



La cystinurie et ses traitements : une approche physiopathologique

J.P. Haymann, M. Livrozet, Rode Julie, S. Doizi, O. Traxer, V. Frochot, E.
Letavernier, Dominique Bazin, M. Daudon

► To cite this version:

J.P. Haymann, M. Livrozet, Rode Julie, S. Doizi, O. Traxer, et al.. La cystinurie et ses traitements : une approche physiopathologique. Progrès en Urologie - FMC, 2021, 31 (1), pp.F1-F7. <10.1016/j.fpurol.2019.10.001>. <hal-03337543>

HAL Id: hal-03337543

<https://hal.science/hal-03337543v1>

Submitted on 10 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

La cystinurie et ses traitements : une approche physiopathologique

Cystinuria: a pathophysiological approach

JP Haymann^{1,2}, M Livrozet^{1,2}, J Rode¹, S Doizi^{2,3}, O Traxer^{2,3}, V Frochet^{2,3}, E Letavernier^{1,2}, D Bazin⁴, M Daudon^{1,2}.

1. Service d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), Hopital Tenon, Paris, France.
2. Sorbonne Universite, GRC n°20, Hopital Tenon, Paris, France.
3. Service d'Urologie, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), Hopital Tenon, Paris, France.
4. Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris Sud, 91405 Orsay, France.

Auteur correspondant : Jean-Philippe Haymann. jean-philippe.haymann@aphp.fr

Mots-clés: Cystinurie, cristaux, calcul, sursaturation, diététique.

Key words : cystinuria, crystal, renal stone, urine supersaturation, diet.

Abstract

Cystinuria is a dibasic amino acid transporter molecular defect preventing cystine reabsorption within renal proximal tubules. A 10 to 60 fold increase of urine cystine concentration compared to healthy subjects is responsible for pure cystine crystal onset within tubules and stones in the urinary tract leading to chronic renal failure in half cases. Plasma cystine concentration is usually reported in the normal range despite a decreased cystine intestinal absorption. This discrepancy is explained by a preserved intestinal absorption of cysteine and methionine, two sulphur amino acids which are partly metabolized into cystine. Monitoring and treatment is based on a pathophysiological approach aiming at decreasing both urine cystine excretion and concentration but also increasing urine cystine solubility (i.e. raising urine pH). Guidelines are thus based upon a methionine restricted diet, a water intake target of 3 liters/day and a urine pH target of 7.5. Sulfhydryl treatment (mainly tiopronin), frequently used in France in order to dissociate cystine disulfur bonds has a moderate effect on cystine stones solubilization and thus should be considered, to our view, only after diet and urine goal targets are reached.

Résumé

La cystinurie est une maladie monogénique induisant une perte de fonction d'un transporteur d'acides aminés dibasiques impliqué dans la réabsorption de cystine au niveau des tubules rénaux proximaux. L'excrétion urinaire de cystine chez ces patients est augmentée d'un rapport 10 à 60 par rapport au sujet sain, responsable d'une sursaturation avec précipitation de cristaux de cystine dans les reins et de calculs dans les cavités excrétrices. La physiopathologie de la cystinurie est particulière : la concentration plasmatique de cystine est souvent normale alors que l'absorption intestinale est diminuée. Ce paradoxe est expliqué par une absorption intestinale préservée de cystéine et de méthionine qui sont deux acides aminés soufrés métabolisés notamment en cystine. Le principe du traitement consiste à empêcher la formation de cristaux de cystine dans les reins afin de prévenir la survenue d'une maladie lithiasique mais aussi d'une authentique néphropathie cristalline responsable d'une insuffisance rénale chez plus de la moitié des patients. Le traitement médical des patients cystinuriques repose 1) sur une diminution de l'excrétion urinaire quotidienne de cystine qui est le reflet de l'absorption intestinale et donc des apports en méthionine ; 2) sur une augmentation du seuil de solubilité urinaire de la cystine afin de prévenir une précipitation cristalline intratubulaire et intracavitaire par une dilution et une alcalinisation des urines avec des valeurs cibles de 3 litres et un pH urinaire aux alentours de 7.5. Le traitement par sulfhydryle essentiellement la Tiopronine largement utilisé en France dont le but est de dissocier les ponts disulfures des molécules de cystine avec un effet modeste sur la dissolution des calculs de cystine constitués ne devrait en toute logique être utilisé en dernier recours une fois les mesures diététiques et la cible de pH urinaire obtenue.

