




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique

Cystinuria: Diagnosis and management

O. Traxer^{a,*}, E. Lechevallier^b, C. Saussine^c

^a Service d'urologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

^b Service d'urologie, hôpital La-Conception, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

^c Service d'urologie, hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 28 juillet 2008 ; accepté le 2 septembre 2008

Disponible sur Internet le 22 octobre 2008

MOTS CLÉS

Génétique ;
Cystinurie ;
Lithiase urinaire ;
Enfant

Résumé Les calculs de cystine sont rares et résultent d'une anomalie du transport des acides aminés dibasiques dans le tube proximal. Cette affection héréditaire à transmission autosomique récessive ou incomplètement récessive, selon la forme génétique, se traduit par une fuite urinaire de ces aminoacides, dont la cystine est le moins soluble. Cela conduit à une cristallisation de cystine intratubulaire et dans les voies excrétrices. Sa prise en charge médico-chirurgicale est essentielle pour limiter le risque de récurrence lithiasique et préserver la fonction rénale du patient. Le but de cet article a été de faire le point sur la prise en charge actuelle d'un patient cystinurique.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La lithiase cystinique est rare (moins de 1% des calculs urinaires). Elle est en rapport avec un trouble de la réabsorption digestive (jéjunum) et tubulaire rénal (tube contourné proximal) des acides aminés dibasiques : cystine (PM : 240 Da), ornithine, lysine et arginine. Cela conduit à une excrétion urinaire accrue de cystine. Sa solubilité dans l'urine est faible, d'où le risque de cristallisation et de lithiase urinaire. Le seul facteur de risque de lithiase cystinique est la sursaturation des urines en cystine influencée par :

- la concentration des urines en cystine qui dépend directement du volume urinaire et de l'apport protidique en particulier en méthionine, précurseur de la cystine ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.traxer@tnn.ap-hop-paris.fr (O. Traxer).

- le pH des urines : à pH alcalin et particulièrement, au dessus de 7,6, la solubilité de la cystine augmente ;
- la concentration en Na dans les urines. Il existe une corrélation étroite entre l'excrétion urinaire de cystine et la natriurèse chez les patients porteurs d'une lithiase cystinique (pas chez les sujets sains).

Épidémiologie—physiopathologie

La lithiase cystinique représente 1% des lithiases de l'adulte et 10% de celles observées chez l'enfant. Elle est l'expression clinique de la cystinurie, anomalie héréditaire du transport rénal et intestinal de la cystine et des acides aminés dibasiques : ornithine, arginine et lysine. Le défaut de réabsorption tubulaire proximale entraîne une excrétion urinaire anormalement élevée de ces acides aminés. La cystine étant le moins soluble des acides aminés, il en résulte la formation de calculs de cystine. Le mécanisme de la formation des calculs de cystine est monofactoriel : concentration élevée des urines en cystine qui dépasse les possibilités de solubilisation au pH urinaire habituel.

Sur le plan génétique, la cystinurie est transmise sur un mode autosomique récessif. L'incidence des homozygotes atteints est voisine de une sur 20 000 naissances en France. Il existe trois types de cystinurie définis par les anomalies associées du transport intestinal des acides aminés dibasiques chez les homozygotes (identifiées par la charge orale en cystine) et par l'existence ou non d'une aminoacidurie chez les hétérozygotes [1] :

- dans le type I : le mode de transmission est complètement récessif : cystine, arginine et lysine ne sont pas absorbées par la muqueuse jéjunale. Les homozygotes sont malades et les hétérozygotes sont sains ;
- dans les types II et III : le mode de transmission est récessif et le transport intestinal est moins altéré que dans le type I. Les hétérozygotes peuvent néanmoins avoir une excrétion modérément élevée de la cystine et des acides aminés dibasiques. Les conséquences diffèrent donc du type I. Les acides aminés sont réabsorbés en partie ce qui permet de les distinguer du type I par la mesure du taux plasmatique après charge orale en cystine. Les homozygotes sont tous cystinuriques comme dans le type I mais les hétérozygotes ont aussi une cystinurie, surtout dans le type II. Les hétérozygotes composites (I/II, I/III, II/III) ont tous une cystinurie élevée. Le gène déterminant le type I est *SLC3A1* (*rBAT*) localisé sur le chromosome 2 en 2p16.3 [2]. Il code pour un transporteur de la cystine et

des acides aminés dibasiques situé au niveau des cellules épithéliales du tubule rénal proximal et du tractus intestinal. Plusieurs mutations ont été décrites conduisant à un dysfonctionnement du transporteur [3]. Le locus du gène de la cystinurie de types II et III (mutations différentes du même gène *SLC7A9*) est identifié sur le chromosome 19 (région 19q13.1) [4–6].

