

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

La cystinurie

Argumentaire scientifique

Centres de référence des maladies rénales rares

MARHEA

Néphrogones

SORARE

Filière ORKiD

Août 2019

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence MARHEA, Néphrogones et SORARE.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur la cystinurie.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ORKiD.

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
1 Recommandations de bonne pratique.....	6
2 Revue systématique de la littérature	8
3 Etudes cliniques.....	21
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	42
Annexe 2. Liste des participants	43
Références bibliographiques	44

Liste des abréviations

AA	Acide Aminé
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AIRG	Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques
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
ATCD	Antécédent
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform InfraRed spectroscopy
CAA	Chromatographie des acides aminés
CC	Centre de Compétences
CHS	Syndrome Hypotonie –Cystinurie
CMDE	Cystine Dimethyl Ester
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EMG	Electromyogramme
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
ExAC	Exome Aggregation Consortium
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KO	Knock-Out
LEC	Lithotritie Extracorporelle
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRC	Maladie Rénale Chronique
NLPC	Néphrolithotomie Percutanée
ORKiD	Filière de santé des maladies rénales rares
PA	Pression Artérielle
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRAL	Potential Renal Acid Load
PREPL	Prolyl Endopeptidase Like
SA	Semaines d'Aménorrhée
SH Composants	Médicaments sulfhydrylés (D-pénicillamine, Tiopronine, MESNA)
<i>SLC3A1</i>	<i>Solute Carrier Family 3 member 1</i>
<i>SLC7A9</i>	<i>Solute Carrier Family 7 member 9</i>
SPIR	Analyse Spectrophotométrique par Infrarouge
URS	Urétérorénoscopie
URSS	Urétérorénoscopie souple
VCys	Volume cristallin correspondant aux cristaux de cystine présents dans 1 mm ³ d'urine

Préambule

Le PNDS sur la cystinurie 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Türc C., 2019 {1} International	Recommandations de diagnostic et de prise en charge des lithiases d'origine urologique	Oui Recherche du 01/07/2017 au 01/05/2018 Medline, EMBASE, Ovid, Cochrane Libraries Méta-analyses, études randomisées contrôlées, études comparatives prospectives non randomisées En anglais	Oui Cliniciens internationaux impliqués dans la prise en charge des lithiases	Non précisé	Situation aiguë (colique néphrétique) et prise en charge au long terme Adulte et pédiatrique cas particulier de la grossesse	- l'échographie est la 1 ^{ère} imagerie à faire chez l'enfant en cas de suspicion de colique néphrétique et doit explorer tout l'arbre urinaire (grade 2b) - chez tous les enfants, faire une analyse métabolique du calcul (recommandation forte) - collecter le calcul chez les enfants pour définir le type de calcul (reco forte) - tenir compte de la composition du calcul avant de décider de la méthode d'extraction (reco forte) <u>Calculs urétéraux :</u> - en cas de petit calcul urétéral, en l'absence d'indication d'extraction, le patient peut être surveillé initialement (forte) - les α -bloquant sont une option de traitement médical expulsif pour les calculs urétéraux distaux > 5 mm. (forte) - informer les patients que l'urétéroscopie (URS) est la meilleure chance d'obtenir un statut "sans calcul" en 1 seule procédure (forte) - informer les patients que l'URS a des taux de complications plus élevés comparés à la LEC (forte) - dans les cas d'obésité sévère, utiliser URS en 1 ^{ère} ligne pour les calculs urétéraux et rénaux (forte) <u>Calculs rénaux :</u>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<ul style="list-style-type: none"> - LEC et traitements endo-urologiques (NLPC et URSS) sont des options pour les calculs < 2 cm dans la partie moyenne du rein et les calices supérieurs ou moyens (forte). - NLPC en 1^{ère} intention dans les calculs > 2 cm (forte) - si NLPC non possible, traiter les calculs de > 2 cm avec URS souple ou LEC (forte) - pour le pôle inférieur, NLPC ou URSS même pour les calculs > 1 cm (forte) <p><u>Chez l'enfant :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patients avec calcul urétéral seul < 10 mm : LEC en 1^{ère} ligne si localisation le permet (forte) - URS est faisable en alternative (forte) - enfants avec calculs rénaux jusqu'à 20 mm de diamètre (~300 mm²) : LEC (forte) - enfants avec calculs caliciels et du rein moyen > 20 mm (~300 mm²) : NPLC (forte) - Chirurgie rénale par voie rétrograde est une alternative pour les calculs rénaux < 20 mm quelle que soit la localisation (faible)

1. Turk C, Skolarikos A, Neisus A, Petrik A, Seitz C, Thomas K. Guidelines on Urolithiasis 2019. 2019. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis>

