

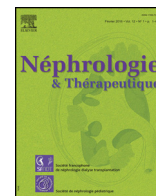


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Lithiase urinaire

Cystinurie

Cystinuria

Caroline Prot-Bertoye^{a,*}, Michel Daudon^b, Isabelle Tostivint^c, Marie-Paule Dousseaux^c,
Jérôme Defazio^d, Olivier Traxer^e, Bertrand Knebelmann^f, Marie Courbebaisse^a

^a Service de physiologie — explorations fonctionnelles rénales et métaboliques, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^b Service de physiologie-explorations fonctionnelles, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 149, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^d Association pour l'information et la recherche sur les maladies génétiques (AIRG-France), BP 78, 75261 Paris cedex 06, France

^e Service d'urologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^f Service de néphrologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 janvier 2020

Accepté le 1^{er} mars 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Cystinurie

Calculs rénaux

Alcalinisation

Dérivés sulfhydrylés

Keywords:

Cystinuria

Renal calculi

Alkalinization

Cysteine-binding thiol agents

R É S U M É

La cystinurie est la première cause de maladie lithiasique héréditaire monogénique. L'élévation de la concentration de cystine excède ses possibilités de solubilisation au pH habituel des urines, ce qui a pour conséquence la formation de calculs rénaux. Une prévalence élevée d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale chronique est rapportée chez ces patients. L'hyperdiurèse alcaline est la pierre angulaire du traitement médical préventif. Une densité urinaire inférieure ou égale à 1,005 et un pH urinaire entre 7,5 et 8 sont les objectifs thérapeutiques. Les dérivés sulfhydrylés (D-pénicillamine et tiopronine) sont des traitements de seconde intention dont les effets indésirables fréquents doivent être recherchés.

© 2020 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Cystinuria is the most common monogenic nephrolithiasis disorder. Because of its poor solubility at a typical urine pH of less than 7, cystine excretion results in recurrent urinary cystine stone formation. A high prevalence of high blood pressure and of chronic kidney disease has been reported in these patients. Alkaline hyperdiuresis remains the cornerstone of the preventive medical treatment. To reach a urine pH between 7.5 and 8 and a urine specific gravity less than or equal to 1.005 should be the goal of medical treatment. D-penicillamine and tiopronin, two cysteine-binding thiol agents, should be considered as second line treatments with frequent adverse events that should be closely monitored.

© 2020 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La cystinurie (OMIM#220100) est la première cause de maladie lithiasique héréditaire monogénique et représente moins de 1 % des calculs de l'adulte et 3 à 4 % des calculs de l'enfants (données Michel Daudon, 2018). Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique récessive dans sa forme classique, ce qui explique sa fréquence élevée dans les populations à forte consanguinité. La prévalence

des cas homozygotes est de l'ordre de 1 à 9/100 000, mais varie de 1/2500 chez les juifs d'origine libyenne à 1/100 000 en Suède [1]. L'incidence de la cystinurie est de 1/7000 naissances dans le monde [1]. L'incidence des homozygotes en France est de l'ordre de 1/20 000 naissances [2,3].

2. Physiopathologie

La cystinurie est liée à un défaut de réabsorption des acides aminés dibasiques (arginine, lysine, ornithine) et de la cystine au pôle apical du tubule contourné proximal rénal et de l'intestin

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Caroline.bertoye@aphp.fr (C. Prot-Bertoye).

grêle : un antiporteur permet l'absorption d'acides-aminés cationiques en échange d'acides-aminés neutres (système b^{+}). Cet hétérodimère est composé de la sous-unité rBAT (« related to b^{+} amino acid transporter ») codée par *SLC3A1* (« Solute Carrier family 3A, member 1 ») situé sur le chromosome 2p16.3 et de la sous-unité assurant le transport lui-même b^{+} AT (« b^{+} amino acid transporter ») codée par *SLC7A9* (« Solute Carrier family 7A, member 9 ») situé sur le chromosome 19q13.1 [4,5].

Dans le rein, la sous-unité b^{+} AT est majoritairement exprimée dans la partie S1 du tubule proximal alors que la sous-unité rBAT est fortement exprimée dans le segment S3. AGT1 (aspartate/glutamate transporter 1 codé par *SLC7A13*) a été proposé comme étant un autre partenaire de rBAT [6,7]. Cependant, aucune mutation d'AGT1 n'a été retrouvée chez les patients cystinuriques jusqu'à maintenant [8].

Physiologiquement, la majorité de la cystine filtrée par le glomérule est réabsorbée. Chez les individus normaux, le débit urinaire de cystine est ainsi inférieur à 0,13 mmol/j (30 mg/j) soit 10 μ mol/mmol de créatinine (20 mg/g) [9–11]. En général, l'excrétion urinaire des patients homozygotes est supérieure à 1,7 mmol/24 h (400 mg/24 h) et le plus souvent comprise entre 2,1 et 5,8 mmol/j (500 et 1400 mg/j) [2,9,12]. Les patients ayant un rapport cystinurie/créatininurie supérieur à 150 μ mol/mmol de créatinine sont considérés comme porteurs de variations pathogènes sur les deux allèles d'un des deux gènes *SLC7A9* ou *SLC3A1* [13]. Chez les patients hétérozygotes pour une variation de *SLC3A1*, le rapport cystinurie/créatininurie est dans la majorité des cas normal [14]. Néanmoins, certains variants (DupE5-E9) peuvent être associés à une élévation de l'excrétion urinaire de cystine chez les hétérozygotes, voir à des calculs [15,16].

Chez les patients hétérozygotes pour une variation de *SLC7A9* le rapport cystinurie/créatininurie est dans la majorité des cas élevé, en moyenne à 50 μ mol/mmol de créatinine (10–100 μ mol/mmol de créatinine). Mais des valeurs supérieures à 100 μ mol/mmol de créatinine ont déjà été rapportées [12,17]. Ces patients sont plus à risque d'avoir des calculs rénaux, mais seule une minorité d'entre eux en aura [1,15,18].

Par ailleurs, il existe une immaturité du transporteur tubulaire de la cystine, possiblement liée à une moindre expression du gène *SLC3A1*. Certains enfants peuvent présenter une excrétion élevée de cystine à la naissance qui peut diminuer, voire se normaliser au cours des 3 à 4 premières années. Cette baisse de la cystinurie nécessiterait la présence d'au moins un allèle normal de *SLC3A1* [19]. En raison de l'expression incomplète des transporteurs d'acides aminés, le diagnostic de cystinurie doit être porté avec prudence avant l'âge de 4 ans [19,20]. En outre, il faut savoir que les normes de cystinurie sont variables en fonction de l'âge de l'enfant [12].

