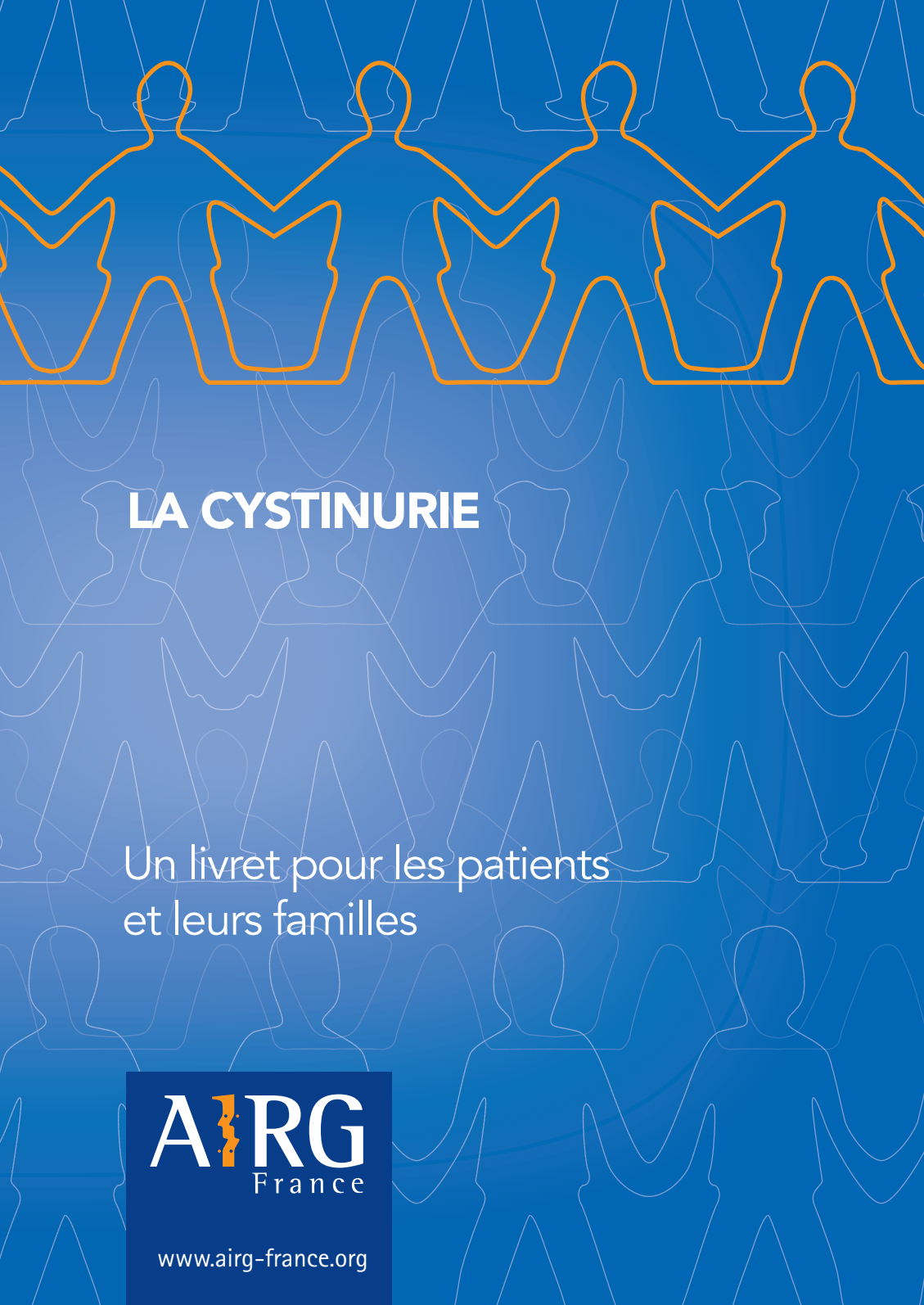




LA CYSTINURIE

Un livret pour les patients
et leurs familles

AIRG
France

www.airg-france.org

*Certaines références dans le texte
concernant les noms de médicaments
et l'encadrement juridique (tests génétiques, scolarisation)
sont propres à la France.*

*Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées
par les médecins traitants.*

Vous pouvez commander
ce livret à l'adresse suivante :

Association AIRG-France
BP 78
75261 Paris cedex 06

01 53 10 89 98

ou le commander en ligne
www.airg-France.org

Conception graphique et illustrations : ©Thibault Sartoris
Imprimé en France par l'imprimerie Grangé, 64000 Pau

Dépôt légal : Novembre 2014

*Ce livret est conçu pour informer et aider au mieux les patients ou les parents d'enfants atteints de **Cystinurie**.*

Après avoir informé sur les caractéristiques générales des Lithiases, et particulièrement des Lithiases d'origine génétique, ce livret détaille les aspects cliniques de la Cystinurie ainsi que les différents points de la prise en charge diététique, thérapeutique et urologique ; il explique les caractéristiques de la transmission héréditaire et tente de préciser les mécanismes qui contribuent à la formation des calculs urinaires.

Ce livret a pour ambition de donner aux patients, aux parents s'il s'agit d'enfants, une information claire, complète et loyale. Bref, les repères utiles :

- pour vivre avec la Cystinurie ;*
- pour comprendre la nécessité des recommandations et d'une surveillance fréquente, régulière et ininterrompue ;*
- pour faciliter le dialogue entre les patients, les parents, et les enfants eux-mêmes d'une part et les équipes soignantes d'autre part.*

La rédaction de ce livret a tenté de naviguer entre deux écueils : complexité excessive et simplification frustrante. Malgré le parti pris d'une rédaction dépouillée de termes trop spécialisés¹ pour des lecteurs non familiers de la biologie et de la médecine, certains pourront trouver ardu certains chapitres. D'autres pourront regretter la simplification parfois excessive de faits médicaux ou scientifiques complexes : ce livret n'est ni un traité de médecine, ni un article scientifique. Qu'ils n'hésitent pas à dialoguer avec leur néphrologue ou leur urologue pour tirer au clair ce qui mérite de l'être.

Quelques mots des rédacteurs : néphrologues, urologues, généticiens, diététicien(ne)s impliqués durablement dans la médecine d'enfants ou d'adultes, ils ont en commun une longue expérience du suivi des patients atteints de Cystinurie. Leur préoccupation commune a été de fournir un matériau susceptible de contribuer à une prise en charge optimale de la maladie en France et dans l'ensemble du monde francophone, ou au-delà.

L'AIRG-France (Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques), qui a sollicité ce livret et assure sa diffusion, milite depuis plus de 25 ans pour diffuser les savoirs et favoriser la solidarité auprès des patients et le soutien à la recherche dans les maladies rénales génétiques.

Bonne lecture

1. Les termes techniques sont expliqués dans le Lexique à la fin du livret.

LES AUTEURS

DR JUSTINE BACCHETTA	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, LYON
DR JEAN-FRANÇOIS BENOIST	BIOCHIMIE HORMONALE. CHU-HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, PARIS
PR ALBERT BENSMAN	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU- HÔPITAL TROUSSEAU, PARIS
DR AURÉLIA BERTHOLET-THOMAS	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, LYON
DR CATHERINE BONAÏTI	GÉNÉTIQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE. UNITÉ INSERM 535. CHU-HÔPITAL PAUL BROUSSE, VILLEJUIF
PR BERNARD BOUDAILLIEZ	PÉDIATRIE MÉDICALE. CHU- HÔPITAL NORD, AMIENS
PR PIERRE COCHAT	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, LYON
DR MICHEL DAUDON	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES. CHU-HÔPITAL TENON, PARIS
PR BERTRAND DORÉ	UROLOGIE. CHU-HÔPITAL LA MILÉTRIE, POITIERS
MME MARIE-PAULE DOUSSEAU	NÉPHROLOGIE. CHU-HÔPITAL LA PITIÉ SALPÉTRIÈRE, PARIS
PR BERTRAND DUSSOL	NÉPHROLOGIE. CHU-HÔPITAL DE LA CONCEPTION, MARSEILLE
DR MARIE-FRANCE GAGNADOUX	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
PR DOMINIQUE JOLY	NÉPHROLOGIE ADULTES. CHU-HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
PR BERTRAND KNEBELMANN	NÉPHROLOGIE ADULTES. CHU-HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADIES, PARIS
DR MICHELINE LÉVY	AIRG-FRANCE
DR HENRI LOTTMANN	CHIRURGIE VISCÉRALE PÉDIATRIQUE ET UROLOGIE. CHU-HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES, PARIS
PR XAVIER MARTIN	UROLOGIE. CHU-HÔPITAL EDOUARD HERRIOT, LYON
DR BRUNO RANCHIN	NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, LYON
PR PHILIPPE RIEU	NÉPHROLOGIE. CHU-MAISON BLANCHE, REIMS
PR JEAN-FRANÇOIS SABOT	BIOCHIMIE. CHU-HÔPITAL DE LA CROIX-ROUSSE, LYON
DR ISABELLE TOSTIVINT	NÉPHROLOGIE. CHU-HÔPITAL LA PITIÉ SALPÉTRIÈRE, PARIS
PR MICHEL TSIMARATOS	NÉPHROLOGIE-HÉMODIALYSE PÉDIATRIQUE. CHU-HÔPITAL D'ENFANTS LA TIMONE, MARSEILLE
DR PHILIPPE VANHILLE	MÉDECINE INTERNE-NÉPHROLOGIE. CENTRE HOSPITALIER, VALENCIENNES
DR CHRISTINE VIANEY-SABAN	BIOLOGIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE. CHU-HÔPITAL FEMME MÈRE ENFANT, LYON

COORDINATION LOCALE (LYON). PIERRE COCHAT, JUSTINE BACCHETTA,
AURÉLIA BERTHOLET-THOMAS
COORDINATION AIRG-FRANCE. MICHELINE LÉVY

Voir sur le site <http://www.airg-france.fr/archives/7221> les vidéos des interventions de différents spécialistes pendant la réunion Patients-Soignants consacrée à la Cystinurie en Janvier 2014.

SOMMAIRE

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES SUR LES REINS ET LES VOIES URINAIRES	7
Les reins	
Les voies urinaires	

QUELQUES DONNÉES INDISPENSABLES EN GÉNÉTIQUE	14
Les supports de l'information	
La transmission dans les familles	

A. DONNÉES GÉNÉRALES SUR LES LITHIASES URINAIRES

QU'EST-CE QU'UNE LITHIASSE ?	28
------------------------------	----

COMMENT SE FORME UNE LITHIASSE URINAIRE ?	30
Circonstances de survenue	
La cascade d'événements nécessaires à la formation de calculs	

QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASSE URINAIRE ?	38
Circonstances de découverte	
Quand évoquer l'origine héréditaire d'une lithiasse ?	

AFFIRMER LA LITHIASSE URINAIRE. RECHERCHER SA CAUSE	43
Imagerie	
Interrogatoire	
Examens biologiques	
Quelques données sur les examens urinaires	

ANALYSE DES CALCULS	52
Etude morphologique	
Analyse physico-chimique des constituants	

PRISE EN CHARGE DE LA COLIQUE NÉPHRÉTIQUE	57
C'est une urgence. Conduite pratique	
Traiter la douleur	
Les boissons	
Prise en charge médicale après la crise	
Recommandations aux patients	

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA LITHIASSE URINAIRE	66
---	----

PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE D'UNE LITHIASIE	68
Surveiller le calcul. Préparer le patient	
Lithotritie extra-corporelle	
Urétéroscopie. Urétéronoscopie souple	
Néphrolithotomie percutanée	
Le suivi	

B. LA CYSTINURIE

QU'EST-CE QUE LA CYSTINURIE ?	76
Généralités	
Les anomalies responsables	

ASPECTS CLINIQUES DE LA CYSTINURIE	83
La maladie lithiasique	
Hypertension artérielle. Insuffisance rénale	
Comment faire le diagnostic ?	
La Cystinurie révélée avant la naissance	
Syndromes rares	

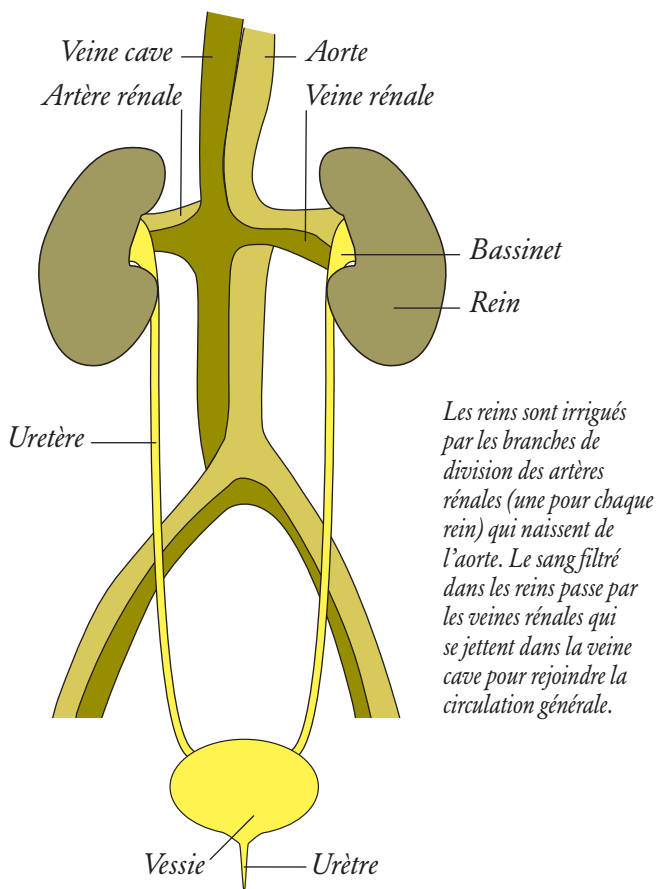
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CYSTINURIE	91
Réaction de Brand	
Cristallurie	
Analyse des calculs	
Dosage de la cystine urinaire	

CLASSIFICATIONS. GÈNES. DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE LA CYSTINURIE	96
Classifications	
Gènes, protéines et mutations	
Quel est le gène impliqué chez ce patient ?	
Le diagnostic génétique en pratique	
Conséquences du diagnostic génétique pour la prise en charge	
Cas particuliers	

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA CYSTINURIE	107
Le traitement de fond. Comment prévenir la formation des calculs ?	
Hyperhydratation. Alcalinisation	
Réajustement des habitudes alimentaires	
Quand associer les sulfhydryles ?	

La surveillance	
Situations particulières	
Vie quotidienne de l'adulte	
Prise en charge chez l'enfant et le nourrisson	
Vie quotidienne de l'enfant	
Prise en charge de la famille	
PRISE EN CHARGE UROLOGIQUE DE LA CYSTINURIE	141
Ses particularités	
LA RECHERCHE	144
Modèles animaux	
Recherche clinique et génétique	
Recherche thérapeutique	
ANNEXES	150
Fonction rénale	
Pression artérielle	
Encadrement juridique du diagnostic génétique en France	
Encadrement juridique de la scolarisation de l'enfant atteint de maladie chronique en France	
LEXIQUE	159
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	168

QUELQUES DONNÉES
INDISPENSABLES
SUR LES REINS
ET LES VOIES URINAIRES

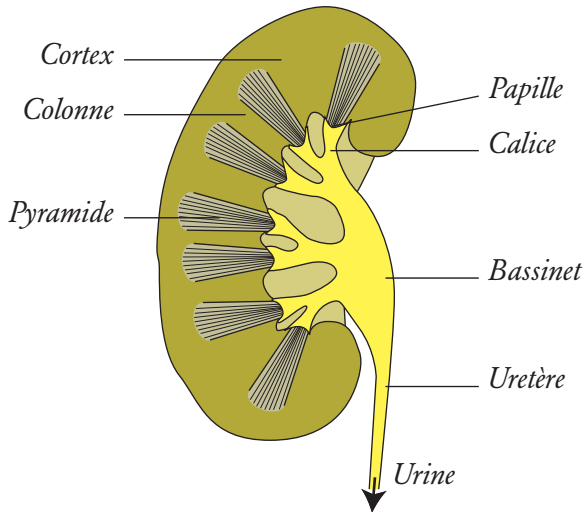


LES REINS

Les reins, normalement au nombre de deux, en forme de haricots, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, au niveau des vertèbres des régions lombaires. Leur rôle est de filtrer les substances qui se trouvent dans le sang, de réabsorber celles qui sont utiles et d'éliminer dans l'urine de l'eau et les déchets. L'urine s'écoule dans les uretères, conduits qui relient chaque rein à la vessie. Elle est stockée dans la vessie avant d'être expulsée par l'urètre lors des mictions. Comme tout organe, les reins disposent d'artères (les artères rénales) qui y entrent et de veines (les veines rénales) qui en sortent.

La structure des reins

Chaque rein comprend une zone périphérique, le cortex et une zone interne, la médullaire.

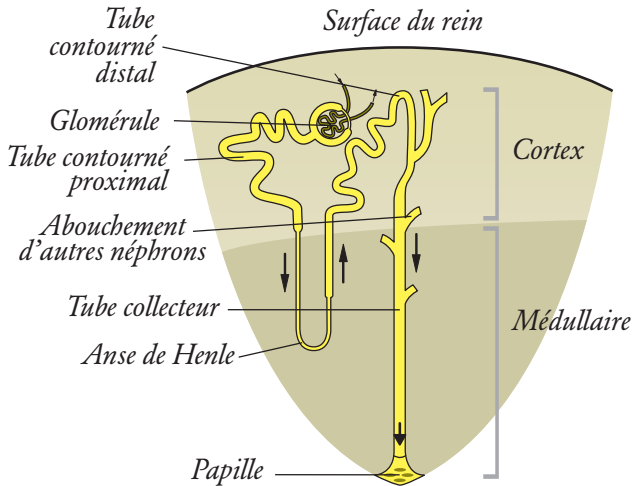


Cette coupe de rein montre le cortex, situé en périphérie, qui se prolonge dans la partie interne du rein pour former des « colonnes ». Entre ces colonnes se trouvent les « pyramides » de la médullaire. Elles ont un aspect strié dû aux tubes rénaux qui les traversent. Les papilles, d'où sort l'urine « fabriquée » par le rein, sont situées à l'extrémité des pyramides. L'urine recueillie dans les calices est déversée dans le bassinnet, puis dans l'uretère.

Chaque rein comprend un million de petites unités fonctionnelles, appelées néphrons. Ces néphrons sont entourés par un tissu “d’emballage” (le tissu interstitiel) sillonné par des vaisseaux sanguins.

Un néphron normal commence par le glomérule, au travers duquel se forme l'urine dite primitive. Celle-ci s'écoule dans le tube, long et fin canal constitué de différents segments appelés successivement : le tube contourné proximal, l'anse de Henle, le tube contourné distal.

Enfin, comme son nom l'indique, le tube collecteur collecte l'urine produite par plusieurs néphrons afin de l'acheminer vers la papille. L'urine ainsi formée se déverse dans le calice.



Un seul néphron est représenté. Le glomérule est situé dans la partie externe du rein (ou cortex). Le tube qui lui fait suite a un long trajet, d'abord dans le cortex, puis dans la médullaire (en épingle à cheveux), avant de revenir dans le cortex et enfin de rejoindre les tubes collecteurs. Les tubes collecteurs débouchent dans les calices par les papilles.

Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

L'urine est élaborée par deux opérations successives.

Première étape

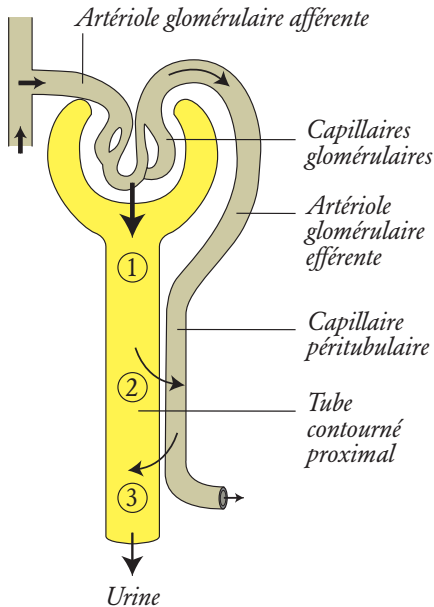
Les glomérules filtrent continuellement le sang pour produire l'urine primitive. Chaque glomérule est formé par un peloton de vaisseaux sanguins contenu dans un espace limité par une capsule. Le sang chargé de déchets pénètre dans le glomérule par une artériole, l'artériole afférente, passe dans les branches de division de cette artériole qui deviennent de fins vaisseaux ou capillaires sanguins. Les capillaires se réunissent pour former une nouvelle artériole, l'artériole efférente, par où sort le sang débarrassé de ses déchets.

Seconde étape

A la sortie du glomérule, l'artériole efférente se ramifie pour former un réseau de capillaires sanguins qui entourent les tubes : ce sont les capillaires péri-tubulaires. Ce réseau sert aux échanges entre l'urine et le sang. Finalement, ces capillaires fusionnent pour retourner vers les veines rénales, d'où le sang sort pour retourner au cœur.

L'urine primitive, sortant du glomérule, chemine dans les différents segments du tube rénal où sa composition est modifiée progressivement pour aboutir à la formation de l'urine définitive.

Chaque segment d'un tube assure des fonctions précises : réabsorption de l'eau et de molécules qui ont été filtrées depuis la lumière tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires ou sécrétion d'autres molécules.



Un seul glomérule et le début du tube contourné proximal sont représentés. La flèche 1 symbolise la filtration au niveau des capillaires glomérulaires aboutissant à la formation de l'urine primitive qui s'écoule dans le tube. Là elle subira des modifications. La flèche 2 symbolise la réabsorption de l'eau et de molécules qui sont renvoyées de l'urine vers le sang du capillaire péri-tubulaire. La flèche 3 symbolise la sécrétion c'est-à-dire le passage de certaines molécules du sang du capillaire péri-tubulaire vers la lumière du tube.

Les fonctions des reins

Les reins assurent plusieurs fonctions vitales pour l'organisme.

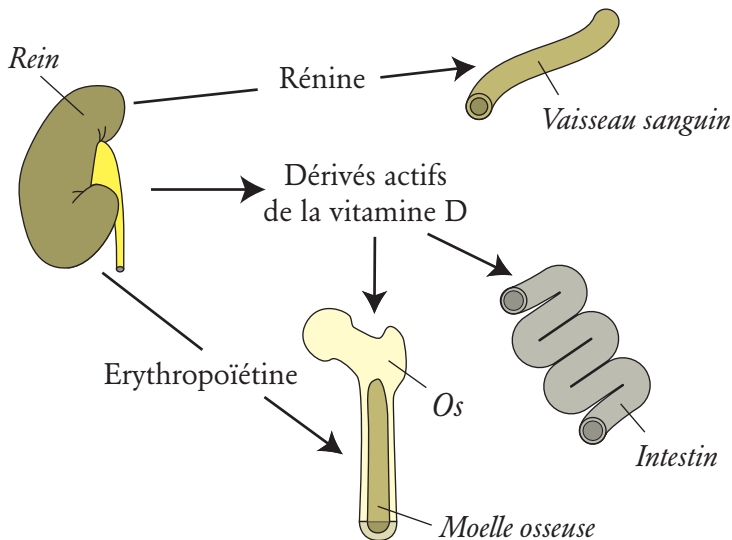
Elimination de substances dans l'urine, en particulier les déchets toxiques transportés par le sang, dont l'organisme veut se débarrasser : urée, créatinine, acide urique principalement.

Maintien de l'équilibre du milieu intérieur de l'organisme en régulant les entrées et les sorties d'eau et d'éléments apportés en quantité variable par l'alimentation comme le sodium (le sel de l'alimentation), le calcium, le phosphore, le potassium, les bicarbonates.

Environ 150 litres de sang sont filtrés chaque jour par les glomérules chez l'adulte. Tout au long de son parcours dans les tubes, 99% du volume de l'urine primitive est réabsorbé : seulement 1 à 3 litres seront finalement éliminés, selon les apports en eau. De grandes quantités de sodium, chlore, calcium, magnésium et phosphates sont filtrées, puis réabsorbées : la quantité éliminée dans l'urine finale dépend de l'apport alimentaire de chacun de ces solutés. Des substances telles que le glucose, les protéines, l'albumine, les acides aminés et le bicarbonate sont presque totalement réabsorbées (dans le tube proximal) et n'apparaissent normalement qu'en très petites quantités dans l'urine.

Fabrication de trois hormones

- l'érythropoïétine (EPO) indispensable pour stimuler la formation des hématies (ou globules rouges) du sang dans la moelle osseuse ;
- la rénine qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle ;
- la forme active de la vitamine D (vitamine antirachitique) qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et la solidification des os.



LES VOIES URINAIRES

L'urine sort par les orifices des papilles, est déversée dans des cavités, les calices, qui se réunissent pour former le bassinnet. L'urine s'écoule dans les uretères, est stockée dans la vessie et est expulsée par l'urètre lors des mictions.

Les calices

La pointe de chaque papille rénale est coiffée par un conduit en forme d'entonnoir appelé petit calice ; la réunion de plusieurs petits calices forme un grand calice.

Il existe normalement trois grands calices par rein ; ils se rejoignent pour former le bassinnet.

Le bassinnet

C'est la cavité de recueil des urines dans les reins, située en haut des uretères.

Les uretères

Ce sont les conduits musculaires qui acheminent l'urine des reins vers la vessie. Ils sont longs de 25 à 30 centimètres chez l'adulte. Ils poussent l'urine par leurs contractions.

On distingue trois parties : une partie lombaire, devant les vertèbres lombaires ; une partie iliaque, croisant les artères iliaques, issues de la division de l'aorte ; une partie pelvienne, dans le petit bassin.

Les uretères présentent des dilatations et des rétrécissements qui sont des sites à risque de blocage de calculs : la jonction entre le bassinnet et l'uretère ; le croisement avec les vaisseaux iliaques ; l'entrée des uretères dans la vessie.

La vessie

Elle reçoit l'urine produite par les reins et la conserve avant son évacuation par miction.

L'urètre

C'est le canal qui évacue l'urine de la vessie lors de la miction.

QUELQUES DONNÉES
INDISPENSABLES
EN GÉNÉTIQUE

La première cellule d'un embryon contient toutes les informations génétiques qui lui permettront de fabriquer les éléments dont l'organisme aura besoin tout au long de la vie. Cette cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain et qui sont génétiquement identiques. Dans chaque cellule, le matériel qui porte les informations génétiques se présente sous forme de chromosomes, filaments que l'on peut observer au microscope.

LES SUPPORTS DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

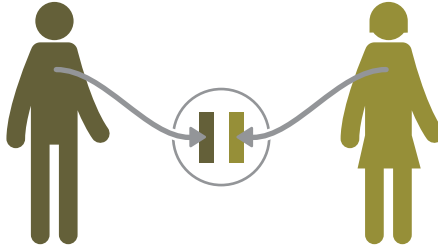
Les chromosomes

Les différents chromosomes

Toutes les cellules d'un organisme humain, sauf les cellules reproductrices qu'on appelle aussi gamètes (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme), contiennent dans leur noyau le même matériel génétique, c'est-à-dire 46 chromosomes répartis en 23 paires. Ces 23 paires de chromosomes diffèrent les unes des autres par leur taille et par leur structure.

Il y a 22 paires de chromosomes (classés de 1 à 22 en fonction de leurs tailles décroissantes), appelés autosomes, identiques dans les deux sexes. La 23^{ème} paire est formée par deux chromosomes dits sexuels. Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et ils sont différents chez l'homme et chez la femme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant du père et l'autre de la mère. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y provenant du père.

Les noyaux des cellules reproductrices sont les seuls dans l'organisme à posséder un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes : ils contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, renferme le matériel génétique des deux parents, c'est-à-dire deux fois 23 chromosomes.



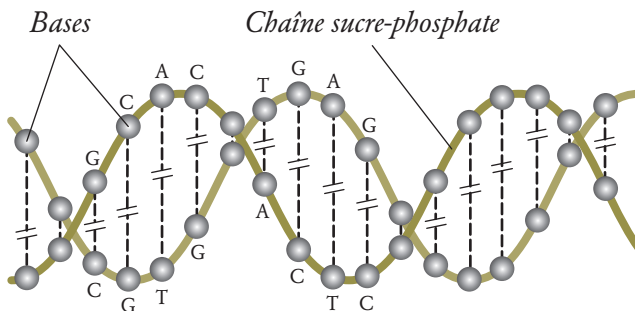
Chaque paire de chromosomes sera formée au hasard d'une copie d'un chromosome hérité du père et d'une copie d'un chromosome hérité de la mère.

Comment est constitué un chromosome ?

C'est l'acide désoxyribonucléique, ou en abrégé ADN, qui est le constituant principal des chromosomes.

L'ADN est une très grande molécule composée de différents éléments chimiques, des sucres et des phosphates, sur lesquels se branchent des éléments azotés, nommés bases. La molécule d'ADN présente la même structure chez tous les êtres vivants.

L'union d'un sucre, d'un phosphate et d'une base est appelée nucléotide. Les bases entrant dans la constitution de l'ADN et s'y succédant dans un ordre précis sont au nombre de quatre. Ce sont l'adénine, la thymine, la cytosine, la guanine, désignées par leurs initiales A, T, C et G. Les bases ont la propriété de s'associer deux à deux : adénine avec thymine, cytosine avec guanine.



L'ADN est disposé en deux brins se faisant face et enroulés en hélice. Les barreaux de l'hélice sont constitués d'associations deux à deux des bases (indiquées par leurs initiales). Le squelette sucre-phosphate, lui, est constant.

Les gènes

Qu'est-ce qu'un gène ?

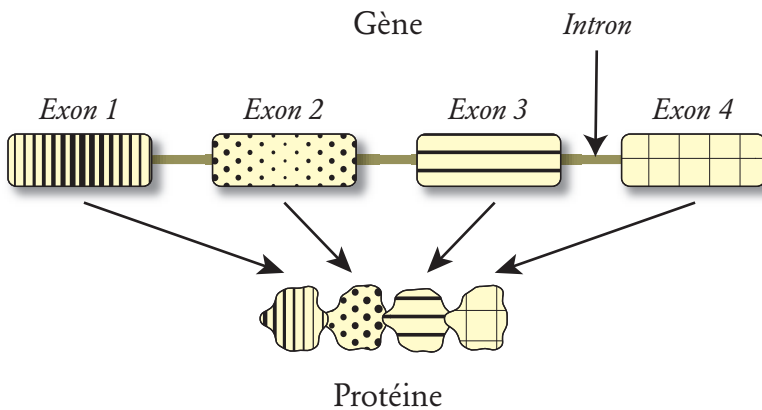
Le gène est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. A ce jour, on estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents. Chacun d'eux occupe un emplacement particulier (appelé *locus*) sur un chromosome donné.

Chaque gène est porteur d'informations, c'est-à-dire d'instructions lui permettant de diriger la fabrication de protéines. A chaque fois qu'une cellule se divise, l'information nécessaire à la formation de la protéine est reproduite intégralement, chacune des deux cellules contenant l'information qui était dans la cellule de départ.

Le gène est constitué d'un petit fragment de la molécule d'ADN. La molécule d'ADN peut être vue comme une succession de gènes.

Chaque gène, lui-même, est constitué :

- de segments appelés exons, qui sont la partie codante du gène, lui permettant de diriger la fabrication d'une protéine,
- séparés par des segments, appelés introns, dont on connaît mal la fonction.



Dans cet exemple, le gène comprend quatre exons qui commandent la fabrication d'une protéine. De nombreux gènes comprennent des dizaines d'exons.

Comment se transmettent les gènes ?

Les gènes sont transmis par les cellules reproductrices (ovules ou spermatozoïdes) d'une génération à l'autre.

Les chromosomes allant par paires, chaque individu a deux exemplaires de chaque gène sur une paire de chromosomes donnée : l'un est hérité de sa mère, l'autre de son père.

Les protéines, produits des gènes

Qu'est-ce qu'une protéine ?

Les protéines peuvent être considérées comme les ouvriers des cellules : indispensables à leur structure, leur développement et leur fonctionnement.

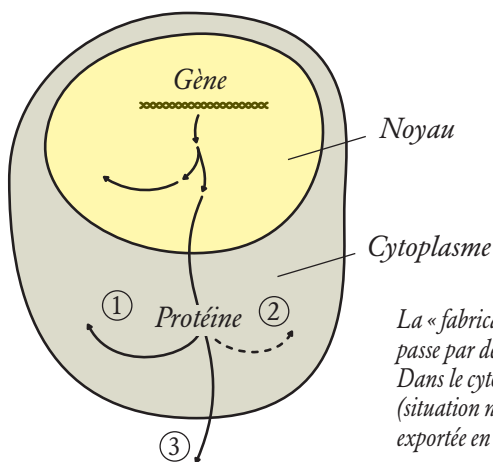
Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Comment est constituée une protéine ?

Chaque protéine est formée par un assemblage d'acides aminés qui se succèdent en un ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme.

Comment s'effectue la « fabrication » de la protéine ?

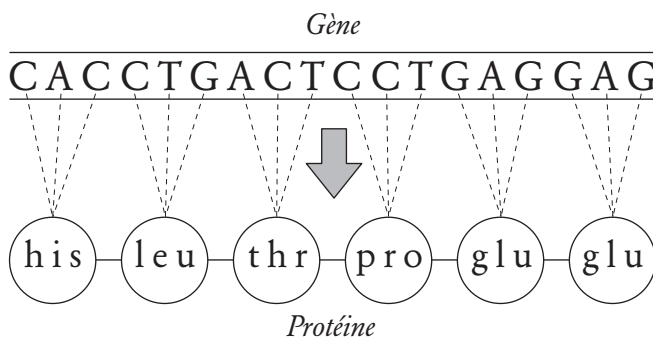
Le gène, présent dans le noyau de la cellule, gouverne la fabrication de la protéine dans le cytoplasme de la cellule. C'est un processus extrêmement complexe, se déroulant en plusieurs étapes et régulé à plusieurs niveaux.



La « fabrication » de la protéine par le gène passe par de nombreuses étapes dans le noyau. Dans le cytoplasme, la protéine peut être stockée (situation n°1), dégradée (situation n°2), exportée en dehors de la cellule (situation n°3).

Le code génétique

Les règles de correspondance permettant au message génétique d'être traduit par une cellule ont été décryptées. Au sein d'un gène, c'est la succession ordonnée des nucléotides, ou séquence, qui constitue l'information génétique. Les généticiens ont découvert qu'à chaque séquence de trois bases consécutives correspondait un acide aminé donné et un seul, parmi les vingt acides aminés utilisés pour construire les protéines. C'est ce « code génétique » qui permet la traduction des messages présents dans le génome en protéines ayant des fonctions bien précises.



On voit ici la correspondance normale entre d'une part trois bases successives et d'autre part l'acide aminé (symbolisé par trois lettres correspondant respectivement à Histidine, Leucine, Thréonine, Proline, Acide glutamique, Acide glutamique).

La variabilité de l'ADN

Les variants

La molécule d'ADN n'est pas identique d'un individu à l'autre. Elle présente tout du long, que ce soit au niveau des gènes ou entre les gènes, un grand nombre de variations normales que l'on retrouve dans la population générale. Ces variations sont responsables de la variabilité génétique que l'on observe parmi les individus d'une même espèce. Certains variants sont très fréquents, d'autres plus rares.

Les allèles

Les gènes présentent tous des variations normales et peuvent exister sous plusieurs formes qu'on appelle allèles¹. Ils présentent des séquences de nucléotides très proches.

Les individus qui portent le même allèle sur une paire de chromosomes sont dits homozygotes. Les individus portant deux allèles différents sont dits hétérozygotes.