La prise en charge de la famille repose sur la détection des sujets à risque dans la famille et sur le maintien d'une concentration de cystine urinaire en dessous de 800 $\mu\text{mol/l}$ chez les sujets atteints. Chez les apparentés (parents, fratrie, descendants) d'un cystinurique, il est important de rechercher une cystinurie afin d'entreprendre les mesures préventives nécessaires par hyperdiurèse et alcalinisation. Les enfants nés d'un parent cystinurique homozygote sont obligatoirement hétérozygotes. L'existence ou non d'une cystinurie dépend de leur génotype. La cystinurie peut être élevée dans le type II et chez les hétérozygotes composites, imposant le maintien d'une diurèse abondante et une surveillance régulière.

Aspects cliniques et biochimiques

Dans les trois types, les homozygotes atteints ont une excrétion de cystine supérieure à 600 mg/j (2,5 mmol/j) et sont atteints de lithiase. Dans le type I, les hétérozygotes (génotype I/normal) ont une aminoacidurie normale et ne sont jamais lithiasiques. Dans le type III, les hétérozygotes (génotype III/normal) ont une excrétion modérément élevée de la cystine et des acides aminés dibasiques et restent généralement indemnes de lithiase. Dans le type II, les hétérozygotes (génotype II/normal) ont une excrétion de cystine atteignant jusqu'à 600 mg/j et peuvent développer une lithiase. Il est donc important d'identifier ces sujets pour les faire bénéficier d'un traitement préventif. Les hétérozygotes composites (I/II, I/III, II/III) ont tous une cystinurie élevée et peuvent être exposés au risque de lithiase. La solubilité de la cystine ne dépasse pas 250 mg/j (environ 1 mmol/j) jusqu'à pH 7 et n'atteint 500 mg/l (2 mmol/j) qu'à pH 7,5. Or la quantité de cystine excrétée par les homozygotes est constamment supérieure à 400 mg/j et atteint habituellement 600 à 1400 mg/j (2,5 à 6 mmol/j), alors qu'elle ne dépasse pas 50 mg/j chez les sujets normaux.

La coexistence d'une hypercalciurie ou d'une hyperuricurie majeure encore le risque lithogène [7,8]. L'âge au diagnostic est variable dès les premières années de vie ou plus souvent au cours de la deuxième ou troisième décade.

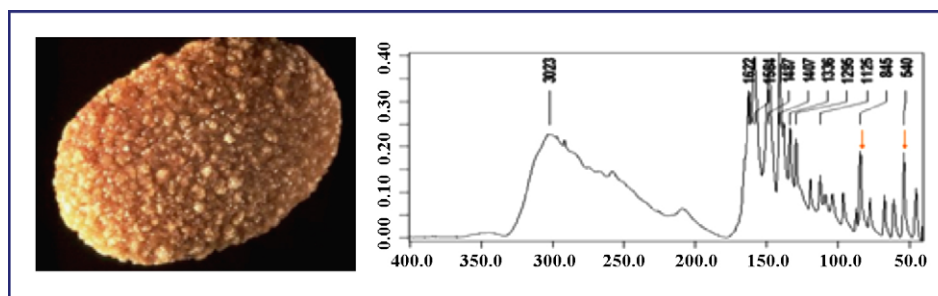


Figure 1. Aspect macroscopique et spectrophotométrie infrarouge d'un calcul de cystine.