La formation de cristaux puis de calculs de cystine est dépendante du pH urinaire. Au pH urinaire physiologique, l'élévation de la concentration de cystine excède ses possibilités de solubilisation [2]. La solubilité de la cystine est d'environ 1 mmol/L (250 mg/L) à pH urinaire inférieur à 7, 1,2 mmol/L (300 mg/L) à pH 7 et 2 mmol/L (500 mg/L) à pH supérieur à 7,5 [12,21].

3. Classification

Dello Strogolo et al. ont proposé une classification génotypique [17] :

- cystinurie de type A : les patients atteints ont une mutation des deux allèles de *SLC3A1* (génotype AA) ;
- cystinurie de type B : les patients ont une mutation des deux allèles de *SLC7A9* (génotype BB) ;

- cystinurie de type AB ou cystinurie mixte, très rare [17,22,23]. Cependant, peu d'études récentes ont confirmé l'existence de ce phénotype. En effet les études utilisant notamment la recherche de grandes délétions ayant échappé aux études antérieures, retrouvent deux mutations dans un gène et une mutation dans le second donnant des génotypes AAB ou BBA [14,24,25]. Il a également été décrit des apparentés avec une augmentation de l'excrétion urinaire des acides-aminés dibasiques, mais asymptomatiques présentant ce génotype AB [15].

La répartition entre les génotypes est variable d'une étude à l'autre [14,17,22,23,25]. Une étude récente française a montré une majorité de génotype AA [25].

4. Syndromes associés à la cystinurie

Il existe trois syndromes d'expression récessive, associés à la cystinurie secondaires à la délétion de gènes contigus de *SLC3A1* :

- le syndrome hypotonie-cystinurie (OMIM 606407) lié à la délétion des gènes *SLC3A1* et *PREPL* associe une hypotonie généralisée, un retard de croissance, une dysmorphie faciale mineure [26,27] ;
- le syndrome hypotonie cystinurie atypique, lié à la délétion de *SLC3A1*, *PREPL* et *C2orf34*, associe un phénotype comparable au syndrome classique, un retard mental léger à modéré et une diminution de l'activité du complexe IV de la chaîne respiratoire [28] ;
- le syndrome de délétion 2p21 (OMIM 606407) lié à une délétion homozygote de 179 kb contenant au moins quatre gènes *PPM1B*, *SLC3A1*, *PREPL*, *C2orf34* [20,29] associe une cystinurie, des convulsions néonatales, une hypotonie, un retard psychomoteur modéré à sévère, une dysmorphie faciale et une dysfonction mitochondriale liée à une diminution de l'activité des complexes I, III, IV, V de la chaîne respiratoire.

5. Présentation clinique et évolution

L'âge médian des premiers symptômes est autour de 15–20 ans, mais peut aller de la période anténatale à plus de 60 ans [30]. La plupart des patients ont leur premier calcul avant 30 ans [17,31]. L'âge des premiers symptômes est identique chez les homozygotes de type A et B [17]. De grandes variations intrafamiliales ont été observées [17,20].

Le diagnostic peut être évoqué après une colique néphrétique, devant la découverte fortuite d'un calcul urinaire, devant une hématurie, une infection urinaire ou lors d'un dépistage familial [30]. Les calculs de cystine sont fréquemment multiples [32], bilatéraux [33,34], récidivants et coralliformes [16,35].

Les patients homozygotes ou hétérozygotes composites pour deux mutations de *SLC3A1* et ou deux mutations de *SLC7A9* auront une augmentation de la cystinurie dans 100 % des cas et des manifestations lithiasiques dans 94 % des cas [1]. Environ 6 % des patients n'auront pas de manifestation lithiasique [1,20]. L'activité lithiasique (émission spontanée de calculs et interventions urologiques) est identique quel que soit le type A ou B de cystinurie et varie de 0,19 à 0,84 événements/patient/an en fonction des séries et les définitions [17,36–38].

Ainsi les récurrences sont fréquentes : leur taux dépasse 90 % en l'absence de prise en charge médicale et peut atteindre 60 % chez les patients traités [21,39]. Les patients cystinuriques ont plus d'interventions urologiques que les autres types lithiasiques [40]. Dans une étude française, 82 % des patients ont eu au moins une intervention urologique, 39 % des patients ont eu au moins une

néphrotomie ou une urétérolithotomie et 73 % des patients ont eu au moins une intervention urologique « non invasive » (néphrolithotomie percutanée, urétéroscopie, lithotritie extracorporelle) [41].

Huit à 20 % des patients cystinuriques ont un antécédent de néphrectomie [30,35,40,42–45] et sont donc surreprésentés parmi les patients lithiasiques ayant un rein unique fonctionnel [46,47]. Ils ont notamment significativement plus de néphrectomies que les patients ayant des lithiasis oxalocalciques [44].

Cette maladie semble plus sévère chez les hommes selon une étude (0,42 épisodes lithiasiques [émission spontanée et interventions urologiques] par patient par an) que chez les femmes (0,21 épisodes par patient par an) [17]. Cependant, une série historique de la Mayo Clinic ne retrouvait pas de différence de sévérité entre les genres [48].

L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les patients atteints de cystinurie que dans la population générale [30,49] et doit donc être recherchée. Vingt-neuf pour cent des patients âgés de 16 ans et plus d'une série française et 51 % des patients d'une série anglaise ont une hypertension artérielle [30,49]. L'hypertension artérielle est associée à l'âge des patients, au sexe masculin et à l'existence d'un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 mL/min/1,73m² [30].

Enfin, la prévalence de la maladie rénale chronique est élevée dans cette population [16,17,30,42,44,49] et les patients atteints de cystinurie sont plus à risque de développer une maladie rénale chronique que les autres types lithiasiques [40,44,50]. Chez les patients âgés de 16 ans ou plus, l'existence d'une insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 mL/min/1,73m²) est associée à l'âge des patients, à l'existence d'une hypertension artérielle et à une atteinte sévère du parenchyme rénal (définie comme un antécédent de néphrectomie partielle ou totale, un rein unique congénital ou la présence d'au moins un rein mesurant moins de 10 cm) [30]. Ainsi, 27 % des patients âgés de 16 ans et plus avaient un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 mL/min/1,73m² dans une série de patients français [30] et 0,4 % à 4,3 % des patients cystinuriques avaient une insuffisance rénale terminale [17,21,30,35,39].