Les mutations

Une mutation est une modification² du matériel héréditaire. Elle peut concerner toute une région d'un chromosome ou ne porter que sur une seule base.

Il faut distinguer :

- les mutations utiles qui permettent de répondre efficacement aux agressions d'organismes pathogènes, comme des virus ; elles participent à l'évolution des espèces ;
- les mutations dites délétères conduisant à la fabrication d'une protéine défectueuse qui fonctionne mal ou à l'absence de la protéine ; de telles altérations provoquent des perturbations des processus biologiques, perturbations responsables de la survenue de telle ou telle maladie héréditaire.

1. Citons par exemple les trois allèles A, B et O du gène déterminant les groupes sanguins A, B, O et AB. Le nombre d'allèles peut être beaucoup plus important, atteignant plusieurs dizaines.

2. Certaines mutations sont spontanées ; ce sont des erreurs survenant dans les processus complexes régissant la copie des chromosomes pendant les divisions cellulaires. D'autres sont provoquées par des agents comme des radiations ou des produits toxiques.

Il faut aussi distinguer :

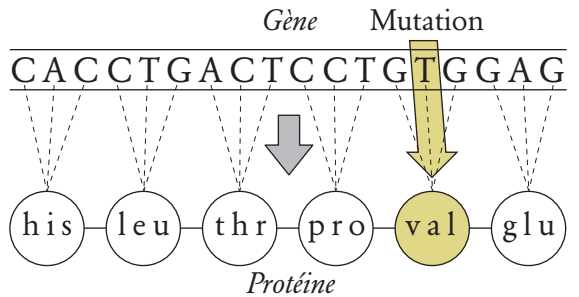
- Les mutations constitutionnelles qui touchent l'ADN de toutes les cellules y compris les cellules reproductrices. Elles sont transmissibles à la descendance de l'individu selon les lois de l'hérédité¹.
- Les mutations dites « somatiques » qui apparaissent dans quelques cellules à l'exception des cellules reproductrices. Elles ne sont pas transmissibles à la descendance.

Les différentes mutations

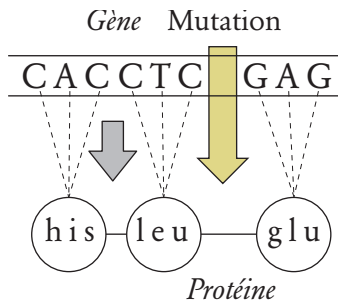
Selon les caractéristiques de la mutation et selon sa position dans le gène, l'information donnée par ce gène peut être altérée. Voici quelques exemples.

Certaines mutations touchent les nucléotides

Il peut s'agir d'un simple remplacement d'une base par une autre ou de changements plus importants, un gain ou une perte de plusieurs milliers de bases.



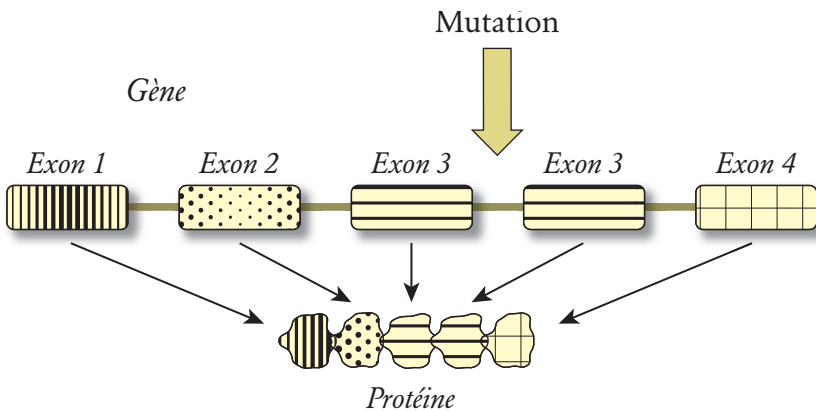
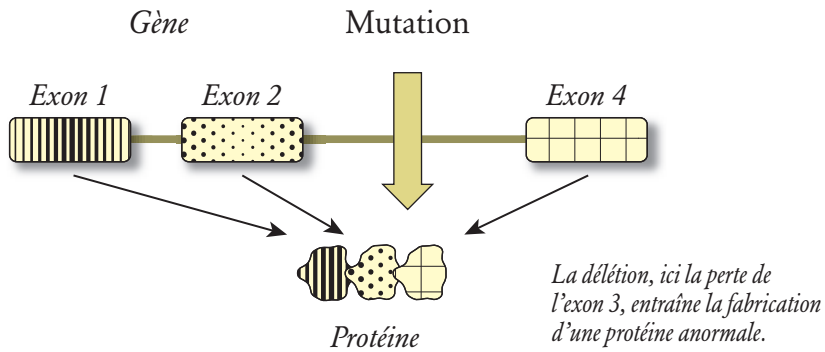
Le changement d'une seule base, la base G en base T, entraîne la formation de l'acide aminé Valine au lieu de l'Acide glutamique. Ce changement peut avoir ou non une répercussion sur la fonction de la protéine.



La perte de plusieurs nucléotides entraîne la formation d'une protéine modifiée.

1. Ces lois de base de la transmission héréditaire ont été établies par Gregor Mendel en 1865, d'où parfois le nom de transmission mendélienne.

D'autres mutations touchent les exons
Il peut s'agir de délétion ou de duplication.



La duplication, ici le doublement de l'exon 3, entraîne la fabrication d'une protéine anormale.

Gènes, mutations et maladies

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les gènes et d'avoir une connaissance de plus en plus précise des mutations à l'origine des différentes pathologies. Elles ont permis d'assigner telle maladie génétique au dysfonctionnement d'un gène en particulier, dysfonctionnement qui est provoqué par des mutations différentes du gène.

Mais pour une maladie donnée, deux ou même plusieurs gènes différents peuvent être impliqués.

LA TRANSMISSION DANS LES FAMILLES

Le mode de transmission d'une maladie dans une famille se déduit de la répartition des sujets sains et des sujets atteints dans cette famille. L'arbre généalogique résume ces informations.

Selon la localisation du gène impliqué dans la survenue de la maladie, les généticiens ont défini différents modes de transmission :

- la transmission est dite « autosomique » lorsque le gène responsable est porté par un autosome, l'un des 22 chromosomes non sexuels. Il existe deux modes de transmission autosomique.
- la transmission est dite « liée au sexe » lorsque le gène responsable est porté par le chromosome X.

Les gènes impliqués dans la Cystinurie étant localisés sur des autosomes, seuls les deux modes de transmission autosomique sont détaillés ci-dessous.

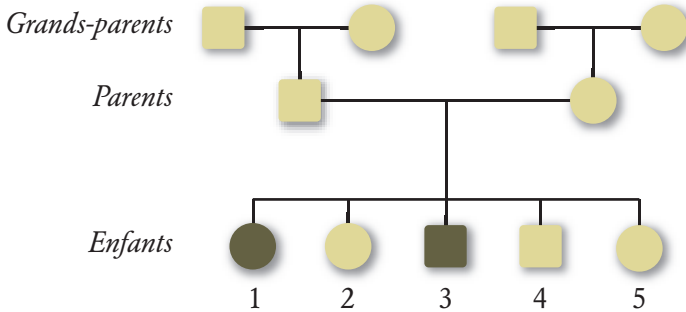
La transmission autosomique récessive

Une maladie est transmise selon le mode autosomique récessif :

- si le gène impliqué est porté par un autosome ;
- et si la maladie se manifeste chez une personne ayant hérité de deux gènes porteurs d'une mutation, l'un venant du père, et l'autre de la mère.

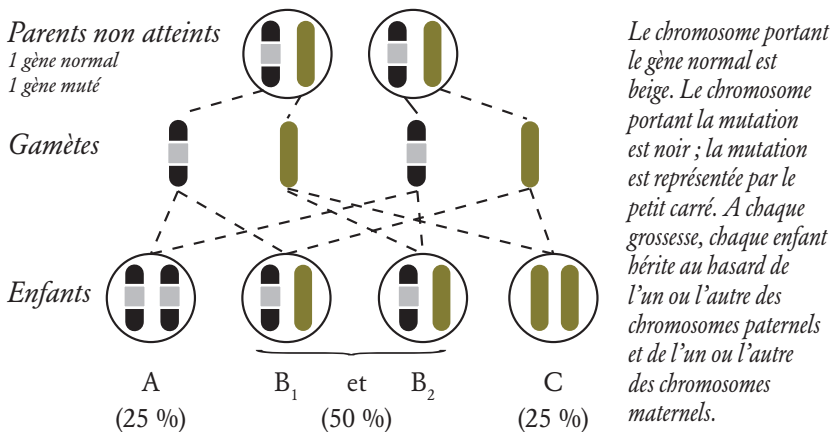
Caractéristiques générales

- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade naît de deux parents bien portants, mais tous deux porteurs d'un gène muté ; les parents sont obligatoirement hétérozygotes.
- La maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre (ni les parents, ni les grands-parents ne sont atteints), mais plusieurs enfants d'une fratrie peuvent être touchés.
- A chaque grossesse, la probabilité d'avoir un enfant (filles ou garçons) atteint est de 25 %, un enfant non malade mais ayant reçu une mutation est de 50 %, un enfant indemne de 25 %.



Sur un arbre généalogique, les hommes sont représentés par des carrés et les femmes par des cercles. Les sujets atteints sont en foncé. Dans cette famille, les grands-parents et les parents sont indemnes. La maladie est apparue chez deux enfants : une fille (n°1) et un garçon (n°3). Les trois autres enfants ne sont pas malades. Les sujets atteints se retrouvent dans la même fratrie ce qui donne une répartition horizontale de la maladie.

Situation 1. Union de deux parents qui ne sont pas malades, mais tous deux porteurs de la même mutation.



La maladie apparaît chez les enfants A qui, quel que soit leur sexe, ont reçu la même mutation de leur père et de leur mère : ils sont homozygotes.

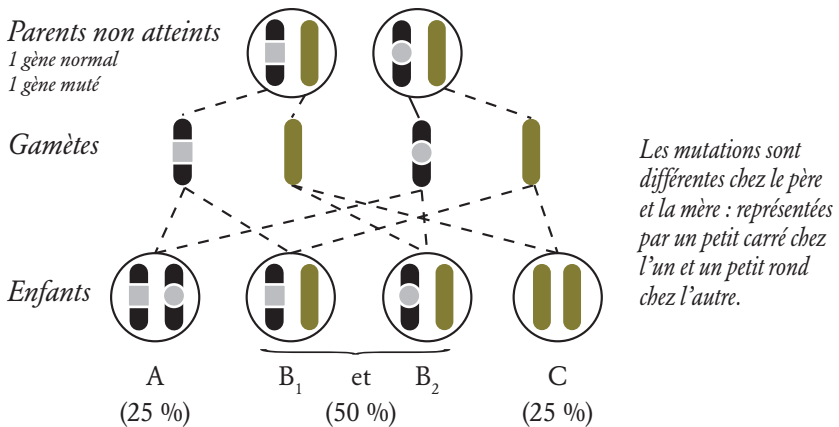
Les enfants B1 et B2 n'ont reçu qu'une seule mutation. Comme leurs parents, ils sont hétérozygotes et ne sont pas malades.

Les enfants C, ayant deux gènes normaux, sont sains. Ils ne transmettront pas la maladie à leurs enfants.

Particularités de cette situation

La maladie est plus fréquente lorsque les parents ont un ancêtre commun. En effet, le père et la mère, étant apparentés (on dit qu'il y a « consanguinité »), ont un risque plus grand d'avoir reçu de cet ancêtre la même mutation.

Situation 2. Union de deux parents qui ne sont pas malades, mais porteurs de mutations différentes.



La maladie apparaît chez les enfants A qui, quel que soit leur sexe, ont reçu des mutations différentes de leur père et de leur mère. Ils sont appelés hétérozygotes composites. Les enfants B1 et B2 sont hétérozygotes et ne sont pas malades et les enfants C sont indemnes.

La transmission autosomique dominante

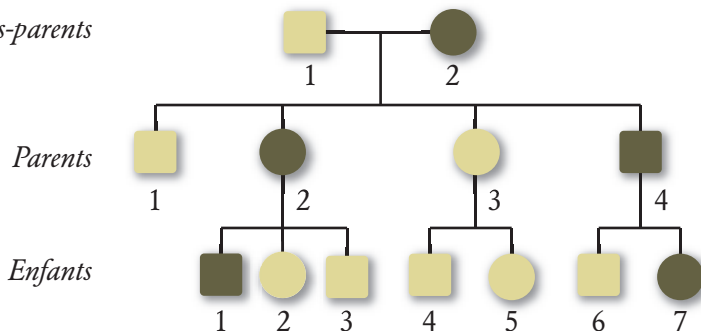
Une maladie est transmise selon le mode autosomique dominant :

- si le gène impliqué est porté par un autosome ;
- et si la présence d'un seul gène muté suffit pour que la maladie se manifeste chez une personne. Le gène muté « domine » le gène normal.

Caractéristiques générales

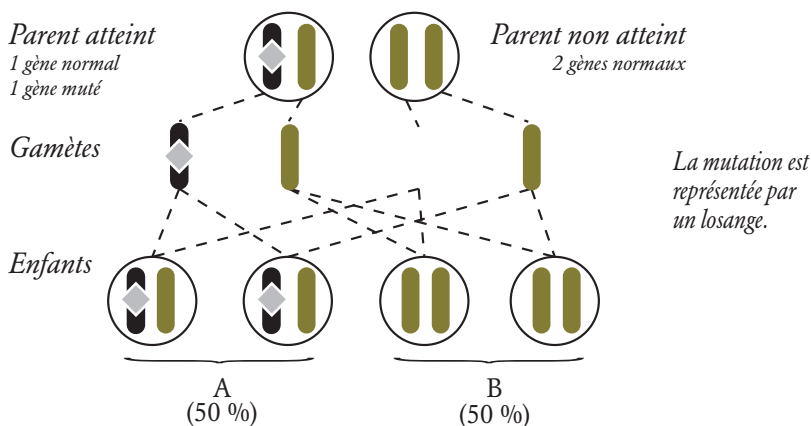
- Il y a autant de filles que de garçons atteints.
- Une personne malade a l'un de ses deux parents (le père ou la mère) atteint.
- A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50 %.
- Une personne qui n'a pas le gène muté ne peut pas «transmettre» la maladie à ses enfants.

Grands-parents



Dans cette famille, quatre personnes sont atteintes : la grand-mère, deux de ses enfants et deux des petits-enfants appartenant à des fratries différentes. Les sujets atteints se retrouvent sur plusieurs générations et leur répartition apparaît verticale sur l'arbre généalogique.

Union d'une personne malade avec une personne non atteinte.



De cette union, naissent des enfants dont 50%, ayant reçu deux gènes normaux, ne sont pas atteints et 50%, ayant hérité du gène muté, sont atteints. Ces pourcentages sont statistiques. On peut observer dans une famille donnée un pourcentage différent. Le hasard peut faire que dans une famille de 3 enfants, par exemple, on trouve 0, ou 1, ou 2, ou 3 enfants atteints.

Particularités

1. Selon les règles générales de la transmission autosomique dominante, une personne portant la mutation du gène impliqué est malade. On dit que la «pénétrance», c'est-à-dire la probabilité d'être atteint quand une personne a la mutation, est complète.

Mais il peut arriver, dans certaines maladies, que la mutation n'entraîne pas nécessairement l'apparition de la maladie. On parle alors de «pénétrance incomplète».

2. Selon les règles générales de la transmission autosomique dominante, une personne atteinte a l'un de ses parents atteints.

Certaines mutations sont très anciennes, la maladie se transmettant depuis des générations dans la famille.

Parfois cependant, il arrive qu'une personne atteinte naisse de parents indemnes. Cette apparente exception aux règles est due au fait que, dans l'une des cellules reproductrices de l'un des parents, pendant la fécondation, le gène normal a subi une mutation. Ce phénomène de mutation nouvelle est appelé mutation *de novo* ou néo-mutation. Dans la descendance de cette personne, les caractères habituels du mode de transmission dominant autosomique seront présents.

QU'EST-CE QU'UNE LITHIASSE ?

LITHIASSE ?

Ce mot vient du grec *lithos* qui signifie « pierre » ; on le retrouve dans « monolithe » qui désigne un bloc architectural fait d'une seule pierre, mais aussi dans « lithotritie » qui désigne l'appareil à ultrasons qui permet de « casser » les lithiases. Cependant, les mots « pierre » et « gravelle » ont été longtemps employés jadis pour désigner la lithiasse, avant que l'on adopte le mot « calcul », qui lui-même vient du mot latin *calculus* qui signifie « caillou ».

Dans la mesure où la lithiasse urinaire est une maladie fréquente et se manifeste souvent par des douleurs intenses (que l'on appelle « coliques néphrétiques »), on a beaucoup parlé d'elle dans la littérature et même dans la musique. En 1725, le compositeur français Marin Marais a composé « l'opération de la taille » (destinée à retirer les calculs dans la vessie) où l'aigu des violons suggère fidèlement l'intensité de la douleur...

Nous savons aussi que cette maladie a toujours existé chez l'homme (présence de lithiasses sur des momies égyptiennes, description précise dans les aphorismes d'Hippocrate) et qu'elle n'est pas exceptionnelle chez l'animal, en particulier chez le chat et le chien.

Les lithiasses urinaires n'ont rien à voir avec les lithiasses que l'on peut trouver dans la vésicule biliaire et qui sont aussi assez fréquentes ; même si elles se forment un peu de la même manière, elles correspondent à des maladies totalement différentes.

La fréquence de la lithiasse urinaire varie selon les pays, les climats, les habitudes alimentaires, l'accès à l'eau de boisson, etc.

Les lithiasses rénales d'origine génétique ne représentent qu'une minorité d'entre elles et leur place varie aussi en fonction des pays (mariages entre membres de la même famille, mutations particulières, influence de l'environnement, etc.). La lithiasse est donc un signe commun à plusieurs maladies génétiques, dont l'âge d'apparition et la gravité sont extrêmement variables. Certaines maladies s'expriment dès les premiers jours de vie, d'autres au-delà de l'âge de 50 ans. Certaines n'entraînent que des crises douloureuses répétées, d'autres peuvent conduire à une transplantation combinée du foie et du rein. La diversité des maladies en cause justifie que toute lithiasse, tant chez l'enfant que chez l'adulte, soit inventoriée soigneusement pour trouver son mécanisme et la maladie en cause. Ceci est parfois simple, mais il arrive que des examens très sophistiqués soient nécessaires.

COMMENT
SE FORME
UNE LITHIASÉ
URINAIRE?

CIRCONSTANCES DE SURVENUE

La lithiase urinaire désigne la maladie provoquée par la formation de calculs - masses solides plus ou moins complexes de substances minérales ou organiques - se localisant dans les reins ou dans les voies urinaires.

Comment se présentent les calculs ?

Couleurs, tailles, aspects, structures sont variables. L'analyse de ces différents éléments permet une classification morphologique.

L'évolution de la lithiase

En fonction de sa nature et de sa cause, un calcul grossit plus ou moins vite, de quelques jours à plusieurs années.

Dans 75 à 80 % des cas, un calcul dont la taille est inférieure à 5 millimètres est expulsé spontanément, mais le plus souvent au prix d'une crise douloureuse, la colique néphrétique. Les techniques urologiques actuelles permettent de fragmenter ou d'extraire les calculs plus gros. Selon leur nature et leur cause, certains calculs récidivent plus souvent que d'autres.

Les causes

La lithiase urinaire est connue depuis l'Antiquité.

Sa fréquence et ses caractéristiques se sont modifiées dans les pays occidentaux dès la fin du 19^{ème} siècle. La fréquence a augmenté après la seconde guerre mondiale, sans doute en raison des apports nutritionnels excessifs¹. En France, comme dans les autres pays industrialisés, la fréquence a triplé : le nombre de personnes qui ont été ou seront atteintes de lithiase à un moment ou l'autre de leur vie est estimé à 4 millions.

La maladie touche environ deux fois plus souvent l'homme que la femme. Les causes sont nombreuses et varient en fonction de l'âge.

1. L'expansion du diabète de type 2 et de l'obésité dans la population générale est parallèle à celle de la lithiase.

Chez l'adulte

Les mauvaises habitudes alimentaires - pas assez de boissons, trop d'oxalate, trop de sucres, trop de sel, trop de viande - sont retrouvées dans plus de 60 % des cas.

Les malformations des voies urinaires, les infections urinaires récidivantes, certaines maladies acquises (des maladies intestinales surtout), la prise de médicaments (médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine, pansements digestifs, supplémentation non contrôlée en calcium ou en vitamine D) représentent plus de 30 % des cas.

La fréquence des maladies lithiasiques génétiques est faible, généralement estimée à environ 1 à 2 % des lithiasés. Toutefois, leur fréquence réelle est probablement sous-estimée du fait que de nombreux cas étaient ou sont encore méconnus.

Chez l'enfant

La lithiase urinaire est vingt fois plus rare que chez l'adulte.

Les causes sont le plus souvent identifiables après une enquête complète. Les infections urinaires et les anomalies des reins ou des voies urinaires sont responsables d'un tiers des cas. La prise en charge de ces pathologies, plus précoce qu'auparavant, a fait diminuer la fréquence des lithiasés.

Les lithiasés d'origine génétique, plus fréquentes que chez l'adulte, sont découvertes chez les deux tiers des enfants. Elles sont les principales causes des calculs récidivants.

LA « CASCADE » D'ÉVÈNEMENTS NÉCESSAIRES À LA FORMATION DE CALCULS

Les différentes étapes

Les progrès considérables des dernières années ont permis de comprendre les processus qui aboutissent à la formation de calculs. On sait maintenant que plusieurs étapes se succèdent ou s'entremêlent.

Saturation des urines en substances peu solubles

Une substance donnée peut être soluble dans l'eau. La limite de sa solubilité dans les urines est un seuil critique qui dépend à la fois de la quantité éliminée et du volume de la diurèse.

Sursaturation des urines

Lorsque la concentration normale en une substance donnée est dépassée, les urines ne peuvent la dissoudre.

La sursaturation peut être provoquée par :

- un défaut de quantité d'urines dû à un faible apport d'eau ;
- un excès d'apports alimentaires d'une substance donnée ;
- un excès de la production de cette substance par le métabolisme de l'organisme ;
- un excès de son excrétion dans les urines ;
- une anomalie de l'acidité (le pH) des urines.

Croissance cristalline et agrégation cristalline

La sursaturation entraîne la formation de cristaux ou cristallisation.

Tous les sujets, qu'ils soient sains ou lithiasiques, peuvent avoir des cristaux dans leurs urines. Mais chez certains sujets, les particules cristallines vont grossir, plus ou moins rapidement, s'agréger entre elles pour former des particules plus grosses, noyau d'un futur calcul dans les cavités du rein, dans l'uretère, la vessie ou pour former des calcifications dans le tissu rénal (appelées néphrocalcinose) qui peuvent s'associer à la lithiase dans certaines pathologies.

Rétention dans le système urinaire

Si la présence de cristaux est un élément essentiel de la formation des calculs, elle n'est pas suffisante. Il faut que ces cristaux soient retenus dans le système urinaire.

Des mécanismes différents selon le type de lithiase peuvent être responsables de leur retenue :

- les agrégats cristallins adhèrent à la surface interne des cellules épithéliales qui bordent les tubes ;
- à cause de leur taille, de leur forme, d'aspérités éventuellement, ils sont retenus à l'intérieur des néphrons, notamment le tube collecteur ;
- ils s'accrochent aux cellules épithéliales de la papille ;

- ils sont bloqués :
 - dans les cavités normales excrétrices des reins, comme les calices,
 - dans des cavités anormales des reins (voir ci-dessous),
 - dans la vessie éventuellement.

Croissance du calcul

Il grossit à un niveau variable de l'appareil urinaire.

Sa croissance, intermittente ou régulière, dépend de l'origine de la lithiase.

Nature des composés peu solubles

Les reins éliminent les déchets et régulent l'équilibre en eau et en ions (sodium, potassium, calcium...) de l'organisme en fonction des apports.

A l'état d'équilibre, l'urine contient :

des substances potentiellement cristallisables qu'on appelle « promoteurs » :
calcium, oxalate, phosphate, acide urique, carbonate, cystine...

des substances protectrices pouvant s'opposer aux effets des promoteurs, et qu'on appelle « inhibiteurs » : citrate, magnésium, certaines protéines,...

Un déséquilibre entre la quantité de promoteurs et d'inhibiteurs favorise la formation des calculs.

Les facteurs favorisant

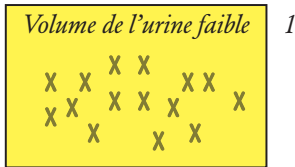
Plusieurs facteurs, plus ou moins intriqués, peuvent expliquer la formation des calculs.

Les facteurs d'environnement

Il peut s'agir des conditions climatiques comme une grosse chaleur entraînant une déshydratation. Les taux les plus élevés de lithiase sont observés dans les pays au climat le plus chaud.

Il peut s'agir d'habitudes alimentaires :

- alimentation trop riche en calcium ou en sodium conduisant à une élimination trop importante de calcium dans les urines et à un risque de lithiase calcique ;
- apports en eau insuffisants augmentant la concentration des urines en substances peu solubles et favorisant leur précipitation comme le montrent les schémas suivants.



Ces deux schémas soulignent l'importance d'avoir des urines diluées pour limiter le risque de formation des calculs. Les x représentent les constituants cristallins, susceptibles de s'agréger entre eux pour former la lithiase. Sur le schéma 1, le volume de l'urine est faible, les x sont proches les uns des autres ; le risque que les x s'agrègent entre eux est important. Sur le schéma 2, le volume de l'urine est plus important, les x sont plus éloignés les uns des autres ; le risque que les x s'agrègent entre eux est plus faible.

Les facteurs génétiques

Dans une population ayant les mêmes habitudes de vie, certaines personnes développent une lithiase, et d'autres non. Une prédisposition génétique influençant la réponse individuelle aux facteurs d'environnement serait-elle responsable de ces différences ?

Enfin, certaines variétés de lithiases sont héréditaires, conséquences de mutations maintenant bien définies. Elles peuvent se classer en trois groupes selon le mécanisme causal.

Anomalies de fonction d'une enzyme

Elles conduisent à la production excessive d'une substance, oxalate ou acide urique pouvant s'accompagner de crises de goutte. La lithiase est habituellement précoce, bilatérale et récidivante. Des cristaux infiltrent le tissu rénal, aboutissant à une destruction des reins responsable d'une insuffisance rénale terminale.

Anomalies des fonctions tubulaires

Ces anomalies affectent divers segments des tubes : le tube contourné proximal ou l'anse de Henle ou le tube collecteur. Elles sont responsables de maladies ayant en commun une excrétion du calcium en excès (hypercalciurie¹), des calculs phosphocalciques, une néphrocalcinose et une altération progressive de la fonction rénale. En outre, elles sont marquées par des atteintes extra-rénales variées.

La Cystinurie

Le mécanisme particulier, puisqu'il s'agit d'une anomalie isolée de la réabsorption d'acides aminés dibasiques dont la cystine, est expliqué dans ce livret.

Les facteurs anatomiques

Les anomalies des reins et des voies urinaires peuvent provoquer le ralentissement du flux des urines et être responsables d'infections urinaires, elles-mêmes favorisant la formation de calculs.

Elles peuvent être congénitales :

- maladie de Cacchi et Ricci : dilatations kystiques de la partie terminale des tubes collecteurs, touchant une, plusieurs ou toutes les papilles rénales ; c'est la plus fréquente des anomalies associées à une lithiase ;
- syndrome de la jonction pyélo-urétérale : rétrécissement serré de la jonction entre le bassinet et l'uretère ;
- diverticules caliciels : cavités kystiques dilatées communiquant avec les calices par de fins collets ;
- reins en fer à cheval : reins fusionnés le plus souvent par leurs pôles inférieurs.

1. L'hypercalciurie n'est pas toujours d'origine génétique. Elle peut être acquise, provoquée par la prise des médicaments ou un apport en sel dans l'alimentation.

Il peut aussi s'agir d'une maladie héréditaire comme la Polykystose rénale dominante autosomique caractérisée par le développement progressif de multiples kystes dans chacun des deux reins et pouvant se compliquer de lithiase chez certains patients.

Chacune des ces anomalies anatomiques nécessitera évidemment un traitement urologique spécifique.

Les mécanismes de formation des lithiases urinaires sont nombreux et souvent intriqués.

Chaque type de lithiase est caractérisé par un processus spécifique qu'il est essentiel de comprendre si l'on veut proposer des mesures thérapeutiques efficaces.

Mais quelle que soit sa cause, des apports en eau abondants sont fondamentaux pour diluer les urines et limiter le risque de récurrence des calculs.

QUAND ÉVOQUER UNE LITHIASÉ URINAIRE ?

Le diagnostic doit être fait précocement, afin de pouvoir prévenir efficacement la survenue de nouveaux calculs par des mesures coordonnées hygiéno-diététiques et thérapeutiques.

Les manifestations cliniques révélant une lithiase urinaire sont variables allant de situations aiguës (colique néphrétique, hématurie macroscopique, insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite aiguë obstructive) à la découverte fortuite d'un calcul. Des circonstances de découverte dépendra initialement la conduite à tenir : en urgence lorsque la situation est aiguë ; en consultation programmée après l'épisode révélateur dans les situations non aiguës.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Chez l'adulte

La colique néphrétique

C'est son principal mode de révélation chez l'adulte.

Ses causes

La colique néphrétique est provoquée par l'augmentation brutale et rapide de la pression dans les voies urinaires (calices, bassinet, uretère) en réponse à leur blocage par un calcul. L'augmentation de la pression est elle-même à l'origine de la fabrication de substances chimiques (appelées prostaglandines) qui vont augmenter le flux de sang dans les reins et par conséquent la pression de filtration dans les glomérules.

Ses caractéristiques

Dans sa forme typique, c'est une douleur très intense, parfois insupportable, continue, avec des paroxysmes entraînant agitation et anxiété.

Elle survient brutalement, le plus souvent sans cause déclenchante, souvent au petit matin.

Elle est typiquement unilatérale, à prédominance lombaire, irradiant vers le bas jusqu'aux organes génitaux.

Elle peut s'associer à :

- des signes digestifs : nausées, vomissements, constipation pouvant faire évoquer une cause digestive, parfois même une urgence digestive chirurgicale ;
- des signes urinaires : fausses envies d'uriner, envies trop fréquentes, urines hématuriques.

En revanche, il n'y a ni fièvre, ni baisse du volume urinaire au cours de la colique néphrétique simple, unilatérale. Mais la surveillance de la température et du volume urinaire est indispensable.

Son évolution

L'évolution de la crise douloureuse dépend de la taille du calcul et de sa vitesse de descente dans l'uretère. La douleur, avec des poussées séparées par des accalmies, peut durer de quelques heures à quelques jours, voire des semaines. Elle peut évoluer avec la descente du calcul dans les voies urinaires. Les calculs peuvent être spontanément expulsés lorsque leur diamètre ne dépasse pas 5 millimètres. La probabilité d'expulsion est plus faible si le diamètre dépasse 6 millimètres.

La colique néphrétique est une urgence !

Le traitement médical permettant de diminuer la douleur doit être mis en œuvre le plus rapidement possible.

Des douleurs lombaires ou abdominales

Ces douleurs sont plus ou moins sévères. Affirmer la lithiase peut être difficile. Les douleurs lombaires peuvent suggérer une cause vertébrale alors que les douleurs abdominales peuvent suggérer une cause digestive.

La présence de sang dans les urines

Le blocage ou le passage d'un calcul dans l'uretère peut entraîner un saignement. La présence de sang dans l'urine n'est pas grave en soi, même si elle est parfois impressionnante lorsqu'elle est visible à l'œil nu. Cette hématurie dite macroscopique peut s'associer à des douleurs lombaires. L'hématurie peut aussi être microscopique, détectée par l'examen systématique des urines. L'absence de protéinurie associée à l'hématurie est un argument pour évoquer une lithiase.

Une infection urinaire

La présence d'un calcul peut favoriser la survenue d'infection urinaire qui peut survenir à tout moment au cours de l'évolution.

Complication majeure, la pyélonéphrite aiguë obstructive est une infection touchant le bassinet, et le rein lui-même. Elle est responsable d'un syndrome infectieux sévère avec fièvre (une élévation de la température à 37°5 - 38°C ne signifie pas obligatoirement une infection), frissons et de douleurs lombaires. C'est une urgence imposant un traitement urologique associé à un traitement antibiotique.

Une insuffisance rénale aiguë

Complication de la colique néphrétique, elle est due à un blocage complet et persistant des voies urinaires et se caractérise par :

- une diminution très importante du volume des urines, parfois une anurie ;
- des signes de malaise général.

Les examens sanguins demandés en urgence montrent l'augmentation importante et continue de la créatinine. L'insuffisance rénale aiguë est le plus souvent réversible après suppression du calcul qui fait obstacle. En l'absence d'un traitement urologique d'urgence, la persistance de l'obstruction peut conduire à une destruction du rein.

L'élimination indolore d'un calcul

C'est une situation rare.

Une découverte fortuite

Le calcul peut être révélé par des examens radiologiques prescrits pour des symptômes variés.

Chez l'enfant

Les circonstances de découverte sont un peu différentes de celles de l'adulte et varient selon l'âge.

- chez le nourrisson : l'émission spontanée de calculs, une infection urinaire, une agitation, un retard de croissance ;
- chez le jeune enfant : une infection urinaire, une hématurie ;
- chez l'enfant plus grand : une hématurie, des douleurs abdominales mal localisées ;
- chez l'adolescent : parfois une colique néphrétique typique.

QUAND ÉVOQUER L'ORIGINE HÉRÉDITAIRE D'UNE LITHIASSE ?

Plusieurs éléments orientent vers une maladie héréditaire responsable de la lithiasse.

Le début dans l'enfance

Cependant une lithiasse se révélant à l'âge adulte peut aussi être d'origine génétique.

Des antécédents de lithiasse dans la famille

L'établissement d'un arbre généalogique recherchant l'existence d'une lithiasse et/ou d'une néphrocalcinose ainsi que d'autres manifestations rénales (infection urinaire, hématurie, insuffisance rénale) chez les différents membres de la famille est essentiel pour le diagnostic et ultérieurement pour le conseil génétique.

La consanguinité

Le fait que les parents soient apparentés peut favoriser la survenue de maladies héréditaires dont la transmission est autosomique récessive.

Des calculs bilatéraux, multiples et souvent récidivants

L'association à une néphrocalcinose

La néphrocalcinose a une valeur d'alerte considérable dans l'orientation du diagnostic¹. Elle a aussi une valeur prédictive pour le pronostic, la néphrocalcinose pouvant entraîner une insuffisance rénale.

Une insuffisance rénale débutante

Des signes cliniques associés suggérant une anomalie de fonctionnement des tubes rénaux

Il peut s'agir de polyurie (volume trop abondant des urines), de polydipsie (soif excessive), d'une acidose sanguine, d'un retard de croissance par exemple.

Des signes extra-rénaux¹

L'association à des anomalies oculaires, auditives, neurologiques, osseuses orientent vers des maladies spécifiques.

1. Il n'y a ni néphrocalcinose associée à la lithiasse ni signes extra-rénaux dans la Cystinurie.

AFFIRMER LA LITHIASSE
URINAIRE.
RECHERCHER SA CAUSE

Quel que soit le mode de découverte de la lithiase, le médecin traitant référent, en lien avec un néphrologue (ou un néphrologue pédiatre) et/ou un urologue (ou un urologue pédiatre), doit convaincre le patient, ou les parents s'il s'agit d'un enfant, que les récidives de calculs sont fréquentes au cours d'une maladie lithiasique et qu'il est essentiel de rechercher sa cause, afin de mettre en place les mesures nécessaires pour éviter ou réduire le risque de récidives, et pour éviter le risque de complications.