A. Physiopathologie

1. Introduction

La cystinurie est une tubulopathie héréditaire secondaire à une inactivation d'un transporteur des acides aminés dibasiques (COLA : cystine, ornithine, lysine, arginine), localisé au niveau du tube contourné proximal responsable d'un risque très élevé de récurrence lithiasique avec dégradation de la fonction rénale chez 80 % des patients [1].

2. Absorption digestive au cours de la cystine

L'inactivation de ce transporteur des acides aminés dibasique COLA également au niveau de la muqueuse intestinale empêche l'absorption notamment de cystine provenant de l'alimentation mais n'empêche pas l'absorption intestinale de cystéine ou de méthionine qui sont deux acides aminés soufrés (et neutres), qui peuvent se métaboliser dans l'organisme en cystine. La diminution de l'absorption des autres acides aminés dibasiques (lysine, ornithine et arginine) ne semble pas avoir de répercussion sur l'organisme [2]. L'absorption digestive notamment de la méthionine est en effet particulièrement bonne du fait de nombreux transporteurs neutres et la perte d'absorption des molécules de cystine intactes provenant de l'alimentation, n'entraîne pas de diminution de cystine plasmatique notable. En effet, les molécules de cystéine s'assemblent par une liaison covalente (pont disulfure) de façon spontanée en dimères de cystine dans le plasma à pH 7.4 [3]. La méthionine utilisée pour la synthèse de l'adénosyl-méthionine, coenzyme donneur de méthyl des méthyl transférase libère de l'homocystéine qui peut à son tour se métaboliser en cystéine.

3. Concentration plasmatique de cystine et excrétion urinaire

Les concentrations plasmatiques de cystine normales rapportées dans la littérature ne sont pas significativement différentes chez le sujet normal et chez les patients cystinuriques ($8,2 \pm 0,31$ versus $0,69 \pm 2,3$ mg/l avec des variations parfois importantes de 5 à 111 $\mu\text{mol/l}$ [4, 5, 6]. Ce résultat peut paraître curieux du fait de la fuite tubulaire de cystine qui atteint la quasi-totalité de la charge filtrée de cystine (98 %). Une explication pourrait provenir de la diminution de la fonction rénale constatée chez un grand nombre de patients, i.e. de la diminution de la charge filtrée de cystine. En effet si nous considérons un patient avec une concentration plasmatique de cystine de 20 $\mu\text{mol/l}$ et une filtration glomérulaire de 180 litres/jour, la charge filtrée est de $180 (\text{l/j}) \times 20 (\mu\text{mol/l}) = 3600 \mu\text{mol/j}$ (Figure 1); avec un débit de filtration glomérulaire diminué de moitié, d'environ 60 ml/min, la concentration de cystine est supposée doublée pour une même quantité de cystine excrétée.

La cystinurie chez les patients cystinuriques est effectivement de cet ordre de grandeur, généralement comprise entre 1 et 7 mmoles [7,8]). Une concentration élevée, supérieure à 1000 $\mu\text{mol/l}$, correspondant au seuil de sursaturation de la cystine à pH 5-6, explique la précipitation de cristaux dans les tubules rénaux et la formation de calculs dans les cavités excrétrices responsables d'une maladie lithiasique souvent très active.

4. Cristaux urinaires de cystine

Chez le sujet sain, l'excrétion urinaire de cystine est de l'ordre de 50-100 $\mu\text{moles/j}$. L'excrétion fractionnelle de cystine est donc de l'ordre de 1 % (réabsorption tubulaire 99 %). Lors d'une diurèse faible de 500 ml ou de 1 litre par jour, la présence de cristaux de cystine est donc impossible puisque la concentration urinaire est environ 10 fois inférieure au seuil de sursaturation même à pH acide.

