



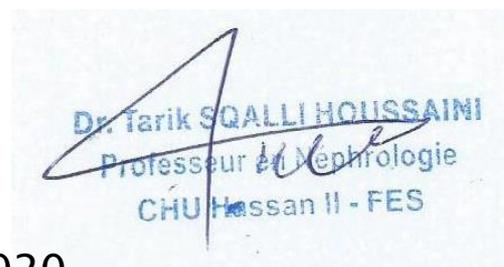
**ETUDE DES CYSTINURIES DANS LA REGION DE FES :
A PROPOS DE 10 CAS**

**Mémoire présenté par
Docteur AMMOR Salma
Née le 15/08/1988 à Fès**

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur SQALLI HOUSSAINI TARIK



Session Avril 2020

PLAN

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

Liste des abréviations	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des schémas.....	10
INTRODUCTION	11
ÉPIDEMIOLOGIE.....	14
PHYSIOPATHOLOGIE.....	16
GENETIQUE.....	21
DIAGNOSTIC	28
1. Professionnels impliqués.....	29
2. Circonstances de découverte	29
Tableau 2 résumant les modes de révélation de la lithiase urinaire [27].	30
3. Diagnostic radiologique	30
a. AUSP.....	30
b. Échographie.....	31
c. Uroscanner	32
4. Confirmation du diagnostic	33
4.1. Étude de la cristallurie	34
4.2. Analyse d'un calcul.....	36
4.3. Dosage biochimique	38
4.4. Place de l'analyse génétique	39
PRISE EN CHARGE.....	43
A. Objectifs	44
B. Traitement urologique.....	44
▪ Le traitement par lithotritie extracorporelle (LEC) :	44

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

▪ Urétéroscopie souple par voie rétrograde (URSS):	45
▪ La néphrolithotomie percutanée (NLPC) :	45
▪ Drainage des urines	46
C. Mesures hygiéno-diététiques	47
▪ La restriction en méthionine	47
▪ Réduction du poids	48
▪ Éviction des boissons acidifiantes	48
▪ La restriction en sodium	48
▪ L'hyperhydratation	48
▪ L'alcalinisation	49
1. L'hyper diurèse alcaline :	50
2. L'alimentation :	50
3. Citrate de potassium ou bicarbonate de potassium	51
D. Traitement médical	52
a. Les dérivés sulfhydriques	53
b. Bucillamine	55
c. D'autres nouveaux agents de liaison à la cystine	55
d. Captopril :	56
E. Surveillance :	56
F. Prévention de la MRC :	61
G. Évolution :	62
H. Transplantation rénale :	62
I. Grossesse :	62
MATÉRIELS ET MÉTHODES	64
RÉSULTATS	67

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

OBSERVATION N° 1	68
OBSERVATION N° 2	74
OBSERVATION N°3	78
OBSERVATION N°4	83
OBSERVATION N°5	87
OBSERVATION N°6	90
OBSERVATION N°7	92
OBSERVATION N°8	94
OBSERVATION N°9	97
OBSERVATION N°10	98
PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES CYSTINURIES	99
CONCLUSION.....	127
RÉSUMÉ	129
RÉFÉRENCES.....	133

Liste des abréviations

A182T	: Alanine to Threonine at position 182
ASP	: Abdomen Sans Préparation
AUSP	: Arbre Urinaire Sans Préparation
COLA	: Cystine, Ornithine, Lysine, Arginine
CRAT	: Centre de référence sur les agents tératogènes
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
EAU	: European Association of urology
FR	: French
HGMD-pro	: Human Gene Mutation Database
HTA	: Hypertension artérielle
LEC	: Lithotripsie extracorporelle
Mini NLPC	: Mini néphrolithotomie percutanée
MRC	: Maladie rénale chronique
NLPC	: Néphrolithotomie percutanée
pH urinaire	: Potentiel de l'hydrogène urinaire
PM	: Poids moléculaire
PPM1B	: Metal-dependent protein phosphatase
PRAL	: Potential Renal Acid Load
PREPL	: Prolyl endopeptidase like
RD	: Rein droit
RG	: Rein gauche
rBAT	: Amino Acid Transport Protein
SLC3A1	: Solute carrier Family 3 Member 1
SLC7A9	: Solute carrier Family 7 Member 9

TDM	: Tomodensitométrie
UH	: Unités Hounsfield
URSS	: Urétéroscopie souple
V Cys	: Volume cristallin de la cystine

Liste des figures

Figure 1 : Défaut de la réabsorption de cystine au niveau de la bordure en brosse

Figure 2 : Courbe de solubilité de cystine (mmol/l) en fonction du pH urinaire

Figure 3 : Cristaux de cystine dans les urines (lumière polarisée) réalisée au sein de notre unité de lithiase du service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès

Figure 4 : Spectre infra rouge du calcul de cystine réalisé à l'unité de lithiase de la faculté de médecine de Fès chez deux patients cystinuriques

Figure 5 : Calcul de cystine V_a d'un patient à l'unité de lithiase du service de néphrologie du CHU de Fès

Figure 6 : Calcul de cystine V_a d'un patient à l'unité de lithiase du service de néphrologie du CHU de Fès

Figure 7 : Exemple de citrate de potassium

Figure 8 : AUSP montrant des calculs rénaux coralliformes droits et gauches

Figure 9 : Échographie de l'arbre urinaire montrant une dilatation urétéro-pyélocalicielle en amont de calcul

Figure 10 : Uréthro cystographie normale

Figure 11 : Répartition asymétrique de la fonction rénale relative (rein gauche assure 14%)

Figure 12 : AUSP montrant une opacité de tonalité calcique se projetant sur l'ombre rénale gauche

Figure 13 : AUSP montrant une opacité de tonalité calcique se projetant sur l'air urétéral gauche avec montée de sonde JJ

Figure 14 : AUSP montrant une opacité de tonalité calcique au niveau de l'air pelvien gauche

Figure 15 : Échographie de l'arbre urinaire montrant une urétérohydronéphrose gauche avec bifidité urétéro-pyélique

Figure 16 : Urographie intra veineuse qui montre absence de sécrétion et d'excrétion du rein gauche

Figure 17 : Scintigraphie rénale montrant une répartition asymétrique de la fonction rénale relative avec rein gauche assurant 2%

Figure 18 : Citrate de potassium disponible au Maroc et sa composition

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification génétique de la cystinurie

Tableau 2 : Modes de révélation de lithiase urinaire

Tableau 3 : Radio-opacité selon la composition chimique des calculs urinaires

Tableau 4 : Normes de la concentration de la cystine urinaire chez l'enfant en fonction de l'âge

Tableau 5 : Teneur en méthionine de certains aliments

Tableau 6 : Quantité d'eau à apporter en fonction du pH urinaire :

Tableau 7 : Composition des principales eaux minérales produites au Maroc

Tableau 8 : Composition des principales eaux de source naturelles produites

Tableau 9 : Composition des principales eaux de table produites au Maroc

Tableau 10 : Liste des aliments selon l'indice PRAL

Tableau 11 : Exemples de menus alcalinisants contrôlés en protéines et en méthionine suivant le poids chez la femme

Tableau 12 : Exemples de menus alcalinisants contrôlés en protéines et en méthionine suivant le poids chez l'homme

Tableau 13 : Rythme d'auto surveillance chez les patients cystinuriques

Tableau 14 : Éléments et le rythme de suivi en consultation

Liste des schémas

Schéma 1 : Recommandations 2018 de l'EAU pour la prise en charge de la lithiase urinaire

Schéma 2 : Principaux mesures hygiéno-diététiques dans la cystinurie

Schéma 3 : Objectifs et règles du régime pauvre en méthionine

Schéma 4 : Apport de l'hydratation dans la cystinurie

Schéma 5 : Différents moyens d'alcalinisation des urines

Schéma 6 : Traitements médicamenteux de la cystinurie

Schéma 7 : Objectifs du calcul du volume cristallin

Schéma 8 : Évolution de la cystinurie

Schéma 9 : Prévention de la MRC

Schéma 10 : Prise en charge des situations particulières

Schéma 11 : Algorithme de prise en charge des cystinurie

INTRODUCTION

La cystinurie est une maladie autosomique récessive secondaire à des mutations dans les gènes SLC3A1 et/ou SLC7A9, qui codent respectivement les protéines rBAT et b0, + AT du système de transport d'acides aminés dibasiques [1-3].

Elle est caractérisée par un trouble de la réabsorption des acides aminés dibasiques cystine (PM : 240Da), ornithine, lysine et de l'arginine dans le tubule rénal proximal et dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal (jéjunum). Cela conduit à une excrétion urinaire accrue de cystine. Les calculs cystinuriques sont caractérisés par leur insolubilité, leur dureté, et un taux élevé de récurrence et une dégradation de la fonction rénale dans 80% des cas [4].

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 protéique en particulier en méthionine, précurseur de la cystine ; le pH des urines : à pH alcalin et particulièrement, au dessus de 7,6, la solubilité de la cystine augmente; qui dépasse les possibilités de solubilisation au pH urinaire habituel.
- La concentration en sodium 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)

Le diagnostic doit donc être évoqué précocement, l'orientation clinique, radiologique et la confirmation biologique par le couple :

cristallurie, spectrophotométrie.

Elles sont pour la plupart sévères exposant au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale, récidivantes et fréquemment associées à une néphrocalcinose, imposant une thérapeutique et un suivi strict en l'absence d'un traitement étiologique approprié et précocement institué.

Au Maroc, pays endémique de la lithiase urinaire [5,6], la majorité des calculs urinaires transitent par les néphro-pédiatre chez les enfants avant d'être pris en charge par les chirurgiens pédiatriques contrairement à l'adulte où la prise en charge débute chez les chirurgiens urologues avant d'atterrir chez le néphrologue.

À la lumière d'une série des 10 cas colligés à l'unité de lithiase et les données de la littérature on essaiera de faire la mise au point sur les aspects:

- Épidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques et surtout
- Thérapeutiques.

ÉPIDEMIOLOGIE

La lithiase cystinique est plus fréquente chez l'enfant et représente 10% de l'ensemble des lithiases, contrairement à l'adulte chez qui cette dernière est rare et ne représente que 1% de l'ensemble des lithiases [7].

L'incidence mondiale de la cystinurie est estimée à 1 pour 7 000 naissances [8] car elle varie de 1 pour 2 500 dans la population juive libanaise et à 1 pour 100 000 en Suède [9] et 1 pour 15 000 aux États-Unis.

En France, l'incidence des homozygotes est estimée à 1 pour 20 000 naissances [10].

Le taux élevé de récurrences lithiasiques qui dépasse 90% en absence de prise en charge médicale et peut atteindre 60% chez les patients traités, avec le risque d'une insuffisance rénale progressive, justifie une surveillance régulière des patients atteints.

PHYSIOPATHOLOGIE

La première source de cystine n'est pas la cystéine alimentaire, mais plutôt, le métabolisme endogène de la méthionine. La cystine est un acide aminé composé de deux molécules de cystéine jointes par un pont disulfure.

Dans les conditions physiologiques, la cystine est absorbée au niveau intestinal et circule librement dans le plasma. Elle est entièrement filtrée par le glomérule puis réabsorbée à 97–99 % par le tube proximal par un transporteur Na^+ -indépendant, b_0^+ , se trouvant au niveau du pôle apical; les urines normales sont donc presque dépourvues de cystine. Ce transporteur est présent également au niveau intestinal et donc le peu de cystine présent dans l'urine chez le sujet sain provient de la sécrétion de cystine par les cellules tubulaires proximales à partir du sang péri-tubulaire et de la diffusion passive de cystine à partir du sang péri-tubulaire. Chez les sujets normaux, le débit de cystine est inférieur à 75 mg/j, l'excrétion urinaire de cystine est de l'ordre de 50–100 mmol/j. L'excrétion fractionnelle de cystine est donc de l'ordre de 1 % (réabsorption tubulaire 99 %). Lors d'une diurèse faible de 500 ml ou de 1 L/j, la présence de cristaux de cystine est donc impossible puisque la concentration urinaire est environ 10 fois inférieure au seuil de sursaturation même à pH acide, ce qui exclut tout risque de cristallisation [11].

