'eau est disponible, les protéines permettent d'augmenter la production d'urine, ce qui provoque une augmentation de la consommation d'eau. Elles permettent donc vraisemblablement d'augmenter la fréquence des mictions.

L'impact sur la concentration urinaire est a priori différent de celui provoqué par le sodium. Les protéines produisent une diurèse osmotique. Si de l'eau est disponible, elles ne se concentreront pas. Toutefois, ceci reste encore à être confirmé. Il est possible qu'à partir d'un certain seuil, la consommation d'eau ne puisse plus contrecarrer l'enrichissement de l'urine en urée.

L'excrétion d'électrolytes tels que le calcium, le phosphate ou le magnésium est alors modifiée. Ceci est développé par la suite.

4. Les protéines et les calculs calciques

Les protéines, notamment les protéines animales, sont très souvent incriminées comme facteur de risque des oxalates de calcium chez l'homme. Ce fait a longtemps été transposé à la médecine vétérinaire sans vérification scientifique.

4.1. Les données épidémiologiques

4.1.1. En médecine humaine

Différentes études épidémiologiques visant à établir les facteurs de risques concernant les urolithiases calciques mettent en évidence le lien entre la consommation de protéines animales et l'hypercalciurie. Ainsi il existe une corrélation positive entre l'excrétion urinaire d'urée et la calciurie, l'excrétion d'urée reflétant la consommation de protéines (Leonetti *et al.*, 1998 ; Wasserstein *et al.*, 1987). De même, différentes études ont prouvées que l'ingestion de protéines animales est directement associée avec le risque de calculs rénaux calciques (Curhan *et al.*, 1993). Ceci est confirmé par différentes études cliniques sur des sujets sains (Siener *et al.*, 2002).

La fréquence élevée des urolithes d'oxalate de calcium est liée en partie à une consommation accrue en protéines animales (Taylor, 2004 ; Trinchieri *et al.*, 1991). Les végétariens sont moins souvent atteints d'urolithiases que les personnes consommant des protéines animales (Hess, 2002).

Dans une étude récente visant à rechercher les facteurs lithogènes mis en cause chez des patients ayant présentés un épisode lithiasique, ou ayant présentés au moins une récurrence de lithiase, une urée élevée (>5,5 mmol /kg/24H) lié à une consommation excessive de protéine est rencontré dans 30 % des cas. Ce facteur y est le deuxième le plus rencontré (Glémain *et al.*, 2006).

4.1.2. Chez le chat

Lulich *et al.* (2004) ont étudié la composition de l'alimentation de dix chats ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium. La teneur moyenne en protéine retrouvée est de 76 g/Mcal, les taux sont compris entre 64 et 83 g/Mcal. Ces chats ne présentent donc pas de surconsommation de protéines.

Une étude épidémiologique menée par Kirk *et al.* (1995) sur 84 chats présentant des calculs d'oxalate de calcium et 258 chats sains, montre que la consommation d'un aliment acidifiant (pH urinaire inférieur ou égale à 6,29) est un facteur de risque de la formation des calculs d'oxalate de calcium.

Une étude épidémiologique récente a montré que les chats présentant des calculs d'oxalate de calcium étaient trois fois plus souvent nourris avec une ration acidifiante (pH urinaire inférieur ou égale à 6,29) (Houston *et al.*, 2003).

Ceci est confirmé par l'étude menée par Lekcharoensuk *et al.* (2001). Les auteurs ont réalisé une étude épidémiologique portant sur 173 chats atteints de calculs d'oxalate de calcium, 290 chats atteints de calculs de PAM et 827 chats sans atteinte du tractus urinaire. Les résultats montrent que les chats atteints de calculs d'oxalate de calcium consomment plus souvent des aliments acidifiants que les chats sains.

Les résultats indiquent également que les chats atteints d'oxalate de calcium ingèrent moins de protéines que les chats sains (88,5 g/Mcal contre 94,2 g/Mcal de protéines). Ainsi, l'utilisation de régimes apportant plus de 80 g/Mcal de protéines est associée à un facteur de risque d'apparition de calculs d'oxalate de calcium de moitié par rapport à une alimentation restreinte (Lekcharoensuk *et al.*, 2001).

Ainsi, ces études mettent en évidence que l'ingestion d'un aliment acidifiant est un facteur de risque lié aux urolithiases à oxalates de calcium. Mais aucun lien entre la consommation de protéines et le risque d'apparition de calculs d'oxalate de calcium n'est retrouvé. Les résultats tendent même à prouver le contraire.

4.2. Les protéines et l'hypercalciurie

Le mécanisme de l'hypercalciurie n'est pas encore clairement élucidé que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire.

Nous développerons tout d'abord l'état des connaissances en médecine humaine, car ce sont ces faits qui ont servis pendant longtemps de référence aux connaissances vétérinaire et qui ont été parfois transposées sans vérification scientifique.

4.2.1. Les données en médecine humaine

Chez un sujet normal, la calciurie double lorsque la ration protéique non lactée s'élève de 0,5 g/kg par jour à 2 g/kg par jour (Bataille *et al.*, 1996). Reddy et ses collaborateurs ont montré qu'une ration riche en protéines rend la balance calcique négative (Reddy *et al.*, 2004)

Chez le lithiasique, il existe une corrélation entre la calciurie et l'excrétion uréique (reflétant la ration protidique) (Bataille *et al.*, 1996).

Différents auteurs ont eux montré que diminuer les apports protéiques permet de diminuer la calciurie chez des patients hypercalciuriques (Giannini *et al.*, 1999 ; Liatsikos *et al.*, 1999 ; Rotily *et al.*, 2000).

Ainsi, les protéines sont responsables d'une augmentation de la calciurie chez les hommes normaux et chez les patients hypercalciuriques.

De plus, l'augmentation des apports en protéines chez l'homme provoque une acidose métabolique se traduisant par une acidification des urines (Reddy *et al.*, 2004 ; Schuette *et al.*, 1980).

Le mécanisme de l'action hypercalciurante d'une charge en protéines est complexe, plusieurs phénomènes peuvent expliquer cet accroissement de la calciurie :

- Augmentation de la filtration glomérulaire :

La théorie de l'hyperfiltration, selon laquelle un apport accru de protéines affecte la fonction glomérulaire, est parfois citée comme expliquant la calciurie (Reynolds, 2005).

L'ingestion de protéines augmente le taux de filtration glomérulaire et la pression sanguine rénale. Cet effet est d'autant plus marqué qu'il s'agit de protéines animales (Friedman, 2004).

La consommation de protéines augmente le débit de filtration glomérulaire, notamment de calcium, favorisant ainsi l'excrétion de ce cation (Schuette *et al.*, 1980).

Toutefois il semble peu probable que la filtration glomérulaire puisse induire à elle seule une telle augmentation de la calciurie. En effet les mécanismes régulateurs du métabolisme calcique sont très puissants et doivent donc limiter les pertes de calcium par une augmentation de la réabsorption du calcium.

- Acidose, acidurie et hypercalciurie

Différents auteurs s'accordent à penser que le point de départ de cette hypercalciurie est avant tout rénal (Liatsikos *et al.*, 1999 ; Trinchieri *et al.*, 2006).

L'acidose métabolique exerce un effet inhibiteur sur la résorption tubulaire du calcium (Bataille *et al.*, 1996 ; Martini *et al.*, 2000a ; Schuette *et al.*, 1980). Cette inhibition s'exerce davantage au niveau du tubule distal qu'au niveau du tubule proximal (Drüeke *et al.*, 1996).

- Importance des acides aminés soufrés

L'effet hypercalciuriant est d'autant plus important que les protéines ingérées sont riches en méthionine et cystéine, un lien entre l'excrétion accrue de sulfates provenant du catabolisme de ces acides aminés et l'hypercalciurie a été suggéré. Les protéines animales riches en acides aminés soufrés sont ainsi majoritairement incriminées comme étant responsable de l'hypercalciurie chez l'homme (Bataille *et al.*, 1996).

Le soufre contenu dans ces acides aminés est oxydé en sulfate et augmente ainsi la charge acide (Bataille *et al.*, 1996).

Le sulfate, peu résorbable, forme par ailleurs un complexe soluble avec le calcium dans le néphron et limite ainsi la réabsorption de ce cation (Bataille *et al.*, 1996).

Le tableau 34, qui suit, présente la teneur en acides aminés soufrés de diverses denrées.

Tableau 34 : Teneur en acides aminés soufrés de diverses denrées alimentaires (d'après Souci *et al.*, 1986)

	Denrées alimentaires	Teneur en acides aminés soufrés (g/100g)
Viande	Poulet	0,87
	Porc	0,95
	Veau	0,88
	Bœuf	0,97
	Foie de Bœuf	0,88
Poisson et crustacé	Cabillaud	0,85
	Maquereau	0,87
	Sardine	0,86
	Saumon	0,99
	Crevette	0,98
Céréales	Maïs	0,35
	Farine de Maïs	0,29
	Riz	0,27
	Blé	0,50
	Orge	0,65
Légumes	Graines de soja	1,29
	Farine de soja	1,17
	Pomme de terre	0,05
	Carotte	0,021
	Haricots verts	0,058
Autres	Pain	0,19
	Pâtes	0,44
	Œuf de poule	0,76

Teneur élevée en acides aminés soufrés
 Teneur modérée en acides aminés soufrés
 Faible teneur en acides aminés soufrés

- Augmentation de la résorption osseuse

L'effet hypercalciuriant d'un apport protéique est ici expliqué par l'augmentation de la charge d'acides fixes d'origine alimentaire qui entraîne une libération des tampons osseux calciques (Bataille *et al.*, 1996). L'acidose métabolique favorise la résorption osseuse, engendrant ainsi une élévation du calcium plasmatique, augmentant alors la fraction calcique filtrée (Friedman, 2004 ; Schuette *et al.*, 1980).

- Conséquence sur le métabolisme calcique :

L'augmentation des pertes calciques induit une balance négative en calcium (Reddy *et al.*, 2004). Ceci va avoir alors des conséquences sur le métabolisme calcique.

L'hypercalciurie induirait une baisse de la calcémie, ce qui stimulerait la synthèse de parathormone, de calcitriol et ainsi provoquerait une augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse du calcium, majorant ainsi l'hypercalciurie (Liatsikos *et al.*, 1999).

Liatsikos *et al.* (1999) ont étudié l'influence d'une baisse d'apport protéique sur des patients présentant une hypercalciurie idiopathique. Au bout de dix jours, le pH sanguin est passé de 7,35 à 7,37, la concentration sanguine de 1,25-OH D3 a baissé, les autres paramètres

(créatinémie, calcémie, natrémie, uricémie, phosphatémie, urémie, parathormonémie) mesurés n'ont pas variés significativement. Au niveau urinaire cette baisse d'apports protéiques se traduit par une diminution significative de la concentration en calcium, acide urique, urée. Ces résultats sont retrouvés par d'autres auteurs. Ainsi Giannini *et al.* (1999) ont obtenu des résultats similaires, (hausse du pH sanguin, baisse de l'urémie), avec toutefois quelques variations, hausse de la concentration de parathormone, baisse de la concentration calcitriol.

Breslau a réalisé en 1988 des études métaboliques sur un groupe d'adultes normaux. Tous sont soumis à un régime normo-calorique constant pour les apports en calcium, phosphore, sodium, hydrates de carbone et protéines totales. L'étude comporte trois phases au cours desquelles un type différent de protéines est apporté aux sujets : protéines végétales (soja), protéines mixtes (soja et œufs) et protéines animales ce qui se traduit par une augmentation des apports en acides aminés soufrés. Les excrétions de calcium, d'acide urique, de sulfate, d'ammoniac, de créatinine et de phosphore sont plus élevées durant la phase comportant les protéines animales par comparaison aux deux autres phases, les taux moyens de parathormone, d'AMP cyclique et de 1,25-OH D3 ont diminué. La 1,25-OH D3 et l'absorption intestinale de calcium n'ont pas variées durant les trois phases de l'étude (Breslau *et al.*, 1988).

Kerstetter et ses collaborateurs ont administré des quantités croissantes de protéines à des sujets sains (trois régimes différents, faible teneur, teneur moyenne et haute teneur en protéines). L'ingestion d'un régime riche en protéine produit une hypercalciurie sans variation du taux sanguin en parathormone. Le régime pauvre en protéine a provoqué un hyperparathyroïdisme secondaire et une réduction de l'absorption intestinale de calcium (Kerstetter *et al.*, 2003).

Le rôle des protéines est plus complexe que la seule acidose métabolique chez les patients atteints d'hypercalciurie. Chez ces patients la calciurie consécutive à l'augmentation des apports en protéines est plus marquée, sans que l'acidose métabolique soit plus importante (Moe, 2006). Ainsi, les mécanismes impliqués pourraient différer entre les sujets sains et les sujets lithiasiques, comme il a été évoqué précédemment pour le sodium (Martini *et al.*, 2000a).

Ainsi, l'implication des protéines sur la calciurie est avant tout le résultat de l'acidose métabolique induite par la surconsommation de protéines animales. Il se pourrait que d'autres phénomènes soient impliqués chez les patients lithiasiques, sensibilisant ces personnes à l'ingestion de protéines, mais ceci reste encore à être confirmé.

4.2.2. Les données en médecine vétérinaire

4.2.2.1. L'hypercalciurie chez le chat

Chez le carnivore domestique, l'hypercalciurie est également un facteur de risque très important des lithiases oxalo-calciques.

Il semble que le type d'hypercalciurie mis en cause soit principalement, comme l'homme, l'hypercalciurie normocalcique (Osborne *et al.*, 1989 ; Osborne *et al.*, 2000).

Lulich *et al.* (2004) ont étudié l'excrétion urinaire de chats ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium. Les chats sont nourris pendant huit semaines avec l'alimentation qu'ils recevaient quand les oxalates de calcium ont été diagnostiqués. A la fin de cette période, les urines des chats sont récupérées pendant 72 heures et analysées. Les auteurs montrent ainsi que les différents chats présentent une hypercalciurie associée à une calcémie normale (mesure de la calcémie basée sur la mesure du calcium ionisé). Les taux plasmatiques de parathormone et de 1,25-OH D3 sont eux aussi normaux.

4.2.2.2. Acidose et calciurie

Ching *et al.* (1989) ont provoqué expérimentalement une acidose métabolique chez des chats sains. Pour ce faire, les chats ingèrent un aliment complétement en chlorure d'ammonium (1,5% de la matière sèche) pendant six mois. Une acidose métabolique chronique se développe, le pH sanguin diminue de 7,36 à 7,30 et la concentration plasmatique en bicarbonates diminue de 23 mmol/l à 18 mmol/l. Le pH urinaire est abaissé de 6,4 à 5,8.

Cette acidose métabolique conduit à une perturbation du métabolisme du calcium, du potassium et dans une moindre mesure du phosphore, du magnésium et du sodium.

Les résultats concernant le calcium sont présentés sur les figures 27 et 28.

Figure 27 : Influence de l'acidose métabolique sur la concentration sanguine en calcium ionisé de chats sains (d'après Ching *et al.*, 1989)

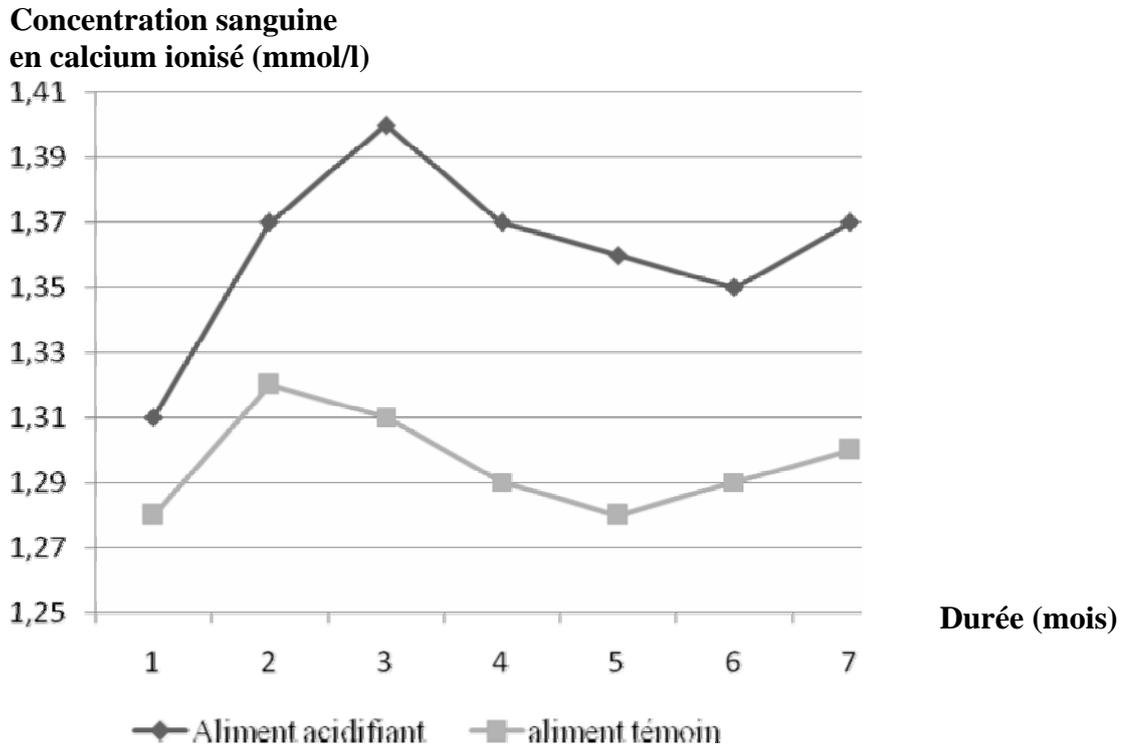
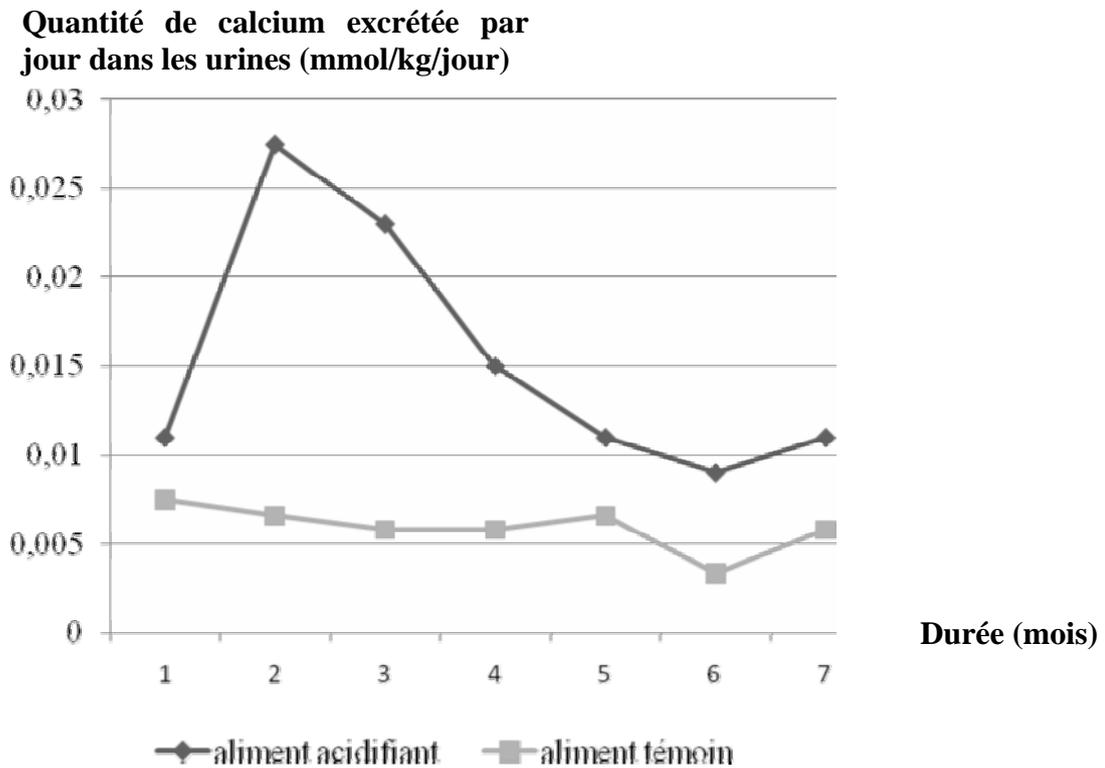


Figure 28 : Influence de l'acidose métabolique sur l'excrétion calcique de chats sains (d'après Ching *et al.*, 1989)



La concentration plasmatique totale de calcium n'est pas affectée, mais la concentration plasmatique de calcium ionisé se trouve augmentée.

