



Pr Isabelle Tostivint

## → LA CYSTINURIE

# Nouveautés en thérapeutique et en recherche

PR ISABELLE TOSTIVINT, CHU PITIÉ-SALPÉTRIÈRE - PARIS

**La cystinurie est une maladie génétique rare autosomique récessive exposant à la formation de calculs urinaires de cystine.**

Elle est liée à une mutation des gènes codant pour un transporteur tubulaire (COLA) qui laisse « fuir » la cystine dans les urines ainsi que la lysine, l'ornithine et l'arginine, acides aminés dibasiques non présents à l'état physiologique car ré absorbés après leur filtration par le rein. Seule la cystine cristallise car le pH urinaire physiologique est inférieur à 7,5, pH auquel elle est plus soluble. Cette maladie peut être diagnostiquée tôt dans la vie voire *in utero* quand le colon du fœtus est décrit comme « hyperéchogène ».

Le diagnostic est basé sur l'analyse des calculs composés de cystine, voire par la présence de cristaux de cystine de forme hexagonale dans les urines (photos 3 et 4) examinées lors de la cristallurie (photo 2).

### Nouveautés dans la prévention des récurrences : Compléments alimentaires et nouveaux médicaments alcalinisants

La survenue de ces calculs peut être prévenue par des mesures hygiéno-diététiques. Il s'agit d'obtenir :

- une diurèse c'est-à-dire un volume uriné par 24 heures au-delà de 2 litres 5 à 3 litres
- en visant une densité urinaire en-dessous 1010 le matin
- incluant un lever nocturne pour une miction avec prise de boissons en milieu de nuit pour interrompre le jeûne
- une alcalinisation des urines pour viser entre 7.5 et 8 en particulier le matin.
  - Le recours à une alimentation alcalinisante utilisant des aliments à indices PRAL négatifs est très intéressant.
  - Souvent il est nécessaire d'utiliser des alcalinisants de type citrate de potassium, qu'il s'agisse de préparation magistrale en poudre diluée dans de

l'eau ou de compléments nutritionnels sous forme de comprimés à libération prolongée, récemment introduits en France par le laboratoire italien Biohealth. Ce laboratoire finance un protocole de recherche mis en place par plusieurs centres parisiens qui teste l'hypothèse d'une réversibilité de l'agression inflammatoire du rein qui « pleure » des protéines inflammatoires (non dosées en routine) suite à l'agression cristalline après alcalinisation. Les résultats ne seront pas disponibles avant plusieurs mois mais cette recherche ouvre des portes puisque elle a recours à des techniques de recherche fondamentale protéomique urinaire. Ces compléments nutritionnels restent contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique en raison de leur richesse en potassium.

- Le laboratoire français Advicenne met en place un programme de recherche clinique européen utilisant un nouveau médicament alcalinisant qui sera évalué (phase 3) prochainement pour les personnes atteintes de cystinurie.
  - Il est important de ne pas dépasser 8 pour le pH car il existe un risque d'infection urinaire surajouté au risque de précipitation des cristaux de phosphate quand les urines sont trop alcalines.



Photo 2 : cristallurie

# RECHERCHE

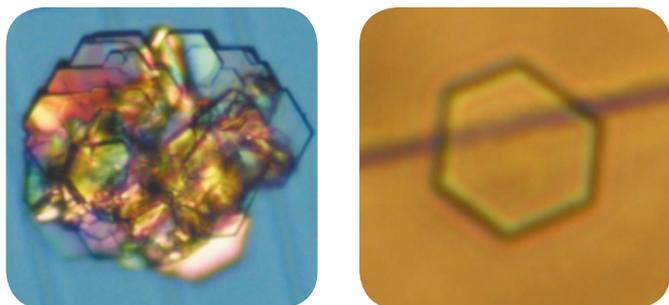


Photo 3 et 4 : cristaux de cystine en mâcles et isolé

Pour atteindre ces objectifs ciblés, certaines équipes ont mis en place des ateliers collectifs d'éducation thérapeutique, très utiles sur le plan motivationnel lorsqu'on interroge les patients. Sont utilisés des outils tels que le calendrier mictionnel, les nouveaux pH-mètres électroniques fiables au centième d'unité de pH, ce qui augmente la motivation puisqu'on peut vérifier l'amélioration rapidement.

Enfin, plusieurs publications insistent sur l'intérêt d'être pris en charge par ces centres de références pluridisciplinaires incluant la nutrition pour améliorer la qualité de vie.

## Nouvelles pistes thérapeutiques de recherche

La recherche s'intéresse à l'effet d'une molécule, un ester de cystine, qui agit comme un « leurre » qui empêche la croissance des cristaux de cystine : il s'agit d'études sur la souris. Il n'existe pas actuellement d'études chez l'homme. Cette voie semble intéressante même si les études de sécurité et de tolérance sont à faire.

L'acide alpha-lipoïc semble également être une molécule intéressante pour prévenir chez la souris la formation de cristaux de cystine en augmentant sa solubilité. Le groupe français d'étude de la cystinurie étudie le mécanisme moléculaire des effets inhibiteurs des mutations du transporteur tubulaire de la cystine, dans l'espoir de trouver un moyen de redresser ces effets. Il aide également l'ensemble des équipes françaises à identifier et à prendre en charge efficacement la totalité des patients atteints de cystinurie dans notre pays.

## Nouveautés en génétique : un nouveau gène mais pas de corrélation génotype-phénotype ! voire d'autres gènes de protéines modulant l'inflammation ?

Récemment en plus des 2 gènes connus codant pour des structures différentes du transporteur COLA,

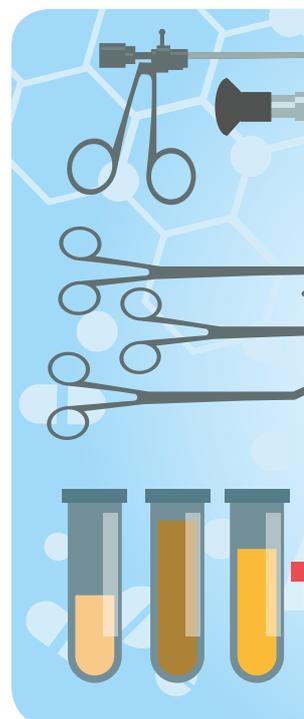
il a été découvert un 3<sup>e</sup> gène SLC7A13. On parle de maladie autosomique récessive car il est nécessaire que les 2 allèles transmis celui du père et celui de la mère soient modifiés pour que la maladie s'exprime. Ainsi dans une fratrie plusieurs personnes peuvent être touchées alors que la transmission d'un père ou d'une mère à son enfant reste très rare.

De nombreuses équipes font des analyses génétiques afin de mieux comprendre s'il existe une corrélation entre la sévérité des symptômes et les mutations observées des gènes : aucune étude « phénotype-génotype » n'a permis de faire des corrélations entre les gènes et les symptômes de la cystinurie en dehors d'une étude très récente montrant que le gène le plus souvent muté dans les cas de colon hyperéchogène était le gène SLC3A1.

De nombreuses études sont en cours pour mieux comprendre la génétique. 160 différentes mutations sur le gène SLC3A1 et 116 sur le gène SLC7A9, la notion de SLC7A13 est si récente que nous n'avons pas encore le nombre de mutations décrites. Un article de 2015 indique qu'il existe probablement des mutations en dehors des gènes codant pour les transporteurs COLA, abordant de possibles mutations des gènes intervenant dans la régulation de l'inflammation. L'hypothèse serait que le stress oxydatif, l'inflammation, les capacités de guérison et de réparation ainsi que les protéines intervenant dans le mécanisme de la fibrose soient activées chez les nourrissons atteints de cystinurie avec des possibles mutations aux différentes étapes : cette hypothèse laisse envisager de nouvelles cibles thérapeutiques méritant des investigations complémentaires.

## Traitements urologiques : de moins en moins invasifs et de moins en moins irradiants en per-opératoire et en post-opératoire

Le traitement de ces calculs volontiers très récidivants en l'absence de mesures de prévention est spécifique : on aura recours selon les équipes entraînées aux urétérorénoscopies souples en cas de calculs inférieur



à 2 cm, ou à des opérations appelées « mini percutanées » en « perforant » le rein par un trocart et en laissant de la colle pour colmater la brèche en cas de calcul plus volumineux. Il est nécessaire de recourir à des équipes expérimentées car le moindre fragment est amené à croître : il faut être au maximum l'état « sans fragment » ou « Stone free ». De plus en plus, les équipes opèrent sans irradiation afin de minimiser les rayons. De même l'imagerie de post-opératoire est de moins en moins irradiante avec la notion de Scanner appelée Basse dose (faible irradiation).

### Une nouveauté : études sur la qualité de vie des personnes souffrant de cystinurie !

Récemment, une étude australienne sur la qualité de vie a montré qu'elle était très entravée chez les personnes souffrant de cystinurie par rapport à celles qui souffrent de calcul d'une autre nature. Les auteurs pensent qu'il est nécessaire d'utiliser un questionnaire « spécifique cystinurie » et donc d'adresser dans des centres de référence les personnes atteintes.

Il est nécessaire de prendre en charge ses aspects de retentissement sur la qualité de vie comme les troubles du sommeil, les arrêts de travail, le syndrome anxio-dépressif réactionnel afin de ne pas entrer dans un cercle vicieux.

Cette étude aboutit à des conseils et à des recommandations comme :

- le recours à un seul urologue bien formé à la prise en charge de cette pathologie récidivante
- une approche multidisciplinaire incluant la néphrologie, la diététique et l'endocrinologie,
- le monitoring régulier de la concordance des thérapies médicamenteuses avec l'objectif de diminuer les drogues,
- encouragements de l'importance du traitement conservateur comme objectif,
- préférer les techniques mini-invasives pour diminuer le nombre d'interventions,
- sélectionner les techniques d'imagerie les plus objectives en diminuant l'exposition irradiation,
- utilisation judicieuse de techniques plus invasives telles que la néphrolithotomie percutanée seulement si besoin.