Chez le malade cystinurique, la principale dysfonction est celle de réabsorption de la cystine au niveau de la bordure en brosse, cette dysfonction touche également les autres acides aminés dibasiques [12]. Un dysfonctionnement de l'une des deux sous-unités du transporteur b_0^+ , + est responsable de la cystinurie :

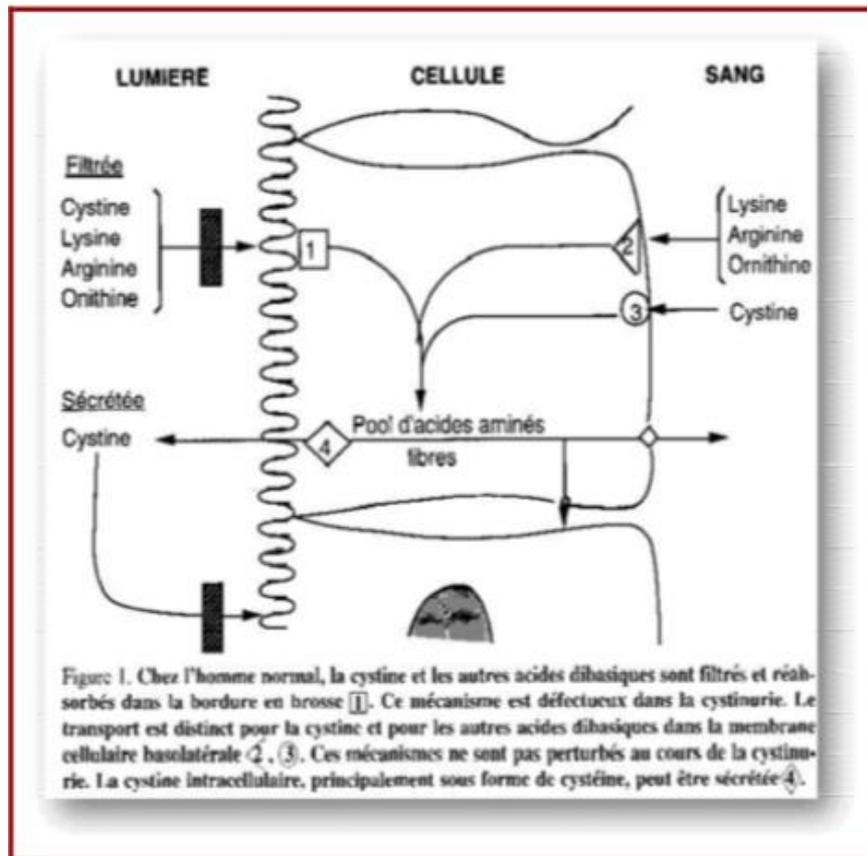


Figure 1 : Défaut de réabsorption de cystine au niveau de la bordure en brosse [12]

- Dans la cellule proximale, la cystine est rapidement métabolisée en deux molécules de cystéine qui seront transférées vers le sang en échange avec des acides aminés neutres grâce à un transporteur baso-latéral 4F2/LAT2
- Les autres acides aminés dibasiques sont véhiculés vers le sang à travers un transporteur baso-latéral, γ +L (4F2/ γ + LAT1) en échange avec le Na^+ et les acides aminés neutres. Un déficit inné du système γ +L est responsable de l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie [13-18]. Des apports sodés élevés vont augmenter la charge intracellulaire en sodium, ce qui aura pour

conséquence un freinage de la réabsorption apicale de la cystine et des acides aminés dibasiques. Ceci peut expliquer, chez les patients cystinuriques, la majoration de la fuite urinaire de cystine en cas d'apports sodés élevés. Bien que l'excrétion urinaire de ces acides aminés dibasiques soit augmentée au cours de la cystinurie, seule la cystine, qui possède un pont disulfure, est peu soluble au pH urinaire physiologique. Sa solubilité urinaire ne dépasse pas 250 mg/L (1,05 mmol/L) à $\text{pH} < 6$ et atteint 500 mg/L (2,1 mmol/L) à $\text{pH} > 7,5$.

En revanche, chez les sujets cystinuriques homozygotes, l'excrétion quotidienne de cystine est généralement comprise entre 600 et 1200 mg/j (2,5 à 5 mmol/j), c'est-à-dire très au-dessus des capacités solvantes de l'urine. Une concentration urinaire de la cystine dépassant sa solubilité va entraîner sa cristallisation au niveau tubulaire. L'obstruction intranéphronique qui en découle engendre une atrophie rénale progressive. Par faible solubilité de la cystine avec absence d'inhibiteur connu de sa cristallisation. La quantité de cystine excrétée par les homozygotes (génotypes I/I, II/II et III/III) est constamment supérieure à 1600 $\mu\text{mol}/\text{j}$ (400 mg/j) donc suffisante pour entraîner la formation des calculs de cystine. Les hétérozygotes du type II (II/N) peuvent excréter une quantité de cystine avoisinant 1500 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (375mg/l). Les hétérozygotes de type III (III/N) ont une excrétion urinaire de cystine plus basse et ne deviennent pas lithiasiques.

La courbe de solubilité de la cystine a été dessinée (figure2). Ainsi dans la zone de pH comprise entre 5 et 7, la solubilité de la cystine est inférieure à

1200 $\mu\text{mol/l}$ (300mg/l), elle augmente rapidement lorsque le pH atteint 7,6, et donc elle favorise la dissociation de la cystine en ion cystinate monovalent HCys^- , plus soluble, selon l'équilibre : $\text{H}_2\text{Cys} + \text{H}^+ + \text{HCys}^-$ (le pK de la réaction est 8,2). À un pH encore plus alcalin à 7,5–8, le seuil de sursaturation étant aux alentours de 2 mmol/L, 2 litres minimum de diurèse en théorie seraient suffisants pour être « cristal free » [11], le cystinate se dissocie lui-même selon la réaction :



Ainsi, à pH 5–6, la quantité de cystine excrétée étant généralement de l'ordre de 3 à 4 mmol/j, il faudrait en effet au minimum 3 à 4 L de diurèse pour obtenir une concentration urinaire en cystine inférieure au seuil de sursaturation de 1 mmol/L.

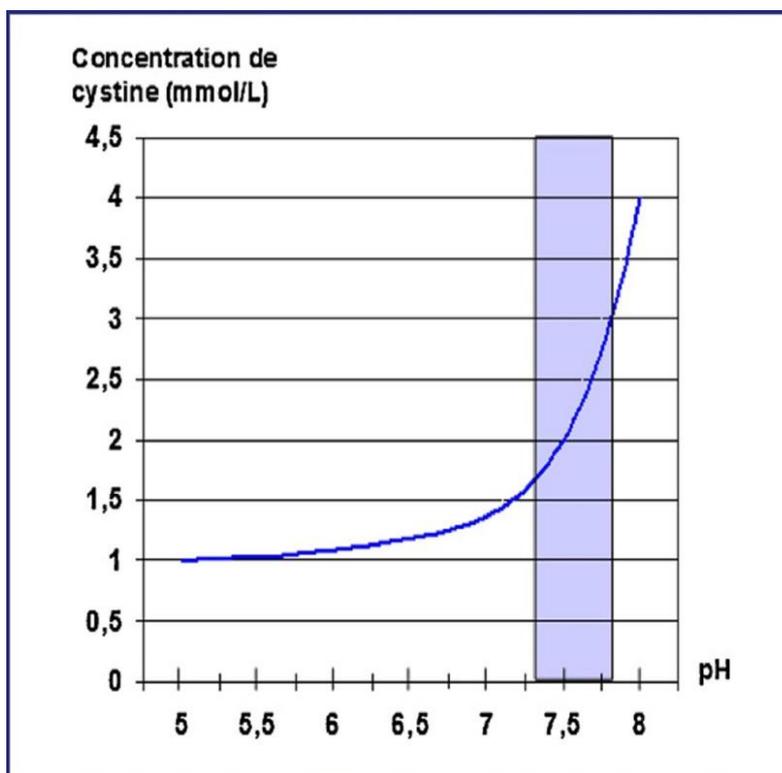


Figure 2 : Courbe de solubilité de la cystine (mmol/l) selon le pH urinaire.

[19]

GENETIQUE

La cystinurie est transmise selon le mode autosomique récessif, ce qui explique que la consanguinité est un facteur favorisant. Plusieurs formes de cystinurie ont été décrites et ont fait l'objet de plusieurs classifications :

A. Classification biochimique :

Types I, II et III [10], fondée sur les anomalies du transport intestinal des acides aminés dibasiques chez les homozygotes, et sur la présence ou non d'une amino-acidurie chez les ascendants hétérozygotes obligatoires. A l'état homozygote, les trois types se traduisent par une cystinurie avec une excrétion dépassant 2,5 mmol/j et une amino-acidurie dibasique et se compliquent de lithiases urinaires. L'état hétérozygote n'est associé à aucun trouble dans le type I et à une élévation de l'excrétion urinaire de cystine dans les types II et III sans formation de calcul urinaire mais une prédisposition à la lithiase pour le type II.

- La cystinurie de type I est une affection complètement récessive, le gène en cause est appelé SLC3A1, Il est porté sur le bras court du Chromosome 2 (2p21). Les sujets homozygotes (I/I) ont en général 2 mutations sur le gène. De nombreuses anomalies ont été retrouvées sur le gène : délétion, nonsense ... La protéine codée par SLC3A1 est un transporteur rénal et intestinal de la cystine et des acides aminés dibasiques ; environ la moitié des sujets homozygotes (génotype I/I) font des calculs urinaires dans les dix premières années de leur vie. Le transporteur rénal a été localisé au niveau du segment 3 vertical du tube contourné proximal. Les parents hétérozygotes I/N (N pour normal) ont une excrétion urinaire de cystine normale, ne présentent aucun trouble et ne

développent jamais de calculs. Sur le plan digestif, aucune absorption jéjunale des acides aminés dibasiques n'est mise en évidence après une charge orale de cystine.

- Les hétérozygotes du type II/N ont une excrétion urinaire de cystine élevée, ce qui les prédispose à la lithiase cystinique; Ce type de cystinurie, qui serait rare, est une affection incomplètement récessive, le gène en cause est différent de celui de la cystinurie de type I. Il est porté par le bras long du chromosome 19 (19q13.1). Ce gène n'a pas été encore cloné mais il coderait pour un transporteur de la cystine à un niveau du néphron différent de celui de SLC3A1. Souvent le génotype de ces patients est difficile à déterminer : hétérozygotes II/N ou homozygotes II/II. Sur le plan digestif, une charge orale de cystine est peu absorbée sans élévation de la cystinurie.
- Les hétérozygotes de type III ont une excrétion intermédiaire de cystine et ne développent généralement pas de calculs. Il s'agit d'une affection incomplètement récessive. Les parents hétérozygotes (III/N) ont une excrétion urinaire de cystine anormale mais peu élevée. Le gène en cause est le même que dans la cystinurie de type II. Le génotype de ces patients, comme dans la cystinurie de type II, est difficile à déterminer avec des formes frontières entre homozygotes (III/III) et hétérozygotes (III/N).L'absorption digestive de cystine et lysine est réduite de manière variable mais une élévation presque normale de la cystine plasmatique suite à une charge orale de cystine.

Autres types de cystinuries : Aux cystinuries de types I, II et III, il faut ajouter des formes mixtes par double hétérozygotie ou par mosaïque génétique puisque les gènes mutants sont alléliques. Ainsi ont été décrits des malades avec cystinurie I/III dont un parent présente une excrétion urinaire de cystine normale, l'autre ayant une élévation modérée de l'excrétion. Ces malades de génotype I/III ont généralement une excrétion urinaire de cystine plus basse que ceux ayant le génotype I/I et font rarement des calculs avant l'âge de dix ans. D'autres formes mixtes existent : Cystinurie de génotypes I/II, II/III, III/N dont l'expression clinique n'est pas bien connue.

Trois types de transporteurs rénaux de la Cystine et des autres Acides Aminés Dibasiques : Ils sont de trois types :

1. Un transporteur de haute affinité (constante d'affinité pour la cystine très basse) avec une faible capacité de transport et qui est situé dans le segment S3 du tube contourné proximal. Il est inhibé par tous les autres acides aminés dibasiques et serait indépendant du sodium. Une partie de ce transporteur est codé par le gène SLC3A1.
2. Un transporteur de faible affinité avec une importante capacité de transport (treize fois plus que le transporteur de haute affinité) et qui est situé dans les segments S1 et S2 du tube contourné proximal. Il est inhibé seulement par l'arginine et est dépendant du sodium. Il serait fonctionnellement anormal dans les cystinuries de type II et III.

En physiologie, la part respective des 2 transporteurs dans la réabsorption de la cystine est sensiblement égale.

1. Un transporteur spécifique de la cystine serait responsable des cystinuries isolées.
 - En 1994, le premier gène, SLC3A1, localisé sur le chromosome 2p16.3 et codant une protéine de 685 acides aminés (rBAT) a été identifié. Les mutations de la protéine rBAT, qui est localisée au niveau membranaire dans la bordure en brosse du tube proximal rénal et l'intestin, ont été identifiées à l'origine de la cystinurie de type I [20–23] : Plus de 100 mutations ont été décrites à ce jour [23,25].
 - En 1999, un second gène, SLC7A9, codant une protéine de 487 acides aminés (b_{0,+}AT) a été identifié sur le chromosome 19 comme responsable des cystinuries de types II et III, ce qui a conduit à regrouper ces 2 sous-types sous l'appellation de type non-I [3]: environ 70 mutations touchant ce gène ont été décrites [24–25]. La protéine rBAT, sous-unité lourde, s'associe à la protéine b_{0,+}AT, sous unité légère, pour former le transporteur b_{0,+} des acides aminés dibasiques.

B. Classification moléculaire :

- En 2002, Dello Strologo et al. Ont proposé une nouvelle classification moléculaire basée sur l'identification des mutations sur les gènes SLC3A1 (Solute Carrier Family 3 Member 1) et SLC7A9 (Solute Carrier Family 7 Member 9) [25] (Tableau1):
- type A ou génotype AA: la cystinurie est causée par des mutations

qui touchent les deux allèles SLC3A1 (chromosome 2). Au sein de ce type, les hétérozygotes ont excrétion urinaire normale des acides aminés ;

- type B : la cystinurie est causée par des mutations qui touchent les 2 allèles SLC7A9 (chromosome 19). Au sein de ce type, les hétérozygotes peuvent avoir une excrétion urinaire des acides aminés dibasiques normale ou augmentée ;
- type AB : la cystinurie est causée par une mutation d'un variant d'A sur un allèle du gène SLC3A1 et d'un variant de B sur un allèle du gène SLC7A9.

Très rare (2pts/1 famille sur 150 familles)

Pas de corrélation phénotypique et génotypique

- Activité lithiasique identique.
- Profil d'excrétion cystinurique et des autres acides aminés similaire.
- L'identification d'une troisième variation permettait finalement de les classer en génotype AAB ou BBA. En outre, des individus apparentés à des patients atteints de cystinurie, totalement asymptomatiques, présentent un génotype AB.

Tableau 1 : Classification génétique des cystinuries

	Type A	Type B	Type C
Mode de transmission	Autosomique récessive (60% des cas)	Autosomique dominante avec pénétrance incomplète	Rare (2% des cas)
Gènes impliqués	Mutation du gène SLC 3A1 qui code pour la sous unité rBAT	Mutation SLC 7A9 qui code la sous unité b0+ AT	Mutation d'un allèle du gène SLCA9 et d'un allèle du gène SLC3A1 Soit : ABB ou AAB
Excrétion urinaire de cystine	N ou ↑	N ou ↑	Intermédiaire
Expression clinique	Calculs (Homozygote)	Lithiase cystinique (Hétérozygote)	Pas de calculs

DIAGNOSTIC

Le diagnostic génétique en dehors des formes homozygotes n'apporte donc pas une confirmation décisive dans tous les cas et l'analyse morpho-constitutionnelle du calcul et/ou la cristallurie restent les méthodes diagnostiques de choix.