La base du traitement de toute lithiase est la dilution des solutés contenus dans l'urine grâce à l'augmentation de la diurèse. Augmenter les apports hydriques afin d'augmenter la diurèse est la règle d'or chez tous les patients lithiasiques.

Mais, selon la cause de la lithiase, en association avec cette hyperhydratation, un réajustement des habitudes alimentaires ainsi que des traitements spécifiques peuvent être indiqués.

Toutes les mesures seront à respecter la vie durant.

L'IMAGERIE

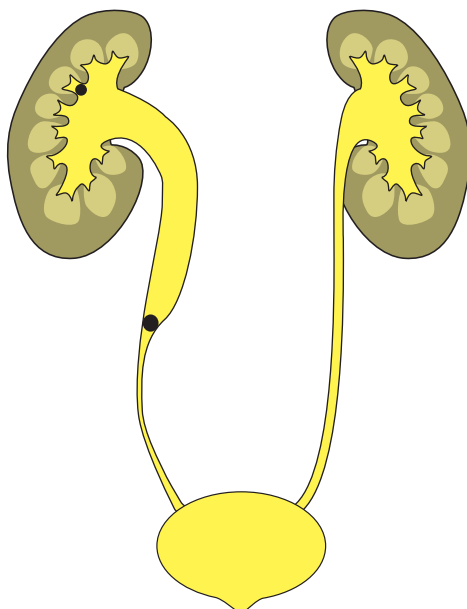
L'imagerie complète des reins, des uretères et de la vessie est demandée dès le premier épisode évocateur.

Elle permet d'affirmer la présence de calcul (s).

Ses objectifs

- localiser le ou les calcul (s) ;
- préciser leur (s) taille (s) afin d'évaluer les chances d'expulsion spontanée, réelles si le diamètre du calcul est inférieur à 5 millimètres ;
- apprécier la densité des calculs pouvant orienter vers la cause de la lithiase ;
- préciser l'état des voies urinaires du côté du calcul : existe-t-il une dilatation en amont du calcul ?
- préciser l'état des voies urinaires de l'autre côté ;
- évaluer la gravité : les calculs sont-ils bilatéraux ?, les calculs sont-ils volumineux ? ;
- rechercher une néphrocalcinose associée à la lithiase ;

- rechercher des facteurs de complications (un rein unique par exemple) ;
- rechercher des anomalies des voies urinaires : maladie de Cacchi et Ricci, rétrécissement de la jonction pyélo-urétérale, diverticules caliciels, reins en fer à cheval.



Chez ce patient, deux calculs sont visibles du côté droit : un petit calcul à l'intérieur d'un calice; un calcul volumineux, bloqué dans l'uretère, a provoqué une dilatation de l'uretère en amont. Il n'y a pas de calcul à gauche.

Les différents examens radiologiques possibles

Les techniques utilisées dépendent essentiellement de l'âge du patient. Ils dépendent aussi du lieu d'exercice du radiologue et de la disponibilité des différents examens.

La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), de face en position couchée
C'est un examen simple qui permet de détecter des calculs radio-opaques, de préciser leur forme et leur taille. Les calculs radio-transparents ne sont pas détectables. La radiographie de l'abdomen sans préparation doit être associée

à une échographie ou à une tomodensitométrie. Elle peut servir d'examen de référence pour le suivi médical.

L'échographie rénale

C'est un examen rapide, facilement accessible, non irradiant. L'échographie révèle les calculs même s'ils sont radio-transparents. Elle apprécie le retentissement éventuel du calcul sur les cavités pyélo-calicielles. Elle sert d'examen de référence pour le suivi.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne sans injection de produit de contraste et à basse dose d'irradiation¹

La tomodensitométrie multibarrettes hélicoïdale est actuellement l'examen le plus performant.

C'est un examen rapide, qui détecte tous les types de calculs qu'ils soient radio-opaques ou radio-transparents, et qui permet :

- d'évaluer leur taille, leur forme, leur densité. L'aspect du calcul et la mesure de la densité permettent de suggérer sa nature chimique ;
- de bien situer le calcul ;
- d'évaluer le retentissement éventuel du calcul sur les voies urinaires.

La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (Uroscanner)²

Cet examen peut être demandé dans certaines situations. L'opacification des voies urinaires est effectuée dans un second temps.

Il détecte les calculs et permet d'avoir des informations sur les cavités des reins et la perméabilité des voies urinaires.

L'INTERROGATOIRE

L'interrogatoire du patient ou des parents tente de préciser plusieurs points afin d'orienter vers la cause de la lithiase.

L'histoire de la maladie

- âge de début : les causes de lithiase étant différentes si la maladie débute dans l'enfance ou à l'âge adulte ;

1. Son utilisation doit être limitée, en particulier chez les enfants.

2. L'urographie intraveineuse, supplantée par la tomodensitométrie, est de moins en moins utilisée

- fréquence et nombre d'épisodes douloureux ;
- localisation des épisodes douloureux (uni ou bilatéraux).

Les antécédents personnels

- infections urinaires ;
- malformation du rein ou de l'appareil urinaire ;
- épisodes antérieurs de douleurs non étiquetées ;
- maladie digestive pouvant entraîner une malabsorption ;
- prise de médicaments, de compléments alimentaires (certains étant des facteurs connus pour éventuellement entraîner la formation de calculs).

Les antécédents familiaux de lithiase

Une consanguinité dans la famille

Le style de vie et les habitudes alimentaires

- évaluation de la quantité, de la nature et de la répartition sur la journée des boissons ;
- consommation excessive de protéines animales, de sel, de sodas ;
- activité physique importante ou séjour prolongé en pays chaud ;
- immobilisation prolongée (accidents récents, fracture...) ;
- travail en ambiance surchauffée.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Dans un premier temps, des explorations biologiques simples sont réalisées pour rechercher la cause de la lithiase. Les examens demandés initialement diffèrent selon l'âge. S'il s'agit d'un enfant, les examens sont réalisés en service spécialisé de Néphrologie pédiatrique. Chez l'adulte, ils peuvent être coordonnés en première intention par le médecin traitant.

S'il y a eu un épisode aigu, s'il y a eu un geste urologique, il faut attendre habituellement plusieurs semaines (3 à 6) avant de réaliser le bilan urinaire.

Ultérieurement, des examens biologiques seront répétés et complétés par des explorations plus approfondies et plus spécifiques en fonction des manifestations cliniques et des premiers résultats.

Chez l'adulte

Les lithiases étant surtout favorisées par des erreurs diététiques, le bilan initial comprend habituellement :

- dans le sang : dosages de la créatinine, du calcium (Ca), de l'acide urique, du sodium (Na), du potassium (K) et du chlore (Cl) et la glycémie à jeun ;
- dans les urines de 24 heures¹ dont le volume est mesuré (ce qui permettra d'interpréter les résultats selon le débit urinaire) : dosages de la créatinine, du calcium, de l'acide urique, de l'urée, du sodium ;
- dans les urines du réveil : mesure du pH, mesure de la densité, recherche de la présence de globules rouges, de globules blancs, de nitrites, de protéines par bandelette réactive, cristallurie, dosage du calcium.

Chez l'enfant

Le bilan initial est plus poussé afin d'éliminer rapidement une cause génétique ou une maladie métabolique. Il comprend habituellement en plus :

- dans le sang : dosages des bicarbonates, des phosphates, du magnésium ;
- dans les urines de 24 heures : dosages du potassium, du chlore, des bicarbonates, des phosphates, du magnésium, de l'oxalate, des citrates, de la cystine.

QUELQUES DONNÉES SUR LES EXAMENS URINAIRES

Tous ces examens nécessitent une asepsie² locale, rigoureuse.

pH³ urinaire

L'alimentation fournit l'énergie nécessaire à l'organisme. Mais elle génère des déchets dont certains sont acides. Or l'équilibre acide-base est essentiel au fonctionnement normal des cellules. Pour y faire face, l'organisme dispose de

1. Le recueil des urines de 24 heures commence après la première miction du premier matin et comprend toutes les mictions et la première miction du second matin.

2. Désinfection locale à l'aide d'un antiseptique.

3. Abréviation de « potential of hydrogen »

divers systèmes dont les urines pour contrôler et réguler le pH. L'organisme se débarrasse des acides principalement par les urines. La mesure du pH dans les urines permet de tester leur degré d'acidité.

Mesure

L'acidité des urines se mesure à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 14. Au fur et à mesure que la concentration en ions H augmente, la valeur du pH diminue.

Plus la solution est acide, plus le pH est bas.
Plus la solution est alcaline, plus le pH est élevé.
Le pH est neutre à 7, acide à 6,5 et en dessous et alcalin à 7,5 et au-dessus.

Idéalement, le pH se mesure avec un appareil, un pH-mètre, comportant un boîtier électronique. Des papiers de mesure imbibés d'un indicateur, changeant de couleur lorsqu'ils sont au contact d'acides ou de bases, sont habituellement utilisés. Il peut s'agir de bandelettes¹ multiréactives ou de bandelettes pH ou de préférence de rouleaux pH².

Le papier de mesure est trempé pendant une à deux secondes dans l'urine fraîchement émise. La lecture est faite immédiatement. L'acidité de l'urine agit sur le papier qui change de couleur. L'extrémité du papier est approchée d'une échelle de couleur donnée par le fabricant et indiquant le pH de l'urine.

Les résultats

Le pH urinaire varie au cours de la journée. La première urine du matin est très acide.

Le test effectué plusieurs fois dans les 24 heures permet de suivre l'évolution du pH urinaire en réponse au traitement.

1. Les bandelettes réactives urinaires permettent de détecter la présence de globules blancs, de globules rouges, de protéines, de nitrites, de glucose, de bilirubine, et de mesurer le pH et la densité urinaire.

2. Papiers indicateurs pH Lyphan®, Uralyt®.

Densité urinaire

Sa mesure permet de connaître les capacités de concentration et de dilution des reins. Idéalement la mesure se fait au laboratoire avec un appareil, un réfractomètre. Elle se fait à domicile à l'aide d'une bandelette urinaire. La lecture est souvent difficile, basée sur l'appréciation d'une coloration qui est dépendante du pH.

Examen cyto bactériologique des urines

La bandelette urinaire donne un résultat rapide. Elle détecte la présence d'une enzyme produite par les polynucléaires et la présence des nitrites témoignant de la présence de bactéries. Mais elle ne permet pas d'identifier la bactérie responsable. Un résultat positif à la bandelette doit être confirmé par un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) au microscope. Il recherche la présence et l'abondance des globules blancs, des globules rouges, des cellules épithéliales, des cylindres, des bactéries. Les globules blancs et les globules rouges sont exprimés en nombre par millilitre. Les bactéries sont identifiées et également comptées. Leur identification est couplée à un antibiogramme.

Cristallurie

La présence de cristaux dans les urines peut s'observer en dehors de toute pathologie chez une personne n'ayant aucun antécédent de lithiase. Elle traduit simplement le fait que les urines sont concentrées et sursaturées vis-à-vis d'une espèce cristalline.

La présence d'espèces cristallines particulières (cystine par exemple), même en l'absence de signes cliniques, oriente vers telle ou telle pathologie.

Chez une personne ayant déjà eu des calculs, la présence de cristaux dans les urines est considérée comme un facteur de risque de récurrence.

But de l'examen

L'identification au microscope des cristaux présents dans l'urine permet :

- une orientation diagnostique lorsque l'étude morpho-constitutionnelle d'un calcul n'est pas possible ou lorsqu'il n'y a aucun calcul ou fragment de calcul disponible ;

- la surveillance de l'évolution de la lithiase sous traitement, particulièrement dans le suivi de la Cystinurie ;
- la détection précoce d'un risque de récurrence lithiasique, offrant la possibilité de réajuster le traitement avant la récurrence clinique.

Prélèvement et délai de conservation des urines

Sa réalisation nécessite un protocole précis de prélèvement. Les urines sont recueillies dans un récipient propre de capacité suffisante.

Le prélèvement le mieux adapté est la première urine du réveil : - elle couvre une période relativement longue (6 à 9 heures) ; - elle correspond aux urines les plus concentrées en cristaux en raison de la restriction en boissons pendant la nuit.

Le délai de conservation des urines doit être le plus court possible ; idéalement, elles doivent être examinées dans les deux heures après leur émission. Les urines sont conservées à température ambiante (réfrigérateur, congélateur exclus) et apportées dans leur totalité, dans le flacon de recueil, rapidement au laboratoire. Si ce délai de 2 heures ne peut être respecté, l'étude peut se faire sur la seconde urine du matin, émise au laboratoire, le patient étant resté à jeun et sans boire.

Examen, interprétation et résultats

L'examen des urines se fait avec un microscope optique équipé d'une lumière polarisée. C'est un examen simple, mais qui nécessite une grande expertise ; il ne se pratique que dans certains laboratoires (souvent hospitaliers). La difficulté première est l'identification fiable des cristaux observés. En effet, on peut trouver 45 espèces cristallines différentes dans les urines. Chaque espèce peut se présenter sous plusieurs formes, parfois différentes les unes des autres.

La cristallurie permet de déterminer :

- l'aspect des cristaux ;
- leur nombre par millimètre cube ; un nombre élevé traduit un risque de lithiase ;
- leurs tailles, moyenne et maximale ;
- le nombre d'agrégats de cristaux par millimètre cube et leurs tailles ;
- le volume cristallin global, résultant du nombre et de la taille des cristaux ainsi que du nombre et de la taille des agrégats ;
- la fréquence de leur présence dans des prélèvements répétés.

L'ANALYSE DES CALCULS

Quel que soit le mode de découverte de la lithiase, il est indispensable de recueillir tout ou une partie d'un calcul lorsqu'il a été éliminé ou extrait par l'urologue afin de l'analyser.

L'analyse doit être effectuée systématiquement. Au terme de cette observation, le biologiste expert dégage des informations qui orientent vers la cause de la lithiase et peuvent permettre de comprendre comment s'est formé le calcul.

Comment le recueillir ?

Avec une cuillère dans la cuvette des toilettes ou bien avec un filtre à café permettant de tamiser les urines. Il faut conserver le(s) fragment(s) au sec, dans un petit récipient propre, sans coton ni compresse, sans l'avoir nettoyé au préalable et à température ambiante.

Depuis une vingtaine d'années, l'analyse des calculs a beaucoup évolué¹. Antérieurement basée sur des réactions chimiques, cette analyse classique a été jugée comme insuffisamment précise. Grâce à l'évolution des méthodes, de la technicité des appareils et de l'informatique, l'identification des constituants des calculs est entrée dans une ère moderne où l'expertise du biologiste est essentielle au clinicien.

L'analyse des calculs comporte deux étapes complémentaires :

1. L'étude morphologique.
2. L'analyse physico – chimique permettant l'identification des constituants.

ÉTUDE MORPHOLOGIQUE

Qu'il soit minéral ou organique, chaque composant d'un calcul possède sa propre structure solide (cristalline ou non), ayant une configuration bien définie en trois dimensions. Les cristaux d'un même constituant ont une disposition propre de leurs atomes constitutifs, ainsi que des degrés d'hydratation spécifiques.

1. C'est grâce au travail remarquable du docteur Michel Daudon (Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Tenon, Paris) que d'immenses progrès dans la compréhension de la formation des calculs ont été réalisés ces dernières années.

L'examen lui-même

L'analyse du calcul commence par l'examen de l'échantillon entier¹, la description fine de sa forme, de sa surface, de sa couleur, de l'existence ou non de parties caractéristiques de surface et par les mesures de ses dimensions et de son poids.

Puis l'échantillon est cassé dans un mortier en agate et sa résistance mécanique est évaluée.

L'examen de la section permet de mettre en évidence les éléments suivants :

- les différentes couches de croissance ;
- le noyau, ou *nucleus*, à l'origine de la première cristallisation et dont la nature peut être différente de celle des couches périphériques ;
- des cryptes internes, avec ou sans restes bactériens (en cas d'infection).

Les conclusions

Cette étude permet une classification morphologique du calcul permettant d'en préciser la cause en fonction de ses constituants. Selon différents critères, le calcul est typé. La classification actuelle comporte 7 types divisés en 22 sous-types.

L'intérêt est de relier la structure du calcul, en tenant compte de sa composition, aux causes métaboliques, ou infectieuses, ou nutritionnelles, ou génétiques qui ont conduit à sa formation.

ANALYSE PHYSICO-CHIMIQUE DES CONSTITUANTS

Au cours de l'étude morphologique, le biologiste prévoit les zones qui seront prélevées afin d'identifier les composants de chacune des parties. L'identification de ces constituants a été longtemps réalisée par des techniques de diffraction des rayons X. Les spectroscopies moléculaires les ont maintenant remplacées.

1. Le site internet <http://www.herringlab.com/photos/index.html> expose des photographies montrant les multiples formes, couleurs des calculs.

La spectroscopie infrarouge

Elle s'est imposée comme la méthode de référence. Elle permet de dépister les causes, même rares ou peu fréquentes de lithiase et de donner une orientation diagnostique selon un contexte clinique particulier.

Son principe

Il repose sur l'interaction entre les rayonnements infrarouges ayant des énergies, et donc des longueurs d'ondes définies, et l'échantillon à étudier. Cette interaction entraîne des « vibrations » entre les atomes des molécules constituant les calculs.

L'interprétation

Grâce à un traitement mathématique et informatique, les vibrations sont converties en « spectre ». Le spectre représente l'intensité de la vibration mesurée en fonction des longueurs d'onde des rayonnements infrarouges. On réalise l'enregistrement de bandes de vibrations dont les positions et les intensités sont caractéristiques d'un constituant donné. Le spectre d'un composé correspond à sa « carte d'identité ». Un spectre complexe est obtenu s'il s'agit d'un calcul à multiples composants. Il correspond à la somme des spectres de chacune des structures constitutives. Le biologiste peut identifier chacun des constituants et apprécier leurs teneurs respectives. On peut ainsi déceler des constituants mineurs représentant moins de 5 % de la composition globale du calcul.

Les résultats

La méthode permet d'identifier une centaine de substances cristallines. En France, les principaux composants des calculs et leurs fréquences sont les suivants.

Composés inorganiques présents dans plus de 85 % des calculs

Oxalate de calcium (72 %) sous forme monohydratée (whewellite¹) (51 %) ou dihydratée (weddelite) (21 %).

Phosphates de calcium (14 %) ; 11 % sous forme de phosphate de calcium carbonaté cristallisé (carapatite).

Phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) (1 %).

Carbonate de calcium anhydre (calcite) (0,1 %).

1. Whewellite, wedwellite, carapatite, struvite, calcite, ... sont les termes utilisés par les spécialistes pour classer les minéraux selon leur composition chimique.

Composés organiques présents dans 13 % des calculs

Purines (acide urique, urates, dihydroxyadénine, xanthine) (11 %).

Cystine (1 %).

Autres (médicaments, protéines) (1 %).

Quelques exemples d'analyse de calculs

Comme le montrent les quatre exemples suivants, la confrontation de l'étude morphologique et de l'analyse physico-chimique permet d'orienter le diagnostic.

<i>Etude morphologique du calcul</i>	<i>Composant principal</i>	<i>Orientation diagnostique</i>
Surface bourgeonnante, de couleur claire	Oxalate de calcium monohydraté 100 %	Hyperoxalurie primitive
Couleur jaune pâle, légèrement translucide, d'aspect cireux ou de bonbon au miel	Cystine 100 %	Cystinurie
Surface bosselée et brillante, d'aspect vernis, avec localement de fines craquelures dans le corps du calcul	Carbapatite 85 %	Acidose tubulaire distale
Homogène, rugueux, crayeux, de section concentrique diffuse	Carbapatite 80 %	Lithiase secondaire à une infection urinaire

Importance de l'analyse des calculs

L'identification des divers composants et la détermination de l'organisation des couches de croissance du calcul permettent de comprendre son origine et son histoire. C'est une étape essentielle de l'enquête étiologique : un calcul d'apparence clinique simple peut cacher une forme sévère de lithiase génétique ou acquise.

En cas de récides, la comparaison des constitutions des calculs successifs permet de comprendre l'évolution de la maladie.

Ces informations aident à ajuster au mieux les conseils diététiques, à adapter le traitement et à prévenir les récides.

PRISE EN CHARGE
DE LA COLIQUE
NÉPHRÉTIQUE

C'EST UNE URGENCE !

CONDUITE PRATIQUE

Une colique néphrétique peut révéler la maladie ou survenir en cours d'évolution lors d'une récurrence des calculs¹.

A cause de son intensité et sa brutalité, la douleur de la colique néphrétique est une urgence². Soulager rapidement la douleur, classiquement dans un délai inférieur à une heure, est le but initial du traitement.

La colique néphrétique est l'une des urgences les plus fréquentes pour les médecins généralistes. Elle représente environ 2% des admissions en service d'urgence. Son traitement d'urgence est commun à toutes les Lithiases, quelle que soit leur cause.

Comment sont organisées les urgences en France ?

Plusieurs possibilités sont offertes

- Contacter le médecin traitant qui débutera au plus vite le traitement antalgique et jugera de la nécessité ou non d'un transfert vers un centre hospitalier.
- Appeler le centre 15³ qui, en fonction des signes cliniques, enverra un médecin généraliste au domicile ou une ambulance plus ou moins médicalisée pour transfert vers un centre hospitalier.
- Se rendre directement à l'accueil du service d'urgences de l'hôpital le plus proche.

1. Lorsque la maladie lithiasique est connue, le patient doit partir aux Urgences avec ses documents personnels : dernières ordonnances, dernières images radiologiques.
2. Le traitement de la colique néphrétique chez l'adulte a fait l'objet d'un consensus de la Société francophone de Médecine d'Urgence et de l'Association française d'Urologie et la Société de Néphrologie en 1999. Ce traitement a été réactualisé en 2008 par la Société francophone de Médecine d'urgence. <http://www.sfm.u.org/documents/consensus/PUROL324-1.pdf>.
3. Le centre 15 uniquement dédié aux urgences est disponible 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Un médecin régulateur répond à l'appel et peut : - donner un simple conseil médical ; - envoyer un moyen de transport (pompiers, ambulance) pour amener le patient à l'hôpital ; - déléguer un médecin de garde auprès du malade ; - envoyer un Smur (structure mobile d'urgence et de réanimation) pour une prise en charge immédiate.

S'il s'agit d'un enfant

Il est conseillé aux parents de l'emmener directement vers l'hôpital le plus proche et habilité à recevoir des enfants pour une prise en charge adaptée.

Le diagnostic de colique néphrétique étant souvent difficile à établir lorsqu'il s'agit de la première crise, les parents consultent parfois en première intention le pédiatre ou le médecin traitant. En cas de doute diagnostique, le médecin peut demander la réalisation d'une échographie de l'abdomen en urgence, en ville ou à l'hôpital.

Quels sont les premiers gestes ?

Dès l'arrivée du patient, quel que soit son âge, l'infirmière et/ou le médecin d'accueil vont rapidement :

1. Evaluer la douleur

Cette évaluation se fait à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation visuelle analogique ou numérique par l'adulte, le grand enfant. S'il s'agit d'un enfant, la douleur peut être auto-évaluée à l'aide d'une échelle des visages ou évaluée par les soignants selon son comportement.

2. Rechercher des éléments cliniques de gravité

- la grossesse ;
- une fièvre importante ;
- des signes d'infection ;
- une diminution, voire une absence d'urine ;
- un rein unique ;
- un rein transplanté ;
- un traitement immunosuppresseur ;
- une anomalie anatomique de l'appareil urinaire.

3. Rechercher des signes biologiques de gravité

- Une infection urinaire par un examen des urines par bandelette urinaire. En cas de doute, un examen bactériologique complet des urines est demandé. L'augmentation du nombre des globules blancs découvert sur la numération formule sanguine et une augmentation du taux sanguin de la protéine C réactive signent un syndrome infectieux.
- Une altération de la fonction rénale par un dosage de la créatinine sanguine.

Les signes de gravité modifieront la prise en charge et pourront nécessiter l'hospitalisation d'urgence en milieu urologique. Un drainage des cavités rénales en urgence peut s'imposer en cas d'anurie ou de pyélonéphrite aiguë obstructive.

4. Mettre en route le traitement de la douleur

5. Prescrire des examens radiologiques en urgence

Une tomodensitométrie hélicoïdale chez l'adulte ; le couple Radiographie-Echographie chez l'enfant.

Ces examens peuvent également mettre en évidence des signes de gravité : des calculs bilatéraux ; un calcul volumineux ; une obstruction. Inversement, ils peuvent suggérer la possibilité d'expulsion spontanée si la taille du calcul est inférieure à 6 millimètres.

Faut-il hospitaliser ?

Dans quelles circonstances et où ?

- si le patient présente des signes de gravité : dans un service d'urologie ;
- si la patiente est enceinte : dans un service de gynécologie-obstétrique ;
- s'il s'agit d'un patient de moins de 18 ans : dans un service de pédiatrie ;
- si la colique néphrétique n'est pas suffisamment soulagée par le traitement classique initial : dans une Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD).

TRAITER LA DOULEUR

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont, depuis plus de 25 ans, le traitement de référence et de première intention de la colique néphrétique. Trois quarts des patients recevant ces traitements sont soulagés en moins d'une heure.

Comment agissent-ils ?

Ils diminuent le flux sanguin dans les reins, la filtration des urines, l'hyperpression dans le bassinet, la contraction des muscles des voies urinaires.

Quels sont les médicaments utilisés ?

S'il n'y a pas de contre-indications

- le kétoprofène¹, initialement par voie intraveineuse et jusqu'à ce que la douleur cède ; son action est habituellement rapide, en quelques minutes ;
 - s'il n'y a pas d'abord veineux possible, le diclofénac² par voie intramusculaire peut être utilisé, mais son délai d'action sur la douleur est plus long.
- Il n'est pas recommandé d'associer deux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chez l'enfant ?

Ces médicaments peuvent être utilisés, mais les doses doivent être adaptées au poids et à l'âge.

Leurs contre-indications

- la grossesse ;
- l'obstruction d'un rein unique ou l'obstruction des deux reins ;
- une insuffisance rénale sévère ;
- une infection urinaire et en particulier une pyélonéphrite avec obstruction.

Les antalgiques non morphiniques

En cas de douleur faible à modérée, il est possible d'utiliser un antalgique comme le paracétamol³ ou un antispasmodique (phloroglucinol⁴).

Les antalgiques morphiniques

Quand sont-ils utilisés ?

- d'emblée, en cas de contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- secondairement, si le patient n'est pas suffisamment et rapidement soulagé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'où l'importance d'évaluer régulièrement la douleur.

1. Profénid® - 2. Voltarène® par exemple - 3. Perfalgan® par exemple - 4. Spasfon® par exemple.

Lesquels ?

Le recours à la morphine titrée (administration répétée de doses de morphine à action rapide) est justifiée et permet de calmer correctement la douleur.

En fonction de la douleur, le médecin peut proposer au patient de gérer lui-même le traitement, ce qu'on appelle « autogestion » de la douleur. La morphine est perfusée de façon continue à l'aide d'une pompe ; le patient a la possibilité de s'administrer lui-même, grâce à un bouton-poussoir, une dose supplémentaire en cas d'accès douloureux et ou de douleurs plus intenses.

La prescription de morphine nécessite une surveillance à l'hôpital en raison des effets secondaires éventuels (nausées, vomissements, constipation, ralentissement des mouvements respiratoires) qui demandent une prise en charge adaptée et rapide.

Chez l'enfant

Les antalgiques morphiniques peuvent être utilisés. Les doses doivent être adaptées selon l'âge et au cas par cas.

Autres traitements possibles ?

Plusieurs études tentent de montrer l'intérêt de molécules ayant un rôle relaxant sur les muscles de l'uretère afin d'accélérer l'élimination de fragments présumés expulsables. Il s'agit des alpha-bloquants¹ et des inhibiteurs calciques². Mais aucun n'a encore reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour traiter une colique néphrétique.

Bains chauds, hydroposturothérapie, vibrations mécaniques sont efficaces chez certains patients.

1. Tamsulosine® par exemple

2. Nifédipine® par exemple.

Situations particulières

La grossesse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés dès le deuxième trimestre.

Ils sont strictement contre-indiqués au troisième trimestre de la grossesse.

Des antispasmodiques sont utilisés.

Les patients en insuffisance rénale

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués.

Les antalgiques morphiniques sont utilisés d'emblée, les doses étant adaptées au stade de l'insuffisance rénale. Les corticoïdes sont parfois utilisés.

Le patient âgé

Les doses sont adaptées au cas par cas.

LES BOISSONS

Elles sont limitées pendant la durée des périodes douloureuses.

Cependant, il faut éviter une déshydratation ; la mise en place d'une hydratation par voie intraveineuse est parfois nécessaire.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE APRÈS LA CRISE

L'expulsion spontanée d'un calcul peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. La capacité d'expulsion dépend de sa taille, de sa localisation et de sa nature. Environ 10 à 20% des calculs nécessitent une prise en charge urologique.

Le retour à domicile est-il possible ?

Que le calcul ait ou non été éliminé, le retour à domicile peut être proposé si le patient :

- est bien calmé par le traitement ;
- ne présente pas de complications ;
- n'a pas de pathologie pouvant être aggravée, comme une insuffisance rénale préexistante.

Quel traitement si le patient n'a pas encore éliminé son calcul ?

Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale est poursuivi durant 7 jours en association avec un médicament protecteur gastrique¹.

En cas de contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antalgiques non morphiniques² sont prescrits.

Suivi médical

Si les examens radiologiques n'ont pas été réalisés dans le service des urgences ou si le médecin désire un contrôle rapide, une imagerie est recommandée entre la 12^{ème} et la 48^{ème} heure. Si le patient est un enfant, il est recommandé de faire pratiquer les examens par un radiologue expérimenté en pédiatrie.

RECOMMANDATIONS³ AUX PATIENTS NON HOSPITALISÉS OU A LEUR RETOUR A DOMICILE

1. Poursuivre le traitement prescrit. Ne pas modifier les doses sans avis médical.
2. Tamiser les urines au travers d'un grand filtre à café et conserver tous les calculs ou les fragments expulsés. Calculs ou fragments doivent être apportés au médecin.

1. Omeprazole (Mopra[®]) par exemple.

2. Tramadol (Topalgic[®]) par exemple.

3. Ces recommandations, énumérées dans un document écrit, doivent être aussi être expliquées oralement au patient et à l'entourage.

3. Boire normalement en répartissant bien les prises au cours de la journée.
Manger normalement.
4. Mesurer la température tous les matins.
5. Consulter un médecin en urgence en cas de :
 - fièvre à 38° C ou plus ;
 - frissons ;
 - vomissements ;
 - réapparition ou modification de la douleur ;
 - malaise ;
 - urines rouges ;
 - absence d'urines pendant 24 heures.
6. Faire les examens prescrits et apporter les résultats à la consultation.

Attention !

La disparition de la douleur ne signifie pas guérison.

Il est indispensable de faire tous les examens demandés, notamment les examens radiologiques et d'avoir un suivi régulier en consultation.

Des mesures générales comme l'augmentation de la diurèse en augmentant la quantité de boissons et une alimentation variée et équilibrée sont conseillées avant que la cause de la lithiasse ne soit déterminée.

Lorsque la cause de la maladie lithiasique sera établie, des mesures spécifiques thérapeutiques seront établies conjointement par le néphrologue, l'urologue éventuellement, et le(a) diététicien(ne).

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE
D'UNE LITHIASÉ
URINAIRE

LE TRAITEMENT DE FOND

La base du traitement est la dilution des solutés contenus dans l'urine grâce à l'augmentation de la diurèse. L'augmentation de la diurèse est possible en augmentant la quantité de boisson.

La nature de l'eau de boisson recommandée est prescrite par le médecin. En France, les eaux minérales et les eaux de source ont des teneurs en ions différentes, notamment en calcium et en bicarbonate de sodium permettant ainsi de répondre à plusieurs indications spécifiques.

A cette augmentation essentielle de la quantité de boissons, un traitement associant des mesures hygiéno-diététiques et éventuellement la prise de médicaments doit être adapté à chaque type de lithiase.

Le traitement spécifique des calculs de cystine est détaillé dans la partie Cystinurie.

PRISE EN CHARGE
UROLOGIQUE
D'UNE LITHIASSE URINAIRE

La prise en charge urologique des calculs urinaires a été considérablement modifiée dans les années 1980. Avec l'apparition des méthodes de fragmentation (lithotritie¹ par ondes de choc générée à l'extérieur de l'organisme) et avec le développement des techniques endo-urologiques (néphrolithotomie percutanée et urétérorénoscopie), la chirurgie ouverte² est presque abandonnée.

Depuis une trentaine d'années, plus de 50 % des calculs ont été traités efficacement par lithotritie extra-corporelle. Les progrès techniques sont responsables de l'essor de l'urétérorénoscopie souple associée au laser Holmium-YAG. Les indications de la néphrolithotomie percutanée sont restreintes.

Toutes ces techniques sont dites « mini-invasives » parce qu'elles n'agressent pas, ou agressent beaucoup moins l'organisme que la chirurgie ouverte.

Le choix de la technique urologique doit être bien réfléchi, prenant en compte plusieurs facteurs :

- caractéristiques des calculs : nombre, taille, localisation (dans le rein ; dans l'uretère et à quel niveau ? lombaire, iliaque, pelvien ; dans la vessie), composition, dureté ;
- caractéristiques des voies urinaires : disposition anatomique des cavités rénales ; malformations associées ; dilatation, rétrécissement, obstruction ;
- caractéristiques du patient : âge, état général, grossesse, obésité sévère, pathologies associées.

Le choix dépend aussi des équipements dont dispose l'urologue.

SURVEILLER LE CALCUL PRÉPARER LE PATIENT

C'est la première étape du traitement. Rythme et durée de la surveillance sont adaptés au cas par cas.

1. Du grec *lithos* pour pierre et *terere* pour broyer. Le terme de lithotripsie est également employé.

2. La chirurgie ouverte nécessite une ouverture large de la peau et de la région lombaire pour accéder au rein, impose une hospitalisation prolongée et une longue convalescence.

L'imagerie permet :

- de suivre la descente du calcul dans les voies urinaires ;
- de dépister une obstruction à différents étages des voies urinaires se traduisant par la dilatation des cavités rénales ou de l'uretère.

Si la taille du calcul (un diamètre supérieur à 5-6 millimètres) ne peut laisser espérer une élimination spontanée, il faut recourir à l'une des techniques urologiques. L'obstruction des voies urinaires est une urgence thérapeutique.

La prise en charge urologique impose d'avoir réalisé deux examens :

- Un examen cytot bactériologique des urines. En cas d'infection, une antibiothérapie adaptée au germe est instituée. Les urines doivent être stériles lors du geste urologique. Le traitement antibiotique est poursuivi quelques jours après l'intervention.
- Une étude de la coagulation sanguine. En cas d'anomalie, des consignes thérapeutiques sont données par l'anesthésiste et/ou le spécialiste d'hématologie. Un traitement anticoagulant éventuel est arrêté temporairement avant l'intervention.

LA LITHOTRITIE EXTRA-CORPORELLE

La technique

Elle a pour but d'obtenir la fragmentation du calcul, quelle que soit sa localisation, et son élimination par les voies naturelles. C'est une technique non sanglante, non invasive et efficace.