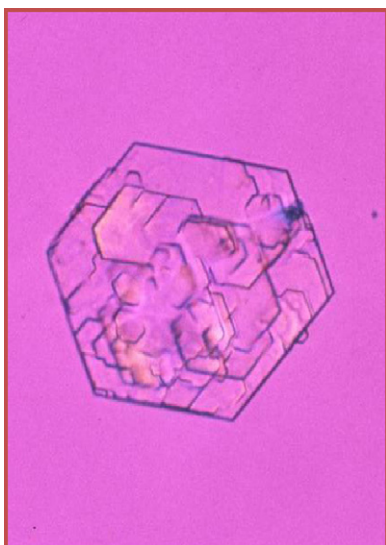


Figure 2. Cristaux de cystine hexagonaux en microscopie optique avec filtre polarisant.

Les calculs sont souvent volumineux, multiples et bilatéraux, en tâche de bougie et faiblement radio-opaques.

Le diagnostic repose le plus souvent sur l'analyse par spectrophotométrie infrarouge des calculs et des cristaux émis par les patients (Fig. 1). L'étude de la cristallurie peut permettre le diagnostic en montrant des cristaux hexagonaux de cystine de morphologie hexagonale caractéristique de 30 à 70 μm (Fig. 2). Ces cristaux sont souvent empilés les uns sur les autres et doivent être distingués des cristaux d'acide urique anhydre, plus petits et plus épais.

Enfin, la réaction de Brand au nitroprussiate de sodium permet de dépister une concentration des urines en cystine à partir de 50 mg/l (200 mmol/l) (coloration légèrement rosée des urines) et franchement positive (coloration pourpre des urines) chez les patients homozygotes. En cas de positivité, elle est complétée par l'analyse par chromatographie des acides aminés urinaires qui montre une hyperexcrétion élective de la cystine et des trois acides aminés dibasiques et permet la quantification du débit de la cystinurie. En effet, c'est ce dernier paramètre qui détermine la stratégie thérapeutique.

Traitement

Prise en charge urologique

Les premières manifestations peuvent survenir dès les premières années de vie, mais classiquement les premiers épisodes lithiasiques surviennent entre dix et 30 ans. Les calculs sont faiblement radio-opaques, classiquement en « tâche de bougie », aux contours lisses, émoussés et arrondis, souvent bilatéraux et en amas. Exceptionnellement, ils sont coralliformes.

Le traitement chirurgical à ciel ouvert a le mérite d'être efficace et à long terme représenté la seule vraie alternative, particulièrement chez les jeunes enfants. Cependant, le caractère récidivant de la maladie lithiasique pose le problème des interventions itératives qui

obligatoirement retentiront sur la fonction rénale du patient [9,10].

Le traitement des calculs par LEC est souvent inefficace (30 à 50% d'efficacité) [9,11,12]. Une des causes évoquée est la présence de ponts disulfure dans la structure moléculaire de la cystine qui amortiraient les ondes de choc extracorporelles.

Les récents progrès technologiques ont permis d'améliorer les techniques d'endo-urologie : néphrolithotomie percutanée et urétérorénoscopie. Ces améliorations n'ont pas été réalisées de façon spécifique pour le traitement de la lithiase cystinique, mais la pathologie a bénéficié de ces avancées technologiques. Les résultats de la NLPC ne sont pas spécifiques de la lithiase cystinique. Si les calculs sont régulièrement résistants aux lasers à colorants et au laser Nd : YAG (FREDDY laser) [13], il n'en est pas de même avec le laser holmium qui est actuellement le mode de fragmentation de référence pour la lithiase cystinique [14–16]. La combinaison de l'urétérorénoscopie souple et du laser Holmium représente aujourd'hui une des meilleures armes thérapeutiques pour le traitement des calculs de cystine à condition que les calculs ne soient pas trop volumineux. Dans l'avenir, on peut imaginer que l'URS souple laser sera proposée dès qu'une récurrence lithiasique sera diagnostiquée afin de traiter les calculs lorsque leur taille reste modérée (inférieur à 10 mm de diamètre) [14–16].

Prise en charge médicale

Le traitement préventif des récurrences fait appel à la dilution des urines (diurèse supérieure à 1,5 ml/m² par jour) et à leur alcalinisation permanente (pH > 7,5) par citrate ou — plus facilement accepté par les enfants — bicarbonate, de potassium de préférence, pour éviter un excès d'apport sodé.