L'acidose métabolique chronique s'accompagne d'une augmentation de la calciurie (augmentation de la quantité totale de calcium excrétée par jour et augmentation de la fraction d'excrétion). La balance calcique se trouve alors proche de zéro, voire négative.

La calciurie est maximale au bout d'un mois, l'effet s'estompe alors, mais reste toujours supérieure à celle des animaux témoins.

La concentration plasmatique en parathormone reste stable, celle de 1,25-dihydroxycholéciferol diminue.

Les auteurs expliquent l'augmentation de la concentration plasmatique en calcium ionisé par une augmentation de la résorption osseuse.

Les auteurs évoquent plusieurs hypothèses permettant d'expliquer l'hypercalciurie : baisse de la réabsorption tubulaire rénale, augmentation de la filtration glomérulaire due à l'augmentation de la concentration sérique en calcium, diminution de la concentration en bicarbonates dans les cellules tubulaires, ce qui diminue la réabsorption tubulaire, suppression de la réponse rénale à la parathormone, diminution de la 1,25-dihydrocholéciferol qui diminue la réabsorption du calcium, indépendamment de la parathormone (Ching *et al.*, 1989).

Fettman *et al.* (1992) ont étudié les effets de l'acidose sur différents paramètres biologiques du chat pendant un an. Deux groupes de chats sont constitués, un groupe est nourri avec un aliment acidifiant, le deuxième groupe est nourri avec le même aliment supplémenté avec de l'acide phosphorique.

Dans les deux groupes, une acidose métabolique se développe (pH sanguin proche de 7,20 dans les deux groupes) et ce sans compensation respiratoire.

Le pH urinaire est significativement diminué et se stabilise aux alentours de 5,5 pour le groupe recevant la ration supplémentée et 6,5 pour l'autre groupe.

Dans les deux cas, ceci conduit à une perturbation du métabolisme du calcium, du potassium, du phosphore et du sodium. L'acidose métabolique chronique se traduit par une diminution significative de la concentration totale en calcium plasmatique, mais est ici sans effet sur la concentration plasmatique en calcium ionisé. L'excrétion urinaire de calcium se trouve nettement accrue (augmentation de la fraction d'excrétion), sans augmentation de l'absorption intestinale (pertes fécales identiques), voire même une diminution de l'absorption. Les effets sont plus marqués chez les chats nourris avec l'aliment supplémenté (Fettman *et al.*, 1992).

Jackson *et al.* (1995) ont étudié l'impact de deux rations acidifiantes sur différents paramètres biologiques du chat, pendant 2 ans. 36 chats sains sont répartis en trois groupes. Le premier groupe (groupe témoin) reçoit un aliment non acidifiant, les deux autres groupes reçoivent un aliment acidifiant. La composition des rations n'est pas connue dans le détail, les protéines représentent environ 35% de la matière sèche, les apports de calcium et de phosphore sont plus ou moins constants. Les sources protéiques sont du gluten de maïs et des protéines animales.

Les deux rations acidifiantes permettent d'obtenir un pH urinaire de 6,2. La ration du groupe témoin permet l'obtention d'un pH urinaire de 6,6. L'ingestion des deux rations acidifiantes n'affecte que peu le statut acido-basique, le pH sanguin et la concentration plasmatique en bicarbonates restent relativement stable. Le métabolisme calcique reste lui aussi peu affecté. La concentration sérique en calcium total et en calcium ionisé n'est pas affectée (Jackson *et al.*, 1995).

L'acidose métabolique influence donc le métabolisme calcique et provoque un accroissement de la calciurie. L'acidose doit toutefois être assez marquée pour avoir un effet sur le métabolisme calcique.

4.2.2.3. Vérification expérimentale

Différents auteurs incriminent les protéines comme ayant un pouvoir calciuriant de part leurs influences sur le statut acido-basique de l'animal (Allen et Kruger, 2000).

Il a été montré précédemment que, l'augmentation des apports protéiques acidifie les urines. Mais l'ingestion de protéines permet-elle d'obtenir une acidose suffisante à l'accroissement de la calciurie ? Le chat étant un carnivore strict, existe-t-il dans cette espèce des mécanismes compensateurs visant à moduler cette calciurie ?

Funaba *et al.* (1996) ont étudié l'impact d'une augmentation de la teneur en protéine dans la ration sur l'excrétion urinaire chez des chats adultes sains. Pour ce faire, les chats sont nourris avec des aliments secs présentant un RPC de 70, 100, 140, 175, par période de trois semaines pour chaque aliment. Les différentes rations sont formulées pour être isocaloriques et présenter des apports en minéraux identiques en ce qui concerne le magnésium, le phosphore et le sodium. Les apports calciques diffèrent d'une ration à l'autre, la teneur en calcium diminuant quand le RPC augmente. Les différentes rations présentent également un taux d'humidité comparable.

Ainsi la quantité de calcium excrété par jour augmente quand les apports en protéines augmentent. La quantité de calcium excrété par jour augmente donc alors que les apports en calcium diminuent.

La concentration urinaire en calcium ne varie pas. Il est difficile d'analyser ce résultat. Les apports calciques diffèrent d'un aliment à l'autre, ils sont compris entre 1,94 et 3,85 g/Mcal. Toutefois on peut estimer que du fait des régulations du métabolisme calcique et qu'étant donné que les autres paramètres influant sur la calciurie (sodium, phosphore) sont relativement constants, ces variations n'influent que de façon très minimales la calciurie. Ainsi cette étude indique que le RPC n'influe pas sur la concentration urinaire en calcium malgré l'augmentation de la calciurie produite. Ceci est vraisemblablement dû à l'augmentation du volume urinaire.

Funaba *et al.* (1996), Hashimoto *et al.* (1996) ont étudié l'effet de l'ingestion d'un aliment sec hyperprotéique chez des chats en croissance sur une période d'un an, selon des modalités comparables. Deux groupes de chats sont constitués, un groupe recevant une ration ayant un RPC de 75 et l'autre groupe une ration ayant un RPC de 140. Les rations sont formulées pour être isocaloriques, contenir des teneurs en minéraux équivalentes (sodium, calcium, phosphore, magnésium) et présenter un taux d'humidité comparable. Les quantités d'acides aminés soufrés ne sont pas précisées.

Ces résultats ne confirment que partiellement l'étude à court terme. La quantité totale de calcium excrétée par jour n'est ici pas influencée lors d'apports accrus en protéines. La concentration urinaire en calcium se trouve quant à elle abaissée suite à l'augmentation du volume urinaire. Toutefois cette étude est réalisée sur des animaux en croissance, dont les besoins en protéines, phosphore et en calcium sont bien différents de ceux d'un adulte. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux adultes (Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1996).

4.2.3. Conclusion

Ainsi, l'acidose métabolique influence le métabolisme calcique et provoque un accroissement de la calciurie. Le lien entre les protéines et la calciurie est moins bien défini.

Il semble que les apports protéiques influencent la calciurie. Lors d'augmentation d'ingestion de protéines, la quantité de calcium excrété par jour se trouve accrue. Toutefois cette augmentation de l'ingestion de protéines s'accompagne également d'une augmentation du volume urinaire. Ainsi, la concentration urinaire en calcium ne varie pas lors d'augmentation des apports protéiques. Toutefois ce dernier point nécessite encore une confirmation.

Or comme il a été démontré précédemment, c'est la concentration urinaire qui va influencer le risque de survenue des oxalates de calcium.

Les données présentées ici sont dans l'ensemble issues d'études n'ayant pas attrait aux oxalates de calcium, des études incluant le taux de protéines, le statut acido-basique et la calciurie sont nécessaires pour mieux appréhender le lien entre les protéines et la calciurie.

De plus, il s'agit toujours d'animaux sains. Ces résultats ne peuvent pas être extrapolés aux animaux atteints d'oxalate de calcium, les phénomènes mis en cause différent peut être chez les animaux lithiasiques, comme c'est le cas chez l'homme.

Des études plus spécifiques sont donc nécessaires pour vérifier ces faits.

4.3. Les protéines : précurseurs de l'oxalate

L'hyperoxalurie est, chez l'homme, un facteur de risque des urolithiases à oxalate de calcium, elle est moins fréquemment incriminée chez les sujets atteints que l'hypercalciurie, elle constitue néanmoins un facteur de risque supplémentaire et aggravant de la lithiase oxalo-calcique (Hess, 2002 ; Leonetti *et al.*, 1998).

En revanche, l'augmentation de la concentration urinaire en oxalate constitue un risque supérieur à la même augmentation en calcium urinaire dans l'étiologie et la persistance de cette maladie (Hess, 2002 ; Leonetti, 1998 ; Martini *et al.*, 2000a).

Les protéines sont souvent incriminées comme étant un facteur de risque de l'hyperoxalurie chez l'homme (Hess, 2002).

4.3.1. Origine d'une hyperoxalurie

L'acide oxalique est un diacide faible ($pK_{a1}=1,3$ et $pK_{a2}=4,3$) ; à pH neutre ou alcalin, les sels d'oxalate de calcium sont très peu solubles dans l'eau et précipitent (Lewandowski *et al.*, 2000 ; Naito, 1980). L'acide oxalique est un cul de sac métabolique, en effet la plupart des mammifères ne possèdent pas d'enzymes capables de dégrader cette molécule (Coe *et al.*, 2004 ; Martini *et al.*, 2000a).

L'acide oxalique a une double provenance : la synthèse endogène à partir de différents substrats et l'apport alimentaire. Chez l'homme, seulement 5 à 15% de l'oxalate urinaire est d'origine exogène (Bataille *et al.*, 1991 ; Parivar *et al.*, 1996 ; Reynolds, 2005), chez le chat, la fraction exogène est également la plus faible (Osborne *et al.*, 1989 ; Osborne *et al.*, 1994).

La majorité de l'acide oxalique retrouvé dans les urines provient de sa synthèse endogène :

- A partir de l'acide glyoxylique

Il s'agit du précurseur immédiat de l'acide oxalique, il provient des acides aminés glucoformateur (glycine, sérine, hydroxyproline), des glucides, des lipides, des phospholipides et des purines (Coe *et al.*, 2004 ; Naito, 1980 ; Osborne *et al.*, 1989).

Environ 40 à 50% de l'oxalate urinaire provient de cette voie (Lewandowski *et al.*, 2004).

- A partir de l'acide ascorbique

L'acide oxalique est le produit final du métabolisme de l'acide ascorbique (environ 40% de l'acide oxalique excrétée) (Lewandowski *et al.*, 2004 ; Naito, 1980).

L'acide ascorbique a une double origine : exogène et surtout endogène chez le chat (Osborne *et al.*, 1989).

Il a été montré chez l'homme, qu'un accroissement de la consommation d'acide ascorbique aboutit à une augmentation de l'oxalurie (Grases *et al.*, 2006).

Chez l'homme, deux grandes causes conduisent à une hyperoxalurie :

- Les hyperoxaluries primaires

Elles résultent, chez l'homme, de deux affections génétiques bloquant la dégradation physiologique de l'acide glyoxylique. L'acide glyoxylique s'accumule, alors et se transforme en oxalate (Grases *et al.*, 2006).

L'hyperoxalurie primaire de type I est provoquée par un déficit enzymatique portant sur la 2-oxoglutarate glycolate, l'hyperoxalurie primaire de type II est provoquée par un déficit portant sur la glyoxylate réductase. Ces affections se caractérisent chez l'homme par une néphrolithiase oxalo-calcique et une néphrocalcinose (Martini *et al.*, 2000a).

- Les hyperoxaluries secondaires

Elles sont d'origine exogène. Elles peuvent survenir lors d'excès d'apport alimentaire, notamment lors de consommation de soja, noisettes, épinards, chocolat, thé verts (Grases *et al.*, 2006 ; Martini *et al.*, 2000a).

L'absorption intestinale d'oxalate est faible dans les conditions normales et ne représente qu'une faible part de l'oxalate éliminé par le rein, estimé à environ 2 à 5% (Martini *et al.*, 2000a).

L'absorption d'oxalate est un mécanisme passif, elle dépend de la concentration luminale dans le tube digestif. Ainsi, 8 à 10% de l'oxalate présent des les intestins est absorbé (Parivar *et al.*, 1996).

Cependant la biodisponibilité des oxalates est influencée par de nombreux facteurs, en particulier la présence de certains minéraux, notamment le calcium. Un taux alimentaire de calcium élevé, en favorisant la formation d'un précipité insoluble diminue l'absorption de l'ion oxalate. Inversement la présence d'acides gras à longues chaînes saturés favorise l'absorption, en bloquant le calcium et formant des savons insolubles (Lewandowski *et al.*, 2004 ; Parivar, 1996).

Des maladies chroniques touchant la majorité du parenchyme pancréatique, du parenchyme hépatique et/ou des voies biliaires, des malabsorptions intestinales secondaires à des iléites inflammatoires, des phénomènes de pullulation bactériennes digestives peuvent s'accompagner d'hyperoxalurie. Il semble que la malabsorption des graisses, retrouvée lors des ces affections, soit à l'origine d'une absorption accrue d'oxalate en modifiant la solubilité de cette molécule (Martini *et al.*, 2000a).

Chez les humains, la flore bactérienne intestinale normale comporte une bactérie, *Oxalobacter formigenes*, capable de dégrader l'oxalate alimentaire. Une baisse d'activité de cette bactérie, pourrait être à l'origine d'hyperoxalurie (Lewandowski *et al.*, 2004).

4.3.2. Des protéines à l'oxalate urinaire

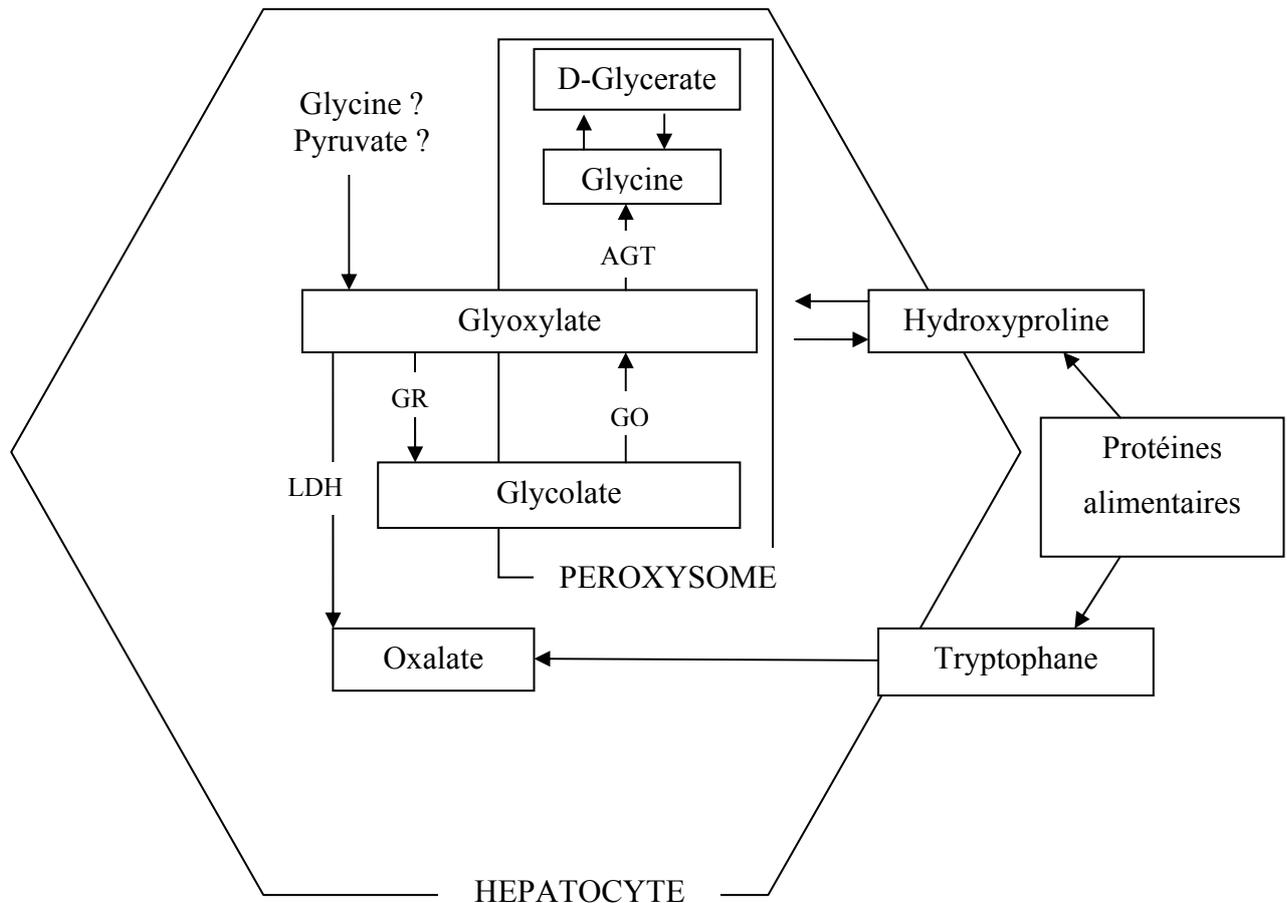
Les protéines influencent la production endogène d'oxalate.