La fragmentation des calculs est réalisée par des ondes de choc créées à l'extérieur du corps par une machine, appelée lithotriporteur extracorporel, dont il existe plus de trente modèles différents¹. Ces machines diffèrent par leur système de repérage des calculs et par leur générateur d'ondes de choc. Le repérage radiologique ou échographique précis du calcul est une étape essentielle. Le lithotriporteur envoie des ondes de choc répétées, centrées sur le calcul, à une fréquence régulière. Les ondes de choc, émises pendant un temps très court, libèrent une énergie qui fragmente les calculs. L'intensité des ondes doit être suffisante pour permettre la fragmentation du calcul.

1. Le patient n'est plus plongé dans une cuve d'immersion nécessaire sur les premiers lithotripteurs.

Le patient adulte¹ peut être traité sans anesthésie en ambulatoire ou sous anesthésie locale en hospitalisation de jour. Il doit rester immobile afin que les ondes de choc n'atteignent que la lithiase, et non le tissu rénal voisin. Cette contrainte explique pourquoi, chez le jeune enfant, la séance est réalisée sous anesthésie générale.

La nature du calcul définit sa résistance aux ondes de choc. Il faut que les calculs soient suffisamment friables pour être fragmentés en minimes fragments.

Certains calculs, comme les calculs de cystine sont très résistants, ce qui rend la fragmentation difficile et les résultats aléatoires.

La surveillance

Les petits fragments sont éliminés par les voies naturelles du rein vers l'uretère, puis la vessie. Il faut que tous les conduits urinaires soient perméables, sans obstacle, pour que les fragments puissent être éliminés sans douleur. L'élimination des fragments peut être facilitée par les médicaments alpha-bloquants. Les patients sont informés que leurs urines peuvent contenir un peu de sang, quelques heures à quelques jours après la lithotritie et des fragments de calculs ; ils doivent filtrer leurs urines et garder le « sable » pour analyse.

Des examens radiologiques faits dans les 8 jours recherchent la présence d'éventuels fragments résiduels pouvant obstruer les voies urinaires. Si le calcul n'est pas suffisamment fragmenté après une première séance, il est possible de répéter une deuxième séance de lithotritie. L'intervalle entre les séances dépend de la localisation, allant jusqu'à 3 semaines si le calcul est dans le rein, à quelques jours si le calcul est dans l'uretère. Un fragment résiduel nécessite parfois l'utilisation d'une autre technique urologique.

Cependant, les calculs de grande taille, les calculs dont la densité mesurée par la tomodensitométrie est élevée, les calculs multiples ne sont pas de bonnes indications à la lithotritie extracorporelle.

1. Le patient a reçu une information éclairée. Une fiche d'information destinée aux patients est proposée par le Comité Lithiase de l'Association française d'urologie sur le site <http://www.urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/lithotritie-extracorporelle.html>.

Chez l'enfant

C'est souvent le traitement de première intention d'une lithiase et c'est un traitement efficace en raison de la malléabilité des voies urinaires qui permet la progression et l'élimination de fragments volumineux.

L'anesthésie générale permet de contrôler la douleur et les mouvements durant la séance. La présence d'une équipe d'anesthésie pédiatrique est par conséquent nécessaire. L'adaptation des appareils de lithotritie à la petite taille des enfants, la prise en charge des complications éventuelles par un urologue pédiatre sont des éléments essentiels. L'absence de l'un de ces éléments contre-indique la séance.

Les contre-indications

La grossesse est une contre-indication absolue en raison des risques d'irradiation lors du repérage radiologique et de lésions du fœtus par les ondes de choc. Un test de grossesse doit être réalisé en cas de doute sur une éventuelle grossesse.

L'Hyperoxalurie primaire de type 1 est une contre-indication relative en raison de la néphrocalcinose souvent associée. Une séance de lithotritie extracorporelle sur un rein présentant une néphrocalcinose peut conduire à une dégradation importante et non réversible de la fonction rénale.

L'URÉTÉROSCOPIE *L'URÉTÉRORÉNOSCOPIE SOUPLE*

Les techniques

L'urétéroscopie est pratiquée depuis de nombreuses années. Un appareil endoscopique de très petit diamètre est introduit dans l'urètre jusque dans la vessie. Sous contrôle radiologique, l'urétéroscopie est ensuite introduit dans l'uretère et progresse jusqu'au calcul. L'utilisation d'un urétéroscopie rigide permet d'introduire les ultrasons, ou un système pneumatique, ou la fibre laser pour fragmenter le calcul ainsi qu'une sonde à panier permettant de capturer le calcul.

Mais cette rigidité ne permet pas d'explorer une architecture aussi complexe que les voies urinaires supérieures. L'avènement d'un appareillage souple (dont l'extrémité recourbée par une commande est actionnée par l'opérateur), la miniaturisation, l'amélioration de la visibilité, l'introduction du laser, permettent maintenant de traiter tous les calculs, même ceux situés dans les calices, dans des coins inaccessibles. Le laser, seule méthode possible de fragmentation avec les urétérorénoscopes souples, permet de traiter tous les calculs. Les ultrasons et le système pneumatique trop volumineux, trop rigides ne peuvent être utilisés. Les fragments sont récupérés à l'aide d'une sonde à panier.

L'urétérorénoscopie souple couplée au laser Holmium-YAG est reconnue actuellement comme la technique majeure, dans certaines indications (calculs de cystine par exemple).

Les suites

Si la fragmentation a été difficile et qu'il reste des fragments, une sonde de drainage interne des urines (dite double J) urétérale est laissée en place. Elle est retirée en hospitalisation de jour sous anesthésie locale une semaine plus tard après une radiographie de contrôle. La sonde double J entraîne des désagréments (envies fréquentes d'uriner et des sensations de pesanteur).

Si l'extraction du calcul a été réalisée facilement en un seul bloc ou si la fragmentation n'a pas été laborieuse, il n'est pas obligatoire de mettre une sonde de drainage ; l'absence de sonde est plus confortable pour le malade. Une seconde intervention est programmée pour enlever les fragments restants.

Chez l'enfant

La miniaturisation du matériel et le développement d'urétéronoscopes souples permettent de la réaliser chez des petits enfants (dès l'âge de 1 an).

LA NÉPHROLITHOTOMIE PERCUTANÉE

La technique

L'intervention consiste à pénétrer dans les cavités du rein (néphro) pour fragmenter (lithotomie) un calcul situé dans les cavités du rein en passant au travers de la peau (percutané). Elle est réalisée sous anesthésie générale.

En associant radioscopie et échographie, l'urologue repère le calcul. Le rein est ponctionné au niveau d'un calice. Un tube appelé néphroscope est introduit dans le trajet de la ponction et arrive au contact du calcul.

L'attitude urologique dépend de la taille du calcul. Si le calcul est petit, il peut être retiré en un bloc. Si le calcul est plus gros (ce qui justifie le choix de cette technique), une sonde de lithotritie endocorporelle (mécanique, ultra-sons ou laser) introduite dans le néphroscope permet de fragmenter le calcul et d'aspirer les fragments. Il est essentiel de retirer la totalité des fragments.

En fin d'intervention, une sonde de drainage peut être laissée 48 heures pour que les urines s'écoulent facilement.

Les risques

La néphrolithotomie percutanée expose plus que les autres aux risques :

- d'infection ; le geste chirurgical est effectué sous couverture antibiotique qui, dans certains cas, est débutée quelques jours avant et poursuivie quelques jours après l'intervention ;
- de saignement ; un saignement pendant l'intervention est contrôlé par les radiologues qui obturent en urgence le vaisseau qui saigne.

LE SUIVI

Le patient est revu par l'urologue en consultation un mois après le traitement avec une radiographie de l'abdomen sans préparation et une échographie des reins et des voies urinaires. Une nouvelle intervention urologique en cas de lithiase résiduelle peut s'imposer.

Comment évaluer les résultats ?

Le succès est défini par l'absence de fragment résiduel sur l'imagerie faite 3 mois après le geste urologique.

Même s'il n'y a plus de calcul, la surveillance associant obligatoirement urologue et néphrologue est fondamentale, car le risque de récurrence existe, que la cause du calcul soit une pathologie lithiasique héréditaire ou non.

Tout patient ayant eu un traitement urologique doit être adressé à son médecin traitant ou à un néphrologue dans les 2 ou 3 mois. Pendant ces quelques mois, le patient augmente ses apports hydriques en buvant de l'eau du robinet dans un premier temps. Le médecin adaptera secondairement si nécessaire la composition de l'eau de boissons.

Si le patient n'a pas encore bénéficié de « bilan de débrouillage », permettant d'orienter vers la cause de la lithiase, ce bilan est pratiqué 8 à 12 semaines après l'intervention, délai nécessaire pour que ce bilan soit interprétable.

Tous les fragments ou calculs obtenus seront envoyés par l'urologue pour une analyse morpho-constitutionnelle par spectrophotométrie infrarouge. Les résultats seront adressés au médecin prenant en charge le patient.

La surveillance radiologique régulière, annuelle, bisannuelle, voire trisannuelle, est indispensable.

QU'EST-CE QUE LA CYSTINURIE ?

Bien que les calculs de cystine soient connus depuis plus de 200 ans, les anomalies du fonctionnement des reins et les anomalies génétiques ont commencé à être comprises il y a seulement 20 ans. Les prises en charge médicale et urologique se sont modifiées ces dix dernières années¹.

L'adhésion du patient, ou des parents s'il s'agit d'un enfant, à un projet thérapeutique comportant une prise en charge et une surveillance régulières, continues, permet de diminuer les récides des calculs, voire de les éviter, d'assurer la protection de la fonction rénale et d'améliorer la qualité de vie.

GÉNÉRALITÉS

C'est une maladie lithiasique

La Cystinurie est caractérisée par une excrétion excessive et permanente de cystine dans les urines. La cystine étant très peu soluble dans les urines, cette excrétion excessive aboutit à la formation de microcristaux, qui progressivement s'accumulent pour former des calculs, souvent de grandes tailles. Les calculs ont tendance à récidiver.

C'est une maladie lithiasique héréditaire

Deux gènes sont impliqués dans la survenue de la maladie. Les progrès de ces dernières années ont permis de comprendre pourquoi les mutations de l'un ou l'autre des deux gènes provoquaient une lithiase et comment la maladie se transmettait dans les familles.

C'est une maladie lithiasique rare

La Cystinurie paraît être responsable de 1 à 2% des lithiases de l'adulte et de 6 à 10% des lithiases de l'enfant. C'est la plus fréquente des lithiases d'origine génétique chez l'adulte et la seconde en fréquence après l'Hyperoxalurie primitive chez l'enfant.

1. La Cystinurie est une affection de longue durée (ALD) nécessitant un traitement prolongé ouvrant droit à la prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie (mais seulement pour les soins et les traitements en lien avec la maladie). Lors de l'établissement du protocole de soins par le médecin traitant ouvrant droit à la prise en charge à 100%, il faut cocher la case « ALD 30 Liste ». En effet, la Cystinurie est reconnue au titre des « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé » comme le Ministre de la Santé l'a précisé lors d'une question à l'Assemblée Nationale. <http://questions.assemblee-nationale.fr/q13/13-13819QE.htm>). Joindre ce document auprès du Médecin Conseil de la Caisse d'Assurance Maladie.

Sa fréquence est la même chez le garçon et chez la fille. Elle est évaluée à 1 personne pour 7.000, mais elle varie de 1 pour 2.500 dans le pourtour méditerranéen à 1 pour 100.000 en Suède. Dans certains pays, c'est la plus fréquente des lithiases génétiques.

En raison de sa rareté, la Cystinurie est souvent ignorée, le diagnostic est souvent porté avec retard et les recommandations hygiéno-diététiques, pourtant essentielles, souvent mal connues.

LES ANOMALIES RESPONSABLES

La Cystinurie est provoquée par un défaut de la réabsorption de quatre acides aminés au niveau du tube rénal.

Les acides aminés

Ce sont des molécules qui, combinées entre elles, entrent dans la composition des protéines, elles-mêmes indispensables au bon fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme.

Quelle est leur structure chimique ?

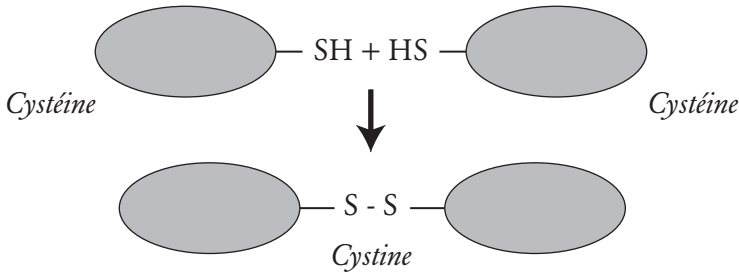
Les acides aminés sont formés par deux chaînes :

- une chaîne commune comprenant des atomes d'azote ; la présence d'azote qualifie une fonction chimique appelée « fonction amine » ;
- une chaîne latérale variable, spécifique à chacun d'eux.

Selon leur structure, plusieurs groupes d'acides aminés ont été identifiés. On distingue par exemple :

- les acides aminés soufrés. Pourquoi sont-ils appelés soufrés ? Parce que leur chaîne latérale contient du soufre, symbolisée par la lettre S. Ce sont la cystéine et la méthionine.

- les acides aminés dibasiques. Pourquoi sont-ils appelés dibasiques ? Parce que leur chaîne latérale comprend une seconde fonction amine. Ce sont la lysine, l'arginine, l'ornithine et la cystine.



La cystine est formée par deux molécules de cystéine réunies par un pont liant les deux atomes de soufre. La cystéine ayant une fonction amine, la cystine porte deux fonctions amines.

Que se passe-t-il dans le rein ?

Normalement

1. Comme l'eau et des substances dissoutes dans l'eau (le sodium par exemple), les acides aminés dibasiques sont filtrés au niveau du glomérule et sont présents dans l'urine primitive.

2. L'urine primitive chemine dans le tube contourné proximal.

L'eau et les substances dissoutes dans l'eau sont normalement et en très grande partie réabsorbées par les cellules épithéliales qui bordent la lumière du tube et passent dans le sang des capillaires péritubulaires.

Grâce à un système de transport spécifique, la cystine et les trois acides aminés dibasiques pénètrent dans la cellule épithéliale : 98 % sont réabsorbés et passent dans les capillaires péritubulaires. Une très petite quantité est éliminée dans les urines.

Chez un patient atteint de Cystinurie

L'eau est réabsorbée. Mais le système de transport spécifique des acides aminés dibasiques ne fonctionnant pas, les quatre acides aminés dibasiques restent dans le tube rénal.

Le transporteur spécifique des acides aminés dibasiques

Des transporteurs, situés sur les membranes des cellules, sont capables de reconnaître telle ou telle molécule et de la faire pénétrer dans les cellules. L'absence ou le mauvais fonctionnement d'un transporteur sont responsables d'un grand nombre de maladies, dont la Cystinurie.

Normalement

Lysine, ornithine, arginine et cystine utilisent le même transporteur spécifique dont la structure et la localisations sont maintenant connues.

Ce transporteur est constitué par deux protéines associées :

- la protéine $b^{0,+}$ AT qui permet le transport ;
- la protéine rBAT qui régule son activité.

Il est localisé au niveau de la paroi :

- des tubes contournés proximaux du rein ;
- de l'intestin grêle (partie du tube digestif situé entre l'estomac et le gros intestin).

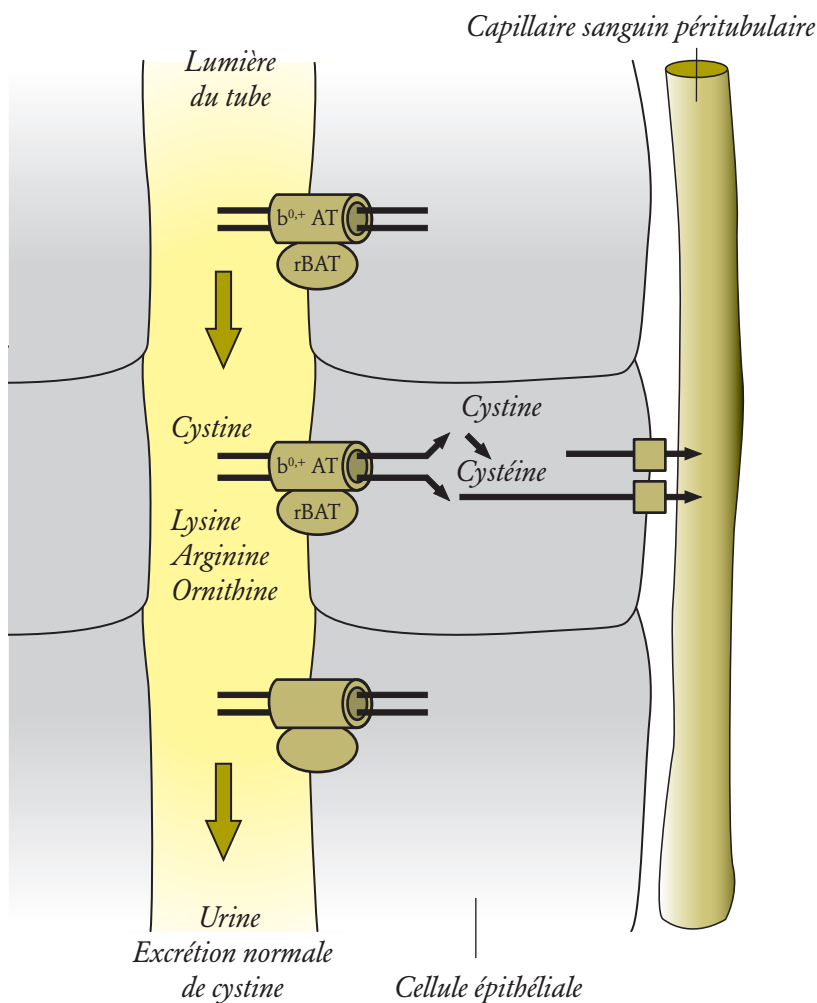
Il est situé du côté de la lumière du tube (là où circule l'urine) ou de la lumière de l'intestin grêle.

Dysfonctionnement du transporteur

Le dysfonctionnement du transporteur est provoqué par l'anomalie de l'une des deux protéines :

- soit une anomalie du transporteur lui-même ($b^{0,+}$ AT) ;
- soit une anomalie de la protéine régulatrice (rBAT).

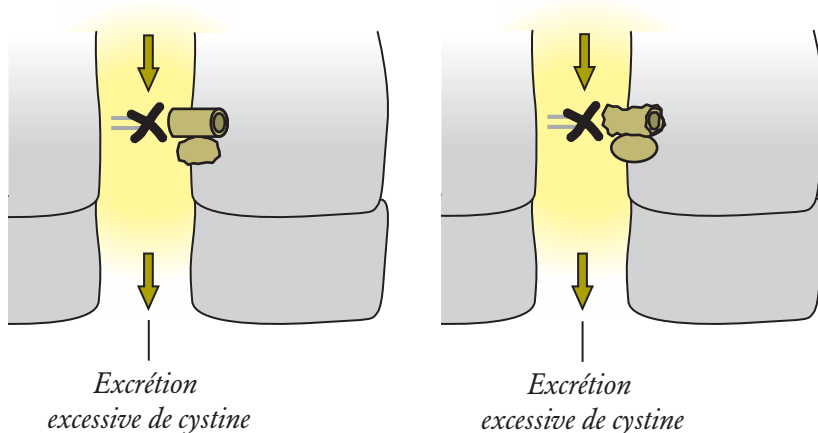
Ces anomalies sont la conséquence de mutations dans les gènes *SLC7A9* et *SLC3A1* gouvernant respectivement la fabrication des deux protéines. Les cellules épithéliales du tube contourné proximal et de l'intestin grêle ne peuvent réabsorber la cystine présente dans l'urine primitive ou dans l'intestin.



La Cystine et les trois autres acides aminés dibasiques pénètrent dans les cellules épithéliales bordant la lumière du tube contourné proximal. Dans la cellule, la cystine est scindée en deux molécules de cystéine. Cystéine, lysine, arginine, ornithine quittent la cellule épithéliale et passent dans le capillaire sanguin périrubulaire en utilisant d'autres systèmes de transport (symbolisés par les deux carrés).

Quelles sont les conséquences ?

Dans le rein et les voies urinaires



L'une ou l'autre des anomalies de la protéine régulatrice ou du transporteur empêchent le transport des acides aminés dibasiques à travers la membrane de la cellule épithéliale.

Dans les reins

Lysine, arginine, ornithine et cystine restent en quantité importante dans l'urine. Seule la cystine est très peu soluble dans les urines au pH normal. Ce manque de solubilité explique le risque de cristallisation dès le tube rénal, puis la formation de calculs dans les voies urinaires. C'est seulement ce défaut de réabsorption de la cystine qui est responsable de la maladie lithiasique.

La lysine étant l'acide aminé dont l'excrétion urinaire est la plus forte, la maladie est parfois appelée Cystinurie-Lysinurie.

Dans le tube digestif

Le défaut de réabsorption n'a pas de conséquences pathologiques.

ASPECTS CLINIQUES DE LA CYSTINURIE

Le diagnostic de Cystinurie est à évoquer devant tout calcul du sujet jeune, à plus forte raison si les calculs sont multiples, bilatéraux, récidivants, volumineux, voire coralliformes (remplissant les calices et le bassinet).

LA MALADIE LITHIASIQUE

L'âge de survenue des calculs, la fréquence de leurs récides, leurs conséquences sont variables :

- d'un patient à l'autre ;
- d'un patient à l'autre dans une même famille.

Age d'apparition des premiers calculs

L'anomalie responsable de la Cystinurie est présente dès la naissance. Pendant les premières années de vie, la Cystinurie peut être marquée par une excrétion excessive de cystine dans les urines qui passe inaperçue.

Les premiers calculs apparaissent généralement dans l'enfance ou l'adolescence : avant 20 ans dans plus de 80 % des cas : classiquement entre 2 et 40 ans avec un âge médian de 12 ans chez les filles et de 15 ans chez les garçons. La Cystinurie est responsable de 6 à 10 % des lithiases de l'enfant.

Les calculs peuvent être formés plus précocement. De petits calculs peuvent être éliminés spontanément et retrouvés dans les couches d'un nourrisson.

Evolution spontanée

Plus de 50 % des patients atteints de Cystinurie ont des lithiases durant toute leur vie. Pour trois quarts d'entre eux, ces lithiases sont bilatérales et récidivantes. Les lithiases peuvent survenir après des périodes plus ou moins longues d'accalmie. Le caractère récidivant des calculs responsables de crises douloureuses peut retentir sur la qualité de vie.

Les hommes présentent classiquement une maladie plus précoce et plus agressive.

Manifestations cliniques

Les signes cliniques secondaires à la présence de calculs dans les voies urinaires ne diffèrent pas de ceux rencontrés habituellement dans les lithiases.

Soit ils révèlent la maladie, soit ils surviennent en cours d'évolution. Ce sont :

- le plus souvent, une crise de colique néphrétique simple ou parfois compliquée ; elle est souvent révélatrice ; les calculs de très petite taille peuvent aussi être très douloureux ;
- l'émission spontanée d'un calcul de petite taille ;
- des douleurs lombaires ou abdominales persistantes ;
- une hématurie ;
- une infection urinaire ou des infections urinaires répétées, plus souvent chez les femmes ;
- une insuffisance rénale aiguë révélée par une anurie due à une obstruction des voies urinaires par un calcul.

La maladie peut aussi être découverte par un dépistage systématique réalisé au cours d'une enquête familiale ou par un examen d'urines pratiqué pour une autre raison médicale.

Prise en charge

Elle est triple, comportant :

- le traitement d'urgence de la crise de colique néphrétique ;
- le traitement de fond spécifique permettant de prévenir la formation de calculs ;
- le traitement urologique nécessaire lorsque des calculs apparaissent.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE INSUFFISANCE RÉNALE

Des études, souvent anciennes, ont montré que près d'un tiers des patients présentaient, après des années d'évolution, une altération de la fonction rénale. Dans ces études, l'insuffisance rénale était le plus souvent en rapport avec un diagnostic tardif ; des épisodes répétés d'obstruction des voies urinaires ; des calculs coralliformes ; des infections urinaires répétées ; des interventions chirurgicales ouvertes ; une néphrectomie ; le non-respect des traitements prescrits ; l'obésité.

Dans ces études également, près d'un tiers des patients présentent une hypertension artérielle.

Chez tout patient atteint de Cystinurie, la surveillance régulière de la fonction rénale et de la pression artérielle s'impose. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, les reins ne pouvant assurer leurs fonctions d'épuration, est exceptionnelle. Si une transplantation est effectuée, aucune récurrence ne se produit sur le rein greffé.

La meilleure connaissance de la maladie par les médecins, la précocité du diagnostic, les progrès dans la prise en charge médicale permettront de faire diminuer la fréquence de l'insuffisance rénale. La généralisation et l'amélioration des techniques urologiques endoscopiques comme l'urétérorénoscopie souple permettront aussi de la réduire en protégeant les reins.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

La Cystinurie étant rare et parfois méconnue, le diagnostic était le plus souvent tardif. Le délai entre la survenue du premier calcul et la diagnostic pouvait atteindre 10 ans.

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

1. L'imagerie.
2. Les résultats des examens biologiques.
3. Les résultats des études génétiques éventuellement.

L'imagerie

Les calculs de cystine sont souvent (dans deux tiers des cas) multiples et bilatéraux. Ils peuvent devenir volumineux et avoir un développement coralliforme. L'absence de néphrocalcinose permet de différencier la Cystinurie d'autres lithiases génétiques.

Les examens radiologiques dépendent :

- des possibilités techniques disponibles dans le centre d'imagerie ;
- du contexte clinique : en urgence ; pour surveiller l'effet du traitement ;
- de l'âge du patient.

Devant une situation aiguë, les examens radiologiques sont réalisés en urgence ou dans le cadre d'une consultation programmée peu de temps après l'épisode aigu, entre la 12^{ème} et la 48^{ème} heure après la crise. Devant une situation non aiguë, les examens sont réalisés dans le cadre d'une consultation.

Un bilan complet de la distribution des calculs sur tout l'arbre urinaire, c'est-à-dire calices, bassinets, uretères, vessie, est indispensable.

Chez l'adulte

La tomodensitométrie rénale à basse dose d'irradiation¹, adaptée au poids du patient, sans injection de produit de contraste iodé, est utilisée de façon courante.

Ses objectifs sont détaillés dans le chapitre Affirmer la lithiase urinaire. Elle permet en particulier de calculer leur densité, donnée qui permet d'évoquer la composition du calcul ; les calculs de cystine ont une densité de 600 à 800 unités Hounsfield.

Chez l'enfant

Radiographie d'abdomen sans préparation (peu irradiante) et échographie, sont associées.

1. Sur les radiographies d'abdomen sans préparation, les calculs de cystine sont faiblement radio-opaques : ils apparaissent d'un blanc assez pâle, avec des contours lisses « en tâche de bougie ». Mais ils ne sont visibles qu'au-delà d'une certaine taille.
2. En échographie², les calculs de cystine sont bien visibles. L'échographie permet également de voir une éventuelle dilatation des cavités pyélo-calicielles. Cependant les petits calculs sont parfois mal détectés. L'échographie ne renseigne pas sur la densité des calculs. Enfin, l'interprétation d'une échographie dépend de la qualité de l'opérateur.

1. La dose délivrée au patient figure dans le compte rendu.

2. L'absence d'irradiation la rend idéale chez l'enfant et chez les personnes ayant de multiples récives qui, sinon, accumuleraient de grandes doses de radiations avec le temps.

Il est recommandé de faire pratiquer les examens radiologiques par un radiologue expérimenté en pédiatrie. Les résultats sont adressés au médecin référent de l'enfant et au service spécialisé. Une consultation systématique avec un néphrologue pédiatre dans les 2 mois suivants est recommandée.

Les examens biologiques

Voir le chapitre Diagnostic biologique

Les examens génétiques

Voir le chapitre Classification. Gènes. Diagnostic génétique

LA CYSTINURIE RÉVÉLÉE AVANT LA NAISSANCE

Le diagnostic de Cystinurie peut être évoqué chez un fœtus sur l'échographie¹ faite au troisième trimestre de la grossesse, avant la 36^{ème} semaine. Elle montre un aspect anormalement brillant à l'écran, qu'on appelle hyperéchogénicité du côlon² sans modification de sa taille, de sa paroi, alors que l'intestin grêle est normal.

Normalement, le côlon a le même aspect échogène ou est parfois moins échogène que les autres organes de l'abdomen.

Le nombre de cas détectés avant la naissance est faible. Les raisons pour lesquelles le côlon apparaît hyperéchogène seulement chez quelques fœtus atteints ne sont pas encore élucidées.

Comment expliquer cet aspect ?

1. Au cours du troisième trimestre de la grossesse, les reins du fœtus commencent à produire de l'urine. A partir de la 20^{ème} semaine, 90 % du liquide amniotique provient des urines. Les urines se diluent dans le liquide amniotique.

1. En France, trois échographies sont réalisées et prises en charge par la Sécurité sociale avant la naissance : autour de la 12^{ème}, 22^{ème} et 32^{ème} semaine de la grossesse.

2. Cet aspect échographique n'est pas spécifique. Il peut s'observer dans quelques autres maladies du tube digestif.

2. Le liquide amniotique est ensuite avalé par le fœtus.
3. Si l'enfant à naître est atteint de Cystinurie, ses reins éliminent des quantités importantes de cystine dans les urines, qui passent dans le liquide amniotique et sont ensuite avalées. L'anomalie également présente au niveau de la paroi du tube digestif participe aussi à l'augmentation de la cystine dans le côlon. Le sphincter anal se fermant, les cristaux de cystine s'accumulent progressivement dans le côlon, donnant cet aspect très évocateur.
4. Une échographie faite après la naissance, le méconium étant évacué, montre un aspect normal du côlon.

Jusqu'à présent aucun cas de lithiase dans les voies urinaires n'a été rapporté chez ces enfants après la naissance, sans doute grâce à une prise en charge immédiate.

Quelle attitude avoir ?

Devant cette découverte échographique, il faut affirmer qu'il s'agit d'une Cystinurie par des dosages répétés de la cystine urinaire et la recherche de cristaux de cystine dans les urines chez l'enfant après la naissance et aussi par une étude génétique chez l'enfant et les parents.

Il faudra mettre en place des mesures de prévention si le diagnostic est confirmé. Le néphrologue pédiatre devra faire prendre conscience aux parents de la nécessité de ces mesures préventives et de l'adhésion au traitement pour éviter la formation de calculs.

Le recul¹ n'est pas cependant suffisant pour savoir si la Cystinurie découverte pendant la grossesse est plus sévère.

SYNDROMES RARES

Ils n'ont été décrits que dans quelques familles. Ils sont caractérisés par une Cystinurie de type A (voir chapitre Classification. Gènes) découverte chez un enfant :

- ayant une hypotonie généralisée à la naissance, des difficultés d'alimentation qui vont s'améliorer, un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance, des anomalies faciales discrètes et plus tard une hyperphagie et une obésité ; ces anomalies suggèrent le syndrome d'Hypotonie-Cystinurie.

1. C'est en 2006 que les premières observations de côlon hyperéchogène révélant la Cystinurie ont été rapportées par des médecins français.

- présentant des convulsions à la naissance, une hypotonie, un sévère retard du développement et de la croissance, des anomalies de certaines protéines des mitochondries ; ces anomalies suggèrent le syndrome de Microdélétion 2p21.

Un troisième syndrome, le syndrome d'Hypotonie-Cystinurie Atypique a été exceptionnellement rapporté. Il paraît associer des manifestations cliniques des deux syndromes.

Le diagnostic est confirmé par le diagnostic génétique (voir le chapitre Classification. Genes. Diagnostic génétique).

Le traitement des calculs de cystine est celui de la Cystinurie.

DIAGNOSTIC
BIOLOGIQUE DE
LA CYSTINURIE

Le diagnostic biologique peut se faire de plusieurs façons.

1. Test de dépistage de la cystine dans les urines par une réaction colorée.
2. Identification des cristaux de cystine dans les urines.
3. Identification de la cystine dans des calculs.
4. Dosage de la cystine urinaire.
5. Identification des mutations des gènes impliqués.

REACTION DE BRAND

C'est un examen rapide, simple et peu coûteux.

Il consiste à détecter les fonctions soufrées de la cystine dans les urines par une simple réaction colorée en utilisant un réactif, le nitroprussiate de sodium. En présence d'un excès de cystine, une coloration rouge intense se développe ; elle peut être quantifiée ce qui permet d'évaluer la concentration de cystine dans l'urine.

Malgré sa simplicité et son faible coût, cette méthode historique est de moins en moins utilisée car elle présente trois inconvénients majeurs :

- elle nécessite l'utilisation du nitroprussiate de sodium, substance hautement toxique ;
- la coloration obtenue est instable ; elle permet le dépistage de la Cystinurie, mais rend délicat le dosage de la cystine ;
- la réaction est sujette à de nombreuses interférences, notamment avec d'autres molécules porteuses de fonctions soufrées, en particulier des médicaments contenant du soufre, d'où une fausse réaction positive chez des personnes prenant ces médicaments.

CRISTALLURIE

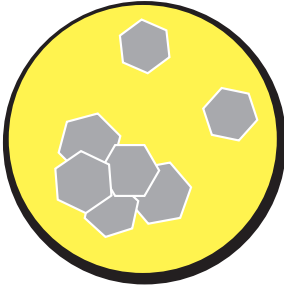
Le but de cet examen est d'identifier au microscope les cristaux de cystine éventuellement présents dans l'urine.

C'est un examen simple qui nécessite toutefois des consignes strictes d'asepsie, de recueil, de température. Il se pratique dans quelques laboratoires, souvent hospitaliers. Il semble (malheureusement) de moins en moins pratiqué. La technique et les résultats sont détaillés dans le chapitre Affirmer la lithiase.

Son intérêt

La cristallurie est un excellent examen :

- pour dépister la présence de cristaux de cystine ;
- pour suivre l'évolution sous traitement.



L'examen des urines au microscope à polarisation révèle des lamelles hexagonales, de grande taille (20 à 70 microns) caractéristiques. Ces cristaux ont une forte tendance au « maclage », c'est-à-dire à s'empiler parallèlement les uns sur les autres. Dans les « macles » de cystine, tous les cristaux ont la même orientation.

Faire le diagnostic

Lorsque le diagnostic n'est pas connu, donc chez des patients non traités, la fréquence des cristaux de cystine dans les urines du réveil est voisine de 90%. La seule présence de ces cristaux permet le diagnostic.

La conservation des urines au froid (+4°C) pendant 24 heures augmente encore la sensibilité du dépistage : les cristaux de cystine sont présents dans pratiquement 99% des prélèvements.

Suivre l'évolution

La cristallurie permet :

- de juger de l'efficacité des mesures thérapeutiques ;
- de prédire le risque de récurrence de calculs.

ANALYSE DES CALCULS

Lorsqu'un calcul a été expulsé spontanément ou recueilli par des procédures urologiques, son analyse par des méthodes physiques comme la spectrophotométrie infrarouge est indispensable.

Que permet l'analyse ?

- Elle apporte la preuve de la nature du calcul.
- Elle peut révéler, chez certains patients, une composition mixte, la cystine étant accompagnée d'autres composants comme l'oxalate de calcium ou le phosphate de calcium. Cette composition mixte suggère l'existence d'une Cystinurie associée à d'autres anomalies métaboliques qui devront faire l'objet d'une exploration biologique adaptée.