2 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
H. Bouzidi, M. Daudon 2007 {1}	Revue générale sur la cystinurie /avis d'expert	non	non	non	non	<ul style="list-style-type: none"> -Solubilité urinaire ≤ 250 mg/L (1,05 mmol/L) à pH < 6, ≤ 500 mg/L (2,1 mmol/L) à pH > 7,5. -Excrétion quotidienne de cystine chez les patients cystinuriques homozygotes : entre 600 et 1 200 mg/j (2,5 à 5 mmol/j) -Calculs de cystine : faiblement radio-opaques, contours lisses arrondis en « taches de bougies » en échographie, souvent multiples et bilatéraux (67 % des cas) - apparition du 1^{er} calcul dans les 20 1ères années de vie dans plus de 80 % des cas - 25% de rein atrophiés, environ 20% d'évolution vers l'insuffisance rénale - 4 méthodes diagnostiques : analyse des calculs par SPIR (spectrophotométrie infrarouge), cristallurie sur urines fraîches, chromatographie des AA (CAA) urinaires, diagnostic moléculaire. - thérapeutique médicamenteuse : <ul style="list-style-type: none"> 1/ traitement de base : Hyperhydratation avec 3l/j min réparti sur la journée et la nuit avec une prise abondante avant le coucher et aux réveils nocturnes. + Alcalinisation des urines pour pH entre 7 et 8 (plutôt citrate de potassium entre 6 et 8g/j) + Eviter ou réduire les aliments riches en méthionine (environ 1000 mg/j max) 2/ si échec traitement de base bien conduit : D-pénicillamine (entre 600 et 1200 mg par jour) mais effets secondaires importants, Tiopronine (entre 500 et 1500 mg/j en 2 à 3 prises). CI durant la grossesse.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>Objectif cystinurie < 200 mg/l ou Vcys < 3000 µ3/mm3</p> <p>-thérapeutique urologique :</p> <p>Lithotritie très peu efficace, chirurgie ou urétéroscopie pour ablation du calcul.</p> <p>-Suivi :</p> <p>pH urinaire, Vcyst et densité urinaire 1.015</p> <p>A répéter tous les 2 à 3 mois dans les formes sévères et avec des consultations tous les 4 à 6 mois au début de la prise en charge.</p>
Chillaron J., 2010, {2}, Espagne	<p>-Mieux définir les effets moléculaires et mécaniques au niveau cellulaire des différents types de mutation entraînant une cystinurie.</p> <p>-Décrire les traitements actuels pour éviter la récurrence de lithiase dans la cystinurie</p>	oui	<p>* Pas de critères d'années ou de langages</p> <p>* Pour la section génétique :</p> <p>- Les entrées dans OMIM: "cystinuria (MIM220100)", "Hypotonia Cystinuria Syndrome (MIM606407)", "solute carrier family 3 (MIM104614)", "solute carrier family 7 (604,144)"</p> <p>-les entrées dans PubMed</p> <p>"cystinuria Type I", "cystinuria non-Type 1", "SLC3A1", "SLC7A9".</p> <p>* Pour la section du</p>	Non applicable	Non défini	<p><u>Génétique/Physiopathologie</u></p> <p>* Epidémiologie : 1 à 2% des lithiases rénales et 6 à 8% chez l'enfant. prévalence moyenne de 1/7000 naissances (variation géographique importante : de 1/2500 naissances chez les juifs d'origine libanaises à 1/100 000 en Suède).</p> <p>* Maladie autosomique récessive</p> <p>* 133 et 95 mutations respectivement sur <i>SLC3A1</i> and <i>SLC7A9</i> décrites en 2010. Types de mutations : nonsense, missense, splicing, frameshifts, et réarrangement de large séquence</p> <p>* Le transporteur b0,+ est le principal acteur de la réabsorption de de la cystéine au niveau du rein. C'est un co-transporteur au niveau apical du tubule qui réabsorbe les AA dibasiques et la cystine en échange d'AA neutres.</p> <p>C'est un hétérodimère composé de 2 unités rBAT = neutral and basic amino acid transport protein (codé par <i>SLC3A1</i>) et b0,+AT = b(0,+)-type amino acid transporter 1 (codé par <i>SLC7A9</i>), liées entre elles par un pont disulfure</p> <p>* Les mutations de ces 2 sous-unités peuvent donner une cystinurie. Les mutations de <i>SLC3A1</i> qui codent pour rBAT causent des anomalies de trafic au niveau du transporteur probablement par anomalie de repliement de la protéine. Les mutations de <i>SLC7A9</i> qui codent pour b0,+AT causent soit des anomalies du trafic au</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			<p>système b0,+ : - les entrées dans PubMed : "rBAT", "NBAT", "cystinuria", "SLC7A9", "SLC3A1", "cystine transport", "LeuT transporter", "vSGLT", "Mhp1", "BetP", "AdiC transporter", "ApcT"</p>			<p>niveau du transporteur soit une inactivation complète de b0,+</p> <p>* Il existe 2 modèles murins génétiquement modifiés: 1 type avec une mutation missense sur le gène <i>SLC3A1</i> mimant une cystinurie de type I de l'homme, 1 type Knockout pour le gène <i>SLC7A9</i> mimant le Type Non-I</p> <p>* Il y aurait un background génétique qui jouerait un rôle dans la formation de lithiase ou non, pour une même mutation</p> <p><u>Thérapeutique :</u></p> <p>* Aucune étude n'a montré une efficacité directe sur les lithiases (amélioration ou diminution des récurrences) des mesures diététiques (régime pauvre en Na et/ou pauvre en protéines animales) qui permettent en revanche une diminution de l'excrétion urinaire de cystine</p> <p>*Hyperhydratation (3-4l/j) répartie sur les 24h en buvant de façon importante avant le coucher pour une concentration de cystine urinaire < 1 mmol/l (ou 250 mg/l)</p> <p>*Alcalinisations des urines pour pH urinaire > 7.5 avec citrate de potassium.</p> <p>Eviter le citrate de sodium qui augmente l'excrétion de cystine.</p> <p>Pas d'indication à l'acetazolamide qui est mal toléré, entraîne une acidose métabolique à long terme et ne montre pas une efficacité supérieure au citrate</p> <p>*Les médicaments sulfhydrylés (D-pénicillamien et Tiopronine) sont à utiliser en 2^e ligne. L'incidence des effets secondaires comme l'allergie sont très légèrement plus bas avec la Tiopronine. Le bilan hépatique, la NFS et la protéinurie doivent être dosées régulièrement</p> <p>* Pour le suivi du traitement le dosage de la cystéine libre urinaire semble être un bon outil mais doit être validé par un essai prospectif contrôlé.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>* Traitement urologique : en cas de lithiase > 5 mm, Lithotritie peu efficace. Technique de 1^{ère} intention : urétéroscopie avec un laser holmium Peu utilisé : alcalinisation du tractus urinaire avec une solution de tromethamine-E par nephrostomie ou urétéroscopie</p>
Moe O.W., 2011, {3}, USA	Faire un point sur les thérapies médicamenteuses des différents types de lithiases existant en 2011	non	Essais prospectifs, contrôlés, randomisés mis en avant. Et essais non contrôlés et études rétrospectives peuvent être mentionnés	Non défini	Non	<p>* Pour l'élimination d'un calcul par les voies naturelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les calcium-bloqueurs, type Nifédipine, et les α-bloqueurs, type Tamsulosine, Terazosine ou Doxazosine, augmentent le taux de passage des lithiases par les voies urinaires. - Les corticoïdes augmentent la rapidité de passage. <p>* Cystinurie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objectif de pH urinaire à 6.5 – 7 (devant risque de formation de calcul de phosphate de calcium) avec alcalinisants. - Les SH composants sont préconisés dans les formes sévères et ont montré leur efficacité avec une diminution du nombre de calculs de 32 à 65% selon les études et jusqu'à 80% dans 1 étude en comparaison à un traitement par hyperhydratation et alcalinisation simple. Aucune étude contre placebo n'a pu montrer leur efficacité. - La Tiopronine a moins d'effets secondaires que la D-pénicillamine pour une efficacité semblable. - Le captopril n'a pas montré d'efficacité.
Claes D. J., 2012, {4}, USA	Revue générale sur la cystinurie /avis d'expert sur les pratiques aux USA	non	non	non	Non	<p>- Epidémiologie :</p> <p>Le diagnostic < 2 ans doit être prudent devant l'immaturation des transporteurs d'AA de la membrane tubulaire rénale. Cystinurie génétique prouvée : un patient à > 50% de risque de faire au moins 1 lithiase dans sa vie ; dans ¾ des cas elles seront bilatérales ; 60% de risque de récurrences. Serait plus précoce et plus sévère chez les garçons, avec formation d'une nouvelle lithiase tous les 3 ans contre tous les 5 ans chez les filles.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>Risque d'insuffisance rénale 5 à 17%. Plus important que dans les autres maladies lithiasiques. Risque augmenté si patient homme, nombres de chirurgie ouverte pour ablation de lithiase, néphrectomie</p> <p>- Diagnostic :</p> <p>Recherche de cristaux hexagonaux en lecture microscopique.</p> <p>Dosage du taux de cystine urinaire (Cyst U) excrété sur 24h ou sur échantillon chez l'enfant. (N : ≈ 30 mg/l ou 100 mg/mmol de créatinine)</p> <p>Analyse d'un calcul et bilan radiologique (ASP + échographie +/- Scanner abdominal)</p> <p>- Traitement médical:</p> <p>But : empêcher les calculs de se créer ou grossir, diminuer les interventions chirurgicales.</p> <p>Diététique : 2 à 3 L par jour de diurèse chez l'adulte, 2 L/ 1.73 m² chez l'enfant. Régime pauvre en sodium (car risque associé prouvé de faire des calculs calciques). Pas de régime pauvre en protéine chez l'enfant. Diminution des apports protéiques à partir de l'adolescence peut se discuter</p> <p>Alcalinisation des urines : pH urinaire recherché > 7, utilisation préférentielle du citrate de potassium >> bicarbonates de sodium, Acetalozamide peut être utilisé en adjonction au coucher (mais souvent arrêté devant effets secondaires). Si pH trop haut, risque de calculs de phosphates de calcium.</p> <p>S.H. composants en 2^{ème} intention pour objectif de concentration en Cyst U < 300 mg/L: D-Pénicillamine (30 mg/kg/j en 4 prises avec dose max 4 g/j) à associer à une supplémentation en vitamine B6 ou Tiopronine (15 mg/kg/ j en 3 prises avec dose max 800 mg/j)</p> <p>Effets secondaires identiques pour les 2 : altération de la perception du goût qui diminue avec le temps, déficit en zinc et/ou cuivre, lésions cutanéomuqueuses, protéinurie (complexes immuns, membrano-glomérulopathie, syndrome néphrotique), maladie</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>immune (lupus-like, myasthénie-like), éruption cutanée (type pemphigus ou elastosis perforans serpiginosa rash), rarement neutropénie, thrombocytopénie, aplasie</p> <p>L'apparition d'effet secondaire pour l'un des 2, n'est pas prédictif d'effet secondaire pour l'autre</p> <p>Captopril : résultat conflictuel selon les études. Peut être utilisé en cas de contre-indication des 2 autres SH composants ou en cas d'hypertension artérielle (HTA) ou de protéinurie (6.25 à 12.5 mg/dose 1 à 2 fois par jour, max 6 mg/kg/j en 2 à 4 prises)</p> <p>- Traitement chirurgical :</p> <p>But : enlever tous les calculs pour que les patients soient alithiasiques.</p> <p>Techniques choisies en fonction de la taille et aspect radiologique du calcul au scanner, de l'anatomie du patient</p> <p>Calcul < 12 mm : lithotritie (peu efficace si calcul lisse et homogène au scanner)</p> <p>Calcul entre 12 et 20 mm : URS ou fragmentation au laser Holmium</p> <p>Calcul > 20 mm : NPLC</p> <p>Néphrolithotomie par chirurgie ouverte : à éviter, à réserver aux patients avec difficultés anatomiques d'abords ou calculs complexes.</p> <p>- Surveillance :</p> <p>Surveillance du taux de cystine dans les urines 1 à 2 fois par an (en prenant en compte dans le type de dosage si existence d'un traitement de type SH-composant)</p> <p>Suivi radio-échographique tous les 6 à 12 mois.</p> <p>Si traitement par SH composants : bandelette urinaire quotidienne pour dépistage protéinurie, NFS toutes les 2 semaines le 6 premiers mois puis tous les mois, bilan hépatique, dosage cuivre et zinc tous les 6 mois</p> <p>Chez l'enfant : surveillance médicale et échographie 2 à 4 fois/an</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Le Tavernier E., 2012, {5}, France	Revue générale sur la cystinurie /avis d'expert	non	non	non	non	<p>- Mutation type A : 45% des cas, mutation type B : 53% des cas, mutation type AB : 2% des cas Mutation <i>SLC7A9</i> : risque de lithiase même chez les hétérozygotes, ce qui n'est pas le cas en cas de mutation <i>SLC3A1</i></p> <p>-Diagnostic : analyse SPIR, cristallurie des urines fraîches du matin au microscope à lumière polarisé (si pas de cristaux, peuvent apparaître après 48h de conservation à 4°C), CAA urinaires (en particulier si cristallurie non disponible), recherche génétique après confirmation biochimique.