6. Manifestations prénatales de la cystinurie

Une hyperéchogénéité fœtale colique peut être retrouvée au troisième trimestre (avant 36 semaines de grossesse) en cas de cystinurie [51–53]. Après 20 semaines, les reins produisent plus de 90 % du volume du liquide amniotique. Le fœtus avale continuellement du liquide amniotique dans lequel on retrouve une concentration anormalement élevée d'acides-aminés dibasiques et de cystine en cas de cystinurie. La cystine non absorbée dans l'intestin se concentre progressivement et précipite dans le tube digestif. L'apparition du côlon hyperéchogène après 26 semaines peut être expliquée par la fermeture progressive du sphincter anal qui commence après 22 semaines [51]. Aucun des cas de cystinurie fœtale décrits dans ces études n'a eu de lithiasis urinaire, ce qui peut être expliqué par le pH alcalin des urines fœtales qui prévient la précipitation de cystine [53].

Si le côlon hyperéchogène est difficilement différencié d'un grêle hyperéchogène, le couple doit être adressé à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal afin de discuter des diagnostics différentiels [12].

Il n'y a pas d'indication d'amniocentèse en cas de suspicion de cystinurie anténatale [12,53]. Le diagnostic sera confirmé à la naissance par une étude génétique. Les patients ayant un côlon hyperéchogène ont plus fréquemment une mutation de *SLC3A1*, la mutation de rBAT p.Thr216Met et des mutations « sévères » (définies comme des mutations non sens ou entraînant un décalage du cadre de lecture ou l'apparition prématurée d'un

codon stop, de grosses délétions/insertions) [54]. L'évolution post-natale de ces cas est peu décrite [12].

7. Confirmation du diagnostic et évaluation biologique

Le diagnostic est fait souvent avec retard et peut être porté aux âges extrêmes de la vie [30].

7.1. Examen morphologique et par spectrophotométrie infrarouge d'un calcul

L'examen morphologique d'un calcul est complété par une analyse en spectrophotométrie infrarouge (morphologie de type Va [cystine] ou Vb [cystine et carbapatite]). Il s'agit de calculs de couleur jaune ou brun-jaune clair avec une surface finement grenue (Fig. 1) [3,21]. La simple présence de cystine dans un calcul a une signification clinique et permet de poser le diagnostic [55].

7.2. Cristallurie

L'étude de la cristallurie (identification de cristaux dans les urines à l'aide d'un microscope) peut suffire pour poser le diagnostic en l'absence d'analyse de calcul [56,57]. Il s'agit de cristaux hexagonaux de grande taille (30–70 µm) d'aspect lamellaire, à bords parallèles (Fig. 2) [2]. La sensibilité du test peut être augmentée en faisant l'étude sur les urines du réveil qui sont plus concentrées et en conservant les urines à 4 °C pendant 48 h [12].

Chez les patients non traités, la cristallurie est positive pour la cystine dans 83 % des cas [12].

Une cristallurie de cystine est plus fréquente chez les patients qui ont une récurrence de lithiasis que chez les patients indemnes de récurrence [58]. Un volume cristallin supérieur à 3000 µ³/mm³, même occasionnel, représente un facteur de risque majeur de récurrence lithiasique [58].

7.3. Dosage de la cystinurie

Le dosage de la cystinurie (dans les urines de 24 h ou sur un échantillon avec le rapport cystinurie/créatininurie) s'effectue avec une technique de chromatographie liquide d'échange d'ions ou par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem [12,13]. Afin de ne pas sous-estimer la cystinurie, la mesure de l'excrétion des acides-aminés dibasiques et de la cystine



Fig. 1. Calcul de cystine (cliché : Michel Daudon).

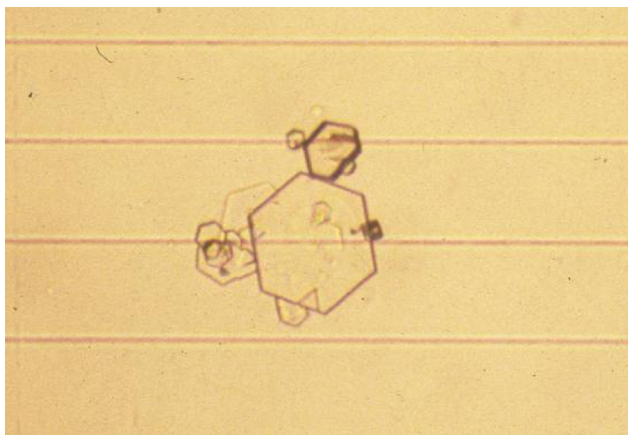


Fig. 2. Cristaux de cystine (cliché : Michel Daudon).

se fait après alcalinisation des urines ($\text{pH} > 7,5$) afin de dissoudre les cristaux de cystine [21]. La réalisation d'un dosage de l'excrétion urinaire des 24 h de cystine au début de la prise en charge est conseillée afin d'optimiser les recommandations sur la dilution des urines.

7.4. Réaction de Brand au nitroprussiate de sodium

La réaction de Brand au nitroprussiate de sodium n'est plus employée en raison de la toxicité des réactifs utilisés et de leur instabilité responsable de faux négatifs [21].

7.5. Analyse génétique

Le recours à l'analyse génétique n'est pas nécessaire pour la confirmation du diagnostic [11]. Chez l'adulte et le grand enfant, l'analyse pourra être proposée en cas d'élévation intermédiaire de la cystinurie pour savoir s'ils ont ou pas une mutation sur chaque allèle. Elle pourra également être proposée dans le cadre de protocole de recherche afin de trouver par exemple des corrélations potentielles du génotype avec le phénotype [12].

En cas de cœlon hyperéchogène fœtal à l'échographie du troisième trimestre ou de suspicion de cystinurie chez le très jeune enfant, il pourra être proposé de réaliser une analyse moléculaire en raison des difficultés d'interprétation du dosage de cystine urinaire [12].

Plus de 240 variants de *SLC3A1* et 160 variants de *SLC7A9* ont été décrits [20,59,60]. Un variant de l'un de ces deux gènes est retrouvé chez la majorité, mais pas la totalité des patients atteints de cystinurie, ce qui laisse supposer l'existence d'autres transporteurs de cystine susceptibles d'être mutés [15,16,23,25,61].