Le but est d'obtenir une concentration de cystine dans l'urine inférieure à 250 mg/l, seuil de cristallisation à pH 7. Il est souhaitable également de limiter l'apport alimentaire de méthionine (précurseur de la cystine) sous forme de protéines animales, surtout au repas du soir.

Le traitement médical doit donc associer : alcalinisation des urines avec pH supérieur à 7,5, hyperdiurèse (> 3 l/j), régime alimentaire limité en méthionine et apport limité en sodium. L'efficacité de ces mesures nécessite une surveillance régulière des patients, en particulier par étude de leur cristallurie sur les premières urines du réveil qui sont souvent les plus concentrées et les plus acides [11,17–19].

Alcalinisation des urines et cure de diurèse

La solubilité de la cystine est de 1000 à 1200 $\mu\text{mol/l}$ (250 à 300 mg/l) pour un pH entre 5 et 7, et augmente significativement avec le pH. Le débit de la cystinurie chez les homozygotes étant en moyenne de $3,2 \pm 1,2 \text{ mmol/j}$ ($800 \pm 300 \text{ mg/j}$), un volume d'urine d'au moins 3 l/j est nécessaire pour dissoudre la totalité de la cystine [20].

C'est pourquoi le traitement de base consiste en une cure de diurèse alcaline, l'objectif étant d'obtenir en moyenne 3 l de diurèse par jour et un pH maintenu pendant tout le nyctémère autour de 7,5. En effet, si ces conditions ne sont pas remplies, le risque de récurrence lithiasique est

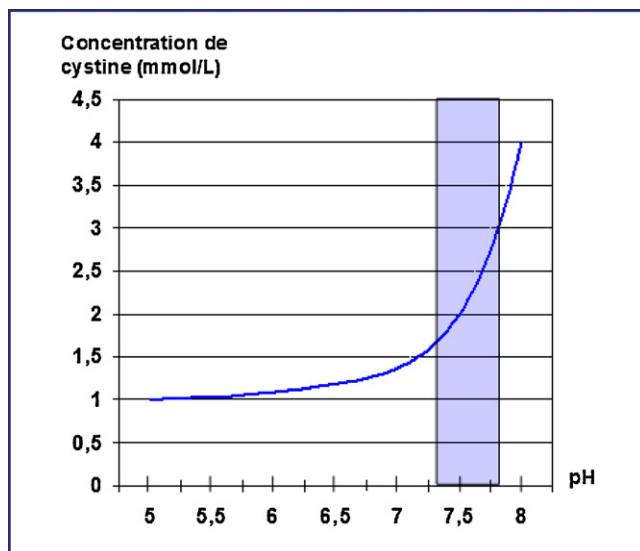


Figure 3. Courbe de solubilité de la cystine (mmol/L).

élevé [17,21]. Comme le montre la courbe de solubilité de la cystine en fonction du pH (Fig. 3), l'alcalinisation des urines doit être suffisante, c'est-à-dire que le pH doit être maintenu au-dessus de 7. En revanche, il n'est pas souhaitable d'alcaliniser excessivement les urines (au-delà de pH 8), car on crée alors un risque de précipitation des phosphates de calcium et d'infection urinaire [11,18,19,22]. L'alcalinisation peut être obtenue par la prescription quotidienne de 8 à 16 g de bicarbonate de sodium dilués dans 2 à 3 l d'eau et répartis sur tout le nyctémère (4 à 8 g/j chez l'enfant). Chez l'adulte, on recommande également la prise d'alcalin au coucher (4 à 6 g). Les eaux de Vichy apportent également des alcalins (environ 3,5 g/l de bicarbonates), mais la quantité de sel et de fluor limite leur utilisation à 1,5 l/j au maximum.

La relation entre apport sodé et cystinurie doit faire préférer une alcalinisation avec un sel alcalin ne contenant pas de sodium. En effet, l'apport sodé délivré par le NaHCO_3 majore le débit urinaire de cystine d'environ 20% en raison d'une compétition pour la réabsorption tubulaire.