1. Professionnels impliqués

Le diagnostic est recherché par le néphro-pédiatre, le néphrologue, le chirurgien pédiatre, l'urologue ou le radiologue si diagnostic prénatal.

Puis, une prise en charge multidisciplinaire devrait être établie par le néphrologue pédiatre ou adulte en impliquant les professionnels de santé ou sociaux à savoir le diététicien, psychologue et les médecins et infirmiers de travail [26].

2. Circonstances de découverte

L'âge médian de découverte se situe autour de 15-20 ans ; 60% des diagnostics sont posés avant 40 ans et quelques cas de découverte tardive jusqu'à 60 ans [26].

À l'occasion d'une colique néphrétique, la découverte fortuite d'un calcul urinaire (échographie, scanner ou plus rarement ASP), ou devant une hématurie, une infection urinaire ou lors d'un dépistage familial. Dans de rares cas, le diagnostic peut être évoqué en anténatal par la mise en évidence échographique d'un cœlon hyperéchogène du fœtus avant la 36^{ème} semaine de grossesse sans examen anténatal complémentaire [26]. Toutefois, ce diagnostic chez le nouveau-né nécessite une confirmation par le néphro-pédiatre. Le tableau 2 résume les différents modes de révélation de la lithiase urinaire [27].

Tableau 2 résumant les modes de révélation de la lithiase urinaire [27].

Colique néphrétique simple

Colique néphrétique compliquée

Lombalgies mal latéralisées

Douleur abdominale, vésicale ou génitale

Hématurie macroscopique

Hématurie microscopique isolée

Infection urinaire

Insuffisance rénale aigue anurique

Insuffisance rénale chronique

Hypercalcémie

Retard de croissance, troubles hydro-électrolytiques, rachitisme (enfant)

Enquête familiale

Découverte d'échographie ou de radiographie abdominale

3. Diagnostic radiologique

a. AUSP

Cliché centré sur les aires rénales, il renseigne sur le nombre, la taille, la localisation des calculs mais aussi peut permettre d'approcher leur composition mais de façon incomplète et imprécise. Sa sensibilité et sa spécificité pour le diagnostic positif d'obstruction urinaire sont très variables selon les séries entre 44 et 77% et autour de 80% respectivement (28). Les calculs de cystine sont faiblement opaques, ovales et de contours volontiers irréguliers (Tableau 3).

Tableau 3 : Radio-opacité selon la composition chimique des calculs urinaires [28]

Radio-opaque	Faiblement radio-opaque	Radio- transparent
Oxalate de calcium monohydraté (COM)	Phosphate ammoniaco-magnésien	Acide urique
Oxalate de calcium dihydraté (COD)	Carbapatite	Urate acide d'ammonium
Phosphates de calcium	Cystine	Xanthine
		2-8 di-hydroxy-adénine
		Calculs médicamenteux

b. Échographie

La sensibilité de détection d'un calcul est de $20 \pm 45 \%$ avec un pourcentage de faux négatifs allant de $21 \pm 35 \%$. Elle est sensible pour détecter un calcul de la jonction pyélo-urétérale mais aussi du méat urétéral. Par contre l'accessibilité \pm l'uretère lombaire bas et pelvien est limitée. Les autres limites de cette technique sont la non détection des calculs de moins de 3 mm et une mauvaise évaluation de la taille réelle du calcul. Elle ne renseigne pas non plus sur la composition chimique d'un calcul. Elle garde essentiellement une indication dans la CNA simple en association avec l'ASP, dans la surveillance lithiasique chez le sujet jeune et permet de guider la LEC pour des calculs non radio-opaques.

c. Uroscanner

Il s'agit de l'examen de référence pour le diagnostic, le bilan et le suivi de la maladie lithiasique. Il est réalisé des coupes diaphragmatiques jusqu'au pubis sans injection de produit de contraste et \pm basse dose. Plusieurs études ont montré la possibilité de réduire les doses en TDM tout en gardant une précision diagnostique égale. Jin et al. ont bien démontré que de réduire la charge du tube de 100 ± 30 mAs permet de réduire la dose reçue de 70% tout en permettant la détection des calculs urinaires [29].

En effet le contraste spontané entre le calcul et les tissus environnants est tel que réduire la charge dans des protocoles dit basse dose s'est vite imposé dans la pratique clinique d'autant que la population cible comprend de jeunes patients ayant une maladie lithiasique récurrente (30,31). La détection directe du calcul est possible quelque soit la composition chimique du calcul \pm l'exception des calculs protéiques ou secondaire \pm un traitement par l'indinavir. La sensibilité et la spécificité de la TDM sont proches de 100%.

La taille, la forme et la localisation exacte sont alors estimées. La mesure de la densité du calcul en fenêtre osseuse est réalisée systématiquement en routine clinique, pour orienter vers sa composition chimique. Cet élément est fondamental car cela influe sur le traitement urologique qui sera entrepris. Elle n'est pas estimable pour des calculs de moins de 3 mm. En dessous de 500 UH, la probabilité que le calcul soit de l'acide urique est grande tandis qu'au-dessus de 1000 UH il s'agit probablement d'un calcul calcique. Les calculs de cystine (entre 500 et 800 UH) et de struvite (entre 700 et 1000 UH) ainsi que d'acide urique et de struvite ont des valeurs d'atténuation qui se chevauchent (Tableau 4).

Tableau 4 : Valeur d'atténuation en UH d'un calcul et composition chimique

[32]

Type du calcul	Densité à l'uroscanner (UH)
Acide urique	350-650
Struvite	550-950
Cystine	650-850
Oxalate de calcium di hydraté	1000-1450
Oxalate de calcium mono hydraté	1200-1700
Brushite	1550-1950

4. Confirmation du diagnostic

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

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

transporteur membranaire des acides aminés dibasiques est discuté plus loin.

4.1. Étude de la cristallurie

L'analyse de la cristallurie doit être envoyée dans un laboratoire spécialisé qui propose son analyse qualitative et quantitative, disponible dans peu de centres [26].

L'étude de la cristallurie de cystine ne peut se faire, pour être cliniquement significative, que sur des urines fraîchement émises : premières urines du réveil, particulièrement intéressantes chez les patients lithiasiques parce qu'elles sont le plus souvent concentrées, ou urines fraîches émises à jeun au laboratoire. L'urine est recueillie dans un flacon puis pour éviter la perte des cristaux transvasement. En raison de la sursaturation des urines, qui favorise la cristallisation in vitro, l'examen doit être pratiqué le plus rapidement possible, sachant que la nature et les caractéristiques de la cristallurie ne sont pas uniquement le reflet du déséquilibre entre promoteurs-inhibiteurs au niveau rénal, mais également au niveau vésical. Les urines devraient être gardées à 37°C [33]. La mise en évidence par l'examen des urines à l'aide d'un microscope optique, en respectant les conditions de recueil chez un patient non traité, est effectué à l'aide d'une pipette est mis sur la cellule de Malassez suffit généralement à affirmer le diagnostic, sa fréquence chez les patients non traités est de 83% voire 88% si urines du matin et cette fréquence peut atteindre plus que 95% si l'on conserve les urines à froid (+4°C) pendant 48 heures [26].

On met en évidence la présence de cristaux hexagonaux de grande taille (20– 70 μ m), d'aspect lamellaire, souvent empilés par mâclage, les uns

sur les autres et tous orientés de la même façon si bien que tous les cristaux ont des bords parallèles (figure 3). Les cristaux de cystine sont peu nombreux dans des urines alcalines et/ou diluées. Comme la montre la figure 3, la cystine est plus soluble en urine alcaline qu'au pH moyen de l'urine, ce qui oriente l'attitude thérapeutique [34].

La détection de cristaux au cours d'une étude de cristallurie est un moyen simple d'affirmer le diagnostic en l'absence de calcul disponible. Dans cette indication, la réalisation de la cristallurie en différé, pour des raisons de contraintes logistiques de nécessité (et non pas dans les 2 h suivant la miction comme recommandé), ne devrait pas être récusée par le laboratoire spécialisé, car la détection de cristaux de cystine ne peut s'observer chez le sujet sain (cf. ci-dessus).

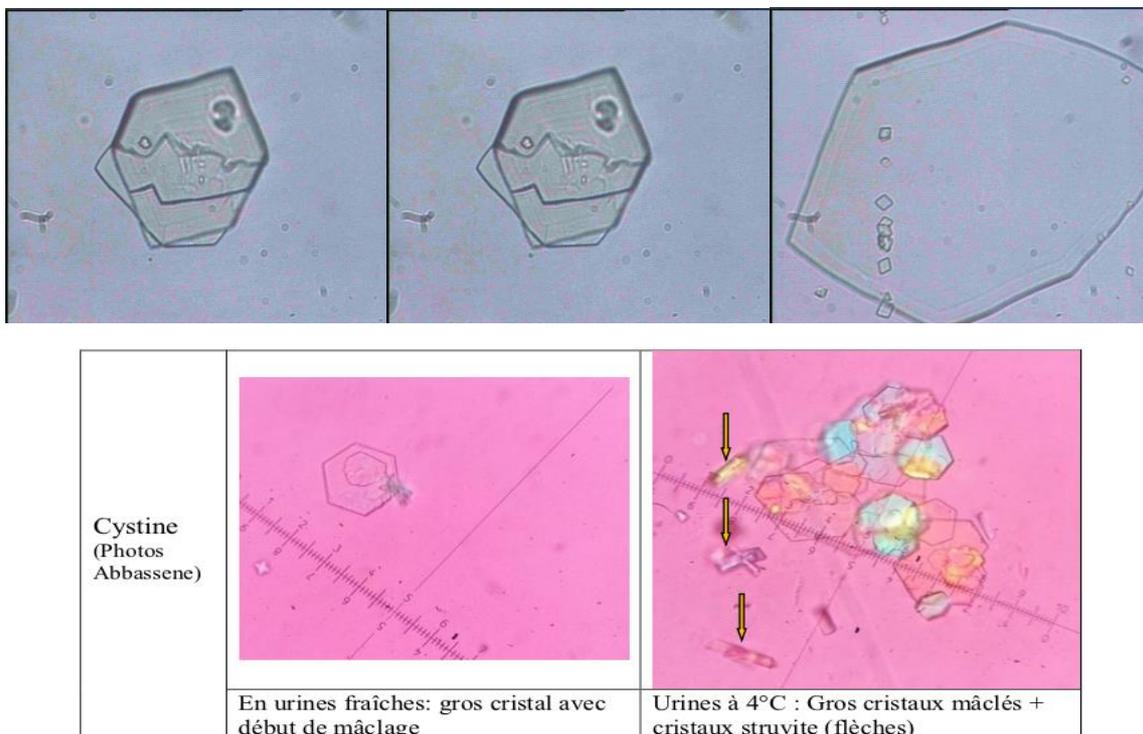


Figure 3 : Cristaux de cystine dans les urines (lumière polarisée) réalisée au sein de notre unité de lithiase du service de néphrologie du CHU Hassan II de

Fès

4.2. Analyse d'un calcul

Le soufre provenant de la fragmentation des calculs par laser au cours d'un geste endo urologique dégage l'odeur « d'œuf pourri » ; ceci est dû à la rupture des ponts disulfures de la cystine [11], les calculs devraient être par la suite recueillis et analysés, on peut également analyser les calculs émis spontanément par le patient et il y a plusieurs techniques d'analyse : la spectrophotométrie infrarouge ou la spectroscopie Raman ou la diffraction des rayons X [26].

Le spectre infrarouge de la cystine est spécifique et très différents des autres spectres (figure 2). L'intérêt de cette analyse est d'abord le diagnostic de certitude de la nature cystinique du calcul, et de détecter d'autres anomalies métaboliques cristallogènes par la présence d'autres composants que la cystine dans le calcul, par exemple de l'acide urique, de la struvite de l'oxalate de calcium, ou du phosphate de calcium [26].

Les calculs de cystine sont cependant purs ou très majoritaires en cystine dans plus de 85% des cas et sont de couleur jaune ou brun-jaune clair, à surface finement grenue [26] (figure 4), on trouve dans ce type les calculs de cystine avec les deux sous types Va et Vb dans la figure 3 [8].

Va : Surface rugueuse ou faite de petits cristaux empilés. Aspect cioux ou de bonbons au miel. Section peu organisée, parfois cristalline radiale diffuse. Couleur jaunâtre, l'étiologie principale est la cystinurie

Vb : Surface lisse. Section : couches concentriques en périphérie, centre inorganisé. Couleur crème à jaune, il s'agit de cystinurie mais avec une alcalinisation thérapeutique mal adaptée.