7.6. Imagerie

L'imagerie ne permet pas de faire un diagnostic de certitude. Les calculs de cystine sont en général faiblement radio-opaques avec une densité intermédiaire (350 à 650 unités hounsfield au scanner) [18].

7.7. Recherche d'autres facteurs de risque de lithiase

D'autres anomalies métaboliques sont retrouvées chez les patients atteints de cystinurie (hypercalciurie, hypocitraturie, hyperuricurie) [34,45,48,62]. Des calculs mixtes sont rapportés chez ces patients [35,41,46,62–64]. Une évaluation métabolique complète est donc recommandée à la recherche d'autres facteurs de risque de lithiase et les calculs émis doivent toujours être analysés [12].

8. Traitement urologique

Les indications de traitement urologique ne diffèrent pas par rapport aux autres types lithiasiques [12]. L'expulsion spontanée des calculs de moins de 5 mm n'a lieu que dans la moitié des cas. Pour cette raison et parce que les calculs de cystine augmentent facilement de taille, beaucoup de centres ont une stratégie thérapeutique ayant pour but de ne pas avoir de fragment résiduel [65,66]. Il est important de souligner le fait que la combinaison de techniques urologiques différentes est fréquente pour obtenir l'absence de fragment résiduel [65]. Les techniques « non invasives » (lithotritie extracorporelle, urétéroscopie, néphrolithotomie percutanée) doivent être privilégiées.

Cependant, la particularité des calculs de cystine est qu'ils sont relativement résistants à la lithotritie extracorporelle [31]. L'une des causes évoquées étant la présence de ponts disulfures dans la structure moléculaire de la cystine qui amortiraient les ondes de choc extracorporelles [2]. Pour cette raison, la lithotritie extracorporelle devra être réservée aux calculs de moins de 15 mm [64,65,67]. L'efficacité du traitement urologique des lithiases cystiniques dépend de leur structure cristalline. Les calculs de cystine-S (« smooth » ou lisse) sont plus résistants à la lithotritie extracorporelle que les calculs de cystine-R (« rough » ou rugueux) [68]. Malheureusement la distinction ne peut en général pas être faite avant l'intervention. Cependant, les calculs de cystine-R et -S peuvent être distingués au scanner in vitro. Des études plus proches de la réalité clinique sont donc nécessaires [69,70].

L'urétéroscopie souple est à privilégier pour les calculs de 5 à 20 mm (la taille pourra être supérieure dans des centres experts) [12,31]. Le laser holmium est le mode de fragmentation de référence [2,71]. Enfin, la néphrolithotomie percutanée est préconisée pour les calculs supérieurs à 20, voire 30 mm [12].

9. Prise en charge médicale

Son objectif est de prévenir les récurrences lithiasiques, mais il pourrait permettre également parfois la dissolution de petits calculs. L'objectif des mesures préventives est quadruple :

- diminuer la production de cystine (diminution des apports en méthionine) ;
- diminuer le débit urinaire de cystine (diminution des apports sodés) ;
- diminuer la concentration de cystine urinaire libre (hyperdiurèse en première intention et dérivés sulphydrylés uniquement en seconde intention) ;
- augmenter la solubilité de la cystine (alcalinisation des urines).

L'hyperdiurèse alcaline est la pierre angulaire du traitement et doit être prescrite à tous les patients cystinuriques.

9.1. Maintien d'une diurèse supérieure à 3 litres par jour

Barbey et al. ont montré que la seule différence statistiquement significative entre un groupe de patients atteints de cystinurie exempts de récurrence lithiasique et ceux atteints d'une récurrence était le volume de diurèse (3,25 contre 2,45 L/j) [45]. Le volume de diurèse doit être supérieur à 3 L/j, bien réparti sur le nyctémère, avec une prise de boisson abondante le soir au coucher et à nouveau à l'occasion d'un réveil nocturne [11,45]. S'agissant d'un objectif de volume de diurèse, les apports hydriques doivent être d'avantage augmentés dans les situations de perte hydrosodée extrarénale (vomissements, diarrhée, sudation). L'objectif est d'avoir en permanence une densité urinaire inférieure ou égale à 1,005, en particulier sur les urines du lever qui sont les plus

concentrées (une densité urinaire de 1,005 correspond en effet à un volume de diurèse de 3 L/j bien réparti sur le nyctémère [72]) [41]. La probabilité estimée d'avoir une cristallurie positive de cystine diminue lorsque la densité urinaire diminue [41]. La densité urinaire fera l'objet d'une autosurveillance à l'aide de bandelettes urinaires à différents moments de la journée.

Lors de la prise en charge initiale, on mesurera l'excrétion urinaire de cystine des 24 h afin de pouvoir adapter les conseils de dilution des urines [12]. L'idéal est d'avoir une concentration de cystine inférieure à 1 mmol/L [73]. Mais il faut noter que le débit d'urine, l'excrétion urinaire de cystine et la concentration urinaire de cystine varient pendant le nyctémère et que la concentration urinaire de cystine mesurée sur une diurèse de 6 h est plus élevée que dans les urines des 24 h [74].

9.2. Diminution des apports en méthionine

La diminution de la production de cystine peut être obtenue par la limitation de la consommation en protéines en particulier animales (0,8 à 1 g/kg/j) et par la suppression des aliments très riches en méthionine, celle-ci étant un précurseur de la cystine [75]. S'agissant d'un acide aminé essentiel, sa suppression complète n'est pas possible. Les besoins physiologiques en méthionine sont d'environ 1200 à 1400 mg/j [9,76]. L'effet d'un régime riche ou pauvre en protéine sur le débit de cystine urinaire a été peu étudié [9,75].

Les aliments très riches en méthionine sont la morue séchée (2300 mg/100 g), la viande de cheval (1300 mg/100 g), les escargots (1000 mg/100 g), les écrevisses (1000 mg/100 g), le parmesan et le gruyère (900 mg/100 g), l'emmental et le gouda (750 mg/100 g), les sardines et le thon à l'huile (700 mg/100 g). La viande, le poisson et les autres fromages contiennent environ 500 à 700 mg/100 g d'aliment [12,21,76].

9.3. Diminution des apports sodés

L'excrétion urinaire de cystine est associée à celle du sodium [77–83]. L'effet d'une restriction sodée sur le débit de cystinurie a été peu étudié et semble relativement modeste. La physiopathologie de l'effet du sodium sur le transport de la cystine n'est pas connue. En outre, aucune étude prospective n'a évalué le changement de l'activité lithiasique secondaire aux modifications du régime sodé. Il conviendra de conseiller aux patients un apport de 6 g/j de sel [12].