</p> <p>-Complications : coliques néphrétiques à répétition, infection rénale sur obstruction, IRC (liée à la maladie, aux obstructions et aux interventions urologiques), conséquences psycho-sociales liées aux apports en eau importants, traitements et fréquents arrêts de travail.</p> <p>-Traitement urologique : retirer tous les calculs car même sur petit calcul, si pas d'expulsion spontanée, sa croissance est inéluctable. Chirurgie ouverte exceptionnelle, NPLC et URSS (avec laser si besoin) sont préférés à la LEC chez l'adulte.</p> <p>- Traitement médical préventif : régime pauvre en protéine, éviter les aliments riches en méthionine, diurèse > 3L/j, au mieux un lever nocturne pour prise de boissons est recommandé, régime pauvre en sel (max 8g/j)</p> <p>Densité nocturne visée < ou = à 1.010</p> <p>Alcalinisation des urines par apport en bicarbonates de sodium ou de potassium pour un pH > 7 (environ 10g/j) sans dépasser 8. Les apports peuvent se faire en gélule ou en buvant de l'eau alcaline type eaux de Vichy, Saint-Yorre®, Salvetat®.</p> <p>Le citrate de potassium est associé au bicarbonate si besoin (8g par jour dans 1,5 L d'eau)</p> <p>Si échec des mesures précédentes, traitement par S.H. composants : D-pénicillamine (Trolovol®) ou Tiopronine (Acadione®). Plutôt Tiopronine car aurait moins d'effets secondaires digestifs : objectif de dose choisi environ 20 mg/kg/j.</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance : faire des échographies régulières et éviter les scanners. Recueil des urines des 24h (pour voir le volume de diurèse, le taux d'excrétion du sodium et donc les apports, la cristallurie, le volume cristallin global, le pH et la densité urinaire), créatininémie, protéinurie et NFS si utilisation de S.H. composants. A domicile, BU quotidienne pour suivre le pH et la densité urinaire. Fréquence du suivi en fonction de la sévérité de la maladie. - Suivi par un(e) diététicien(ne) pour le régime pauvre en méthionine.
Daudon M. et Junger P., 2015, (6), France	Revue générale sur la cystinurie /avis d'expert	non	non	non	non	<ul style="list-style-type: none"> - Classification génétique en Type A (mutation homozygote de <i>SLC3A1</i>) et type B (mutation homozygote de <i>SLC7A9</i>) plus utile que classification biochimique car pas de corrélation génétique phénotype et donc prise en charge identique. Les rares patients AB ont une excrétion de cystine urinaire 30% plus faible que les patients AAB ou BBA. > 130 mutations sur <i>SLC3A1</i> et 100 sur <i>SLC7A9</i> ont été décrites - pas de récurrence de la maladie après transplantation - Scanner abdominal sans injection est la méthode de référence pour trouver tous les calculs et voir leur aspect. Echographie méthode la plus utilisée aux vues de l'accès et d'absence d'irradiation (mais difficulté pour détecter les calculs < 5 mm) - Analyse calcul et urine : Méthode de référence pour l'analyse des calculs : SPIR Cristallurie + étude au microscope efficace chez patient non traité. Cyanide-nitroprusside : à éviter car peu sensible et peu spécifique CAA urinaire permet le diagnostic formel et de doser le taux de cystine excrété - Recherche génétique : utile pour conseil génétique et dépistage de la famille, pas pour la prise en charge thérapeutique - Chez l'enfant avec parent atteint : CCA urinaire pour dépistage, mais à refaire à 18-24 mois devant immaturité tubulaire et faux positifs possibles.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>- Traitement urologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> * LEC : 1^{ère} intention pour calculs urétéraux et calculs rénaux < 15 mm. Plus efficace si calcul rugueux plutôt que lisse, chez l'enfant et sur les calculs urétéraux (élimination > 80% contre 30% pour les intra-rénaux) * URS semi-rigide : pour calcul de la partie basse ou moyenne de l'uretère * URSS avec laser Holmium : pour calculs de la partie haute de l'uretère ou pyéliques, et les calculs caliciels < 15-20 mm * NPLC : pour les larges calculs intra-rénaux <p>-Traitement médical :</p> <ul style="list-style-type: none"> * Réduction des apports en méthionine : diminution des apports en viande, poisson et volaille à 150g/j. Eviter la viande de cheval, les œufs, le gruyère, parmesan, sardine à l'huile... * Pas de réduction des apports en protéine chez l'enfant * Boire > 3L d'eau par jour (2l/1.73m² chez l'enfant) à répartir sur la journée avec un apport important d'eau au coucher * Alcalinisation des urines : par citrate de potassium (40 à 80 mEq par jour) et si effets secondaires digestifs ou insuffisance rénale par bicarbonate de sodium (8 à 12 g/j). objectif pH entre 7.5 et 8. Soit en plusieurs prises, soit dilués dans les apports en eau. * Acetazolamide n'est pas recommandé. * S.H. composants en 2^{ème} intention : Tiopronine 500-1000 g/j ou D-Pénicillamine (600 à 1200 mg/j) en 2 prises dont 1 au coucher. * Captopril n'est pas recommandé. * Supplémentation en vit B6 (50 mg/j) en cas de traitement par D-pénicillamine <p>- Surveillance :</p> <p>Clinique et biologique 2 à 4 fois par an, pas de conseil sur la surveillance radiologique Doser fréquemment pH, densité urinaire sur les urines du matin. Cristallurie (pour efficacité) et volume des cristaux de cystine (pour</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						risque de récurrence) à chaque rendez-vous. Si prise de S.H. composants : bilan hépatique, NFS et recherche de protéinurie régulièrement
Martell H.J., 2017, {7}, Royaume-Uni	Identification de toutes les différentes mutations rapportées dans la cystinurie, modélisation de toutes les mutations ponctuelles de rBAT et b(0+)AT pour tester leur effet sur la structure ou la fonction protéique et comparaison de ces mutations avec les variations naturelles des 2 gènes	Oui Base de données : Pubmed Mots-clés : "cystinuria" "cystinuria mutation" et "SLC3A1" et "SLC7A9". Pas de critère d'année ou de langage	Article original (revues exclues) Tri selon la pertinence de l'étude par lecture du résumé	Articles traitant de la cystinurie avec mutation incriminée décrite	Non renseigné	49 articles, 94 mutations ponctuelles dans <i>SLC3A1</i> , 58 dans <i>SLC7A9</i> Comparaison avec ExAC (60000 individus) : - grande majorité des variants associés à la cystinurie dans les 2 gènes survient très rarement, avec une fréquence de l'allèle < 0.01% ; la plupart ne sont pas présents dans ExAC => probablement délétères - qqs variants associés à la cystinurie sont décrits avec une fréquence entre 0.27 et 31% ; notamment p.Val142Ala dans <i>SLC7A9</i> a une fréquence de 31% indiquant qu'il survient régulièrement chez des individus ; vu sa fréquence élevée, il a probablement un effet limité sur la fonction de <i>SLC7A9</i> . - de nombreux variants non pathogènes dans <i>SLC3A1</i> et dans <i>SLC7A9</i> ont également une fréquence < 0.01%, indiquant qu'il y a peu de variations dans ces gènes dans la population - concernant la protéine rBAT, il semble y avoir des regroupements de variants pathogènes dans certaines positions de la protéine alors que les variants ExAC ne sont pas localisés dans ces régions - les variant associés à la cystinurie pour les 2 gènes prédominent dans des régions très conservées (notamment 80 % des mutations dans <i>SLC7A9</i> ont un ConSurf score 6 à 9), ce qui suggèrent des zones fonctionnelles importantes pour la protéine - inversement, une grande partie des variants non associés à la maladie ont un ConSurf score à 1 Modélisation de la structure protéique : - modélisation pour b(0+)AT : pour 22 mutations ponctuelles sur 58, le type d'acide aminé (AA) est inchangé ; la majorité des AA mutés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>est hydrophobe, et pour plus de la moitié des changements, l'AA devient polarisé ou chargé ; l'effet des mutations est réparti en 3 catégories : 1- rôle fonctionnel ou AA près d'un site fonctionnel 2- altération de la conformation protéique 3- localisé à la surface de la protéine (rôle d'interaction ?)</p> <p>- modélisation pour rBAT : peu d'information concernant la partie fonctionnelle de la protéine, peu de mutations présentes dans ou près des AA présumés du site fonctionnel ; les mutations résultent souvent dans la perte des liaisons hydrogènes et peuvent avoir un rôle sur la structure ou la stabilité de la protéine ; regroupements de mutations sur la structure protéique, suggère que ces zones ont un rôle fonctionnel ou structurel important</p> <p>Prédiction automatisée de l'effet des mutations (avec 6 méthodes connues et utilisées de prédiction) : pour 20 mutations b(0+)AT (sur 58) et 31 rBAT (sur 94), les 6 méthodes donnent les prédictions les plus délétères pour la protéine ; aucune mutation, quelle que soit la protéine, était prédite comme ayant un effet faible ou modéré sur la fonction protéique</p> <p>Comparaison de l'effet fonctionnel prédit avec le phénotype :</p> <p>- chaque mutation est classée selon la méthode de prédiction en 1 (léger) ou 2 (sévère), les patients sont classés selon un score de sévérité global calculé par les différentes mutations portées</p> <p>- le score de sévérité des mutations par prédictions calculées est corrélé de façon significative au phénotype clinique des patients</p>
Sahota A., 2019 {8}, USA	Revue globale sur la physiopathologie de la cystinurie, les	non	Non défini	Non défini	non	<p><u>Cystinurie</u> :</p> <p>- pathologie chronique caractérisée par une hyper-excrétion urinaire de cystine et le développement de calculs de cystine dans le rein et les voies urinaires, le plus souvent dans les 2 1ères décennies de vie ; évolution vers la MRC décrite dans jusqu'à 70% des cas</p> <p>- diagnostic le plus souvent fait par la confirmation de calcul fait de cystine</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	limitations des traitements actuellement disponibles, les relations génotype-phénotype, les modèles murins existants et les perspectives thérapeutiques					<p>- 2 génotypes : A par mutation <i>SLC3A1</i>, B par mutation <i>SLC7A9</i></p> <p>- traitements : hyperdiurèse (mais nécessite apports hydriques > 4L/j), D-Pénicillamine et Tiopronine (mais effets secondaires) ; interventions urologiques répétées (mais risque d'IRC et calculs de cystine quelque peu résistants à la LEC)</p> <p>- essais thérapeutiques en cours avec bucillamine, tolvaptan et acide α-lipoïque</p> <p>- qualité de vie : moins bonne vs population générale ou patients avec autres types de lithiases</p> <p>- troubles associés : syndrome de microdélétion 2p21, syndrome d'hypotonie-cystinurie et syndrome d'hypotonie-cystinurie atypique</p> <p>- découvertes récentes concernant les relations génotype-phénotype (localisation ou type de la mutation, effet sur la protéine) et le lien entre la cystinurie et le gène <i>SLC7A13</i> (codant pour un nouveau transporteur de la cystine)</p> <p><u>Modèles murins</u> : 4 modèles murins de cystinurie avec formation de calcul dans les 1ers mois de vie, males plus sévèrement et plus fréquemment atteints sauf dans le modèle de souris <i>Slc7a9</i> KO où il n'y a pas de différence ; variabilité phénotypique dans un même modèle, suggérant des gènes modificateurs ou effets de l'épigénétique ; baisse des taux plasmatiques de cystine, ornithine, lysine, arginine libérée et sexe dépendante ; atteinte histologique rénale décrite chez les souris ; localisation des calculs différentes chez la souris vs humain (vessie vs rein)</p> <p><u>Inhibition de la croissance du calcul comme cible thérapeutique</u> :</p> <p>- CDME (cystine dimethyl ester), molécule mimant la cystine, peut se fixer à la surface du calcul et inhiber sa croissance <i>in vitro</i></p> <p>- baisse du poids du calcul de 50% chez des souris traitées par CDME</p>

1. Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007; 65:473-481.
2. Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V and Palacin M. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010 6(7): 424-434.
3. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011; 79: 385–92.
4. Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol.* 2012 Nov;27(11):2031-2038.
5. Letavernier E, Traxer O, Haymann JP, Bazin D, Daudon M. Cystinurie. *Prog Urol-FMC* 2012; 22(4), F119-123.
6. Daudon M, Jungers P. Cystine stones. In : Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G (Eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 4th edition, Oxford University Press, 2016, section 9, pp. 1666-1670.
7. Martell HJ, Wong KA, Martin JF, Kassam Z, Thomas K, Wass MN. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine. *BMC Genom* 2017; 18(Suppl 5): 550
8. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD and HU L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis.* 2019 Feb;47(1):57-66.

3 Etudes cliniques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Labeeuw M, 1981, {1}, France	Non explicité. Mieux décrire les caractéristiques des urines des patients faisant des calculs de cystine.	Etude prospective non randomisée, monocentrique, ouverte.	-6 patients producteurs de calculs cystiniques (CSF) -Patients contrôles pour la cristallurie : 80 patients non producteurs de calculs cystiniques (NCSF) + 20 volontaires sains -Patients contrôles pour le taux relatif de saturation urinaire en cystine (RS) : 15 patients NCSF	Comparer le taux de cristaux urinaire de cystine et le RS entre les patients CSF et les patients contrôles selon le niveau d'hydratation et de l'alimentation Dosages sur 4 échantillons de 10ml d'urine fraîche pour chaque patient : -du nombre de cristaux de cystine par microscopie optique - du SR calculé par le nomogramme de Marshall et Robertson	Non retrouvé	Jamais de cristaux de cystine retrouvés chez les patients sains ou faisant d'autres types de calculs. Le taux de saturation des urines en cystine est toujours sous -0.8 chez les patients contrôles, et presque toujours au-dessus de 0 chez les patients CSF L'alimentation ne semblerait pas augmenter les valeurs d'excrétion dans les urines chez les patients CSF. Sur 6 patients : 4 ont une moyenne de SR aux alentours de 0.5 et 2 aux alentours de 2, mais tous ont des cristaux de cystine dans les échantillons.
Barbey F., 2000, {2}, France	Devenir à long terme des patients cystinuriques traités par hyperhydratation, alcalinisation des urines et +/- D-pénicillamine ou Tiopronine	Etude rétrospective, monocentrique	- 27 patients adultes cystinuriques (12 F/15 M) Moyenne d'âge au diagnostic : 19.6 ans, à l'arrivée dans le service : 30.2 ans Moyenne de suivi : -avant d'être dans le	Description de la population. Comparaison d'un groupe succès du ttt (pas de nouvelles lithiases sous ttt bien conduit et pas de ttt urologique) à un groupe échec (au moins une intervention	Critère primaire : absence de nouvelles lithiases Critère secondaire : Absence d'intervention chirurgicale	Le seul facteur prédictif significatif de succès : une diurèse de plus de 3l par jour. Le traitement par D-pénicillamine ou Tiopronine diminue significativement le taux moyen quotidien d'excrétion de cystine urinaire mais pas le nombre de lithiases + 40% effets secondaires

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			service : 10.6 ans -dans le service : 11.2 ans	urologique sur le suivi)		
Kirsch-Noir F., 2000, {3}, France	- Préciser l'histoire naturelle de la maladie - Dégager des critères diagnostics performants - Proposer un schéma thérapeutique simple	Etude monocentrique, rétrospective, descriptive	116 patients suivis pas le même praticien de 1953 à 1999.	Description de la population, des techniques diagnostics, des traitements et techniques utilisés, du devenir	Non donné	- Souvent diagnostiqué chez l'adulte jeune - A rechercher si lithiases récidivantes, histoire familiale, échec de lithotritie - Traitement médico-chirurgical permet de faire disparaître 70% des calculs, 42% de récidives à 5 ans - Traitement : mesures diététiques +/- traitement médicamenteux à vie - Suivi à vie avec ASP et/ou échographie bi annuel. - Proposer la recherche aux autres membres de la famille
Fjellstedt E., 2001, {4}, Suède	Evaluer l'indication d'un double recueil sur 12h (jour et nuit) plutôt que sur 24h pour adapter le traitement. (alcalinisation, hyperhydratation +/- SH composants)	Etude prospective multicentrique	- 26 patients cystinuriques adultes (12 F/14M) Moyenne d'âge 48 ans (28-72) Suivi 3.5 ans	Comparaison de l'évolution de la prise en charge en dosant le taux de cystine libre sur 24h (période 1 sur 3.5 ans avant l'étude) ou sur 2 dosages (1 la nuit et 1 le jour) (période 2)	Nombre de nouveaux calculs, le nombre d'intervention urologique, le taux de cystine libre dans les urines, le dosage des SH composants	Le double recueil augmente significativement la détection d'épisode de sursaturation en cystine libre dans les urines. L'évaluation du ttt en fonction de ce double recueil permet une diminution significative du nombre de calculs/patients, du nombre d'interventions urologiques/patient, une augmentation du volume urinaire/24h et de la dose de Tiopronine qu'il serait indiqué de donner en 2 prises.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fjellstedt E., 2001, {5}, Suède	Evaluer l'efficacité du citrate de potassium pour alcaliniser les urines chez les patients cystinuriques	Etude prospective monocentrique	14 patients (10 sous Tiopronine et 4 sans traitement composants) S.H.	Période 0 : 1 ^{ère} semaine sans agent alcalinisant Puis Période 1 : 2 semaines sous bicarbonates de sodium Suivi de Période 2 : 2 semaines sous citrate de potassium. Dosage à chaque période de la kaliémie et dans les urines : pH, volume d'urine, excrétion de Na, K, citrate et cystine libre	Comparaison de l'effet sur le pH urinaire du citrate de potassium à celui du bicarbonate de sodium (pris comme gold standard)	<ul style="list-style-type: none"> - Le citrate de potassium est efficace comme agent alcalinisant des urines et ne montre pas de différence d'efficacité sur le pH comparé au bicarbonate de sodium. - Durant la période 1 : augmentation de l'excrétion urinaire de sodium même avec régime pauvre en sodium bien conduit. - Durant la période 2 : augmentation de l'excrétion urinaire de K et de citrate - Pas de différence significative sur le taux d'excrétion de cystine entre les 3 périodes. - Chez les patients sous Tiopronine, corrélation significative entre le taux de sodium et le taux de cystine excrété au niveau urinaire - Durant la période 2, le taux plasmatique de K augmente, mais 1 seul patient sur 14 présente une hyperkaliémie modérée à 5 mmol/l => le citrate de potassium est efficace comme agent alcalinisant chez les patients cystinuriques et peut être recommandé en l'absence d'insuffisance rénale.
Dello Strogolo L., 2002 {6},	Avoir une meilleure classification des patients atteint de cystinurie en fonction de leur type	Etude rétrospective multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - 224 patients atteints de cystinurie - 47 apparentés avec une mutation hétérozygote <i>SLC3A1</i> 	Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques en fonction du type de mutation Comparaison du taux		<p>Nouvelle classification selon le génotype :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type A : Cystinurie par mutation <i>SLC3A1</i> sur les 2 allèles. (50%)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Italie, Espagne, Israël	de mutation génétique (<i>SLC3A1</i> chromosome 2, <i>SLC7A9</i> chromosome 19)		-142 patients avec une mutation hétérozygote <i>SLC7A9</i> - 83 patients apparentés contrôles, sans mutation retrouvée.	urinaire de cystine et AA dibasiques entre les patients sains et les hétérozygotes		-Type B Cystinurie par mutation <i>SLC7A9</i> sur les 2 allèles (50%) -Type AB : Cystinurie avec 1 allèle muté de chaque type (rarisime <1%) Pas de différence significative entre les types A et B. Les garçons ont des formes plus précoces et plus sévères. Les patients hétérozygotes type B ont souvent un taux augmenté d'excrétion de cystine et d'AA dibasiques comparés aux patients contrôles
Daudon M., 2003, {7}, France	Prouver que le calcul du volume des cristaux urinaires de cystine (Vcys) est un bon outil de suivi, corrélé de façon précise avec le risque de récurrence des calculs, et donc d'efficacité du traitement	Etude prospective monocentrique	- 57 patients avec cystinurie homozygotes suivis entre Jan 1990 et Dec 2001. - 29 M/ 28 F - Age moyen : 24.5±14.6 ans pour les hommes et 27.0±12.9 ans pour les femmes - A l'inclusion, 31 patients n'avaient pas de calculs, 26 avaient des calculs uni- ou bilatéraux.	Mesure du pH, du nombre de cristaux de cystine et du Vcys sur chaque échantillon des 1ères urines du matin du patient (en moyenne 7/patient). Comparaison de mesures en fonction de la récurrence ou non des calculs, et du type de traitement.	-Rémission : absence de nouveau calcul ou maintien d'un statut sans calcul -Récurrence : diagnostic d'un calcul d'au moins 3 mm par échographie ou augmentation de 2 mm d'un calcul préexistant	- Vcys directement corrélé aux nombre de cristaux urinaires et leur taille. - 63 épisodes de récurrences chez 27 patients. La valeur moyenne de Vcys est significativement plus haute chez les patients avec récurrences (8,173±1,544 vs 233±150 l3/mm3, P<0.001) - Les différentes thérapies (hyperhydratation + alcalinisation, SH composants) diminuent significativement la valeur du Vcys. Il ne semble pas y avoir d'efficacité du captopril. -Recommandations : Hyperhydratation > 3l/j, pH urinaire > 7, objectif Vcys< 3000 µ3/mm3, D-