En effet les protéines contiennent notamment de la glycine et de l'hydroxyproline qui participent à la production endogène d'oxalate à partir de l'acide glyoxylique. Les protéines contiennent également du tryptophane, précurseur de l'oxalate (Bataille *et al.*, 1991 ; Nguyen *et al.*, 2001 ; Osborne *et al.*, 1989).

Holmes *et al.* (1993) ont ainsi prouvé l'existence d'une forte corrélation entre la consommation de protéines et l'excrétion de glycolate (précurseur de l'oxalate) chez l'homme.

Parmi les protéines incriminées, on retrouve notamment les protéines collagéniques (tendon, protéine riche en aponévrose) qui sont particulièrement riches en hydroxyproline et en glycine (Bataille *et al.*, 1991).

Figure 29 : Des protéines ingérées à l'oxalate (d'après Nguyen *et al.*, 2001)



AGT : alanine-glyoxylate aminotransférase
 GR : glyoxylate réductase
 GO : Glycolate oxydase
 LDH: lactate déshydrogénase

4.3.3. Les données expérimentales

4.3.3.1. En médecine humaine

En médecine humaine, différentes études épidémiologiques réalisées aux Etats-Unis mettent en exergue le rôle de l'augmentation de la consommation de protéines d'origine animale comme facteur de risque des oxalates de calcium (Taylor *et al.*, 2004).

Les données sont toutefois assez contradictoires sur ce sujet.

Nguyen et ses collaborateurs ont montré qu'une hausse des apports protéiques ne provoque pas d'augmentation de l'oxalurie chez des sujets sains. En revanche, une hausse de l'oxalurie se retrouve chez un tiers de patients atteints de calculs calciques idiopathiques (Nguyen *et al.*, 2001).

Plusieurs auteurs ont étudié l'impact d'une baisse des apports protéique sur la concentration urinaire en oxalates. Giannini *et al.* (1999) ont ainsi obtenu une baisse significative de l'oxalurie. Toutefois, le plus souvent, la baisse d'oxalurie attendue n'est pas retrouvée, ou

n'est pas significative (Marangella *et al.*, 1989 ; Masai *et al.*, 1995 ; Siener *et al.*, 2002 ; Trinchieri *et al.*, 1991).

Trinchieri *et al.* (1991) ont étudié l'impact de l'ingestion d'une quantité importante de protéines. L'oxalurie reste que peu affectée.

4.3.3.2. En médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, les données restent rares sur ce sujet. Ainsi chez le chat, l'utilisation de collagène comme source protéique provoque une excrétion urinaire importante d'oxalate. Lors d'utilisation de viande de cheval, l'excrétion urinaire d'oxalate est faible (Zentek *et al.*, 2004).

Lulich *et al.* (2004) ont étudié l'excrétion urinaire de chats ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium. Les chats sont nourris pendant huit semaines avec l'alimentation qu'ils recevaient quand les oxalates de calcium ont été diagnostiqués. A la fin de cette période, les urines chats sont récupérées pendant 72 heures et analysées. Aucune hyperoxalurie n'est alors mise en évidence (Lulich *et al.*, 2004).

Un excès alimentaire d'oxalate reste peu probable chez le chat, en effet les denrées riches en oxalate ne font pas partie des principaux ingrédients de leur régime comme le montre le tableau qui suit. Parmi les sources protéiques envisageables chez le carnivore domestique, on retrouve notamment : les graines de soja entières, les germes de blé, le maïs (Allen et Kruger, 2000).

**Tableau 35 : Teneur en oxalate de diverses denrées alimentaires humaines
(d'après Osborne *et al.*, 2000)**

Denrées alimentaires	Teneur en oxalate modérées à forte	Faible teneur en oxalate
Viandes, poisson, œufs	Sardines	Bœuf Œufs Poissons et coquillages Agneau Porc Volaille
Légumes	Asperges Brocolis Carottes Céleri Blé Concombre Aubergine Haricots verts Poivrons verts Laitue Epinards Courge d'été Patates douces Tofu Tomates	Chou Chou-fleur Champignons Pois, légumes verts Radis Pommes de terre
Fruits	Pommes Abricots Cerises La plupart des baies Oranges Pêches Poires Ananas Mandarine	Avocat Banane Pamplemousse Raisins Mangues Melons Prunes vertes ou jaunes
Lait et produit laitiers		Fromage Lait Yaourt
Pains, céréales, noix	Farine de maïs Gruau Cacahuètes Graines de soja Germe de blé	Pain blanc Macaronis Nouilles Riz Spaghettis
Divers	Bière Cacao Café, thé Soupes de légumes	Gelés Conserves

4.3.3.3. Conclusion

Les protéines influencent donc la synthèse endogène d'oxalate. Différents acides aminés sont des précurseurs de la synthèse de l'oxalate. Toutefois il semble que cette influence reste limitée, l'alimentation protéique n'influence que peu la concentration en oxalate des urines.

4.4. Protéines et citrate

Le citrate joue un rôle important dans l'inhibition de la cristallisation oxalo-calciques chez l'Homme et les animaux de laboratoires. Le citrate cause une augmentation du pH urinaire. Le pouvoir inhibiteur du citrate s'exerce sur la cristallisation, sur la croissance des cristaux et la croissance des agrégats cristallins d'oxalate de calcium (Coe *et al.*, 2004). Il se complexe aux ions calcium pour former des sels de citrate de calcium plus solubles dans les urines. On parle d'inhibition par compétition, la quantité de calcium libre dans les urines étant diminuée (Adams *et al.*, 2005 ; Allen et Kruger, 2000 ; Grases *et al.*, 2006 ; Allie-Hamdulay *et al.*, 2005).

Le pouvoir d'inhibition du citrate dépend du pH urinaire, il est supérieur au sain d'une urine neutre ou alcaline car l'acidité diminue son ionisation et donc son affinité pour le calcium (Adams *et al.*, 2005 ; Allen et Kruger, 2000).

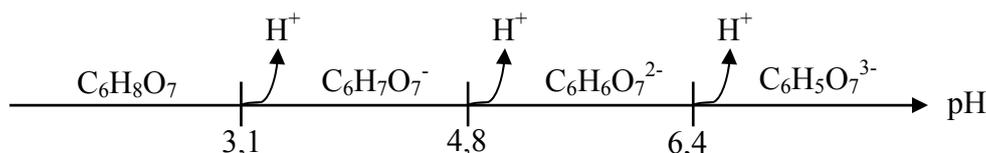
Le citrate est l'anion organique retrouvé en quantité la plus importante dans les urines (Moe, 2006).

C'est un métabolite clé du cycle de l'acide citrique et constitue donc une source importante d'énergie, omniprésente dans l'organisme. Le citrate urinaire a essentiellement une origine endogène, il est issu du métabolisme du glucose (Allie-Hamdulay *et al.*, 2005).

Le citrate est filtré librement à travers le glomérule, entre 60% et 95% est réabsorbé dans le tubule proximal. Les tubules urinaires ne sécrètent pas de citrate. Ainsi, la concentration urinaire finale en citrate dépend principalement de la réabsorption tubulaire (Coe *et al.*, 2004). Cette réabsorption est dépendante du statut acido-basique (Hess, 2002).

L'acide citrique est un acide faible (Allen et Kruger, 2000). Lorsque le pH est acide, le citrate se retrouve principalement sous forme $C_6H_7O_7^-$ plutôt que sous forme $C_6H_5O_7^{3-}$. Cette forme ionique ($C_6H_6O_7^{2-}$) est plus activement transportée, le citrate sera donc plus facilement réabsorbé (Coe *et al.*, 2004).

Figure 30 : Etat d'ionisation du citrate (d'après Coe *et al.*, 2004)



De plus, l'acidose métabolique stimule l'oxydation du citrate. L'acidose favorise l'entrée du citrate dans les mitochondries et inhibe le flux sortant. Une réduction de la concentration en citrate cytosolique stimule la capture tubulaire et péri-tubulaire du citrate. L'augmentation de

la réabsorption du citrate diminue son excrétion urinaire. Le citrate urinaire représente alors la petite partie échappant à la réabsorption (Coe *et al.*, 2004 ; Hess, 2002).

Ainsi l'acidose métabolique produit une diminution du pH intratubulaire, conduisant une réabsorption accrue en citrate, alors que l'alcalose métabolique augmente l'excrétion urinaire de citrate (Breslau *et al.*, 1988 ; Liatsikos *et al.*, 1999 ; Moe, 2006).

Une hypocitraturie est souvent incriminée comme facteur de risque des lithiases calciques en médecine humaine (Trinchieri *et al.*, 1991 ; Leonetti *et al.*, 1998). L'hypocitraturie est retrouvée dans 20 à 60% des patients atteints de calculs calciques (Moe, 2006).

En médecine vétérinaire, l'hypocitraturie est également souvent incriminé comme facteur de risque des oxalates de calcium de calcium (Adams *et al.*, 2005 ; Allen et Kruger, 2000). Toutefois les données sont assez rares sur ce sujet.

Lulich et ses collaborateurs ont étudié l'excrétion urinaire de chats ayant présentés des calculs d'oxalate de calcium. Les chats sont nourris pendant huit semaines avec l'alimentation qu'ils recevaient quand les oxalates de calcium ont été diagnostiqués. A la fin de cette période, les urines chats sont récupérées pendant 72 heures et analysées. Aucune hypocitraturie n'est alors mise en évidence (Lulich *et al.*, 2004). Il en est de même chez le chien, aucune hypocitraturie n'est retrouvée chez les chiens atteints de lithiases oxalo-calciques (Lulich *et al.*, 1991 ; Stevenson *et al.*, 2003b).

Markwell *et al.* (1999) ont étudié l'influence de deux rations aux propriétés acidifiantes différentes sur la composition urinaire. Deux groupes de chats sains sont constitués, l'expérience dure quatorze jours, à la fin de l'étude, les urines sont recueillies pendant 48 heures. Les résultats sont présentés dans le tableau 36.

Tableau 36 : Influence du pH urinaire sur la concentration urinaire en citrate (d'après Markwell *et al.*, 1999)

	Aliment 1	Aliment 2
pH urinaire	6,27	6,02
Concentration urinaire en citrate (mmol/l)	8,53	0,53

Ainsi, lorsque le pH urinaire diminue, la concentration urinaire en citrate diminue (Markwell *et al.*, 1999).

4.5. L'acide urique, facteur de risque des oxalates de calcium

Comme il a été évoqué pour le sodium, de nombreux auteurs considèrent chez l'homme que l'uraturie est un facteur de risque lithogène, en raison de l'association fréquemment rencontrée entre hyperuraturie et lithiase oxalo-calcique (Breslau *et al.*, 1988 ; Coe *et al.*, 1992 ; Martini *et al.*, 2000a).

De plus, certaines lithiases calciques récurrentes (phosphates et oxalates) sont rencontrées chez des patients pour lesquels il n'existe ni hypercalcémie, ni hypercalciurie, ni hyperoxalurie. On note seulement dans ce cas une hyperuraturie (Coe *et al.*, 1992).

L'acide urique induit une baisse du pH urinaire favorable à la cristallisation oxalo-calcique (Breslau *et al.*, 1988). De plus, les cristaux d'acide urique, après absorption préalable de l'acide glutamique et les cristaux d'urates de sodium, plus rares, favoriseraient la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium (Coe *et al.*, 2004). Enfin, l'acide urique ou ses sels diminueraient l'activité des inhibiteurs de la cristallisation urinaire. (Coe *et al.*, 2004)

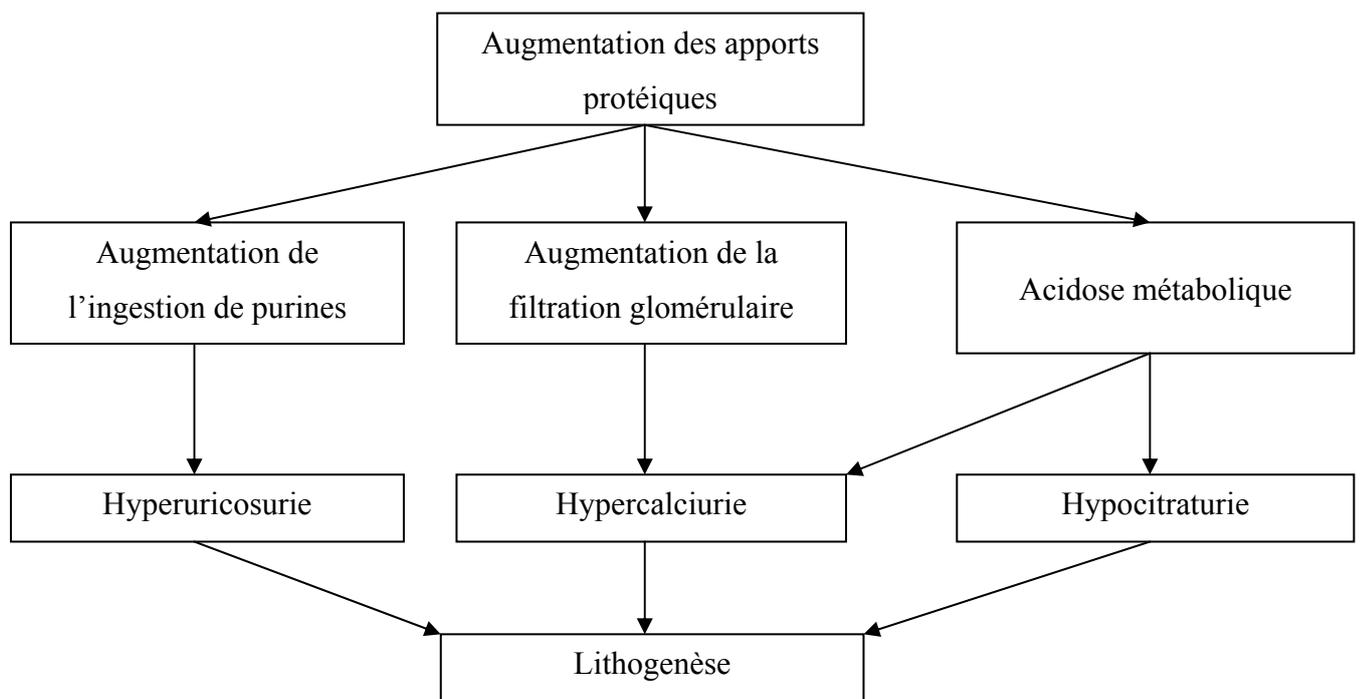
Les protéines ont un contenu élevé en purines qui explique l'élévation de l'excrétion d'acide urique qu'elles induisent (Breslau *et al.*, 1988 ; Lewandowski *et al.*, 2004 ; Martini *et al.*, 2000a). Ce point sera détaillé ultérieurement.

Il semble en être de même chez le chien, Lulich et ses collaborateurs ont montré que des schnauzers présentant des calculs d'oxalate de calcium ont une excrétion accrue d'acide urique (Lulich *et al.*, 1991). Mais ce point n'a jamais été démontré chez le chat.

4.6. Bilan : protéines et lithogénèse oxalo-calcique

Le bilan de l'implication des protéines dans la lithogénèse oxalo-calciques est présenté sur la figure 31 qui suit.

Figure 31 : Effets lithogéniques d'une ration hyperprotidique (d'après Martini *et al.*, 2000a)



4.7. Risque d'apparition des oxalates de calcium

Markwell *et al.* (1999) ont étudié l'influence de deux rations aux propriétés acidifiantes différentes sur le risque d'apparition des lithiases à oxalate de calcium. Deux groupes de chats sains sont constitués, l'expérience dure quatorze jours, à la fin de l'étude, les urines sont recueillies pendant 48 heures. Les résultats sont présentés dans le tableau 37.

Tableau 37 : Influence de deux rations aux propriétés acidifiantes différentes sur le risque d'apparition des lithiases à oxalate de calcium (d'après Markwell *et al.*, 1999)

	Aliment 1	Aliment 2
pH urinaire	6,27	6,02
Concentration urinaire en calcium (mmol/l)	0,38	0,25
Concentration urinaire en oxalate (mmol/l)	0,35	0,35
SSR en oxalate de calcium	0,37	0,45

L'ingestion de l'aliment le plus acidifiant (aliment 2) s'accompagne d'une augmentation de la supersaturation relative en oxalate de calcium. Le risque d'apparition des calculs d'oxalate de calcium est donc accru lors de l'ingestion de l'aliment le plus acidifiant. Les résultats restent cependant non significatifs (Markwell *et al.*, 1999).

Smith *et al.* (1998) ont étudié l'influence de l'acidification de l'urine sur la supersaturation relative en oxalate de calcium. Neuf groupes de six chats sains sont constitués. Chaque groupe reçoit en aliment sec différent pendant deux à trois semaines. A la fin de l'étude, les urines sont recueillies pendant 48 heures et analysées. Les résultats sont présentés dans le tableau 38.