9.4. Alcalinisation

La solubilité de la cystine augmente lorsque le pH urinaire augmente et la probabilité estimée d'avoir une cristallurie de cystine positive diminue lorsque le pH urinaire augmente [41]. L'objectif est d'avoir un pH urinaire compris entre 7,5 et 8 [11,41]. La posologie des traitements alcalinisants sera adaptée en fonction du pH urinaire qui devra être surveillé à différents moments de la journée grâce à du papier pH (avec au moins des graduations de 0,5 UI pH) ou grâce à des bandelettes urinaires permettant de surveiller dans le même temps la densité urinaire. Les traitements alcalinisants devront être répartis sur l'ensemble du nyctémère (ne pas oublier une prise au coucher, et prendre par exemple de l'eau alcaline au moment d'un lever nocturne).

Les aliments peuvent être classés en fonction de l'indice « Potential Renal Acid Load » (PRAL) [12]. On privilégiera des aliments à indice PRAL négatif. La liste est disponible dans le protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) sur la cystinurie [12]. Il est important de déconseiller la consommation de produits acidifiants (sodas tels que le Coca Cola[®]).

En ce qui concerne les traitements alcalinisants, le citrate de potassium est à préférer au bicarbonate de sodium puisqu'il

permet d'alcaliniser les urines sans apport de sodium. Le citrate de potassium a été montré comme étant un agent alcalinisant au même titre que le bicarbonate de sodium [83]. L'inconvénient de l'alcalinisation par le bicarbonate de sodium est l'apport en sodium [83] qui majore le débit de cystinurie d'environ 20 % [81], mais le bénéfice de l'alcalinisation est considéré comme largement supérieur [9,76,81].

La tolérance digestive de l'alcalinisation peut être médiocre (inconfort digestif, épigastralgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, ulcérations buccales ou gastriques) [35,41,83]. La dilution du citrate de potassium en préparation officinale en poudre dans un grand volume d'eau contribue à améliorer sa tolérance digestive et donc l'observance au traitement. Le bicarbonate de sodium est mieux toléré que le citrate de potassium et le bicarbonate de potassium [41]. Afin d'améliorer leur tolérance digestive, il est possible d'associer plusieurs traitements alcalinisants.

Le risque de l'alcalinisation est de favoriser la précipitation du phosphate de calcium qui devra être surveillée (cristallurie, analyse systématique des calculs) [41]. La probabilité estimée d'avoir une cristallurie positive à phosphate de calcium augmente significativement avec le pH urinaire pour atteindre un plateau au-dessus d'un pH urinaire à 7 [41]. Cependant, la proportion de patients formant des calculs majoritairement de phosphate de calcium reste faible [41]. Il n'est pas recommandé de diminuer les cibles de pH urinaire en cas de présence de cristaux de phosphate de calcium, alors que les pH sont dans les objectifs. Dans ce cas, il sera proposé de majorer le volume de diurèse. En cas de calcul composé majoritairement de phosphate de calcium, il conviendra de demander au patient de mesurer son pH urinaire à différents moments de la journée afin de vérifier qu'ils ne soient pas au-dessus de l'objectif.

9.5. Prise en charge médicamenteuse

9.5.1. Dérivés sulfhydrylés

Lorsque les mesures diététiques et l'alcalinisation sont insuffisantes pour prévenir les récurrences lithiasiques, un traitement par dérivés sulfhydrylés doit être débuté après avoir vérifié l'observance des mesures diététiques et recherché d'éventuelles erreurs alimentaires (boissons ou aliments acidifiants par exemple). Les dérivés sulfhydrylés forment des disulfures mixtes cystéine-sulfhydrylés qui sont 50 fois plus solubles que la cystine, constituée de deux cystéines reliées par un pont disulfure (cystéine-SS-cystéine) [73].

9.5.1.1. Molécules et posologie. Les deux molécules utilisées sont la D-pénicillamine et l' α -mercaptoproponylglycine ou tiopronine. La tiopronine n'est actuellement disponible en France que dans les pharmacies hospitalières.

La démonstration de l'efficacité des sulfhydrylés sur la récurrence lithiasique n'a pas été faite par des essais randomisés. Seules des études non contrôlées ont été publiées depuis les années 1960 pour la D-pénicillamine et depuis les années 1980 pour la tiopronine [35,37,38,48,84–88]. L'apport relatif des sulfhydrylés par rapport à l'alcalinisation et aux mesures diététiques n'a pas été directement établi. Seules des études utilisant un petit nombre de sujets contrôles historiques ont révélé le bénéfice de ces traitements. La tiopronine et la D-pénicillamine n'ont jamais fait non plus l'objet d'études les comparant directement.

Six-cents mg de D-pénicillamine (soit deux comprimés) solubilisent environ 1 mmol (250 mg) de cystine, alors que 500 mg de tiopronine (soit deux comprimés) solubilisent 0,8 mmol (200 mg) de cystine. La posologie maximale est de six comprimés par jour pour la D-pénicillamine et de huit comprimés par jour pour la tiopronine. Ce traitement doit être débuté à posologie

progressivement croissante et réparti en deux ou trois prises par jour (la moitié de la dose étant prise au coucher) [12]. Une étude est nécessaire pour déterminer si une dose élevée de traitement a un bénéfice clinique [89].

9.5.1.2. Précautions et effets indésirables. Une contraception doit être proposée aux femmes en âge de procréer en raison d'un effet tératogène des sulfhydrylés.

Ces produits sont utilisés comme des chélateurs de cuivre ou de zinc et peuvent entraîner des carences. La D-pénicillamine induit une diminution de l'activité de la vitamine B6 qui pourrait nécessiter une supplémentation en pyridoxine [73].

Ces agents sulfhydrylés ont de nombreux effets indésirables qui devront être recherchés avec notamment des effets indésirables digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), hépatiques (élévation des transaminases, hépatites), néphrologiques (protéinurie, syndrome néphrotique ; glomérulonéphrite extra-membraneuse, néphropathie à lésions glomérulaires minimales et glomérulonéphrite rapidement progressive), hématologiques (thrombopénie, leucopénie/agranulocytose, pancytopénie, aplasie médullaire), pulmonaires (pneumopathie interstitielle, bronchiolite oblitérante), cutanéomuqueux (éruption cutanée, prurit, gingivite, stomatite, lésion aphte, pseudoxanthome élastique, pemphigus), généraux (fièvre, réaction allergique), du système nerveux (dysgueusie), et rarement dysimmunitaire (myasthénie, lupus induit, polymyosite, apparition de facteurs antinucléaires). Les effets indésirables ne semblent pas plus fréquents avec la D-pénicillamine qu'avec la tiopronine [35,41,86,87,90–92]. Dans une série française, 24,6 % des patients sous tiopronine et 29,5 % des patients sous D-pénicillamine ont eu au moins un effet indésirable lié à leur traitement [41] et 18,5 % des patients sous tiopronine et 25,9 % des patients sous D-pénicillamine ont eu au moins un arrêt de traitement lié à un effet indésirable [41].