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

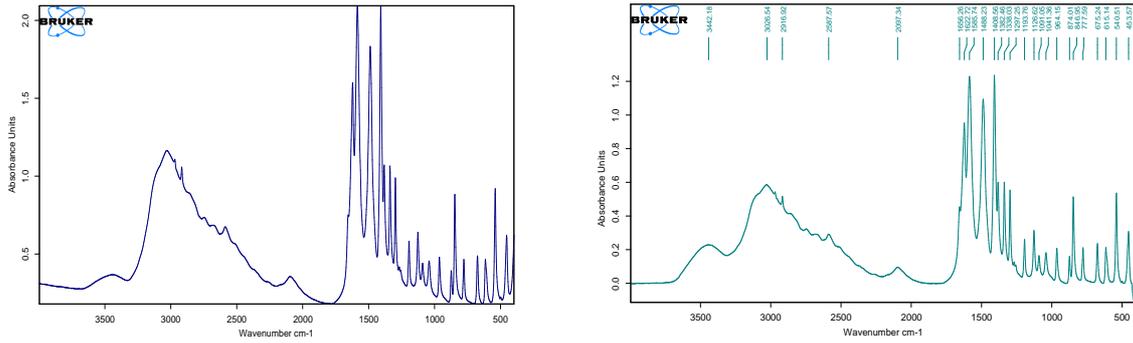


Figure 4 : Spectre infra rouge du calcul de cystine réalisé chez deux malades à l'unité de lithiase du service de néphrologie du CHU HASSAN II de Fès



Figure 5 : Calcul de cystine de type Va d'un patient à l'unité de lithiase du service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès

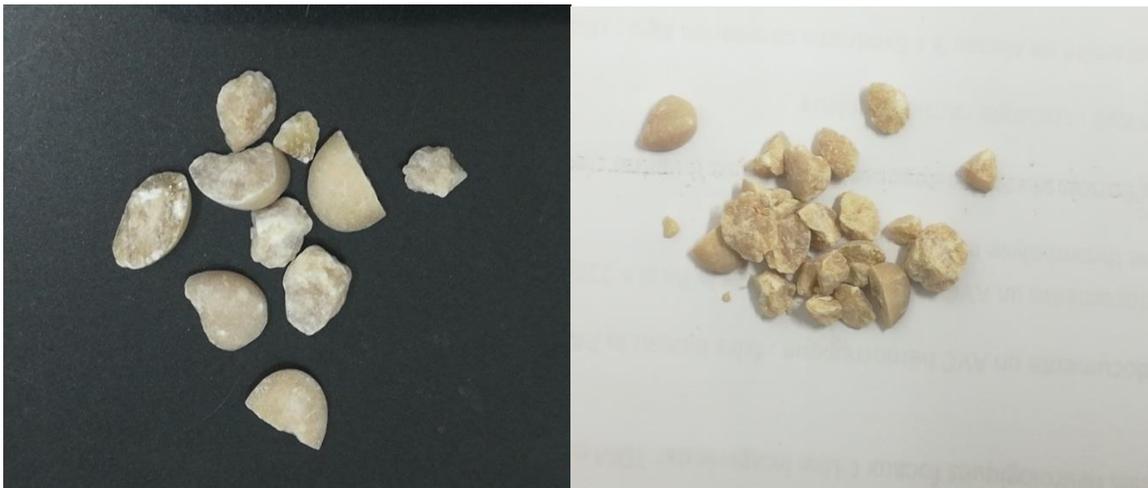


Figure 6 : Calcul de type Vb d'un patient de l'unité lithiase du service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès

4.3. Dosage biochimique

Un test de dépistage su cyanure de sodium nitroprussiate est appelé réaction de Brand et il a été abandonnée car il expose aux faux négatifs, Le cyanure convertit la cystine en cystéine qui se lie ensuite au nitroprussiate créant une couleur pourpre intense en seulement quelques minutes. Le test devient généralement positif à des niveaux de cystine supérieurs à 75 mg / g de créatinine [35].

Le dosage des acides aminés urinaires mettant en évidence la présence en excès des quatre acides aminés dibasiques COLA (cystine, ornithine, lysine, arginine) est également un élément diagnostique pour des valeurs d'excrétion urinaire de cystine élevées compatibles avec une sursaturation des urines [36,37]. Sera effectuée, une collecte des urines de 24 heures pour mesurer le débit urinaire de la cystine libre (mmol/24h), ceci nous informera sur l'excrétion journalière de cystine, pour une meilleure prise en charge thérapeutique, on doit alcaliniser les urines pour amener le pH au-dessus de 7,5, dans les conditions physiologiques, l'excrétion urinaire de cystine est faible, en pratique inférieure à 0.4 mmol/24h (100 mg/24h) alors qu'en cas de cystinurie, cette excrétion est très augmentée, généralement supérieure à 2,1 mmol/24h (>500 mg/24h).

Chez les enfants, la collecte des urines est plus difficile et donc on utilise souvent le rapport cystine/créatinine pour exprimer l'excrétion urinaire de la cystine, il est estimé à 4-12 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine (< 21 mg/g créatinine), les normes de la cystine chez l'enfant en fonction de l'âge se trouvent dans le tableau 4, chez l'enfant atteint, le rapport cystine/créatinurie est > 100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Il faudra faire attention à

l'interprétation du rapport cystinurie/créatinurie du nourrisson à la naissance qui peut être physiologiquement élevé, les valeurs normales de la cystinurie chez l'enfant selon l'âge est rapportée dans le tableau 4.

Les sujets qui présentent un rapport supérieur à 100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (soit 210 mg/g de créatinine) sont considérés comme porteurs de variations pathogènes sur les 2 allèles (paternels et maternels) d'un des 2 gènes impliqués dans la cystinurie. Pour les patients hétérozygotes, le rapport cystine/créatinurie est normal en cas de la cystinurie de type A et de 50 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ (de 10 à 100 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) en cas de cystinurie de type B.

Tableau 4: Normes de la concentration de cystine urinaire chez l'enfant en fonction de l'âge [26].

	0-1M	1 à 6M	6 à 12M	1 à 2A	2à 4 A	4à 7 A	7 à 10 A	10 à 13 A	$\geq 13 A$
$\frac{1}{2}$ Cys	24-78	13-48	12-29	10-26	8-38	8-22	8-21	7-53	6-34

4.4. Place de l'analyse génétique

Le diagnostic moléculaire de la cystinurie est établi par l'analyse de deux gènes, SLC3A1 et SLC7A9 codant pour rBAT et b0, + AT respectivement. Il existe un total de 241 et 159 variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été caractérisés respectivement dans les gènes SLC3A1 et SLC7A9 et listés dans la base de données HGMD-pro (janv. 2019). La fréquence des mutations varie selon les groupes de population étudiés et leur ethnie [38-42]. Par exemple, dans les populations européennes, la mutation M457T sur le gène SLC3A1 est la plus fréquente dans la cystinurie de type I puisqu'elle est observée dans un peu plus du quart des cas [39, 40]. D'autres mutations du gène SLC3A1 ont une distribution beaucoup plus

hétérogène. Par exemple, la mutation T216M est relativement fréquente dans certaines populations, notamment en Allemagne et en Grèce, où elle représente près de 30 % des mutations observées [39,41], alors qu'elle est dix fois moins fréquente dans d'autres populations ou groupes ethniques [38, 41, 42]. En ce qui concerne le gène SLC7A9, cinq mutations sont détectées plus fréquemment que les autres en Europe : ce sont les mutations G105R, observée dans 25 à 50 % des cas ; R333W, décelée dans 15 à 25 % des cas ; A182T, F140S et V107M, qui sont observées avec une moindre fréquence. La mutation A182T semble associée à des excrétions de cystine et d'acides aminés dibasiques plus faibles que les autres car elle permet le maintien d'un certain niveau de transport de ces aminoacides par rBAT dans le tube proximal. À l'inverse, les mutations G105R, R333W, F140S et V107M sont associées à une perte totale du transport des aminoacides dibasiques, conduisant à un phénotype clinique plus sévère, en particulier chez les sujets hétérozygotes [43]. Il en est de même pour la mutation c.614duA, observée avec une fréquence élevée chez les cystinuriques espagnols et qui semble, elle aussi, correspondre à un phénotype de cystinurie non I relativement sévère chez les sujets hétérozygotes en raison d'une excrétion particulièrement élevée de cystine [44].

Un diagnostic de confirmation de la maladie peut être réalisé par la recherche de la mutation. Une étude génétique familiale peut être menée afin de dépister des sujets hétérozygotes dans la fratrie (tableau 1).

Il n'existe pas de corrélation entre la mutation et la sévérité de la maladie, et la génétique ne constitue pas un argument dans le choix de la stratégie thérapeutique. Un diagnostic différentiel doit être établi avec trois

syndromes accompagnés de cystinurie ; les mutations retrouvées concernent des parties de gènes contigus au gène SLC3A1 (bras court chromosome 2) :

- Syndrome de micro délétion 2p21 : délétion des gènes SLC3A1 et PREPL (C2orf34, PPM1B) ;
- Syndrome hypotonie–cystinurie : délétion des gènes SLC3A1 et PREPL ;
- Syndrome de cystinurie atypique : SLC3A1, PREPL et C2orf34.

Il existe aussi des cas de cystinurie transitoire par immaturité du système transporteur au cours de la première année de vie. Une cystinurie accompagnée d'une atteinte neurologique sévère oriente vers un syndrome de Prader–Willi–like (délétion du gène ou chromosome 2p16 ou 2p21). Il faut aussi réaliser le diagnostic différentiel des cystinuries A, B et AB d'autres amino–aciduries héréditaires par anomalie de transporteurs d'acides aminés, comme l'intolérance familiale aux protéines avec lysinurie, la maladie de Hartnup et l'iminoglycinurie [34,45].

La classification de Dello Strologo décrit :

- Un génotype AA ou cystinurie de type A avec la présence de deux variants dans le gène SLC3A1 (un variant porté par chaque allèle)
- Un génotype BB ou cystinurie de type B due à deux variants dans le gène SLC7A9 (également sur chacun des deux allèles).
- Une éventuelle hérédité digénique ou génotype AB,
- L'identification d'une troisième variation permettait finalement de les classer en génotype AAB Ou BBA.
- Les hétérozygotes de type A ont généralement une excrétion urinaire de cystine normale (des exceptions ont été rapportées).

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

PRISE EN CHARGE

A. Objectifs

- Prévenir la formation de nouveaux calculs et d'éviter la croissance de calculs existants et la survenue d'une MRC.
- Mettre en place précocement l'hyperhydratation, l'alcalinisation les règles hygiéno-diététiques adaptées afin de maintenir soluble la cystine libre en agissant principalement sur sa concentration urinaire et sur le pH des urines.
- Mettre en place précocement un traitement par dérivés sulfhydriles si nécessaire.
- Prévenir et traiter les complications.
- Éduquer le patient et/ou ses parents pour la surveillance et le traitement de la maladie.
- L'extraction de tous les calculs demeure un objectif prioritaire pour éviter de conserver une matrice sur laquelle les calculs ont plus de risque de récidiver.

B. Traitement urologique

Les indications du traitement chirurgical sont les mêmes que chez les autres patients lithiasiques sauf que les calculs de cystine sont récidivants ; raison pour laquelle les patients cystinuriques ont un risque de plusieurs reprises chirurgicales au cours de leur vie.

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

Il s'agit d'une méthode non invasive ; qui est proposé en première intention aussi bien chez l'adulte que l'enfant, mais également chez le nourrisson aux calculs de moins de 20 mm [46], radio-opaques (ils doivent

être visible à l'ASP), de densité < 1000 UH mais la cystine se fragmentant mal sous l'effet des ondes de choc en raison des ponts disulfures avec une efficacité de 30 à 50%, les fragments étant ensuite éliminés spontanément par le patient. Si une 1^{ère} LEC reste inefficace, il faut changer de stratégie thérapeutique. Son efficacité par ordre de décroissance est meilleure chez le nourrisson, enfant puis adulte [26].

✓ **Urétroscopie souple par voie rétrograde (URSS):**

C'est un traitement peu invasif, Il s'agit d'une endoscope introduit par les voies naturelles au contact du calcul pour son extraction par pince et/ou sa fragmentation par laser [46]. Son utilisation est destinée pour les calculs rénaux et urétéraux > 2 cm [47,51,52], cependant, URSS antérograde est une option pour les grands calculs urétéraux proximaux impactés [48, 49,50]. Le but de l'URSS est l'élimination complète de la pierre. Les stratégies « Dust and go » devraient être limitées au traitement des grosses pierres (rénales) [53]. La plupart des interventions sont effectuées sous anesthésie générale [54]. Des études récentes portant sur les calculs rénaux pédiatriques rapportent des taux de succès de 76 à 100%, des taux de retraitement de 0 à 19% et des taux de complications de 0 à 28% [56–61]. Le jeune âge, la composition en cystine [61], le grand diamètre de la pierre [61'] et le manque de pré-stent prédisposent à l'échec URSS chez les enfants [55].

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

La NLPC reste la procédure standard pour les grands calculs rénaux > 20mm et différents endoscopes rigides et flexibles sont disponibles et la sélection est basée sur les préférences du chirurgien. Les voies d'accès standard sont de 24 à 30 F après ponction et dilatation du trajet. De plus

petites gaines d'accès, <18 F, ont été initialement introduites pour une utilisation pédiatrique, mais sont maintenant de plus en plus utilisées dans la population adulte [62], la stratégie thérapeutique chez l'enfant rejoint celle de l'adulte. Plusieurs méthodes mais les systèmes à ultrasons et pneumatiques sont les plus couramment utilisés pour la néphroscopie rigide, tandis que le laser est de plus en plus utilisé pour les instruments miniaturisés [63]. Les endoscopes flexibles nécessitent également une lithotripsie au laser pour maintenir la déviation de la pointe, le laser Ho-YAG étant devenu la norme. Le groupe Urolithiasis a effectué une évaluation des résultats des NLPC en utilisant des voies plus petites (<22 F, mini-NLPC) pour éliminer les calculs rénaux [62]. Les Complications de la technique ont été résumées dans une revue systématique de près de 12 000 patients montre l'incidence des complications associées aux NLPC sont la fièvre 10,8%, la transfusion 7%, les complications thoraciques 1,5%, les septicémies 0,5%, les lésions organiques 0,4%, embolisations 0,4%, les urinomes 0,2% et le décès 0,05% [64].

✓ **Drainage des urines :**

Après toute intervention endo urologique, le drainage des urines, lorsqu'il est indispensable, se fait par une sonde urinaire double J sous couverture antibiotique, cependant, en cas de cystinurie, il est préférable de garder la sonde à moins de 15 jours car elle constitue un milieu favorable où se forment les cristaux. La tubeless PNL est réalisée sans tube de néphrostomie. Lorsqu'aucune sonde de néphrostomie ni stent urétéral n'est introduite, la procédure est connue sous le nom de PNL totalement tubeless [65]. L'équipe faite d'infirmiers et de médecins urologues devrait informer les

patients que les études à long terme sur des patients cystinuriques suivis pendant 21 ans ont montré que la meilleure préservation de la fonction rénale et les taux de récidence les plus bas se trouvent chez ceux qui ont une prise en charge médicale précoce de la cystinurie ainsi qu'une chirurgie complète par extraction des calculs [66].