En pratique, la majorité des calculs de cystine sont purs ou contiennent au moins 95 % de cystine. Ils ont une morphologie et une texture particulières : un aspect superficiel rugueux, souvent un peu « granuleux », légèrement translucides, de couleur brun-jaune pâle ; une forme souvent ovale ou arrondie. Ils sont plus clairs, plus lisses, polyédrique lorsqu'ils ont été modifiés par le traitement. Leur section présente un aspect très cristallin, avec une organisation des cristaux souvent grossièrement rayonnante à partir du centre du calcul. La couleur est homogène, le plus souvent brun-jaune clair, comme la surface. Une odeur soufrée peut les caractériser¹.

DOSAGE DE LA CYSTINE URINAIRE

Le dosage par chromatographie liquide d'échange d'ion couplée à la spectrométrie de masse est la méthode de référence : elle permet de déterminer la quantité de cystine et des autres acides aminés présents dans l'urine.

Actuellement, l'appréciation du risque de complications rénales et les options thérapeutiques qui en découlent s'appuient sur l'excrétion de cystine urinaire.

1. Cette odeur caractéristique est parfois reconnue par les biologistes étudiant les urines ou les urologues ayant retiré des calculs.

Réalisation pratique

La technique consiste à séparer les différents acides aminés présents dans l'urine en fonction de leur masse et de leur charge. L'examen peut être réalisé :

- sur les urines de 24 heures, c'est-à-dire sur la totalité des urines émises pendant une période de 24 heures. Pour chaque acide aminé, les résultats sont exprimés en quantité excrétée par 24 heures ou par litre.
- sur une simple miction, lorsque le recueil d'urines de 24 heures n'est pas possible. Le résultat est exprimé par un rapport : quantité de l'acide aminé rapportée à la quantité de créatinine mesurée dans le même échantillon d'urines.

Faire le diagnostic

La quantité de cystine excrétée par 24 heures dans les urines permet de distinguer les personnes non-atteintes des patients ayant une Cystinurie.

Suivre l'évolution

L'évolution de la cystine urinaire permet d'apprécier l'efficacité des traitements généraux ou spécifiques proposés pour diminuer la concentration de la cystine urinaire.

Attention !

Les taux de cystine dans les urines sont exprimés différemment selon les laboratoires et selon les pays.

Voici les différentes unités reconnues :

- micromoles ou millimoles ou milligrammes par 24 heures ($\mu\text{mol}/24\text{h}$ ou $\text{mmol}/24\text{h}$ ou $\text{mg}/24\text{h}$) ;
- micromoles ou millimoles ou milligrammes par 2 litre ($\mu\text{mol}/\text{l}$ ou mmol/l ou mg/l) ;
- milligrammes de cystine par gramme (mg/g) de créatinine ;
- micromoles de cystine par gramme ($\mu\text{mol}/\text{g}$) de créatinine ;
- micromoles de cystine par millimole ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$) de créatinine ou millimole de cystine par mole (mmol/mol) de créatinine.

L'interprétation des taux de cystine urinaire dépend donc des valeurs normales données par le laboratoire qui a effectué le dosage.

CLASSIFICATIONS.
GÈNES.
DIAGNOSTIC
GÉNÉTIQUE

CLASSIFICATIONS

Deux classifications de la Cystinurie ont été successivement proposées : l'une clinique, l'autre génétique.

Première classification

Cette classification s'appuyait sur l'excrétion de la cystine dans les urines chez les parents des patients.

Elle distinguait :

- le type I lorsque les taux sont normaux ;
- le type non-I lorsque les taux sont élevés, voire très élevés.

Seconde classification

Les connaissances sur la maladie ont progressivement évolué grâce aux études génétiques menées chez des patients et grâce à l'apport de la biologie moléculaire.

Les généticiens ont montré que l'augmentation de l'excrétion de cystine dans les urines était provoquée par les mutations de l'un ou l'autre de deux gènes :

- le gène *SLC3A1*¹; les premières mutations ont été identifiées en 1994²;
- le gène *SLC7A9* ; les premières mutations ont été identifiées en 1999.

Ces découvertes ont conduit à proposer en 2002 une nouvelle classification³. Elle s'appuie sur l'identification des mutations des gènes *SLC3A1* et *SLC7A9*. Elle permet de distinguer la Cystinurie de type A, la Cystinurie de type B et la Cystinurie mixte.

La transmission de la Cystinurie dans une famille, considérée classiquement comme une maladie autosomique récessive, est plus complexe qu'on ne le pensait.

1. *SLC3A1* et *SLC7A9* font partie d'un groupe de protéines de transport appelées « Solute Carriers » (SLC). Elles sont regroupées en familles (soit pour la Cystinurie, famille 3 et famille 7) et comprennent 300 membres (soit pour la Cystinurie, membre 1 et membre 9).

2. C'est le premier gène qui a été identifié dans une anomalie héréditaire du transport d'un acide aminé.

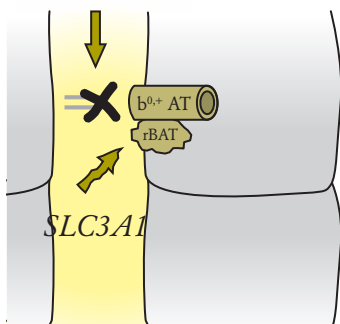
3. La classification génétique a été proposée par l'International Cystinuria Consortium.

GÈNES, PROTÉINES ET MUTATIONS

Le gène *SLC3A1*

Le gène et la protéine

SLC3A1 est situé sur le bras court du chromosome 2. Il comprend 10 exons. Il code pour la protéine rBAT, l'une des deux sous-unités du transporteur commun aux acides aminés dibasiques. Cette sous-unité assure la mise en place du transporteur à la membrane des cellules et régule son activité.



*Les mutations du gène *SLC3A1* entraînent des anomalies de la protéine rBAT provoquant l'absence ou la réduction majeure du transport de la cystine.*

Les mutations

Plus de 150 mutations ont été répertoriées. Elles sont réparties sur tout le gène et dans tous les exons.

La majorité des mutations, n'ayant été trouvées que dans une seule famille sont appelées des «mutations privées». D'autres sont plus fréquentes. En Europe, une mutation est trouvée dans environ 30% des allèles étudiés et deux autres dans environ 10% des allèles. Quelques mutations sont plus fréquentes dans des groupes géographiques définis.

Dans leur grande majorité (environ les deux tiers), les mutations sont caractérisées par la substitution d'un acide aminé par un autre, ce qui modifie la structure de la protéine et entraîne sa perte d'activité. Quelques mutations (substitution d'un acide aminé par un autre, petite délétion ou insertion) sont responsables de la formation d'une protéine plus courte, inactive et très souvent rapidement dégradée.

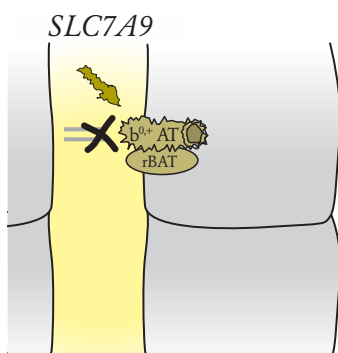
D'autres mutations entraînent la délétion de plusieurs exons du gène ou, à l'inverse, la duplication de plusieurs exons. Ces grandes délétions ou ces duplications ne peuvent pas être trouvées par les méthodes classiquement utilisées de séquençage. Pour les mettre en évidence, le généticien doit impérativement utiliser des techniques plus compliquées. Cela explique pourquoi le délai pour rendre les résultats est parfois long.

Ces difficultés techniques expliquent les erreurs d'interprétation qui ont pu être faites chez des patients lorsque seules les techniques de séquençage étaient utilisées. Chez eux, une seule mutation avait été mise en évidence, la seconde mutation n'ayant pas été détectée par les méthodes classiques.

Le gène SLC7A9

Le gène et la protéine

SLC7A9 est situé sur le bras long du chromosome 19. Il comprend 12 exons. Il code pour la sous unité $B^{0,+}AT$ qui assure le transfert proprement dit des acides aminés.

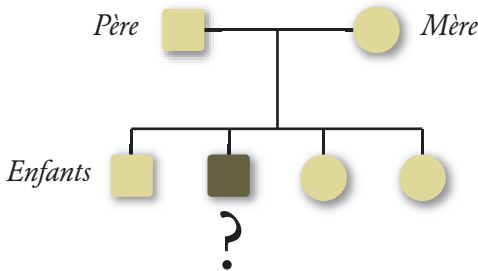


Les mutations du gène SLC7A9 entraînent des anomalies de la protéine $B^{0,+}AT$.

Les mutations

Près de 100 mutations ont été répertoriées. Elles sont réparties sur tout le gène et dans tous les exons. Leur fréquence varie selon les origines géographiques. Comme pour le gène *SLC3A1*, il s'agit le plus souvent de mutations privées. Certaines mutations fréquentes sont retrouvées dans 20 %, 15 % ou 10 % des allèles testés. Une mutation très fréquente dans la population japonaise (plus de 80 % des allèles étudiés) n'est pratiquement jamais retrouvée en Europe.

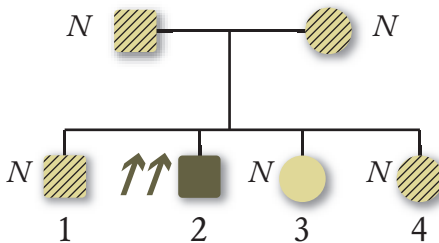
QUEL EST LE GÈNE IMPLIQUÉ CHEZ CE PATIENT ?



Dans cette famille, quatre enfants sont représentés (leurs sexes ont été choisis au hasard). Un enfant (en noir) est atteint. De quel type de Cystinurie est-il atteint ?

La Cystinurie de type A

La Cystinurie de type A est provoquée par une mutation concernant chacun des allèles du gène *SLC3A1*.



Les taux de cystine urinaire sont symbolisés par la lettre N s'ils sont normaux, par une flèche s'ils sont élevés, par deux flèches s'ils sont très élevés. Dans cette famille, les parents et deux enfants sont hétérozygotes (en hachuré). Un enfant est indemne (en blanc)

Le père et la mère ont une élimination urinaire de cystine normale. Ils sont tous deux hétérozygotes, c'est-à-dire porteurs d'une seule mutation sur l'une des deux copies du gène.

La maladie lithiasique est apparue chez l'enfant n°2 qui présente deux mutations du gène *SLC3A1* héritées de ses parents. Il a une excrétion de cystine très élevée. Si le père et la mère sont porteurs de la même mutation, l'enfant ayant

reçu deux mutations identiques, est homozygote. Si le père et la mère sont porteurs de deux mutations différentes, l'enfant est hétérozygote composite. Deux enfants sont hétérozygotes comme leurs parents et ont une excrétion de cystine normale. Un enfant est indemne.

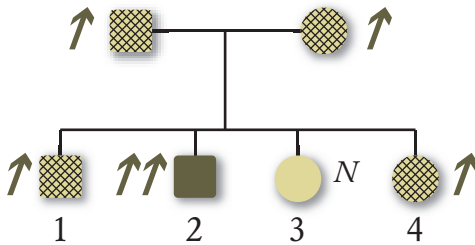
Avoir une seule mutation du gène *SLC3A1* n'entraîne pas d'excrétion anormale de cystine.

La maladie lithiasique n'apparaît que chez les sujets ayant hérité de deux mutations du gène *SLC3A1*. On dit qu'ils sont AA.

Les mutations du gène *SLC3A1* sont récessives.

La Cystinurie de type B

La Cystinurie de type B est provoquée par une mutation sur chaque allèle du gène *SLC7A9*.



Les parents et deux enfants (en quadrillé) ont une excrétion urinaire de cystine élevée.

Le père et la mère ont une augmentation de l'excrétion urinaire de cystine, mais variable, avec des écarts souvent importants d'une personne à l'autre. Ils n'ont jamais présenté de lithiasie. Ils sont tous deux hétérozygotes, porteurs d'une seule mutation.

La maladie lithiasique est apparue chez l'enfant n°2 qui a hérité des deux mutations du gène *SLC7A9* de ses parents. Il a une excrétion de cystine très élevée. Si le père et la mère sont porteurs de la même mutation, l'enfant a reçu deux mutations identiques : il est homozygote. Si le père et la mère sont porteurs de deux mutations différentes du gène *SLC7A9*, l'enfant est hétérozygote composite.

Deux enfants ont une excrétion urinaire de cystine élevée et sont hétérozygotes comme leurs parents. Un enfant est indemne.

Contrairement à la Cystinurie de type A, avoir une seule mutation du gène *SLC7A9* entraîne une élévation de l'excrétion urinaire de cystine. La maladie lithiasique apparaît chez les sujets ayant hérité de deux mutations du gène *SLC7A9*. On dit qu'ils sont BB. Les mutations du gène *SLC7A9* sont dominantes, mais à pénétrance variable.

La Cystinurie mixte

La Cystinurie mixte est provoquée par les mutations conjointes des gènes *SLC3A1* et *SLC7A9*, deux mutations sur l'un des gènes et une mutation sur l'autre.

Cette forme est rare (2% des cas). Les techniques récentes de biologie moléculaire ont permis d'avancer dans sa compréhension. La Cystinurie mixte survient chez des enfants dont les parents ont des mutations, touchant chez l'un le gène *SLC3A1* et chez l'autre le gène *SLC7A9*. Ils ont hérité de trois mutations. Ces enfants sont AAB ou ABB.

Il semble qu'exceptionnellement des patients puissent être porteurs de quatre mutations.

LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE EN PRATIQUE

Il a pour objet de déterminer quelle est l'anomalie génétique responsable. L'étude moléculaire des deux gènes doit être complète et rigoureuse¹.

1. Deux laboratoires en France sont habilités à faire le diagnostic de Cystinurie : Laboratoire de Biochimie médicale, Institut de Biologie clinique, CHU-Hôpital Charles Nicolle, Rouen ; Service de Biochimie- Hormonologie, CHU-Hôpital Robert Debré, Paris.

Prélèvement

L'étude génétique se fait sur l'ADN extrait du sang total (10 millilitres). Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements cliniques et biologiques concernant le patient et ses parents. La fiche précise, si possible, les taux de cystine urinaire chez les deux parents. Ces données orientent vers l'implication de l'un ou l'autre des deux gènes.

Stratégies d'études

C'est classiquement un diagnostic par séquençage complet des gènes qui permet de rechercher directement les mutations. Mais l'étude peut être longue de un à trois mois, puisque, chez 10 à 20% des patients, les grandes délétions d'exons ou les duplications d'exons, ne pouvant être mises en évidence par ce simple séquençage, nécessitent la mise en œuvre d'autres techniques.

CONSÉQUENCES POUR LA PRISE EN CHARGE

Prise en charge des patients ?

Existe-t-il des différences évolutives selon le gène impliqué ?

Non. Il n'y a pas de relation entre la sévérité de la maladie lithiasique et le gène impliqué.

L'appréciation du risque de lithiase et les options thérapeutiques qui en découlent s'appuient sur les données cliniques, les données de l'imagerie, la cristallurie, l'excrétion de cystine,...).

Existe-t-il des différences évolutives selon le type de mutation ?

Il n'y a pas d'argument actuellement pour affirmer que l'identification de la mutation responsable chez les patients conduise à des différences de la prise en charge médicale. Mais des études sont en cours.

Les recommandations diététiques et thérapeutiques dépendent des données cliniques et non des données génétiques. Le diagnostic génétique n'est pas nécessaire pour mettre en route le programme Hyperhydratation
– Alcalinisants urinaires – Réajustement des habitudes alimentaires.

Prise en charge des apparentés

Le diagnostic génétique est de plus en plus utilisé pour identifier ceux qui risquent de développer des calculs parmi les frères et sœurs ou les enfants d'un patient.

Comme cela a été dit, des apparentés ayant les mêmes mutations peuvent avoir des présentations cliniques tout à fait différentes. Les raisons sont encore peu claires.

Les personnes hétérozygotes risquent-elles de développer une lithiase ?

Le risque diffère selon le type de la Cystinurie.

Dans la Cystinurie de type A, les hétérozygotes, ayant une seule mutation du gène *SLC3A1* ont des taux normaux de cystine urinaire : ils ne sont pas à risque de lithiase.

Dans la Cystinurie de type B, en dehors de quelques cas exceptionnels et uniquement en présence de circonstances aggravantes, les personnes hétérozygotes ne sont pas à risque de développer une lithiase lorsque leur hygiène de vie est correcte. Mais elles doivent savoir qu'elles sont potentiellement à risque dans des situations particulières, une déshydratation sévère par exemple, qu'elles doivent éviter toute restriction hydrique, et qu'une augmentation de l'apport hydrique doit être rapidement mis en route en cas de diarrhée, vomissements, fièvre, voyages, intervention chirurgicale ou autres causes d'une possible déshydratation.

Attention !

Dans la Cystinurie de type B, il peut être difficile devant une augmentation du taux de cystine urinaire de différencier précocement les personnes hétérozygotes des personnes homozygotes ou hétérozygotes composites qui, elles, développeront une maladie lithiasique. C'est dans cette situation que le diagnostic génétique est utile.

Attention !

L'interprétation des taux de cystine peut être difficile avant l'âge de 2 ans chez un enfant asymptomatique. Les fonctions de réabsorption des systèmes de transport n'étant pas complètement développées, ce qu'on appelle « l'immaturité tubulaire », des taux augmentés de cystine dans les urines peuvent être découverts. Un nouveau dosage réalisé 2 ou 3 ans plus tard permettra de confirmer ou non la réalité de l'anomalie urinaire.

CAS PARTICULIERS

Côlon hyperéchogène

D'après les résultats d'une étude (française), les mutations du gène *SLC3A1* sont plus souvent rencontrées chez ces enfants que les mutations du gène *SLC7A9*.

Syndrome d'Hypotonie-Cystinurie *Syndrome d'Hypotonie-Cystinurie atypique* *Syndrome de microdélétion 2p21*

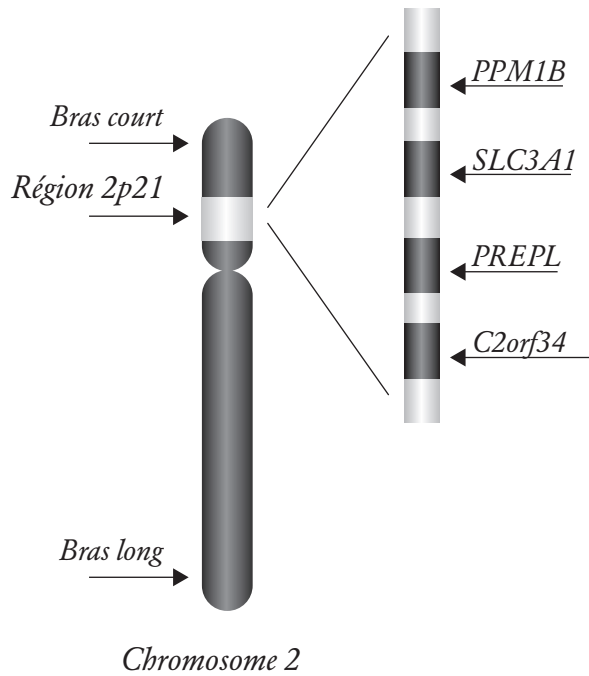
Ce sont des maladies dont la transmission est autosomique récessive. Ces syndromes sont provoqués par des grandes délétions qui emportent des parties des gènes contigus au gène *SLC3A1* sur le bras court du chromosome 2 : *PPM1B*, *SLC3A1*, *PREPL* *C2orf34*.

- La délétion du gène *SLC3A1* et du gène *PREPL*¹ caractérise le Syndrome Hypotonie-Cystinurie.
- La délétion des gènes *SLC3A1*, *PREPL* et *C2orf34* caractérise le syndrome Hypotonie Cystinurie atypique
- La délétion des gènes *SLC3A1* et *PREPL* ainsi que celle des deux gènes *C2orf34*² et *PPM1B*³ caractérise le Syndrome de microdélétion 2p21.

1. PREPL : initiales de Prolyl Endopeptidase-Like.

2. C2orf34 : initiales de Chromosome 2 Open Reading Frame 34.

3. PPM1B : initiales de Protein phosphatase Magnésium 1 B.



Cette représentation schématique montre les quatre gènes contigus sur le bras court du chromosome 2.

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE
DE LA CYSTINURIE

LE TRAITEMENT DE FOND. COMMENT PRÉVENIR LA FORMATION DE CALCULS ?

La prise en charge d'un patient atteint de Cystinurie est multidisciplinaire et continue. Elle associe néphrologue, biologiste, radiologue, diététicien(ne), urologue. Certains centres comprennent des spécialistes de la douleur et des psychologues. S'il s'agit d'un enfant, l'équipe comporte néphrologue pédiatre, urologue pédiatre, diététicien(ne) qualifié(e) dans la prise en charge des enfants. Le médecin traitant ou le pédiatre sont également inclus dans la surveillance.

Ces différents intervenants, travaillant en concertation, vont informer clairement le patient ou ses parents de la possibilité de récidives afin d'obtenir leur adhésion aux recommandations progressivement introduites, organiser la surveillance et leur préciser que le suivi médical devra être régulier, fréquent et poursuivi la vie durant.

Les principes fondamentaux

Quel que soit le mode de découverte des calculs, des mesures coordonnées sont programmées afin d'éviter ou réduire les récidives de calculs. Elles associent les principes suivants :

- Augmenter et bien répartir la quantité de boissons.
- Alcaliniser les urines.
- Adapter la quantité indispensable et individuelle des aliments riches en protéines et en méthionine.
- Optimiser la consommation de sel.

Ces différentes mesures hygiéno-diététiques seront mises en place très progressivement, de façon variable pour chaque patient, en fonction de ses habitudes personnelles, de sa capacité d'adaptation et de l'aide apportée par l'entourage.

Les relevés de pH urinaire, les bilans sanguins et urinaires, en particulier la quantité d'urée et de sodium dans les urines de 24 heures qui permettent respectivement d'évaluer les quantités de protéines et de sel consommées, sont nécessaires au néphrologue pour faire progresser vers une situation plus adaptée.

Le(a) diététicien(ne) a un rôle central dans la compréhension des mesures diététiques, souvent complexes, mais capitales :

- en évaluant d'abord les habitudes alimentaires du patient afin de préciser : les boissons habituellement consommées et leur quantité ; les aliments habituellement consommés et leur quantité en particulier en oxalates, en protéines animales et végétales, en potassium, en sodium, en sucres, en graisses ;
- en orientant ensuite le choix des boissons et des aliments en fonction de l'activité de la maladie lithiasique, de la vie quotidienne du patient et de ses goûts¹.

C'est le patient lui-même qui va décider ce qu'il peut changer facilement dans son régime, qui va décider comment il pourra organiser progressivement l'augmentation de son hydratation et les modifications de ses habitudes alimentaires. Si les recommandations sont trop contraignantes, elles ne seront pas suivies régulièrement.

Toutes les mesures demandent du temps pour être installées. Une aide, des encouragements, voire un accompagnement psychologique peuvent permettre d'éviter leur abandon dès les premiers mois ou par lassitude après des années d'évolution. En plus des consultations personnelles, certains centres organisent des réunions collectives où les patients trouvent des conseils pratiques devant diverses situations de la vie.

HYPERHYDRATATION ALCALINISATION

Pourquoi ?

L'hyperhydratation ? Pour augmenter le volume des urines, ce qui entraîne leur dilution permanente et par conséquent diminue la concentration de la cystine dans l'urine.

L'alcalinisation ? Pour augmenter le pH urinaire afin d'augmenter la capacité de dissolution de la cystine dans l'urine.

1. Il est indispensable que la personne en charge de la préparation des repas soit présente à l'entretien.

Des urines diluées

Comme dans toutes les lithiases, c'est la mesure fondamentale de la prévention, quel que soit l'âge. Plus les urines sont diluées, plus la cystine est soluble. Des grandes quantités de boissons permettent au patient de se situer constamment au-dessous du seuil de cristallisation de la cystine dans les urines.

Comment avoir des urines diluées ?

En buvant beaucoup.
En buvant souvent.

Comment augmenter la quantité de boissons ?

L'augmentation se fait très progressivement. La mesure chaque mois du volume d'urines permet de se rendre compte s'il y a bien une augmentation graduelle des boissons. Arriver à une diurèse satisfaisante peut prendre plusieurs mois, voire des années.

Quelle quantité de liquides est-il recommandé de boire ?

Chaque jour la quantité d'urines doit atteindre chez l'adulte au minimum 2 litres 500, si possible supérieure à 3 litres par 24 heures. Les urines doivent être claires.

Quand faut-il boire ?

Les boissons sont à répartir :

- non seulement pendant toute la journée ;
- mais également pendant la nuit, lorsque la concentration des urines en cystine, et par conséquent le risque de cristallisation, est la plus forte.

Bien répartir les boissons au cours de la journée et de la nuit peut parfois être difficile à suivre.

Ce qui est recommandé

- Boire un premier verre le matin au réveil.
- Boire avant et après chaque repas, avant et après chaque collation.

- Boire régulièrement pendant la journée. Ne pas attendre d'avoir soif¹.
- Boire avant ou après chaque passage aux toilettes.
- Boire un verre avant de s'endormir.
- Boire à chaque réveil nocturne (avoir une bouteille, un thermos près du lit).
- Idéalement, une boisson nocturne (vers 2 ou 3 heures du matin) est conseillée.
- Boire avant, plusieurs fois pendant et après un exercice physique.

Avoir constamment des bouteilles, des thermos, des gourdes de volumes adaptés (il est plus facile d'avoir des petites bouteilles) à portée de main, lors des déplacements, en voiture, au travail, à la maison, devant la télévision, en marchant, pendant la pratique d'un sport, en faisant les courses...



Attention !

Le volume de boissons doit être augmenté de 10 à 20 % :

- en été s'il fait chaud ;
- en cas d'efforts physiques ;
- en cas de pratique des sports ;
- en cas de métiers en atmosphère chaude, de métiers demandant des efforts physiques ;
- en cas de prise d'alcools forts ;
- pendant les longs voyages ;
- en cas de fièvre, diarrhée, vomissements, et toutes situations qui peuvent entraîner une déshydratation.

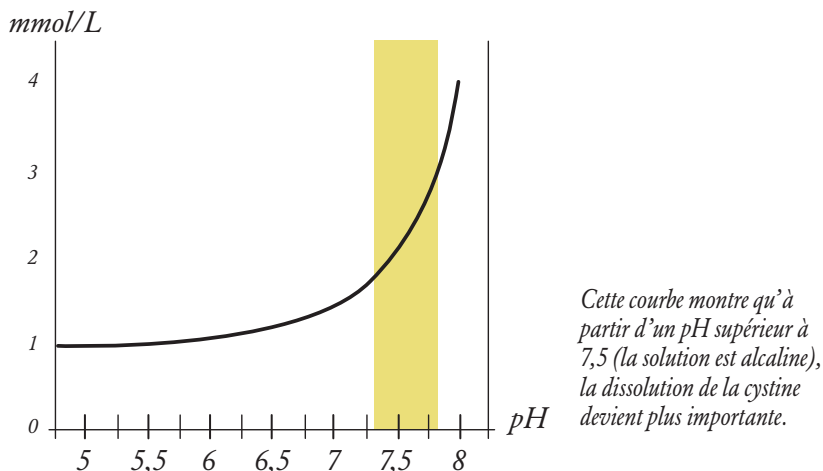
Attention !

Le diagnostic de Cystinurie est à signaler à tout médecin appelé pour soigner des maladies intercurrentes, et en particulier avant toute intervention chirurgicale.

1. Quelques astuces pour se rappeler qu'il faut boire : - des post-it ; - des applications à télécharger gratuitement sur Smartphone ou Google ou I Tunes : Drink more water ou Water your body ou Hydro.

Des urines alcalines

Plus le pH est alcalin, plus la cystine est soluble. Les mesures du pH sont détaillées dans le chapitre Affirmer la lithiase.



Comment varie le pH urinaire ?

Le pH normal des urines est entre 5.5 et 6.2. Le pH inférieur à 5.5 est acide; le pH supérieur à 6.2 est alcalin. Le pH varie normalement au cours des 24 heures : cette variation est dite physiologique. Le pH baisse pendant la nuit d'où l'obligation d'alcaliniser. Le pH varie aussi selon l'alimentation, les médicaments, des infections urinaires à certains germes.

Objectif de l'alcalinisation

Le pH urinaire doit se situer autour de 7,5.

- ne pas être au-dessous de 7 afin de favoriser la solubilité de la cystine ;
- ne pas dépasser 8, ce qui favoriserait un risque de précipitation de phosphates de calcium supplémentaires sur les micro-calculs de cystine.

Quand mesurer le pH urinaire ?

Un contrôle régulier par le patient ou les parents est fondamental.

Les périodes de surveillance et les modalités (combien de mesures ?, à quels moments de la journée ?, pendant combien de jours ?) sont précisées par le néphrologue. Par exemple, lorsque la maladie n'est pas contrôlée, les mesures du pH sont conseillées trois fois par jour, avant les trois repas, trois jours de suite. Par la suite, il peut être conseillé de mesurer le pH une fois par mois.

Les boissons

Diversifier les boissons permet de boire plus souvent, avec plus de plaisir.

Choisir des boissons alcalinisantes.

Les boissons recommandées

- L'eau du robinet¹.
- Des eaux de source.
- Des eaux aromatisées pas trop sucrées, des tisanes variées, du café, du thé, du cacao, des bouillons de légumes (non salés).
- Des eaux riches en bicarbonates², comme par exemple les eaux Salvetat qui est pétillante et Vittel non pétillante. Elles sont pauvres en sodium. Les eaux St Yorre, Vichy Célestin et Parot sont les plus riches en bicarbonates, contenant un tiers à la moitié des apports recommandés en bicarbonates sur la journée. Mais elles apportent aussi une forte quantité de sel qui va contribuer à augmenter l'excrétion urinaire de la cystine. Cet apport important de sel oblige à limiter leur consommation à 500 millilitres, voire 1 litre par jour. Il est conseillé de boire un verre d'eau lorsque les urines sont acides, comme par exemple le matin, au coucher, lors d'un réveil nocturne. Le goût salé des eaux riches en bicarbonates peut être un facteur limitant pour certains patients. Elles peuvent être remplacées par une eau dans lesquelles sont placées les gélules d'alcalinisant.

1. L'eau du robinet peut malheureusement avoir un goût de chlore. Ce goût s'évapore en aérant l'eau ou en la réfrigérant.

2. Le coût d'achat de ces eaux est à la charge du patient.

- Le jus de citron. Il apporte du citrate et du potassium. Un jus de citron dilué dans un litre d'eau du robinet ou d'eau de source est très utile.
- Et le jus d'orange ? Il est riche en sucres et ne peut être considéré comme une boisson. Mais il peut remplacer un fruit de temps en temps au petit déjeuner.

Les boissons à consommer avec modération

- les boissons sucrées : certaines eaux aromatisées contiennent des quantités importantes de sucres favorisant l'élimination urinaire du calcium ;
- les boissons gazeuses sucrées, source de sucres et d'acidification des urines ;
- les boissons salées ;
- les boissons alcoolisées, en particulier la bière ;
- le Coca (sous toutes ses formes) ;
- le lait n'est pas considéré comme une boisson (sauf chez le nourrisson).

Alcaliniser les urines

Comment ?

Simultanément :

- par les boissons (paragraphe précédent) ;
- par la prise d'alcalinisants ;
- par l'alimentation (paragraphe suivant).

Les alcalinisants urinaires

Le choix est fait par le néphrologue en fonction de la tolérance digestive, des apports en sodium et de la fonction rénale et évidemment des goûts du patient.

Le Citrate de Potassium¹

Il procure une alcalinisation des urines efficace sans augmenter l'excrétion urinaire

1. Si le Néphrologue prescrit du Citrate de Potassium, il est indispensable d'indiquer sur l'ordonnance spécifique en rapport avec l'ALD la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». Cette mention permet la prise en charge à 100% d'une préparation de citrate de potassium réalisée par le pharmacien (en gélules ou en sachets). Une circulaire précise les conditions de ce dispositif. <http://www.mediam.ext.cnamts.fr/ameli/cons/CIRCC/2008/CIR-58-2008.PDF>. Il n'existe pas en France de médicaments ne contenant que du citrate de potassium. Deux médicaments, Foncitril® et Alcaphor®, contiennent aussi du sodium. Le Foncitril® n'est généralement pas remboursé. Mais si la maladie est reconnue au titre de « maladie métabolique héréditaire », la Caisse Nationale d'Assurance Maladie recommande une prise en charge particulière. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/fiche/index_fic_sp_cip.php?p_code_cip=3400930409398&p_menu=FICHE&p_site.

de sodium. Les doses peuvent varier entre 6 à 8 grammes par jour chez l'adulte (posologies proposées à titre indicatif). Il est indispensable de commencer progressivement et de diluer le citrate de potassium dans de grandes quantités d'eau (1 litre) en raison souvent d'une mauvaise tolérance digestive. En pratique, si un adulte boit 3 à 4 litres par jour, 1 à 2 grammes de citrate de potassium par litre d'eau sont habituellement bien tolérés et permettent une alcalinisation continue des urines.

Le Bicarbonate de potassium ou le Bicarbonate de sodium¹

Le sodium apporté par le Bicarbonate de sodium peut augmenter l'excrétion urinaire de cystine d'environ 20%. Pour cette raison, le Bicarbonate de potassium est préféré par certains néphrologues².

Les doses de départ peuvent varier entre 8 et 10 grammes par jour chez l'adulte (posologies proposées à titre indicatif). Elles sont réparties classiquement en 3 à 4 prises par jour (à distance des repas) avec une prise plus importante le soir.

Attention !

Le Bicarbonate de sodium ne doit pas être mélangé aux produits laitiers. Il est déconseillé s'il existe une hypertension artérielle.

RÉAJUSTEMENT DES HABITUDES ALIMENTAIRES

Il ne s'agit pas d'un régime, mais d'un ajustement des habitudes alimentaires, la plupart des patients ayant des apports supérieurs aux besoins quotidiens en sel et en protéines et des apports insuffisants en eau et en légumes.

1. Le bicarbonate de sodium peut être pris en charge en apposant sur l'ordonnance la mention spéciale identique à celle précisée pour le citrate de potassium.

2. Certains néphrologues associent citrate de potassium le jour et bicarbonate de sodium, mieux toléré, la nuit.

Comment ?

- En adaptant à chaque patient la quantité des aliments riches en protéines et les apports indispensables en méthionine.
- En optimisant l'apport en sel.

Avoir des repas équilibrés comprenant les aliments indispensables à l'organisme est essentiel. Afin de ne pas trop concentrer l'urine à certains moments de la journée et de la nuit, plusieurs repas sont nécessaires. Le petit déjeuner peut être un repas à part entière apportant 20 à 30% des apports caloriques d'une journée.

Contrôler, mais non supprimer les apports en méthionine

Pourquoi ?

La méthionine est le précurseur de la Cystine. Mais c'est un acide aminé indispensable (que l'organisme ne peut fabriquer).
Modérer son apport permet de réduire la production de cystine, tout en couvrant les besoins indispensables.

Où trouve-t-on de la méthionine ?

Elle est apportée par tous les aliments contenant des protéines :

- les viandes et charcuteries, les poissons et les œufs ;
- les produits laitiers et les fromages ;
- les légumes secs et les produits céréaliers : pain, pâtes...

Pourquoi ces aliments sont-ils indispensables ?

1. Ils apportent les protéines indispensables à la croissance, au renouvellement des tissus et des os. La quantité à absorber dépend de l'âge, du sexe et de la musculature.
2. Ils apportent également du fer, du calcium, des vitamines dont l'organisme a besoin chaque jour.

Comment contrôler leur apport ?

La quantité des aliments riches en protéines, donc en méthionine, est adaptée à chaque personne en tenant compte de ses besoins quotidiens déterminés par l'âge, le sexe, et la musculature.