Pour la surveillance des effets indésirables, il est conseillé de contrôler la numération-formule sanguine et les plaquettes, et de rechercher une protéinurie sur un échantillon urinaire avec la créatininurie de façon hebdomadaire (D-pénicillamine) ou tous les 15 jours (tiopronine) durant les premiers mois du traitement, puis bimensuelle pour la D-pénicillamine et mensuelle pour la tiopronine pendant la première année de traitement, puis de manière plus espacée. On discutera également la réalisation d'un bilan hépatique. La créatininémie doit être mesurée dans le cadre de la recherche de complications de la cystinurie et de la surveillance des effets indésirables.

9.5.2. Autres traitements

Le captopril est le seul inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à posséder un groupement thiol et a donc été proposé dans le traitement de la cystinurie [45,93]. Sa capacité de complexation paraît minime dans la mesure où la posologie maximale autorisée est de 150 mg/j. De ce fait, son utilisation n'est plus recommandée dans cette indication [12].

De nouvelles perspectives de traitement font l'objet de recherche préclinique (acide alpha lipoïque, l-cystine diamides) [94,95] ou clinique (forme retard de citrate et de bicarbonate de potassium, autre composé dithiolé, la buccillamine) (consulté le 16 janvier 2020. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=cystinuria&term=&cntry=&state=&city=&dist=>).

9.6. Situations particulières

Les particularités de la prise en charge médicale et urologique pédiatriques sont détaillées dans le PNDS [12].

En cas d'insuffisance rénale terminale, le traitement de la cystinurie est inutile puisque le débit de cystine urinaire est alors négligeable. En cas de transplantation aucune récurrence n'est à

craindre sur le greffon puisque la cystinurie est la conséquence de la tubulopathie affectant les reins propres du sujet.

En cas de rein unique fonctionnel, il est conseillé de remettre aux patients une carte le mentionnant [12].

9.7. Prise en charge globale et psychosociale

La cystinurie est reconnue au titre des maladies métaboliques héréditaires dans le cadre des affections de longue durée (ALD 30). L'Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG, www.airg-france.org) et l'association Lithiases urinaires network (LUNNE, www.lunne.fr) fournissent des informations aux patients sur la cystinurie. Des outils d'accompagnement et d'éducation thérapeutique ont été développés.

La chronicisation de la douleur et la répétition des actes urologiques peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Outre les aspects strictement médicaux, la mise en œuvre de programmes d'éducation thérapeutique du patient doit se faire avec l'inclusion d'ateliers axés sur les aspects psychosociaux, avec par exemple, des ateliers de « photoexpression » afin de libérer la parole, des ateliers de relaxation afin de mieux appréhender la douleur et sa chronicité, des ateliers sur les droits des patients avec des informations sur les démarches administratives spécifiques (affection de longue durée, projet d'accueil individualisé, reconnaissance de qualité de travailleur handicapé, emploi, assurances, etc.). L'impact de la maladie doit être évalué de manière très large sur la vie globale du patient. Au plus tôt les aspects psychosociaux seront abordés, au mieux le patient sera en mesure de devenir acteur de sa maladie et mettra en œuvre les mesures préventives afin de prévenir les récurrences.

Contribution des auteurs

C. Prot-Bertoye : rédaction du manuscrit ; M. Daudon : réalisation des figures, relecture et correction du manuscrit ; M. Courbebaisse, I. Tostivint, B. Knebelmann, O. Traxer, MP. Dousseaux, J. Defazio : relecture et correction du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

C. Prot-Bertoye et B. Knebelmann : financement d'un projet de recherche clinique de la part du laboratoire Biohealth, Italie, participation à une étude financée par le laboratoire Advicenne, France ; M. Daudon : consultant pour le laboratoire Advicenne, France, participation à une étude financée par le laboratoire Advicenne, France ; I. Tostivint : participation à projet de recherche clinique financé par le laboratoire Biohealth, Italie, participation à une étude financée par le laboratoire Advicenne, France, présidente de l'association LUNNE qui reçoit des financements des laboratoires Biohealth, Advicenne, Fresenius Kabi, Meditor, Bayer ; M. Courbebaisse : financement d'un projet de recherche clinique de la part du laboratoire Biohealth, Italie, participation à une étude financée par le laboratoire Advicenne, France, membre de l'advisory board d'Advicenne ; O. Traxer : consultant pour les sociétés Olympus, Coloplast, EMS, Boston Scientific et Rocamed.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Eggermann T, Zerres K, Nunes V, Font-Llitjos M, Bisceglia L, Chatzkyriakidou A, et al. Clinical utility gene card for: cystinuria. Eur J Hum Genet 2012;20(2).
- [2] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Lithiase cystinique: diagnostic et prise en charge thérapeutique. Prog Urol 2008;18(12):832–6.