C. Mesures hygiéno-diététiques

Une explication détaillée au préalable au patient de sa pathologie, ses conséquences rénales et les moyens de prévenir la cristallisation et qu'il s'agit d'une maladie chronique nécessitant un traitement à vie, la première étape étant de respecter certaines mesures hygiéno-diététiques [33]

✓ **La restriction en méthionine**

Est l'une des «pierres angulaires» du traitement. Les besoins physiologiques en méthionine sont d'environ 1200 à 1400 mg/jour, avec comme objectif de limiter les apports à 1000mg/j de méthionine et à 0,8 à 1g/kg/j de protéines animales [11].

Il s'agit d'un acide aminé essentiel et précurseur du métabolisme endogène de la cystine ; sa suppression complète n'est pas possible puisqu'il existe de nombreux transporteurs au niveau intestinal favorisant son absorption, sa restriction ne permet cependant pas d'induire une carence en méthionine, excepté le cas d'une anorexie sévère mais la limitation de son apport permet de réduire son excrétion urinaire, les cystinuriques multi-récidivants ont un excès de poids et il existe une corrélation entre la surcharge pondérale et l'activité clinique de la lithiase cystinique ; l'effet d'un régime riche ou pauvre en protéine sur le débit de cystine urinaire a été peu étudié [26].

Le régime alimentaire recommandé serait donc proche d'un régime d'inspiration « végétalien » : avant tout sans œuf. Il faut toujours éviter d'associer dans un même repas des aliments riches en méthionine. ; La liste des aliments riches en méthionine et leurs teneurs est présentée dans le tableau 5 (voir chapitre protocole) [11,34].

✓ **Réduction du poids**

Les cystinuriques multi récidivants ont un excès de poids et il existe une corrélation entre la surcharge pondérale et l'activité clinique de la lithiase cystinique [34].

✓ **Éviction des boissons acidifiantes**

Les boissons à base d'acide phosphorique comme certains sodas devraient être évitées.

✓ **La restriction en sodium**

Elle peut réduire l'excrétion urinaire de cystine mais cette mesure est rarement suivie au long cours par les patients [67]. Il existe, chez les patients, une corrélation entre natriurèse et excrétion urinaire de cystine, liée à une réabsorption couplée des acides aminés et du sodium. Il semble raisonnable de conseiller aux patients d'avoir des apports en sel n'excédant pas 6 g (100 mmol de Na), soit une natriurèse de 24h correspondant à moins de 100 mmol/j. Passer de 200 mmol/j (12g de NaCl) à 100 mol/j (6g de NaCl) diminue la cystinurie de 0,50 mmol/j [68].

✓ **L'hyperhydratation**

Une prise de boissons abondantes ; a pour objectif une diurèse de l'ordre de 2 litres par m² chez l'enfant et 3 litres/24h chez l'adulte ; permet de diminuer la concentration urinaire de cystine. Il est d'autre part très

important que ces boissons soient prises non seulement dans la journée 240 ml chaque heure [69], mais également pendant la nuit ; période où la concentration des urines est maximum et donc le risque de formation de lithiase [68], avec une prise de boisson abondante (1 /2l) le soir au coucher et à nouveau à l'occasion de chaque réveil nocturne pour vider et boire de l'eau supplémentaire et après chaque miction. Les apports hydriques doivent tenir compte des pertes insensibles (sueurs et perspiration, environ 700 ml/j chez l'adulte à 20 °C et 400 mL/m² chez l'enfant à 20°C) et être d'avantage augmentés dans les situations de perte hydro sodée d'origine extra-rénale (vomissements, diarrhées, sudation importante), d'efforts physiques, de chaleur excessive [26]. L'objectif est d'avoir en permanence une concentration en cystine inférieure à 250 mg/l et une densité urinaire ≤ 1010 [69], en particulier, sur les urines du lever qui sont physiologiquement les urines les plus concentrées (une densité urinaire à 1.005 correspond en effet à un volume de diurèse de 3 litres par jour bien réparti sur le nycthémère) ou la mesure de l'osmolarité urinaire dont la valeur doit être inférieure à 200 mosm/L. La densité urinaire fera l'objet d'une auto-surveillance à l'aide de bandelettes urinaires à différents moments de la journée ou par la reconnaissance par le patient de la couleur de ses urines [26], et on peut avoir comme résultat une gestion du 1/3 des récives par une hydratation optimale [68].

✓ L'alcalinisation

Doit être prescrite à tous les patients cystinuriques, Il s'agit en effet de la pierre angulaire du traitement médical préventif, ceci est expliqué par une solubilité de cystine augmentée, lorsque le pH urinaire augmente (figure 5).

L'objectif de l'alcalinisation des urines est d'amener et maintenir le pH urinaire autour de 7,5-8 [68] et les traitements alcalinisants devraient être réparties sur la journée, y compris le coucher+++La posologie des traitements alcalinisants sera adaptée en fonction du pH urinaire qui devra être surveillé par le patient à l'aide d'une bandelette urinaire puis consignée sur une fiche de surveillance (annexe2)[12].

À ce niveau de pH élevé (supérieur à 7,5), le risque théorique de l'alcalinisation est de favoriser la précipitation du phosphate de calcium qui devra être surveillée (cristallurie, analyse systématique des calculs) [69], cristaux de phosphate de calcium dans les urines, le plus souvent du PACC, responsable d'un enrobage des calculs de cystine (calculs de type Vb).

1. L'hyper diurèse alcaline :

L'eau minérale et les jus d'agrumes peuvent aider à augmenter les niveaux de pH, mais, l'apport de bicarbonates sous forme d'eau gazeuse apporte beaucoup plus, selon les marques de 600 à 4000 mg de bicarbonate de Na par exemple, une bouteille de Oulmès de 1 litre contient environ 850 mg/l (11mmol/l) de bicarbonates donc il faudrait boire environ 10 litres d'Oulmès pour tamponner une charge acide quotidienne de 100 mmoles de H⁺ [11].

2. L'alimentation :

A également un impact sur le pH urinaire. Les aliments sont classés selon leur indice PRAL («Potential Renal Acid Load»), c'est-à-dire, il faut privilégier une alimentation alcaline à indice PRAL négatif sur l'ensemble de la journée : légumes, pommes de terre, fruits à chaque repas et des boissons alcalinisantes par contre, les aliments acidifiants à indice PRAL positifs sont

consommés en quantité adaptée aux besoins indispensables de chacun et bien fractionnée sur la journée : viande, volaille, poisson, œufs, fromages, céréales... (Liste des aliments et leur indice PRAL en Annexe3), les boissons acidifiantes devraient également être évitées [26].

3. Citrate de potassium ou bicarbonate de potassium

Concernant les traitements alcalinisants, le citrate de potassium ou le bicarbonate de potassium sont à préférer au bicarbonate de sodium puisqu'ils permettent d'alcaliniser les urines sans apport de sodium et afin d'améliorer la tolérance digestive, il est possible d'associer les traitements alcalinisants.

- La supplémentation en citrate de potassium est le pilier de la thérapie d'alcalinisation urinaire [70] et se présente sous la forme de gélules ou de sachets en préparation magistrale ou sous la forme de complément alimentaire, est à dissoudre ou non à raison de 2 à 4 g/L. La posologie initiale de citrate de potassium pourra être, par exemple, de 4g/j à diluer dans 1,5 à 2 litres d'eau, à répartir sur l'ensemble du nycthémère. Si l'objectif de pH urinaire n'est pas atteint après les 2 premières semaines de traitement, la posologie sera augmentée de 2g/j. Habituellement, la posologie efficace pour atteindre un pH urinaire supérieur à 7.5 est variable selon les patients, de 4 jusqu'à parfois 16g/j, Le potassium sérique doit également être vérifié périodiquement chez les patients sous fortes doses de citrate de potassium pour détecter une hyperkaliémie [70]. La dilution du citrate dans l'eau à absorber pour assurer la cure de diurèse permet d'améliorer considérablement la tolérance gastrique

du citrate tri potassique, qui, sous forme de gélules ou de sachets absorbés deux ou trois fois par jour, est plutôt médiocre et affecte fortement la compliance des patients.



Figure 7: Citrate de potassium

- L'utilisation de bicarbonate de sodium est toutefois possible, il a tendance à avoir un effet alcalinisant à court terme [70], le bénéfice de l'alcalinisation restant supérieur au faible effet de l'augmentation des apports sodés sur le débit de cystinurie. Le bicarbonate de sodium existe sous forme de gélule (gélule de 1g en préparation officinale, 4 à 8 g/jour et 1 g apporte environ 12 mmoles de bicarbonates) ou d'eau bicarbonatée (Oulmès) ou (Vichy contient plus de bicarbonate de sodium mais non disponible au Maroc) [26]

D. Traitement médical

Lorsque les mesures diététiques et l'alcalinisation semblent bien conduites et que la lithiase récidive et/ou que la cystinurie est très élevée $VCys > 3\ 000\ \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ (maladie lithiasique active), il faut réévaluer dans un 1^{er} temps de réévaluer les apports diététiques et s'assurer de l'observance et augmenter les doses du citrate de potassium jusqu'à la dose maximale avant

de conclure d'un échec du traitement de base et, passer au traitement pharmacologique notamment un dérivé sulfhydryle est recommandé :

a. Les dérivés sulfhydriques

Chez certains patients ayant une maladie lithiasique très active et malgré une observance diététique et thérapeutique optimale, la prescription de dérivés sulfhydriques est recommandée tout en maintenant le traitement de base, ils ont la propriété d'empêcher la dimérisation de la cystéine en cystine en formant un complexe cystéine-sulfhydryle; qui est 50 fois plus soluble que la cystine ; cette dernière étant constituée de deux cystéines reliées par un pont disulfure (Cystéine-SS-Cystéine) [34,71].

Actuellement, la seule molécule encore commercialisée en France est la D-pénicillamine (Trolovol®, comprimés de 300 mg).

L'α mercaptopropionylglycine ou tiopronine n'est plus commercialisée en France. De ce fait, l'ANSM a autorisé temporairement son remplacement par le Thiola et le Captimer, en importation. Le Captimer est disponible avec une date de préemption de 2 ans, par l'intermédiaire des pharmacies hospitalières uniquement après épuisement du stock de Thiola déjà importé [71].

La D-pénicillamine est le composé le plus utilisé car il est le plus efficace et son efficacité est dose-dépendante mais son utilisation est limitée par les effets indésirables rencontrés chez plus de 50% des patients. La posologie recommandée est de 600 mg (=2 comprimés) solubilisent 250 mg de cystine avec une dose maximale de 6 cp/j par contre chez l'enfant, elle est de 20-30mg/kg/j, Ce traitement doit être débuté à posologie progressivement croissante et réparti en 2 ou 3 prises par jour (la moitié de

la dose étant prise au coucher) [26]. Les effets secondaires observés sont divers et parfois graves (intolérance gastro-intestinale, élévation des transaminases, hépatites, stomatite, rash cutané, pemphigus, arthralgies, poly myosite, myasthénie, pneumopathie interstitielle, lupus induit, protéinurie, syndrome néphrotique, thrombopénie, leucopénie/ agranulocytose, pancytopenie voire aplasie médullaire) [71,74], ce qui impose une surveillance médicale et biologique régulière (protéinurie, hémogramme), leur fréquence augmente avec la posologie. L'utilisation chronique de cette thérapeutique engendre un déficit en vitamine B6 qui pourrait nécessiter une supplémentation en pyridoxine. Les sulfhydrylés sont utilisés comme chélateurs en cuivre ou en zinc et peuvent donc entraîner des carences en cuivre ou en zinc, cependant, il n'est pas recommandé de doser les taux sériques de cuivre ou zinc sous traitement par sulfhydrylés. L'algorithme de prise en charge médicale de la cystinurie est résumé

L'alpha-mercaptopropionylglycine (a-MPG) ou tiopronine, est un thiol de 2^{ème} génération [72], agent mercaptane de structure chimique et de mécanisme d'action similaire à la D-pénicillamine [72]. La dose initiale recommandée est de 500 mg (= 2 comprimés) et chez l'enfant, elle est de 10-30mg/kg/j, répartie en 2 prises et sera augmentée en fonction de l'excrétion urinaire de la cystine jusqu'à 1000-1500 mg répartie en 3 reprises. La tiopronine est moins efficace mais mieux tolérée que la D-pénicillamine [73]. En raison des effets tératogènes possibles de la D-pénicillamine et de l'a-MPG, l'usage de ces médicaments doit être proscrit au cours de la grossesse [74]. Seule la tiopronine a l'AMM sur le marché pour traiter la lithiase cystinique [75] mais il est en rupture depuis octobre 2016 et

sera remis au marché en avril 2019, il a été remplacé par le Captimer 250mg même molécule mais provient d'Allemagne ou par le Thiola 100 mg provenant des USA [76], au Maroc, il n'est pas disponible mais importé de France.

b. Bucillamine

Est un médicament à base de thiol de troisième génération qui est actuellement disponible uniquement au Japon et en Corée du Sud et est approuvé uniquement pour une utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde. En tant que composé di-thiol, il serait théoriquement plus efficace que la tiopronine et mieux toléré car des doses plus faibles du médicament seraient nécessaires. L'expérience en Asie a montré un profil de toxicité faible et des études de phase 2 sont actuellement en cours aux États-Unis pour déterminer son utilité clinique potentielle dans le traitement de l'hypercystinurie.

c. D'autres nouveaux agents de liaison à la cystine

Ou inhibiteurs de la croissance des cristaux sont en cours d'évaluation. Par exemple, les esters diméthyliques de L-cystine (L-CDME) et les esters méthyliques de L-cystine (L-CME) ont montré des résultats prometteurs avec de bons effets thérapeutiques à des concentrations relativement faibles qui suggèrent une meilleure tolérance et moins d'effets secondaires que des agents similaires. [81,82] Certains nouveaux composés thiol expérimentaux, tels que le thiophosphate et l'acide méso-2-3-dimercaptosuccinique, sont en cours de test et semblent prometteurs. [83] Expérimentalement, la microscopie à force atomique in situ en temps réel a montré que l'ester diméthylique de L-cystine (L-CDME) et l'ester méthylique de L-cystine (L-

CME) peuvent réduire considérablement le taux de croissance des pierres et cristaux de cystine. Ils interfèrent avec des sites récepteurs spécifiques sur les surfaces cristallines qui bloquent la liaison des molécules de cystine [81,82].

d. Captopril :

Le captopril étant le seul inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à posséder un groupement thiol peut former des disulfures mixtes captopril-cystéine qui sont très solubles [77], a été proposé pour le traitement de la cystinurie, son utilisation n'est plus recommandée. Toutefois, l'efficacité de ce composé, dont la posologie ne peut excéder 150 mg/j en raison des risques d'hypotension, n'est plus recommandée [78,79], il peut cependant rester une indication chez les patients cystinuriques hypertendus [76] Il a été montré que ce produit n'avait aucun effet bénéfique sur le volume cristallin de la cystine (V_{Cys}) qui est l'un des principaux marqueurs du risque de récurrence lithiasique [80].