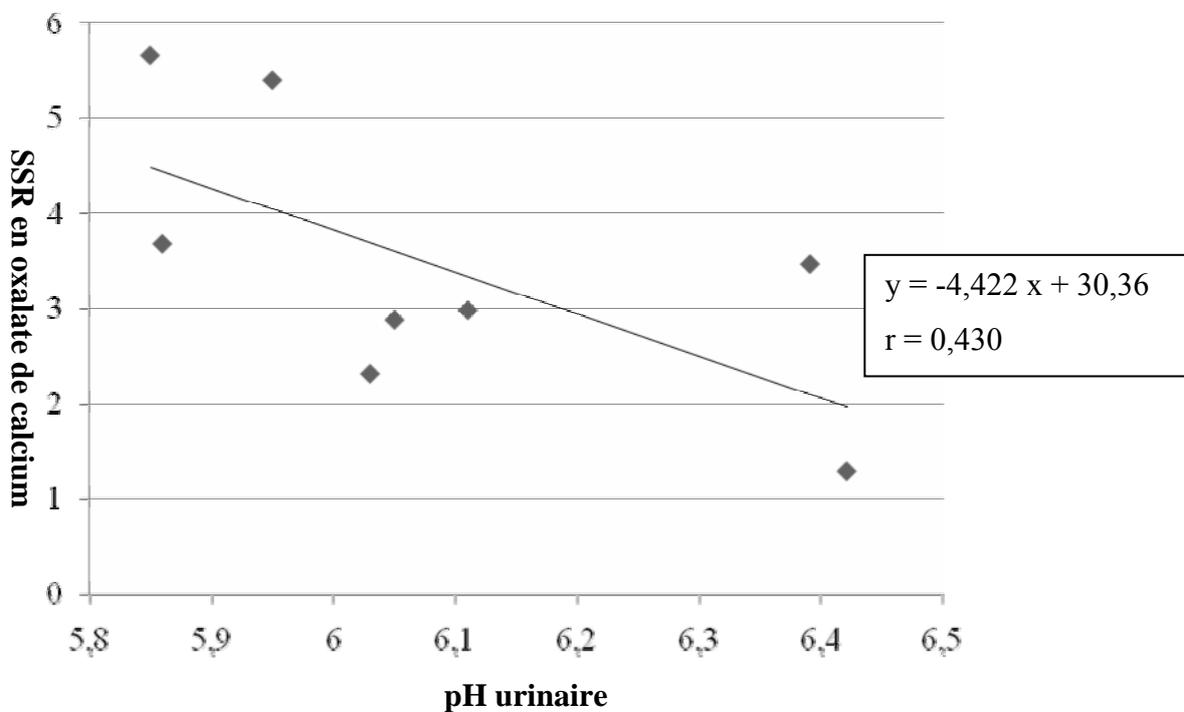
Tableau 38 : Influence du pH urinaire sur la supersaturation relative en oxalate de calcium (d'après Smith *et al.*, 1998)

pH urinaire	SSR en oxalate de calcium
5,85	5,66
5,86	3,68
5,95	5,4
6,03	2,32
6,05	2,88
6,11	2,98
6,15*	6,52*
6,39	3,47
6,42	1,30

* : Valeur non utilisée pour la réalisation de la figure 32

Si on ne prend pas compte de la valeur de la supersaturation relative lorsque le pH urinaire est de 6,15, on obtient le graphique suivant (figure 32).

Figure 32 : Influence du pH urinaire sur la supersaturation relative en oxalate de calcium (d'après Smith *et al.*, (1998)



Lorsque l'on trace une droite de régression linéaire, on observe que l'effet global est une augmentation de la supersaturation relative en oxalate de calcium lors d'acidification de

l'urine. Le risque d'apparition des lithiases oxalo-calciques est augmenté lorsque le pH urinaire diminue.

Toutefois, ces résultats suggèrent également que des facteurs alimentaires autres que le pH interviennent également (Smith *et al.*, 1998).

De plus, comme il a été évoqué précédemment, le pH urinaire influence la solubilité des calculs d'oxalate de calcium. Celle-ci se retrouve diminuée lorsque le pH est acide (Allen et Kruger, 2000).

L'acidification urinaire est donc un facteur de risque des calculs d'oxalate de calcium. Ainsi il est généralement admis que dans le cadre des lithiases oxalo-calciques, il faut obtenir un pH urinaire supérieur à 6,3 (Kirk, 2006).

Aucune étude évaluant l'influence de l'ingestion de protéines sur le risque d'apparition des oxalates de calcium n'a été retrouvée. Or les protéines ne sont pas responsables que d'une acidification des urines.

4.8. Conclusion

L'acidose métabolique et l'acidurie sont des facteurs de risques des lithiases oxalo-calciques. Les données épidémiologiques et expérimentales sont unanimes sur ce point. Lorsque l'acidose est marquée, elle provoque une perturbation du métabolisme calcique. Elle induit ainsi une acidurie, une hypercalciurie et une hypocitraturie, responsables de la lithogénèse.

L'ingestion de protéines influence le statut acido-basique du chat et provoque une acidification des urines. Elles sont également des précurseurs de l'oxalate et de l'acide urique. Ainsi, les protéines ont logiquement été incriminées comme facteur de risque des lithiases oxalo-calcique chez le chat comme c'est le cas chez l'homme.

Toutefois, les données retrouvées ne vont pas dans ce sens. Les rares données épidémiologiques ne montrent aucun lien entre la consommation de protéines et le risque d'apparition de calculs d'oxalate de calcium. L'ingestion de protéines s'accompagne d'une augmentation de la calciurie, mais est a priori sans effet sur la concentration urinaire en calcium. Les protéines sont des précurseurs de l'oxalate, mais des observations chez l'homme indiquent que l'impact des protéines sur l'oxalurie est minime.

De plus la consommation de protéines induit une diurèse osmotique.

L'impact des protéines sur la lithogénèse oxalo-calcique est donc bien plus complexe que la simple acidification.

De plus, chez l'homme, l'impact des protéines est avant tout du à une surconsommation de protéines animales. Le chat est un carnivore strict, son métabolisme est donc adapté à ingérer de grandes quantités de protéines.

Ainsi, aucune donnée chez le chat n'implique les protéines comme étant un facteur de risque des calculs d'oxalates de calcium. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour mieux définir l'implication des protéines sur la calciurie et pour appréhender l'impact de la consommation de protéines sur la survenue des oxalates de calcium.

5. Les protéines et les purines

Les calculs d'urate et de xanthine restent rares chez le chat, ils sont souvent le résultat d'un désordre métabolique sous-jacent (Allen et Kruger, 2000). Les données présentées ici sont donc majoritairement issues d'études réalisées chez le chien.

5.1. Pathogénie des calculs de purines

Pour comprendre l'impact des protéines sur la formation des calculs de purines, il convient tout d'abord de rappeler l'étiopathogénie de ces affections.

5.1.1. Métabolisme des bases puriques

Les bases puriques comprennent trois groupes de composés :

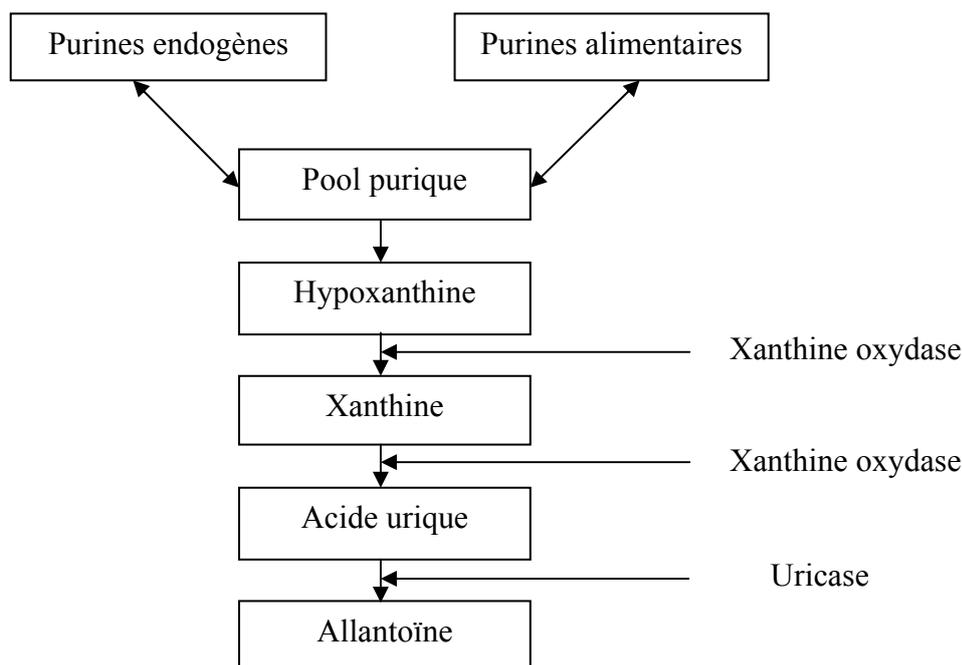
- ✓ Les oxypurines : hypoxanthine, xanthine, acide urique et al.lantoïne
- ✓ Les minopurines : adénine et guanine
- ✓ Les méthylpurines : caféine, théophylline et théobromine (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

Ces bases puriques sont obtenues soit grâce à une synthèse à partir de composés non puriques (composé carboné ou azoté), soit grâce à une réutilisation de bases puriques.

Les acides nucléiques formés à partir de sources endogènes ou exogènes subiront ultérieurement le catabolisme. Il en est de même pour le matériel nucléaire alimentaire n'ayant pas été réutilisé (Wortmann, 1992).

Le catabolisme des purines est présenté sur la figure 33.

Figure 33 : Catabolisme des bases puriques (d'après Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000)



L'allantoïne représente normalement, chez le carnivore domestique, le principal dérivé du métabolisme des purines et est le plus soluble des dérivés puriques excrétés (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

La formation des calculs composés d'urates ou de xanthine est secondaire à une sursaturation de l'urine en ces substances (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

5.1.2. Augmentation de la saturation urinaire en acide urique

La survenue des calculs d'urates nécessite la sursaturation des urines par de l'acide urique (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000)

Ceci peut intervenir lors de :

- Dysfonctionnement hépatique

Qu'elle qu'en soit la cause, un dysfonctionnement hépatique sévère est un facteur des lithiases puriques et particulièrement des calculs d'urate d'ammonium. Une cirrhose hépatique est parfois associée aux lithiases puriques chez le chien. Toutefois les causes de dysfonctionnement hépatique sont rarement à l'origine de la formation de calculs d'urate d'ammonium (Adams *et al.*, 2005 ; Bartges *et al.*, 1999).

- Shunt porto-vasculaire

Une communication directe entre la circulation porte et la circulation systémique shunte le sang arrivant au foie induisant une atrophie hépatique sévère et un déclin de la fonction hépatique. Le dysfonctionnement hépatique entraîne secondairement une baisse de la conversion de l'acide urique en allantoiné et de la dégradation de l'ammoniac en urée.

L'hyperuricémie, l'hyperammoniémie, l'hyperuricurie et l'hyperammoniurie associée aux anomalies porto-vasculaires prédisposent les animaux atteints aux lithiases puriques (Adams *et al.*, 2005 ; Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

- Augmentation du catabolisme des bases puriques

La dégradation de quantités importantes de purines augmente la quantité d'acide urique excrété dans les urines. Ceci intervient notamment lorsque l'ingestion de protéines dépasse les besoins. Les protéines en excès sont alors dégradées. (Hess, 2002 ; Moe, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000).

5.1.3. Infection du tractus urinaire

Ce point n'est pas clairement élucidé. Il semblerait que les infections du tractus urinaire affectant les chiens présentant des calculs d'urate d'ammonium sont généralement secondaires à une altération des défenses immunitaires locales du tractus urinaire de l'animal. Toutefois certains auteurs suggèrent que les infections du tractus urinaire liées à des germes producteurs d'uréases (staphylocoques, *Proteus* sp) puissent être à l'origine des urolithiases. Dans ces conditions, les ions ammoniums issus de l'hydrolyse bactérienne de l'urée catalysée par l'uréase participent à la formation de cristaux insolubles d'urate d'ammonium. (Osborne *et al.*, 2000)

5.1.4. Cas particulier des calculs de xanthine

La xanthine est dérivée du métabolisme des bases puriques, elle est transformée en acide urique par la xanthine oxydase. Il existe chez l'homme une maladie métabolique rare caractérisée par une carence en xanthine oxydase. La xanthine représente alors le terme ultime du catabolisme des purines. Elle est alors excrétée en quantités anormalement élevées dans l'urine (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

La xanthine est la moins soluble des purines excrétées spontanément dans l'urine la xanthinurie est de ce fait associée à l'apparition de lithiases.

Chez le chien, les traitements à base d'allopurinol constituent l'étiologie la plus fréquente de la xanthinurie (Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

5.2. Influence du pH sur les cristaux de purines

L'acide urique est une base purique composée de 2 cycles imidazoles. Il s'agit d'un acide faible ayant deux protons dissociables (pKa de 5,72 et de 10) et pouvant être ionisé à deux endroits différents. Toutefois, dans les systèmes biologiques un seul proton peut être dissocié. Le sel d'acide urique appelé urate est en fait le monohydrogène d'urate de sodium (Ruby *et al.*, 1986).

- L'acide urique :

Le pH modifie les quantités respectives en acide urique (forme libre) et en urate (forme ionisée).

Dans des solutions très acides, dont le pH est inférieur à 6, la molécule existe majoritairement sous sa forme libre : l'acide urique, qui est aussi la forme la moins soluble en milieu aqueux.

Ainsi un pH urinaire bas réduit considérablement la solubilité de l'acide urique libre dans l'urine.

- L'urate de sodium :

Dans des solutions aqueuses contenant du sodium et de l'acide urique, l'urate de sodium se forme rapidement à un pH d'environ 6. Le premier proton dissociable de l'acide urique a une constante de dissociation (pKa) de 5,47, aussi lorsque le pH est supérieur à 6, l'acide urique (à l'état ionisé) est capable de former des sels de sodium.

- L'urate d'ammonium :

C'est le moins soluble de tous les sels d'acide urique rencontrés dans les systèmes biologiques.

Dans l'urine ou les solutions aqueuses contenant l'ion ammonium, l'acide urique est transformé de préférence en urate d'ammonium pour des pH supérieurs à 6. A pH inférieur, l'acide urique tend à rester sous sa forme indissociable et aucune formation de sel n'est alors possible. L'urate d'ammonium reste toutefois peu affecté par le pH.

L'acidité de l'urine constitue un facteur de risque pour la formation des calculs d'urate car la majorité des bases puriques dépendent du pH (Adams *et al.*, 2005 ; Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000).

Toutefois ceci reste discuté, en effet les calculs d'urate des chiens sont composés pour la majorité d'urate d'ammonium. Aussi, même si l'acide urique est bien plus soluble à pH urinaire de 7, l'urate d'ammonium devient bien moins soluble à pH urinaire alcalin.

Tableau 39 : Influence du pH sur la cristallurie (d'après Osborne *et al.*, 2000)

Type cristallin	pH acide	pH neutre	pH alcalin
Urate d'ammonium	+	+	+
Urates amorphes	+	+/-	-
Urate de sodium	+	+/-	-
Acide urique	+	-	-
Xanthine	+	+/-	-

+ : les cristaux se produisent communément à ce pH

+/- : les cristaux peuvent se produire à ce pH, mais sont peu communs à ce pH

- : les cristaux sont rares à ce pH

De plus, les ions ammoniums et les protons apparaissent dans la précipitation des urolithiases d'urates. L'urine contient des concentrations d'ion ammonium (NH_4^+) moins élevées sous conditions physiologiques associées à une alcalinurie (Bijster *et al.*, 2001).

Ainsi la solubilité des cristaux d'urate est très dépendante du pH urinaire, les auteurs préconisent dans l'ensemble l'utilisation d'un aliment permettant l'obtention d'un pH urinaire alcalin (Bartges *et al.*, 1995 ; Bartges *et al.*, 1996 ; Bijster *et al.*, 2001 ; Kruger *et al.*, 1986).

Comme nous l'avons vu auparavant, les protéines influencent le pH urinaire, elles influencent donc la solubilité des cristaux d'urates. Un apport important de protéine est lié à l'excrétion d'une urine acide. Ainsi, chez le chien, les auteurs préconisent de limiter les apports protéiques (Bartges *et al.*, 1995 ; Bartges *et al.*, 1996 ; Bijster *et al.*, 2001).

5.3. Les protéines : facteur de risque des calculs d'urates

Les purines proviennent principalement de la consommation de protéines (Hess, 2002 ; Moe, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000). Le catabolisme des purines alimentaires peut conduire à une sursaturation de l'urine en composés puriques lithogènes (Osborne *et al.*, 2000).

C'est dans ce sens que les protéines sont incriminées comme étant un facteur de risque important des calculs d'urates que ce soit en médecine vétérinaire ou en médecine humaine (Hess, 2002 ; Moe, 2006 ; Osborne *et al.*, 2000).

Différentes études réalisées chez le chien impliquent les protéines comme étant un facteur de risque des calculs d'urates. Ces études ont montré que réduire les apports de protéines permet de réduire l'excrétion urinaire d'acides uriques et d'ammonium, ceci se traduit alors par une diminution du produit d'activité des cristaux d'acide uriques, d'urate de sodium et d'urate d'ammonium (Bartges *et al.*, 1995b ; Bartges *et al.*, 1995c ; Bartges *et al.*, 1996, Bjisters *et al.*, 2001).

La source protéique joue un rôle prépondérant (Bjisters *et al.*, 2001), ainsi l'utilisation de sources protéiques telles que la caséine ou le poulet permettent de diminuer l'excrétion urinaire d'acide urique et de diminuer les produits d'activité des différents types de calculs

d'urates contrairement à l'utilisation de foie qui contient de grandes quantité de purines (Bartges *et al.*, 1995a).

Aucune donnée n'existe chez le chat, toutefois il paraît logique de penser que les protéines constituent également un facteur de risque des calculs d'urates dans cette espèce selon les mêmes modalités.

Les aliments contenant des teneurs élevées en purine sont principalement : les abats rouges, les abats blancs, certains poissons comme le maquereau (Gross *et al.*, 2000). Il s'agit d'aliment contenant une proportion plus importante d'acides nucléiques, comme les organes glandulaires (Bartges *et al.*, 1995a).

Les principales sources de purines sont présentées dans le tableau 40.