- [3] Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. *Nephrol Ther* 2008;4(4):231–55.
- [4] Broer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008;88(1):249–86.
- [5] Pfeiffer R, Loffing J, Rossier G, Bauch C, Meier C, Eggermann T, et al. Luminal heterodimeric amino acid transporter defective in cystinuria. *Mol Biol Cell* 1999;10(12):4135–47.
- [6] Nagamori S, Wiriyasermkul P, Guarch ME, Okuyama H, Nakagomi S, Tadagaki K, et al. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(3):775–80.
- [7] Fernandez E, Carrascal M, Rousaud F, Abian J, Zorzano A, Palacin M, et al. rBAT⁽⁰⁺⁾AT heterodimer is the main apical reabsorption system for cystine in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(3):F540–8.
- [8] Olschok K, Vester U, Lahme S, Kurth I, Eggermann T. No evidence for point mutations in the novel renal cystine transporter AGT1/SLC7A13 contributing to the etiology of cystinuria. *BMC Nephrol* 2018;19(1):278.
- [9] Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13(9):945–50.
- [10] Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis* 2019;47(1):57–66.
- [11] Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K. EAU Guidelines on urolithiasis. Arnheim: European Association of Urology; 2018 [Consulté le 16 janvier 2020. Disponible sur : <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2018-large-text.pdf>].
- [12] Lemoine S, Heidet L, Abid N, Bekri S, Bertholet-Thomas A, Bertoye C, et al. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). La cystinurie. Saint-Denis-La Plaine: Haute Autorité de santé; 2019 [Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pndscystinurie.pdf>].
- [13] Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):19–24.
- [14] Chatzikiriakidou A, Louizou E, Dedousis GV, Bisceglia L, Michelakakis H, Georgiou I. An overview of SLC3A1 and SLC7A9 mutations in Greek cystinuria patients. *Mol Genet Metab* 2008;95(3):192–3.
- [15] Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005;42(1):58–68.
- [16] Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, Tabakert A, Edwards N, Hartley A, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1235–45.
- [17] Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(10):2547–53.
- [18] Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis* 2016;44(1):65–76.
- [19] Boutros M, Vicaneck C, Rozen R, Goodyer P. Transient neonatal cystinuria. *Kidney Int* 2005;67(2):443–8.
- [20] Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7(1):19.
- [21] Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(5):473–81.
- [22] Skopkova Z, Hrabincova E, Stastna S, Cezak L, Adam T. Molecular genetic analysis of SLC3A1 and SLC7A9 genes in Czech and Slovak cystinuric patients. *Ann Hum Genet* 2005;69(Pt 5):501–7.
- [23] Wong KA, Mein R, Wass M, Flintner F, Pardy C, Bultitude M, et al. The genetic diversity of cystinuria in a UK population of patients. *BJU Int* 2015;116(1):109–16.
- [24] Bisceglia L, Fischetti L, Bonis PD, Palumbo O, Augello B, Stanziale P, et al. Large rearrangements detected by MLPA, point mutations, and survey of the frequency of mutations within the SLC3A1 and SLC7A9 genes in a cohort of 172 cystinuric Italian patients. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):42–52.
- [25] Gaildrat P, Lebbah S, Tebani A, Sudrie-Arnaud B, Tostivint I, Bollee G, et al. Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. *Mol Genet Genomic Med* 2017;5(4):373–89.
- [26] Jaeken J, Martens K, Francois I, Eyskens F, Lecointre C, Derua R, et al. Deletion of PREPL, a gene encoding a putative serine oligopeptidase, in patients with hypotonia-cystinuria syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;78(1):38–51.
- [27] Martens K, Heulens I, Meulemans S, Zaffanello M, Tilstra D, Hes FJ, et al. Global distribution of the most prevalent deletions causing hypotonia-cystinuria syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15(10):1029–33.
- [28] Chabrol B, Martens K, Meulemans S, Cano A, Jaeken J, Matthijs G, et al. Deletion of C2orf34, PREPL and SLC3A1 causes atypical hypotonia-cystinuria syndrome. *J Med Genet* 2008;45(5):314–8.
- [29] Parvari R, Brodyansky I, Elpeleg O, Moses S, Landau D, Hershkovitz E. A recessive contiguous gene deletion of chromosome 2p16 associated with cystinuria and a mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):869–75.
- [30] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, et al. CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):842–51.
- [31] Thomas K, Wong K, Withington J, Bultitude M, Doherty A. Cystinuria – a urologist's perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11(5):270–7.
- [32] Seyedzadeh A, Momtaz HE, Moradi MR, Moradi A. Pediatric cystine calculi in west of Iran: a study of 22 cases. *Urol J* 2006;3(3):134–7 [Discussion 8].
- [33] Purohit RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology* 2003;62(3):421–4.
- [34] Shen L, Cong X, Zhang X, Wang N, Zhou P, Xu Y, et al. Clinical and genetic characterization of Chinese pediatric cystine stone patients. *J Pediatr Urol* 2017;13(6) [629.e1–629.e5].
- [35] Kirsch-Noir F, Thomas J, Fompeydie D, Debre B, Zerbib M, Arvis G. Lithiase cystinurique : enseignements de l'étude d'une série de 116 cas. *Prog Urol* 2000;10(6):1135–44.
- [36] Akakura K, Egoshi K, Ueda T, Nozumi K, Kotake T, Masai M, et al. The long-term outcome of cystinuria in Japan. *Urol Int* 1998;61(2):86–9.
- [37] Chow GK, Strem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156(5):1576–8.
- [38] Lindell A, Denneberg T, Hellgren E, Jepsen JO, Tiselius HG. Clinical course and cystine stone formation during tiopronin treatment. *Urol Res* 1995;23(2):111–7.
- [39] Daudon M, Conort P. Lithiase cystinurique : résultats de l'enquête nationale du CLAFU sur la cystinurie. *Semin Urol Nephrol* 2002;28:184–9.
- [40] Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int* 2006;97(6):1285–90.
- [41] Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Jais JP, Lillo-Le Louet A, et al. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. *BJU Int* 2019;124(5):849–61.
- [42] Lindell A, Denneberg T, Granerus G. Studies on renal function in patients with cystinuria. *Nephron* 1997;77(1):76–85.
- [43] Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):233–43.
- [44] Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Strem SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002;168(1):27–30.
- [45] Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163(5):1419–23.
- [46] Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Shao Y, Matlaga BR, Kim SC, et al. Renal crystal deposits and histopathology in patients with cystine stones. *Kidney Int* 2006;69(12):2227–35.
- [47] Worcester E, Parks JH, Josephson MA, Thisted RA, Coe FL. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003;64(6):2204–13.
- [48] Dahlberg PJ, van den B, Kurtz SB, Wilson DM, Smith LH. Clinical features and management of cystinuria. *Mayo Clin Proc* 1977;52(9):533–42.
- [49] Kum F, Wong K, Game D, Bultitude M, Thomas K. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis* 2019;47(4):357–63.
- [50] Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2006;176(2):600–3 [Discussion 3].
- [51] Benoist JF, Imbard A, Dreux S, Garel C, Haddad G, Hoeffet M, et al. Antenatal biochemical expression of cystinuria and relation to fetal hyperchogenic colon. *Clin Chem* 2007;53(1):149–50.
- [52] Rabier D, Chadefaux-Vekemans B, Oury JF, Aupetit J, Bardet J, Gasquet M, et al. Gestational age-related reference values for amniotic fluid amino acids: a useful tool for prenatal diagnosis of aminoacidopathies. *Prenat Diagn* 1996;16(7):623–8.
- [53] Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, Eurin D, Fontanges M, Muller F. Isolated hypercholechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(5):543–7.
- [54] Tostivint I, Royer N, Nicolas M, Bourillon A, Czerkiewicz I, Becker PH, et al. Spectrum of mutations in cystinuria patients presenting with prenatal hypercholechoic colon. *Clin Genet* 2017;92(6):632–8.
- [55] Daudon M. L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs dans le diagnostic étiologique d'une lithiase urinaire de l'enfant. *Arch Pediatr* 2000;7(8):855–65.
- [56] Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62(4):379–93.
- [57] Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morpho-constitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol* 2004;98(2):31–6.
- [58] Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31(3):207–11.
- [59] Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Phillips AD, Evans K, Heywood S, et al. The human gene mutation database (HGMD®). Cardiff: Institute of Medical Genetics, Cardiff University. [Consulté le 16 janvier 2020. Disponible sur : <http://www.hgmdcfacuk/ac/index.php>].
- [60] Martell HJ, Wong KA, Martin JF, Kassam Z, Thomas K, Wass MN. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine. *BMC Genomics* 2017;18(Suppl 5):550.
- [61] Di Perna M, Louizou E, Fischetti L, Dedousis GV, Stanziale P, Michelakakis H, et al. Twenty-four novel mutations identified in a cohort of 85 patients by direct sequencing of the SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria genes. *Genet Test* 2008;12(3):351–5.
- [62] Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol* 1989;141(4):819–21.