E. Surveillance :

A chaque consultation, il est nécessaire d'évaluer :

- La survenue de colique néphrétique, d'expulsion spontanée de calcul, d'émission de sable, d'hématurie macroscopique, d'infection urinaire.
- La pression artérielle, l'hypertension artérielle étant fréquente chez les patients cystinuriques et le poids (le risque est augmenté de lithiases récidivantes avec la prise de poids) [84].
- L'observance des mesures diététiques et des traitements ainsi que la répartition des apports hydriques et des prises des traitements

sur l'ensemble du nyctémère. Un suivi conjoint avec un diététicien est important.

- Une auto surveillance devra être faite par le patient lui-même, ses auto mesures doivent être consignées dans une fiche de surveillance par le patient. Ces mesures sont réalisées initialement par exemple 4 fois par jour, le temps de déterminer les posologies du traitement alcalinisant (Annexe 9) [26]. Par la suite, ces mesures pourront être espacées mais réalisées à différents moments de la journée (notamment au réveil, lorsque les urines sont les plus concentrées et les plus acides habituellement). Si les cibles thérapeutiques sont atteintes pour la densité urinaire et le pH urinaire, Une auto-surveillance par bandelettes urinaires (pH urinaire et densité urinaire) une fois par semaine puis consignée sur une fiche de suivi [84].
- La fonction rénale devra être suivie ; Une créatinine, DFG, protéinurie [84].

Un suivi du traitement médical est nécessaire chez les patients cystinuriques adultes ou enfants pour évaluer l'efficacité du traitement, basé sur :

- Mesure régulière du pH urinaire avec un ajustement entre 7,5 et 8, nécessite en début de prise en charge, une mesure régulière du pH idéalement par auto mesure au moyen de papier pH ou d'un pH-mètre avec une précision de $0,2 \pm 0,1$ unité.
- Mesures répétées de la densité dans des échantillons d'urine qui doit être idéalement inférieure à 1,010 et au minimum inférieure à

1,015.

- Débit de cystine constitue un mauvais paramètre de surveillance. Une fois le diagnostic de cystinurie établi, il n'est pas recommandé dans le suivi de répéter le dosage de la cystinurie des 24h [34].
- L'étude de la cristallurie est plus efficace, il faut faire des contrôles tous les mois avec un espacement des contrôles en cas de négativité à tous les 3-6 mois si le patient reste « stone free », ces contrôles devraient être adaptés au cas par cas dans des situations de vie particulière. La cristallurie permet d'évaluer avec une bonne précision l'activité lithiasique avec un objectif : si possible une absence de cristallurie
- Il est nécessaire de proposer une échographie de l'appareil urinaire régulière, tous les 3 ou 4 mois au cours des deux premières années puis tous les 6 mois.
- Mesure du volume de cristaux de cystine permet une surveillance optimale ; en effet, Daudon et al. ont proposé l'étude de la cristallurie et la mesure du volume global des cristaux de cystine formés (V_{Cys}), un paramètre clé pour la surveillance du traitement qui permet de prédire les récurrences [34]. Le V_{Cys} se calcule par la relation suivante :

$$V_{Cys} = N \times d^2 \times 0,65 \times e$$

N : est le nombre de cristaux et d'agrégats par mm^3 d'urine,

d : est la taille moyenne (en μm) des cristaux et agrégats mesurée sur la plus grande longueur (c'est-à-dire la diagonale pour les

cristaux isolés),

e : est l'épaisseur moyenne (en μm) des cristaux et 0,65 un paramètre lié à la forme cristalline de la cystine.

Il permet d'évaluer le risque de récurrence lithiasique et optimiser le traitement de la cystinurie. Il peut être utilisé, dans la phase diagnostique, comme un outil d'évaluation de la sévérité du processus lithogène pour la définition des moyens thérapeutiques à instaurer. Dans les formes sévères, l'étude de la cristallurie avec calcul du V_{Cys} doit être répétée après un intervalle de temps suffisamment court (2-3 mois) pour corriger rapidement les mesures thérapeutiques et vérifier ensuite l'efficacité des modifications proposées, dans tous les cas, obtenir un volume cristallin de cystine $< 3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$ [26,34].

Il a été montré que si le V_{Cys} était maintenu constamment au-dessous du seuil de $3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$, le risque de récurrence de lithiase était très faible. Ce risque devenait en revanche très élevé (plus de 90% de récurrence) lorsque ce seuil était dépassé. Le volume cristallin est déterminé idéalement sur la première urine du réveil qui est souvent la plus concentrée et la plus acide. Cependant, le simple fait d'avoir une cristallurie positive doit faire renforcer le traitement.

- La créatininurie permettra de vérifier le bon recueil urinaire, la natriurèse et l'urée urinaire de vérifier la consommation en sel et en protéines des dernières 24h. Une surveillance de la protéinurie est préconisée au moins annuellement.
- Compte tenu de la fréquence des anomalies métaboliques favorisant les lithiases rénales retrouvées chez les patients

lithiasiques dans la population générale, nous conseillons la réalisation d'une évaluation métabolique complète (calciurie, uricurie, citraturie) une fois par an [26].

- La kaliémie devra être mesurée sous citrate de potassium et bicarbonate de potassium. La fréquence de la surveillance dépendra de la présence ou non d'une insuffisance rénale [26]. – La précipitation du phosphate de calcium sera recherchée (cristallurie, analyse systématique des calculs, même si les calculs précédents ont été analysés) [26].
- Concernant les sulfhydrylés, la réalisation d'un bilan biologique systématique avec une surveillance initiale rapprochée est recommandée : contrôle de la NFS et du ratio protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire de façon hebdomadaire (sous D-pénicillamine) ou tous les 15 jours (sous tiopronine) durant les premiers mois du traitement, puis bimensuelle pour la D-pénicillamine et mensuelle pour la tiopronine pendant la première année de traitement, puis de manière plus espacée.
- Il est donc indispensable de dépister l'insuffisance rénale par un dosage de la créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire. La fréquence du dosage dépendra de l'âge du patient, de l'activité de la maladie lithiasique et de la fonction rénale. Chez les patients ayant une maladie peu active, on recommande au minimum une mesure annuelle.

F. Prévention de la MRC :

Le traitement doit être envisagé comme un traitement à long terme devant être poursuivi à vie. L'objectif des mesures préventives est quadruple :

- Diminuer la concentration de cystine urinaire (hyper diurèse)
- Augmenter la solubilité de la cystine (alcalinisation des urines en première intention et dérivés sulfhydrylés uniquement en seconde intention)
- Diminuer la production de cystine (diminution des apports en méthionine)
- Diminuer l'excrétion urinaire de cystine (diminution des apports sodés).
- Les facteurs de risque de MRC sont l'âge, une hypertension artérielle (30% des patients), le rein unique ou une néphrectomie partielle ou totale [11].
- Éviter les infections urinaires récidivantes ou antécédents de pyélonéphrite.

En cas d'insuffisance rénale de stade 4-5, le traitement de la cystinurie est inutile puisque le débit de cystine urinaire est alors négligeable. Dès que le DFG est < 45 ml/min/1.73m² ou en utilisation conjointe avec un inhibiteur du système rénine angiotensine, il faudra être vigilant à l'utilisation du citrate de potassium.

G.Évolution :

De nombreux patients souffrent d'insuffisance rénale en raison de :

- La formation de calculs récurrents responsable d'obstruction des voies urinaires [84].
- D'interventions chirurgicales répétées responsable d'infections urinaires chroniques
- D'une prévalence de l'insuffisance rénale chronique est augmentée chez les patients cystinuriques.
- L'hypertension artérielle étant fréquente, il existe également une augmentation de la protéinurie chez ces patients compte tenu de la réduction néphronique [26].

H.Transplantation rénale :

La maladie ne récidive pas sur le greffon puisqu'elle est essentiellement la conséquence de la tubulopathie affectant les reins propres du sujet.

I. Grossesse :

Le traitement par un dérivé sulfhydryle doit être arrêté. Il est important d'informer les femmes en âge de procréer désirant une grossesse de la démarrer dans la mesure du possible sans aucun calcul, celui-ci pouvant croître plus rapidement sous l'effet de la grossesse. La diurèse doit être optimisée car le risque de lithiase est augmenté par une hypercalciurie physiologique et les conditions anatomiques pendant la grossesse. Concernant l'utilisation du citrate de potassium, peu de données sont disponibles. Les données issues de la littérature et de l'expérience de suivi

de grossesse sous citrate de potassium du CRAT ne soulèvent pas d'inquiétude quant à une augmentation du risque malformatif par rapport à celui de la population générale en cas d'exposition au citrate de potassium au 1^{er} trimestre de la grossesse. Étant donné que l'abstention thérapeutique expose la patiente à un surrisque de lithiase (augmentant le risque d'accouchement prématuré) et un risque d'altération de la fonction rénale, l'utilisation et la poursuite du traitement en cours de grossesse est recommandée. Il sera préféré une administration du citrate de potassium en préparation officinale (présence d'excipients non évalués dans les compléments alimentaires) [26].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective à l'unité de lithiase de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, intéressant tous les cas de cystinurie diagnostiqués durant la période 2008–2019. Notre étude a inclus des enfants et des adultes de tout âge. Le recueil des patients a été réalisé à l'aide des registres de l'unité de lithiase complété par les dossiers médicaux d'hospitalisation et des données des dossiers informatisés partagés du CHU Hassan II de Fès (système HOSIX).

Les critères d'inclusion étaient :

- Les patients ayant une cystinurie positive sur cristallurie ou spectrophotométrie.
- Un dossier comprenant au moins l'observation médicale, avec les traitements instaurés ; un bilan radiologique (ASP, d'échographie abdominale et rénale), et des examens biologiques

L'enquête anamnestique consistait à relever pour chaque patient : l'âge, le sexe, les antécédents personnels, les antécédents familiaux des lithiases, d'insuffisance rénale chronique, l'existence d'une consanguinité parentale, le niveau socioéconomique et les signes cliniques d'appel.

Nos malades ont bénéficié d'un examen clinique complet et d'un bilan radiologique à base d'un cliché d'abdomen sans préparation, une échographie et selon les résultats, une urographie intra-veineuse (UIV) et/ou une Urétrocyctographie Rétrograde (UCR) pour préciser le nombre, la topographie des calculs, et pour chercher d'éventuelles malformations de l'appareil urinaire.

L'exploration biologique comprenait, si possible, un examen sanguin et urinaire, ont été déterminés dans le sang : calcium, phosphate, magnésium, acide urique, protides totaux, urée, créatinine, réserve alcaline, parathormone (PTH), phosphatases alcalines (PAL) et bicarbonates plasmatiques; dans les urines : un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), une cristallurie réalisée par l'examen au microscope pour l'étude morpho-constitutionnelle du sédiment obtenu après centrifugation d'une urine fraîchement recueillie de matin, une calciurie, et une oxalurie de 24H en cas de besoin. L'étude morphologique et spectrophotométrie des lithiases a été réalisée quand elles étaient disponibles.

A la lumière des données de nos patients et de la littérature, nous avons élaboré les protocoles de prise en charge des cystinuries propres au service de Néphrologie du Centre hospitalier Hassan II de Fès. Nous avons sélectionné les principales démarches diagnostiques et thérapeutiques et nous nous sommes basés sur les travaux réalisés sur le sujet en tenant compte du contexte marocain.

RÉSULTATS

OBSERVATION N° 1

Enfant S.D, âgé de 9 ans, qui présente des coliques néphrétiques bilatérales fébriles. Dans ses antécédents, nous notons la notion de consanguinité du 1^{er} degré, des infections urinaires à répétition depuis l'âge de 1 an et de lithiases rénales chez le cousin.

Son histoire remonte à l'âge de 12 mois où le nourrisson présentait des épisodes d'IU à répétition traitées. Ce tableau a évolué à l'âge de 3 ans devant un tableau de colique néphrétique fébrile pour lequel l'échographie de l'arbre urinaire a objectivé une dilatation uretéro-pyélo-calicielle avec la présence de lithiases. Il a été opéré puis fut adressé en néphrologie-pédiatrique pour analyse des cristaux, prise en charge médicale et suivi.

L'examen clinique à l'admission retrouve un retard staturo-pondéral avec un poids à 11Kg (-2DS); une taille à 86cm (-1DS), un IMC=14,86kg/m², une PA : 90/50 mmHg (âge de 3ans et un mois) et une diurèse à 1 l/j. L'examen clinique est normal en dehors d'une sensibilité lombaire et pelvienne à la palpation.

Au bilan complémentaire :

ASP (figure 8) : calculs coralliformes rénaux droit et gauche, un calcul pelvien en projection de l'uretère lombaire gauche de 1,1cm et un calcul vésical.

Échographie de l'arbre urinaire (figure 9) : Le rein gauche est de petite taille de 5,5 cm de grand axe et le rein droit est hypertrophique de 8,5 cm avec importante dilatation urétéro-pyélo-calicielle bilatérale respectant le parenchyme rénal avec pyélon mesurant 2,2cm de chaque côté. Cette dilatation se continue au niveau des deux uretères. On note la présence au

niveau du groupe caliciel inférieur du rein gauche de deux petites images hyperéchogènes pouvant être en rapport avec de petits calculs caliciels mesurant respectivement 0,5 et 0,6 cm de diamètre. Un autre calcul se trouve au niveau de l'uretère droit. On note la présence d'une image hyperéchogène au niveau de la vessie en rapport avec un calcul qui mesure environ 1 cm de grand axe.



Figure 8 : ASP montrant Calculs coralliformes rénaux droit et gauche, un calcul pelvien en projection de l'uretère lombaire gauche de 1,1 cm et un calcul vésical.

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

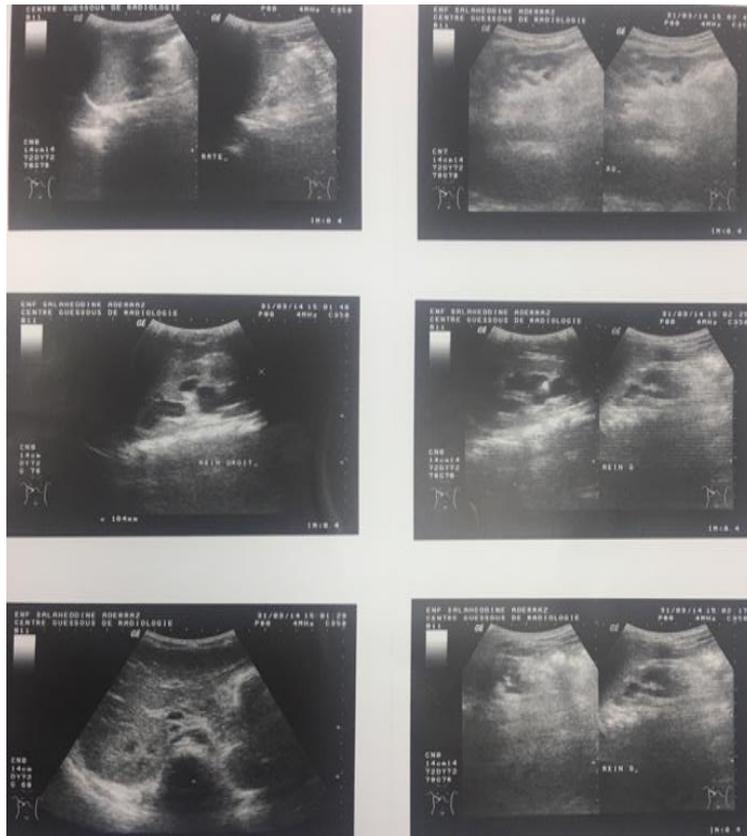


Figure 9 : Échographie de l'arbre urinaire montrant une dilatation urétéro-pyélo-calicielle et des calculs rénaux gauches, droits et vésical

Une urétéro-cystographie rétrograde a été réalisée et est revenue normale (figure10).

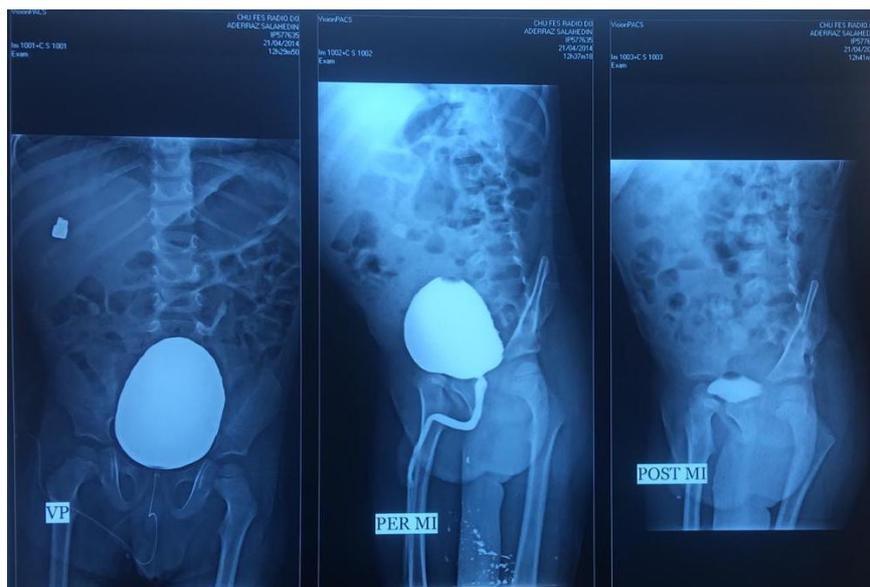


Figure 10 : Uretéro-cystographie rétrograde normale

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

La scintigraphie rénale (figure 11): montre une répartition asymétrique des fonctions rénales relatives entre les deux reins au détriment du rein gauche qui n'assure que 14% de la fonction globale, le rein droit en assure 84% augmenté de taille anomalie et présente des anomalies de fixation corticale liée à la dilatation cavitaire.

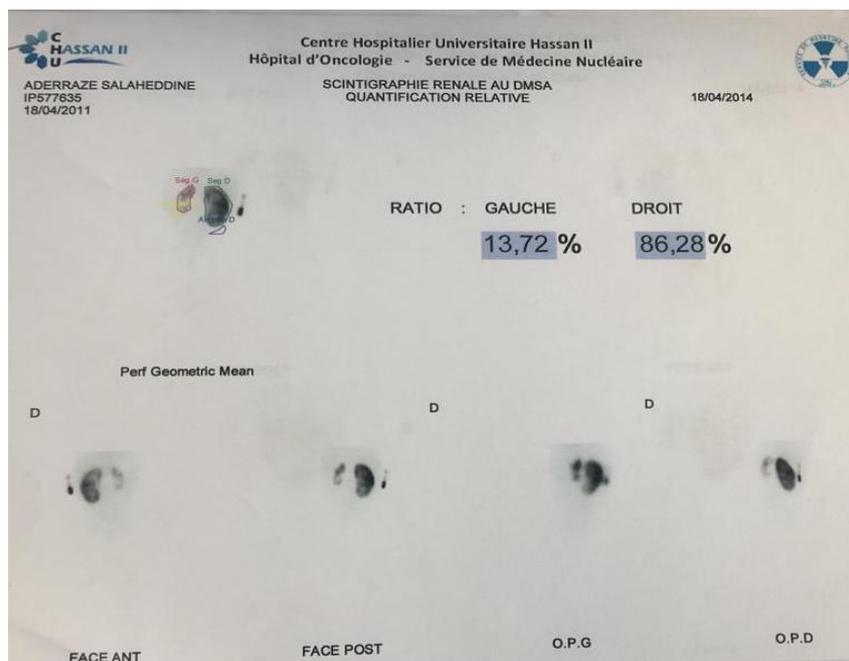


Figure 11 : Scintigraphie rénale montrant une asymétrie des fonctions rénales relatives au détriment du rein gauche qui n'assure que 14% de la fonction rénale globale, le rein droit en assure 84% augmenté de taille

Le patient a été admis dans un tableau d'insuffisance rénale avec un DFG estimé à 68ml/min.

Le reste bilan a montré un taux d'Urée à 0.26g/l ; Créatinine à 7 mg/l ; Natrémie à 141 mmol/l ; Kaliémie à 4.1mmol/l ; Calcémie à 99 mg/l ; Réserves alcalines à 19 mmol/l ; l'ECBU a retrouvé une leucocyturie sans bactériurie ni hématurie ; Protéinurie de 24h à 66mg/24h ; l'ionogramme urinaire montre un taux d'urée urinaire à 12g/24h ; calciurie de 24h à 4 mg/24h créatinurie de 24h à 276mg/24h ; kaliurèse à 48 mEq/24h ;

Natriurèse à 60 mEq/24h et de cystinurie de 24h initiale à 812 $\mu\text{mol/l}$.

La cristallurie (faite à plusieurs reprises) montre un calcul hexagonal de cystine, l'analyse morphologique est de type Va + Vb et l'analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge : calcul presque pur en cystine. Les arguments cliniques, biologiques et morpho-constitutionnels sont en faveur d'une cystinurie avec lithiase rénale.

L'enfant a bénéficié d'une extraction des calculs et résection du radicèle en bilatéral et réimplantation bilatérale à type de Lich Gregoir à droite et Cohen à gauche. Il a été ensuite mis sous mesures hygiéno-diététiques, à savoir, une réduction de la consommation de sel et de protides, une hyperhydratation par eau de vichy (que l'enfant a refusé +++), pour hyper diurèse, une alcalinisation des urines par voie parentérale et Citrate de potassium,

L'enfant a émis 30 calculs une semaine après la chirurgie. Deux ans plus tard, on note une diminution du nombre et de la taille des lithiases sans obstruction sur une durée de 6 ans mais une persistance d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle et persistance d'un calcul au niveau du groupe caliciel inférieur gauche de 6 mm et d'une cystinurie de 24h qui est revenue un peu élevée à 614 $\mu\text{mol/l}$ d'où la prescription de Tiopronine (Acadione 250mg*2/j) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion. On note aussi une amélioration de la fonction rénale avec une créatinine à 5,7mg/l et une clairance de la créatinine à 83 ml/min mais il a un retard staturo-pondéral sévère à l'âge de huit ans (Poids à 22 kgs; Taille à 120 cm)

La surveillance s'est basée sur des contrôles :

- Radiologiques : ASP mais surtout sur l'échographie

- Biologiques : dosage de la cystinurie et qui a nécessité une augmentation des doses de médicaments).

Message didactique : Le Débit de cystine constitue un mauvais paramètre de surveillance. Une fois le diagnostic de cystinurie établi, il n'est pas recommandé dans le suivi de répéter le dosage de la cystinurie des 24h. L'étude de la cristallurie et du volume cristallin ($<3000\mu\text{m}^3/\text{mm}^3$) sont plus efficaces.

OBSERVATION N° 2

Enfant Z.A âgé de 12 ans, suivi dans le service de pédiatrie depuis 7 ans pour lithiase rénale. Il est issu de parents consanguins de 1^{er} degré avec dans ses antécédents ; lithiase urinaire chez le frère.

L'histoire de sa maladie remonte à l'âge de 5 ans par la survenue des douleurs abdominales diffuses non améliorées sous traitements symptomatiques, motivant la réalisation d'une échographie abdominale chez un chirurgien pédiatre qui a objectivé une lithiase calicelle rénale droite de 1,5 cm avec dilatation modérée calicelle de ce rein. L'enfant a été adressé au service de Chirurgie Pédiatrique puis au service de pédiatrie – Unité de Néphrologie Pédiatrique l'Hôpital Universitaire Hassan II de Fès où il est pris en charge.

L'examen clinique à l'admission retrouve un poids à 27Kg (-1DS) ; une taille à 100 cm (-2DS) ; un IMC à 27 kg/m² ; une TA à 100/50, une diurèse à 750ml/j et une sensibilité abdominale diffuse.

Au bilan complémentaire, nous avons retrouvé à :

- L'AUSP: Une lithiase radio opaque se projetant sur l'ombre rénale droite.
- L'échographie de l'arbre urinaire a objectivé un rein droit de 8,6 cm de grand axe avec une lithiase calicelle inférieure de 15 mm de diamètre avec dilatation modérée des cavités calicelles, un rein gauche 6cm mauvaise différenciation sans lithiase.
- La scintigraphie rénale : une répartition asymétrique des fonctions rénales relatives entre les deux reins au détriment du rein gauche qui n'assure que 18% de la fonction rénale globale, rein droit

augmenté de taille ne présentant pas de défaut cortical assure 82%, rein gauche hypotrophe hypo fonctionnel mais ne présentent pas de cicatrices corticales

- La fonction rénale a retrouvé une urée à 0.78g/l et une créatinine à 22mg/l
L'ionogramme sanguin a noté une natrémie à 136mEq/l ; une kaliémie à 4.12mEq/l ; une calcémie à 94mg/l ; un phosphore à 37mg/l ; une glycémie à jeun à 0,5g/l ; un acide urique à 38mg/l et un ECBU a retrouvé une leucocyturie sans bactériurie.
- L'ionogramme urinaire a objectivé une urée/24h à 14g/24h ; une créatinurie/24h à 449mg/24h ; une natriurèse/24h à 65mEq/24h ; une phosphaturie/24h à 37mEq/24h ; un acide urique/24h :404mg/24h et une calciurie/24h : 16,5 mg/24h
- La chromatographie des acides aminés a mis en évidence une hyperaminacidurie pouvant suggérer un déficit du transporteur des acides aminés (cystine, ornithine, lysine et arginine) une ornithine à 284 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$; une lysine à 697 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$; une cystine à 875 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ et une arginine à 660 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$
- La cristallurie était en faveur un calcul hexagonal de cystine de type morphologique Va.
- L'analyse des calculs par spectrophotométrie infrarouge a détecté un spectre de cystine (100%)

Le patient a bénéficié d'une urétéroscopie souple à droite avec fragmentation du calcul

Et il fut mis sous régime pauvre en sel et en protides,

alcalinisation des urines par voie parentérale et bicarbonate de sodium 1 cam 3 fois/j, hyperhydratation >2l pour une hyper diurèse, Citrate de potassium, inhibiteur de l'enzyme de conversion et supplémentation en vitamine D.

Des contrôles échographiques réalisés tous les deux mois ont montré la persistance des micro lithiases du rein droit sans retentissement pyélo-caliciel. Mais, trois ans plus tard de l'intervention urologique, il fut hospitalisé aux Urgences Chirurgicales Pédiatriques, devant une douleur abdominale importante associée à une hématurie totale, l'uro-scanner réalisé a découvert une nouvelle lithiase urétérale droite de 1 cm de densité de 750 UH, persistance des micro lithiases au niveau du rein droit avec une discrète dilatation pyélo-calicielle droite et apparition de trois lithiases calicielles supérieurs hyperéchogènes mesurant 0,6, 0,61 et 1,59 cm de diamètre ; il a bénéficié d'une extraction des calculs par NLPC à droite et la mise en place d'une sonde double J, on note une normalisation de la FR avec créatinine à 5mg/l et une urée à 0,44g/l et la cristallurie de contrôle était toujours positive avec présence de cristaux de cystine et un pH urinaire à 6,5.