Les aliments riches en protéines, donc en méthionine, sont à répartir au cours de la journée : petit déjeuner, déjeuner et dîner, aussi dans des collations entre les repas. Le fractionnement permet une meilleure concentration de cystine dans les urines au cours de la journée et de la nuit.

Avoir une alimentation variée, équilibrée, alcalinisante, répartie sur la journée

Alors qu'il faut limiter les aliments acidifiants (viande, poissons, œufs), il faut augmenter les aliments alcalinisants :

- Les légumes verts, crus ou cuits, les herbes aromatiques, les épices, les pommes de terre, les châtaignes, des féculents exotiques sont à consommer à chaque repas ; parfumer avec différentes herbes aromatiques, avec du jus de citron peut permettre de trouver du plaisir à manger.
- Les fruits frais ou cuits et secs (noisettes, noix de coco, abricots) sont à consommer lors des repas ou lors de collations entre les repas.

Le(a) diététicien(ne) apprendra à chaque patient, à chaque famille, à équilibrer les quantités en fonction des différentes familles d'aliments¹ indispensables : boissons, légumes verts, une part de féculents ou de pain, un produit laitier, un fruit, une petite part de viande ou de poisson ou un œuf.

Les apports en calcium, en vitamine D, en vitamine C

Ils sont identiques à ceux de la population générale.

Ce qu'il faut éviter

- L'excès de calories.
- L'excès de sucres.

1. Un exemple d'équilibre : une portion de fromage apportant de la méthionine doit être associée à une prise très importante de légumes verts.

Limiter (mais non supprimer) le sel (chlorure de sodium)

Pourquoi ?

Pour augmenter la réabsorption de la cystine dans le sang qui est normalement couplée à celle du sodium¹ au niveau du rein.

Que se passe-t-il en cas d'excès d'apport en sel par l'alimentation ?

Pour maintenir la quantité de sel stable dans l'organisme, le sel est éliminé dans les urines en raison d'une diminution de sa réabsorption dans le sang par le rein. La baisse de la réabsorption du sel s'accompagne d'une baisse de la réabsorption de la cystine et donc d'une augmentation de la quantité de cystine dans les urines.

Que se passe-t-il en cas de régime limité en sel ?

L'organisme, afin d'éviter un déficit en sel, réabsorbe le sel, et en parallèle de la cystine au niveau du rein. La quantité de cystine dans les urines diminue. La quantité de sel² autorisée dépend de l'activité de la maladie lithiasique et de l'adhésion aux autres mesures comme l'augmentation du volume des boissons et de l'alcalinisation des urines.

Comment limiter la consommation en sel ?

- Ne pas ajouter de sel à table.
- Parfumer les aliments au cours de leur préparation et leur cuisson avec ail, oignons, échalotes, poivre, piment, épices, thym, laurier et autres herbes aromatiques...
- Mettre du citron, du vinaigre, du poivre sur la table.
- Goûter les aliments et les parfumer avant de les saler.
- Consommer des légumes et des fruits frais ou conservés par le froid (congelés, surgelés) plutôt que des conserves.
- Répartir les aliments salés sur la journée.

1. Environ 50 à 60% du sodium sont normalement réabsorbés dans le tube contourné proximal.

2. Un adulte européen consomme en moyenne 9 à 10 grammes de sel par jour alors que l'Organisation Mondiale de la Santé recommande 5 grammes de sel par jour (une cuillère à café pour les adultes).

- Regarder les étiquettes et choisir les marques qui contiennent le moins de sel.
- Éviter les comprimés effervescents qui contiennent du sel.



Attention aux aliments très riches en sel !

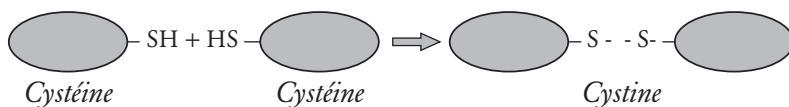
- toutes les conserves (même sucrées) ;
- plats cuisinés du commerce, plats surgelés, plats préparés dans les charcuteries ;
- potages en sachets et bouillons déshydratés en sachets, briques ou cubes ; sauces du commerce, sauce soja, moutarde, levure chimique ; tomate ketchup ;
- beurre salé et demi sel ; lait en poudre écrémé ; fromages ;
- lard salé ou fumé, choucroute ; olives en saumure, cornichons ; poissons fumés ; viandes fumées ou salées ; charcuterie, jambon, tripes ; pâtés, rillettes ;
- crustacés et coquillages ;
- biscuits salés, biscuits apéritifs, chips ; céréales du petit déjeuner ;
- jus de légumes, notamment jus de tomates ; boissons gazeuses ; certaines eaux minérales, notamment gazeuses (sauf l'eau Perrier) ;
- cuisine chinoise ou orientale.

L'optimisation de l'alimentation se fait par le patient accompagné de toute l'équipe soignante, médecins, infirmier(e)s, diététicien (ne)s, psychologues, aide-soignant(e)s... Au cours du temps, le patient acquiert des connaissances et des compétences qui lui permettent de s'adapter à toutes les situations afin de protéger sa santé.

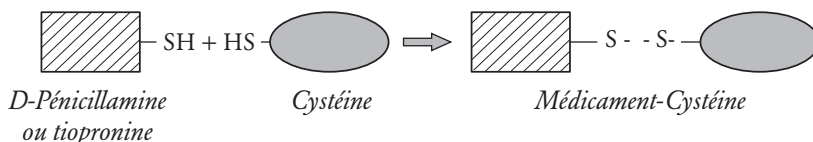
QUAND ASSOCIER LES SULFHYDRILES ?

Pourquoi ?

Pour empêcher la transformation de la cystéine en cystine en formant à la place un complexe cystéine-sulfhydryle 50 fois plus soluble que la cystine elle-même.



La cystine est composée de deux molécules de cystéine reliées par un pont liant les deux molécules de soufre.



Les médicaments «complexant» utilisés dans le traitement de la Cystinurie sont des molécules qui possèdent un groupement soufré comme la cystéine. Après avoir rompu le pont réunissant les deux molécules de cystéine, un couple mixte cystéine-sulfhydryle est formé lorsque les deux groupements soufrés sont réunis par un pont. L'association du médicament avec la cystéine entraîne une diminution du nombre de molécules de cystine.

Les deux principaux médicaments prescrits sont la D-pénicillamine¹ et la tiopronine².

La « complexation » entre médicament et cystéine peut être évaluée en dosant séparément la cystine libre et la molécule formée par le médicament et la cystéine.

1. Trolovo[®]. Comprimés à 300 milligrammes. En France, ce médicament n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour la Cystinurie.

2. Acadione[®]. Comprimés à 250 milligrammes. En France, ce médicament a l'autorisation de mise sur le marché pour la Cystinurie.

Leurs indications

Avant de proposer les sulfhydriles, le néphrologue et le(a) diététicien(ne) se sont assurés de la bonne observance des mesures : une dilution et une alcalinisation des urines correctes ; des recommandations alimentaires bien suivies. Les erreurs sont parfois méconnues et doivent être recherchées.

Attention !

Les sulfhydriles ne sont jamais utilisés en première intention. Ils ne sont prescrits qu'en cas d'échec de toutes les mesures précédentes.

Les sulfhydriles sont alors prescrits dans deux situations :

- si l'on observe la réapparition de calculs ;
- s'il y a un risque de lithiase (voir plus loin le volume cristallin).

Les recommandations

Poursuivre l'augmentation des boissons et l'alcalinisation urinaire.

Le patient doit comprendre que la prise de sulfhydriles seule ne permet pas d'empêcher une récurrence de calcul.

Les médicaments sulfhydriles sont pris en 3 ou 4 prises par jour, la moitié de la dose prise au coucher. Le traitement est commencé à faible dose (la moitié de la dose optimale) et est augmenté progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité recherchée.

Contre-indication

La grossesse

C'est une contre-indication absolue en raison du risque de malformations de l'enfant au cours du premier trimestre. Si une grossesse est planifiée, les sulfhydriles doivent être interrompus dès l'arrêt de la contraception.

Les effets indésirables

Ils sont nombreux et responsables d'une mauvaise adhésion ou d'un arrêt du traitement. La survenue d'effets indésirables avec l'un des deux médicaments n'est pas obligatoire avec l'autre.

Ils dépendent classiquement de la dose : la plupart diminuent après réduction des doses ou après leur arrêt. Altération du goût, intolérance digestive, éruptions cutanées, inflammation de la muqueuse de la bouche, troubles respiratoires, protéinurie avec parfois syndrome néphrotique, diminution du nombre des globules blancs et des plaquettes, altération des fonctions du foie peuvent survenir.

La survenue d'une gêne respiratoire doit faire immédiatement arrêter le traitement.

La surveillance biologique

Elle comporte évidemment la surveillance commune à toute Cystinurie (pH urinaire, densité urinaire, etc.). La surveillance spécifique recherchant la survenue d'effets indésirables comprend une numération-formule sanguine avec numération des plaquettes sanguines, un dosage des enzymes hépatiques, une recherche de protéinurie. Ces examens doivent être faits tous les quinze jours pendant les premiers mois, puis chaque mois par la suite.

La numération-formule sanguine doit être rapidement prescrite en cas de fièvre ou de syndrome infectieux. L'apparition d'une protéinurie doit faire arrêter le traitement.

La D-pénicillamine

C'est le composé de référence. Il forme avec la cystéine un complexe 50 fois plus soluble que la cystine. Son efficacité dépend de la dose utilisée. La quantité prescrite optimale est de 0,6 à 1,2 gramme par jour chez l'adulte (posologie donnée à titre indicatif).

Les effets secondaires

Ils surviennent chez plus de la moitié des patients et limitent son utilisation.

La tiopronine

Sa structure chimique et son mécanisme d'action sont similaires à ceux de la D-pénicillamine. La quantité prescrite optimale est chez l'adulte autour de 1000-1500 milligrammes par jour (posologie donnée à titre indicatif).

Les effets secondaires

Ils sont moins fréquents qu'avec la D-pénicillamine. Pour cette raison, la tiopronine est souvent utilisée en premier, en particulier chez l'enfant.

Et le captopril?

Ce médicament¹ a une partie sulfhydryle. Mais il a été montré qu'il n'avait aucun impact sur le volume cristallin de la cystine. En outre, ses contre-indications sont nombreuses, en particulier la grossesse et l'insuffisance rénale. Son utilisation dans la Cystinurie est abandonnée.

Pour ne pas cumuler des effets indésirables, il ne doit pas être utilisé chez un patient hypertendu traité par D-pénicillamine ou Tiopronine.

LA SURVEILLANCE

A côté des différents acteurs de la surveillance qui aident le patient à adapter le traitement en fonction des paramètres de surveillance, le patient lui-même, ou les parents lorsqu'il s'agit d'un enfant, ont un rôle central dans la surveillance de la densité urinaire et du pH.

Quand hospitaliser ?

- devant une colique néphrétique ;
- lorsque des complications infectieuses sont suspectées ;
- lorsque le traitement urologique d'un calcul est programmé.

1. C'est un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans la Cystinurie.

La surveillance radiologique systématique, régulière

Afin de dépister le plus tôt possible une récurrence de calcul, l'échographie des reins et des voies urinaires, doit être effectuée systématiquement, régulièrement, tous les 3 à 4 mois.

Lorsqu'un calcul, même de petite taille, est découvert, il est nécessaire d'avoir une consultation en urologie. Retirer ce calcul le plus tôt possible permet d'éviter sa croissance inéluctable.

En cas de doute sur la perméabilité des voies urinaires, la tomodensitométrie avec opacification des voies urinaires par des produits de contraste iodés, l'Uroscanner, peut être indiquée.

Les consultations médicales initiales ?

La première année qui suit la découverte de la maladie, il est souhaitable d'organiser des consultations tous les 2 ou 3 mois. Les mesures de l'urée et du sodium dans les urines de 24 heures permettent de voir si les protéines ou le sel sont consommés en excès. Selon les résultats, l'alimentation sera réajustée.

Par la suite

Le rythme des consultations est adapté à chaque patient. Lorsque les objectifs sont atteints, c'est-à-dire les boissons abondantes, une alimentation équilibrée, les consultations s'espacent : une consultation tous les 6 mois ou au moins une fois par an environ peut suffire.

Cependant, les consultations doivent avoir lieu à intervalles réguliers, d'autant plus rapprochés que la maladie est sévère. Elles sont la condition indispensable d'une bonne adhésion au traitement.

Les contrôles

A chaque consultation, le néphrologue ou le médecin traitant :

- contrôle l'adhésion au traitement proposé en interrogeant sur la quantité des apports hydriques quotidiens et la diurèse, le choix des boissons, l'alimentation, le suivi du traitement et de sa tolérance ;
- interroge sur la survenue éventuelle d'épisodes douloureux, d'hématurie, d'émission spontanée de calculs, d'infection urinaire ;

- mesure le poids ;
- mesure la pression artérielle ;
- surveille la fonction rénale : créatinine sanguine, débit de filtration glomérulaire ;
- surveille le taux de plaquettes et la protéinurie si des sulfhydryles sont prescrits ;
- surveille le taux de cystine urinaire et le volume cristallin.

Comment juger de l'efficacité du traitement ?

La surveillance régulière des urines permet de vérifier plusieurs éléments.

1. La dilution des urines

Elle est appréciée :

1. sur la diurèse quotidienne, qui est à peu près égale à l'apport d'eau ;
2. sur la densité des urines de 24 heures qui doit être inférieure à 1010 et sur la densité des urines du lever qui doit être inférieure à 1015. La densité de l'urine du réveil permet de juger du degré de dilution des urines et, par comparaison avec la densité des urines de 24 heures, d'apprécier les apports hydriques quotidiens et surtout leur répartition.

Cette mesure est particulièrement importante chez un patient ayant des récides de lithiase.

La surveillance de la densité urinaire à domicile peut être utile au début de la prise en charge afin de mieux adapter les apports hydriques. Elle peut s'avérer délicate au long cours en raison de difficultés de lecture et du coût des bandelettes.

2. L'alcalinisation des urines

Elle est appréciée par le pH qui doit être autour de 7,5 : jamais en dessous de 7 et pas au dessus de 8.

Au début de la prise en charge, les mesures de pH (par exemple à toutes les mictions pendant une semaine) sont consignées sur un carnet permettant au néphrologue d'ajuster le traitement.

Les mesures thérapeutiques étant établies et ayant permis d'atteindre les objectifs fixés, les contrôles de pH peuvent être réalisés uniquement sur la première urine du réveil (souvent la plus acide). Ensuite le suivi du pH sera établi en fonction du mode de vie et d'alimentation.

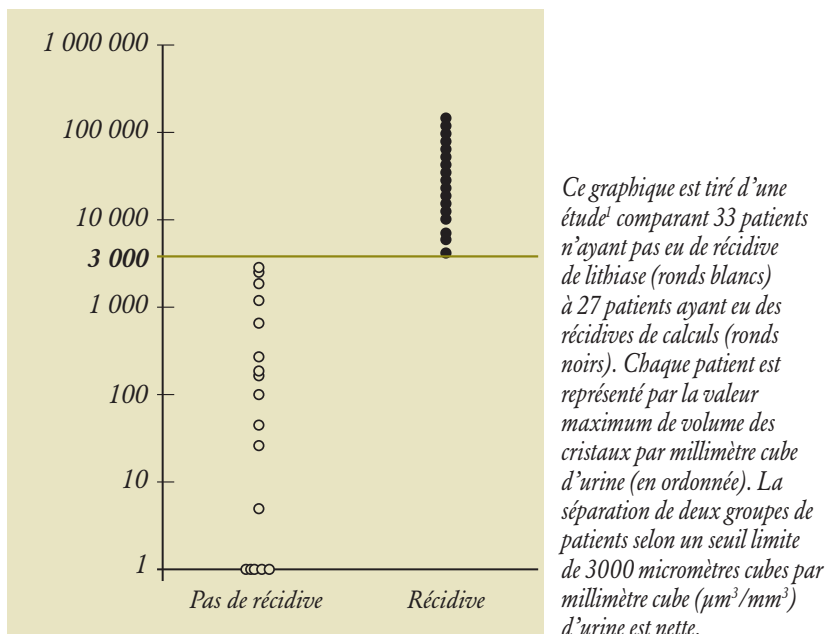
3. La concentration urinaire en cystine libre

Ce dosage est réalisé sur les premières urines du matin au laboratoire. Il peut être fait avant chaque consultation.

4. La recherche des cristaux de cystine sur les urines fraîches du matin

L'étude de la cristallurie répétées est un excellent moyen de surveillance. Malheureusement, sa réalisation n'est pas possible dans tous les laboratoires.

Le biologiste étudie le volume cristallin correspondant aux cristaux de cystine présents dans un millimètre cube des urines du réveil. L'absence de cristaux de façon permanente est un bon index de l'efficacité du traitement. Cet objectif est parfois difficile à atteindre et à maintenir de manière permanente. En effet, certains patients ont des excrétions très élevées de cystine et les mesures thérapeutiques (hyperhydratation, alcalinisation, réajustement des habitudes alimentaires) ne permettent pas de faire disparaître totalement les cristaux.



1. Cette étude a été menée par le docteur Michel Daudon et ses collaborateurs et publiée dans le journal Urology Research (2003, volume 31, pages 207-211).

Tant que le volume global peut être maintenu au dessous du seuil de $3000\text{ }\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$, le risque de récurrence est faible. Ce risque devient très élevé lorsque le seuil est dépassé ; l'adjonction d'un sulfhydryle est discutée.

Les résultats du traitement

Au terme de ces examens, l'efficacité du traitement de fond peut être vérifiée et éventuellement réadapté.

Le suivi régulier de ces mesures diététiques et thérapeutiques permet, dans la majorité des cas, de diminuer fortement la récurrence de calculs. Cependant, il est difficile à obtenir de manière indéfinie, en particulier chez l'adolescent et le jeune adulte.

D'après d'une étude concernant des patients adultes suivis pendant 3 ans, seulement 15% avaient pu maintenir un taux urinaire de cystine correct et 20% avaient des taux persistants élevés. Du fait de l'implication forte des parents, les résultats sont nettement meilleurs chez les enfants : près de 80% maintiennent des taux satisfaisants.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

L'infection urinaire

L'infection urinaire non compliquée est traitée par des antibiotiques¹.

Toute fièvre dépassant 38°C nécessite que le patient soit examiné par son médecin.

L'hospitalisation est décidée

- si aucune explication banale comme une infection virale, une infection ORL..., ne semble être en cause ;
- si des frissons, un mauvais teint, une altération de l'état général suggèrent une infection microbienne.

1. Nitrofurantoïne (Furadantine® par exemple) . Fosfomycine (Monuril® par exemple).

Pourquoi hospitaliser ?

Pour réaliser très rapidement les prélèvements d'urines et de sang nécessaires afin de préciser l'origine de la fièvre

1. L'examen cytbactériologique des urines permet de dépister une infection urinaire pouvant être responsable d'une pyélonéphrite aiguë (diffusion aux reins des microbes).
2. L'hémoculture permet de dépister une septicémie (présence de microbes dans le sang).
3. La numération formule sanguine permet de dépister une augmentation des polynucléaires neutrophiles, évocatrice d'une infection microbienne, et non d'une infection virale.
4. Les dosages sanguins de la C réactive protéine (CRP) ou de la procalcitonine (PCT), dont les taux augmentent en cas d'infection bactérienne.

Pour mettre rapidement en route un traitement

Si le tableau clinique est évocateur d'une pyélonéphrite aiguë, un traitement antibiotique par voie intraveineuse (la voie la plus rapidement efficace) est mis en route dès que les prélèvements urinaires et sanguins sont faits, avant même d'avoir les résultats des examens pratiqués.

La douleur

La douleur est fréquente nécessitant la prise d'antalgiques¹. Certains patients font appel à l'hydroposturothérapie, à des vibrations électriques ou à des cures thermales.

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est définie comme l'élévation permanente de la pression artérielle au dessus de 14/9 centimètres de mercure ou 140/90 millimètres de mercure. Même modérée, l'élévation de la pression artérielle hâte la progression de toutes les maladies rénales.

1. Antalgiques (par exemple Efferalgan®) ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple Profenid®) ; Antispasmodiques (par exemple Spasfon®) ; Antalgiques centraux (par exemple Tramadol®)

L'hypertension artérielle doit être détectée le plus tôt possible et traitée rapidement¹.

L'insuffisance rénale

Les principaux objectifs, non spécifiques à la Cystinurie, sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant, de corriger une anémie éventuelle, d'assurer un équilibre en eau et en sel, de maintenir normaux les taux sanguins de phosphore, de potassium, de bicarbonates.

La fréquence des consultations dépend du degré d'insuffisance rénale. Elles deviendront de plus en plus rapprochées au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

En plus des examens spécifiques de la Cystinurie, le néphrologue demande :

- une numération formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine pour vérifier s'il y a ou non anémie.
- un dosage de la ferritine sanguine pour savoir si le stock de fer est suffisant.
- des dosages sanguins (protéides, sodium, potassium, bicarbonates, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, hormone parathyroïdienne) pour suivre l'évolution et vérifier s'il y a un bon équilibre des différents éléments du sang.

Les boissons et l'alimentation

La quantité de boissons est ajustée régulièrement par le néphrologue en fonction des résultats urinaires afin de permettre la bonne dilution des urines.

Le(a) diététicien(ne) surveille les types et quantités d'aliments consommés afin d'adapter les apports en protéines, sel, potassium et phosphates en fonction des résultats sanguins et de l'état nutritionnel.

Les traitements ?

Les médicaments antihypertenseurs peuvent être renforcés, si nécessaire, par la prise de médicaments d'autres classes.

1. Il existe de nombreux médicaments de différentes classes permettant de corriger l'hypertension artérielle. Le choix du médicament ou d'une association de plusieurs médicaments est fait par le néphrologue.

Selon les résultats des examens sanguins, des traitements spécifiques sont mis en route :

- Un supplément de fer et un traitement par l'érythropoïétine en cas d'anémie. La correction de l'anémie améliore la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil, la coloration de la peau.
- La vitamine D et des suppléments de calcium en prévention afin de protéger les os.
- La prise de sels de calcium ou de médicaments retenant le phosphore dans le tube digestif s'il existe une augmentation du phosphore dans le sang.
- Un traitement visant à baisser le taux d'acide urique en cas de crises de goutte ou d'élévation de l'acide urique (hyperuricémie).

La grossesse

Un projet de grossesse dans un couple dont la mère est atteinte de Cystinurie doit faire l'objet d'informations précises sur les risques possibles, informations qui doivent être données avant la conception. Le rôle de l'équipe soignante est d'encadrer le désir d'enfant de la jeune femme, de l'adresser à une équipe d'obstétriciens et d'encadrer la coopération multidisciplinaire autour de son projet de grossesse.

Signes cliniques et radiologiques

Les difficultés peuvent survenir lors du premier trimestre en cas de vomissements qui entraînent une forte élévation du pH urinaire. Une surveillance étroite de l'hydratation et de l'alcalinisation est nécessaire. Des difficultés peuvent aussi survenir au troisième trimestre à cause de la compression de l'abdomen.

La lithiase peut se manifester par une colique néphrétique qui, pouvant être cause de prématurité, est préoccupante, par des douleurs lombaires ou abdominales, des nausées, des vomissements, des troubles urinaires, et aussi par des contractions utérines prématurées.

Le diagnostic radiologique de la lithiase repose sur l'échographie, parfois complétée par une imagerie par résonance magnétique lorsqu'il y a doute. La tomodensitométrie, irradiante, est contre-indiquée.

1. Ce sont des poudres qui fixent le potassium dans l'intestin et l'expédient dans les selles. Elles sont prises à la fin du repas pour bien fixer le potassium des aliments.

Prise en charge médicale

La survenue d'une crise de colique néphrétique, la survenue de complications peut imposer une hospitalisation dans une maternité habilitée à la prise en charge de grossesse à risque et en rapport avec un département de néonatalogie où l'accueil du nouveau-né doit être prévu. La surveillance sera assurée conjointement par l'équipe de néphrologie.

En cas d'épisode lithiasique sans fièvre, le phloroglucinol peut être utilisé alors que les anti-inflammatoires non stéroïdiens¹ sont contre-indiqués surtout au troisième trimestre.

Les sulfhydriles sont une contre-indication absolue en raison du risque de malformations de l'enfant au cours du premier trimestre. Si une grossesse est planifiée, ils doivent être interrompus dès l'arrêt de la contraception.

Prise en charge urologique

La dilatation physiologique des voies urinaires pendant la grossesse peut permettre l'expulsion des calculs. (Voir chapitre Prise en charge urologique).

VIE QUOTIDIENNE DE L'ADULTE

Bien que le patient ait à suivre les conseils alimentaires et à prendre les médicaments prescrits, sa vie ne doit pas être consacrée à soigner sa maladie. Il doit conserver une vie aussi normale que possible. Il peut accepter une invitation à dîner ou aller au restaurant.

Les sports

Il est excellent d'avoir une activité sportive régulière à condition de boire avant, pendant et après. Les suppléments protidiques sont à proscrire.

Les vaccinations

Avoir une maladie rénale ne change pas l'indication d'une vaccination si celle-ci est nécessaire ou prévue par le calendrier vaccinal. La vaccination contre l'hépatite B, non obligatoire, est indispensable chez des patients ayant une maladie rénale chronique.

1. Ils peuvent être responsables d'expulsion du fœtus et de la fermeture prématurée du canal artériel responsable de la survenue de troubles cardiaques et pulmonaires du fœtus.

Les traitements hormonaux

La contraception peut être assurée par les moyens habituels, sauf s'il existe une hypertension artérielle. Les pilules dites « œstroprogestatives », qui contiennent une association d'œstrogènes et de progestatifs, sont contre-indiquées, car les œstrogènes accentuent les risques liés à l'hypertension. Des pilules ne contenant que des progestatifs peuvent être prescrites par le gynécologue.

Il est utile, et même recommandé, de bien connaître le protocole des mesures à prendre pour éviter une déshydratation. Tous les médecins, en particulier les chirurgiens et les anesthésistes, doivent être prévenus : un apport d'eau abondant doit être donné par voie veineuse si la voie orale est impossible.

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'ENFANT ET DU NOURRISSON

La Cystinurie est découverte chez enfant

Le début dans l'enfance paraît plus fréquent chez le garçon.

Diluer les urines en augmentant la quantité de boissons

Comme chez l'adulte, c'est l'élément central de la prise en charge qui permet une augmentation du volume des urines. L'ordre de grandeur des apports liquidiens est de l'ordre de 2 litres par mètre carré de « surface corporelle ».

Il faut susciter chez l'enfant une habitude de boire qui devienne vraiment une seconde nature. Il est important de le conditionner précocement afin qu'il porte en permanence une bouteille d'eau (une gourde en bandoulière, par exemple) apportant l'eau nécessaire. Afin que cet enfant boive beaucoup, il faut diversifier les boissons comme chez l'adulte. Mais il est recommandé de ne pas ajouter de sucre.

Le médicament alcalinisant peut être mis dans l'eau ce qui permet un apport continu.

Il faut très fréquemment dire, redire, expliquer à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre les raisons de cette importante prise de boissons.

Ses difficultés

L'apport d'eau, au moins une fois pendant la nuit est capital. Sitôt que c'est possible, un grand biberon d'eau doit être mis à disposition dans son lit afin qu'il puisse boire lors de réveils nocturnes¹ lors des mictions ce qui est la règle s'il boit abondamment au coucher.

Lorsque l'enfant est trop jeune pour se réveiller pour boire, il est nécessaire de lui donner en continu au moins la moitié de l'apport pendant la nuit. Cet apport peut nécessiter la pose d'une sonde naso-gastrique. Si des difficultés surviennent, si la sonde est mal supportée, une gastrostomie peut devenir nécessaire.

Les médicaments peuvent être administrés par la sonde naso-gastrique ou par la gastrostomie. Des conseils sont donnés aux parents pour les préparer avant de les administrer. Les parents apprennent à gérer la sonde ou la gastrostomie durant une hospitalisation de leur enfant. Il faut leur faire comprendre la nécessité de cette hyperhydratation afin qu'ils acceptent ces moyens souvent vécus comme invasifs. L'ablation de la sonde ou de la gastrostomie sera réalisée lorsque l'enfant, devenant autonome, peut boire seul.

Alcaliniser les urines

Le choix du produit alcalinisant (Bicarbonate de Potassium, Citrate de Potassium²) est fait par le néphrologue.

Les doses sont variables selon les enfants. Le traitement commence avec des petites doses par jour au moins toutes les huit heures, voire plus souvent. Elles sont ajustées en fonction des résultats de mesures fractionnées du pH et de la densité urinaire comme par exemple 6 mesures réparties sur 24 heures, y compris la nuit. Une hospitalisation peut être nécessaire pour cet ajustement. Chez l'enfant de moins de 6 ans, les gélules d'alcalinisant sont ouvertes et diluées dans de l'eau.

1. L'acquisition de la propreté nocturne est souvent retardée.

2. Par exemple, Foncitil[®], Alcaphor[®] (associant tous deux citrate de sodium et de potassium). Ils ne sont pas prescrits s'il existe une insuffisance rénale.

Alimentation

Au cours d'entretiens répétés avec les parents, le(a) diététicien(ne) précise la conduite pratique en insistant sur le rôle de l'augmentation des boissons, plus importante que le réajustement alimentaire.

L'enfant doit-il suivre un régime sans cystine, sans méthionine ?

Non. Un tel régime serait très difficile à organiser pour un rendement non prouvé.

Attention !

Un enfant en pleine croissance ne doit pas avoir un régime pauvre en protéines qui l'exposerait à une malnutrition.

Des apports normaux en protéines sont recommandés, mais en évitant les aliments très riches en méthionine.

Les aliments les plus riches en méthionine, tels que la morue séchée, la viande de cheval et les écrevisses, sont rarement consommés de façon abondante ! La consommation de parmesan, gruyère, œufs de poisson, blancs d'œuf, également riches en méthionine, est contrôlée par le(a) diététicien(ne).

Limiter l'apport en sel

C'est une mesure utile en pratique. Il est important d'habituer les enfants à une alimentation peu salée et diversifiée.

Une alimentation variée et équilibrée

Les apports en calcium, en vitamine D sont identiques à ceux des enfants de même âge.

Un enfant peut-il aller à la cantine de l'école à midi ?

Oui. Mais un enfant qui déjeune à la cantine reçoit en général ses apports en protéines pour la journée. Les apports en protéines pour les autres repas sont à contrôler.

L'enfant peut manger un repas standard, à condition de ne pas resaler. Il peut être nécessaire de demander un repas sans sel.

Quand donner des médicaments sulfhydriles ?

Leurs indications en fonction du tableau clinique, du risque de récides des calculs, sont identiques à celles de l'adulte. Ils ne peuvent être proposés qu'en cas de faillite certaine des mesures d'hyperhydratation et d'alcalinisation des urines.

La tiopronine est préférée chez l'enfant. Les doses¹ sont variables sur le plan individuel. La surveillance biologique est étroite.

Prise en charge urologique

Une intervention est indiquée en cas de non-migration possible d'un calcul et d'obstruction.

Comment s'organise la surveillance ?

La surveillance est assurée principalement par le néphrologue pédiatre, en collaboration avec le pédiatre de l'enfant en ville. Ils contrôlent régulièrement le rapport cystinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines et les échographies faites au moins tous les 6 mois (si possible par le même opérateur). Les parents ont un rôle central dans la surveillance de la densité urinaire et du pH urinaire. Les parents et l'entourage doivent connaître les coordonnées des médecins référents. Des consignes précises leur sont données afin de faire face rapidement à des situations cliniques préoccupantes, comme une crise de colique néphrétique.

1. Tiopronine®. Quantité prescrite optimale : 15 milligrammes par kilogramme de poids et par jour.

Fréquence des consultations ?

Elle varie selon l'âge et la gravité de la maladie. Les consultations sont fréquentes après la découverte des premiers calculs, une fois par mois ou deux fois par mois. Les consultations s'espacent ensuite. Mais elles doivent être régulières.

En plus des différents éléments de surveillance (détaillés plus haut chez l'adulte), le néphrologue pédiatre surveille particulièrement la croissance de l'enfant.

Dans quelles circonstances hospitaliser ?

Devant des difficultés d'adaptation aux recommandations hygiéno-diététiques
L'enfant est éventuellement hospitalisé pendant 24 heures afin que l'équipe des soignants reprenne avec les parents tous les points de l'hyperhydratation, de l'alcalinisation et de l'alimentation.

Dans des situations cliniques inquiétantes, fièvre, intolérance alimentaire
L'hospitalisation permet d'assurer des apports hydriques suffisants (2 litres par mètre carré de surface corporelle) par une perfusion intraveineuse.
Lorsqu'il est nécessaire de mettre l'enfant à jeun pour une intervention chirurgicale, les apports hydriques sont à administrer par voie parentérale.

En cas d'infection urinaire chez un nourrisson.

Les infections sont en règle plus sévères chez les plus jeunes enfants.

Devant l'apparition brutale de douleur abdominales, lombaires¹

L'hospitalisation permet de faire tous les examens radiologiques à la recherche d'une migration de calculs.

La Cystinurie est découverte chez le fœtus

La découverte d'un cœlon hyperéchogène au troisième trimestre de la grossesse impose la recherche d'une Cystinurie. La confirmation du diagnostic peut demander un certain délai.

1. Certains services de Néphrologie pédiatrique donnent aux parents un document écrit précisant les prescriptions à suivre en urgence pour calmer la douleur.

Sitôt le diagnostic de Cystinurie confirmé, des mesures préventives sont à mettre en route. Le néphrologue pédiatre en concertation avec le pédiatre organise l'augmentation des boissons et l'ajout d'alcalinisant soit en pratique :

- un biberon d'eau supplémentaire est donné entre chaque tétée ou entre chaque biberon le jour et la nuit ;
- les gélules de citrate de potassium sont mises dans le biberon d'eau.

Si des difficultés d'alimentation surviennent, une sonde naso-gastrique est installée.

La diversification de l'alimentation sera gérée par le (a) diététicien(ne).

VIE QUOTIDIENNE DE L'ENFANT

A la maison

La vie et l'éducation de l'enfant sont normales.

Les parents ont à veiller à ce que la prise très abondante de boissons et la prise des médicaments soient respectées. En règle générale, si les parents ne maintiennent pas à cet égard une discipline stricte, l'enfant aura lui-même des difficultés pour suivre les recommandations diététiques.

Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie, les recommandations hygiéno-diététiques et l'avenir, aident l'enfant et ses parents à travailler ensemble pour que les contraintes soient acceptées.

A l'approche de l'adolescence, l'information devra être reformulée, de manière à ce que cet adolescent devienne petit à petit responsable de lui-même.

A l'école

La scolarité est conduite normalement. Toutes les activités sont libres.

En classe

Il est essentiel que l'enfant

- puisse boire abondamment,
- puisse accéder aux toilettes quand il le désire.

Un simple certificat médical expliquant la situation peut parfois suffire. Cependant, si les parents sont d'accord, un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) permettant le lien entre le pédiatre néphrologue, le médecin scolaire, les enseignants et la famille peut être organisé (Voir Annexes).

Si l'enfant a des difficultés scolaires, les aides éducatives et psychologiques nécessaires sont mises en route.

Les voyages scolaires (classe verte, classe de neige)

Ils sont possibles. Il faut que les accompagnants comprennent l'absolue nécessité de boissons abondantes et des alcalinisants urinaires. Il faut prévoir la quantité de médicaments nécessaires, et demander à un adulte de surveiller la prise des médicaments.