Tableau 40 : Teneur en purine de quelques aliments (d'après Bartges *et al.*, 1999 ; Osborne *et al.*, 2000)

Aliments à forte teneur en purines	Aliments à teneur modérée en purines	Aliments à faible teneur en purines
Anchois	Asperges	Pain
Cervelle	Chou-fleur	Beurre et graisse
Palourdes	Poisson	Fromage
Oie	Légumes	Œufs
Sauces	Lentilles	Fruits et jus de fruits
Cœur	Viandes	Gélatine
Rognon	Champignons	Lait
Foie	Epinards	Noix
Maquereau		Céréales raffinées
Extraits de viande		Sucres
Mules		Soupes de légumes
Huitres		Soupes crémeuses
Saumon		Légumes
Sardines		
Coquilles saint-Jacques		
Crevettes		
Ris		
Thon		
Levure		

6. Les protéines et les PAM

Les protéines sont parfois incriminées en médecine vétérinaire comme étant un facteur de risque des calculs de PAM. Il convient dans un premier temps d'explicitier la pathogénie de cette affection, ce qui permettra de mieux appréhender l'impact des protéines.

6.1. Les données épidémiologiques

Lekcharoensuk *et al.* (2001) ont réalisé une étude épidémiologique portant sur 173 chats atteints de calculs d'oxalate de calcium, 290 chats atteints de calculs de PAM et 827 chats sans atteinte du tractus urinaire. Les résultats montrent que les chats atteints de calculs de PAM consomment plus souvent des aliments alcalinisants que les chats sains.

Dans cette étude, la consommation de protéines n'est pas un facteur de risque des calculs de PAM.

6.2. Pathogénie

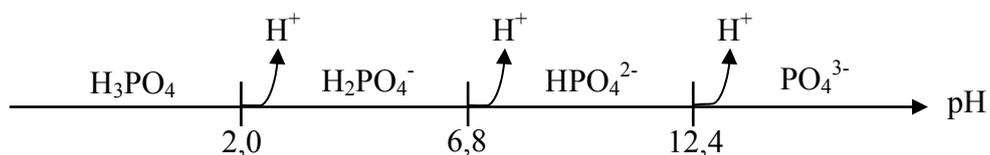
6.2.1. Influence du pH sur l'ionisation du phosphate et de l'ammoniac

La formation de calculs de PAM nécessite une urine supersaturée en magnésium, ammonium et phosphate anionique (Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1989 ; Buffington *et al.*, 1990).

- Les phosphates

Les phosphates existent sous quatre formes en solution aqueuse (DiBartola *et al.*, 2006 ; Cotard, 1993). Les trois équilibres reliant ces quatre formes sont présentés sur la figure 34.

Figure 34 : Etat d'ionisation du phosphate (d'après Buffington *et al.*, 1990 ; DiBartola *et al.* 2006)



Au niveau sanguin, (pH=7,4) les formes prédominantes sont donc H₂PO₄⁻ et HPO₄²⁻ avec un ratio de 4 (DiBartola *et al.*, 2006). Au pH physiologique (7,4), le phosphore inorganique contenu dans les phospholipides, les phosphoprotéines et les acides nucléiques génère du

phosphate mono et dibasique avec un rapport de 4/1, son effet acidifiant est alors quasiment égal à celui du phosphate monobasique (Allen et Kruger, 2000).

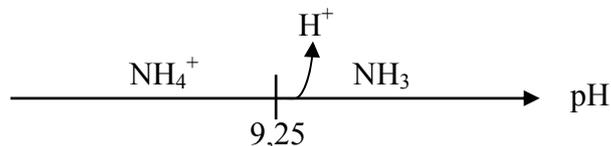
Seule la forme trivalente entre dans la composition des cristaux de PAM (Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1989 ; Buffington *et al.*, 1990 ; Cotard, 1993).

L'augmentation de la concentration en ions hydrogènes (baisse du pH), entraîne une baisse de la concentration en ion phosphate trivalent libre (PO_4^{3-}). A pH 8,5 l'urine contient 14000 fois plus de phosphates trivalents qu'à pH 5,5 (Allen et Kruger, 2000).

- L'ammoniac

L'ammoniac existe sous deux formes en solutions aqueuse, l'ammoniac non ionisé (NH_3) et le cation monovalent ammonium (NH_4^+).

Figure 35 : Etat d'ionisation de l'ammoniac (d'après Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1990)



L'ammoniac non ionisé est liposoluble et traverse facilement les membranes cellulaires dans le sens du gradient de concentration. La forme ionisée n'est pas liposoluble, elle n'est donc pas réabsorbée passivement dans les tubules rénaux et est excrétée sous forme de sels comme le chlorure d'ammonium (NH_4Cl) (Allen, 1996 ; Allen et Kruger, 2000).

La formation d'ammonium (NH_4^+) dépend donc de la sécrétion urinaire de protons. Si cette sécrétion est élevée l'ammoniurie est élevée et inversement (Cotard, 1993).

Une acidose métabolique chronique entraîne une augmentation de la production rénale d'ammoniac (NH_3) et secondairement une élévation de la concentration urinaire des ions ammonium (Allen et Kruger, 2000).

Chez le chat, le pH urinaire physiologique est compris entre 8,5 et 5,5. Une baisse du pH urinaire de 8,5 à 5,5 modifie le rapport $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ qui passe de 3,4/1 à 3400/1 (Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1990).

6.2.2. Formation des PAM

Chez le chien, la plupart des PAM sont causées par une infection du tractus urinaire liée à la présence de bactéries uréase positives (*Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus* principalement, *Proteus sp*, *Pseudomonas spp* et *Klebsiella spp*) ou des mycoplasmes uréases positives tels que *Ureaplasma urealytium* (Adams *et al.*, 2005 ; Gatoria *et al.*, 2006).

Lorsqu'une infection du tractus urinaire liée à des germes producteurs d'uréases se développe chez un animal dont l'urine est suffisamment concentrée en urée, il est possible d'observer un phénomène unique correspondant à une élévation concomitante des concentrations urinaires en ammonium et en phosphates anioniques dans une urine alcaline. Ces conditions favorisent

la formation de calculs composés de PAM, d'apatite de calcium et de carbonate d'apatite (Osborne *et al.*, 2000).

Ceci n'est pas le cas chez le chat. Une infection urinaire est parfois retrouvée, mais il semble qu'il s'agisse principalement d'infections secondaires et non de la cause primaire (Lewis et Morris, 1984).

Le mécanisme est encore incomplètement élucidé. L'apport alimentaire de magnésium a tout d'abord été suspecté d'être le facteur de risque le plus important de la survenue de calcul de PAM (Buffington *et al.*, 1990).

Le magnésium alimentaire peu être apporté sous différentes formes. Les deux principales sont l'oxyde de magnésium (MgO) et le chlorure de magnésium (MgCl₂).

Ses deux formes n'ont pas les mêmes propriétés acido-basiques.

Buffington *et al.* (1985) ont étudié l'incidence de ces deux formes sur le statut acido-basique de chats sains. Trente chats sains sont séparés en trois groupes. Le premier groupe reçoit un aliment d'entretien (groupe témoin). Le second groupe reçoit le même aliment supplémenté avec 0,45 % de MgCl₂. Le dernier groupe reçoit l'aliment d'entretien supplémenté avec 0,45% de MgO. La distribution des aliments se fait en libre service. L'expérience dure deux semaines. Les résultats sont présentés dans le tableau 41.

Tableau 41 : Influence de la forme de la supplémentation en magnésium sur le pH urinaire de chats sains (d'après Buffington *et al.*, 1985)

	Aliment d'entretien	Aliment supplémenté avec MgO	Aliment supplémenté avec MgCl ₂
pH urinaire	6,9	7,7	5,7

Les résultats indiquent que le MgCl₂ est acidifiant, alors que le MgO est alcalinisant.

Ainsi c'est le magnésium sous forme d'oxyde de magnésium qui est incriminé dans la pathogénie des PAM.

Aujourd'hui, l'implication du magnésium semble secondaire. Le pH urinaire est aujourd'hui considéré comme étant le facteur le plus important (Buffington *et al.*, 1990 ; Skoch *et al.*, 1991 ; Westropp *et al.*, 2005).

L'effet du pH sur la cristallisation urinaire est assez ambigu. La synthèse des PAM nécessite la présence d'ions ammonium (NH₄⁺), de phosphate anionique (PO₄³⁻) et de magnésium. D'un côté, l'ion ammonium nécessite une urine acide, de l'autre côté, le phosphate anionique nécessite une urine alcaline (Buffington *et al.*, 1989, Buffington *et al.*, 1990).

Ainsi, Wagner et ses collaborateurs ont mis en évidence une corrélation positive entre le pH urinaire et la concentration urinaire en ion ammonium et une corrélation négative entre le pH urinaire et la concentration urinaire en phosphate anionique (Wagner *et al.*, 2006).

Les auteurs s'accordent à dire que la lithogénèse des PAM nécessite une urine alcaline chez le chat (Allen et Kruger, 2000 ; Westropp *et al.*, 2005).

La concentration urinaire normale des ions phosphates est élevée et varie peu avec la composition de la ration. Le pH est le paramètre urinaire possédant le plus d'impact sur la concentration en ion phosphate trivalent. Une baisse du pH urinaire de 8,5 à 5,5 (limites de la norme physiologique chez le chat) diminue 14000 fois la concentration en ion phosphate trivalent sans modifier la concentration totale en phosphate. L'effet d'une baisse du pH a plus d'incidence sur la concentration en ion phosphate trivalent que sur la concentration en

ammonium. L'effet net d'une acidification est donc une diminution de la probabilité de formation de calculs de PAM (Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1990).

De plus, la solubilité des PAM augmente dans une urine acide, les calculs de PAM peuvent être dissous dans une urine dont le pH est inférieur à 6,5 (Osborne *et al.*, 1999a ; Skoch *et al.*, 1991 ; Westropp *et al.*, 2005).

L'alcalinisation postprandiale est ainsi impliquée dans le risque de survenue des lithiases de PAM. L'ingestion de nourriture stimule la sécrétion de grandes quantités d'acide gastrique, ce qui provoque une perte d'acide temporaire pour l'organisme. Le rein élimine alors des bicarbonates dans l'urine pour maintenir la balance acido-basique (Allen, 1996). Le pH urinaire s'alcalinise alors après le repas. Cette alcalinisation perdure de quatre à six heures. Ces variations de pH urinaire faciliteraient la précipitation des cristaux de PAM (Finke et Litzenberger, 1992).

Finke et Litzenberger (1992) ont établi que l'alcalinisation postprandiale est fonction de la quantité d'aliment ingérée. Edling *et al.* (1990) ont eux démontré que la distribution *ad libitum* limite l'alcalinisation postprandiale.

Ainsi, différents auteurs suggèrent d'apporter la nourriture *ad libitum*, pour éviter au maximum ces variations du pH urinaire (Finke et Litzenberger, 1992 ; Westropp *et al.*, 2005). Skoch *et al.* (1991) ont établi que l'utilisation d'un aliment acidifiant permet de limiter cette alcalinisation postprandiale.

Les protéines de part leurs incidences sur le pH urinaire vont donc influencer sur la lithogénèse des PAM.

6.3. Influence des protéines sur les composants des PAM

Chez le chien, la lithogénèse des PAM est dépendante de la quantité d'urée présente dans les urines servant de substrat à l'uréase bactérienne. Dans cette espèce, les protéines ont ainsi été incriminées comme pouvant être un facteur de risque des PAM (Osborne *et al.*, 2000).

Chez le chat, les protéines n'influencent pas aussi directement le risque de survenue des PAM. Les protéines vont influencer la disponibilité des différents composants des PAM.

6.3.1. Les protéines influencent l'excrétion urinaire d'ion ammonium

L'ammoniac urinaire provient de la dégradation des acides aminés et est donc dépendante de la quantité de protéines alimentaires. Ainsi plus la quantité de protéine absorbée est importante, plus la quantité d'ammoniac excrétée augmente, de plus lorsque la quantité d'ammoniac urinaire augmente, le pH se trouve abaissé, l'ammoniac urinaire se trouve alors majoritairement sous forme ionisé (ammonium) (Zentek *et al.*, 2004).

Funaba *et al.* (1996) ont étudié l'impact de l'augmentation des apports en protéines sur la production de déchets azotés. Des chats sains sont nourris pendant trois semaines avec un aliment contenant 75 g/Mcal de protéines, puis pendant trois semaines avec un aliment contenant 140 g/Mcal. Les aliments sont formulés pour être isocaloriques, contenir des taux de minéraux identiques et présenter une humidité relativement semblable. Les résultats sont présentés dans le tableau 42.

**Tableau 42 : Influence des protéines sur la production de déchets azotés
(d'après Funaba *et al.*, 1996)**

	Aliment	
	RPC = 75g/Mcal	RPC = 140 g/Mcal
Concentration plasmatique en urée (mmol/l)	24,1	31,8
Concentration urinaire en ammonium (mmol/l)	70,6	108,9
pH urinaire	7,18	6,68

Funaba et ses collaborateurs ont réalisé une étude similaire en 2003. Les résultats sont présentés dans le tableau 43.

**Tableau 43 : Influence des protéines sur la production d'ammonium
(d'après Funaba *et al.*, 2003)**

	Aliment	
	RPC = 70g/Mcal	RPC = 130 g/Mcal
Concentration urinaire en ammonium (mmol/l)	92,6	168,2
pH urinaire	7,23	6,63

Ainsi l'augmentation des apports en protéines s'accompagne d'une augmentation de la concentration sérique en urée (Funaba *et al.*, 1996). Ceci se traduit alors par une augmentation de la concentration urinaire en ammonium associée à une acidification du pH urinaire (Funaba *et al.*, 1996 ; Funaba *et al.*, 2003).

6.3.2. Les protéines influencent l'ingestion de phosphore

Certaines protéines sont connues pour contenir de grandes quantités de phosphore. Certains auteurs préconisent donc de limiter les apports protéiques pour limiter les apports en phosphore (Osborne *et al.*, 1999a).

Tableau 44 : Teneur en phosphore de diverses denrées alimentaires (d'après Souci *et al.*, 1986)

	Denrées alimentaires	Teneur en phosphore (mg/100g)
Viande	Poulet	200
	Porc	204
	Veau	198
	Bœuf	194
	Foie de Bœuf	358
Poisson et crustacé	Cabillaud	184
	Maquereau	244
	Sardine	258
	Saumon	266
	Crevette	224
Céréales	Maïs	256
	Farine de Maïs	256
	Riz	120
	Blé	406
	Orge	342
Légumes	Graines de soja	591
	Farine de soja	553
	Pomme de terre	50
	Carotte	35
	Haricots verts	37,8
Autres	Pain	102
	Pâtes	191
	Œuf de poule	216

Teneur modérée à élevée en phosphore
Faible teneur en phosphore

6.3.3. Le magnésium

Le magnésium était considéré auparavant comme un facteur important de la cristallisation urinaire (Buffington *et al.*, 1985). Comme il a été expliqué auparavant, c'est principalement l'oxyde de magnésium qui est mis en cause.

Ainsi dans le cadre du traitement des urolithiases à PAM, il est conseillé de limiter les apports en magnésium (0,09 à 0,12 g/Mcal) (Allen et Kruger, 2000).

Certaines sources protéiques sont connues pour contenir du magnésium en quantité plus importante (Allen et Kruger, 2000). Les teneurs en magnésium de diverses denrées alimentaires sont présentées dans le tableau 45.

**Tableau 45 : Teneur en magnésium de diverses denrées alimentaires
(d'après Souci *et al.*, 1986)**

	Denrées alimentaires	Teneur en magnésium (mg/100g)
Viande	<i>Poulet</i>	37
	<i>Porc</i>	27
	<i>Veau</i>	16
	<i>Bœuf</i>	21
	<i>Foie de Bœuf</i>	17,1
Poisson et crustacé	<i>Cabillaud</i>	25
	<i>Maquereau</i>	30
	<i>Sardine</i>	24
	<i>Saumon</i>	14
	<i>Crevette</i>	67
Céréales	Maïs	120
	<i>Riz</i>	64
	Blé	147
	Orge	114
Légumes	Graines de soja	247
	Farine de soja	247
	<i>Pomme de terre</i>	25
	<i>Carotte</i>	18
	<i>Haricots verts</i>	25
Autres	<i>Pain</i>	30
	<i>Pâtes</i>	67
	<i>Œuf de poule</i>	12

Teneur élevée en magnésium

Teneur faible à modérée en magnésium

Ainsi, ce sont surtout les céréales qui contiennent de grandes quantités de magnésium. La viande et le poisson en comporte des quantités raisonnables.

Les apports protéiques peuvent alors jouer un rôle selon l'objectif recherché, en privilégiant tel ou tel source.

Toutefois selon différents auteurs, le pH urinaire joue un rôle bien plus important que les apports en magnésium dans le cadre des PAM. Ainsi, il est plus judicieux de valoriser les protéines et leurs effets acidifiant, que de limiter les apports en vue de diminuer les apports en magnésium (Buffington *et al.*, 1990 ; Skoch *et al.*, 1991).

De plus, Funaba *et al.* (1996), Hashimoto *et al.* (1995) ont montré qu'augmenter les apports en protéines (valeurs RPC de 70, 101,140, 175), alors que les autres apports en magnésium sont constants (environ 0,3 g/Mcal) n'augmente pas la quantité de magnésium ingérée par les chats, ni son excrétion urinaire. Le volume urinaire se trouvant augmenté, la concentration urinaire en magnésium se trouve abaissée. Les résultats sont présentés dans le tableau 46.

**Tableau 46 : Effet de l'ingestion de protéines sur la balance du magnésium
(d'après Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995)**

	Aliment			
	RPC=70	RPC=100	RPC=140	RPC=175
Magnésium ingéré (mg/jour)	52,8	57,1	48,6	55,1
Magnésium excrété dans les selles (mg/jour)	33,9	50,4	50,5	45,1
Magnésium urinaire excrété (mg/jour)	4,5	4,1	3,8	3,4
Concentration urinaire en Magnésium (mg/l)	120	88	77	48

Ces résultats sont confirmés chez des chats en croissance. L'ingestion d'une ration hyperprotéique pendant un an s'accompagne d'une baisse de la concentration urinaire en magnésium pendant cette période. La baisse de la concentration urinaire est consécutive au volume urinaire accru, la quantité de magnésium ingérée étant équivalente entre les animaux nourris avec la ration hyperprotéique, ou avec la ration normoprotéique (Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1996).