Chez le patient cystinurique, une diurèse faible est par contre quasi obligatoirement responsable d'une cristallurie, quel que soit le pH urinaire. A pH 5-6, la quantité de cystine excrétée étant généralement de l'ordre de 3 à 4 mmoles/jours, il faudrait en effet au minimum 3 à 4 litres de diurèse pour obtenir une concentration urinaire en cystine inférieure au seuil de sursaturation de 1 mmol/l. A pH 7.5-8, le seuil de sursaturation étant aux alentours de 2 mmol/l, 2 litres minimum de diurèse en théorie seraient suffisants pour être « cristal free ».

On voit au travers de ces illustrations numériques que le régime alimentaire souvent sous-estimé a une importance capitale : il est quasiment impossible d'éviter des récidives de calculs chez un sujet ayant un apport quotidien important d'acides aminés soufrés (cystéine, cystine et méthionine) responsable d'une cystinurie de l'ordre de 7 mmoles par jour : même à un pH optimal de 7.5- 8.0, la diurèse théorique quotidienne doit alors être de l'ordre de 4 litres... La présence de cristaux et leur agrégation pour former des calculs seront d'autant plus « efficace » que le nombre et la taille de ces éléments cristallins seront grands : le nombre le volume cristallin étant très dépendant de la sursaturation et du pH (i.e. 13000 $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ à pH 6.5 versus 700 $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ à pH 7.5 [8]

Cette propriété est utilisée en clinique pour la surveillance des patients en vue de prévenir les récidives : la cristallurie, examen microscopique réalisé sur un prélèvement d'urines du réveil homogénéisé et déposé en cellule de Malassez est en effet un outil précieux permettant d'évaluer le risque de récurrence lithiasique. Le volume cristallin de cystine (VCys) supérieur à 3 000 $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$, même occasionnel, représente en effet un facteur de risque majeur de récurrence lithiasique alors que les sujets qui ont en permanence un VCys au-dessous de ce seuil ne récidivent pas [8].

5. Calculs de cystine

La formule chimique de la molécule de cystine $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (Poids moléculaire 240 grammes) suggère la formation de cristallite de cystine pure ayant à la fois des liaisons covalentes S-S et des liaisons hydrogènes $\text{NH}_3^+ \cdots \text{O}(\text{C}=\text{O})$ qui permettent une organisation spatiale en un plateau hexagonal ayant une capacité d'élongation dans le sens de l'épaisseur [9] illustré en figure 2a en microscopie électronique à balayage. Cette structure symétrique et hexagonale des cristallites lui confère des propriétés de déformation élastique qui explique le peu d'efficacité de la lithotritie extracorporelle à disloquer ces calculs. L'analyse morphologique des calculs distingue le type Va, le plus fréquent, ayant une surface finement grenue liée à l'empilement des cristaux hexagonaux (figure 2a), du type Vb (dix fois moins fréquent que le précédent) dont la surface est macroscopiquement lisse avec un aspect poli [8] et qui correspond à une solubilisation partielle des cristallites (2b), avec parfois dépôt de protéines ou de phosphate de calcium (carapatite ou phosphate amorphe de calcium carbonaté (PACC)) contribuant à enrober la surface du calcul (figure 2c). Le type Vb est rencontré notamment chez certains patients ayant eu une alcalinisation optimale des urines mais avec une diurèse insuffisante (les cristaux ont alors la même forme hexagonale mais sont de plus petite taille) ou traités par les sulfhydryles, agent pharmacologique dissociant les molécules de cystine en formant un complexe cystéine – sulfhydryle 50 fois plus soluble (figure 2d).

B. Le diagnostic de cystinurie

Alors que la prévalence de la maladie lithiasique est de l'ordre de 10 % dans la population générale l'incidence de la cystinurie est très faible comprise entre 1:2500 à 1:100000 naissances selon les pays, mais les calculs sont très récidivants : ils représentent 1 % des calculs analysés (8 % chez les enfants) (1). La formation récidivante de calculs de cystine et les éventuelles complications de cette maladie lithiasique sont les seules expressions cliniques de cette tubulopathie monogénique.

L'analyse morphoconstitutionnelle du calcul permet facilement le diagnostic : la signature de l'analyse infrarouge affirme le diagnostic avec certitude. Le diagnostic est souvent affirmé par l'urologue au bloc opératoire lors de la fragmentation au laser au cours d'une urétéroscopie dégage l'odeur « d'œuf pourri » caractéristique du soufre libéré lors de la rupture des ponts disulfures. En l'absence de calcul analysé, le diagnostic peut aussi être évoqué chez un jeune de moins de 20 ans ayant un calcul d'une densité d'environ 700 UH au scanner, mais le phénotype clinique est très varié et certains patients ne font leur premier calcul qu'après la soixantaine.

La détection de cristaux au cours d'une étude de cristallurie est un moyen simple d'affirmer le diagnostic en l'absence de calcul disponible. Dans cette indication, la réalisation de la cristallurie en différé, pour des raisons de contraintes logistiques de nécessité (et non pas dans les 2 heures suivant la miction comme recommandé), ne devrait pas être refusée par le laboratoire spécialisé car la détection de cristaux de cystine ne peut s'observer chez le sujet sain (cf ci-dessus).

Le dosage des acides aminés urinaires mettant en évidence la présence en excès des quatre acides aminés dibasiques COLA (cystine, ornithine, lysine, arginine) est également un élément diagnostique pour des valeurs d'excrétion urinaire de cystine élevées compatibles avec une sursaturation des urines (cf supra).

Le diagnostic génétique reste enfin une autre alternative, car la cystinurie est le plus souvent transmise selon un mode autosomique récessif (d'où la recherche essentielle d'une consanguinité à l'interrogatoire) : le transporteur des acides aminés dibasiques COLA est inactif. Deux gènes SLC3A1 (chromosome 2) et SLC 7A9 (chromosome 19) codant respectivement pour une sous unité lourde rBAT et légère b^{0,+} AT de ce transporteur ont été identifiés. D'après la classification proposée actuellement le type A correspond à une ou des mutations inactivatrices bialléliques de SLC3A1 (sous unité rBAT), le type B à une ou des mutations inactivatrices bialléliques de SLC7A9 (sous unité b^{0,+} AT), enfin le type AB à une mutation inactivatrice d'un allèle de SLC3A1 et d'un allèle de SLC7A9. La mutation type AB serait moins sévère avec une cystinurie inférieure de 30 % au type A ou B. Il existe cependant certaines mutations hétérozygotes du gène SLC7A9 qui peuvent donner des calculs de cystine ce qui ne semble pas le cas pour les mutations hétérozygotes du gène SLC3A1. Le diagnostic génétique en dehors des formes homozygotes n'apporte donc pas une confirmation décisive dans tous les cas et l'analyse morpho constitutionnelle du calcul et/ou la cristallurie restent les méthodes diagnostiques de choix.

C. Prise en charge médicale

1. Diététique

Comme indiqué plus haut, la restriction en acides aminés soufrés est une des « pierres angulaires » du traitement... La restriction en méthionine est particulièrement importante car de nombreux transporteurs existent au niveau intestinal favorisant son absorption. Cette restriction, à moins d'une anorexie sévère, ne permet cependant pas d'induire une carence en méthionine qui est un acide aminé essentiel de notre organisme : l'objectif étant de limiter les apports à environ 1000 mg/jour. Le régime alimentaire recommandé serait donc proche d'un régime d'inspiration « végétalien » : avant tout sans œuf, avec peu de protéines animales et sans fromage à pâte dure. Le tableau 1 reprend la teneur en méthionine de certains aliments susceptible d'être consommés fréquemment. On voit que si les portions de pâtes à la carbonara ou d'île flottante nécessitent d'être mangés avec modération, les produits préparés à base de blancs d'œuf en poudre doivent être tout particulièrement identifiés et évités.

2. Apports hydriques et alcalinisation des urines

Le tableau 1 indique également pour 100 grammes d'aliments approximativement la quantité d'eau nécessaire à pH 6.0 et pH 7.5 pour éviter une sursaturation des urines. On constate que la consommation de deux œufs nécessite une prise d'eau conséquente (de 0.8 litre à 1.6 litres) et que la prise d'eau nécessaire pour éviter une sursaturation des urines après avoir mangé 100 grammes de gruyère est très dissuasive... L'intérêt d'un pH urinaire alcalin apparaît ici évident. La sursaturation en cystine est en effet de l'ordre de 1 mmol/l à pH 6, aux alentours de 2 mmoles/l à pH 7.5 et proche de 3 mmoles/l à pH > 8.0 : une valeur cible de pH urinaire compris entre 7.5 et 8.0 apparaît donc justifiée en théorie avec cependant le risque de voir apparaître des cristaux de phosphate de calcium dans les urines, le plus souvent du PACC, responsable d'un enrobage des calculs de cystine (calculs de type Vb, cf supra). L'alcalinisation des urines est d'autant plus facilement obtenue que le patient a une charge acide alimentaire quotidienne faible i.e. un régime pauvre en protéines animales et riche en légumes. En effet chez les patients suivant un régime végétarien, la prise en charge est plus facile car la charge acide est habituellement nulle voire négative : il existe « spontanément » une excrétion urinaire de bicarbonates et un pH alcalin. Au contraire, les patients ayant un régime riche en protéines peuvent excréter jusqu'à 60-100 mmoles de H⁺ par jour. Ces patients sont donc

particulièrement à risque de récurrence à la fois du fait des apports quotidiens importants de méthionine contenu dans les protéines animales et à cause d'un pH urinaire acide qui nécessitera le plus souvent des gélules de bicarbonate de Na et/ou de citrate de K pour atteindre les valeurs cibles de pH urinaire. En effet, l'apport de bicarbonates sous forme d'eau gazeuse apporte selon les marques de 600 à 4000mg de bicarbonate de Na par litre (tableau 2) soit entre 10 et 50 mmoles de bicarbonates. Il faudrait donc boire 10 litres/j de Salvetat pour tamponner une charge acide quotidienne de 100 mmoles de H⁺... L'apport de 6 à 9 grammes de bicarbonates de Na en gélules (1 gramme apporte environ 12 mmoles de bicarbonates) ou de citrate de potassium (1 gramme tamponne environ 10 mmoles de H⁺) est généralement suffisant, mais la survenue de diarrhées avec perte digestive de bases ou une charge acide importante de type non protéique comme certains sodas riches en acides phosphoriques peut nécessiter des ajustements thérapeutiques ou diététiques.

3. Traitements par sulfhydryles

Chez certains patients ayant une maladie lithiasique très active, malgré une observance diététique et thérapeutique optimale, le recours à un traitement par sulfhydryles (D-pénicillamine ou tiopronine) en complément des autres mesures (cf supra) peut être proposé. Il faut cependant noter que l'échec des mesures de prévention des récurrences est généralement lié à des erreurs diététiques non identifiées et/ou à un manque d'observance. Pour cette raison les indications de leur utilisation devraient rester exceptionnelle. La réalité est tout autre puisque dans l'étude observationnelle française récente de Prot-Bertoye et al. [1], les composés sulfhydryles sont prescrits chez environ 50 % des patients cystinuriques.

Ces composés sulfhydryles ont la propriété d'empêcher la dimérisation de la cystéine en cystine ou en solubilisant la cystine en cystéine-sulfhydryle (composé plus soluble) : ils empêchent la formation du pont disulfure entre les cystéines et donc la cristallisation et peuvent dans une certaine mesure solubiliser un calcul de cystine (cf figure 2D). L'efficacité est dose dépendante et l'utilisation limitée par les effets secondaires fréquemment rencontrés qui sont plus fréquents et plus graves pour la D-penicillamine que pour la tiopronine. Ces médicaments sont contre indiqués pendant la grossesse et nécessitent par ailleurs une surveillance médicale et biologique régulière qui est contraignante.

4. Surveillance et prévention

a. Prévention des récurrences lithiasiques

De notre point de vue, l'efficacité de la prise en charge devrait être appréciée par des cristalluries de contrôle tous les mois avec un espacement des contrôles en cas de négativité à tous les 3-6 mois si le patient reste « stone free » et une échographie rénale tous les 4-6 mois. Comme indiqué plus haut, la cristallurie permet d'évaluer avec une bonne précision l'activité lithiasique avec un objectif : si possible une absence de cristallurie et dans tous les cas obtenir un volume cristallin de cystine < 3000 μ³/mm³ (cf supra). La réactivité du laboratoire est indispensable : la lecture étant extemporanée (délai < 3 heures), le résultat doit être communiqué le plus rapidement afin de téléphoner au patient et lui faire les recommandations adaptées.