Un compte-rendu de la maladie est donné aux accompagnateurs. Il résume les problèmes de l'enfant au cas où un médecin ne le connaissant pas soit amené à s'occuper de lui, fournit les coordonnées du service hospitalier où il est suivi et éventuellement d'un service de Pédiatrie à proximité du lieu de vacances.

Les vacances

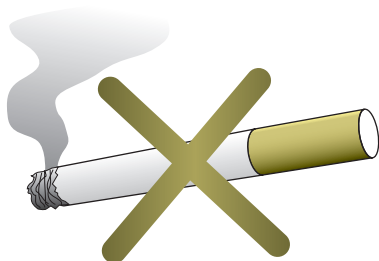
Les vacances sont organisées avec les mêmes précautions que celles indiquées ci-dessus pour les voyages scolaires.

Les maladies infantiles sont-elles plus graves ?

La plupart des maladies infantiles se passent sans problèmes particuliers. Toutefois, si elles entraînent des vomissements ou une diarrhée, une déshydratation peut survenir plus rapidement que chez un enfant bien portant. Il est important de veiller à ce que l'enfant boive suffisamment. Une perfusion intraveineuse d'eau et sel peut être nécessaire pendant quelques jours.

Le choix du métier

Aucun métier n'est contre-indiqué. La sagesse est d'éviter des métiers qui imposeraient des exercices physiques violents, ou une atmosphère chaude, des voyages fréquents et prolongés dans des pays où la médecine est peu développée et où il fait très chaud.



L'adolescence

Il est essentiel d'insister sur les facteurs à éviter pour protéger à la fois les reins mais aussi le «capital santé » :

- le tabac ;
- le surpoids ;
- l'absence d'activité physique ;
- les excès alimentaires ;
- l'alcool.

Les éventuelles complications, l'angoisse du futur, peuvent entraîner des perturbations émotionnelles, parfois une dépression ou en tout cas une grande anxiété. Dans ces circonstances, une aide psychologique est nécessaire.

Comme dans toute maladie chronique, l'âge le plus à risque de mauvaise adhésion est l'adolescence. Le suivi médical doit alors être intensifié tant que cet adolescent ne réalise pas l'importance des recommandations. Là encore, une prise en charge psychologique peut s'avérer être un soutien important.

La transition en médecine d'adultes

Le déplacement de la prise en charge de la Pédiatrie vers un secteur de Médecine d'adultes doit être bien être préparé. Les modalités varient d'une équipe à l'autre.

Etant donnée la rareté de la maladie, trouver un centre comprenant néphrologue et urologue près de son domicile peut être difficile.

LA PRISE EN CHARGE DE LA FAMILLE

D'autres membres de la famille sont-ils atteints ?

Faire le diagnostic de Cystinurie chez les personnes à risque (les frères, les sœurs) avant la survenue des calculs est important.

Une consultation avec un généticien permettra :

- de réaliser un arbre généalogique complet ;
- de déterminer le mode de transmission ;
- de proposer un dépistage ciblé aux membres à risque.

Selon les résultats des examens cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques, des mesures préventives seront ou non instaurées.

Prise en charge médicale précoce des personnes à risque

Elle peut permettre :

- de prévenir la survenue de calculs ;
- de prévenir les complications (colique néphrétique, interventions chirurgicales, survenue de l'insuffisance rénale).

PRISE EN CHARGE
UROLOGIQUE
DE LA CYSTINURIE

Les calculs de cystine ayant spontanément tendance à augmenter, il est essentiel de les dépister précocement lorsqu'ils sont encore de petite taille par un suivi rigoureux comportant des échographies régulières tous les 3 à 4 mois.

Ne pas attendre d'avoir des douleurs ou une colique néphrétique !

SES PARTICULARITÉS

La récurrence des calculs de cystine, leur accroissement rapide nécessitent de fréquentes interventions urologiques. Les différentes techniques utilisées pour traiter les calculs urinaires ont été développées dans le chapitre Prise en charge urologique d'une lithiase. Cependant la prise en charge des calculs de cystine est particulière.

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.

Lorsque les calculs sont bilatéraux, coralliformes, multiples, plusieurs interventions successives peuvent être nécessaires pour débarrasser l'appareil urinaire de tous les calculs. L'urologue aura recours aux interventions les moins invasives pour éviter des blessures du (ou des) rein (s), qui pourraient être à l'origine d'une insuffisance rénale. La chirurgie ouverte par abord direct du rein et des uretères est par conséquent contre-indiquée.

Urétérorénoscopie souple couplée au laser Holmium

C'est la technique « reine » pour les calculs dont la taille est inférieure à 20 millimètres. 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.

Bien que nécessitant une anesthésie générale, elle peut se faire en ambulatoire. L'urétérorénoscopie a considérablement simplifié le traitement urologique des calculs de cystine.

Le développement d'urétéroscopes souples de diamètre réduit permet leur utilisation chez le petit enfant.

Néphrolithotomie percutanée

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

Lithotritie extracorporelle

Les calculs de cystine sont durs, de dureté variable selon leur composition, mal fragmentés par les ondes de choc si bien que la Lithotritie extracorporelle est jugée par beaucoup d'urologues trop peu efficace.

L'analyse des images obtenues par tomodensitométrie peut permettre de distinguer des calculs dont la surface et la densité indiquent une friabilité plus grande. Dans cette situation, certains urologues proposent cette technique pour des calculs rénaux de faible volume.

Et le drainage des urines ?

Il est habituel d'utiliser une sonde urinaire double J sous couverture antibiotique pour faciliter l'écoulement d'urine après l'intervention urologique. Mais dans la Cystinurie, cette sonde joue le rôle de corps étranger sur lequel les cristaux de cystine auront tendance à s'incruster. Lorsque le drainage cependant est indispensable, il est conseillé de laisser la sonde un temps très court.

LA RECHERCHE DANS LA CYSTINURIE

Les progrès considérables réalisés ces 20 dernières années ont permis d'améliorer les moyens de diagnostic de la Cystinurie, de repérer les circonstances de survenue, de préciser sa fréquence. Ils ont permis d'identifier les gènes *SLC3A1* et *SLC4A9* et leurs mutations, de comprendre les fonctions des protéines déficientes, les molécules rBAT et b^{0,+}AT, et de suggérer des pistes d'amélioration pour atténuer ou compenser les conséquences des désordres. En l'absence de traitement capable d'agir sur le défaut de réabsorption tubulaire de la cystine, plusieurs voies de recherche sont actuellement abordées.

MODÈLES ANIMAUX

On désigne sous ce terme des animaux qui développent une maladie analogue à la maladie humaine, et qui peuvent être utilisés pour comprendre les mécanismes responsables et tester l'impact de traitements en vue de leur usage ultérieur chez l'homme. Les analogies qui existent entre les gènes de l'homme et les gènes de la souris et du rat sont exploitées pour expliquer certaines maladies génétiques. De nombreux gènes humains ont en effet des homologues dans ces deux souches, c'est-à-dire des gènes dont la structure est très proche du gène humain, et qui fabriquent une protéine dont la composition et le rôle sont voisins de ceux de la protéine humaine.

La mutation spontanée ou la mutation provoquée d'un gène homologue chez un animal aboutit à une altération de la protéine codée par ce gène, et éventuellement entraîne l'apparition d'une maladie proche de la maladie humaine. Plusieurs animaux (chats, chiens, loups) développent spontanément une Cystinurie, mais ne peuvent être utilisés pour des études.

La découverte récente d'une souche (française) de souris présentant spontanément une fréquence élevée de calculs de cystine a permis à une équipe (française) d'étudier séquentiellement les lésions apparaissant dans les reins. La maladie lithiasique est due à une mutation dans le gène *Slc3a1*, gène homologue du gène *SLC3A1* chez l'homme. Les calculs apparaissent dès l'âge de 3 ou 4 mois chez les souris mâles et les femelles. La mortalité, importante, est liée à une obstruction bilatérale des voies urinaires. L'étude des reins montre des cristaux de cystine dans les lumières des tubes et des infiltrats inflammatoires (des amas de cellules) dans le tissu qui entoure les tubes. Ces altérations secondaires à la présence de cristaux sont envisagées comme pouvant être l'un

des mécanismes de progression vers l'insuffisance rénale chronique survenant chez certains patients.

Des animaux génétiquement modifiés ont été développés et étudiés. L'invalidation complète (c'est-à-dire l'inactivation totale du fonctionnement) du gène *Slc3a1* chez la souris « knockout » provoque seulement chez les mâles une lithiasis. Chez les souris knockout *Slc7a9*, mâles et femelles ont des lithiasis. Cette différence est encore inexpiquée.

Ces mutations provoquées chez l'animal permettent d'étudier les mécanismes moléculaires résultant de chacune des mutations, le rôle des transporteurs, le rôle de chacune des sous-unités du transporteur et le rôle des domaines de chaque sous-unité. Ils permettent d'étudier les effets de traitements proposés avant leur application éventuelle à l'homme.

RECHERCHE CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE

Comprendre les variations cliniques et évolutives dans une famille

Pourquoi dans une famille, des frères et sœurs atteints, ayant par conséquent reçu les mêmes mutations de leurs parents n'ont-ils pas la même symptomatologie, la même évolution ? Ces variations sont-elles dues à des gènes « modificateurs » dont l'action se rajouterait à celles des mutations du système de transport ?

Caractériser le spectre des mutations des deux gènes impliqués

Une base de données répertoriant toutes les mutations et tous les variants du gène permet d'améliorer la caractérisation des mutations délétères et de trancher entre mutations délétères et variants qui existent normalement dans les populations.

Au total, ces informations recueillies pourront permettre de savoir s'il existe des relations entre les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques, évolutives de la maladie et les mutations.

Accumuler des informations cliniques et génétiques

1. En France, une étude rétrospective nationale a été menée dans le but de préciser les caractéristiques épidémiologiques, les modalités diagnostiques, les manifes-

tations cliniques, les thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales et leurs effets indésirables, la fonction rénale. Les résultats sont en cours de publication.

Deux programmes (Plan National Maladies Rares) visent à collecter de manière sécurisée les données médicales de patients ayant une maladie rare. Ils permettront d'évaluer la répartition géographique des patients afin d'améliorer l'offre de soins et d'identifier les besoins médicaux et psycho-sociaux (Ministère de la Santé) et de développer des programmes de recherche autour de cohortes nationales de patients (Ministère de la Recherche).

2. Au Royaume Uni, un registre Cystinurie est inclus dans le UK Registry Of Rare Kidney Diseases. Le but est d'identifier les patients, de comprendre pourquoi et comment la Cystinurie survient
3. Aux Etats-Unis, quatre registres internationaux indépendants organisés par des médecins de la Mayo Clinic à Rochester (Minnesota) sont regroupés sous le nom de Rare Kidney Stone Consortium. Ils concernent des patients atteints de lithiases génétiques rares, dont la Cystinurie. Les patients volontaires, dont le diagnostic génétique est confirmé, sont enrôlés pour donner des informations personnelles sur leur maladie. Chaque registre est couplé avec une biobanque dans laquelle sont recueillis des prélèvements de sang, d'urines et calculs. Les buts du Registre Cystinurie sont multiples :
 - identifier les patients à risque de développer des calculs multiples, de détériorer progressivement la fonction rénale ;
 - comprendre les facteurs responsables de l'insuffisance rénale en étudiant différents marqueurs ;
 - rechercher de nouvelles cibles de traitement ;
 - apprécier la qualité de vie des patients.

RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Développer un test pour mieux mesurer la cystine urinaire

Un test¹, la « Cystine Capacity » a été développé aux Etats-Unis pour mesurer la capacité de l'urine d'un patient à solubiliser ou précipiter la cystine.

1. Ce test CysCap est commercialisé aux Etats-Unis.

Une quantité déterminée de cristaux de cystine est placée dans l'urine. Après 48 heures, la quantité de cystine solide est mesurée :

- si l'urine est supersaturée, la cystine ayant précipité avec les cristaux, le volume est devenu plus grand qu'initialement ;
- si l'urine est sous-saturée, les cristaux ajoutés sont dissous. Une telle urine a une « capacité urinaire positive ».

Une étude est en cours afin de déterminer si ce test permet de distinguer les patients qui développeront peu de calculs de ceux ayant beaucoup de récives.

Apprécier le rôle des sulfhydriles

Utilisant ce test *in vitro*, une première étude a montré que les sulfhydriles augmentaient la « capacité urinaire ». Une seconde étude a montré l'amélioration de la capacité urinaire chez des patients qui étaient traités par sulfhydriles.

Plusieurs études sont prévues : - corréler la capacité urinaire avec les récives lithiasiques ; - préciser quelles sont les doses minimum efficaces de sulfhydriles.

Comprendre comment interagissent les alcalinisants urinaires et les sulfhydriles

Des tests *in vitro* ont montré que les sulfhydriles augmentaient la solubilité de la cystine solide quel que soit le pH. Mais ils ont aussi montré que la vitesse d'action des sulfhydriles variait selon le pH : en 5 minutes lorsque le pH est haut et en 60 minutes lorsque le pH est bas.

Des études chez l'homme sont nécessaires pour comprendre mieux l'importance de ce phénomène.

Trouver des médicaments pouvant remplacer les sulfhydriles ?

On sait que certaines des mutations du gène *SLC3A1* provoquent des anomalies de conformation de la protéine rBAT. Des molécules appelées « chaperons thérapeutiques » ne pourraient-elles pas permettre à cette protéine de prendre une configuration spatiale normale ? De telles molécules ont été déjà testées dans d'autres maladies dues également à un défaut de conformation d'une protéine.

Affirmer et comprendre l'effet « antilithiasique » de certains extraits de plantes

Des études réalisées *in vitro* ont montré que des extraits de plantes médicinales (venant du Maroc) pouvaient dissoudre ou fragmenter des calculs de cystine en plusieurs semaines. Il faut maintenant déterminer quels sont les mécanismes de cette activité et analyser les différences selon la nature des extraits de plantes. Leur intérêt potentiel et leur tolérance sera à confirmer *in vivo*. Une étude récente vient cependant de conclure à l'absence d'effet sur les calculs de cystine chez des patients ayant reçu un traitement à bases d'herbes indiennes.

Empêcher l'accroissement des cristaux de cystine

Une équipe de chercheurs de New York a d'abord analysé les différents stades de la cristallisation et la vitesse de croissance des cristaux de cystine. Puis par des tests *in vitro*, ils ont étudié différentes molécules qui, mimant la cystine, inhibent la croissance du cristal de cystine. Leur efficacité et leur toxicité ont ensuite été testées dans des modèles animaux de Cystinurie, en particulier les souris chez qui le gène *Slc3a1* a été inactivé. Devant l'efficacité de ces molécules *in vitro* et *in vivo*, des études chez l'homme sont prévues.

Utiliser un produit alcalinisant à effet retard

Un nouveau produit alcalinisant¹ (laboratoire Advicenne Pharma) est en cours d'évaluation. Il s'agit de granules (mini-comprimés de 2 millimètres de diamètre) pouvant être avalés par les enfants, sans goût (pas d'amertume), bien tolérés au niveau de l'estomac et de l'intestin, ayant une durée d'action de 10 à 12 heures, limitant ainsi la prise du traitement à deux administrations par jour, soit un sachet de granules matin et soir. Il n'y a par conséquent pas de prise en milieu de journée ou la nuit.

1. L'évaluation de ce nouveau produit alcalinisant est conduite dans plusieurs centres hospitaliers de Néphrologie et de Néphrologie pédiatrique pendant 2 ans (2015 – 2016). Des recueils d'urine réguliers sont demandés afin de contrôler le pH des urines et la cristallisation de la cystine.

ANNEXES

FONCTION RÉNALE

La créatinine sanguine

La créatinine est un déchet non toxique provenant de la dégradation des muscles¹ ; elle est éliminée par les reins dans les urines. La quantité de créatinine formée chaque jour, et par conséquent son taux dans le sang (appelé créatininémie) dépend de :

- sa production par la masse musculaire ;
- son élimination par le rein.

La créatinine dans le sang est exprimée en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$) ou en milligrammes par litre (mg/l).

La créatininémie normale chez l'enfant

Le taux de créatinine augmente progressivement en raison du développement musculaire. Il atteint les valeurs analogues à celles de l'adulte à la fin de l'adolescence, lorsque la masse musculaire définitive est constituée.

Les taux considérés comme normaux sont : 20 à 40 $\mu\text{mol/l}$ avant 1 an, soit 2 à 4 mg/l ; 40 à 50 $\mu\text{mol/l}$ de 1 à 6 ans, soit 4 à 6 mg/l ; 50 à 60 $\mu\text{mol/l}$ de 6 à 16 ans, soit 5 à 7 mg/l .

La créatininémie normale chez l'adulte

Elle est variable d'un individu à l'autre.

Les valeurs usuelles correspondant à des sujets d'âge moyen et de musculature normale sont : 50 à 100 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme (6 à 11 mg/l) et 60 à 120 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme (7 à 13 mg/l).

Fonction rénale et insuffisance rénale

La créatininémie augmente quand le travail d'épuration assuré par les reins devient moins bon, c'est-à-dire quand il y a une insuffisance rénale.

Évaluation de la fonction rénale

Mesurer la créatinine sanguine n'est pas suffisant pour apprécier la fonction rénale. « Le débit de filtration glomérulaire » (DFG) est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Son évaluation est une étape indispensable de la prise en charge. Des recommandations pour son évaluation ont été proposées par les Autorités de Santé chez l'enfant et chez l'adulte.

Le débit de filtration glomérulaire est exprimé en millilitres par minute pour une surface corporelle de 1.73 m² (ml/min/1.73 m^2) (ce qui veut dire qu'il est ramené à celui d'un sujet idéal de 1.73 m² de surface corporelle).

La mesure classique

La clairance de la créatinine permet d'estimer la filtration glomérulaire. Elle nécessite un recueil des urines de 24 heures. La principale cause d'erreur est liée aux recueils urinaires incomplets (en particulier chez l'enfant).

L'estimation de la fonction rénale

Pour éviter les erreurs liées au recueil urinaire, différentes formules d'estimation ont été établies

1. La créatinine est plus élevée chez une personne très musclée.

tenant compte du taux de créatinine dans le sang et utilisant des coefficients pour pondérer la créatininémie. Les formules utilisées chez l'enfant sont différentes de celles utilisées chez l'adulte,

Chez l'enfant jusqu'à l'adolescence

La formule de Schwartz, couramment utilisée, prend en compte la taille de l'enfant et utilise un coefficient dépendant de l'âge et du sexe.

Le débit de filtration glomérulaire est très bas au cours des premiers mois de la vie, puis il augmente rapidement : de 20 ml/min/1.73 m² à la naissance, il atteint une valeur comparable à celle de l'adulte (100-120 ml/min/1.73 m²) vers l'âge de 2 ans.

Chez l'adulte (plus de 18 ans)

Plusieurs formules ont été successivement utilisées :

- la formule de Cockcroft (qui estime la clairance de la créatinine) tient compte du sexe, de l'âge et du poids ; elle disparaît des recommandations des Autorités de Santé et est maintenant remplacée ;
- la formule de l'étude américaine dite MDRD (ce qui signifie Modification of the Diet in Renal Disease) ;
- plus récemment la formule de l'étude CDK-EPI (ce qui signifie Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).

Ces deux dernières formules estiment le débit de filtration glomérulaire et tiennent compte du sexe, de l'âge et l'origine (africaine ou non).

Classification d'une maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque la diminution progressive de la filtration rénale s'accompagne de l'accumulation de nombreux déchets produits par le fonctionnement normal de l'organisme. Certains sont facilement dosés comme l'urée, le potassium, le phosphore. Les autres fonctions des reins, comme la fabrication de l'érythropoïétine et des dérivés actifs de la vitamine D, sont également altérées, ce qui entraîne une anémie et des anomalies osseuses. Il existe aussi une résistance du squelette à l'hormone de croissance, responsable du retard de taille.

Les stades de gravité

Différents stades ont été établis par les Autorités de Santé internationales afin d'établir des plans d'action spécifique à chaque stade.

- Une maladie rénale peut être chronique, mais sans insuffisance rénale lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est supérieur ou égal à 90 ml/min/1.73 m².
- Une maladie rénale est chronique avec un DFGe légèrement diminué lorsque celui-ci est entre 60 et 89 ml/min/1.73 m².
- L'insuffisance rénale chronique est :
 - modérée lorsque le DFGe est entre 30 et 59 ml/min/1.73 m² ;
 - sévère lorsque le DFGe est entre 15 et 29 ml/min/1.73 m² ;
 - terminale lorsque le DFGe est inférieur à 15 ml/min/1.73 m².

Les taux de créatinine sanguine correspondant à une insuffisance rénale terminale sont d'environ : 400 µmol/l chez les nouveau-nés ; 500 µmol/l chez les enfants de moins de 20 kilogrammes ; 600 µmol/l chez les plus grands ; supérieurs à 600-700 µmol/l chez l'adulte.

PRESSION ARTÉRIELLE

La pression artérielle reflète la pression exercée par le sang contre la paroi des artères.

Elle est exprimée par deux valeurs : la valeur la plus élevée correspond à la phase de contraction du cœur (appelée systole) qui envoie du sang dans les artères ; la valeur plus basse correspond à la phase de remplissage du cœur (appelée diastole).

La pression artérielle varie normalement au cours des 24 heures : elle s'abaisse la nuit et s'élève selon les activités du jour ; l'effort et le stress la font augmenter, le repos la fait diminuer. C'est pourquoi il est important de la mesurer dans des conditions standardisées.

Elle est exprimée en millimètres de mercure ou en centimètres de mercure.

Comment la mesurer ?

En milieu médical ?

Plusieurs types de mesure sont possibles après quelques minutes de repos (en position assise ou semi-allongée) :

- la méthode auscultatoire, basée sur les bruits émis par l'artère ;
- la méthode oscillométrique¹ mesurant les oscillations exercées sur la paroi de l'artère par la pression sanguine avec un appareil de mesure automatique.

Quelle que soit la méthode, la largeur et la longueur du brassard (appelé aussi manchette) doivent être adaptées à la taille du bras² (en particulier aux bras des enfants).

Il est recommandé d'effectuer deux ou trois mesures successives et d'en faire la moyenne pour définir le niveau tensionnel.

En dehors du milieu médical ?

La mesure de la pression artérielle en dehors du milieu médical est très utile car, en multipliant le nombre de mesures, et en définissant le niveau tensionnel par la moyenne de l'ensemble des mesures réalisées, elle atténue l'importance des variations.

On peut avoir recours à :

- la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)³ qui donne des informations complémentaires sur la variabilité (jour et nuit, repos/activités, émotions) ;
- l'automesure tensionnelle à domicile plus acceptable dans la surveillance au long cours.

Ces deux méthodes permettent d'éliminer l'effet « blouse blanche » ou « hypertension de consultation » (c'est-à-dire des chiffres tensionnels élevés en milieu médical et des chiffres normaux en dehors du milieu médical) et l'hypertension « masquée » (c'est-à-dire des chiffres tensionnels normaux en milieu médical contrastant avec une élévation tensionnelle en dehors du milieu médical). Elles peuvent être utilisées à partir de 5 à 6 ans.

1. Il existe de nombreux appareils automatiques dont la fiabilité peut varier. Certains sont très chers.

2. Les tensiomètres au poignet sont moins fiables.

3. Le MAPA est un examen qui enregistre la pression artérielle sur une période de 24 heures. Un petit appareil portatif effectue des lectures de pression artérielle de façon régulière, soit toutes les 30 minutes pendant la journée et toutes les heures durant la nuit. Il est installé sur le bras du patient à l'aide d'un brassard, relié à un boîtier qui se porte en ceinture à la taille.

Chez le nouveau-né et le petit enfant de moins de 3-4 ans

La mesure de la pression artérielle est techniquement difficile.

Il faut attendre que l'enfant soit calme (tétine, biberon,...).

Il faut disposer d'un appareil de mesure de la pression artérielle oscillométrique qui est le plus commode à utiliser. Ces appareils sont, du fait de leur coût élevé, habituellement non disponibles chez le pédiatre ou dans les consultations de protection maternelle infantile (PMI). C'est pourquoi, il est en règle nécessaire, pour les nourrissons, d'organiser la surveillance de la pression artérielle à l'hôpital ou dans le service de Pédiatrie le plus proche du domicile.

Chez l'enfant plus grand

La méthode de référence reste la mesure en milieu médical après quelques minutes de repos (en position assise ou semi-allongée) par méthode auscultatoire. Mais il est de plus en plus fréquent d'utiliser en milieu médical des appareils électroniques automatiques (oscillométriques). Un contrôle auscultatoire peut être souhaitable si les valeurs apparaissent limites ou élevées.

Il est recommandé d'effectuer deux ou trois mesures et d'en faire la moyenne pour définir le niveau tensionnel.

L'automesure à domicile peut être un bon moyen pour surveiller le traitement. La MAPA paraît possible après 6 ans, réservée aux patients dont les valeurs de pression artérielle sont limites ou variables dans la journée.

Chez l'adulte

Les recommandations sont les mêmes que précédemment. La mesure en dehors du milieu médical par MAPA ou par automesure à domicile est souhaitable chaque fois que possible.

Sachant qu'il existe des différences entre les différentes méthodes et les différents appareils, il est important d'utiliser la même méthode de mesure et le même appareil pour le suivi.

Comment sait-on que la pression artérielle est excessive ?

Chez l'enfant

On dispose en France de courbes indiquant les valeurs normales en fonction du sexe, de l'âge de l'enfant et de la taille, et les valeurs à partir desquelles la pression est excessive.

Différents niveaux¹ d'hypertension artérielle ont été définis : hypertension limite ou pré-hypertension, hypertension modérée, hypertension sévère.

Normalement, la pression artérielle est plus basse chez le petit enfant jusqu'à 4 ans que chez l'enfant plus grand et chez l'adulte.

Chez l'adulte ?

L'hypertension artérielle est définie par une élévation anormale et permanente de la pression artérielle au repos, confirmée au minimum par deux mesures par consultation au cours de 3 consul-

tations successives à plusieurs semaines d'intervalle. En milieu médical, elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mm Hg) et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg (soit 14/9 centimètres de mercure). En dehors du milieu médical, elle est définie :

- pour la MAPA par une moyenne des valeurs du jour supérieure ou égale à 135 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mm Hg ;
- pour l'automesure tensionnelle par une moyenne de l'ensemble des mesures supérieure ou égale à 135 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mm Hg.

Pourquoi faut-il, le plus tôt possible, ramener la pression artérielle à des valeurs normales ?

Chez un patient ayant une Cystinurie, comme chez tout autre patient, il y a plusieurs raisons de traiter l'hypertension artérielle :

- l'hypertension artérielle peut par elle-même accélérer la détérioration des reins, et donc la progression de l'insuffisance rénale.
- l'hypertension artérielle entraîne une augmentation du travail du muscle cardiaque au niveau du ventricule gauche, ce qui peut aboutir à une insuffisance cardiaque.
- une hypertension artérielle sévère peut entraîner des complications cérébrales sévères (convulsions, hémorragie dans le cerveau).

Pour quelles raisons apparaît l'hypertension artérielle ?

L'augmentation de la pression artérielle est, pour partie, attribuée à la libération excessive de rénine. L'activation en cascade du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone favorise l'élévation de pression artérielle.

Le système rénine-angiotensine

La rénine est une hormone produite par le rein. Elle coupe l'angiotensinogène (produit par le foie) en angiotensine I.

L'angiotensine I sera lui-même transformé en angiotensine II par une enzyme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'angiotensine II agit ensuite sur des récepteurs, présents dans le rein et dans les vaisseaux de l'ensemble de l'organisme. Elle joue un rôle crucial dans

- la rétention de sel (sodium) par les reins ;
- l'augmentation de la pression artérielle dans l'organisme ;
- l'augmentation de la pression dans les glomérules des reins ;
- la production de facteurs jouant un rôle dans l'inflammation et la fibrose dans les reins.

Toutes ces actions ont à long terme un effet néfaste qui est en partie contrebalancé par les nombreux médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine.

Les médicaments qui s'opposent au système rénine-angiotensine

Différents « bloqueurs » du système rénine-angiotensine abaissent la pression artérielle :

- les bêtabloquants, qui s'opposent à la libération de la rénine ;
- un inhibiteur de la rénine, qui s'oppose à l'action de la rénine libérée ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou IEC) qui bloquent l'action de l'enzyme de conversion ;
- les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI ou sartans), qui empêchent l'angiotensine II de se fixer à ses récepteurs.

ENCADREMENT JURIDIQUE DU DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE EN FRANCE

Le conseil génétique

Consultation de conseil génétique

Le conseil génétique est une démarche méthodique qui intègre des données médicales et est par conséquent fonction de l'état des connaissances et des techniques du moment.

Il s'adresse aux personnes confrontées, elles-mêmes ou dans leur famille, à une maladie d'origine génétique susceptible de se transmettre à d'autres membres de la famille qu'ils soient nés ou à naître. Plusieurs situations amènent une personne, un couple, une famille, à consulter :

- la personne ou un membre du couple est atteint d'une maladie génétique ;
- un membre de la famille (grand-père, grand-mère, frère, sœur, oncle, ...) est atteint d'une maladie génétique ;
- le couple a déjà donné naissance à un ou plusieurs enfants atteints ;
- les parents sont apparentés (par exemple cousins).

Le conseil génétique consiste à informer une personne :

- sur son risque d'être porteuse d'une anomalie génétique lorsque cette anomalie existe dans la famille
- et du risque de développer la maladie et/ou de la transmettre.

Aspects pratiques

Les médecins qui prescrivent un examen des caractéristiques génétiques appartiennent à une équipe pluridisciplinaire comportant généticien, psychologue, spécialiste de la pathologie suspectée.

Les consultations de génétique existent dans tous les centres Hospitalo-Universitaires (CHU) mais également dans certains grands centres hospitaliers généraux (CHG).

Tests génétiques diagnostiques

Le code de la Santé Publique, le décret du 23 juin 2000 et la loi de Bioéthique révisée en août 2004, puis en juillet 2011 réglementent les activités de génétique et définissent le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques :

- le recueil du consentement libre et éclairé (expliqué par une information préalable comportant des indications sur la portée de l'examen) écrit, signé est obligatoire ;
- le droit de « ne pas savoir » doit être respecté à tout moment ;
- seul le médecin prescripteur est autorisé à communiquer les résultats du test lors d'un entretien ; les résultats entraînent une proposition d'accompagnement psychologique ;
- pour la personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à « une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques » et après une période de réflexion obligatoire ;
- chez le mineur, le diagnostic génétique n'est prescrit que « si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » ;
- la personne ou le médecins sont tenus d'informer les membres de la famille potentiellement concernées dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées (Décret n°2013-527 du 20 Juin 2013).

ENCADREMENT JURIDIQUE DE LA SCOLARISATION DE L'ENFANT AYANT UNE MALADIE CHRONIQUE

Pour éviter des difficultés scolaires, la prévention reste la meilleure solution.

L'objectif que se fixe l'équipe médicale est celui d'un avenir qui se rapproche de celui des autres enfants : insertion la meilleure possible dans la société, par l'accès à un métier et grâce à une vie affective épanouie. Cet objectif sera d'autant mieux atteint que l'enfant aura suivi un parcours scolaire réussi et correspondant à son projet de vie. La qualité de la scolarisation, en termes d'aménagements est donc un élément fondamental de leur accompagnement, parallèlement à leur prise en charge thérapeutique.

Une étroite collaboration entre l'école et l'hôpital doit améliorer la situation en réduisant les conséquences de l'absentéisme. Différents acteurs peuvent intervenir pour la faciliter : le médecin scolaire, les enseignants de l'hôpital qui peuvent accompagner l'enfant pour qu'il réalise son travail scolaire pendant une hospitalisation.

La loi

La loi n°2005-102 du 11 février 2006 (Journal officiel du 12 Février 2005) affirme le droit des enfants présentant un handicap ou un trouble de santé invalidant à l'éducation ainsi que la responsabilité du système éducatif français comme garant de la continuité du parcours de formation de chacun (Décret d'application n°2009-583 du 23 Mai 2006).

Les obligations

- Assurer à l'élève, le plus souvent possible, une scolarisation en milieu ordinaire au plus près de son domicile.
- Associer étroitement les parents à la décision d'orientation de leur enfant et à toutes les étapes.
- Garantir la continuité du parcours scolaire, adapté aux compétences et aux besoins de l'élève.
- Garantir l'égalité des chances entre les candidats handicapés et les autres candidats en donnant une base légale à l'aménagement des conditions d'examen.

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Lorsque la situation d'un élève présentant un trouble de santé n'a pas de répercussions notables sur la poursuite de la scolarité, mais nécessite la prise d'un traitement médicamenteux pendant le temps scolaire, la mise en place d'un régime alimentaire ou des précautions particulières ces mesures peuvent être formalisées dans un PAI (Circulaire n°2003-135 du 9 septembre 2003 ; Décret n° 2005-1752 du 30 décembre 2005).

Ce projet résultant d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la vie de l'enfant, est simplement passé entre l'école et la famille, avec l'aide du médecin de santé scolaire ou du médecin de Protection Maternelle Infantile pour les enfants de moins de trois ans afin de déterminer les aménagements susceptibles d'être mis en place. Il doit faire l'objet d'un document écrit. Il est mis au point à la demande de la famille ou en accord avec la participation de celle-ci par le directeur d'école ou le chef d'établissement.

Aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur le document.

Il est possible qu'un jeune faisant l'objet d'un PAI puisse bénéficier de l'aménagement de passation des examens (voir ci-dessous).

Projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Mais lorsque la situation le nécessite et que les parents le demandent, l'évaluation des besoins (pédagogiques, psychologiques, éducatifs, sociaux, médicaux et paramédicaux) est réalisée par une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) et de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Chaque enfant élève dispose d'un enseignement spécialisé, référent pour l'accueil, l'information, le relais et l'évaluation.

Aménagement des examens et concours

La loi décrit des aménagements : conditions de déroulement des épreuves, majoration du temps imparti, conservation pendant 5 ans des notes, étalement sur plusieurs sessions du passage des épreuves, adaptation ou dispenses d'épreuves (décret n°2005-1617 du 21 décembre 2005 ; circulaire 2011-220 du 27 décembre 2011).

LEXIQUE

Acide. Substance qui peut libérer des ions Hydrogène H^+ . Un acide est caractérisé par un pH inférieur à 7.

Acide aminé. Constituant des protéines. Une protéine est une longue chaîne d'acides aminés associés les uns aux autres dans un ordre précis. Vingt acides aminés seulement permettent la construction de toutes les protéines. L'assemblage de chacun des acides aminés dans une protéine donnée est déterminé par la succession de trois bases sur le gène correspondant. La chaîne d'acides aminés est enroulée et repliée dans l'espace. Toutes ces caractéristiques permettent à la protéine d'assurer sa fonction normale dans l'organisme.

Les acides aminés qui ne peuvent être fabriqués par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation sont appelés acides aminés essentiels. Les autres sont produits par le métabolisme des cellules.

Acide urique. Produit de dégradation de certaines protéines. Une partie est normalement filtrée par le rein et éliminée dans les urines. L'augmentation de sa concentration dans le sang est appelée hyperuricémie.

Acidité (d'une solution). Déterminée par la concentration en ions hydrogènes. Plus la quantité d'ions H^+ est grande, plus la solution est acide.

Acidose. Situation anormale de l'organisme qui ne peut éliminer convenablement les déchets, sources d'un excès d'acide. Dans cette situation, le pH est abaissé.

Acidoses tubulaires distales. Maladies lithiasiques avec néphrocalcinose liées à un défaut de sécrétion de particules acides dans les urines. Elles sont de transmission autosomique récessive ou dominante.

Adhésion (au traitement, au régime). Prise effective des médicaments prescrits. Suivi effectif du régime prescrit.