6.4. Les protéines et la cristallisation des PAM

Les données présentées ici permettent de mieux appréhender l'effet global des protéines sur le risque de survenue des cristaux de PAM. Pour ce faire, les auteurs calculent le produit d'activité des PAM (SAP). Pour des raisons de commodité, c'est le logarithme négatif du produit d'activité noté pSAP qui est présenté (soit $pSAP = -\log SAP$). Ainsi une augmentation du pSAP correspond à une diminution du produit d'activité (Funaba *et al.*, 2001a).

6.4.1. pH et risque d'apparition des PAM

L'effet net d'une acidification de l'urine est une diminution de la probabilité de formation de calculs de struvite (Allen et Kruger, 2000 ; Buffington *et al.*, 1990).

Ainsi, un apport d'acidifiant urinaire est très largement indiqué quant à la prévention et dissolution des cristaux de struvites (Buffington *et al.*, 1989 ; Buffington *et al.*, 1990 ; Allen et Kruger, 2000).

Funaba *et al.* (2001a) ont évalué l'utilisation de deux acidifiants (chlorure d'ammonium et D,L-méthionine) sur le risque de survenu des PAM. Dans les deux cas, l'acidification urinaire

se traduit par une baisse du produit d'activité des PAM et une baisse de la cristallurie (Funaba *et al.*, 2001a).

Différents auteurs ont évalué l'effet d'aliments aux propriétés acidifiantes sur la dissolution de calculs de struvites chez des chats. La dissolution est alors obtenue dans la majeure partie des cas (Houston *et al.*, 2004 ; Osborne *et al.*, 1990).

6.4.2. Impact sur la solubilité des PAM

Si on s'en tient aux données présentées précédemment, les protéines favoriseraient la lithogénèse des PAM. Toutefois, comme il a été montré précédemment, l'ingestion de protéines s'accompagne également d'une augmentation du volume urinaire et d'une acidification urinaire, deux facteurs très importants de la lithogénèse des calculs de phosphate ammoniaco-magnésien.

6.4.2.1. Impact de la quantité de protéines

Funaba *et al.* (1996), Hashimoto *et al.* (1995) ont étudié l'impact de l'augmentation des apports en protéines sur le produit d'activité des PAM. Des chats sains sont nourris pendant trois semaines avec un aliment contenant 75 g/Mcal de protéines, puis pendant trois semaines avec un aliment contenant 140 g/Mcal. Les aliments sont formulés pour être isocaloriques, contenir des taux de minéraux identiques et présenter une humidité relativement semblable. Les résultats sont présentés dans le tableau 47.

Tableau 47 : Effet de l'ingestion des protéines sur le produit d'activité des PAM (d'après Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995)

	Aliment	
	RPC=75	RPC=140
pH urinaire	7,18	6,68
Mg²⁺ urinaire (mmol/l)	6,81	4,19
NH₄⁺ urinaire (mmol/l)	70,6	108,9
Phosphore urinaire total (mmol/l)	43,1	38,3
PO₄³⁻ urinaire (mmol/l)	1,97x10 ⁻³	0,42x10 ⁻³
pSAP	9,07	9,91

pSAP : logarithme négatif du produit d'activité des PAM

L'augmentation des apports en protéines a pour effet d'abaisser le pH urinaire et d'augmenter l'excrétion urinaire d'ions ammonium. L'augmentation de la concentration urinaire en ammonium est en partie due également à l'acidification du pH. Cette acidification urinaire permet de diminuer considérablement la concentration en phosphate anionique. Le produit

d'activité des PAM se trouve alors significativement diminué (ce qui correspond à une hausse du pSAP) (Funaba *et al.*, 1996 ; Hashimoto *et al.*, 1995).

Le produit d'activité des PAM ne reflète qu'imparfaitement le comportement biologique des PAM. Ce paramètre ne reflète que la saturation urinaire. Ceci ne prend pas en compte la solubilité des PAM. Or une acidification urinaire, augmente la solubilité des PAM et diminue donc leur précipitation.

Ces résultats sont confirmés par l'étude menée par Funaba *et al.* (2003). Dans cette étude, des chats sains sont nourris avec un aliment sec ayant un RPC de 70 pendant trois semaines, puis avec un aliment sec ayant un RPC de 130 pendant également trois semaines. Cette étude a été réalisée dans des conditions relativement proches de celles citées précédemment. Les rations sont formulées pour être isocaloriques, avoir une même composition minérale et présenter une humidité relativement identique. Les résultats sont présentés dans le tableau 48.

Tableau 48 : Effet de l'ingestion des protéines sur la saturation urinaire en PAM (d'après Funaba *et al.*, 2003)

	Aliment	
	RPC=75	RPC=140
pH urinaire	7,25	6,63
Mg²⁺ urinaire (mmol/l)	7,31	5,75
NH₄⁺ urinaire (mmol/l)	92,6	168,6
Phosphore urinaire total (mmol/l)	40,3	42,6
PO₄³⁻ urinaire (mmol/l)	5,12	0,42
pSAP	9,07	9,91
Nombre de cristaux de PAM (par µl d'urine)	116,2	32,4
Sédiment urinaire total (mg/ml)	5,79	3,98

pSAP : logarithme négatif du produit d'activité des PAM

Dans cette étude, le produit d'activité des PAM est également diminué lors d'augmentation de la teneur en protéines de l'aliment ingéré. Les auteurs ont pris ici en compte le fait que ce paramètre ne reflète pas l'effet du pH sur la précipitation des PAM. Les auteurs ont donc considéré d'autres paramètres, tels que le nombre de cristaux de PAM observés, la quantité de sédiment urinaire. La quantité de sédiment urinaire correspond à la quantité de matière insoluble dans l'urine, elle comprend notamment les cristaux de PAM. Ainsi l'évolution de la quantité de sédiment urinaire permet d'évaluer l'évolution de la quantité totale de cristaux de PAM. Ceci reste toutefois très approximatif. Ainsi l'augmentation de l'ingestion de protéines s'accompagne d'une diminution du nombre de cristaux observés et de la quantité de sédiment urinaire. L'ingestion de protéines diminue donc la précipitation des cristaux de PAM (Funaba *et al.*, 2003).

Zentek et ses collaborateurs ont obtenu des résultats contradictoires. L'effet de la quantité de protéines ainsi que la source protéique sur la survenue de cristaux de PAM est étudiée. Cette étude montre que lorsque le taux de protéines dans la ration est élevé (RPC de 142 à 184), le nombre de cristaux de PAM observés est élevé, alors que lorsque le RPC de la ration est faible (44 à 57), le nombre de cristaux de PAM observé est faible.

Toutefois les résultats de cette étude ne sont pas interprétables, en effet les différentes rations utilisées ne sont pas isocaloriques et les apports minéraux différent grandement notamment en ce qui concerne le sodium, le phosphore et le calcium. De plus, leurs résultats ne se basent que sur la cristallurie, qui est un paramètre peu fiable (Zentek *et al.*, 2004).

6.4.2.2. Impact de la source de protéines

Funaba *et al.* (2005) ont également étudié l'incidence de la source de protéines sur le risque de survenue des PAM chez de douze chats sains. Trois groupes de chats sont constitués. Le premier groupe reçoit un aliment dont la source de protéines est de la farine de viande, le second groupe de la farine de poulet et le dernier de la farine de gluten de maïs. Les rations sont formulées pour être isocaloriques, présentées des taux de protéines (RPC d'environ 80g/Mcal) et de minéraux semblables mais non identiques. Les résultats sont présentés dans le tableau 49.

Tableau 49 : Influence de la source de protéines sur le risque de survenue des PAM (d'après Funaba *et al.*, 2005)

	Source protéique		
	Farine de viande	Farine de poulet	Farine de gluten de maïs
pH	7,99	7,58	7,08
Concentration urinaire en magnésium (mmol/l)	4,50	6,85	4,70
Concentration urinaire en ion ammonium (mmol/l)	86,3	117,1	147,8
Concentration urinaire en phosphate anionique (mmol/l)	3,15	1,14	0,50
pSAP	9,27	9,20	9,61
Nombre de cristaux de PAM observés (par µl d'urine)	374,3	403,2	114,4

pSAP : logarithme négatif du produit d'activité des PAM

Comme il a été évoqué précédemment, la source de protéines influence le pH urinaire. L'utilisation de la source protéique la plus acidifiante (ici la farine de gluten de maïs) s'accompagne d'une diminution du produit d'activité des struvites et d'une diminution du nombre de cristaux de struvites observés (Funaba *et al.*, 2005).

6.5. Conclusion

Il est difficile d'interpréter des résultats émanant du calcul de produit d'activité, de l'observation de cristaux de struvites et de la quantité de sédiment retrouvée. En effet ceci ne reflète pas le comportement biologique de la lithogénèse, ceci ne permet que de donner une idée de ce qu'il se passe réellement.

Les résultats tendent toutefois à montrer que les protéines ne constituent pas un facteur de risque des lithiases de struvites chez le chat. Leur pouvoir acidifiant permet de diminuer la précipitation des cristaux de PAM, l'utilisation de protéines acidifiantes pourrait ainsi être utilisées dans le cadre de la prévention et du traitement des calculs de PAM.

Toutefois, dans l'ensemble de ces études, les expériences sont menées sur des animaux sains. Ces données ne reflètent donc pas ce qu'il se passe réellement lors d'urolithiases à PAM.

Des études se basant sur une meilleure estimation du risque et réalisées chez des chats atteints de PAM sont donc nécessaires pour confirmer ces faits.

7. Protéines et cystine

La cystine est un acide aminé soufré non essentiel composé de deux molécules de cystéine dérivant de la méthionine (Hess, 2002 ; Osborne *et al.*, 2000).

Le mécanisme précis de l'anomalie de transport tubulaire rénale de la cystine n'est pas encore clairement établi chez le chien. Chez les chiens affectés, la concentration de la cystine sérique est normale, indiquant un défaut de transport tubulaire plutôt qu'une hyperexcrétion. Les chiens cystinuriques montrent une élévation de la concentration plasmatique de la méthionine, précurseur de la cystine (Osborne *et al.*, 2000).

De plus, la solubilité de la cystine dans l'urine dépend du pH urinaire. Elle est plutôt insoluble dans une urine acide et soluble dans une urine alcaline. La cystine présente une très mauvaise solubilité dans une urine de pH physiologique compris entre 5,5 et 7,0. Cette mauvaise solubilité, associée à une concentration élevée en cystine favorise la cristallisation (Jungers, 2004 ; Osborne *et al.*, 1996b).

Ainsi, réduire la consommation de protéines permet de réduire l'excrétion urinaire de cystine. Toutefois la restriction protéique nécessaire effective est difficile à obtenir et peut même être préjudiciable (Hess, 2002).

Les cristaux de cystine résultant d'une anomalie congénitale, les apports protéiques ne sont pas la cause primitive (Osborne *et al.*, 2000).

8. Conclusion

Les protéines ont donc une influence notable sur les urines. Elles participent à l'acidification de l'urine, notamment via les acides aminés soufrés et produisent une diurèse osmotique.

Il est souvent admis qu'il est préférable de limiter les apports protéiques chez les chats atteints de calculs d'oxalate de calcium ou de calculs de PAM. Ainsi certains auteurs préconisent dans les deux cas de restreindre les apports protéiques à 30 à 45% de la matière sèche.

La diminution des apports protéiques peut être justifiée dans le cadre des calculs de purines, où le lien entre ces apports et les calculs est direct. Ces calculs restent cependant rares chez le chat.

Mais dans le cadre des calculs de PAM et d'oxalates de calcium, qui sont les deux types de calculs les plus largement incriminés, aucune donnée n'incrimine les protéines comme étant un facteur de risque de ces calculs.

Au contraire, l'augmentation des apports en protéine provoque une baisse du risque d'apparition des calculs de PAM. Leur pouvoir acidifiant permet de diminuer la précipitation des cristaux de struvites.

En ce qui concerne les lithiases oxalo-calciques, l'ingestion de protéines s'accompagne d'une augmentation de la calciurie, mais est a priori sans effet sur la concentration urinaire en calcium. Toutefois, aucune d'étude évaluant l'influence des protéines sur le risque d'apparition des oxalates de calcium n'a été retrouvée.

Conclusion

Actuellement, les calculs de PAM et d'oxalate de calcium représentent 90% des lithiases retrouvées chez le chat. La pathogénie de ces calculs, n'est pas encore complètement élucidée. Différents facteurs de risques sont à l'étude.

La conduite de l'abreuvement constitue encore aujourd'hui le facteur de risque le plus important dans l'espèce féline. En effet, l'ingestion volontaire d'eau est soumise à de très nombreuses fluctuations et le chat n'est pas capable de réguler sa consommation d'eau en fonction de la teneur en matière sèche des aliments consommés. Il est toutefois possible d'influencer la quantité totale d'eau absorbée, par l'intermédiaire de l'humidité et de la digestibilité des aliments ingérés.

En ce qui concerne les protéines et le sodium, la situation est tout autre. Aucune donnée à l'heure actuelle ne les incrimine en tant que facteurs de risque des lithiases d'oxalate de calcium et de PAM.

Le sodium est principalement mis en cause dans la pathogénie des calculs d'oxalate de calcium. Toutefois, il est responsable de deux phénomènes antagonistes vis-à-vis de la lithogénèse oxalo-calcique. D'un côté, il est responsable d'une augmentation de la calciurie et de l'autre, il stimule les prises hydriques, ce qui permet de diluer les urines. Son utilisation est alors associée avec une diminution du risque d'apparition des calculs d'oxalate de calcium.

De par son effet de stimulation des prises de boisson, l'utilisation du sodium semble donc revêtir un réel intérêt dans la prévention des urolithiases.

La situation des protéines est moins bien définie. Elles sont mises en cause, non seulement dans la pathogénie des calculs d'oxalate de calcium, mais également dans celle des calculs de PAM et de purines. Pour cette dernière catégorie, il existe peu de données chez le chat. Toutefois, les protéines, en tant que précurseurs des bases puriques, représentent un facteur de risque logique de ces urolithiases.

Les protéines ont une influence notable sur les urines. Elles participent à l'acidification urinaire et provoquent une diurèse osmotique. Elles permettent ainsi de diminuer la précipitation des cristaux de PAM, ce qui peut leur valoir un certain intérêt dans la prévention de ces calculs.

L'incidence des protéines sur la lithogénèse oxalo-calcique est plus discutée. L'acidification urinaire constitue un facteur de risque des calculs d'oxalate de calcium. Les protéines provoquent une augmentation de la calciurie, mais la diurèse osmotique également induite contrebalance cette excrétion accrue de calcium. L'absence de données visant à établir l'impact des apports protéiques sur le risque d'apparition de ces calculs ne permet pas de conclure de façon certaine.

Il existe donc encore de nombreuses inconnues sur ce sujet. La majeure partie des études présentées dans ce travail ont été réalisées avec des animaux sains et se sont déroulées sur de courtes périodes. Il serait alors intéressant d'établir l'incidence de ces facteurs chez des animaux lithiasiques.

Bibliographie

ADAMS LG, SYME HM. (2005) Canine lower urinary tract diseases. *In* : ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed, Saint Louis: Elsevier, 1850-1874

ALLEN TA. (1992) The role of diet in calcium oxalate urolithiasis. *Proc. 10th ACVIM Forum. San Dieg.* 139-141

ALLEN TA. (1996) Measurement of the influence of diet on feline urinary pH. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **26**(2), 363-368

ALLEN TA, KRUGER JM. (2000) Feline lower urinary tract disease. *In* : HAND MS, THATCHER CD, REMILLARD RL, ROUDEBUSH P, editors. *Nutrition Clinique des Animaux de Compagnie*. 4th ed, Topeka : Mark Morris Institute, 711-747

ALLIE-HAMDULAY S, RODGERS AL. (2005) Prophylactic and therapeutic properties of a sodium citrate preparation in the management of calcium oxalate urolithiasis: randomized, placebo-controlled trial. *Urol. Res.*, **33**, 116-124

ANDERSON RS. (1982) Water balance in the dog and the cat. *J. Small Anim. Pract.*, **23** (9), 588-598

ASAKURA H, SELENGUT JD, ORME-JOHNSON WH, DRETTLER SP. (1998) The effect of calprotectin on the nucleation and growth of struvite crystals as assayed by light microscopy in real-time. *J. Urol.*, **159**(4), 1384-1389

BARTGES JW, OSBORNE CA, FELICE LJ, ALLEN TA, BROWN C, UNGER LK, *et al.*. (1995a) Influence of four diets containing approximately 11 p.cent protein (dry weight) on uric acid, sodium urate, and ammonium urate urine activity product ratios of healthy Beagles. *Am. J. Vet. Res.*, **56**(1), 60-65

BARTGES JW, OSBORNE CA, FELICE LJ, ALLEN TA, BROWN C, UNGER LK, *et al.*. (1995b) Diet effect on activity product of uric acid, sodium urate, and ammonium urate in urine formed by healthy Beagles. *Am. J. Vet. Res.*, **56**(3), 329-333

BARTGES JW, OSBORNE CA, FELICE LJ, ALLEN TA, BROWN C, UNGER LK, *et al.*. (1995c) Influence of two amounts of dietary casein on uric acid, sodium urate, and ammonium urate urinary activity product ratios of healthy Beagles. *Am. J. Vet. Res.*, **56**(7), 893-897

BARTGES JW, OSBORNE CA, FELICE LJ, ALLEN TA, BROWN C, UNGER LK, *et al.*. (1996) Influence of four diets on uric acid metabolism and endogenous acid production in healthy Beagles. *Am. J. Vet. Res.*, **57**(3), 324-328

BARTGES JW, OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER JM, SANDERSON SL, KOEHLER LA, *et al.*. (1999) Canine urate urolithiasis. *Vet. Clin. North. Am.*, **29**, 161-191

BARTGES JW, KIRK C, LANE IF. (2004) Update : management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. *Vet. Clin. Small. Anim.*, **34**, 969-987

BATAILLE P, FOURNIER A. (1996) Hypercalciurie idiopathique. *In* : KUNTZ D, éditeur. *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 303-313

BATAILLE P, ACHARD JM, FOURNIER A. (1991) Physiopathologie, exploration et traitement de la lithiase calcique. *Rev. Prat.*, **41**, 21, 2024-2036

BIJSTER S, NICKEL RF, BEYNEN AC. (2001) Comparison of the efficacy of two anti-uric acid diets in dalmatian dogs. *Acta Veterinaria Hungarica*, **49**(3), 295-300