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						pénicillamine (600-1200 mg/j) et Tiopronine (500-1500 mg/j) en 2 ^{nde} ligne de traitement.
Font-Llitjos M, 2005, {8}, Espagne	Mieux définir la corrélation génotype-phénotype dans la cystinurie et déterminer le rôle d'un héritage digénique dans le phénotype	Etude rétrospective multicentrique à partir de la base de données, qui n'est pas un registre, « The International Cystinuria Consortium Database) »	<ul style="list-style-type: none"> - 164 patients atteints de cystinurie *Classifications selon le phénotype : <ul style="list-style-type: none"> - 37 de type I (les parents n'ont pas d'excrétion urinaire de cystine ou d'AA dibasique) - 43 de type Non-I (les 2 parents ont un taux d'excrétion, d'au moins 2 de ces AA au-dessus de la normale) - 3 de type Non-I porteur (1 des parents a le même taux d'excrétion que le patient, mais sans être malade) - 14 de type Mixte (1 des parents est dans la norme, l'autre au-dessus) - 67 non-typés (pas de notion des valeurs des parents) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche de nouvelles mutations sur <i>SLC3A1</i> (Type A) et <i>SLC7A9</i> (Type B). - Comparaison des phénotypes en fonction des mutations. 	Non défini	<ul style="list-style-type: none"> - 24 nouvelles mutations <i>SLC3A1</i> (soit un total de 103) et 16 <i>SLC7A9</i> (soit un total de 66) - Répartition équivalente des mutations sur les allèles de type A et B (44.3 et 55.7% respectivement sur les allèles avec mutations retrouvées) - 13.2% de potentiels allèles mutés non retrouvés - 16 patients avec 1 mutation sur 1 seule allèle - 3 patients sans mutation retrouvée - M467T et G105R : mutations les plus communes respectivement pour le type A (26.4%) et B (27.4%) - Les mutations de type A donnent le plus souvent des phénotypes I (sauf la mutation dupE5-E9 qui donne un phénotype Non-I) - Les mutations de type B donnent le plus souvent un phénotype Non-I - La possible existence d'un 3^{ème} gène jouant un rôle est très faible - 1 mutation sur un allèle de type A et 1 sur un allèle de type B n'entraîne pas a priori de maladie, même si on peut avoir une excrétion urinaire augmentée.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Brasseur-Daudruy M., 2006, {9}, France	Définir le terme de « colon hyperéchogène anténatal » et l'utiliser comme outil diagnostic anténatal de cystinurie	Case report	3 patients avec découverte en anténatal d'un colon hyperéchogène au 3 ^e trimestre sans autre anomalie constatée	Recherche d'excrétion de cystine urinaire chez le 2 ^e et 3 ^e patient avant tout symptôme.	Non défini	Après le 1 ^{er} cas, il a pu être diagnostiqué une cystinurie chez les 2 autres patients avant toute manifestation clinique. Le colon hyperéchogène anténatal semble se diagnostiquer au 3 ^{ème} trimestre de grossesse, sans aucune autre anomalie associée. IRM : pas indiquée pour confirmer le diagnostic échographique.
Martens K, 2007, {10}, Belgique, Pays Bas, Italie	Description génotypique et phénotypique du syndrome Hypotonie – Cystinurie (CHS)	Etude descriptive/ case report	4 patients atteints de CHS âgés entre 3 ans 4 mois et 16 ans dont 3 garçons et 1 fille	Analyse génomique de ces patients avec recherche plus spécifique de microdélétions au niveau du locus 2p21 pour les gènes <i>SLC3A1</i> et <i>PREPL</i>	Non défini	Tableau clinique : Cystinurie de type I, hypotonie néonatale et infantile, anorexie, retard de croissance par déficit en IGF1, parfois dysmorphie (dolichocéphalie, ptosis, voix nasonnée). IRM et EMG normaux. Actuellement 14 familles dont les 4 nouvelles : 5 microdélétions identifiées de A à E (les A et B sont les plus fréquentes). Probable effet fondateur dans la région d'où sont originaires les patients. Prévalence estimée : 1/10 ⁶
Dello Strogolo L., 2007, {11}, Italie	Evaluer au long terme l'approche médicale pour empêcher la formation de nouvelles lithiases et réduire le nombre et la dimension de lithiases	Etude prospective monocentrique	18 patients atteints de cystinurie. *Age moyen: - au début de l'étude : 12.6 ans (1.8 à 24 ans) - au diagnostic : 6.3 ans (0.33 à 18.42 ans).	Mise en place d'un traitement de base (alcalinisation des urines avec objectif de pH entre 7 et 8, hyperhydratation par au moins 1l/m ²) et ajout d'un traitement par Tiopronine (ou D-pénicillamine si	Evaluation au début et à la fin de l'étude de l'évolution des lithiases présentes et de l'apparition de nouvelles lithiases	- 16 patients traités par Tiopronine (dose moyenne 24.65 mg/kg/j) mais la dose nécessaire pour atteindre l'objectif de Cyst LU variait en fonction de l'âge : dose corrélée inversement au poids (de 13.8 à 51 mg/kg/j). - 2 patients traités par D-pénicillamine (dose moyenne 16.8 et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	préexistantes		*Temps moyen de suivi : 42 mois avec une médiane à 36 mois (12 à 86.4 mois)	protéinurie) dont la dose est monitorée en fonction du taux de cystine libre urinaire (Cys LU) (objectif < 100 µmol/mmol de créatinine) dosé par chromatographie		17.8 mg/kg/j) - objectif de CysLU atteint dans 79% des échantillons urinaires et pH urinaire > 7 dans 80%. - nombre moyen d'épisodes dans les 3 ans avant l'étude comparé à la période de suivi : passé de 0.28 à 0.03 par an (p : 0.004) - chez les 7 patients n'ayant pas de lithiases au départ, pas de nouvelle lithiase - chez les 11 patients qui avaient des lithiases : 1 s'est aggravé (mais pas de nouvelle lithiase après ablation chirurgicale), 4 sont restés stables, 6 se sont améliorés
Bisceglia L., 2009, {12}, Italie	Mettre au point 2 sets de sonde synthétique (CYS3A1 et CYS7A9 probemix) pour analyse par MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) pour mieux caractériser les mutations sur les <i>SLC3A1</i> et <i>SLC7A9</i>	Etude prospective	172 patients italiens au sein de 168 familles porteuses d'une mutation (147 étaient déjà répertoriés, 25 sont de nouveaux patients non encore testés)	Comparaison des résultats de recherche de mutations sur les locus de <i>SLC3A1</i> et <i>SLC7A9</i> : - par séquençage de l'ADN, par PCR d'ARN spécifique et par analyse de SNPs arrays - aux résultats des sets de sonde synthétique fabriquée manuellement par le laboratoire de recherche (CYS3A1 et CYS7A9 probemix) pour analyse par MLPA	Non identifié clairement : même mutation retrouvée et voire nouvelles mutations retrouvées pour les allèles non typés	- Les mutations des patients déjà connues ont été retrouvées. - Description de 3 nouvelles mutations, de larges réarrangements, certains non décrits - Population italienne : sur 145 allèles avec une mutation de type A la mutation M467T est la plus fréquente (23.45 %) ; sur 163 allèles avec une mutation de type B G105R et R333W sont les plus fréquentes (respectivement 27% et 11%) -fréquence des larges réarrangements : 11% des mutations de cette cohorte

