

## Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence

*Nasser A. Dhayat, M.D., Olivier Bonny, M.D., Ph.D., Beat Roth, M.D., Andreas Christe, M.D., Alexander Ritter, M.D., Nilufar Mohebbi, M.D., Nicolas Faller, M.D., Ph.D., Lisa Pellegrini, M.D., Giulia Bedino, M.D., Reto M. Venzin, M.D., Philipp Grosse, M.D., Carina Hüsler, M.D., Irene Koneth, M.D., Christian Bucher, M.D., Rosaria Del Giorno, M.D., Luca Gabutti, M.D., Michael Mayr, M.D., Urs Odermatt, M.D., Florian Buchkremer, M.D., Thomas Hernandez, M.D., Catherine Stoermann-Chopard, M.D., Daniel Teta, M.D., Bruno Vogt, M.D., Marie Roumet, Ph.D., Luca Tamò, Ph.D., Grazia M. Cereghetti, Ph.D., Sven Trelle, M.D., and Daniel G. Fuster, M.D.*

**Publication** : March 2, 2023 NEJM

DOI: 10.1056/NEJMoa2209275

**Mots-clés** : lithiase rénale

### Introduction

La prévalence et l'incidence des calculs rénaux a augmenté dans le monde au cours des dernières décennies. La plupart des calculs sont de composition oxalocalcique ou phosphocalcique et l'hypercalciurie est l'anomalie métabolique la plus fréquente chez les patients atteints de maladie lithiasique rénale. Les diurétiques thiazidiques sont le traitement de référence en prévention de la récurrence. Cette étude vise à évaluer l'efficacité des diurétiques thiazidiques sur la prévention des récurrences et étudier un effet dose-réponse du traitement.

### Méthodes

Etude multicentrique, stratifiée, randomisée, avec recrutement dans 12 centres en Suisse, en double aveugle (administration des traitements et analyses statistiques).

Les critères de recrutement étaient un âge de 18 ans ou plus, au moins deux épisodes de calculs rénaux au cours des 10 dernières années, et une composition des calculs d'au moins 50% d'oxalate de calcium, de phosphate de calcium, ou un mélange des deux. Les patients avec des causes secondaires de calculs : médicamenteux, obstructif ou en lien avec une pathologie (acidose tubulaire proximale, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, anorexie, sarcoïdose, hyperparathyroïdie primaire, cancer actif, infection urinaire) étaient exclus).

Les patients étaient randomisés et stratifiés selon le nombre d'épisodes de calculs rénaux les 10 ans précédant le début de l'essai clinique. Au moment de la randomisation était réalisé un scanner abdominal sans injection.

Les patients ont été répartis au hasard selon un ratio 1:1:1:1 pour recevoir un placebo ou de l'hydrochlorothiazide à la dose de 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg une fois par jour pour une durée de traitement de 2 à 3 ans selon le moment de recrutement.

Durant l'étude les patients recevaient des recommandations diététiques et avaient un suivi en consultation ou téléphonique tous les 3 mois. A la fin du traitement un scanner abdominal sans injection était réalisé.

Le critère de jugement principal était un critère composite de récurrence symptomatique ou radiologique de calculs rénaux. La récurrence symptomatique étant défini par la survenue d'une colique néphrétique, même en l'absence de calcul visible si les symptômes étaient typiques, ou la nécessité d'une intervention chirurgicale. La récurrence radiologique a été définie comme l'apparition de nouveaux calculs au scanner ou l'augmentation de taille de calculs connus. L'efficacité était évaluée en intention de traiter.

## Résultats

Entre le 30 mars 2017 et le 31 octobre 2019, sur 1335 patients, 416 remplissaient les critères d'éligibilité, il y avait dans les groupes hydrochlorothiazide 12.5mg, 25mg, 50mg ou placebo respectivement 105, 108, 101 et 102 patients. Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées pour le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le nombre d'événements lithiasiques passé et la valeur médiane de calciurie. L'âge médian était de 49 ans, 20% étaient des femmes, le nombre médian d'événement lithiasique avant randomisation était de 3 et 63% présentaient une hypercalciurie à la randomisation définie par une calciurie > 200mg/24heures.

La durée médiane de suivi était de 2,9 ans. La non adhérence au traitement, rapporté par les patient et définie comme un oubli de plus de 20 % des doses quotidiennes de traitement, était de 26% dans le groupe placebo, et 15 à 26% dans les groupes hydrochlorothiazide.

La récurrence symptomatique ou radiologique de lithiase rénale était survenue chez 59% dans le groupe placebo et 59% RR versus placebo 1.33 IC 95% [0.92 ;1.93], 56% RR versus placebo 1.24 IC 95% [0.86 ;1.79] et 49% RR versus placebo 0.92 IC 95% [0.63 ;1.36] respectivement dans les groupes hydrochlorothiazide 12,5 mg, 25mg et 50mg. Il n'a pas été retrouvé d'effet dose entre les groupes hydrochlorothiazide. En analyses de sous-groupe il n'a pas été montré de différences entre les groupes selon la gravité de la maladie, la présence d'hypercalciurie ou la composition des calculs. Il n'y avait pas non plus de différences entre les groupes sur le risque de récurrence symptomatiques. Une diminution statistiquement significative de la récurrence radiologique était observée dans les groupe hydrochlorothiazide 25mg et 50mg avec des RR versus placebo respectivement à 0.49 IC 95% [0.27 ;0.87] et 0.54 IC 95% [0.29 ;0.98], toutefois chez les patients qui avaient présenté de nouveaux calculs sur le scanner de contrôle on n'observait pas de différence entre les groupe sur le nombre de nouveau calculs.

Les patients qui recevaient de l'hydrochlorothiazide avait des excréctions urinaires de calcium plus faible que le groupe placebo.

Concernant la tolérance, les effets indésirables (diabète d'apparition récente, hypokaliémie, goutte, allergie cutanée ou majoration de la créatinine plasmatique) étaient plus fréquents

chez les patients sous hydrochlorothiazide mais l'incidence des effets indésirables sévères n'étaient pas plus élevée chez les patients recevant de l'hydrochlorothiazide.

### **Points forts**

Méthodologie : multicentrique, en double aveugle, population de grande taille, suivi au long court et rapproché avec déclaration des récurrences et de l'inobservance qui semble adéquate.

Critères de jugements objectifs

Souligne la difficulté de la prise en charge avec limite liée à l'adhérence au traitement indépendamment de la tolérance, les facteurs diététiques avec observation de quantité de citrurie inférieures chez les patients recevant hydrochlorothiazide versus placebo

Soulève la question du bénéfice/risque du traitement

### **Points faibles**

Seulement 63% des patients en hypercalciurie et la définition ne prend pas en compte le poids du patient

On aimerait identifier les groupes qui pourraient bénéficier d'un traitement hypocalciuriant,

On s'intéresse ici à la dose d'hydrochlorothiazide reçue mais pas de la dose efficace, il aurait été intéressant de stratifier selon les valeurs de calciurie à la randomisation et de suivre les valeurs de calciurie sous traitements pour voir s'il y avait une association au risque de récurrence.

On peut discuter la pertinence du critère de jugement principal car il n'est pas précisé si le calcul migrant est de novo.

Durée de suivi possiblement trop courte pour voir un bénéfice.

**Dr Aymeric COUTURIER pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT**