

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

La Cystinurie

Centre de référence des maladies rénales rares

MARHEA

Néphrogones

SORARE

Filière ORKiD

NOVEMBRE 2019

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/suspicion du diagnostic	10
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	11
3.4.1 Etude de la cristallurie	11
3.4.2 Analyse d'un calcul	12
3.4.3 Dosage de la cystine urinaire	12
3.4.4 Place de l'analyse génétique	13
3.4.4.1 Gènes impliqués	13
3.4.4.2 Hétérogénéité génétique	14
3.4.4.3 Patients hétérozygotes	14
3.4.4.4 Risque de transmission et conseil génétique	14
3.4.4.5 Diagnostic anténatal (colon hyperéchogène)	16
3.4.4.6 Syndrome hypotonie-cystinurie	16
3.4.5 Diagnostics complémentaires	16
3.5 Annonce du diagnostic	17
4 Prise en charge thérapeutique	18
4.1 Objectifs	18
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Prise en charge du calcul	18
4.3.1 Prise en charge chez l'adulte	18
4.3.2 Particularités pédiatriques	20
4.4 Prise en charge médicale au long cours	21
4.4.1 L'hyperdiurèse	22
4.4.2 La diététique	23
4.4.3 L'alcalinisation	23
4.4.4 Prise en charge médicamenteuse	25
4.4.5 Situations particulières	26
4.4.6 Education thérapeutique du patient (ETP)	27
4.4.7 Particularités pédiatriques	28
4.4.7.1 Le traitement préventif	28

PNDS Cystinurie

4.4.7.2	Le traitement médicamenteux	28
4.4.7.3	Cas particulier en cas de diagnostic anténatal	29
4.4.8	Recours aux associations de patients	29
5	Suivi	30
5.1	Objectifs	30
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	30
5.3	Rythme et contenu des consultations	30
5.3.1	Suivi des calculs	30
5.3.2	Suivi biologique	31
5.3.3	Suivi clinique	32
	Annexe 1. Liste des participants	34
	Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	36
	Annexe 3. Protocole de prélèvement de la cristallurie et liste des laboratoires pour l'analyse	37
	Annexe 4. Photos de calculs et cristaux de cystine	42
	Annexe 5. Normes de la concentration de cystine urinaire chez l'enfant en fonction de l'âge	43
	Annexe 6. Teneur en méthionine de quelques aliments	43
	Annexe 7. L'indice PRAL : potentiel acidifiant/alcalinisant des aliments	44
	Annexe 8. Solubilité de la cystine en fonction du pH	46
	Annexe 9. Feuille d'auto surveillance des urines	47
	Annexe 10. Les différentes formes de citrate de potassium	48
	Annexe 11. Tableau récapitulatif des recommandations diététiques	49
	Annexe 12. Calcul de la consommation de sel et de protéines sur les urines de 24h	50

Liste des abréviations

AIRG	Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASP	Abdomen Sans Préparation
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CC	Centre de Compétences
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
HAS	Haute Autorité de Santé
HGMD	Human Gene Mutation Database
HTA	Hypertension Artérielle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
LEC	Lithotritie Extracorporelle
MRC	Maladie Rénale Chronique
NFP	Numération Formule Plaquettes
NLPC	Néphrolithotomie Percutanée
ORKiD	Filière de santé des maladies rénales rares
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRAL	Potential Renal Acid Load
<i>PREPL</i>	Prolyl Endopeptidase Like
SA	Semaines d'Aménorrhée
<i>SLC3A1</i>	<i>Solute Carrier Family 3 member 1</i>
<i>SLC7A9</i>	<i>Solute Carrier Family 7 member 9</i>
URSS	Urétérorénoscopie Souple
VCys	Volume cristallin correspondant aux cristaux de Cystine présents dans 1 mm ³ d'urine

Synthèse à destination du médecin traitant

La cystinurie est une maladie héréditaire rare dont la prévalence est estimée à 1 personne sur 7000 (avec des variations géographiques importantes).

La cystinurie est liée à un défaut de réabsorption par le tube proximal rénal de la cystine et des acides aminés dibasiques (lysine, arginine, ornithine). La cystine étant très peu soluble dans les urines, cette excrétion massive aboutit à la formation de cristaux qui s'accumulent progressivement pour former des calculs, souvent de grandes tailles, avec de fréquentes récurrences. La cystinurie est la lithiase d'origine génétique la plus fréquente : < 1 % des lithiases de l'adultes et 3 à 4 % des lithiases de l'enfant.

L'âge médian de découverte se situe autour de 15-20 ans mais peut varier de la période anténatale à plus de 60 ans.

Bien que dans la majorité des cas le diagnostic de cystinurie se fasse après un épisode de colique néphrétique, un diagnostic anténatal est de plus en plus souvent posé devant la découverte d'un colon hyperéchogène sur l'échographie fœtale du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

► Le diagnostic de cystinurie peut être fait par :

- L'identification de cystine dans des calculs analysés par spectrophotométrie infrarouge ou par diffraction des rayons X ;
- L'identification de cristaux de cystine dans les urines à l'aide d'un microscope (cristallurie) ;
- Le dosage de la cystinurie (dans les urines de 24h ou rapport cystinurie/créat pour les enfants) au moyen d'une technique de chromatographie liquide d'échange d'ions ou par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Le génotypage, permettant l'identification de variants pathogènes dans les gènes codant pour les 2 sous-unités du transporteur membranaire des acides aminés dibasiques, pourra être discuté par le néphrologue.

► **Complications de la maladie**

La cystinurie expose au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) et le développement d'une hypertension artérielle (HTA). Dans la cohorte française publiée en 2015, 1.1 % de patients avaient une IRC nécessitant une épuration extra rénale.

► **Le traitement**

Le traitement doit être poursuivi à vie, afin de prévenir les récurrences de lithiases et l'apparition d'une maladie rénale chronique (MRC). Il consiste en :

- Une hyperdiurèse (> 3 L/jour chez l'adulte et 2 à 3L/m²/j pour l'enfant) pour diminuer la concentration de cystine urinaire, la densité urinaire cible est à 1005.
- Une alcalinisation des urines pour augmenter la solubilité de la cystine ; un carnet permettant de suivre le pH urinaire à différents moments de la journée est souhaitable afin d'adapter le traitement alcalinisant et d'obtenir un pH urinaire optimal sur tout le nyctémère (une surveillance attentive sera notamment portée au pH du réveil), ciblé de 7.5 à 8.
- Une diminution des apports en méthionine pour diminuer la production de cystine.
- Une diminution des apports sodés pour diminuer le débit urinaire de cystine.
- L'utilisation de médicaments dérivés sulfhydrylés uniquement en seconde intention.

► **Le traitement concomitant**

Dans le cadre des crises de coliques néphrétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les antalgiques les plus souvent utilisés. Cependant il faudra rester vigilant à leur utilisation en cas de dégradation de la fonction rénale.

► **Le suivi de la maladie**

Il doit comporter une surveillance des récurrences de calcul ainsi que de la bonne conduite du traitement. Au diagnostic, le suivi doit être réalisé tous les 3 mois, puis tous les 6 mois quand la maladie est stable. Une surveillance de la pression artérielle, de la fonction rénale, des urines de 24h (volume, natriurèse, créatininurie, urée) et si possible de la cristallurie sur les urines du matin doit être réalisée lors de la consultation.

Une échographie rénale doit être réalisée régulièrement à la recherche d'une récurrence lithiasique.

PNDS Cystinurie

Si un dérivé sulhydrlé est introduit, une surveillance étroite des effets secondaires (en particulier la neutropénie et la protéinurie) doit être prescrite : NFS-Plaquettes, protéinurie, bilan hépatique.

Les coordonnées des centres de références, de compétences, de la filière ORKiD et des associations de patients se trouvent dans l'Annexe 2.

Texte du PNDS

1 Introduction

La cystinurie est une maladie héréditaire rare dont la prévalence est estimée à 1 personne sur 7000 (avec des variations géographiques importantes). Le diagnostic moléculaire de la cystinurie peut être établi par l'analyse de deux gènes, *SLC3A1* (Solute Carrier Family 3 Member 1) et *SLC7A9* (Solute Carrier Family 7 Member 9).

La cystinurie est liée à un défaut de réabsorption par le tube proximal rénal et par le tube digestif des acides aminés dibasiques (lysine, arginine, ornithine) et de la cystine par dysfonctionnement du transporteur de ces acides aminés. Il peut y avoir une anomalie d'une des 2 sous-unités du transporteur :

- soit une anomalie de la sous-unité régulatrice de ce transporteur (rBAT codé par *SLC3A1* : cystinurie de type A)
- soit une anomalie du transporteur en lui-même (b^{0,+}AT codé par *SLC7A9* : cystinurie de type B).

Contrairement à celle des autres acides aminés dibasiques, seule l'excrétion urinaire élevée de cystine a des conséquences pathologiques. En effet, la solubilité de la cystine est dépassée au pH habituel des urines (environ 250 mg/L, soit 1 mmol/L pour un pH < 7) pour une excrétion de l'ordre de 600 à 1400 mg/jour (2 à 6 mmol/j) chez les patients atteints de cystinurie. Cette solubilité s'élève au-dessus de 500 mg/L (2 mmol/j) quand le pH urinaire est à 7,5 d'où la nécessité d'avoir une diurèse élevée et d'alcaliniser les urines. Cette excrétion massive de cystine peu soluble aboutit à la formation de calculs récidivants.

La cystinurie est la maladie lithiasique d'origine génétique la plus fréquente, responsable de moins de 1 % des lithiases de l'adulte et 3 à 4 % des lithiases de l'enfant. L'âge médian de diagnostic se situe autour de 15-20 ans mais peut varier de la période anténatale à plus de 60 ans.

La cystinurie nécessite une prise en charge multidisciplinaire avec un suivi néphrologique, urologique, diététique et biochimique.

Le traitement médical est basé sur l'hyperhydratation et l'alcalinisation, voire le recours à un traitement plus spécifique par sulfhydrylé. La surveillance doit être clinique, biologique et échographique. L'ensemble de la prise en charge et du suivi est détaillé dans la suite de ce PNDS.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de cystinurie. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de cystinurie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de cystinurie le plus précocement possible.
- Annoncer le diagnostic et informer le patient (et les parents le cas échéant) de l'histoire naturelle de la maladie, de sa prise en charge et de son mode de transmission autosomique récessif.
- Evaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socio-professionnel au cours du suivi.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Faire un dépistage intrafamilial

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est généralement évoqué par le pédiatre, le médecin généraliste, l'urologue ou le néphrologue, ou l'échographiste du centre de diagnostic prénatal.

Le néphropédiatre ou le médecin de l'adulte doit organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient en faisant intervenir les autres professionnels des secteurs sanitaires ou médico-sociaux selon les besoins du patient (diététicien, psychologue, médecin scolaire, infirmière scolaire).

Pour les patients diagnostiqués en pédiatrie, il faudra mettre en place un processus de transition afin de préparer le transfert vers une équipe multidisciplinaire de médecins pour adultes. Cette dernière doit être formée à cette maladie rare et coordonnée par un médecin référent (néphrologue le plus souvent).

3.3 Circonstances de découverte/suspicion du diagnostic

Le diagnostic de cystinurie est le plus souvent évoqué devant une colique néphrétique, la découverte fortuite d'un calcul urinaire (échographie, scanner ou plus rarement ASP), ou devant une hématurie, une infection urinaire ou lors d'un dépistage familial.

Dans de rares cas, le diagnostic peut être évoqué en anténatal par la mise en évidence échographique d'un cœlon hyperéchogène du fœtus

avant la 36^{ème} semaine de grossesse. L'évolution post-natale de ces cas est pour l'instant peu décrite. La suspicion du diagnostic ne nécessite aucun examen anténatal complémentaire. Toutefois une consultation d'information avec un néphrologue pédiatre pourra être réalisée dans le cadre d'un CPDPN. Une fois l'enfant né, il sera adressé à un néphropédiatre afin de confirmer le diagnostic et de mettre en place une prise en charge adaptée.

L'âge de découverte peut varier de la période anténatale à plus de 60 ans, l'âge médian se situe autour de 15-20 ans ; 60% des diagnostics sont posés avant 40 ans.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

La confirmation du diagnostic de cystinurie repose sur l'un des trois premiers examens suivants :

1. L'identification de cristaux de cystine dans les urines à l'aide d'un microscope (cristallurie). (la liste des laboratoires effectuant cette analyse se trouve dans l'Annexe 3) ;
2. L'identification de cystine dans des calculs analysés par spectrophotométrie infrarouge ou par diffraction des rayons X ;
3. Le dosage de la cystine dans les urines de 24h ou sur échantillon pour les enfants en bas âge (rapport cystinurie/creat), au moyen d'une technique de chromatographie liquide d'échange d'ions ou par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
4. Le recours à l'analyse moléculaire n'est pas nécessaire pour la confirmation diagnostique ; l'intérêt de l'identification des variants pathogènes dans les gènes codant pour les 2 sous-unités du transporteur membranaire des acides aminés dibasiques est discuté plus loin.

3.4.1 Etude de la cristallurie

La présence de cristaux de cystine (Annexe 4) dans les urines atteste d'une concentration anormalement élevée de cystine qui ne s'observe que chez les patients cystinuriques. La cristallurie de cystine peut être mise en évidence par l'examen des urines à l'aide d'un microscope optique. Il s'agit d'un examen simple qui peut être réalisé sur urines du réveil ou urines fraîches, de préférence à jeun. L'analyse de la cristallurie doit être envoyée dans un laboratoire

spécialisé qui propose l'analyse qualitative **et** quantitative de la cristallurie, disponible dans peu de centres.

Chez des patients cystinuriques méconnus, donc non traités, la fréquence de la cristallurie de cystine est voisine de 83%. Elle est même proche de 88% dans les premières urines du réveil, qui sont souvent les plus concentrées, ce qui permet donc de dépister la cystinurie dans l'immense majorité des cas. On peut augmenter encore la sensibilité de cet examen par conservation des urines au froid (+4°C) pendant 48 heures. Les cristaux de cystine sont alors observés dans plus de 95% des prélèvements.

Cet examen non invasif et facilement reproductible n'est cependant pas disponible dans tous les laboratoires de biologie. Il nécessite une formation spécifique des techniciens de laboratoire ou des biologistes.

3.4.2 Analyse d'un calcul

Tout premier calcul émis par un patient quel que soit son âge et recueilli après expulsion spontanée ou traitement urologique devrait être analysé. Il existe plusieurs techniques d'analyse : la spectrophotométrie infrarouge ou la spectroscopie Raman ou la diffraction des rayons X. En France, l'analyse par spectrophotométrie infrarouge est devenue la technique de référence.

Elle est pratiquée par une trentaine de laboratoires qui collectent les calculs de toutes les régions de France (B100, soit 27 euros). Le spectre infrarouge de la cystine est spécifique et ne peut être confondu avec aucun autre. L'intérêt de cette analyse, outre d'apporter la preuve de la nature cystinique du calcul, est de détecter d'éventuelles autres anomalies métaboliques cristallogènes par la présence d'autres composants que la cystine dans le calcul, par exemple de l'oxalate de calcium, du phosphate de calcium, de l'acide urique ou de la struvite, autant de marqueurs de pathologies associées qu'il conviendra d'explorer et de prendre en charge par ailleurs.

Les calculs de cystine sont cependant purs ou très majoritaires en cystine dans plus de 85% des cas (photos en Annexe 4).

3.4.3 Dosage de la cystine urinaire

Idéalement, l'examen est réalisé sur une collection de la totalité des urines émises pendant une période de 24 heures, ce qui permet d'apprécier l'excrétion journalière de cystine, information importante pour optimiser la prise en charge thérapeutique ultérieure. Les

difficultés posées par le recueil correct des urines de 24h conduisent, notamment chez les enfants, à exprimer l'excrétion urinaire de la cystine par le rapport molaire cystine/créatinine.

Chez un sujet sain adulte, l'excrétion urinaire de cystine est faible, en pratique inférieure à 0.4 mmol/24h (100 mg/24h), chez l'enfant il est estimé à 4-12 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créat ($< 21 \text{ mg/g}$ créat).

Chez un adulte atteint de cystinurie, cette excrétion est très augmentée, généralement supérieure à 2,1 mmol/24h ($>500 \text{ mg}/24\text{h}$), chez l'enfant atteint, le rapport cystine/créatinurie est $> 100 \mu\text{mol}/\text{mmol}$.

Certains laboratoires rendent le résultat en cystéine (« hémicystine ») et non pas en cystine (diviser par 2 le dosage de cystéine pour avoir celui de cystine). Ce type de dosage est hors nomenclature et donc non remboursé.

Il faudra faire attention à l'interprétation du rapport cystinurie/creat du nourrisson à la naissance qui peut être physiologiquement élevé. L'avis d'un spécialiste est nécessaire.

A titre indicatif, les normes de la cystine chez l'enfant en fonction de l'âge se trouvent en Annexe 5.

Les sujets qui présentent un rapport supérieur à 100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (soit 210 mg/g de créatinine) sont considérés comme porteurs de variations pathogènes sur les 2 allèles (paternels et maternels) d'un des 2 gènes impliqués dans la cystinurie.

Pour les patients hétérozygotes, la valeur du rapport cystine/créatinurie est :

- Cystinurie de type A : classiquement normal
- Cystinurie de type B : rapport moyen 50 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (de 10 à 100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$)

3.4.4 Place de l'analyse génétique

3.4.4.1 Gènes impliqués

Le diagnostic moléculaire de la cystinurie est établi par l'analyse de deux gènes, *SLC3A1* (Solute Carrier Family 3 Member 1) et *SLC7A9* (Solute Carrier Family 7 Member 9), codant pour rBAT et b0, + AT respectivement.

Jusqu'à présent, un total de 241 et 159 variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été caractérisés respectivement dans les gènes *SLC3A1* et *SLC7A9* et listés dans la base de données HGMD- pro (janv 2019).

3.4.4.2 Hétérogénéité génétique

La classification de Dello Strologo décrit un génotype AA ou cystinurie de type A avec la présence de deux variants dans le gène *SLC3A1* (un variant porté par chaque allèle) et un génotype BB ou cystinurie de type B due à deux variants dans le gène *SLC7A9* (également sur chacun des deux allèles). Une éventuelle hérédité digénique ou génotype AB (un variant de A sur un allèle et un variant de B sur un allèle) avait été suggérée mais il a été démontré que, chez les patients classés AB par le passé, l'identification d'une troisième variation permettait finalement de les classer en génotype AAB ou BBA. En outre, des individus apparentés à des patients atteints de cystinurie, totalement asymptomatiques, présentent un génotype AB.

Des études ont rapporté une distribution équivalente des génotypes AA et BB dans les populations européennes alors que l'étude récente d'une cohorte française incluant 112 patients atteints de cystinurie a mis en évidence une fréquence plus élevée du génotype AA par rapport au génotype BB. En effet, 74 patients sur 99 présentaient une cystinurie de type A (70 génotypes AA, 3 AAA, 1 AAB), tandis que 22 patients avaient une cystinurie de type B.

Les réarrangements de grandes tailles incluant les délétions et les insertions dans les gènes *SLC3A1* et *SLC7A9* représentent une proportion importante des variants décrits chez les patients atteints de cystinurie allant de 11% à 33%. Dans la cohorte française, ces altérations représentent 18% des allèles mutés.

3.4.4.3 Patients hétérozygotes

Les hétérozygotes de type A ont généralement une excrétion urinaire de cystine normale (des exceptions ont été rapportées).

Les hétérozygotes de type B ont une excrétion urinaire de cystine variable, souvent élevée, et un surrisque de calculs conduisant certains auteurs à écrire que la cystinurie de type B est une maladie autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Toutefois la grande majorité des individus hétérozygotes B ne développeront pas de lithiase cystinique.

3.4.4.4 Risque de transmission et conseil génétique

Le conseil génétique est celui d'une maladie autosomique récessive : pour un couple ayant eu un premier enfant atteint, le risque de transmission de la maladie à la descendance est de 25% pour chaque grossesse du couple, quel que soit le sexe de l'enfant. Pour un individu atteint, le risque de transmission à la descendance est

très faible (limité au risque que le conjoint présente une variation pathogène dans le même gène que l'individu atteint).

L'union entre apparentés conduit à un risque plus important d'avoir un enfant portant la mutation à l'état homozygote, et donc atteint par la maladie.

Pour un individu atteint de cystinurie de type B, tous les descendants seront porteurs d'une variation *SLC7A9* à l'état hétérozygote. Pour les formes de type B, l'enquête familiale doit sensibiliser les individus hétérozygotes (parents et enfants des patients atteints, apparentés plus éloignés) à un risque théorique augmenté de lithiase sans de réelle preuve épidémiologique. Ces patients pourront être adressés en consultation spécialisée afin d'évaluer leur excrétion de cystine et leur risque lithogène et de mettre en place des mesures préventives. Le diagnostic génétique n'étant pas réalisé de manière systématique, il conviendra donc de mesurer le rapport cystinurie/creat chez les descendants.

Chez l'adulte et le grand enfant, il n'y a pas de place bien définie actuellement pour les demandes de recherche génétique puisque ce résultat n'est pas indispensable pour le diagnostic de la maladie. Cependant cet examen pourrait être proposé aux patients ayant une augmentation intermédiaire de cystine dans le cadre d'un bilan exhaustif d'une maladie lithiasique récidivante pour savoir s'ils portent une variation hétérozygote ou une (ou des) variation(s) sur chacun des deux allèles. Cet examen peut également avoir de l'importance dans le cadre d'un protocole de recherche mais aussi ouvrir potentiellement de nouvelles perspectives de reclassification moléculaire de la pathologie et de potentielles corrélations génotype-phénotype permettant de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.

En cas de colon hyperéchogène mis en évidence lors de l'échographie du 3^{ème} trimestre ou de suspicion de cystinurie chez le très jeune enfant, seule l'analyse moléculaire permet de confirmer le diagnostic précocément, puisque le dosage de cystine est difficilement interprétable en raison de l'immaturation des transporteurs tubulaires. (cf paragraphe suivant).

Dépistage familial

Il est nécessaire également de dépister les autres enfants d'une mêmes fratrie.

- 1) Il est indiqué de réaliser une quantification de la cystinurie/24 heures (ou d'un rapport cystinurie/ créatininurie),
- 2) Si cet examen est normal après l'âge de 4 ans, le diagnostic de cystinurie est écarté. Avant l'âge de 4 ans, si la cystinurie est élevée, un avis spécialisé est indiqué puisque ceci ne témoigne pas toujours d'une maladie.

3.4.4.5 Diagnostic anténatal (colon hyperéchogène)

Une présentation prénatale a été décrite chez des fœtus chez qui l'échographie du 3^{ème} trimestre retrouve une hyperéchogénicité du côlon, secondaire à une accumulation et à une précipitation de cristaux de cystine. Dans les cas où l'aspect de colon hyperéchogène est difficilement différencié d'un aspect d'intestin grêle hyperéchogène, le couple doit être adressé à un CPDPN afin d'identifier les diagnostics différentiels (aneuploïdie, mucoviscidose, infections). Il n'y a pas d'indication d'amniocentèse en cas de suspicion de cystinurie anténatale. Le diagnostic de cystinurie doit être confirmé après la naissance le plus souvent par une étude moléculaire pour permettre une prise en charge précoce.

3.4.4.6 Syndrome hypotonie-cystinurie

De grandes délétions emportant tout ou une partie des 2 gènes (*SLC3A1* et *PREPL*) sont associées, lorsqu'elles sont présentes à l'état homozygote sur les deux chromosomes, au syndrome d'hypotonie-cystinurie.

Dans ce syndrome, les patients présentent une atteinte neurologique au premier plan (hypotonie néonatale, faiblesse musculaire, trouble de la déglutition), des caractéristiques dysmorphiques ainsi qu'une cystinurie de type A. Lorsque la délétion emporte d'autres gènes, une déficience intellectuelle peut être présente.

3.4.5 Diagnostics complémentaires

Compte tenu de la fréquence des anomalies métaboliques favorisant les lithiases rénales chez les patients porteurs de cystinurie (hypercalciurie, hyperuricurie, hypocitraturie), nous conseillons la réalisation d'une évaluation métabolique complète à la recherche d'autres facteurs de risque de lithiases (calcium, acide urique, oxalate, citrate).

3.5 Annonce du diagnostic

Les circonstances de découverte d'une cystinurie peuvent être très différentes selon les individus et les familles, du diagnostic anténatal à une découverte chez l'adulte. Aussi, les modalités de l'annonce du diagnostic devront être adaptées à chaque situation.

Celle-ci pourra être faite après la confirmation du diagnostic : élévation significative de la cystine urinaire sur un échantillon, analyse spectrophotométrique d'une lithiase de cystine et/ou cristallurie positive de cystine.

Elle doit faire l'objet d'une consultation à part entière, dans un lieu dédié, calme, en présence d'un proche si l'adulte le désire, ou des deux parents si cela est possible et de l'enfant en cas de diagnostic à l'âge pédiatrique.

Elle doit être faite par un médecin expérimenté dans la maladie. Seront abordés progressivement et souvent en plusieurs étapes : les modes de transmission génétique, les mécanismes physiopathologiques, la prise en charge diététique, médicale et chirurgicale ainsi que les complications possibles (complications obstructives des lithiases urinaires, risque accru d'HTA et d'IRC, risque très faible mais non nul d'insuffisance rénale terminale).

Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille selon son âge : urologue, néphrologue, diététicien, généticien, assistante sociale, psychologue, médecin/infirmière scolaire. Des rendez-vous spécifiques seront programmés selon les demandes et attentes. L'importance de la coordination entre le binôme néphrologue-urologue est primordial dans la prise en charge du calcul de cystine, et tout patient diagnostiqué après analyse du calcul en urologie doit avoir un suivi néphrologique régulier.

Le formulaire de prise en charge en ALD est complété et donné aux patients. Ce formulaire sera rempli par le médecin traitant chez l'adulte. La cystinurie est reconnue au titre des maladies métaboliques héréditaires dans le cadre de l'ALD30.

Les coordonnées des associations de patients sont données aux parents/patients ainsi que le lien du livret dédié à la maladie élaboré par l'association AIRG. www.airg-france.fr / www.cystinurie.com.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

L'objectif de la prise en charge est de prévenir la survenue de lithiase et l'apparition d'une maladie rénale chronique.

- Mettre en place précocement l'hyperhydratation et les règles hygiéno-diététiques adaptées.
- Mettre en place précocement une alcalinisation et une surveillance du pH des urines.
- Mettre en place un traitement par dérivés sulfhydrylés si nécessaire.
- Prévenir et traiter les complications.
- Prévenir les récurrences lithiasiques.
- Eduquer le patient et/ou ses parents pour la surveillance et le traitement de la maladie.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Nécessité d'un avis spécialisé du néphrologue adulte ou pédiatre.
- Prise en charge multidisciplinaire médicale et paramédicale coordonnée par le néphrologue avec l'urologue, le radiologue, le biologiste, le diététicien, nutritionniste, médecin généraliste, infirmières, que ce soit en service adulte ou pédiatrique.
- Le médecin scolaire doit être impliqué, notamment pour un Projet d'Accueil Individualisé (PAI), dans le cadre d'une adaptation du repas de l'enfant.

4.3 Prise en charge du calcul

La prise en charge d'une colique néphrétique dans le cadre de la cystinurie ne diffère pas d'une colique néphrétique d'une autre origine et ne sera pas détaillée dans ce chapitre.

4.3.1 Prise en charge chez l'adulte

Chez les patients cystinuriques, les indications de traitement chirurgical ne diffèrent pas par rapport aux autres patients lithiasiques. Il faut simplement retenir que les calculs de cystine ont tendance à récidiver ou à grossir de façon beaucoup plus rapide que

des calculs standards. Ces patients ont donc un risque d'interventions urologiques multiples au cours de leur vie.

► **Le traitement par lithotritie extracorporelle (LEC) :**

Il s'agit du traitement des calculs par ondes de choc externes, ne nécessitant pas nécessairement d'anesthésie. C'est un traitement non invasif, les fragments étant ensuite éliminés spontanément par le patient, par les voies naturelles.

La particularité de la cystine est qu'elle est moins sensible aux ondes de chocs que d'autres calculs, avec une efficacité évaluée de 30 à 50%, en raison de la composition moléculaire des cristaux (les ponts disulfures amortiraient les ondes de choc).

Ce traitement peut être proposé en première intention car peu invasif. Pour les calculs de cystine, il est préconisé de se limiter aux calculs de moins de 15 mm. Si une 1^{ère} LEC reste inefficace, il faut changer de stratégie thérapeutique.

► **Urétroscopie souple (URSS), par voie rétrograde :**

Il s'agit d'une endoscopie par les voies naturelles, traitement réalisé sous anesthésie générale. La fragmentation par laser Holmium est très efficace sur les calculs de cystine, les fragments sont ensuite extraits à l'aide de pinces à panier.

L'urétroscopie souple est à privilégier pour les calculs de 5 à 20 mm. Au vu du risque de multiples interventions chez ces patients, les limites de taille pourraient être augmentées à 30 mm dans les centres experts.

► **La néphrolithotomie percutanée (NLPC) :**

Il s'agit d'un traitement plus invasif, par ponction rénale et dilatation du trajet pour permettre l'introduction d'un endoscope rigide directement dans le rein après mise en place d'une gaine de 10 mm de diamètre environ. Le traitement se fait sous anesthésie générale. Les sondes à ultrasons sont remarquablement efficaces sur les calculs de cystine, les lithotripteurs balistiques également.

Les recommandations préconisent un traitement par NLPC pour les calculs plus volumineux, supérieurs à 20, voire 30 mm. Par ailleurs, avec la miniaturisation des instruments, les calculs d'accès difficile pour l'urétroscopie souple (déflexion importante), peuvent être

traités par mini percutanée (mini LPC), avec une fragmentation des calculs par laser holmium, ou par énergie balistique.

L'intérêt de la chirurgie percutanée réside notamment dans le fait de l'aspiration possible des fragments.

L'extraction de tous les calculs demeure un objectif prioritaire pour éviter de conserver une matrice sur laquelle les calculs ont plus de risque de récidiver. Certaines équipes expertes combinent les techniques comme l'URSS et la NLPC ou la mini-percutanée en un temps pour optimiser les chances d'obtenir un état « sans fragment »

4.3.2 Particularités pédiatriques

La stratégie thérapeutique chez l'enfant rejoint celle de l'adulte, à deux conditions près : la nécessité d'un plateau technique adapté et d'une miniaturisation du matériel chez le petit enfant. De plus, le caractère récidivant de cette maladie lithiasique pose le problème des interventions itératives dans l'enfance, qui peuvent retentir sur la fonction rénale du patient. L'urologue pédiatre aura de ce fait recours aux interventions les moins invasives. Les calculs de cystine ayant spontanément tendance à augmenter rapidement et à récidiver, en l'absence de prise en charge adéquate, il est essentiel de les dépister précocement lorsqu'ils sont encore de petite taille par un suivi rigoureux. Quelle que soit l'intervention, il est important de ne pas laisser de fragment résiduel. Tout fragment est l'amorce d'un calcul qui va rapidement augmenter de taille. La prise en charge médicale doit être particulièrement rigoureuse dans les suites de toute intervention urologique.

► La lithotritie extracorporelle (LEC)

Selon les centres pédiatriques ayant beaucoup d'expérience dans la lithiase cystinurique de l'enfant, la LEC pourrait être plus efficace sur les lithiases, comparée à l'adulte.

Selon l'expérience de certains centre de référence, la LEC combinée au traitement médical est efficace sur les calculs de cystine du nourrisson (moins de deux ans), là où les techniques d'endo urologie interventionnelle sont plus délicates et associées à une morbidité plus élevée que chez les enfants plus âgés. Il n'y a cependant que très peu de littérature sur le sujet.

La LEC reste le traitement de première intention chez l'enfant, parce que non sanglant, non invasif et en raison de la malléabilité des voies urinaires qui permet la progression et l'élimination de fragments volumineux. La LEC est réalisée sous anesthésie générale, en ambulatoire. La présence d'une équipe d'anesthésie pédiatrique est

par conséquent nécessaire. Elle est indiquée pour les lithiases rénales de moins de 15mm. Il ne faut pas multiplier les procédures si le traitement est inefficace.

► **L'urétéroscopie souple couplée au laser Holmium**

C'est la technique « reine » pour les calculs dont la taille est inférieure à 20 mm. Un calcul de petite taille peut être extrait en un seul morceau à l'aide d'une sonde panier. Un calcul plus volumineux, ne pouvant passer dans l'uretère, est fragmenté par laser Holmium-YAG. Le développement d'urétéroscopes souples de diamètre réduit permet leur utilisation chez le petit enfant (dès l'âge de 1 an).

► **Néphrolithotomie percutanée**

Elle est indiquée lorsque les calculs situés dans les cavités rénales sont volumineux, leur diamètre atteignant 20 - 30 millimètres, multiples, ou coralliformes. Des instruments de petit diamètre permettent son utilisation chez le petit enfant.

► **Drainage des urines**

Il est habituel d'utiliser une sonde urinaire double J sous couverture antibiotique pour faciliter l'écoulement d'urine après une intervention endo-urologique. Dans la cystinurie, cette sonde joue le rôle de corps étranger sur lequel les cristaux de cystine auront tendance à s'incruster. Cependant, lorsque le drainage est indispensable, il est conseillé de laisser la sonde un temps très court (<15 jours).

Il est important de minimiser l'exposition aux rayons X pour ces jeunes patients.

4.4 Prise en charge médicale au long cours

La prise en charge d'un patient cystinurique a pour objet de prévenir la survenue de crise de colique néphrétique et de la MRC en réduisant ou retardant les complications rénales liées à la cristallisation de cystine (calculs, insuffisance rénale pouvant être d'origine iatrogène ou le fait d'une possible néphropathie cristalline, HTA).

Le traitement doit être envisagé comme un traitement à long terme devant être poursuivi à vie.

L'objectif des mesures préventives est quadruple :

- Diminuer la concentration de cystine urinaire (hyperdiurèse)

- Augmenter la solubilité de la cystine (alcalinisation des urines en première intention et dérivés sulfhydrylés uniquement en seconde intention)
- Diminuer la production de cystine (diminution des apports en méthionine)
- Diminuer l'excrétion urinaire de cystine (diminution des apports sodés)

Il est important de signaler que le traitement médical préventif doit reposer avant tout sur l'hyperdiurèse alcaline dont les cibles sont détaillées ci-dessous.

4.4.1 L'hyperdiurèse

► **Maintien d'une diurèse supérieure à 3 litres par jour chez l'adulte**

L'hyperdiurèse permet de diminuer la concentration urinaire de cystine. Les patients adultes doivent avoir un volume de diurèse supérieur à 3 litres par jour, bien réparti sur le nyctémère (jour plus nuit), avec une prise de boisson abondante (1/2l) le soir au coucher et à nouveau à l'occasion de chaque réveil nocturne et après chaque miction. S'agissant d'un objectif de volume de diurèse, les apports hydriques doivent tenir compte des pertes insensibles (sueurs et perspiration, environ 700 ml/j chez l'adulte à 20 °C et 400 mL/m² chez l'enfant à 20°C) et être d'avantage augmentés dans les situations de perte hydrosodée d'origine extra-rénale (vomissements, diarrhées, sudation importante), d'efforts physiques, de chaleur excessive.

L'objectif est d'avoir en permanence une densité urinaire ≤ 1.005 , en particulier sur les urines du lever qui sont physiologiquement les urines les plus concentrées (une densité urinaire à 1.005 correspond en effet à un volume de diurèse de 3 litres par jour bien réparti sur le nyctémère). La densité urinaire fera l'objet d'une auto-surveillance à l'aide de bandelettes urinaires à différents moments de la journée ou par la reconnaissance par le patient de la couleur de ses urines.

Le diagnostic de la cystinurie doit conduire à une prise en charge thérapeutique adaptée à l'intensité de la fuite de cystine. Il est donc important, à la prise en charge initiale, même si l'excrétion quotidienne de cystine est sujette à variations, de connaître l'ordre de grandeur de la cystinurie des 24 heures qui peut être très variable.

4.4.2 La diététique

► Diminution des apports sodés

L'effet de la restriction sodée sur le débit de cystinurie a été peu étudié et semble relativement modeste. Il semble raisonnable de conseiller aux patients d'avoir des apports en sel n'excédant pas 6 g (100 mmol de Na), soit une natriurèse des 24h correspondant à moins de 100 mmol/j.

► Contrôle des apports en protéines et méthionine

La diminution de la production de cystine peut être obtenue par la limitation de la consommation de protéines animales (0,8 à 1 g/kg/jour), c'est-à-dire par une alimentation contrôlée en protéines et par l'adaptation quantitative des aliments riches en méthionine, celle-ci étant un précurseur de la cystine. 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/jour. L'effet d'un régime riche ou pauvre en protéine sur le débit de cystine urinaire a été peu étudié.

La liste des aliments riches en méthionine et leurs teneurs est présentée dans l'Annexe 6.

► Impact de l'alimentation sur le pH urinaire

L'alimentation a également un impact sur le pH urinaire et cet aspect doit également être expliqué au patient. La classification des aliments à l'aide d'un indice PRAL (« Potential Renal Acid Load » ou « Charge Rénale Acide Potentielle ») pourra ainsi faciliter la compréhension de l'incidence des aliments sur le pH urinaire.

L'alimentation doit être alcalinisante (indice PRAL négatif) sur l'ensemble de la journée : légumes et/ou pommes de terre et/ou fruits à chaque repas et par la consommation de boissons alcalinisantes.

Les aliments acidifiants (à indice PRAL positifs) sont consommés en quantité adaptée aux besoins indispensables de chacun et bien fractionnée sur la journée : viande, volaille, poisson, œufs, fromages, céréales... (Liste des aliments et leur indice PRAL en Annexe 7).

4.4.3 L'alcalinisation

La solubilité de la cystine augmente lorsque le pH urinaire augmente (Annexe 8).

L'hyperdiurèse alcaline doit être prescrite à tous les patients cystinuriques. Il s'agit en effet de la pierre angulaire du traitement médical préventif. L'objectif est d'avoir un pH urinaire compris entre 7.5 et 8. La posologie des traitements alcalinisants

sera adaptée en fonction du pH urinaire qui devra être surveillé par le patient (papier pH, bandelette urinaire, voire pHmètre mais plus onéreux). Les traitements alcalinisants devront être répartis sur l'ensemble du nycthémère (ne pas oublier une prise au coucher, et prendre par exemple de l'eau alcaline au moment d'un lever nocturne). Une feuille de suivi est proposée en Annexe 9.

Concernant les traitements alcalinisants, le **citrate de potassium** ou le **bicarbonate de potassium** (gélules en préparation officinale ou sachets) sont à préférer au bicarbonate de sodium puisqu'ils permettent d'alcaliniser les urines sans apport de sodium. Les gélules sont à dissoudre ou non à raison de 2 à 4 g/L. L'utilisation de bicarbonate de sodium est toutefois possible, le bénéfice de l'alcalinisation restant supérieur au faible effet de l'augmentation des apports sodés sur le débit de cystinurie.

Les différentes formes de citrate de potassium sont dans l'Annexe 10. La posologie initiale de citrate de potassium pourra être, par exemple, de 4g/j à diluer dans 1,5 à 2 litres d'eau, à répartir sur l'ensemble du nycthémère. Si l'objectif de pH urinaire n'est pas atteint après les 2 premières semaines de traitement, la posologie sera augmentée de 2g/j. Habituellement, la posologie efficace pour atteindre un pH urinaire supérieur à 7.5 est variable selon les patients, de 4 jusqu'à parfois 16g/j.

On peut rencontrer un problème de prise en charge du citrate de potassium en préparation magistrale.

Le bicarbonate de sodium existe sous forme de gélule (gélule de 1g en préparation officinale, 4 à 8 g/jour) ou d'eau bicarbonatée [Vichy Célestin® (2989 mg/L de bicarbonate, 1172 mg/L de sodium), Vichy Saint-Yorre® (4368 mg/L de bicarbonate, 1708 mg/L de sodium)]. A noter que l'eau Salvétat® qui contient 500 mg/L de bicarbonate et uniquement 5 mg/L de sodium peut être une alternative pour alcaliniser les urines sans apports de sodium mais son effet alcalinisant est bien moindre que celui de l'eau de Vichy St Yorre.

La tolérance digestive peut être médiocre (inconfort digestif, épigastralgie, douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée, ulcération buccale, ulcération gastrique). La dilution du citrate de potassium en préparation officinale contribue à améliorer la 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. Afin d'améliorer la tolérance digestive, il est possible d'associer les traitements alcalinisants.

L'alcalinisation peut, en partie, être obtenue par un régime riche en aliments alcalinisants/alcalins, riche en fruits et légumes.(récapitulation des conseils diététiques dans l'Annexe 11)

Actuellement une étude sur un nouvel alcalinisant à longue durée d'action est en cours dans la cystinurie (B126B13).

Le risque théorique de l'alcalinisation est de favoriser la précipitation du phosphate de calcium qui devra être surveillée (cristallurie, analyse systématique des calculs). Cependant la proportion de patients qui développent des calculs de phosphate de calcium purs ou contenant une grande quantité de phosphate de calcium est faible.

4.4.4 Prise en charge médicamenteuse

Lorsque les mesures diététiques et l'alcalinisation semblent **bien conduites** mais que la lithiase récidive, il est important dans un 1^{er} temps de réévaluer les apports diététiques et de s'assurer de l'observance, avant de débiter un traitement pharmacologique par dérivés sulfhydrylés.

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).

Actuellement, la seule molécule encore commercialisée en France est la D-pénicillamine (Trolovol®, comprimés de 300 mg). L'α mercaptopropionylglycine ou tiopronine n'est plus commercialisée en France. De ce fait, l'ANSM a autorisé temporairement son remplacement par le Thiola et le Captimer, en importation. Le Captimer est disponible avec une date de péremption de 2 ans, par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières uniquement après épuisement du stock de Thiola déjà importé.

Six cents mg de D-pénicillamine (= 2 comprimés) solubilisent environ 250 mg de cystine alors que 500 mg de tiopronine (= 2 comprimés) solubilisent 200 mg de cystine. La posologie maximale est de 6 comprimés par jour pour la D-pénicillamine et de 8 comprimés par jour pour la tiopronine. Ce traitement doit être débuté à posologie progressivement croissante et réparti en 2 ou 3 prises par jour (la moitié de la dose étant prise au coucher).

Une contraception doit être prescrite aux femmes en âge de procréer en raison d'un effet tératogène.

Les sulfhydrylés sont utilisés comme chélateurs en cuivre ou en zinc et peuvent donc entraîner des carences en cuivre ou en zinc. Il n'est pas recommandé de doser les taux sériques de cuivre ou zinc sous traitement par sulfhydrylés.

De même, la D-pénicillamine induit une diminution de l'activité de la vitamine B6 qui pourrait nécessiter une supplémentation en pyridoxine.

Les agents sulfhydrylés ont de nombreux effets indésirables qui devront être recherchés notamment digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), hépatiques (élévation des transaminases, hépatites), néphrologiques (protéinurie, syndrome néphrotique), hématologiques (thrombopénie, leucopénie/agranulocytose, pancytopénie, aplasie médullaire), pulmonaires, immunologiques, allergiques, dysgueusie....

Une surveillance biologique systématique étroite est indispensable (cf suivi biologique).

L'utilisation de captopril, seul inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à posséder un groupement thiol, n'est plus recommandée.

4.4.5 Situations particulières

- En cas d'insuffisance rénale de stade 4-5, le traitement de la cystinurie est inutile puisque le débit de cystine urinaire est alors négligeable.
Dès que le DFG est $< 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ou en utilisation conjointe avec un inhibiteur du système rénine angiotensine, il faudra être vigilant à l'utilisation du citrate de potassium.
- En cas de transplantation rénale, aucune récurrence n'est à craindre sur le greffon puisque la cystinurie est la conséquence de la tubulopathie affectant les reins propres du sujet (les tubules proximaux du rein transplanté expriment normalement $\text{b}^{0,+}$).
- Grossesse : Le traitement par D-pénicillamine ou Tiopronine doit être arrêté. Il est important d'informer les femmes en âge de procréer désirant une grossesse de la démarrer dans la mesure du possible sans aucun calcul, celui-ci pouvant croître plus rapidement sous l'effet de la grossesse. La diurèse doit être optimisée car le risque de lithiase est augmenté par une

hypercalciurie physiologique et les conditions anatomiques pendant la grossesse. Concernant l'utilisation du citrate de potassium, peu de données sont disponibles. Les données issues de la littérature et de l'expérience de suivi de grossesse sous citrate de potassium du CRAT ne soulèvent pas d'inquiétude quant à une augmentation du risque malformatif par rapport à celui de la population générale en cas d'exposition au citrate de potassium au 1^{er} trimestre de la grossesse. Etant donné que l'abstention thérapeutique expose la patiente à un surrisque de lithiase (augmentant le risque d'accouchement prématuré) et un risque d'altération de la fonction rénale, l'utilisation et la poursuite du traitement en cours de grossesse est recommandée. Il sera préféré une administration du citrate de potassium en préparation officinale (présence d'excipients non évalués dans les compléments alimentaires).

4.4.6 Education thérapeutique du patient (ETP)

La principale difficulté du traitement médical est l'obtention d'une observance prolongée. L'hyperdiurèse alcaline, est la condition *sine qua non* du succès thérapeutique, mais est très contraignante au départ. Elle doit faire l'objet d'une attention particulière afin qu'elle soit bien répartie sur l'ensemble du nyctémère. Les patients devront faire des auto-mesures du pH urinaire et de la densité urinaire qu'ils noteront dans un carnet afin de réajuster les posologies de traitement (Annexe 9).

En cas de rein unique fonctionnel, nous conseillons de remettre aux patients une carte le mentionnant.

L'éducation thérapeutique du patient est ainsi cruciale dans le cadre de la cystinurie, car il est essentiel que le patient puisse s'approprier pleinement la connaissance disponible sur sa pathologie pour lui permettre d'adapter au quotidien ses habitudes.

Outre le fait de permettre au patient de devenir acteur principal de son traitement préventif tout au long de sa vie, l'ETP devra également répondre aux besoins des patients concernant par exemple la gestion du stress et de la douleur, l'acceptation de la maladie, sans oublier l'insertion professionnelle. Il est important de pouvoir proposer des ateliers sur ces aspects psycho-sociaux dans la prise en charge de la maladie chronique.

Le Bilan Educatif Partagé (ou diagnostic éducatif) doit permettre de cerner les besoins individuels du patient afin de l'orienter sur les ateliers qui lui seront utiles au sein d'un programme d'ETP.

Les interactions entre les patients, mais aussi avec les professionnels de santé hors du temps de soin, sont également à privilégier, comme par exemple des journées nationales dédiées aux personnes atteintes et à leur entourage (films sur youtube).

4.4.7 Particularités pédiatriques

4.4.7.1 Le traitement préventif

Il repose sur les mêmes principes que chez l'adulte.

L'hyperhydratation doit être supérieure à 2 à 3L/m²/jour à bien répartir sur l'ensemble du nyctémère. Lorsque l'enfant n'arrive pas à atteindre cet objectif et en cas de maladie lithiasique active, on pourra proposer une hydratation nocturne dans un premier temps par sonde naso-gastrique. La gastrostomie doit être discutée en fonction du contexte et de l'évolution.

Le citrate de potassium sera privilégié comme alcalinisant sur la base de 150 mg/kg/jour à répartir en 3-4 prises par jour et dans l'hydratation nocturne éventuellement.

Le régime alimentaire est limité en sel et normoprotidique (sans excès). On préconise de façon simple des apports en protéines animales une fois par jour plutôt à midi. Les protéines végétales ne sont pas comptabilisées car non source de méthionine.

Il est indispensable de proposer un suivi diététique régulier tous les 3 à 6 mois en particulier chez le nourrisson afin d'éviter les carences.

4.4.7.2 Le traitement médicamenteux

La D-pénicillamine (Trolovol®) a l'AMM chez l'enfant de plus de 6 ans. Etant donné qu'il s'agit de la seule forme galénique disponible en cas de maladie lithiasique active n'ayant pas répondu aux mesures préventives bien conduites, on peut proposer son utilisation chez l'enfant plus jeune. Le traitement sera initié par un néphropédiatre hospitalier, membre des CRM ou CC. La dose habituelle est de 20 à 30 mg/kg/j. Le traitement doit être débuté entre 5 et 10 mg/kg/j, puis augmenté de manière progressive toutes les 2 à 3 semaines en absence d'effets secondaires. Des gélules adaptées pourront être préparées en pharmacie de ville. La surveillance est la même que celle de l'adulte.

4.4.7.3 Cas particulier en cas de diagnostic anténatal

En cas de forme anténatale, le diagnostic peut être posé plusieurs années avant le premier épisode lithiasique, ce qui pose le problème de la prise en charge de ces patients pré-symptomatiques.

On peut recommander avant tout épisode lithiasique d'habituer le jeune enfant à une hyperhydratation surtout nocturne en laissant un biberon la nuit dans le lit. Il n'y a pas d'indication d'hydratation par sonde naso-gastrique chez un enfant n'ayant fait aucun épisode lithiasique. L'alimentation doit être peu sodée avec des apports normaux en protéines animales, une fois par jour.

La place de l'alcalinisation est discutable en particulier chez le jeune enfant ayant souvent un pH urinaire alcalin dans les premiers mois de vie. Etant donné la mauvaise tolérance digestive du citrate et sa faible palatabilité, on recommande de le débiter après le premier épisode lithiasique ou en cas de cristallurie positive.

On propose une surveillance échographique tous les 3 mois au cours des 2 premières années puis tous les 6 mois.

Le patient doit être vu en consultation de néphrologie pédiatrique au moins tous les ans même en absence d'épisode lithiasique.

4.4.8 Recours aux associations de patients

L'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques, AIRG (www.airg-france.fr ; www.cystinurie.com) fournit des informations aux patients sur la cystinurie et organisent régulièrement des journées d'information en partenariat avec l'association LUNNE (Lithiases UriNaires Network), association mixte patients-soignants spécialisée dans la prévention des récurrences et dans l'élaboration d'outils d'ETP .

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Surveiller l'observance des règles hygiéno-diététiques et du pH urinaire
- Dépister les facteurs de risques de récurrence
- Surveiller l'activité lithiasique
- Surveiller les complications de la maladie en elle-même
- Surveiller les complications du traitement
- Evaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socio-professionnel au cours du suivi.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi de la maladie est multi-disciplinaire puisqu'il nécessite l'intervention d'un urologue, d'un néphrologue, d'un radiologue, d'un diététicien et d'un psychologue. La présence d'un biologiste est également nécessaire pour la réalisation de la cristallurie.

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Suivi des calculs

Après le traitement d'une lithiase, une surveillance médicale rapprochée est nécessaire pour dépister une éventuelle récurrence.

En plus de la cristallurie, qui permet d'évaluer l'activité lithiasique, il est nécessaire de proposer une échographie de l'appareil urinaire régulière, tous les 3 ou 4 mois au cours des deux premières années puis tous les 6 mois. Le rythme est à adapter au cas par cas selon l'activité lithiasique du patient et dans certains contextes de situations de vie particulières. Plus ces périodes sont anticipées, plus l'accompagnement se fait de manière rapprochée et meilleur sera le résultat en terme de prévention. On ne propose pas de suivi par scanner en raison de l'irradiation, et du nombre d'exams nécessaires au cours de la vie du patient, d'autant plus chez les enfants. Le scanner pourra être réalisé en pré opératoire pour l'évaluation de la taille, du nombre et de la position des calculs.

5.3.2 Suivi biologique

► Suivi pour la prévention des récides

La cristallurie est un excellent examen pour juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques et apprécier le risque de récidence de calculs. L'étude du volume cristallin correspondant aux cristaux de cystine présents dans 1 mm³ d'urine (VCys) permet de surveiller le risque de récidence. En effet, il a été montré que si le VCys était maintenu constamment au-dessous du seuil de 3000 µm³/mm³, le risque de récidence de lithiase était très faible. Ce risque devenait en revanche très élevé (plus de 90% de récidence) lorsque ce seuil était dépassé. Le volume cristallin est déterminé idéalement sur la première urine du réveil qui est souvent la plus concentrée et la plus acide, donc celle où le risque cristallogène est le plus élevé. Le VCys se calcule par une relation simple prenant en compte le nombre de cristaux/mm³ et leur taille moyenne exprimée en micromètres et déterminée à partir de la mesure des tailles d'au moins 20 cristaux consécutifs. Même si cette mesure n'est pas facilement réalisée et notamment en routine, il s'agit du seul indicateur associé au risque de récidence. La concentration de cystinurie à elle seule n'est pas un bon indicateur du risque de récidence. Cependant, le simple fait d'avoir une cristallurie positive doit faire renforcer le traitement.

Les urines des 24h doivent être régulièrement demandées pour mesurer la diurèse. Une fois le diagnostic de cystinurie établi, il n'est pas recommandé dans le suivi de répéter le dosage de la cystinurie des 24h. La créatininurie permettra de vérifier le bon recueil urinaire, la natriurèse et l'urée urinaire de vérifier la consommation en sel et en protéines des dernières 24h (Annexe 12).

► Recherche des complications de la cystinurie

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est augmentée chez les patients cystinuriques. Il est donc indispensable de dépister l'insuffisance rénale par un dosage de la créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. La fréquence du dosage dépendra de l'âge du patient, de l'activité de la maladie lithiasique et de la fonction rénale. Chez les patients ayant une maladie peu active, on recommande au minimum une mesure annuelle.

L'hypertension artérielle étant fréquente, une mesure de la pression artérielle sera également réalisée à chaque consultation.

Il existe également une augmentation de la protéinurie chez ces patients compte tenu de la réduction néphronique. Une surveillance de la protéinurie est préconisée au moins annuellement.

► Recherche d'autres facteurs de risque de lithiase rénale

Compte tenu de la fréquence des anomalies métaboliques favorisant les lithiases rénales retrouvées chez les patients lithiasiques dans la population générale, nous conseillons la réalisation d'une évaluation métabolique complète (calciurie, uricurie, citraturie) une fois par an.

► Recherche des effets indésirables médicamenteux

- La kaliémie devra être mesurée sous citrate de potassium et bicarbonate de potassium. La fréquence de la surveillance dépendra notamment de la présence ou non d'une insuffisance rénale.
- La précipitation du phosphate de calcium sera recherchée (cristallurie, analyse systématique des calculs, même si les calculs précédents ont été analysés).
- Concernant les sulfhydrylés, la réalisation d'un bilan biologique systématique avec une surveillance initiale rapprochée est recommandée : contrôle de la NFS et du ratio protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire de façon hebdomadaire (sous D-pénicillamine) ou tous les 15 jours (sous 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.

5.3.3 Suivi clinique

Lors de la découverte de la maladie ou lorsque la maladie est sévère, il est souhaitable de voir les patients tous les 2 – 3 mois en consultation. Lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints et que l'activité lithiasique est faible, les consultations peuvent être espacées à une consultation tous les 6 mois.

A chaque consultation, il est nécessaire d'évaluer :

- La survenue de colique néphrétique, d'expulsion spontanée de calcul, d'émission de sable, d'hématurie macroscopique, d'infection urinaire.
- La pression artérielle, l'hypertension artérielle étant fréquente chez les patients cystinuriques.
- L'observance des mesures diététiques et des traitements ainsi que la répartition des apports hydriques et des prises des traitements sur l'ensemble du nycthémère. Un suivi conjoint avec un diététicien est particulièrement important.
- Si les cibles thérapeutiques sont atteintes pour la densité urinaire et le pH urinaire. Ces mesures peuvent être réalisées par du papier pH ou bandelette urinaire ou pH

PNDS Cystinurie

mètre électronique dont le coût est plus élevé. Toutes les auto mesures doivent être consignées dans un carnet par le patient. Ces mesures sont réalisées initialement par exemple 4 fois par jour, le temps de déterminer les posologies du traitement alcalinisant (Annexe 9).

Par la suite, ces mesures pourront être espacées mais réalisées à différents moments de la journée (notamment au réveil, lorsque les urines sont les plus concentrées et les plus acides habituellement).

- La tolérance clinique des traitements.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr LEMOINE, Centre de référence des maladies rénales rares – Néphrogones sous la direction du Professeur Pierre Cochat et par le Dr HEIDET, Centre de référence MARHEA sous la direction du Professeur Rémi Salomon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Nadia Abid, chirurgien urologue, Lyon
- Pr Soumeya Bekri, généticienne, Rouen
- Dr Aurélia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- Dr Caroline Bertoye, néphrologue, Paris
- Dr Marie Courbebaisse, néphrologue, Paris
- Dr Michel Daudon, biologiste, Paris
- Dr Delphine Demede, chirurgien urologue, Lyon

Groupe de travail multidisciplinaire

- Madame Sophie Bercot, puéricultrice, Besançon
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue, coordonnateur du centre de référence Sorare, Toulouse
- Pr Pierre Cochat, néphropédiatre, coordonnateur du centre de référence Néphrogones, Lyon
- Dr Noëlle Cognard, néphrologue, Strasbourg
- Monsieur Jérôme Defazio, patient-expert association de patients AIRG-France, Paris
- Madame Dousseaux Marie-Paule, diététicienne, Paris
- Dr Marion Gougain, généraliste, Voiron
- Pr Bertrand Knebelmann, néphrologue, coordinateur de centre expert, Paris
- Dr Henri Lottmann, chirurgien urologue infantile, Paris
- Monsieur Maxime Paturel, diététicien, Lyon
- Dr Aude Servais, néphrologue, Centre de référence MARHEA Paris
- Dr Isabelle Tostivint, néphrologue, présidente de l'association LUNNE, Paris
- Pr Olivier Traxer, chirurgien urologue, Paris
- Pr Cécile Vigneau, néphrologue, Rennes

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Cystinurie ont rempli une déclaration d'intérêts disponible sur le site internet de la filière ORKiD.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

► Des centres de référence :

- **NEPHROGONES**

Responsable : Pr Cochat Pierre

Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, 59, boulevard Pinel 69677 BRON Cedex

Tel : 04 72 11 93 38 – Fax : 04 27 85 67 68

- **SORARE**

Responsable : Pr Chauveau Dominique

330, avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 09

Tel (Enfants) : 05 34 55 86 64

Tel (Adultes) : 05 61 32 32 83 - Fax : 05 34 55 86 00

Email : bandin.f@chu-toulouse.fr

- **MARHEA**

Responsable : Pr Salomon Rémi

Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Tel : 01 44 49 44 63

Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

► Des centres de compétence et autres :

- Filière de santé maladies rénales rares : www.filiere.orkid.com
- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur www.orphanet.org
- Coordonnées des associations de professionnels :
APNP : association des personnels de néphrologie pédiatrique : www.asso-apnp.org
SNP : Société de néphrologie pédiatrique : www.sfndt.org
- **Maladies Rares Info Services** : Tel : 0 810 63 19 20

► Des associations de patients

- **AIRG** : Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques : www.airg-france.fr / www.cystinurie.com
- **France REIN** : www.francerein.org
- **LUNNE** : Lithiases UriNaires Network : www.lunne.fr

Annexe 3. Protocole de prélèvement de la cristallurie et liste des laboratoires pour l'analyse

► Protocole de prélèvement

Choix du prélèvement

Il est très important pour effectuer une étude de la cristallurie. En raison de l'instabilité de l'urine, on ne doit jamais utiliser les urines de 24 heures. Il est préférable de choisir un prélèvement recueilli à distance des repas pour éviter que ceux-ci n'aient une influence excessive sur la cristallurie observée.

C'est pourquoi on étudie préférentiellement la cristallurie de l'urine du réveil qui, de plus, reflète le degré de dilution des urines, notamment pendant la période nocturne. Cette urine doit être acheminée rapidement au laboratoire et examinée dans les 2 heures suivant la miction. Une urine fraîche peut également convenir si celle-ci est recueillie à distance des repas. En pratique, il faut recueillir l'intégralité de la miction dans un flacon propre de capacité suffisante (500 ml ou 1 L) qui est refermé de manière étanche (bouchon à vis) après le recueil.

Conservation du prélèvement

Idéalement, l'urine devrait être conservée à 37°C jusqu'au moment de l'examen. En pratique, cette condition est souvent difficile à remplir. A cause de cela, des études ont été conduites pour évaluer l'influence des conditions de conservation des urines sur la nature, la fréquence et l'abondance de la cristallurie. Elles ont conclu à un effet limité de la température si le prélèvement est examiné dans les deux ou trois heures suivant la miction, sous réserve que la température ne s'abaisse pas durablement au-dessous de 20°C.

► **Laboratoires**

Région Auvergne-Rhône-Alpes

- Laboratoire BOUVIER-HACHE, 3-5, Petite Rue des Tanneries, 42300 ROANNE
- Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, Hôpital DEBROUSSE, 29, Rue Soeur Bouvier, 69322 LYON CEDEX 05
- Fédération de Biochimie et Biologie Spécialisée, Hôpital E. HERRIOT, Place d'Arsonval, 69437 LYON CEDEX 03
- Laboratoire de Biologie, Hôpital Lyon-Sud, 69495 PIERRE-BENITE

Région Bourgogne-Franche-Comté

- Laboratoire de Biochimie Médicale, CHU, 2, rue Angélique du Coudray, 21070 DIJON CEDEX
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier, 2, Rue du Dr Flamand, 25209 MONTBELIARD
- Laboratoire FERRAND 13, rue de Charleville, 58000 NEVERS
- Laboratoire BOUCICAUT, 136, Avenue Boucicaut, 71106 CHALON SUR SAONE
- Service de Biologie, Centre Hospitalier, 7, Quai de l'Hôpital, 71321 CHALON SUR SAONE
- Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier, Boulevard Louis Escande, 71018 MACON CEDEX

Région Bretagne

- Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU, 5, Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX
- SELARL CASTEL-BIOLOGIE, 10, Boulevard P. et J. Gourdel, 35410 CHATEAUGIRON

Région Centre-Val-de-Loire

- Laboratoire de Biologie, Hôpital Louis Pasteur, B.P. 30407, 28018 CHARTRES CEDEX
- Medibio site Oréliance - 755 avenue Jacqueline Auriol 45770 SARAN.

Région Grand-Est

- Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée, Hôpitaux Civils, 1, Place de l'Hôpital, 67091-STRASBOURG CEDEX
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier, 64, Avenue du Pr Leriche, 67504 HAGUENAU CEDEX
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier Louis Pasteur, 39, Avenue de la Liberté, 68024 COLMAR CEDEX
- Fondation de la Maison du Diaconat, Laboratoire multi-sites – Site Diaconat, 14, boulevard Roosevelt, 68067 MULHOUSE CEDEX
- L.A.B.M. du Bollwerk, 4, Avenue Roger Salengro, 68100 MULHOUSE
- Laboratoire de Biochimie, Centre Hospitalier de Troyes, 101, Avenue Anatole France, 10003 TROYES
- Laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène, CHU de Reims, Avenue du Général Koenig, 51092 REIMS CEDEX
- Laboratoire GILLARD, 27, Rue du Clou dans le Fer, 51100 REIMS
- Laboratoire de Biochimie A, Hôpital Central, 29, Av. de Lattre-de-Tassigny, 54000 NANCY
- Laboratoire Central de Biologie, C.H.R. METZ-THIONVILLE, Hôpital Bel-Air, 57312 THIONVILLE CEDEX

Région Ile-de-France

- Fédération de Biochimie, GH Pitié-Salpêtrière, 47-83, Bd de l'Hôpital, 75651 PARIS CEDEX 13
- Service de Biochimie A, Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS CEDEX 15
- Hopital Tenon Service de biochimie
Secteur jaune batiment Joliot 1er étage porte 4 à 6
4 rue de la Chine 75020 PARIS

Région Nouvelle-Aquitaine

- BIOGAM, 30 Place Gambetta, 33010 BORDEAUX CEDEX
- Laboratoire de Biochimie - Secteur de Biochimie spécialisée, Hôpital Pellegrin, C.H.R.U. de Bordeaux, Place Amélie Léon Raba, 33076 BORDEAUX CEDEX
- Laboratoire LEYMARIE-LABRO-CHAMBON, 13, Avenue Pierre Sépard, 19100 BRIVE
- BIOLYSS-LBM MERVEILLE-AUPETIT, 2bis avenue Garibaldi, 87000 LIMOGES
- Laboratoire de Biochimie A, Centre Hospitalier SAINT-LOUIS, Avenue du Docteur Schweitzer, 17019 LA ROCHELLE CEDEX

Région Occitanie

- Laboratoire de Biologie Cellulaire, Hôpital Purpan, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 TOULOUSE CEDEX
- Service des Explorations Fonctionnelles, CHU de Rangueil, 1 avenue du Pr Jean Poulhès, 31400 TOULOUSE CEDEX
- Service de Biochimie, CHU Lapeyronie, 325, Avenue Doyen Guiraud, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
- Laboratoire d'Anatomie Pathologie, Centre Hospitalier Caremeau, Place du Professeur Debré, 30029-NIMES CEDEX 9

PNDS Cystinurie

- Laboratoire de la Primaube, 7, Avenue de Rodez, 12450 LA PRIMAUBE
- Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier, 1, Rue Combarel, 12000 RODEZ
- BIOLAB 81-LAM CAMEL, 40, Boulevard de Strasbourg, 81000 ALBI
- L.B.M. ODENT-SOUQUET, 1, rue E. Rossignol, 81600 GAILLAC

Région Pays de la Loire

- Laboratoire DEHORNE & Associés, 8, Rue de l'Europe, 44240 LA CHAPELLE-SUR-ERDRE
- L.A.B.M. GRANDJEAN-LEBRETON, 7, Rue de la Loire, 44430 LE LOROIX BOTTEREAU
- L.A.B.M. DECIRON, 24, Rue Pape Carpentier, 72200 LA FLECHE
- Laboratoire C+Bio, 51, avenue du Général de Gaulle, 72400 – LA FERTE BERNARD

Région Provence-Alpes-Côte-D'azur

- Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE CEDEX 5
- Centre d'Examens de Santé, Espace Santé Social, 7, rue Pertinax, 06000 NICE
- Laboratoire Central, Hôpital Princesse Grâce, Avenue Pasteur, 98012 MONACO CEDEX
- L.A.B.M. BILLIEMAZ, 9, Boulevard de Strasbourg, 83000 TOULON
- L.A.B.M. AYGLON, Le Val Gardénias, 44 montée Saint Michel, 83150 BANDOL

Annexe 4. Photos de calculs et cristaux de cystine

Les calculs de cystine sont formés par empilement de mâcles de cystine, d'où leur aspect superficiel rugueux, voire granuleux, légèrement translucide, de couleur miel, brun-jaune pâle. La section des calculs peut être inorganisée et compacte, mais présente le plus souvent une organisation grossièrement rayonnante en raison de l'empilement des mâcles de cristaux de cystine qui forment des travées à partir d'un centre souvent moins structuré. La couleur de la section est très comparable à celle de la surface, c'est-à-dire brun-jaune clair, avec un caractère légèrement translucide des cristaux.



Les cristaux de cystine se présentent sous la forme de lamelles hexagonales plus ou moins régulières avec une forte tendance au mâclage, c'est-à-dire à la nucléation et à la croissance de cristaux les uns sur les autres. Dans cette éventualité, les cristaux formés ont tous la même orientation spatiale.



Annexe 5. Normes de la concentration de cystine urinaire chez l'enfant en fonction de l'âge

	0 à 1 mois	1 à 6 mois	6 à 12 mois	1 à 2 ans	2 à 4 ans	4 à 7 ans	7 à 10 ans	10 à 13 ans	≥13ans
1/2Cys	24-78 (49)	13-48 (27)	12-29 (19)	10-26 (17)	8-30 (15)	8-22 (13)	8-21 (13)	7-53 (12)	6-34 (13)

Valeurs minimales, maximales et (moyenne), en μmol par mmol de créatinine urinaire.

Ces valeurs sont données à titre indicatif et dépendent du laboratoire.

Annexe 6. Teneur en méthionine de quelques aliments

Apport recommandé : 1100 à 1500 mg de méthionine par jour suivant le poids

Aliment	mg de méthionine /100g	mg de méthionine pour une part standard conseillée d'aliment
Morue séchée	2300	
Viande de cheval	1300	
Escargots	1000	
Ecrevisses	1000	
Gruyère/parmesan	900	1 part de 30 g = 300 mg
Emmental, gouda	750	1 part de 30 g = 250 mg
Sardines, thon à l'huile ou poissons fumés	700	1 part en entrée de 50 g = 350 mg
Viandes, volailles, poissons	500 à 700	1 part de 100 g = 500 à 700 mg
Camembert, bleu, munster	500 à 600	1 part de 30g = 150 à 200 mg
œufs entiers	450	2 œufs = 450 à 500 mg
Amandes, noix, cacahuètes	200 à 300	20 g soit 10 amandes = 50 mg
Lait, yaourt	100	1 yaourt = 120 mg
pain	140	50 g = 1/5 de baguette = 70 mg
Lentilles, haricots blancs cuits	60 à 70	200 g = 8 c à soupe = 120 à 140 mg
Pâtes, riz cuits	35 à 50	200 g = 8 c à soupe = 70 à 100 mg
Légumes, pommes de terre cuits	10 à 30	200 g = 2 poings = 20 à 60 mg
fruits	10 à 20	150 g = 1 fruit moyen = 15 à 25 mg

Annexe 7. L'indice PRAL : potentiel acidifiant/alcalinisant des aliments

L'indice PRAL évalue la charge acide d'un aliment en se basant sur la quantité de minéraux acides et basiques, apportée par 100 g de cet aliment mais aussi sur sa quantité de protéines.