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						- 7 patients sans mutation retrouvée, 11 avec 1 mutation sur 1 seul allèle identifiée => technique fiable et robuste et est un bon complément du séquençage de l'ADN en particulier pour les duplications et délétions.
Gnisi A., 2010, {13}, France	Montrer qu'un diagnostic anténatal de cystinurie sur colon hyperéchogène, peut permettre une prise en charge précoce et de dépister d'autres cas dans la famille.	Case report	1 patient né à terme avec découverte d'un oligoamnios à l'échographie anténatale du 2 ^e trimestre et un colon hyperéchogène isolé à celle du 3 ^e trimestre.	Exploration après découverte colon hyperéchogène au 3 ^e trimestre : IRM fœtale, sérologies maternelles	Non	- Définition hyperéchogénicité du colon : échogénicité identique à l'os, doit être isolée au colon, et découverte au 3 ^e trimestre. - Bilan de diagnostic différentiel proposé en cas de découverte au 2 ^e trimestre : enquête génétique, amniocentèse (caryotype, recherche de mucoviscidose), analyse chromatographique du liquide amniotique et sérologies maternelles. - IRM indiquée seulement en cas de recherche de malformation associée.
Cobo Costa A., 2011 {14}, Espagne	non	Case report	1 patient de 3 ans avec diagnostic prénatal de colon hyperéchogène isolée	non	aucun	Avant que le diagnostic métabolique soit posé (à l'âge de 1 an), 50 calculs ont été émis.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Amat S, 2011 {15}, France	Déterminer l'incidence des colons hyperéchogènes isolés découverts en anténatal au 2 ^e et 3 ^e trimestre, et explorer l'association avec le diagnostic de cystinurie	Etude prospective multicentrique	19 patients avec colons hyperéchogènes en anténatal diagnostiqués entre 01/2007 et 12/2008. 3 exclus pour refus de participation par les parents.	Dosage des concentrations de cystine et des AA dibasiques à la naissance (ou dans le 1 ^{ère} année de vie au plus tard), examen à la naissance, J8 et 9 mois.	Diagnostic positif de cystinurie si le dosage est 10 x plus important que les valeurs médianes pour l'âge avec un contrôle 1 mois plus tard sur 1 2 nd échantillon	<ul style="list-style-type: none"> - 16 patients : 7 M/ 9 F, nés à terme (entre 37 et 41SA) - Découverte colon hyperéchogène : 1 au cours de la 2^e échographie, 8 au cours de la 3^e, 7 durant 1 échographie additionnelle pour détresse fœtale. - Evolution habituelle des échographies anténatales en dehors de l'hyperéchogénicité. Pas de néphrolithiases. - Examen clinique normal à la naissance, émission méconium dans les 48h, normalisation échographie abdominale après émission méconium - 50% (8 patients) présentent un profil chromatographique des AA urinaires compatible avec une cystinurie (pour 3 une amniocentèse avait été effectuée et retrouvait une augmentation du taux de cystine dans le liquide amniotique) - Chez les 8 patients cystinuriques un colon hyperéchogène avait été découvert sur les échographies systématiques - Chez les patients non atteints 7/8 cette découverte était au décours d'une échographie sur détresse fœtale après 36 SA. <p>=> la découverte de colon</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						hyperéchogène avant 36SA à une VVP de 89% pour la cystinurie, Toutes les cystinuries n'ont pas ce signe en anténatal Pas d'indication à amniocentèse. Pas de relation colon hyperéchogène et signe de gravité retrouvé par manque de puissance.
Barbosa M., 2012, {16}, Portugal	- Permettre une caractérisation clinique, moléculaire et biochimique d'une cohorte de patients atteints de cystinurie. - Objectifs secondaires : trouver une corrélation phénotype-génotype, définir une stratégie de diagnostic moléculaire de cette maladie au Portugal.	Etude prospective avec suivi de cohorte	35 patients : 12 cas index, 23 apparentés de 1er ou 2nd degré.	Recherche du type de mutations chez ces 12 patients index et caractérisation clinique	Corrélation phénotype génotype entre le type de mutation et l'âge de la première lithiase, ATCDs de pyélonéphrite, taux de cystine urinaire et AA dibasique mesurés par chromatographie	- Le gène SLC3A1 (locus 2p16.3) contient 10 exons. - Le gène SLC7A9 (locus 19q13.1) contient 13 exons. - en 2011, 128 différentes mutations sur SLC3A1 et 97 sur SLC7A9 - Pas de corrélation phénotype-génotype retrouvé - pas d'effet fondateur portugais retrouvé - mutations les plus fréquentes : larges réarrangements dont les délétions et duplications (33.3 %), et une mutation missense c.1400T>C (p.M467T) (11.1%). => pas de stratégie diagnostique particulière mise en avant.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Barbosa C.G., 2013, {17}, Brésil	Prouver que l'électrophorèse capillaire couplée à la spectrophotométrie de masse est un outil diagnostique fiable et rapide.	Description de la mise au point de la technique	10 patients sains, 1 patient atteint de cystinurie	Dosages des taux de cystine et d'AA dibasiques urinaires selon différents solvants, tampons, pression ; et plusieurs fois chez les mêmes patients et sur différents échantillons d'urines. Les urines des patients sains étaient techniquées sans modification et après ajout de 3 concentrations standardisées de cystine.	- Vérification de la précision de la technique et de sa reproductibilité. - Définition des limites de détection et de quantifiabilité	Technique fiable, reproductible, rapide. Pas de notion de coût. Moins polluante que la technique par HPLC car utilisant moins de solvants.
Buxman H., 2014, {18}, Allemagne	Description d'un cas de diagnostic anténatal découvert eu 3 ^e trimestre par un colon hyperéchogène	Case report	1 patiente suivie de la naissance jusqu'à l'âge de 1 an 1/2	Dosage répétés après la naissance du taux de cystine et des AA dibasiques	Non	- Confirmation du diagnostic. - Découverte d'une nouvelle mutation c.833T>C au niveau de l'exon 4 du gène <i>SLC3A1</i> . - Absence d'apparition de lithiase à 1 an ½ de vie avec une hyperhydratation et alcalinisation des urines.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Prot-Bertoye C., 2015, {19}, France	Déterminer chez les patients atteints de cystinurie en France leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques, le type de traitements médicaux et chirurgicaux utilisés, les comorbidités associées.	Etude nationale rétrospective multicentrique	442 patients suivis d'avril 2010 à janvier 2012 : - 220 M/ 222 F - Age médian des participants : 16.7 ans (0.3-72.1 ans) - 128 patients ≤16 ans définis comme patients pédiatriques.	Questionnaire de recueil de données envoyé aux 150 services (adultes et pédiatriques) suivant des patients atteints de cystinurie : 31% de participation. Comparaison des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, des types de traitement et des comorbidités.		* Epidémiologie : - Age médian au diagnostic : 18.5 ans (0-74.3 ans) - Temps médian entre les 1 ^{ers} symptômes et le diagnostic : 1.3 an (0-45.7), temps moyen à 5.95 ans. - Aucun patient originaire d'Afrique Noire - Après 16 ans le diagnostic se fait dans 79.6% des cas sur colique néphrétique. Avant 16 ans dans 31% sur dépistage systématique après découverte cas index et 10.3% sur infection urinaire. - 90% des patients ont un traitement médicamenteux : 88.8% Alcalinisation des urines, 52.2% SH composants, 12.9% Captopril. - Au sein de 402 patients : 89.9% ont eu au moins une procédure urologique, 42.6% au moins une lombotomie ou une urétérolithotomie, 80.1% une intervention urologique faiblement invasive. * Comorbidités : - MRC : 1.1% évolue vers IRCT (dont 4 M), pour les 128 patients pédiatriques : seulement 7/58 ont un DFG < à 90 ml/min.1.73m ² Au sein des 314 patients adultes :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>DFG médian de 71.8 ml/min.1.73m² (5.4–171.7) et 26.8% patients avec un DFG < 60 ml/min.1.73m².</p> <p>IRC associée de façon significative avec l'âge (OR, 1.05), l'hypertension (OR, 3.30), et lésion sévère du parenchyme rénal (OR, 4.39) en analyse multivariée. Corrélation significative également avec la présence d'une protéinurie.</p> <p>- HTA : patients pédiatriques : seule 1 fille de 10 ans présente une HTA, et 28.6% des patients adultes</p> <p>HTA associée de façon significative avec les patients de sexe masculin (OR, 2.3), l'âge (OR, 1.06), et un DFG < 60 ml/min.1.73m² (OR, 2.7)</p> <p>=> proportion plus importante de patients avec une IRC que dans la population générale, et pourcentage plus important d'HTA chez les adultes âgés de 16 à 39 ans.</p>
Daudon M., 2016, {20}, France	Décrire l'utilisation de la cristallurie dans la pratique courante	Etude descriptive monocentrique	non	Sur urine fraîche : dosage du pH, densitométrie, études des cristaux au microscope en lumière polarisée et, en cas de difficulté d'identification, par SPIR	Non défini	<p>Cristaux de cystine : lames hexagonales formant souvent des macles de large dimension.</p> <p>Taux de cystine excrété n'est pas recommandé pour le suivi.</p> <p>Meilleur outil :</p> <p>- Cristallurie : si > 25 cristaux de cystine/mm³, risque de formation de lithiase important.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						- Calcul du volume global des cristaux (GCV) : si > 3000 $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$, risque augmenté de récurrence de lithiase
Oliver K. V., 2016, {21}, Royaume uni	Description d'une nouvelle technique de quantification du taux de cystine urinaire : la spectroscopie infrarouge par vibration avec réflexion totale atténuée (ATR-FTIR spectroscopie)	Etude descriptive monocentrique	22 patients cystinuriques 5 patients contrôles sains 11 patients contrôles avec d'autres atteintes rénales	Echantillon d'urine récupéré à partir des urines utilisées pour les tests de suivi habituel des patients (urine fraîche, en milieu de jet au moment des consultations de suivi)	Comparaison des taux mesurés par ATR-FTIR à ceux trouvés par la méthode Jaffé pour la créatinine et par chromatographie par échange d'ions (IEC) pour la cystine. pour la comparaison ATR-FTIR, il a été considéré que la fraction soluble était sous les 1 mM.	- Pour la créatinine : ATR-FTIR sous-estime légèrement le dosage en comparaison à la méthode Jaffé mais avec un intervalle de confiance (IC) de 95% - Pour la cystine : bonne corrélation entre les 2 techniques (IC : 95%), mais ATR-FTIR mesure la fraction insoluble de cystine (qu'on ne retrouve pas chez le patient sain, et qu'on ne retrouve que chez 17 patients sur 22), alors que IEC mesure l'ensemble des 2 fractions (soluble et insoluble). => ATR-FTIR spectroscopie ne permet pas un dosage du taux de cystine de tous les patients, puisqu'elle ne peut donner de valeur pour les patients estimés sous le seuil de non-solubilité ; mais technique peu chère, rapide et ne demandant pas d'apprentissage complexe.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gaildrat P., 2017 {22}, France	Mieux définir les caractéristiques cliniques et moléculaires d'une cohorte française de patients atteints de cystinurie	Etude prospective	112 patients et 25 apparentés provenant de 99 familles	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire pour les données cliniques et une consultation - Diagnostic confirmé par CAA urinaires. - Analyse des séquences ADN sur les gènes d'intérêts (<i>SLC3A1</i> (génotype A) et <i>SLC7A9</i> (génotype B)) avec analyse de la fréquence des allèles et du type de variants 	<ul style="list-style-type: none"> 1- Analyse descriptive de la population 2- Analyse univariée pour définir des facteurs influençant la corrélation génotype – phénotype 3- comparaison des résultats avec 4 études (3 études européennes décrivant la distribution des génotypes, 1 méta-analyse sur la fréquence des variants récurrents) 	<ul style="list-style-type: none"> - 88 mutations identifiées dont 42 nouvelles. - Génotype A plus fréquent que le B (74 vs 22). 3 patients n'ont pas été caractérisés avec un seul allèle identifié. - Pas de génotype AB retrouvé. 2 apparentés avec génotype AB mais phénotype sain. - 2/112 patients : syndrome HCS - En comparaison à la méta-analyse de Chillaron et al. (2010) sur les variants les plus fréquents, il y a peu de différence au sein de la cohorte française en dehors de 2 mutations sur le gène <i>SLC3A1</i> : un missense p.(Met467Thr) moins présent (P = 0.01) et une duplication c.(891+1_892-1)_(1617+1_1618-1)dup – p.(?) plus présente (P = 0.002). - pas de différence de phénotype en fonction de la sévérité des mutations. - pas de différence de génotype si diagnostic anténatal sur colon hyperéchogène - Age au 1^{er} symptôme plus jeune en cas de génotype B (12 ans vs 17 ans, p : 0.04) - Taux de cystine urinaire plus élevé