### Une autre nouveauté en 2017 : l'arrêt de la production de la tiopronine

Le recours à la tiopronine (ACADIONE) a été rendu impossible depuis la cessation brutale de la production par le laboratoire Sanofi qui le 17 juillet 2017 a informé les patients qu'il avait interrompu la commercialisation depuis le 1<sup>er</sup> juin 2017.

Même si la communication du laboratoire SANOFI parle de recours au trolovol (D-pénicillamine), il est absolument nécessaire d'utiliser avec précaution cette molécule compte tenu de ses effets secondaires potentiellement graves.

En pratique, dans les équipes expertes, le recours aux chélateurs de cystine est assez rare.

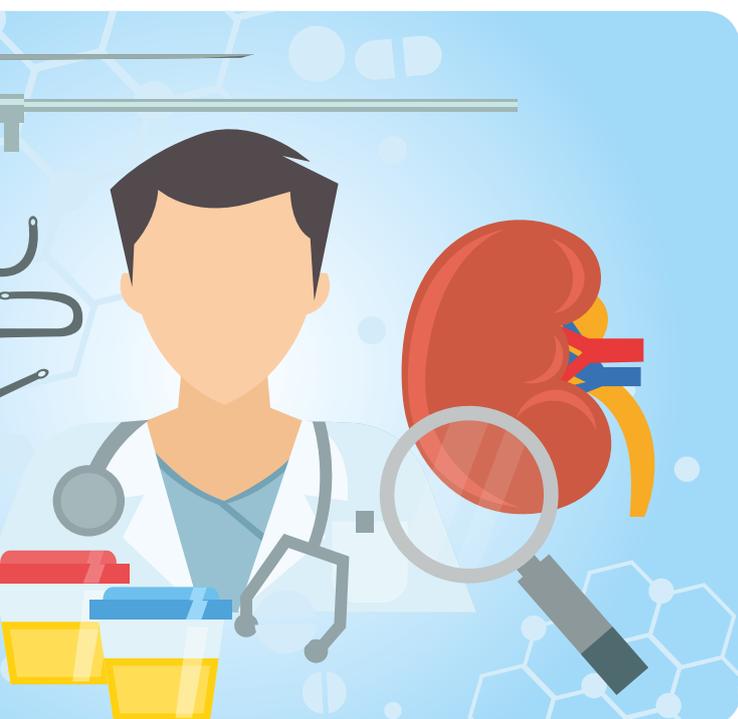
### La cystinurie : un risque particulier de développement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale chronique ?

Il a été montré l'importance de minimiser les récurrences pour également conserver une fonction rénale le plus longtemps normale.

En effet les personnes atteintes de cystinurie ont un risque de développer une insuffisance rénale selon une étude rétrospective sur la cohorte française publiée en 2016.

Cette étude montre que l'insuffisance rénale augmente avec l'âge et avec la durée du retard diagnostique.

Elle montre également le peu d'efficacité par rapport à leurs effets secondaires des dérivés thiol dans le contrôle des récurrences lithiasiques.





## Femme jeune et cystinurie : des spécificités à connaître ?

Il existe des spécificités de prise en charge de femmes jeunes atteintes de cystinurie. En effet il s'agit d'encadrer et d'accompagner un projet de grossesse puisque la grossesse en cas de calculs en place peut être compliquée avec nécessité de pose de sonde double J itérative en raison du risque de calcification de celle-ci avec naissance souvent d'un bébé prématuré dans un contexte de pyélonéphrite.

Alors qu'en l'absence de calcul à la conception, la grossesse peut se passer tout à fait correctement sous couvert d'une dilution alcaline des urines.

Effectivement les médicaments sont interdits pendant cette période. L'utilisation de gélules de bicarbonate de sodium peut être autorisée.

La grossesse constitue un risque d'augmentation de calcul théorique puisque au premier trimestre les nausées et les dégoûts alimentaires peuvent survenir. Les vomissements peuvent diminuer l'hydratation et le dernier trimestre peut être vécu de manière difficile avec compression sur l'estomac par l'utérus et le fœtus rendant l'hydratation plus compliquée.

### En conclusion

Même s'il s'agit d'une maladie rare, les données progressent concernant la cystinurie tant sur le plan fondamental que thérapeutique qu'il s'agisse de prévention avec renfort de l'équilibre hygiéno-diététiques avec compléments nutritionnels, avec approche interdisciplinaire incluant la dimension psychologique et motivationnelle, le tout afin de diminuer le retentissement sur la qualité de vie chez ces patients souvent très jeunes et également de diminuer sur le l'effet de l'agression par les cristaux et les calculs sur le rein afin de préserver la fonction rénale sur le long terme. Les pistes sont de plus en plus développées pour accompagner les contraintes, prévenir les agressions cristallines, diminuer les agressions de l'irradiation et des opérations délabrantes, le tout pour améliorer le pronostic global et la qualité de vie de ces personnes souvent jeunes. Au total de nombreux progrès sont à venir. ■

### Références :

chaîne cystinurie youtube. Site cystinurie.com