Alcalinisants. Produits qui génèrent plus de bases que d'acides.

Alcaliniser (les urines). Diminuer l'acidité (le pH) des urines.

Alpha-bloquants (médicaments). Groupe de médicaments qui permettent de réguler la pression artérielle.

Ambulatoire (traitement, ou soin ou intervention). Nécessitant une hospitalisation de courte durée permettant de rentrer chez soi le jour même.

Analgsique. Médicament destiné à supprimer la douleur.

Anémie. Diminution du nombre de globules rouges (qu'on appelle aussi hématies). Les globules rouges transportent l'oxygène dans l'organisme ; si leur quantité dans le sang diminue, l'organisme n'est pas suffisamment alimenté en oxygène. L'anémie peut aussi être définie par la baisse de la concentration d'hémoglobine dans le sang.

Anhydre. Ne contenant pas de molécule d'eau.

Animaux génétiquement modifiés. Animaux (le plus souvent des souris) dont le patrimoine génétique a été modifié en ajoutant, modifiant ou supprimant certaines séquences de l'ADN ou en supprimant tout le gène.

Antalgique. Médicament destiné à diminuer la douleur.

Antibiogramme. Test qui permet de déterminer la sensibilité d'une bactérie à divers antibiotiques.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Classe de médicaments qui réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation ; les termes « non stéroïdiens » sont utilisés pour les distinguer des médicaments « stéroïdiens », c'est-à-dire les corticoïdes.

Antipyrétique. Médicament dont le rôle est de combattre la fièvre.

Antiseptique. Substance qui tue les bactéries ou prévient leur croissance sur les surfaces externes du corps.

Apparentés de premier degré. Les parents, les frères et sœurs, et les enfants d'une personne.

Asepsie. Ensemble de mesures (hygiène des mains, port de blouses, utilisation de matériel stérile, etc.) permettant d'empêcher une contamination par des microbes.

Asymptomatique (personne). Qui ne présente pas les symptômes de la maladie.

Autorisation de mise sur le marché (AMM). Accord délivré selon une procédure nationale ou européenne à un médicament pour être commercialisé.

Autosomes (chromosomes). Chromosomes non sexuels, identiques dans les deux sexes (de 1 à 22).

Base. Substance qui peut accepter des ions hydrogène et libérer des ions hydroxydes OH^- . Une base a un pH supérieur à 7.

Dans la molécule d'ADN, quatre bases différentes sont présentes : adénine, thymine, guanine, cytosine. Comme l'ADN est formé de deux chaînes, les bases vont par paires. On pense qu'il y a environ 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Bicarbonates. Produits chimiques. Dans l'organisme, ce sont éléments essentiels permettant de lutter contre les acides apportés quotidiennement par les aliments.

Biobanque. Collection sécurisée d'échantillons biologiques en vue d'une utilisation scientifique.

Bras (des chromosomes). Les chromosomes peuvent prendre un aspect caractéristique en forme de X avec deux bras courts et deux bras longs. Les gènes sont localisés soit sur le bras court, soit sur le bras long d'un chromosome.

Calcium (Ca). Élément chimique apporté par l'alimentation. Il est indispensable au fonctionnement des cellules : rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os ; contrôle du rythme cardiaque, de la contraction et la relaxation musculaires (par exemple, la couche musculaire de la paroi des artères). Les taux sanguins (ou calcémie) sont essentiellement réglés par les glandes parathyroïdes. La calciurie est la quantité de calcium éliminée dans l'urine.

Canal artériel. Vaisseau sanguin qui, chez le fœtus, permet l'oxygénation du sang. Il se ferme normalement à la naissance. Sa persistance après la naissance est pathologique.

Cellule. Unité de base de tous les organismes vivants. Chez l'être humain, les milliards de cellules sont réunies en tissus et en organes. Une cellule est composée de trois éléments principaux : la membrane externe qui l'entoure ; le cytoplasme, semi-fluide dans lequel flottent les différents éléments qui assurent son fonctionnement ; le noyau qui contient l'ensemble du patrimoine génétique (ou génome). La cellule se nourrit, produit de l'énergie, échange des informations avec son entourage, se multiplie et meurt au bout d'un certain temps.

Cellules épithéliales. Cellules recouvrant la surface du corps (la peau) et les surfaces des cavités naturelles (bouche, tube digestif, bronches, appareil urinaire,...).

Chaperons. Protéines dont la fonction est d'aider d'autres protéines qui ne fonctionnent pas normalement.

Circulation générale du sang. Le sang suit un double trajet dans l'organisme :- La circulation pulmonaire permet l'oxygénation du sang dans les poumons. Le sang quitte la partie droite du cœur par l'artère pulmonaire, passe dans les capillaires sanguins des poumons, puis retourne dans la partie gauche du cœur par les veines pulmonaires. - La circulation générale permet l'oxygénation de tous les organes du corps. Le sang quitte la partie gauche du cœur par l'artère aorte, passe dans les capillaires sanguins des différents organes, puis retourne dans la partie droite du cœur par les veines caves.

Clairance. Volume d'une solution (le sang) totalement débarrassé d'une substance (la créatinine par exemple) par unité de temps.

Côlon. Segment du gros intestin faisant suite à l'intestin grêle. Son rôle est principalement d'éliminer les déchets, d'absorber l'eau et de maintenir l'équilibre en eau.

Consanguinité. Lien de parenté entre deux personnes ayant au moins un ancêtre commun. Cette union augmente la probabilité de rencontres de deux allèles mutés d'où risque de réapparition de la maladie familiale récessive dans la descendance. Lors de la naissance d'un enfant issu d'un père et d'une mère apparentés, le risque de certaines maladies est plus élevé.

Coralliforme (calcul). Calcul généralement volumineux, moulant les cavités du rein avec la forme d'un corail.

Corticoides. Médicaments principalement utilisés pour leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires.

Créatinine. Substance provenant en grande partie de la destruction normale des cellules musculaires de l'organisme et éliminée par les urines. Sa concentration dans le sang (créatininémie) dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine (créatininurie), ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale.

C-réactive protéine (CRP). Protéine dont le taux augmente en cas d'infection. Sa mesure est utilisée dans la détection et la surveillance de l'évolution des infections.

Cylindres urinaires. Amas de cellules, de débris cellulaires et de protéines adoptant la forme du tube rénal dans lequel ils se trouvent.

Débit de filtration glomérulaire (DFG). Débit de formation de l'urine primitive dans les glomérules. C'est le reflet de la quantité de néphrons actifs et donc de la fonction rénale. Son estimation se fait à l'aide de formules établies à partir du taux de créatinine dans le sang et différentes chez l'adulte et chez l'enfant.

Dialyse. Epuration extrarénale du sang, en cas de dysfonctionnement des reins. Elle permet d'éliminer les déchets

toxiques et l'eau en excès qui s'accumulent dans le sang. Les deux techniques de dialyse sont la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Le passage de l'une à l'autre est possible.

Dialyse péritonéale. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges à travers le péritoine (la fine membrane qui tapisse la cavité abdominale et les différents organes à l'intérieur de l'abdomen). Elle est moins utilisée que l'hémodialyse en France.

Dihydraté. Contenant deux molécules d'eau.

Diurèse. Volume d'urine émis pendant une période de temps donnée (1 heure, 12 heures, 24 heures par exemple).

Diurétiques. Médicaments qui augmentent l'élimination d'eau et de sel par les urines.

Echelles de la douleur. Outils d'évaluation permettant d'aider à identifier et à quantifier la douleur. L'auto-évaluation permet au patient de situer sa propre douleur selon une échelle : l'échelle numérique : douleur notée entre 0 et 10 ; échelle visuelle analogique ; douleur notée par une réglette graduée de 0 à 10 sur lequel se déplace un curseur ; échelle verbale simple : douleur notée par des qualificatifs. Chez l'enfant, plusieurs types d'échelles peuvent être utilisés : échelle des visages : douleur notée par le choix d'un visage « qui a mal » comme lui.

Quand l'auto-évaluation n'est pas possible, d'autres échelles selon l'âge et les capacités à exprimer verbalement la douleur (petits enfants, personnes déficientes) ont été développées. Chez le petit enfant, la douleur est évaluée devant des items comportementaux simples : cris ou pleurs ; agitation ; position ; mimiques.

Echogène. Qui renvoie tout ou partie des ultrasons utilisés au cours de l'échographie sous forme d'un écho.

Echogénicité. Plus ou moins grande aptitude des tissus et liquides composant l'organisme à renvoyer les ultrasons. Tissus et liquides ont des propriétés acoustiques différentes qui expliquent l'intensité variable de l'écho réfléchi en fonction du milieu traversé par les ultrasons. Ces différences se traduisent sur l'image par des niveaux de gris allant du noir (ne renvoyant aucun écho ou anéchogène) au blanc (renvoyant un écho fort ou hyperéchogène). Les liquides (comme l'urine), laissant traverser les ultrasons, sont anéchogènes et noirs sur l'écran.

Echographie. Technique d'imagerie médicale non invasive reposant sur l'émission d'ultrasons par une sonde. Cette sonde est déplacée sur la peau et émet des ondes sonores qui se propagent dans les différents tissus. Les ultrasons traversent l'organisme et sont renvoyés sous forme d'un écho (c'est le principe du sonar). Le signal est analysé par un système informatique qui transmet une image sur un écran d'ordinateur. L'échographie de haute résolution (ou haute définition) améliore considérablement l'image. L'échographie est simple, indolore, peu coûteuse, sans danger et permet d'obtenir un résultat immédiat. Elle permet l'exploration des vaisseaux sanguins et des organes (rein, foie, cœur, ...). Elle est utilisée sans danger pendant la grossesse.

Éducation thérapeutique. Ensemble de pratiques visant à permettre au patient d'acquérir des compétences, afin de pouvoir prendre en charge au mieux et de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec ses soignants. Les activités d'éducation thérapeutique peuvent être articulées sur un thème comme par exemple le régime alimentaire, ou l'hémodialyse, ou la greffe, ou le traitement immunosuppresseur après greffe.

Embryon. Nom donné à un organisme pendant les premiers stades de son développement. Chez l'être humain, ce stade dure les huit premières semaines de la grossesse, soit dix semaines d'aménorrhée. Au delà et jusqu'au terme de la grossesse, on parle de fœtus.

Enzyme. Protéine dont la fonction est de faciliter et accélérer une réaction biochimique dans une cellule, nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme.

Épuration extrarénale. Méthodes utilisées pour remplacer le travail des reins qui ne fonctionnent plus en filtrant le sang chargé de déchets au travers de membranes, soit naturelles (comme le péritoine utilisé dans la dialyse péritonéale), soit artificielles (utilisées dans l'hémodialyse).

Érythropoïétine (bien connue sous le nom d'EPO). Hormone, fabriquée par les reins, qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. Le défaut de fabrication de l'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale. L'EPO synthétique ou EPO recombinante humaine, fabriquée par génie génétique, permet de traiter l'anémie.

Examen cytot bactériologique des urines (ECBU). Examen permettant d'étudier et compter les cellules (globules blancs, globules rouges) et d'éventuelles bactéries présentes dans les urines. En cas d'infection urinaire, l'examen permet d'identifier le germe responsable. Il est complété par un antibiogramme testant différents antibiotiques sur le germe concerné.

Fer. Élément indispensable à la formation de l'hémoglobine. Il permet le transport de l'oxygène dans l'organisme. Un déficit en fer est une cause fréquente d'aggravation de l'anémie.

Ferritine. Protéine transportant et stockant le fer.

Fœtus. Stade de développement d'un organisme, qui succède à l'embryon. Chez l'humain, ce stade dure de la huitième semaine de la grossesse jusqu'à la naissance.

Fragmentation des calculs. Il existe plusieurs manières de fragmentation. Pour les chocs pneumatiques, on utilise un « marteau-piqueur » miniaturisé qui génère des chocs. Les fragments sont ensuite extraits ou traités par ultrasons. Les ultrasons délivrent une énergie qui érode le calcul mais ne l'éclate pas. Un système d'aspiration permet l'évacuation des poussières de calcul. Le laser (*light amplification by stimulated emission of radiations*) est le moyen le plus récent. La lumière laser est transmise au calcul par une fibre optique extrêmement fine, introduite dans un endoscope flexible de petit calibre. Elle est absorbée par la surface du calcul et un gaz se forme à la surface. L'expansion du gaz génère une onde de choc qui le fragmente et qui en vaporise une partie.

Gastrostomie. Communication entre l'estomac et la paroi de l'abdomen. Par une petite ouverture dans la peau de l'abdomen (une stomie), une sonde spécifiquement conçue peut être insérée dans l'estomac afin d'introduire l'alimentation directement dans l'estomac. Les aliments, l'eau sont introduits dans une tubulure qui s'adapte sur la sonde.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant l'ADN des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement (l'érythropoïétine, l'hormone de croissance par exemple).

Génome. Ensemble complet du matériel génétique d'un organisme.

Globules blancs (ou leucocytes). Cellules du sang formées dans la moelle osseuse. Il existe plusieurs classes de globules blancs. Ils jouent un rôle dans la lutte contre les infections.

Globules rouges (ou hématies). Cellules du sang formées dans la moelle osseuse. Ils contiennent une protéine, l'hémoglobine qui permet aux globules rouges de transporter l'oxygène. Les vieux globules rouges sont détruits ; leur durée de vie est de 120 jours.

Glucose. Élément indispensable pour l'énergie des cellules, provenant de l'alimentation, en majorité. Sa concentration dans le sang (glycémie) est finement régulée par une hormone, l'insuline, fabriquée par le pancréas.

Glycémie. Quantité de sucre dans le sang.

Hématurie. Présence de sang dans l'urine. Elle peut être microscopique et n'est décelée que par l'analyse d'urine (montrant plus de 5000 hématies par litre) ou par une bandelette réactive qui dépiste la présence de sang. Elle peut être macroscopique lorsque les urines sont colorées en rouge.

Hémoculture. Prélèvement de sang permettant de mettre en évidence la présence de germes infectieux. Un antibiogramme testant différents antibiotiques sur le germe concerné permet d'orienter le médecin vers un traitement antibiotique efficace.

Hémodialyse. Technique d'épuration extrarénale reposant sur des échanges entre le sang du patient et un liquide au travers d'une membrane artificielle semi-perméable. L'hémodialyse peut être efficace pendant de longues durées (jusqu'à 20 ans et plus). C'est la technique de dialyse la plus utilisée en France.

Hémoglobine. Protéine présente à l'intérieur des globules rouges. Elle transporte l'oxygène dans les organes. L'hémoglobine est riche en fer. Le manque d'hémoglobine a pour conséquence de faire baisser l'apport d'oxygène dans les différents tissus de l'organisme.

Hépatite virale B. Maladie inflammatoire du foie due à un virus, le virus de l'hépatite B, se transmettant principalement par voie sexuelle ou sanguine. C'est une maladie sévère qui peut évoluer en infection chronique. Il existe un vaccin.

Hormone. Molécule produite par un organe spécialisé et qui, transportée par le sang, va agir sur un autre organe ou un tissu situé à distance pour déclencher des actions particulières.

Hormone de croissance. Hormone sécrétée par une glande, l'hypophyse (située près du cerveau) et dont le rôle est de stimuler la croissance. Elle peut être fabriquée par génie génétique et prescrite pour traiter les retards de croissance.

Hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH). Hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes (situées au niveau du cou). Son effet est de diminuer l'élimination du calcium dans les urines et d'augmenter l'élimination

de phosphore. Dans l'insuffisance rénale chronique, les glandes parathyroïdes secrètent plus de parathormone qui mobilise le calcium à partir des os. Ce phénomène est responsable de la fragilité osseuse observée chez les patients en insuffisance rénale.

Hydroposturothérapie. Cure de diurèse associée à des douches sur la ceinture en position inversée : le patient sur une table basculante est mis en position inclinée à 45°, à 60° puis en position verticale.

Hyperéchogènes (organes). Se dit d'organes (reins, côlon,...) qui renvoient plus fortement l'onde d'ultrasons envoyée par l'appareil ; l'organe apparaît « blanc », plus brillant sur l'écran d'échographie.

Hyperoxalurie primitive. Maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, due à une anomalie d'une enzyme fabriquée par le foie. La maladie est caractérisée par des lithiases récidivantes associées à une néphrocalcinose. Progressivement, la fonction des reins se détériore conduisant à une insuffisance rénale et une accumulation d'oxalate de calcium dans l'ensemble de l'organisme ou oxalose.

Hyperphagie. Envie irrésistible de manger entraînant l'ingestion de trop grandes quantités d'aliments.

Hypotonie. Diminution de l'état normal de tension des muscles (le tonus musculaire) retardant chez le nourrisson la tenue de la tête, la position assise, la marche.

Imagerie par résonance magnétique (IRM). Technique d'imagerie médicale qui exploite les propriétés magnétiques des noyaux de l'atome d'hydrogène, abondants dans l'eau contenue dans le corps humain. En présence d'un champ magnétique, ces noyaux absorbent l'énergie délivrée par une onde radio. Les tissus vivants restituent l'énergie sous forme d'un signal qui est enregistré. Un traitement par ordinateur permet de faire la synthèse de tous les signaux recueillis et de construire une image. C'est un examen non invasif et il n'y a pas d'exposition à des rayons X. Elle permet l'observation précise de nombreux organes.

Insuffisance rénale. Perte de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale aiguë. Perte brutale, en général réversible de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale chronique. Perte lente et progressive de la fonction d'épuration rénale.

Insuffisance rénale terminale. Perte irréversible du fonctionnement des reins nécessitant le recours à un traitement de suppléance (hémodialyse ou dialyse péritonéale ; transplantation rénale) pour remplacer les reins qui ne peuvent faire face aux besoins de l'organisme.

Intestin grêle. Partie de l'appareil digestif situé entre l'estomac et le gros intestin (côlon).

Irradiant. Exposant aux radiations des rayons X. La radiographie et la tomodensitométrie (ou scanner) utilisent les rayons X à des fins diagnostiques. Les professionnels s'efforcent de réduire les doses délivrées lors des examens. La dose de rayonnement reçue figure dans le compte-rendu.

Parce que leur corps est plus petit, parce que leurs organes sont en pleine croissance, les enfants sont plus sensibles aux rayons X que les adultes. Chez eux, il convient d'être attentif à la justifications des examens utilisant les rayons X. Leur réalisation est adaptée à la taille et au poids. Une attention particulière doit aussi être portée aux enfants à naître. Chez une femme enceinte, les examens de l'abdomen et du bassin exposent le fœtus. La réalisation doit être adaptée afin que l'exposition du fœtus soit la plus faible possible.

Laser Holmium YAG (yttrium-aluminium-garnet). Source de rayonnement générant une onde qui pulvérise toutes les natures de calcul même ceux considérés comme résistants aux ondes de choc externe en toute sécurité. Le YAG est un cristal solide utilisé pour amplifier l'onde laser.

Leucocytes. Globules blancs du sang. Il y a plusieurs types de leucocytes, tous impliqués dans les mécanismes de défense.

Liquide amniotique. Liquide dans lequel baigne le fœtus pendant toute la grossesse. A partir de la 16^{ème} semaine de grossesse, une fraction relativement importante est produite par les reins du fœtus.

Magnésium (Mg). Élément chimique apporté par l'alimentation. Il joue un rôle dans la formation des os, le fonctionnement des muscles et des nerfs, le rythme cardiaque.

Malabsorption digestive. Troubles liés à l'incapacité du tube digestif à absorber certains aliments ou la totalité des aliments nécessaires au maintien d'une santé correcte.

Métabolisme. Ensemble de toutes les transformations chimiques se déroulant dans une cellule ou un organisme.

Miction. Elimination d'urine par la vidange de la vessie.

Microscope à lumière polarisée. Microscope optique muni de filtres polarisants.

Mitochondries. Petits organites, présents dans chaque cellule, jouant un rôle essentiel dans la production d'énergie permettant le fonctionnement cellulaire.

Moelle osseuse. Tissu situé au centre des os et produisant les différentes cellules du sang : les globules rouges (qu'on appelle aussi hématies), les globules blancs (qu'on appelle aussi leucocytes) et les plaquettes.

Molécule. Réunion de plusieurs ions donnant naissance à un nouveau composant (ex : $2\text{H}^+ + \text{O}^- = \text{H}_2\text{O}$).

Monohydraté. Contenant une seule molécule d'eau.

Morphine titrée. La titration intraveineuse de morphine consiste à administrer une quantité fractionnée de morphine jusqu'à obtenir un soulagement jugé satisfaisant par le patient, le relais étant pris par la suite par de la morphine sous-cutanée ou en analgésie contrôlée par le patient. Les protocoles de titration de morphine prennent en compte l'intensité des douleurs et le niveau de vigilance. La dose de titration dépend de différents facteurs, en particulier de la sensibilité individuelle à l'action des morphiniques et du niveau initial de douleur. La technique de titration peut privilégier les bolus de faible dose avec des intervalles d'administration courts aux grands bolus avec des intervalles d'administration longs.

Néphrectomie. Ablation de la totalité ou d'une partie du rein.

Néphrocalcinose. Dépôts de cristaux dans le tissu rénal, atteignant les deux reins. Elle peut être associée à des lithiases.

Nitrites urinaires. Il n'y a pas de nitrites dans l'urine, sauf lorsque des bactéries qui possèdent une nitrate réductase (par exemple *E. coli*) transforment les nitrates qui proviennent de l'alimentation (pour la conservation) en nitrites.

Nucléus. Noyau du calcul, là où commence la cristallisation qui va se développer de manière centrifuge (vers l'extérieur, autour du noyau).

Numération formule sanguine (NFS). Examen du sang permettant de compter les cellules sanguines (globules rouges ou hématies, globules blancs ou leucocytes, plaquettes) ainsi que la répartition des globules blancs (polynucléaires, lymphocytes, monocytes).

pH (potentiel hydrogène). Mesure du caractère plus ou moins acide ou basique d'une solution. Plus le pH est bas, plus la solution est acide ; plus le pH est élevé, plus la solution est basique.

Phosphatases alcalines. Enzymes produites par le foie et éliminées par la bile. Elles sont indispensables à la fabrication du tissu osseux.

Phosphore. Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans l'édification, la croissance et l'entretien des os.

Placenta. Organe reliant l'embryon, puis le fœtus, à l'utérus de la mère, et permettant les échanges entre eux.

Plaquettes. Éléments du sang formés dans la moelle osseuse. Elles interviennent dans la coagulation du sang.

Posturothérapie. Inclinaison du corps de 60° vers le bas par rapport à l'horizontale associée à la percussion lombaire et à la prescription de diurétiques. A donné des résultats favorables sur l'élimination de fragments résiduels.

Potassium (K). Élément chimique apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement des cellules. Il joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du cœur, l'excitabilité des cellules nerveuses et la contraction des muscles. L'excès dans le sang (ou hyperkaliémie) est normalement éliminé par les reins.

Procalcitonine. Hormone sécrétée normalement par la thyroïde (une glande située dans le cou). Son taux dans le sang augmente rapidement en cas d'infection par des bactéries, alors qu'il reste normal s'il s'agit d'une infection par des virus. Le taux est proportionnel à la gravité de l'infection.

Projet thérapeutique. Projet visant à définir une attitude de traitement et de soins adaptés à chaque patient hospitalisé ou non hospitalisé. Ce projet, consigné sur un document spécifique dans le dossier du patient, permet la cohérence et la continuité des soins. Il s'appuie sur un partenariat entre l'équipe hospitalière et l'équipe assurant le suivi.

Protéines. Molécules complexes et variées (peut-être 100.000 différentes dans l'organisme humain). Chaque protéine est composée d'une chaîne d'acides aminés (des dizaines, voire des centaines) formée à partir d'un répertoire de seulement vingt acides aminés. La chaîne d'acides aminés se replie sur elle-même. Les protéines interviennent dans la structure ou dans le fonctionnement des cellules et de l'organisme. Elles assurent l'essentiel des fonctions de la cellule et peuvent être considérées comme des machines-outils de l'organisme. Chaque protéine a une fonction qui lui est propre. On les retrouve sous différentes formes : enzymes, hormones, récepteurs, anticorps. Chacune

est fabriquée par la cellule à un moment précis de l'évolution d'un individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Protéines alimentaires. Protéines présentes dans de nombreux aliments d'origine animale (viande, poissons, fromages et œufs) ou d'origine végétale (céréales comme le blé, riz, maïs, légumineuses comme le soja, les lentilles, noix et graines). Elles fournissent des déchets comme l'urée et le phosphore normalement éliminés dans les urines.

Protéinurie. Présence de protéines dans l'urine en quantité supérieure à la normale, signant une atteinte des glomérules.

Pyélonéphrite aiguë. Infection et inflammation (habituellement due à des bactéries) de la partie haute de l'appareil urinaire (le bassin et le rein).

Radio-opaques (calculs). Visibles sur une radiographie simple car ne laissant pas passer les rayons X.

Radio-transparents (calculs). Non visibles sur une radiographie simple car laissant passer les rayons X. Ils sont visibles sur l'échographie ou la tomodensitométrie.

Réabsorption tubulaire. Retour de substances de la lumière du tube vers le sang des capillaires péritubulaires. L'eau, le glucose, le sodium, le potassium, l'urée, les acides aminés, etc. sont réabsorbés.

Registre. Enregistrement permanent et exhaustif à partir d'une date donnée de tous les cas d'une maladie survenant dans une population donnée. Un registre permet : - d'améliorer les connaissances scientifiques par l'estimation de la fréquence de la maladie en fonction du sexe, âge, lieu d'habitation... ; - d'évaluer les actions entreprises pour lutter contre la maladie ; - d'évaluer les besoins dans une région en fonction du nombre et de la gravité.

Rénine. Hormone, fabriquée par le rein, qui aide à réguler le volume en eau de l'organisme et la pression artérielle.

Saturation. Concentration maximale au-delà de laquelle les composés présents dans un liquide, l'urine par exemple, ne peuvent plus se dissoudre et forment un précipité.

Scanner. Voir tomodensitométrie.

Séquençage. Détermination de l'ordre d'enchaînement des bases d'une molécule d'ADN. Le séquençage est utilisé, entre autres, pour détecter une mutation.

Soluble. Se dit d'un composé capable de se dissoudre dans un liquide, par exemple l'urine.

Sodium (Na). Élément chimique apporté par de nombreux aliments et qui régule les mouvements d'eau à travers les cellules et les tissus. Sa concentration dans le sang (ou natrémie) joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle. Le chlorure de sodium (NaCl) correspond au sel tel qu'on l'ajoute dans l'alimentation, mais il est aussi présent naturellement dans de nombreux aliments et boissons.

Sonde à panier. Instrument permettant d'emprisonner le calcul et de le retirer.

Sonde JJ. Sonde dite en double J à cause de la forme recourbée de ses extrémités. Elle est placée entre le rein et la vessie afin de permettre à l'urine de s'écouler librement.

Sonde naso-gastrique. Petit tube inséré par le nez, que l'on fait descendre à l'arrière de la gorge, le long de l'œsophage, jusque dans l'estomac.

Spectre. Profil obtenu à partir de différents signaux lumineux et dont l'analyse globale permet d'identifier une structure cristalline ; c'est un peu la « carte d'identité » du calcul.

Spectroscopie. Méthode qui transforme la composition d'un calcul en un signal lumineux (infrarouge par exemple) rendant possible son analyse en le comparant à une base de données connue (atlas).

Sphincter anal. Muscle circulaire entourant l'anus dont il assure l'ouverture et la fermeture.

Surface corporelle. Surface externe qui recouvre la peau du corps. Différentes formules permettent de la calculer à partir du poids et de la taille. Elle est utilisée pour corriger une posologie ou une valeur normale (par exemple la clairance) par rapport à la surface corporelle standard moyenne de l'adulte estimée à 1,73 m².

Syndrome. Ensemble de symptômes et de signes, cliniques et/ou biologiques.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisées dans une même fonction. Un organe est généralement composé de plusieurs tissus.

Tolérance (à un médicament). Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration d'un médicament.

Tomodensitométrie (TDM) (ou Scanner, ou CT-scan pour computed tomography). Méthode d'imagerie médicale

qui utilise des rayons X pour visualiser un organe par coupes. Cette technique permet de mesurer l'absorption des rayonnements selon le milieu traversé. Les informations recueillies sont traitées par ordinateur et reconstituent les parties du corps par tranches de quelques millimètres. Un produit de contraste peut être utilisé pour améliorer la qualité des images. Les doses de rayons X sont faibles, mais il est nécessaire de prendre des précautions chez l'enfant et la femme enceinte. On parle de tomodensitométrie hélicoïdale lorsque le tube émetteur de rayons, au lieu d'être fixe comme pour une radiographie, tourne (selon un mouvement d'hélice) autour du patient allongé sur un lit qui se déplace dans un anneau étroit ouvert aux deux extrémités. La tomodensitométrie multibarrettes utilise plusieurs détecteurs en action lors de la rotation autour du patient et permet une exploration précise en quelques secondes.

Transplantation. Transfert d'un organe (le rein ou le foie par exemple) ou d'un fragment d'organe d'un individu à un autre.

Unités de mesure. Unités standardisées avec l'introduction du système international. Lors de la conversion de milligramme par décilitre (mg/dl) en millimoles par litre (mmol/l) ou en micromoles par litre ($\mu\text{mol/l}$), il est nécessaire d'utiliser un facteur correctif qui tienne compte du poids moléculaire de chaque substance. Chaque valeur mesurée a son propre facteur correctif. Pour la cystine, le facteur de conversion de milligramme en millimole est : 240 milligrammes de cystine = 1 millimole.

Unités Hounsfield. Unités définissant en tomodensitométrie l'absorption d'un faisceau de rayons X par les divers tissus qu'il traverse. 0 correspond à l'eau pure. 100 à l'os compact.

Urée. Déchet présent dans le sang et provenant de la dégradation des protéines alimentaires. En cas de défaillance des reins, le taux d'urée dans le sang augmente.

Uro-Scanner. Imagerie par scanner (ou tomodensitométrie) permettant d'étudier les reins et les voies urinaires excrétrices en utilisant l'injection intraveineuse d'un produit de contraste.

Vitamine D. Vitamine indispensable au bon développement et au fonctionnement normal des os et des dents. Une partie est apportée par l'alimentation et l'autre est formée par la peau sous l'action des rayons solaires. Les reins la transforment en forme active.

Weddellite. Cristaux d'oxalate de calcium dihydraté (contenant deux molécules d'eau).

Whewellite. Cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (contenant une molécule d'eau).

ASSOCIATION
AIRG-FRANCE

AIRG-France - Le Conseil d'administration

Bureau

Président	Roger Pierré
Trésorière	Sandra Sarthou
Secrétaire	Jacques Vignaud
Secrétaire Adjointe	Dominique Rousiot

Administrateurs

Catherine Cabantous	Déléguee FEDERG
Marylise Clanet	Ile-de-France
François Couppey	Languedoc - Roussillon
Catherine Jagu	Permanence
Nicolas Mullier	Nord - Pas de Calais
Nicole Patin-Raybaud	Midi Pyrénées
Daniel Renault	Relations internationales
Jean-Pierre Schiltz	Ile de France
Valérie Slama	Bouches du Rhône
Vital Tronet	Ile de France
Aimé Verlaque	P.A.C.A.
Marianne Worbe	Aquitaine

Contact : airg.permanence@orange.fr

En 2009, l'AIRG-France a obtenu les distinctions suivantes :



*Médaille
Jean Hamburger
de la Société de Néphrologie*



*Médaille d'or
de l'Académie Française
de Médecine*

Président

Pr Dominique Chauveau CHU-Hôpital Rangueil, Toulouse

Président d'honneur

Pr Jean-Pierre Grünfeld CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Membres

Pr Eric Alamartine	CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne
Pr Corinne Antignac	IHU Imagine, Institut des Maladies génétiques, Paris
Dr Aurélia Bertholet-Thomas	CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Pierre Cochat	CHU- Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon
Pr Christian Combe	CHU-Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Pr. Georges Deschênes	CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Thierry Hannedouche	CHU-Hospices civils, Strasbourg
Dr Laurcnce Heidet	Centre de références MARHEA, Hôpital Necker- Enfants malades, Paris
Pr Dominique Joly	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Bertrand Knebelmann	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Chantal Loirat	CHU-Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Patrick Niaudet	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Yves Pirson	Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
Pr Philippe Rieu	CHU- Hôpital Maison Blanche, Reims
Pr Rémi Salomon	CHU-Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Michel Tsimaratos	CHU-Hôpital d'Enfants la Timone, Marseille
Dr Philippe Vanhille	Centre hospitalier général, Valenciennes



BULLETIN D'ADHÉSION ET DE DON À L'AIRG-FRANCE

En devenant adhérent, vous recevrez deux fois par an Néphrogène, le bulletin d'information de l'Association et l'INFO - lettre tous les trois mois.

Vous désirez soutenir les efforts de l'AIRG dans son action d'aide et d'information aux personnes atteintes d'une maladie rénale génétique en tant que :

- ☐ Membre actif. de 30 à 45 € soit. €
☐ Membre bienfaiteur. de 46 à 90 € soit. €
☐ Membre donateur au-delà de 90 € soit. €

DON

Pour soutenir également la recherche médicale sur les maladies rénales génétiques.

- ☐ Sur toutes les maladies rénales ?
☐ Ou sur une maladie rénale particulièrement. Laquelle ?

.....

Don de : €

Nom :

Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Courriel :

Téléphone :

Date : Signature :

Ci-joint mon règlement de €

Merci de faire un chèque différent pour l'adhésion et le don.

Chèques à libeller à l'ordre de l'AIRG-France

A renvoyer avec ce bulletin complété à :

AIRG-France

Boite postale 78 - 75261 Paris cedex 06

Les contribuables particuliers bénéficient d'une déduction fiscale égale à 66% du montant de leurs dons (article 200 du code général des impôts). Ainsi un don de 100€ ne coûtera au donateur que 36€.

Pour les entreprises la déduction est de 60% (article 238bis du code général des impôts).

EDITIONS AIRG

Livrets déjà parus

LE SYNDROME D'ALPORT
(seconde édition)

-

LA CYSTINOSE
(seconde édition)

-

LA MALADIE DE FABRY

-

LA NÉPHRONOPHTISE

-

LA NÉPHROPATHIE à IgA
ou Maladie de Berger

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE DOMINANTE
(seconde édition)

-

LA POLYKYSTOSE RÉNALE
AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

Ce livret a été réalisé avec le soutien
de l'Association Talents et Partage,
de l'Association pour la Recherche
et l'Information sur la Cystinurie (ARIC),
du Laboratoire ADVICENNE PHARMA,
de l'eau minérale PAROT et de l'AIRG-SUISSE.



Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques

www.airg-france.org

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a trois missions principales :

- Informer sur les maladies rénales génétiques et leurs conséquences sur l'organisme et la vie des patients ainsi que sur le don d'organes et la transplantation rénale.
- Aider les patients et leurs familles en leur offrant un lieu d'écoute, de partage et de soutien réciproque.
- Soutenir la Recherche visant à comprendre les causes des maladies rénales génétiques et lutter contre leurs conséquences.

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients atteints de Cystinurie et à leurs familles.

Il détaille les aspects cliniques de la maladie, les particularités du diagnostic, explique les caractéristiques de sa transmission héréditaire. Il précise aussi les mécanismes qui contribuent à la formation des calculs urinaires. Il souligne la nécessité d'une prise en charge médicale précoce, adaptée comportant des recommandations diététiques (boissons et alimentation) et d'une surveillance régulière, la vie durant, assurée conjointement par les néphrologues, les diététicien(ne)s et les urologues. Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.

Ce livret a été réalisé avec le soutien de :