L'ajustement du pH urinaire entre 7 et 8, nécessite en début de prise en charge, une mesure régulière du pH idéalement par auto mesure au moyen de papier pH ou d'un pH-mètre, équipement de plus en plus facile à se procurer à un prix modique. Des mesures répétées de densité urinaire avec une valeur cible < 1010 peuvent aussi être proposées.

La réalisation d'une consultation avec réalisation d'un bilan urinaire sur recueil de 24 heures régulier tous les 4 à 6 mois en fonction de l'activité lithiasique est également souhaitable : il permet de quantifier les urines de 24 heures, de mesurer au laboratoire le pH urinaire et d'apprécier la ration en sel et en protéines de l'alimentation, éléments permettant de guider l'interrogatoire, d'identifier des erreurs diététiques et de conseiller le patient au mieux.

b. Prévention de la MRC

La présence d'un eDFG normal $>90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ est rapporté chez 22 à 30 % des cas, la présence d'une MRC est donc très fréquente, avec une MRC stade 2 dans la majorité des cas et une insuffisance rénale définie par un $\text{eDFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ chez 21 à 27 % des patients [1,10]. Les facteurs de risque rapportés dans la littérature dans cette population sont l'âge, une hypertension artérielle qui est présente chez près de 30 % des patients, la présence d'un rein unique ou d'une néphrectomie partielle ou totale. Curieusement les antécédents de pyélonéphrite ou d'infections urinaires récidivantes n'ont pas été rapportés (probablement car non colligés). Le problème des infections chroniques des voies excrétrices est bien sûr redouté comme dans toutes les maladies lithiasiques et contribue très probablement à une dégradation de la fonction rénale. Si la présence d'un calcul de plus de 10 mm est une indication de traitement chirurgical (le plus souvent par urétéroscopie souple ou néphrolithotomie percutanée pour les calculs les plus gros, la lithotripsie étant exceptionnellement efficace) la question d'un objectif « stone free » même pour de petits calculs reste une question ouverte au sein de la communauté urologique. Les répercussions métaboliques d'une insuffisance rénale chronique sont bien sûr à prendre en charge au même titre que n'importe quelle MEC.

D. Conclusion

Bien que l'incidence de la cystinurie soit très faible dans la population générale, les calculs de cystine sont très récidivants entraînant une morbidité importante : il existe un recours à la chirurgie fréquent et une atteinte rénale dans près de 80 % des cas. La précipitation de la cystine, acide aminé le moins soluble, est la seule manifestation de cette maladie monogénique. Le traitement de cette maladie repose avant tout sur des mesures diététiques visant à obtenir des urines non sursaturées en cystine. Une information du patient et de sa famille sur la physiopathologie de la cystinurie complétée par un interrogatoire détaillé et une enquête diététique minutieuse sont nécessaires pour une prise en charge optimale visant à une restriction des aliments riches en méthionine, une prise de boissons >3 litres/jour et un pH urinaire cible entre 7.5 et 8.0

Déclaration d'intérêt : Néant

Les points essentiels :

- L'information du patient concernant sa maladie est essentielle : la compréhension du mécanisme de formation des calculs devrait permettre une nette diminution des risques de récurrence.
- La connaissance des aliments riches en méthionine et des quantités d'eau nécessaires pour annuler le risque de sursaturation des urines sont un outil pédagogique à évaluer.
- L'analyse morpho-constitutionnelle des calculs est l'examen de choix pour le diagnostic d'une cystinurie.
- Le dépistage d'une cystinurie chez des apparentés repose principalement sur la présence de cristaux de cystine dans les urines.
- Le suivi d'un patient lithiasique cystinurique repose sur :
 - la réalisation régulière des urines de 24 heures dans le but d'obtenir (et de confirmer) une diurèse d'au moins 3 litres/jour
 - la réalisation répétée de cristalluries permettant de renforcer les mesures diététiques et/ou un traitement par citrate de potassium ou bicarbonates de sodium en vue d'obtenir un pH urinaire de l'ordre de 7.5.
- La présence d'une insuffisance rénale nécessite une prise en charge précoce et spécialisée.