BIOURGE V. (2003) Les apports diététiques en chlorure de sodium: un outil utile dans la prise en charge des affections du bas appareil urinaire chez le chien et le chat. *Waltham focus.*, **13** (2), 24-27

BIOURGE V, DEVOIS C, MORICE G, SERGHERAERT R. (2001) Increased Dietary NaCl significantly increases urine volume but does not increase urinary calcium oxalate supersaturation in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **15**, 301

BLANCHARD G, PARAGON BM. (2002) Démarche de rationnement. Comprendre comment et pourquoi raisonner l'alimentation. *La Dépêche Technique*, **82**, 3-7

BLAZA SE. (1982) Energy balance, water balance and the physiology of digestion and absorption. *In* : EDNEY ATB, editor. *Dog and Cat Nutrition*. Oxford : Pergamon Press, 1-13

BORGHI L, MESCHI T, AMATO F, NOVARINI A, GIANNINI A. (1996) Urinary volume, water, and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized prospective study. *Journal of Urology*, **155**, 839-843

BORGHI L, MESCHI T, GUERRA A. (1999a) Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.*, **55**, 2397-2406

BORGHI L, MESCHI T, SCHIANCHI T, BRIGANTI A, GUERRA A, ALLEGRI F. (1999b) Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron*, **81** (suppl), 31-37

BRESLAU NA, BRINKLEY L, HILL KD, PAK CY. (1988) Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **66**, 140-146

BUFFINGTON CA, CHEW D. (1998) Effects of diet on cats with non-obstructive lower urinary tract diseases: a review. *J. Anim. Physiol. A. Anim. Nutr.*, **80**, 120-127

BUFFINGTON CA, ROGERS QR, MORRIS JG. (1985) Feline Struvite Urolithiasis: Magnesium Effect Depends on Urinary pH. *Feline Practice*, **15**(6), 29-33

BUFFINGTON CA, COOK NE, ROGERS QR. (1989) The role of diet in feline urolithiasis syndrome. *In* : BURGER IH, RIVERS JPW, editors. *Nutrition of dog and the Cat, Waltham Symposium 7*. Cambridge : Cambridge University Press, 357-380

- BUFFINGTON CA, ROGERS QR, MORRIS JG. (1990) Effect of diet on struvite activity product in feline urine. *Am. J. Vet. Res.*, **51**, 2025-2030
- BURANAKARL C, MATHUR S, BROWN SA. (2004) Effects of dietary sodium chloride intake on renal and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am. J. Vet. Res.*, **65**(5), 620-627
- BURTIS WJ, GAY L, INSOGNA KL, ELLISON A, BROADUS AE. (1994) Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. *Am. J. Clin. Nutr.*, **60**, 424-429
- BURGER IH, ANDERSON RS, HOLME DW. (1980) Nutritional factors affecting water balance in the dog and the cat. In : ANDERSON RS, editor. *Nutrition of the Dog and the Cat*. Oxford : Pergamon Press , 145-154
- CAPPUCCIO FP, MARKANDU ND, MAC GREGOR GA. (1997) Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *Lancet*, **350**, 850-854
- CAPPUCCIO FP, SIANI A, BARBA G. (1999) A Prospective study of hypertension and the incidence of the kidney stones in men. *J. Hypertens.*, **17**, 1017-1022
- CAPPUCCIO FP, KALAITZIDIS R, DUNECLIFT S, EASTWOOD JB. (2000) Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J. Nephrol.*, **13**, 169-177
- CARVALHO M, LULICH JP, OSBORNE CA, NAKAGAWA Y (2003) Role of urinary inhibitors of crystallization in uric acid nephrolithiasis: Dalmatian dog model. *Urology*, **62**(3), 566-570
- CARVALHO M, LULICH JP, OSBORNE CA, NAKAGAWA Y. (2006) Defective urinary crystallization inhibition and urinary stone formation. *Int. Braz. J. Urol.*, **32**, 3, 342-349
- CHING SV, FETTMEN MJ, HAMAR DW, NAGODE LA, SMITH LA. (1989) The effect of chronic dietary acidification using ammonium chloride on acid-base and mineral metabolism in the adult cat. *J. Nutr.*, **119**(6), 902-915
- CIRILLO M, CIACCI C, LAURENZI M, MELLONE M, MAZZACCA G, DE SANTO NG. (1997) Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria. *Miner. Electr. Metab.*, **23**, 265-268
- COE FL, PARKS JH, ASPLIN JR, (1992) The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N. Eng. J. Med.*, **327**, 1141-1152
- COE FL, FAVUS MJ, ASPLIN JR. (2004) Nephrolithiasis. In BRENNER BM, RECTOR FC, editors. *The Kidney*. 7th ed, Philadelphia : Saunders, 1819-1857
- COTARD JP. (1993) Urolithiases du chien. In : *Néphrologie et urologie du chien et du chat*. Paris : PMCAC, 193-227

- COWLEY AW, SKELTON MM, MERRILL DC, QUILLEN EW, SWITZER SJ. (1983) Influence of daily sodium intake on vasopressin secretion and drinking in dogs. *Am. J. Physiol.*, **245** (6), R860-R872
- COWLEY AW, SKELTON MM, MERRILL DC. (1986) Osmoregulation during high salt intake: relative importance of drinking and vasopressin secretion. *Am. J. Physiol.*, **251**(5), R878-R886
- CURHAN GC, WILLETT WC, RIMM EB, STAMPFER MJ. (1993) A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, **328**, 833-838
- DAUDON M. (1999) Les lithiases urinaires médicamenteuses en 1999. *Prog. Urol.*, **9**, 1023-1033
- DAUDON M. (2004) Lithogénèse. In : DORÉ B, editor. *Les lithiases rénales*. Paris : Springer-Verlag France, 33-46
- DI BARTOLA SP. (2006) Disorders of sodium and Water: Hyponatremia and Hyponatremia. In : *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed, St Louis : Elseviers Saunders, 47-79
- DI BARTOLA SP, WILLARD MD. (2006) Disorders of Phosphorus: Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In : DI BARTOLA SP, editor. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed, St Louis : Elseviers Saunders, 195-226
- DI FRUSCIA R, BEGUIN P, DAMINET SC. (1996) Effet d'une diète struvitolitique sur les fractions d'excrétion d'électrolytes chez le chat. *Le Médecin Vétérinaire du Québec*. **26**(2), 56-64
- DOWNEY JA, NICKEL JC, CLAPHAM L, McLEAN RJ. (1992) In vitro inhibition of struvite crystal growth by acetohydroxamic acid. *Br. J. Urol.*, **70**(4), 355-359
- DRÜEKE TB, LACOUR B. (1996) Homéostasie du calcium et du phosphore. In : KUNTZ D, editor. *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 115-136
- EDLING RA, DOUGLASS GM, RUDNICK RC. (1990) Influence du régime alimentaire et du mode de distribution des rations sur le pH de l'urine, son poids spécifique et l'excrétion acide chez le chat. *Veterinary International*, **2**, 21-23
- ESTEPA L, DAUDON M. (1997) Contribution of Fourier transform infrared spectroscopy to the identification of urinary stones and kidney crystal deposits. *Biospectroscopy*, **3**(5), 347-369
- FETTMAN MJ, COBLE JM, HAMAR DW, NORRDIN RW, SEIN HB, KEALY RD, *et al.*. (1992) Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base and mineral and bone metabolism in adult cats. *Am. J. Vet. Res.*, **53**(11), 2125-2135

- FINCO DR. (1995) Applied physiology of the kidney, *In* : OSBORNE CA, FINCO DR, editors. *Canine and Feline Nephrology and Urology*, Baltimore : Williams and Wilkins ,36-37
- FINCO DR, ADAMS DD, CROWELL WA, STATTELMAN AJ, BROWN SA, BARSANTI JA. (1986) Food and water intake and urine composition in cats: Influence of continuous versus periodic feeding. *Am. J. Vet. Res.*, **7**, 1638-1642
- FINKE MD, LITZENBERGER BA. (1992) Effect of food intake on urine pH in cats. *J. Small Anim. Pract.*, **33**(6), 261-265
- FORTERRE S, RAILA J, KOHN B, BRUNNBERG L, SCHWEIGERT FJ. (2006) Protein profiling of organic stone matrix and urine from dogs with urolithiasis. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, **90**, 192-199
- FRIEDMAN AN. (2004) High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **44**(6), 950-962
- FUNABA M, HASHIMOTO M, YAMAKA C, SHIMOGORI Y, IRIKI T, OHSHIMA S, *et al.* (1996) Effects of a high-protein diet on mineral metabolism and struvite activity product in clinically normal cats. *Am. J. Vet. Res.*, **57**, 1726-1732
- FUNABA M, YAMATE T, NARUKAWA Y, GOTOH K, IRIKI T, HATANO Y, *et al.* (2001a) Effect of supplementation of dry cat food with D,L-methionine and ammonium chloride on struvite activity product and sediment in urine. *J. Vet. Med. Sci.*, **63**(3), 337-339
- FUNABA M, TANAKA T, KANEKO M, IRIKI T, HATANO Y, ABE M. (2001b) Fish meal versus corn gluten meal as a protein source for dry cat food. *J. Vet. Med. Sci.*, **63**(12), 1355-1357
- FUNABA M, MATSUMOTO C, MATSUKI K, GOTOH K, KANEKO M, IRIKI T. *et al.*, (2002) Comparison of corn gluten meal and meat meal as protein source in dry foods formulated for cats. *Am. J. Vet. Res.*, **63**, 1247-1251
- FUNABA M, YAMATE T, HASHIDA Y, MAKI K, GOTOH K, KANEKO M, *et al.* (2003) Effects of a high-protein diet versus dietary supplementation with ammonium chloride on struvite crystal formation in urine of clinically normal cats. *Am. J. Vet. Res.*, **64**, 1059-1064
- FUNABA M, OKA Y, KOBAYASHI S, KANEKO M, YAMAMOTO H, NAMIKAWA K, *et al.* (2005) Evaluation of meat meal, chicken meal, and corn gluten meal as dietary sources of protein in dry cat food. *Can. J. Vet. Res.*, **69**, 299-304
- GAGNON AC. (1995) Comportement alimentaire et dipsique du chat. *L'action Vétérinaire*, **28**, 181, 69-73
- GASKELL CJ. (1989) The role of fluid in the feline urological syndrome. *In* : BURGER IH, RIVERS JPW, editors. *Nutrition of dog and the Cat, Waltham Symposium 7*, Cambridge : Cambridge University Press, 353-356

- GATORIA IS, SAINI NS, RAI TS, DWIVEDI PN, (2006) Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *J. Small Anim. Pract.*, **47**, 727-732
- GEVAERT D, DE SMET B, DE WILDE RO. (1994) Dietary treatment of progressive feline struvite crystalluria. *J. Small Anim. Pract.*, **35**, 575-585
- GIANNINI S, NOBILE M, SARTORI L, CARBONARE LD, CIUFFREDA M, CORRO P, D'ANGELO A, CALO L, CREPALDI G. (1999) Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **69**, 267-271
- GLEATON HK, BARTGES JW, LAFLAMME DP. (2001) Influence of diet on urinary pH urine and serum biochemical variables, and blood-ionized calcium concentrations in healthy dogs. *Veterinary Therapeutics*, **2**(1), 61-69
- GLÉMAIN P, PRUNET D. (2006) Recherche de facteurs lithogènes par le bilan biologique simplifié de première intention chez le lithiasique, en urologie. *Prog. Urol.*, **16**, 542-545
- GOLDFARB S. (1990) The role of diet in the pathogenesis and therapy of nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, **19**(4), 805-820
- GONZALEZ-BUITRAGO JM, FERREIRA L, LORENZO I. (2006) Urinary proteomics. *Clin. Chim. Acta.*, **375**, 49-56
- GOUGOUX, A. (1999a) Régulation de la balance acide. *In : La physiologie du rein et des liquides corporels*. Boucherville : Editions Gaëtan Morin, 171-203
- GOUGOUX, A. (1999b) Régulation de la balance en calcium, phosphate et magnésium. *In La physiologie du rein et des liquides corporels*. Boucherville : Editions Gaëtan Morin, 205-220
- GRASES F, RAMIS M, VILLACAMPA AI, COSTA-BAUZA A. (1999) Uric acid urolithiasis and crystallization inhibitors. *Urol. Int.*, **62**(4), 201-204
- GRASES F, COSTA-BAUZA A, PRIETO RM, (2006) Renal lithiasis and nutrition. *Nutrition Journal*, **5**, 23, 1-7
- GROSS KL, WEDEKIND KJ, COWELL CS, SCHOENHERR WD, JEWELL DE, ZICKER DE, *et al.* (2000) Nutriments. *In : HAND MS, THATCHER CD, REMILLARD RL, ROUDEBUSH P* editors. *Nutrition Clinique des Animaux de Compagnie*. 4th ed. Topeka : Mark Morris Institute, 21-117
- HASKINS SC. (1990) Fluid Therapy. *In : KIRK RW, BISTNER SI, FORD RB*, editors. *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*. 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 547-600
- HASHIMOTO M, FUNABA M, ABE M, OHSHIMA S. (1995) Dietary protein levels affect water intake and urinary excretion of magnesium and phosphorus in laboratory cats. *Exp. Anim.*, **44**(1), 29-35

- HASHIMOTO M, FUNABA M, ABE M, OHSHIMA S. (1996) Effect of chronic high protein intake on magnesium, calcium and phosphorus balance in growing cats. *Exp. Anim.*, **45**(1), 63-70
- HAWTHORNE AJ, MARKWELL PJ. (2004) Dietary sodium promotes increased water intake and urine volume. *Journal of Nutrition*. **134** Suppl, 2128S-2129S
- HESS B. (2002) Nutritional aspects of stone disease. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, **31**, 1017-1030
- HESS B, MICHEL R, TAKKINEN R, ACKERMANN D, JAEGER P. (1994) Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **9**(6), 642-649
- HOLMES RP, GOODMAN HO, HART LJ, ASSIMOS DG. (1993) Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int.*, **44**, 366-372
- HOUPY TR. (1977) Water, Electrolytes, and Acid-Base Balance, *In* : SWENSON MJ, editor. *Duke's Physiology Domestic Animals*. 9^{ème} éd. London : Cornell University Press , 443-451
- HOUSTON DM. (2006) Water intake and urine output: what we think we know about cats and urinary tract disorders. *In* : *Small animals and exotics Proceedings of the North American Veterinary Conference*. Orlando, Floride, 7-11 January 2006, Gainesville : The North American Veterinary Conference, 673-674
- HOUSTON DM, MOORE AEP, FAVRIN MG, HOFF B. (2003) Feline urethral plugs and bladder uroliths: A review of 5484 submissions 1998-2003. *Can. Vet. J.*, **44**, 974-977
- HOUSTON DM, RINKARDT NE, HILTON J. (2004) Evaluation of the efficacy of a commercial diet in the dissolution of feline struvite bladder uroliths. *Veterinary Therapeutics*, **5**(3), 187-201
- JACKSON JR, KEALY RD, LAWLER DF, BALLAM J, LAFLAMME DP. (1995) Long-term safety of urine acidifying diets for cats. *Veterinary Clinical Nutrition*, **2**(3), 100-107
- JACKSON OF, TOVEY JD. (1977) Water balance studies in domestic cats. *Feline Practice*, **7** (4), 30-33
- JAEGER P, PORTMANN L, SAUNDERS A, ROSENBERG LE, THIER SO. (1986) Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N. Engl. J. Med.*, **315**, 1120-1123
- JAEGER P, HESS B, TAKKINEN R, ZIPPERLE L. (1995) Nutritional determinants of nephrolithiasis. *Adv. Nephrol. Necker Hosp.*, **24**, 217-225
- JEUSETTE I, TONGLET C, CREMER V, ISTASSE L, DIEZ M. (2000) Les affections du système urinaire du chat : II. Maladies du tractus urinaire inférieur : aspects diététiques. *Ann. Méd. Vét.*, **144**, 191-204

- JUNGERS P. (2004) Lithiase cystinique. In : DORÉ B, éditeur. *Les lithiases rénales*. Paris : Springer-Verlag France, 137-144
- JUNGERS P, DAUDON M, CONORT P. (1999) *Lithiase Rénale. Diagnostic et traitement*. Paris : Flammarion Médecine-Science, 256p
- KANE E, ROGERS QR, MORRIS JG, LEUNG PMB. (1981) Feeding behavior of the cat fed laboratory and commercial diets. *Nutr. Res.*, 499-507
- KERSTETTER JE, O'BRIEN KO, INSOGNA KL. (2003) Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J. Nutr.*, **133**, 855S-861S
- KIENZLE E, WILMS-EILER S. (1994) Struvite Diet in Cats: Effect of Ammonium Chloride and Carbonates on Acid Base Balance of Cats. *J. Nutr.*, **124**, 2652S-2659S
- KIENZLE E, SCHNEIDER R, FIGGE S, MEYER H. (1989) Influence of various feeds on water and mineral balance in cats. *Deutsch Vetemärmedizinische Gesellschaft*, **41**, 305-313
- KIENZLE E, SCHUKNECHT A, MEYER H. (1991) Influence of food composition on the urine pH in cats. *J. Nutr.*, **121**, S87-S88
- KIENZLE E, MEYER-LINDEN A, SCHUKNECHT A, NOLTE I. (1993) Investigations on dietary treatment of struvite urolithiasis. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.*, **100**, 473-500
- KIRK CA. (2002) Dietary salt and FLUTD : risk or benefit ?. In : *Proceedings of the 20th ACVIM Forum*. Dallas, Texas, 2002. 553-555
- KIRK CA. (2006) Calcium oxalate urolithiasis in cats. In : *Small animals and exotics Proceedings of the North American Veterinary Conference*. Orlando, Floride, 7-11 January 2006, Gainesville : The North American Veterinary Conference, 753-754
- KIRK CA, BIOURGE VC. (2006) Managing struvite/oxalate urolithiasis: point/counterpoint. In : *Small animals and exotics Proceedings of the North American Veterinary Conference*. Orlando, Floride, 7-11 January 2006, Gainesville : The North American Veterinary Conference, 749-752
- KIRK CA, LING GV, FRANTI CE, SCARLETT JM. (1995) Evaluation of factors associated with development of calcium oxalate urolithiasis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **207**, 1429-1434
- KRIEG C. (2005) The role of diet in the prevention of common kidney stones. *Urol. Nurs.*, **25**(6), 451-457
- KRUGER JM, OSBORNE CA. (1986) Etiopathogenesis of uric acid and ammonium urate urolithes in non-dalmatien dogs. *Vet. Clin. North. Am.*, **16**, 87-125
- LEKCHAROENSUK C, OSBORNE CA, LULICH JP, PUSOONTHORNTHUM R, KIRK CA, ULRICH LK, *et al.*. (2001) Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219**, 1228-1237