Ainsi, le citrate de potassium (sachets de 6 à 8 g en préparation officinale), mélangé à 2 l d'eau de Volvic et répartis sur tout le nyctémère, permet d'alcaliniser efficacement les urines sans apporter de sel supplémentaire. Aux États-Unis et dans certains pays étrangers (Espagne, Italie, Allemagne...), le citrate de potassium existe sous la forme de gélules à libération prolongée qui facilite la prise orale chez les enfants et les adolescents (Urocit-K®, Acalka®).

L'efficacité de la cure de diurèse alcaline doit être vérifiée par la réalisation régulière de pH urinaires et de mesures de la diurèse journalière (carnet de suivi tenu par le patient). La mesure par un laboratoire compétent de la cristallurie et de la densité urinaire sont également deux bons témoins de l'efficacité des mesures hygiénodietétique et de la compliance du patient.

Régime pauvre en méthionine

Un régime pauvre en méthionine, précurseur de la cystéine, abaisse l'excrétion urinaire de cystine. La méthionine est

un acide aminé essentiel, sa suppression est donc impossible mais son apport peut être limité à la couverture du besoin physiologique, soit 1200 à 1400 mg/j. Pour cela, il faut supprimer les aliments très riches en méthionine et limiter à 120/150 g/j, la consommation de viandes, poissons, œufs et fromages qui comportent environ 500 à 600 mg de méthionine pour 100 g.

Le régime hypoprotidique est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent [11,18,19,22].

Les aliments les plus riches en méthionine sont :

- morue, écrevisses, caviar, poissons ;
- viande de cheval, foie, œuf ;
- parmesan, gruyère.

Restriction sodée

L'idée qu'un régime hyposodé puisse influencer le débit urinaire de cystine est venue de l'existence d'une réabsorption couplée des acides aminés et du sodium au niveau du tube contourné proximal (co-transporteurs Na^+/AA^-).

Chez certains patients, le débit de la cystinurie peut diminuer de 50% en diminuant l'apport sodé alimentaire à 50 mmol/j. Une réduction de 150 mmol de l'apport en sel entraîne une diminution de l'excrétion urinaire de cystine de 650 $\mu\text{mol}/\text{j}$ (160 mg/j).

Les études ont cependant porté sur un faible nombre de patients, la relation entre l'excrétion urinaire de cystine et natriurèse doit donc être confirmée [11,18,19,22].

Les sulfhydryles

La complexation de la cystine en disulfure mixte soluble par les sulfhydryles (d-pénicillamine, tiopronine) est ajoutée au traitement initial dans les cas sévères. En effet, si les mesures précédemment décrites s'avèrent insuffisantes ou mal respectées, il sera nécessaire d'ajouter des sulfhydryles, qui chélatent la cystine dans l'urine et limitent ainsi sa cristallisation ; à dose suffisante, ils sont également capables de dissoudre de petits calculs et sont particulièrement utiles en cas de lithiase résiduelle après traitement urologique. La d-pénicillamine (Trolovol®) (20 à 50 mg/kg) semble plus efficace, mais moins bien tolérée que l'alpha-mercapto-propionylglycine ou tiopronine (Acadione®) (15–30 mg/kg). Leurs effets secondaires limitent malheureusement leur prescription (effets secondaires hématologiques et digestifs). En association avec les règles hygiénodietétiques, le but de ces traitements est de ramener la concentration de cystine urinaire à moins de 200 mg/l (0,8 mmol/l). La tolérance imparfaite de ces produits, associée au caractère contraignant des mesures préventives, rend l'obtention d'une compliance thérapeutique correcte particulièrement difficile chez l'enfant et surtout l'adolescent cystinurique [23].

Le captopril, seul inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) à posséder un groupement thiol, a été proposé pour le traitement de patients cystinuriques. Les résultats ont été contradictoires et, aujourd'hui, son utilisation est limitée, en effet sa posologie maximale étant de 150 mg/j, son pouvoir de complexation de la cystine semble être très limité [24].

Il faut cependant bien retenir que l'introduction de ces traitements ne se fera qu'une fois les règles hygiénodieté-

tiques obtenues, en particulier la cure de diurèse de 3 l/j qui représente un des meilleurs marqueurs de la compliance des patients au traitement médical.