Références

1. 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
2. Bröer S. Amino Acid Transport Across Mammalian Intestinal and Renal Epithelia. *Physiol Rev*. 2008;88(1):249-86.
3. Koesnandar, Nishio N, Yamamoto A, Nagai S. Enzymatic Reduction of Cystine into Cysteine by Cell-Free Extract of *Clostridium thermoaceticum*. *Journal of fermentation and bioengineering* 1991;72(1):11-4.
4. It-Koon Tan, Gajra B. Plasma and Urine Amino Acid Profiles in a Healthy Adult Population of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:468-75.
5. Brigham MP, Stein WH, Moore S. The concentration of cysteine and cystine in human blood plasma. *J Clin Invest*. 1960;39(11):1633-8.
6. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem*. 1997;43(12):2397-402.
7. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R: Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998, 54:56–61.
8. Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007;65(5):473-81
9. Rimer JD, An Z, Zhu Z, Lee MH, Goldfarb DS, Wesson JA, Ward MD. Crystal Growth Inhibitors for the Prevention of L-Cystine Kidney Stones through Molecular Design Science. 2010; 330(6002): 337–41.
10. Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, Tabaksert A, Edwards N, Hartley A, Woodward MN, Smithson SL, Tomson C, Welsh GI, Williams M, Thwaites DT, Sayer JA, Coward RJ. Clinical and Genetic Analysis of Patients with Cystinuria in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1235–45.

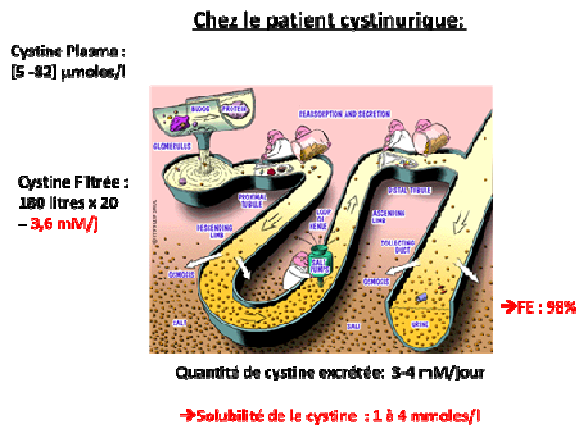
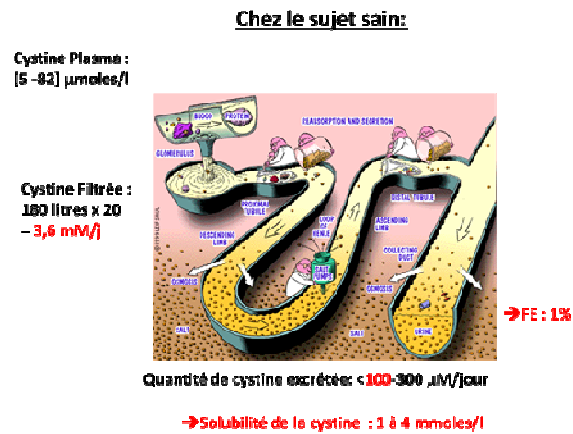


Figure 1 : Schéma illustrant la charge filtrée et le comportement tubulaire de cystine chez un sujet sain (a) et un patient cystinurique (b) ayant une fonction rénale normale (DFG 180 l/jour) et une concentration plasmatique de cystine de 20 $\mu\text{mol/l}$.