LEKCHAROENSUK C, OSBORNE CA, LULICH JP, ALBASAN H, ULRICH LK, KOEHLER LA, *et al.*. (2005) Trends in the frequency of calcium oxalate urolithes in the upper urinary tract of cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **41**, 39-46

LEMANN JJ. (1996) Calcium and phosphate metabolism : an overview in health and in calcium stone formers. *In*: COE FL, editor. *Kidney stones: Medical and surgical management*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 259-288

LEONETTI F, DUSSOL B, BERTHEZENE P, THIRION X, BERLAND Y. (1998) Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **13**, 617-622

LEWANDOWSKI S, RODGERS AL. (2004) Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment. *Clin. Chim. Acta.*, **345**, 17-34

LEWIS LD, MORRIS ML. (1984) Diet as a causative Factor of Feline Urolithiasis. *Vet. Clin. North Small. Anim. Pract.*, **14**(3), 513-525

LIATSIKOS EN, BARBALIAS GA. (1999) The influence of low protein diet in idiopathic hypercalciuria. *Int. Urol. And Nephrol.*, **31**(3), 271-276

LING GV. (1995) Urinary stone disease in cats. *In: Lower urinary tract diseases of dogs and cats*. Saint-Louis : Mosby Year Book , 168-172

LING GV, OSBORNE CA. (1997) Colloquium on urology. *Feline Practice Supplement*, **25**, 5/6, 5-32

LORENZ MD. (1987) Polydipsia and polyuria. *In* : LORENZ MD, CORNELIUS LM, editors. *Small Animal Medical Diagnosis*. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 39-53

LUCKSCHANDER N, IBEN C, HOSGOOD G, GABLER C, BIOURGUE V. (2004) Dietary NaCl does affect blood pressure in healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **18**, 463-467

LULICH JP, OSBORNE CA, NAGODE LA, POLZIN DJ, PARKE ML. (1991) Evaluation of urine and serum metabolites in miniature schnauzers with calcium urolithiasis. *Am. J. Vet. Res.*, **52**, 1583-1589

LULICH JP, OSBORNE CA, THUMCHAI R, LEKCHAROENSUK C, ULRICH LK, KOEHLER LA, *et al.*. (1999) Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths. Identifying risk factors. *Vet. Clin. North Small. Anim. Pract.*, **29**(1), 113-121

LULICH JP, OSBORNE CA, LEKCHAROENSUK C, KIRK CA, BARTGES JW, (2004) Effects of diet on urine composition of cats with calcium oxalate urolithiasis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **40**, 185-191

LULICH JP, OSBORNE CA, SANDERSON SL. (2005) Effect of dietary supplementation with sodium chloride on urinary relative supersaturation with calcium oxalate in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* **66**(2), 319-323

- MADORE F, STAMPFER MJ, RIMM EB, CURHAN GC. (1998) Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **11**, 46-53
- MARANGUELLA M, BIANCO O, MARTINI C, PETRARULO M, VITALE C, LINARI F. (1989) Effect of animal and vegetable protein intake on oxalate excretion in idiopathic calcium stone formers. *Br. J. Urol.*, **63**, 348-351
- MARKWELL PJ, BUFFINGTON CT. (1994) Affections de l'appareil urinaire bas chez le chat. In : WILLS JM, SIMPSON KW, editors. *Le livre Waltham de la nutrition clinique du chien et du chat*, Maisons-Alfort : Editions du Point vétérinaire, 223-235
- MARKWELL PJ, BUFFINGTON CT, SMITH BH. (1998) The effect of diet on lower urinary tract diseases in cats. *J. Nutr.*, 128, 2753S-2757S
- MARKWELL PJ, SMITH BHE, McCARTHY KP. (1999) A non-invasive method for assessing the effect of diet on urinary calcium oxalate and struvite relative supersaturation in the cat. *Animal Technology*, **50**(2), 61-67
- MARSHALL W, ROBERTSON WG. (1976) Normograms 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.*, **72**, 253-260
- MARTINI LA, WOOD RJ. (2000a) Should dietary calcium and protein be restricted in patients with nephrolithiasis? *Nutr. Rev.*, **58**(4), 11-117
- MARTINI LA, CUPPARI L, COLUGNATI FA, SIGULEM DM, SZEJNFELD VL, SCHOR N, *et al.*. (2000b) High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin. Nephrol.*, **54**(2), 85-93
- MASAI M, ITO H, KOTAKE T. (1995) Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion in calcium renal stone formers. *Br. J. Urol*, **76**(6), 692-696
- McLEAN RJ, DOWNEY J, CLAPHAM L, NICKEL JC. (1990) Influence of chondroitin sulphate, heparin sulphate, and citrate on *Proteus mirabilis*-induced struvite crystallization in vitro. *J. Urol.*, **144**(5), 1267-1271
- McLEAN RJ, DOWNEY J, CLAPHAM L, WILSON JW, NICKEL JC. (1991) Pyrophosphate inhibition of *Proteus mirabilis*-induced struvite crystallization in vitro. *Clin. Chim. Acta.*, **200**, 107-117
- MISHINA M, WATANABE T, FUJII K, MAEDA H, WAKAO Y. (2000) Medical dissolution of struvite nephrolithiasis using amino acid preparation in dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, **62**(8), 889-892
- MICHELL AR. (1991) Regulation of salt and water balance. *J. Small Anim. Pract.*, **32**(3), 134-145
- MOE OW. (2006) Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*, **367**(9507), 333-344

NAITO HK. (1980) Role vitamin C in health and disease. *In* : BREWSTER MA, NAITO HK, editors. *Nutritional Elements and Clinical Biochemistry*. New York : Plenum Press, 69-103

NGO TC, ASSIMOS DG. (2007) Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. *Rev. Urol.*, **9**(1) 17-27

NGUYEN QV, KÄLIN A, DROUVE U, CASEZ JP, JAEGER P. (2001) Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int.*, **59**, 2273-2281

OSBORNE CA, STEVENS JB. (2001) *Analyses urinaires :guide clinique*. Leverkusen : Bayer, 217p

OSBORNE CA, LULICH JP. (2006) Changing trends in composition of feline uroliths and urethral plugs. *DVM Newsmagazine* [on-line], **37**(4). [<http://www.dvmnews.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=156897>] (consulté le 28 Septembre 2007)

OSBORNE CA, POLZIN DJ, KRUGER JM, LULICH JP, JOHNSTON GR, O'BRIEN TD. (1989) Relationship of nutritional factors to the cause, dissolution and prevention of feline uroliths and urethral plugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **19**(3), 561-581

OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER. (1990) Medical dissolution of feline struvite urocystoliths. *J. Am. Vet. Med. Assoc*, **196**, 1053-1063

OSBORNE CA, LULICH JP, THUMCHAI R, BARTGES, MARSH W, LUND E, *et al.*. (1994) Feline Calcium Oxalate Uroliths: Pathophysiology, Clinical Findings, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Veterinary Clinical Nutrition*, **1** (3) 105-114

OSBORNE CA, LULICH JP, BARTGES JW, UNGER LK, THUMCHAI R, KOEHLER LA, *et al.*. (1995) Canine and feline urolithiasis: relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. *In* : OSBORNE CA, FINCO DR, editors. *Canine and Feline Nephrology and Urology*, Baltimore : Williams and Wilkins, 798-888

OSBORNE CA, LULICH JP, KRUGER JM, ULRICH LK, BIRD KA, KOEHLER LA. (1996a) Feline Urethral plugs. Etiology and Pathophysiology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* , **26**(2), 233-253

OSBORNE CA, LULICH JP, THUMCHAI R, BARTGES, SAUNDERSON SL, ULRICH LK, *et al.*. (1996b) Diagnosis, medical treatment, and prognosis of feline urolithiasis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* , **26**(3), 589-627

OSBORNE CA, LULICH JP, THUMCHAI R, ULRICH LK, KOEHLER LA, BIRD KA, *et al.*. (1996c) Feline Urolithiasis. Etiology and Pathophysiology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **26**, 217-232

OSBORNE CA, LULICH JP, POLZIN DJ, ALLEN TA, KRUGER JM, BARTGES JW, KOEHLER LA, ULRICH LK, BIRD KA, SWANSON LL. (1999a) Medical dissolution and prevention of canine urolithiasis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**(1), 73-107

- OSBORNE CA, SANDERSON SL, LULICH JP, BARTGES JW, ULRICH LK, KOEHLER LA, BIRD KA, SWANSON LL. (1999b) Canine cystine urolithiasis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**(1), 193-211
- OSBORNE CA, BARTGES JW, LULICH JP, POLZIN DJ, ALLEN TA. (2000) Urolithiasis canine . *In* : HAND MS, THATCHER CD, REMILLARD RL, ROUDEBUSH P, editors. *Nutrition clinique des animaux de compagnie*. 4th ed, Topeka: Mark Morris Institute, 623-686
- PAK CYC, HAYASHI Y, FINLAYSON B, CHU S. (1977) Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate in urine : a comparison of three methods. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **89**, 891-904
- PAK CYC, SAKHAE K, CROWTHER C, BRINKLEY L. (1980) Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. *Ann. Intern. Med.*, **93**(1), 36-39
- PARAGON BM, MAHE S. (1994) Comportement dipsique et abreuvement chez le chat. *Rec. Méd. Vet.*, **170** (8/9), 499-521
- PARIVAR F, LOW RK, STOLLER ML. (1996) The influence of diet on urinary stone disease. *J. Urol.*, **155**(2), 432-440
- PECHEREAU D, LANORE D, MARTEL P. (1996) L'hypercalcémie. 1^{ère} partie : mécanismes, conséquences cliniques. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, **31**, 199-210
- PIBOT P, BOURGE V, ELLIOT D. (2006) *Encyclopédie de la nutrition clinique canine*. Paris : Aniwa SAS, 486p
- RASTEGAR A, AGUS Z, CONNOR TB, GOLDBERG M. (1972) Renal handling of calcium and phosphate during mineralocorticoid "escape" in man. *Kidney Int.*, **2**, 279-286
- REDDY ST, WANG CY, SAKHAE K, BRINKLEY L, PAK CY. (2002) Effects of a low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am. J. Kidney Int.*, **59**, 2273-2281
- REYNOLDS TM. (2005) ACP Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. *J. Clin. Pathol.*, **58**(2), 134-140
- ROBERTSON WG. (1986) Pathophysiology of stone formation. *Urol. Int.*, **41**, 329-333
- ROBERTSON WG, JONES JS, HEATON MA, STEVENSON AE, MARWELL PJ. (2002) Predicting the crystallization potential of urine from cats and dogs with respect to calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate (struvite). *Journal of Nutrition*, **32**, 1637S-1641S
- RODWELL VW. (2002) Catabolisme des protéines et de l'azote des acides aminés. *In* : MURRAY RK, GRANNIER DK, MAYES PA, RODWELL VW, editors. *Biochimie de Harper*. 25^{ème} ed. Bruxelles : De Boeck Université, 313-322

- ROSS SJ, OSBORNE CA, LULICH JP, POLZIN DJ, ULRICH LK, KOEHLER LA, *et al.* (1999) Canine and feline nephrolithiasis. Epidemiology, detection, management. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**, 231-250
- ROTILY M, LÉONETTI F, IOVANA C, BERTHEZENE P, DUPUY P, VAZI A, *et al.* (2000) Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.*, **57**, 1115-1123
- RUBY AL, LING GV. (1986) Methods of analysis of canine urolithes. *Vet. Clin. North. Am.*, **16**, 293-301
- SAKHAE K, HARVEY JA, PADALINO PK. (1993) The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J. Urol.*, **150**, 310-312
- SAUER LS, HAMAR D, LEWIS LD, (1985) Effect of diet composition on water intake and excretion by the cat. *Feline Practice*, **15**(4), 16-21
- SCHENCK PA, CHEW DJ, NAGODE LA, ROSOL TJ. (2006) Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. In : DIBARTOLA SP, editor. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. St Louis : Elsevier Saunders, 122-194
- SCHUETTE SA, ZEMEL MB, LINKSWILER HM. (1980) Studies on the mechanism of protein-induced hypercalciuria in older men and women. *J. Nutr.*, **110**, 305-315
- SEEFELDT SL, CHAPMAN TE. (1979) Body water content and turnover in cats Fed Dry and canned rations. *Am. J. Vet. Res.*, **40** (1), 183-185
- SENIOR DF, FINLAYSON B. (1986) Initiation and Growth of Uroliths. *Vet. Clin. North. Am.*, **16**, 19-26
- SIENER R, HESS A. (2002) The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects. *European Urology*, **42**, 289-296
- SIENER R, EBERT D, NICOLAY, HESSE A. (2003) Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int.*, **63**, 1037-1043
- SKOCH ER, CHANDLER EA, DOUGLAS GM, RICHARDSON DP, (1991) Influence of diet on urine pH and the feline urological syndrome. *J. Small Anim. Pract.*, **32**, 413-419
- SMITH BHE, GETTINBY G, MARKWELL PJ. (1995) Can dietary analysis be used to predict the urine pH of cats? In : *Proceedings of th. 5th Annual. Cong. ESVIM*, 38-39
- SMITH BHE, STEVENSON AE, MARKWELL PJ. (1998) Urinary relative supersaturations of calcium oxalate and struvite in cats are influenced by diet. *J. Nutr.*, **128**, 2763S-2764S
- SOUCI SW, FACHMANN W, KRAUT H. (1986) *Food Composition and Nutrition Tables 1986/87*. 3rd ed. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1032p

- STEVENSON AE, HYNDS WK, MARWELL PJ. (2003a) Effect of dietary moisture and sodium content on urine composition and oxalate relative supersaturation in healthy miniature schnauzers and labrador retrievers. *Research in Veterinary Science*, **74**, 145-151
- STEVENSON AE, ROBERTSON WG, MARKWELL P. (2003b) Risk factor analysis and relative supersaturation as tools for identifying calcium oxalate stone-forming dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **44**, 491-496
- STEVENSON AE, BLACBURN JM, MARKWELL PJ, ROBERTSON WG. (2004) Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: comparison with healthy dogs and impact of dietary modification. *Veterinary Therapeutics.*, **5**(3), 218-231
- STRAZZULLO P. (1991) The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **1**, 98-103
- STRAZZULLO P, CAPPuccio FP. (1995) Hypertension and kidney stones: hypotheses and implications. *Sem. Nephrol.*, **15**, 519-525
- STRUGESS CP, HESFORD A, OWEN H, PRIVETT R. (2001) An investigation into the effects of storage on the diagnosis of crystalluria in cats. *J. Feline Med. Surg.*, **3**, 81-85
- TAYLOR EN, STAMPFER MJ, CURHAN GC. (2004) Dietary factors and the risks of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 3225-3232
- THUMCHAI R, LULICH J, OSBORNE CA, KING VL, LUND EM, MARSH WE, *et al.*. (1996) Epizootiologic evaluation of urolithiasis in cats : 3498 cases (1982-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208**, 547-551
- TRINCHIERI A, MANDRESSI A, LUONGO P, LONGO P, PISANI E. (1991) The influence of diet on urinary risk factors for stones in healthy subjects and idiopathic renal calcium stone formers. *British Journal of Urology*, **67**, 230-236
- TRINCHIERI A, LIZZANO R, MARCHESOTTI F, ZANETTI G. (2006) Effect of potential renal acid load of foods on urinary citrate excretion in calcium renal stone formers. *Urol. Res.*, **34**, 1-7
- VAN VONDEREN IK, WOLFSWINKEL J, OOSTERLAKEN-DIJKSTERHUIS MA, RIJNBERK A, KOOISTRA HS. (2004) Pulsatile secretion pattern of vasopressin under basal conditions, after water deprivation, and during osmotic stimulation in dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, **27**, 1-12
- VEDRENNE N, COTARD JP, PARAGON BM. (2003) L'urolithiase feline: actualités épidémiologiques. *Point Vétérinaire*, **34**, 44-48
- VERLANDER JW. (2002) Renal physiology, *In* : CUNNINGHAM JG, editor. *Textbook of Veterinary Physiology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders Company, 430-466
- WAGNER E, KEUSCH C, IBEN C. (2006) Influence of the feed base excess on urine parameters in cats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, **90**, 19-24

WASSERSTEIN AG, STOLLEY PD, SOPER KA, GOLDFARB S, MAISLIN G, AGUS Z. (1987) Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte Metab.*, **13**, 85-95

WESTROPP JL, BUFFINGTON CAT, CHEW D. (2005) Feline lower urinary tract diseases. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, editors, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Saint Louis : Elsevier Saunders, 1850-1874

WIDMAIER EP, RAFF H, STRANG KT. (2004) Reins et régulation de l'eau et des ions organiques. In : VANDER AJ, SHERMAN JH, LUCIANO DS, editors. *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. 4th ed. Paris : Maloine, 514-562

WIERZBICKI A, SALLIS JD, STEVENS ED, SMITH ED, SIKES CS. (1997) Crystal growth and molecular modeling studies of inhibition of struvite by phosphocitrate. *Calcif. Tissue Int.*, **61**(3), 216-222

WILLIAMS JC, ZARSE CA, JACKSON ME, WITZMANN FA, McATEER JA. (2006) Variability of protein content in calcium oxalate monohydrate (COM) stones. *J. Endourol.*, **20**, 8, 560-564

WORCESTER EM, GILLEN DL, EVAN AP, PARKS JH, WRIGHT K, TRUMBORE L, *et al.*. (2007) Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediate hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **292**, F66-F75

WORTMANN RL. (1992) Uric Acid and Gout. In : SELDIN DW, GIESBISH G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 2nd ed. New York : Raven Press, 2971-2991

YU S, MORRIS JG. (1999) Sodium requirement of adult cats for maintenance based on plasma aldosterone concentration. *J. Nutr.*, **129**, 419-423

ZENTEK J, SCHULTZ A. (2004) Urinary composition of cats is affected by the source of dietary protein. *J. Nutr.*, **134**, 2162S-2165S