Dans les formes qui ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse, le traitement palliatif de la cystinurie est inutile. En cas de transplantation, aucune récurrence n'est à craindre sur le greffon. Enfin, en cas de grossesse chez une patiente cystinurique, l'arrêt des sulfhydryles est nécessaire s'ils étaient utilisés [11,18,19,22].

Conclusions

La lithiase cystinique présente deux particularités singulières. La première est sa rareté associée à un caractère de gravité en raison de son taux de récurrence élevé pouvant retentir sur la fonction rénale des patients. La seconde concerne les difficultés de traitement en raison de sa résistance naturelle aux ondes de choc extracorporelles. Le diagnostic précoce est impératif pour une prise en charge optimale en sachant bien que cette prise en charge repose avant tout sur des règles hygiéno-diététiques strictes et sur la compliance des patients pour leur mise en œuvre au quotidien. Elles reposent sur la cure de diurèse alcaline, le régime pauvre en méthionine et en sel. Les compléments médicamenteux (sulfhydryles) ne devront être introduits qu'en deuxième intention une fois les règles hygiéno-diététiques obtenues. Cette prise en charge doit absolument être personnalisée pour chaque patient et associée à un suivi strict. Enfin, concernant le traitement urologique, l'urétéroscopie souple laser trouvera probablement dans l'avenir une place de choix en raison de son caractère non invasif sur le parenchyme rénal.

Références

- [1] Goodyer P, Saadi I, Ong P, et al. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998;54:56–61.
- [2] Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, et al. Cystinuria caused by mutations in *rBAT*, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994;6(4):420–5.
- [3] Gasparini P, Calonge MJ, Bisceglia L, et al. Molecular genetics of cystinuria: identification of four new mutations and seven polymorphisms, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995;57(4):781–8.
- [4] Bisceglia L, Calonge MJ, Totaro A, et al. Localization, by linkage analysis, of the cystinuria type III gene to chromosome 19q13.1. *Am J Hum Genet* 1997;60(3):611–6.
- [5] Gitomer WL. Mutations in the genomic deoxyribonucleic acid for *SLC3A1* in patients with cystinuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3688–94.
- [6] Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C. Comparison between *SLC3A1* and *SLC7A9* cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2547–53.
- [7] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale : diagnostic et traitement. Flammarion Médecine-sciences; 1999.
- [8] Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CYC. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol* 1989;141:819–21.
- [9] Chow GK, Stroom SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *J Urol* 1998;160:341–5.
- [10] Evans WP, Resnick MI, Boyce WH. Homozygous cystinuria. Evaluation of 35 patients. *J Urol* 1982;127:707–9.
- [11] Biyani CS, Cartledge JJ. Cystinuria, diagnostic and management. *EAU-EBU Update Series* 2006;4:175–83.
- [12] Katz G, Kovalski N, Landau EH. Extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of ureterolithiasis in patients with cystinuria. *Br J Urol* 1993;72:13–6.
- [13] Dubosq F, Pasqui F, Girard F, et al. Endoscopic lithotripsy and the FREDDY laser: initial experience. *J Endourol* 2006;20:296–9.
- [14] Denstedt JD. Preliminary experience with Holmium: YAG laser lithotripsy. *J Endourol* 1995;9:255–8.
- [15] Kachel TA, Vijan SR, Dretler SP. Endourological experience with cystine calculi and a treatment algorithm. *J Urol* 1991;142:25–8.
- [16] Rudnick DM, Bennett PM, Dretler SP. Retrograde renoscopy fragmentation of moderate size (1.5–3 cm) renal cystine stones. *J Endourol* 1999;13:483–5.
- [17] Lindell A, Denneberg T, Jeppsson JO, et al. Measurement of diurnal variations in urinary cystine saturation. *Urol Res* 1995;23:215–20.
- [18] Sakhaee K. Cystinuria: pathogenesis and treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:414–23.
- [19] Chow GK, Stroom SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;156:1576–8.
- [20] Pak CYC, Fuller CJ. Assessment of cystine solubility in urine and of heterogeneous nucleation. *J Urol* 1983;129:1066–70.
- [21] Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, et al. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31:207–11.
- [22] Barbey F. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;163:1419–23.
- [23] Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. *J Urol* 2001;165:2328–30.
- [24] Cohen TD, Stroom SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995;154:164–6.