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>chez les femmes que les hommes (290 vs 218 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créat, p : 0.004)</p> <ul style="list-style-type: none"> - les mutations entraînant des anomalies d'épissages sont sous-estimées et fréquentes en particulier celles sur les éléments régulateurs d'épissage exonique. - 18% des allèles mutés sont des larges réarrangements.
Kum F., 2019 {23} Royaume-Uni	Décrire la prévalence de l'HTA et de la maladie rénale dans une cohorte de patients cystinurique unicentrique	Etude descriptive monocentrique	120 patients inscrits dans une base de données prospective et suivis dans un centre de référence de la cystinurie	Recueil à chaque consultation de données cliniques (PA, poids, taille, prises médicamenteuses) et d'analyses urinaires	<ul style="list-style-type: none"> - HTA définie par une PA \geq 140/90 mmHg sur \geq 2 mesures et/ou documentation d'une HTA, notée dans le dossier - la MRC est définie par les critères KDOQI, le DFG est estimé par la formule MDRD 	<p>120 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - 55% d'hommes et 45% de femmes, d'âge médian de 40 ans, 7% de diabétiques - 45% suivent un traitement de prévention de la lithiase - prévalence globale de l'HTA : 50.8%, plus élevée chez les hommes (62.1% vs 37%) - créatininémie moyenne à 88.2$\mu\text{mol}/\text{L}$, et DFGe moyen à 77.6 mL/min/1.73m² - seuls 24.6% des patients ont une fonction rénale normale ; 57.6% ont une MRC de stade 2 et 17.8% de stade 3 - tous les patients avec rein unique fonctionnel (néphrectomie) ou avec un rein peu ou non fonctionnel ont une dysfonction rénale (MRC stades 2 ou 3)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>- la proportion de patient avec HTA augmente avec le stade MRC : 34.1% de patients avec fonction rénale normale sont hypertendus, 50% des patients avec MRC 2, 81% des patients avec MRC 3</p> <p>- patients avec MRC 3 ont subi plus de procédures de traitement de lithiases que les patients avec MRC 1 et 2</p>
Prot-Bertoye C., 2019, {24}, France	<p>- Evaluer les effets secondaires associés aux traitements préventifs</p> <p>- Définir des objectifs thérapeutiques</p>	Etude multicentrique, rétrospective	442 patients (220 M), provenant de 47 centres suivants des patients cystinuriques. Age médian aux 1ers symptômes 16,7 ans.	Recueil rétrospectif des données cliniques, biologiques et chirurgicales entre avril 2010 et janvier 2012	<p>Risque d'avoir une cristallurie positive pour la cystine ou un volume de cristaux de cystine > 3000 $\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ en fonction du taux du pH, de la densité urinaire, et de la dose de traitement par Cystéine binding thiol (CBT)</p>	<p>- <u>Effets Secondaires</u> :</p> <p>*<u>Agents alcalinisants</u> : Troubles digestifs (douleurs ou inconfort abdominal, vomissements, nausées, diarrhées, ulcération de la bouche ou gastrique) environ 10 % en cas de citrate ou bicarbonate de potassium, seulement 2,6% en cas de bicarbonate de sodium. Disparition après diminution des doses ou arrêt temporaire du traitement.</p> <p>Fluorose (très rare) : 0.8% seulement avec boissons alcalinisantes.</p> <p>* <u>CBT</u> (24,6% avec Tiopronine ou 29,5% avec D-pénicillamine, p=0.45) : Protéinurie, troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, perte de goût, vomissements, nausée, intolérance digestive, ulcération buccale, gingivite).</p>

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Hématologique : thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie, aplasie, anémie, méthémoglobinémie. Cutané : urticaire, prurit, rash, eczéma, érythème, alopecie. Pulmonaire : dyspnée Autres : crampe, malaise, anomalies du bilan hépatique, plaies de la bouche. L'arrêt temporaire permet de faire disparaître l'effet secondaire dans la plupart des cas. Les effets secondaires à un des 2 traitements ne permettent pas de prédire le type d'effet secondaire de l'autre traitement (seulement 15% des patients ont des effets secondaires pour les 2). - <u>Evaluation de l'efficacité des traitements</u> pour un suivi en fonction du pH et de la densité urinaire : * <u>sur la cristallurie</u> : Augmenter le pH et diminuer la densité urinaire diminue le risque d'avoir une cristallurie positive. Les CBT ne diminuent pas le risque quelle que soit la dose. Risque multiplié par 27 si densité > ou = à 1.015 * <u>sur le volume des cristaux de cystine</u> : Augmenter le pH et diminuer la densité urinaire diminue le risque</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						d'avoir une cristallurie positive. Les CBT ne diminuent pas le risque quelle que soit la dose. * Attention plus le pH augmente plus le risque de calcul de calcium de phosphate augmente => OBJECTIFS de ttt : pH entre 7.5 et 8.5 et analyser tous les calculs pour diminuer le pH si calcul avec calcium phosphate Densité < ou = 1.005 correspondant à 3 L de diurèse
Malieckal D. A., 2019, {25}, USA	Déterminer la dose optimale efficace de Tiopronine ou D-pénicillamine (CBT) qui pourrait permettre de prévenir la formation de calcul	Essai prospectif, en crossover, non contrôlé, non randomisé.	10 patients : - âge moyen 49 (18-80) - 7M/3F - 7 sous Tiopronine, 3 sous D-pénicillamine	Chaque patient garde le même CBT prescrit, pas de modification du régime/diet/apport hydrique ou des alcalinisants. 4 périodes de 1 semaine avec pour chaque semaine une prise de CBT à 0, 1, 2, ou 3 g/j en 2 prises. Recueil urines des 24h à J7 de chaque période. Dosage de la cystine urinaire excrétée par 24h par spectrophotométrie et de la « cystine capacity » (ou capacité de solubilité de la cystine) par dosage de la cystine en phase solide.	Diminution du taux de cystine urinaire excrétée et augmentation de la capacité de solubilité de la cystine urinaire en fonction de la dose de CBT donnée par jour.	La capacité de solubilité augmente si prise de 1g de CBT par rapport à 0 et le taux de cystine excrétée par 24h diminue de façon significative (respectivement p = 0.009 et p < 0.039). Pas de modification significative sur ces marqueurs entre les différentes doses et donc si on augmente les doses. Les patients qui ont eu le plus d'effet sur la capacité de solubilité (et donc la plus grande différence entre les dosages à 0g de CBT contre 1g) sont ceux qui avaient au départ les capacités les plus basses. Par ailleurs : le volume d'urine, le taux de créatinine et de phosphore dans les urines sont prédictifs de la capacité de solubilité de la cystine. Il n'y a pas eu d'effet secondaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						clinique ou biologique en augmentant les doses. => Au total : Essayer d'utiliser la plus petite dose efficace car augmenter la dose ne serait pas efficace (possible biais car très petit groupe de patient)

1. Labeeuw M, Gerbaulet C, Pozet N, Zech P, Traeger J. Cystine crystalluria and urinary saturation in cystine and non-cystine stone formers. *Urol Res.* 1981;9(4):163-8.
2. Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol*, 2000, 163, 1419-1423.
3. Kirsch-Noir F, Thomas J, Fompeydie D, Debre B, Zerbib M, Arvis G. Cystine lithiasis: study of a series of 116 cases. *Prog Urol.* 2000 Dec;10(6):1135-44.
4. Fjellstedt, E, Denneberg T, Jeppsson JO, Christensson A, Tiselius HG. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29: 303–10.
5. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29: 295–302.
6. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacin M, Rizzoni G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2547–2553.
7. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003; 31: 207-211.
8. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M and Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005; 42(1): 58-68.
9. Brasseur-Daudruy M., Garel C, Brossard V, Broux F, Heckettsweller B, Eurin D. Hyper-echogenic colon: a prenatal sign of cystinuria? *Prenat Diagn* 2006; 26(13): 1254-1255.
10. Martens K., Heulens I, Meulemans S, Zaffanello M, Tilstra D, Hes FJ, Rooman R, Francois I, de Zegher F, Jaeken J, Matthijs G, Creemers JW. Global distribution of the most prevalent deletions causing hypotonia-cystinuria syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(10): 1029-1033.
11. Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(11):1869-73.