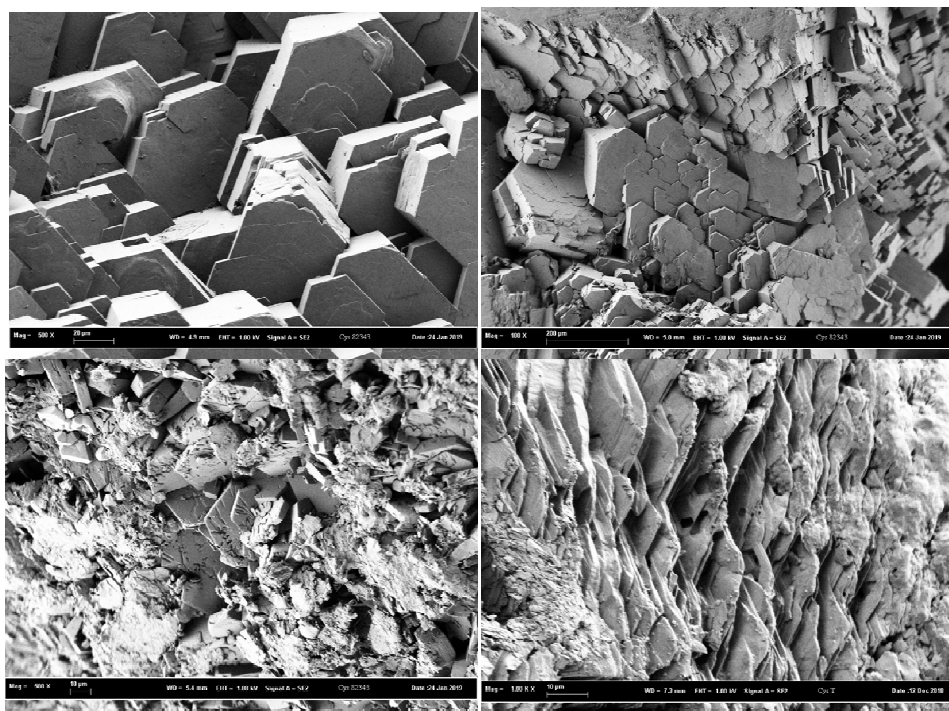


Figure 2 : Calculs de cystine Va (A) et Vb (B,C,D) analysés par microscopie électronique à balayage. A) calcul récent probablement constitué en quelques mois chez un sujet ne suivant pas de règles hygiéno diététiques. B) Calcul provenant d'un patient prenant une alcalinisation régulière. Les faces hexagonales sont moins épaisses. C) Calcul provenant d'un patient ayant une diurèse insuffisante et ayant un pH urinaire parfois trop alcalin (>8.0) responsable de dépôts de phosphates de calcium (ici probable PACC). D) Calcul provenant d'un patient traité au long cours par Tiopronine. On note des faces hexagonales minces parfois percées témoignant d'un processus de solubilisation.

Tableau 1 : Liste des aliments fréquemment consommés riches en méthionine. La teneur en méthionine est indiquée en mg pour 100 grammes ou selon indications. La quantité d'eau minimale (exprimée en litres) à consommer est indiquée en fonction de la cible de pH urinaire.

Aliments	Teneur en Méthionine (en mg/100 g d'aliments)	Apport en eau supplémentaire (litre/jour)	
		si pH urinaire 6-6,5	si pH urinaire 7,5-8,0
Blanc d'œuf en poudre	3000	12,5 l	6,2 l
Jaune d'œuf en poudre	860	3,6 l	1,8 l
Œuf	400 (soit 2 œufs)	1,6 l	0,8 l
Emmental	790	3,3 l	1,6 l
Gruyere	900	3,7 l	1,9 l
Chevre dur	800	3,3 l	1,6 l
Parmesan	930	3,9 l	2,0 l
Autres fromages	500-600	2,5 l	1,2 l
Thon à l'huile	680	2,8 l	1,4 l
Sardines à l'huile	740	3,1 l	1,5 l
Morue séchée	2300	9,5 l	4,8 l
Foie	600	2,5 l	1,2 l
Viande de cheval	1300	5,4 l	2,7 l
Viande de mouton	600-900	3,7 l	1,9 l
Poulet & Dinde	600-900	3,7 l	1,9 l
Autres poissons/viandes	500-600	2,5 l	1,2 l

Tableau 2 : Liste des principales eaux minérales gazeuses disponibles en France. La teneur en bicarbonate est exprimée en mg/litre ou en mmoles/litre.

	Teneur en Bicarbonates en mg/L	Teneur en Bicarbonates en mmoles/L
St Yorre	4368	52
Vichy Celestin	2989	36
Arvie	2195	26
Rozana	1837	22
Badoit	1300	15
Quézac	1000	12
Salvetat	820	10
Perrier	420	5
San Pelligrino	242	3