Aliments à indice PRAL négatif : Alcalinisants	Aliments à indice PRAL 0 : Neutres	Aliments à indice PRAL positif : Acidifiants
<p>Légumes : tous (PRAL : -2 à -10)</p> <p>Herbes aromatiques, épices, piments, poivres (-15 à -20)</p> <p>Féculeux : pommes de terre (-5), châtaignes, patate douce, igname, manioc, banane plantain (-4 à -6)</p> <p>Légumineuses : haricots blancs (-2,4) et rouges (-1)</p> <p>Fruits frais (-2 à -7), cuits, secs (-10 à -27)</p> <p>Fruits oléagineux : noisettes (-2), noix de coco, noix de Macadamia</p> <p>Boissons : eaux du robinet, de source (-1), minérales, eaux bicarbonatées : Vernière (-4,6), Badoit (-4,9), Salvetat et San Pellegrino (-3,7), Vittel (-3,7), Vichy Célestin (-3), Vichy St Yorre (-4.2), Hépar, Contrex, Courmayeur (-8 à -10)</p> <p>thé, café, infusions, vin, bière, cacao Jus de citron (-2)</p>	<p>Lait, yaourt</p> <p>Huiles</p> <p>Sucre</p>	<p>Boissons : cola (+0,5)</p> <p>Féculeux : Céréales : blé, riz (+2), sarrasin, épeautre sous forme de farine (+10), semoule, pâtes (+2,5), ou pain (+4), viennoiseries, biscuits, pâtisseries</p> <p>Légumineuses : lentilles (+2), pois chiches</p> <p>Fruits oléagineux : Noix (+5), amandes (+2), pistaches</p> <p>Viandes (+15), volailles, poissons (+12), Œufs (+7), Charcuteries (+3 à 5)</p> <p>Fromages (+10 à +27)</p> <p>Graines de courge, tournesol (+36)</p>

Exemples de menus alcalinisants contrôlés en protéines et en méthionine suivant le poids

Code couleur aliments : alcalinisants acidifiants neutres

Femme 60 kg = 48 à 50 g de protéines par jour (0,8 g de protéines/kg/jour)

Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner
café pain beurré 150 ml de lait orange eau	concombres 80 g de poulet pâtes ou pain haricots verts 1 yaourt eau	potage de légumes salade de pommes de terre ou pain tomates 1/8 de camembert Compote eau

Besoin en méthionine : 780 mg/j

Apport Nutritionnel recommandé : 1140 mg/j

Apport en méthionine pour cette journée : 1100 à 1200 mg

Homme 80 kg = 62 à 64 g de protéines par jour (0,8 g de protéines /kg/jour)

Petit déjeuner	Déjeuner	Dîner
café pain beurré 150 ml de lait orange eau	concombres 100 g de poulet pâtes haricots verts 1 yaourt pain eau	potage de légumes salade de pommes de terre tomates 1/8 de camembert compote pain eau

Besoin en méthionine : 1040 mg/j

Apport Nutritionnel recommandé : 1520mg/j

Apport en méthionine pour cette journée : 1400 à 1500 mg

Rappel sur la teneur en protéines de quelques aliments :

100 g de viande = 100 g de poisson = 100 g de volaille = 2 œufs = 20 g de protéines

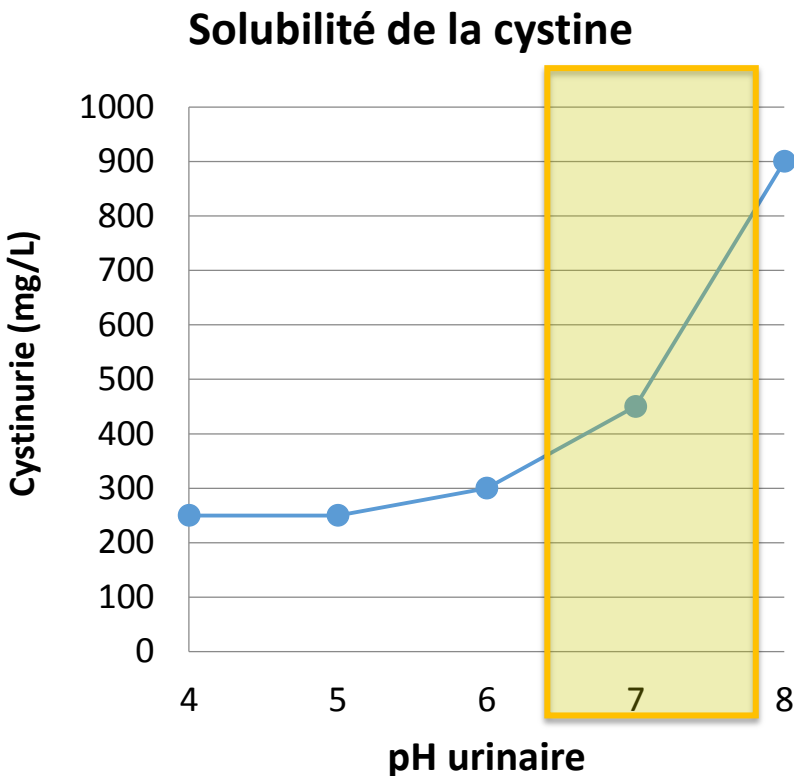
150 ml de lait = 1 yaourt = 30 g de protéines = 5 à 7 g de protéines

150 g de légumes secs cuits = 10 à 12 g de protéines

50 g de pain = 150 g de pâtes cuites ou riz cuit ou semoule cuite ou pommes de terre = 4 à 6 g de protéines

Annexe 8. Solubilité de la cystine en fonction du pH

La solubilité de la cystine est dépassée au pH habituel des urines (environ 250 mg/L, soit 1 mmol/L pour un pH < 7) pour une excrétion de l'ordre de 600 à 1400 mg/jour (2 à 6 mmol/j) chez les patients atteints de cystinurie. Cette solubilité s'élève au-dessus de 500 mg/L (2 mmol/l) quand le pH urinaire est à 7,5 d'où la nécessité d'avoir une diurèse élevée et d'alcaliniser les urines.



Sujet normal < 50 mg/j
 Cystinurie (variable) > 600 mg/j (600-1440 mg/j) (2,5-6 mmol/j)

250 mg/L=1 mmol/L

Annexe 10. Les différentes formes de citrate de potassium

En préparation magistrale sous forme de poudre à diluer dans l'eau ou de gélule (préciser sur l'ordonnance : « préparation officinale magistrale, en absence de spécialité médicale équivalente, à visée thérapeutique »).

Selon les caisses, le remboursement est parfois refusé.

En complément alimentaire sous forme de comprimé non remboursable (Lithosolv®, 1 gramme de citrate de potassium par comprimé).

L'Urocit-K® (comprimé) peut également être obtenu après une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU nominative) auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Il existe également des associations de citrate de sodium et de citrate de potassium :

- le Foncitril® (association de citrate de potassium, de citrate de sodium et d'acide citrique) : forme la moins recommandée,
- l'Alcaphor® (association de citrate de potassium, de citrate de sodium et de trométamol).

Toutes ces prescriptions doivent être adaptées au pH urinaire et à la tolérance du patient.

Annexe 11. Tableau récapitulatif des recommandations diététiques

Recommandations	objectifs
Hyper hydratation	Diurèse > à 3 litres/j chez l'adulte 2l/m ² /j chez l'enfant
Bien répartie sur le nyctémère, avec une prise de boisson abondante le soir au coucher et à l'occasion d'un réveil nocturne (eau du robinet, minérales « plates », de source, infusions, thé, café léger) A augmenter dans les situations de perte hydro sodée d'origine extra rénale type vomissements, diarrhées, sudation importante (activité physique et sportive, professions exposées à des températures extrêmes, les voyages prolongés ...)	
Augmentation des aliments alcalinisants / alcalins	pH urinaire compris entre 7.5 et 8
Augmentation de la consommation de légumes et féculents alcalinisants au déjeuner et au dîner. Répartition de 2 à 3 fruits frais ou secs par jour Ajout de citron pressé ou pulco® citron dilué dans l'eau de boisson au cours de la journée/soirée Utilisation d'eaux riches en bicarbonates	
Contrôle des aliments acidifiants	pH urinaire compris entre 7.5 et 8
Limitation de la portion de viande ou volaille ou poisson à son besoin optimal journalier. Limitation à une part de fromage par jour. Complément calcique avec un à deux produits laitiers frais suivant les apports en calcium des eaux. Consommation exceptionnelle de Cola	
Contrôle des apports en protéines et en méthionine	Protéines : 0,8 à 1 g/kg/jour pour les adultes et sans excès pour les enfants
Limitation en protéines animales (sauf chez les enfants) et bonne répartition journalière Optimisation de l'apport en méthionine en connaissant les teneurs et en utilisant les équivalences pratiques	Apport en protéines alimentaires reflété par l'urée urinaire
Diminution des apports sodés	6g/j (100 mmol/j) à 8g/j
Limitation en sel d'ajout et des aliments industriels : aides culinaires (bouillon, maggi...), plats cuisinés, conserves, charcuterie, fromages en excès, biscuits salés ...Utilisation plus importante des épices et des herbes aromatiques.	Apport de sel reflété par la natriurèse des 24 h < 120 mmoles

Annexe 12. Calcul de la consommation de sel et de protéines sur les urines de 24h

Rappels des conditions de recueil des urines de 24 h

- Récupérer un bocal de collecte des urines au laboratoire et le rapporter dans les plus brefs délais après le recueil des 24h
- 1^{er} jour : 1^{ère} urines du matin, au lever, émises aux toilettes (noter la date et l'heure)
- Par la suite : toutes les urines doivent être émises dans le bocal y compris la nuit
- 2^{ème} jour : 1^{ère} urines du matin (même heure que la veille) recueillies dans le bocal

► Estimation des apports quotidiens en protéines (viandes, poissons, œufs) :

Objectifs :

- Adultes : 0.8 – 1g/kg/jour ou urée urinaire < 5.5mmol/kg/j (en poids idéal)
- Enfants : Pas de protéine en excès

$$\text{Apports en grammes/j} = \frac{\text{Urée urinaire en mmol/24h}}{5}$$

Ou

$$\text{Urée urinaire en g/24h} \times 3,5$$

► Estimation des apports sodés quotidiens :

Objectif : 6g/j ou natriurèse < 100mmol/j environ

$$\text{Apports en grammes/j} = \frac{\text{Sodium urinaire en mmol/24h}}{17}$$