12. Bisceglia L, Fischetti L, Bonis PD, Palumbo O, Augello B, Stanziale P, Carella M, Zelante L. Large rearrangements detected by MLPA, point mutations, and survey of the frequency of mutations within the SLC3A1 and SLC7A9 genes in a cohort of 172 cystinuric Italian patients. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99(1): 42-52.
13. Gnisci A, Heckenroth H, Garaix F, Gorincour G, Leclaire M, Cravello L. Côlon hyperéchogène et cystinurie. Intérêt du diagnostic prénatal. *Rev Méd périnat* 2010; 2(4):219-222.
14. Cobo Costa A, Luis Yanes MI, Padilla Pérez AI, Alvarez de la Rosa M, García Nieto VM, Troyano Luque JM. Foetal hyper-echogenic colon as an early sign of cystinuria. *Nefrologia*. 2011; 31(1): 123-4.
15. Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, Eurin D, Fontanges M, Muller F. Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(5):543-7.
16. Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, Mota Mdo C, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML. Clinical, biochemical and molecular characterization of Cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet*. 2012 Jan; 81(1):47-55.
17. Barbosa CG, Gonçalves NS, Bechara EJH, Assunção NA. Potential diagnostic assay for cystinuria by capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry. *J Braz Chem Soc* 2013; 24(4):534-540.
18. Buxmann H, Eggermann T, Lorenz D, Sewell AC, Böhles H, Schlößer RL, Merz E. Cystinuria in a girl presenting with a hyperechogenic colon detected by prenatal ultrasonography and a new SLC3A1 gene mutation (p.Phe278Ser). *Ultraschall Med*. 2014; 35(5): 473-4.
19. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, Brignon P, Choquet C, Cochat P, Combe C, Conort P, Decramer S, Doré B, Dussol B, Essig M, Gaunez N, Joly D, Le Toquin-Bernard S, Méjean A, Meria P, Morin D, N'Guyen HV, Noël C, Normand M, Pietak M, Ronco P, Saussine C, Tsimaratos M, Friedlander G, Traxer O, Knebelmann B, Courbebaisse M; French Cystinuria Group. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (5): 842-51.
20. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie* 2016; 19: 1514-1526.
21. Oliver KV, Vilasi A, Maréchal A, Mochhala SH, Unwin RJ, Rich PR. Infrared vibrational spectroscopy: a rapid and novel diagnostic and monitoring tool for cystinuria. *Scientific Reports* 2016; 10;6:34737.
22. Gaildrat P, Lebbah S, Tebani A, Sudrié-Arnaud B, Tostivint I, Bollee G, Tubeuf H, Charles T, Bertholet-Thomas A, Goldenberg A, Barbey F, Martins A, Saugier-veber P, Frébourg T, Knebelmann B, Bekri S. Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. *Mol Genet Genomic Med* 2017; 5(4): 373-389.
23. Kum F, Wong K, Game D, Bultitude M, Thomas K. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis*. 2019 Aug;47(4):357-363.
24. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M Tostivint I, Jais JP, Lillo-Le Louët A, Pontoizeau C, Cochat P, Bataille P, Bridoux F, Brignon P, Choquet C, Combe C, Conort P, Decramer S, Doré B, Dussol B, Essig M, Frimat M, Gaunez N, Joly D, Le Toquin-Bernard S, Méjean A, Meria P, Morin D, N'Guyen HV, Normand M, Pietak M, Ronco P, Saussine C, Tsimaratos M, Friedlander G, Traxer O, Knebelmann B, Courbebaisse M; French Cystinuria Group. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. *BJU Int*. 2019 Feb 24. doi: 10.1111/bju.14721.
25. Malieckal DA, Modersitzki F, Mara K, Enders FT, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of increasing doses of cystine-binding thiol drugs on cystine capacity in patients with cystinuria Urolithiasis. 2019 Apr 13. doi: 10.1007/s00240-019-01128-y

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : PubMed
Période de recherche	2000-2019
Langues retenues	Anglais, Français
Nombre d'études retenues	34

Annexe 2. 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 Aurélie Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- Dr Caroline Bertoye, néphrologue, Paris
- Dr Noëlle Cognard, néphrologue ,référente PNDS, Strasbourg
- Dr Marie Courbebaisse, néphrologue, Paris
- Dr Michel Daudon, biologiste, Paris
- Dr Laurène Dehoux, nephrologue, référente PNDS, 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, coordonateur du centre de référence Néphrogones, Lyon
- Monsieur Jérôme Defazio, patient-expert association de patients AIRG-France, Paris
- Madame Marie-Paule Dousseaux, diététicienne, Paris
- Dr Marion Gougain, médecin généraliste, Voiron
- Pr Bertrand Knebelmann, néphrologue adulte, 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 adulte, 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 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).

Références bibliographiques

- Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, Eurin D, Fontanges M, Muller F. Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(5):543-7.
- Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol*, 2000, 163, 1419-1423.
- Barbosa CG, Gonçalves NS, Bechara EJH, Assunção NA. Potential diagnostic assay for cystinuria by capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry. *J Braz Chem Soc* 2013; 24(4):534-540.
- Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, Mota Mdo C, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML. Clinical, biochemical and molecular characterization of Cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet.* 2012 Jan; 81(1):47-55.
- Bisceglia L, Fischetti L, Bonis PD, Palumbo O, Augello B, Stanziale P, Carella M, Zelante L. Large rearrangements detected by MLPA, point mutations, and survey of the frequency of mutations within the SLC3A1 and SLC7A9 genes in a cohort of 172 cystinuric Italian patients. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99(1): 42-52.
- Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2007; 65:473-481.
- Brasseur-Daudruy M., Garel C, Brossard V, Broux F, Hecketsweiler B, Eurin D. Hyper-echogenic colon: a prenatal sign of cystinuria? *Prenat Diagn* 2006; 26(13): 1254-1255.
- Buxmann H, Eggermann T, Lorenz D, Sewell AC, Böhles H, Schlößer RL, Merz E. Cystinuria in a girl presenting with a hyperechogenic colon detected by prenatal ultrasonography and a new SLC3A1 gene mutation (p.Phe278Ser). *Ultraschall Med.* 2014; 35(5): 473-4.
- Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V and Palacin M. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010 6(7): 424-434.
- Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol.* 2012 Nov;27(11):2031-2038.
- Cobo Costa A, Luis Yanes MI, Padilla Pérez AI, Alvarez de la Rosa M, García Nieto VM, Troyano Luque JM. Foetal hyper-echogenic colon as an early sign of cystinuria. *Nefrologia.* 2011; 31(1): 123-4.
- Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003; 31: 207-211.
- Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Crystalluria analysis improves significantly etiologic diagnosis and therapeutic monitoring of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie* 2016; 19: 1514-1526.
- Daudon M, Jungers P. Cystine stones. In : Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G (Eds) *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 4th edition, Oxford University Press, 2016, section 9, pp. 1666-1670.
- Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacin M, Rizzoni G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2547–2553.
- Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(11):1869-73.
- Demigné C. Fonctionnalité alcalinisante, In "Aliments Fonctionnels", Roberfroid M., Coxam V., Delzenne N., 2008, Editions Tec & Doc, Cachan, pp 541-562.
- Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Christensson A, Tiselius HG. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29: 303–10.
- Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29: 295–302.

- Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, Zelante L, Palacin M and Nunes V. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005; 42(1): 58-68.
- Gaildrat P, Lebbah S, Tebani A, Sudrié-Arnaud B, Tostivint I, Bollee G, Tubeuf H, Charles T, Bertholet-Thomas A, Goldenberg A, Barbey F, Martins A, Saugier-Veber P, Frébourg T, Knebelmann B, Bekri S. Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. *Mol Genet Genomic Med* 2017; 5(4): 373-389.
- Gnisci A, Heckenroth H, Garaix F, Gorincour G, Leclaire M, Cravello L. Côlon hyperéchogène et cystinurie. Intérêt du diagnostic prénatal. *Rev Méd périnat* 2010; 2(4):219-222.
- Kirsch-Noir F, Thomas J, Fompeydie D, Debre B, Zerbib M, Arvis G. Cystine lithiasis: study of a series of 116 cases. *Prog Urol.* 2000 Dec;10(6):1135-44.
- Kum F, Wong K, Game D, Bultitude M, Thomas K. Hypertension and renal impairment in patients with cystinuria: findings from a specialist cystinuria centre. *Urolithiasis.* 2019 Aug;47(4):357-363.
- Labeeuw M, Gerbaulet C, Pozet N, Zech P, Traeger J. Cystine crystalluria and urinary saturation in cystine and non-cystine stone formers. *Urol Res.* 1981;9(4):163-8.
- Letavernier E, Traxer O, Haymann JP, Bazin D, Daudon M. Cystinurie. *Prog Urol-FMC* 2012; 22(4), F119-123.
- Malieckal DA, Modersitzki F, Mara K, Enders FT, Asplin JR, Goldfarb DS. Effect of increasing doses of cystine-binding thiol drugs on cystine capacity in patients with cystinuria *Urolithiasis.* 2019 Apr 13. doi: 10.1007/s00240-019-01128-y
- Martell HJ, Wong KA, Martin JF, Kassam Z, Thomas K, Wass MN. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine. *BMC Genom* 2017; 18(Suppl 5): 550
- Martens K., Heulens I, Meulemans S, Zaffanello M, Tilstra D, Hes FJ, Rooman R, Francois I, de Zegher F, Jaeken J, Matthijs G, Creemers JW. Global distribution of the most prevalent deletions causing hypotonia-cystinuria syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(10): 1029-1033.
- Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int* 2011; 79: 385–92.
- Oliver KV, Vilasi A, Maréchal A, Moochhala SH, Unwin RJ, Rich PR. Infrared vibrational spectroscopy: a rapid and novel diagnostic and monitoring tool for cystinuria. *Scientific Reports* 2016; 10;6:34737.
- Parvy P. Chromatographie sur colonne des acides aminés. In: Kamoun P, Fréjaville JP. Guide des examens de laboratoire. 4ème édition. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 2002, pp. 643-661.
- Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, Brignon P, Choquet C, Cochat P, Combe C, Conort P, Decramer S, Doré B, Dussol B, Essig M, Gaunez N, Joly D, Le Toquin-Bernard S, Méjean A, Meria P, Morin D, N'Guyen HV, Noël C, Normand M, Pietak M, Ronco P, Saussine C, Tsimaratos M, Friedlander G, Traxer O, Knebelmann B, Courbebaisse M; French Cystinuria Group. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10 (5): 842-51.
- Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M Tostivint I, Jais JP, Lillo-Le Louët A, Pontoizeau C, Cochat P, Bataille P, Bridoux F, Brignon P, Choquet C, Combe C, Conort P, Decramer S, Doré B, Dussol B, Essig M, Frimat M, Gaunez N, Joly D, Le Toquin-Bernard S, Méjean A, Meria P, Morin D, N'Guyen HV, Normand M, Pietak M, Ronco P, Saussine C, Tsimaratos M, Friedlander G, Traxer O, Knebelmann B, Courbebaisse M; French Cystinuria Group. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. *BJU Int.* 2019 Feb 24. doi: 10.1111/bju.14721.
- Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995 Jul;95(7):791-7.
- Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD and HU L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis.* 2019 Feb;47(1):57-66.
- Turk C, Skolarikos A, Neisus A, Petrik A, Seitz C, Thomas K. Guidelines on Urolithiasis 2019. 2019. Available at: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis>.