- [63] Reinstatler L, Stern K, Batter H, Scotland KB, Ardekani GS, Rivera M, et al. Conversion from cystine to noncystine stones: incidence and associated factors. *J Urol* 2018;200(6):1285–9.
- [64] Ng CS, Stroom SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999;13(9):647–51.
- [65] Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):169–73.
- [66] Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2031–8.
- [67] Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria-diagnosis and management. *EAU-EBU Update Series* 2006;4(5):175–83.
- [68] Bhatta KM, Prien Jr EL, Dretler SP. Cystine calculi – rough and smooth: a new clinical distinction. *J Urol* 1989;142(4):937–40.
- [69] Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2007;35(6):319–24.
- [70] Kim SC, Hatt EK, Lingeman JE, Nadler RB, McAteer JA, Williams Jr JC. Cystine: helical computerized tomography characterization of rough and smooth calculi in vitro. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1468–70 [Discussion 70–71].
- [71] Denstedt JD, Razvi HA, Sales JL, Eberwein PM. Preliminary experience with holmium: YAG laser lithotripsy. *J Endourol* 1995;9(3):255–8.
- [72] Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase calcique primitive. In: *Lithiase urinaire* Seconde éd., Paris: Lavoisier; 2012.
- [73] Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology* 2014;83(4):693–9.
- [74] Lindell A, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. Measurement of diurnal variations in urinary cystine saturation. *Urol Res* 1995;23(4):215–20.
- [75] Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984;22(6):273–8.
- [76] Jungers P, Joly D, Gagnadoux MF, Daudon M. Lithiase cystinique: physiopathologie et traitement médical. *Prog Urol* 2001;11(1):122–6.
- [77] Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int* 2006;69(6):1041–7.
- [78] Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986;315(18):1120–3.
- [79] Norman RW, Manette WA. Dietary restriction of sodium as a means of reducing urinary cystine. *J Urol* 1990;143(6):1193–5.
- [80] Peces R, Sanchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 1991;57(4):421–3.
- [81] Lindell A, Denneberg T, Edholm E, Jeppsson JO. The effect of sodium intake on cystinuria with and without tiopronin treatment. *Nephron* 1995;71(4):407–15.
- [82] Rodriguez LM, Santos F, Malaga S, Martinez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron* 1995;71(4):416–8.
- [83] Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001;29(5):295–302.
- [84] Stephens AD. Cystinuria and its treatment: 25 years experience at St. Bartholomew's Hospital. *J Inher Metab Dis* 1989;12(2):197–209.
- [85] Halperin EC, Thier SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. *Yale J Biol Med* 1981;54(6):439–46.
- [86] Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 1986;136(5):1003–8.
- [87] Giannakopoulos X, Kalfakakou V, Tsoumanis P, Karkabounas S, Giannakis D, Chambilomatis P, et al. Results of treatment of cystinuria and cystine lithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *Apropos of 40 patients. J Urol (Paris)* 1994;100(3):129–34.
- [88] Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol* 2007;22(11):1869–73.
- [89] Maleckal DA, Modersitzki F, Mara K, Enders FT, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of increasing doses of cystine-binding thiol drugs on cystine capacity in patients with cystinuria. *Urolithiasis* 2019;47(6):549–55.
- [90] Koide T, Kinoshita K, Takemoto M, Yachiku S, Sonoda T. Conservative treatment of cystine calculi: effect of oral alpha-mercaptopropionylglycine on cystine stone dissolution and on prevention of stone recurrence. *J Urol* 1982;128(3):513–6.
- [91] DeBerardinis RJ, Coughlin CR, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008;180(6):2620–3.
- [92] Combe C, Deforges-Lasseur C, Chehab Z, de Precigout V, Aparicio M. Lithiase cystinique et son traitement avec la D-penicillamine. Expérience d'un service de néphrologie sur une période de 23 ans. À propos de 26 patients. *Ann Urol (Paris)* 1993;27(2):79–83.
- [93] Cohen TD, Stroom SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995;154(1):164–6.
- [94] Hu L, Yang Y, Aloysius H, Albanyan H, Yang M, Liang JJ, et al. L-cystine diamides as L-cystine crystallization inhibitors for cystinuria. *J Med Chem* 2016;59(15):7292–8.
- [95] Zee T, Bose N, Zee J, Beck JN, Yang S, Parihar J, et al. Alpha-Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *Nat Med* 2017;23(3):288–90.

Pour en savoir plus

Des recommandations pour la prise en charge des patients cystinuriques ont été récemment publiées. Elles concernent en particulier le diagnostic, le traitement et le suivi. Le traitement médical de première intention est l'hyperhydratation alcaline associée aux mesures diététiques. Ces recommandations reprennent les cibles de densité urinaire (≤ 1005) et de pH urinaire (7.5 à 8). Les dérivés sulfhydrylés ne sont qu'un traitement de seconde intention. Ils peuvent être utilisés chez les patients ayant une récurrence de calcul malgré une hyperhydratation alcaline bien conduite.

[1] Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, Sayer JA, Bekri S, Bertholet-Thomas A, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int.* 2021;99(1):48–58. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.035>.