Le patient fut mis sous Acadione, antibioprophylaxie, alcalinisation des urines par voie parentérale, citrate de potassium, hyperhydratation pour une hyper diurèse, inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Les échographies de contrôle ont montré la disparition des micro lithiases rénales droites sans récurrence sur un an et demi de suivi.

Message didactique

Un suivi rapproché est nécessaire pour contrôle de la maladie avec comme objectif un pH urinaire entre 7,5 et 8. Délivrer une feuille d'auto surveillance du pH et de la densité urinaire semble nécessaire

Le suivi comprend également un contrôle du régime sans sel par une natriurèse et une éducation détaillée de l'enfant et des parents sur le respect des mesures hygiéno-diététiques pour éviter les récurrences.

OBSERVATION N°3

Enfant Z.K âgé de 3 ans et 6 mois, issu d'un mariage non consanguin, admis pour altération de l'état général, des vomissements et une anurie. Il a dans ses antécédents ; un premier épisode d'infection urinaire traitée il y a deux mois et un deuxième épisode d'infection urinaire il y a un mois non traitée

Sa symptomatologie remonte à 3 mois par l'apparition de vomissements alimentaires dans un contexte de stagnation pondérale et d'altération de l'état général, aggravé il y a 3 jours par l'apparition d'une fièvre chiffrée à 40°C et d'une cassure de la diurèse sans autres signes associés ce qui a motivé la famille à consulter aux urgences pédiatriques du CHU HASSAN II de Fès.

Le nourrisson était tonique et réactif, apyrétique, stable sur les plans hémodynamique et respiratoire ; normo tendu, normo hydraté anurique ; il présentait un retard staturo-pondéral manifeste avec un poids de 7kgs (-3 DS), une taille de 65 cm (-4 DS) et un périmètre crânien 45 cm (0 DS), le reste de l'examen clinique notamment abdominal, neurologique, ORL et pleuro-pulmonaire était normal.

Au bilan complémentaire, L'AUSP a retrouvé des lithiases se projetant sur l'ombre rénale gauche et sur la vessie(figure12).

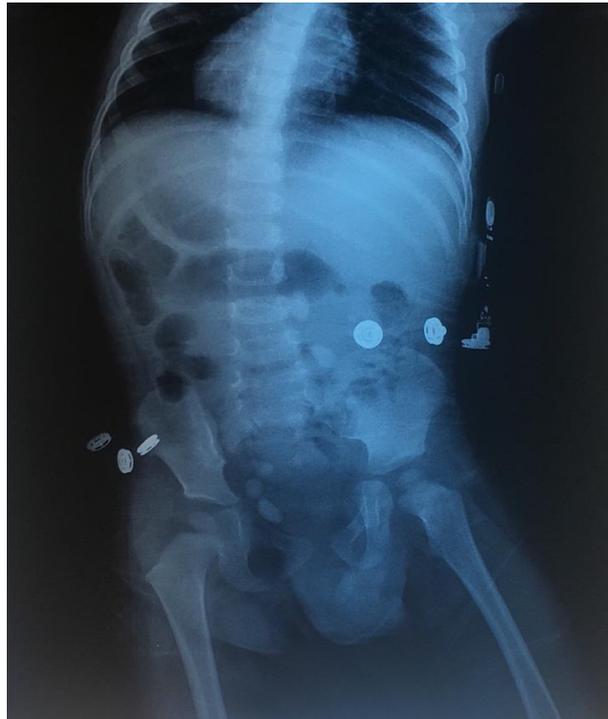


Figure 12 : AUSP montrant des opacités de tonalité calcique se projetant sur l'ombre rénale gauche et la vessie

AUSP (après sonde JJ) a remis en évidence deux images arrondies de tonalité calcique se projetant sur l'air urétéral pelvien gauche mesurant 7,7*10mm et 12*8 mm et présence des sonde JJ dont le bout distal à gauche est enroulé en intra-vésical (figure13).



Figure13 : AUSP montrant des images de tonalité calcique se projetant sur l'air urétéral pelvien gauche avec visualisation des sondes JJ avec un bout distal gauche enroulé en intra vésical

L'échographie de l'arbre urinaire a montré des reins augmentés de tailles de 7,9 cm à droite et 8 cm à gauche de contours réguliers multi lithiasiques au niveau calicielle gauche et pyélique droit, bien différenciés siègent d'une DUPC modérée avec pyélon droit 15,7 mm et pyélon gauche de 17,3 mm.

L'urétrocystographie rétrograde (UCR) a objectivé ; après opacification ; un reflux vésico-urétéral grade V avec résidu post mictionnel et des lithiases urétérales pelviennes gauches.

Avant opacification : Voir dans partie AUSP.

La scintigraphie rénale au DMSA a mis en évidence une répartition asymétrique des fonctions rénales relatives entre les 2 reins au détriment du rein droit qui n'assure que 5% de la fonction rénale globale RD en

hypoperfusion très sévère RG présentant un aspect scintigraphique satisfaisant

Le bilan biologique a retrouvé une insuffisance rénale avec une créatinine à 78mg/l et une clairance de la créatinine. Le reste du bilan biologique ; une urée à 1,67 g/l ; une kaliémie à 6 mEq/l ; une natrémie à 127mmol/l ; une CRP à 196mg/l ; un ECBU avec une leucocyturie à 94000/mm³ et une hématurie à 248000/mm³ sans germe identifié. Hb à 8,2g/dl microcytaire hypochrome ; GB à 27260/mm³ ; PNN à 20590/mm³ ; PQ à 343000/mm³. Un ionogramme urinaire a complété l'investigation biologique avec une; urée à 13,1 g/24h ; créatinurie à 398mg/24h ; calciurie à 52 mg/24h phosphore à 661 mg/l ; acide urique= 330 mg/l ; natriurèse à 130 mEq/24h ; potassium à 52 mEq/24h ; Oxalurie de 24h à 2mg/24h (inférieur à 35 mg/24h) ; Acide glycolique urinaire= 19mg/g (inférieur à 60 mg/g)

Deux cristalluries ont été réalisées : la première était négative et la deuxième était en rapport avec des cristaux de Whewellite >500 cristaux/mm³ avec agglomération de ces cristaux, le type morphologique est de Va.

La spectrophotométrie infra-rouge a permis de redresser le diagnostic avec 90% de cystine et 10% de carapatite.

Le traitement a reposé sur une prise en charge urgente de l'hyperkaliémie et de l'anurie par une pose de cathéter de dialyse péritonéale en attendant la mise en place d'une sonde JJ en bilatéral

Et il fut mis sous hyperhydratation >2L/j et alcalinisation par voie parentérale, une résine échangeuse d'ions, une antibiothérapie à base de ceftriaxone, un antispasmodique à visée antalgique, un traitement médical à

base d'un dérivé sulfhydryle et un inhibiteur de l'enzyme de conversion

L'enfant a relancé la diurèse après la montée de sonde JJ et l'émission de plusieurs calculs était rapportée par les parents.

6 mois plus tard, le patient a normalisé sa fonction rénale avec une créatinine à 4 mg/l et un changement de sonde JJ avec fut réalisée ; une urétèrolithotomie longitudinale avec extraction d'un calcul de la portion proximale et issue d'urine les autres calculs non accessibles et mise en place d'une sonde JJ et repérage de l'uretère gauche qui est très dilaté et énorme urolithotomie longitudinale avec issue d'urines trouble extraction de plusieurs calculs avec mise en place d'une sonde JJ et réalisation d'une circoncision en 3^{ème} temps.

Devant une importante dilatation uretéro-pyélocalicielle d'un rein droit de 8 cm de grand axe laminant le parenchyme rénal par endroit avec pyélon de 2,8 cm sans obstacle lithiasique visible, un rein gauche de 7 cm de contours réguliers bien différencié sans dilatation de ses cavités à l'échographie de contrôle, une scintigraphie rénale a été réalisée imposant la réalisation d'une néphrectomie droite et actuellement la créatinine est à 8mg/l.

Message didactique La consanguinité dans la cystinurie peut manquer (probablement une cystinurie génétique de transmission autosomique récessive de type A) et la cristallurie est sujette à des faux négatifs si elle n'est pas réalisée en respectant les méthodes de recueil des urines et la rapidité < 3h de réalisation de cet examen sur des urines fraîches.

OBSERVATION N°4

Enfant S.O, âgée de 11 ans, issu d'un mariage non consanguin admise pour douleurs pelviennes gauches. Elle présente des antécédents familiaux de lithiase urinaire chez la mère, le père et deux sœurs avec analyse de cristallurie revenant à cystine chez une sœur de huit ans.

L'histoire de sa maladie remonte à un mois par l'installation de douleurs pelviennes gauches sans autres signes associés pour lesquelles elle a consulté chez un pédiatre privé réalisant une échographie abdominale objectivant une urétéro-hydronéphrose gauche en amont d'un calcul urétéral gauche puis il l'a référée en chirurgie pédiatrique pour prise en charge.

A l'examen clinique, la patiente était apyrétique et son abdomen était souple mise à part la sensibilité pelvienne gauche.

Au bilan radiologique, l'AUSP (figure 14) a identifié une image de tonalité calcique se projetant sur l'aire pelvienne latéralisée à gauche, ovulaire mesurant 19 mm de grand axe.



Figure 14 : AUSP montrant une opacité de tonalité calcique se projetant sur l'air pelvien gauche (figure 13)

L'échographie de l'arbre urinaire a permis de conclure à une urétéro-hydronéphrose du rein gauche, il s'agit en réalité d'une bifidité urétéro-pyélique, l'uretère numéro 1 mesure 10,7 mm et le numéro 2 mesure 5,3 mm. Le rein gauche mesure 8,4 cm d'axe bipolaire avec une corticale de 2,8 mm. On note la présence à l'étage pelvien d'une grosse lithiase mesurant 14,6 sur 5,3 mm au niveau de la portion terminale de l'uretère pelvien gauche avec dilatation de cet uretère pelvien gauche avec dilatation de cet uretère en amont. La vessie est normale. Le rein droit ne présente pas d'anomalie notable. Il mesure 6,8 cm d'axe bipolaire avec une corticale de 7,1 mm

Le foie, la vésicule biliaire, le pancréas et la rate sont normaux (figure15)

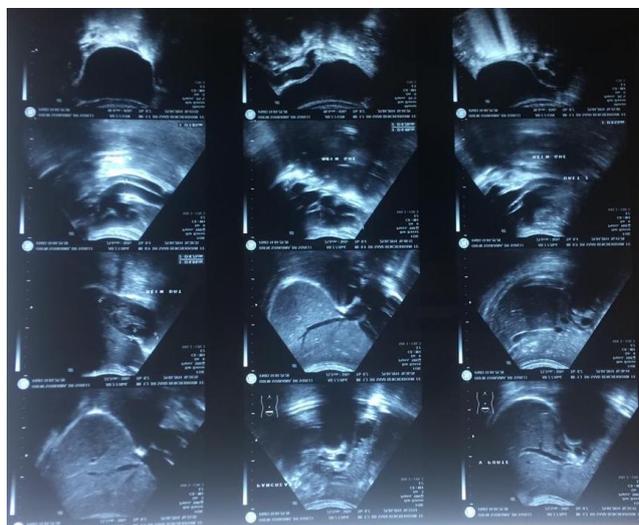


Figure 15 : Échographie de l'arbre urinaire retrouvant urétéro-hydronéphrose du rein gauche, bifidité urétéro pyélique, et une grosse lithiase au niveau de la portion terminale de l'uretère pelvien gauche avec dilatation de cet uretère pelvien gauche avec dilatation de cet uretère en amont. La vessie est normale. Le rein droit ne présente pas d'anomalie

notable.

L'urographie intra veineuse (UIV) ; après injection IV de PC, le rein droit mesure 8 cm de grand axe, de situation normale secrète et excrète dans les délais physiologiques sans dilatation des cavités excrétrices, absence de sécrétion ou d'excrétion du rein gauche même sur les clichés tardifs (6h, 24h). La vessie se remplit de façon homogène sans image d'addition ou de soustraction. Absence de résidu post mictionnel.

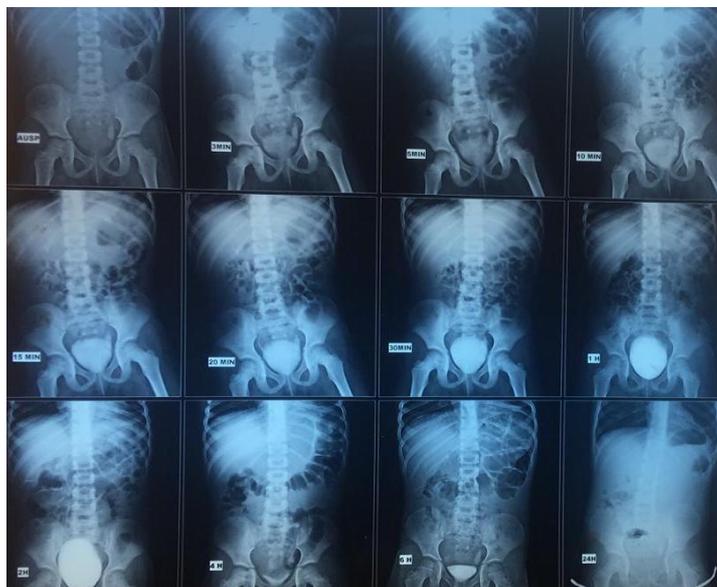


Figure 16 : Urographie intra veineuse montrant un rein droit qui secrète et excrète dans les délais physiologiques, et une absence de sécrétion ou d'excrétion du rein gauche même sur les clichés tardifs (6h, 24h), la vessie se remplit de façon homogène sans image d'addition ou de soustraction. Absence de résidu post mictionnel.

La scintigraphie rénale objective un rein droit de taille normale, de contours réguliers et de fixation corticale homogène sans encoches rénales en faveur de cicatrices corticales, une ombre rénale est à peine visible avec une fixation corticale très abaissée. Les fonctions rénales relatives sont de 98% au rein droit et de 2% au rein gauche.

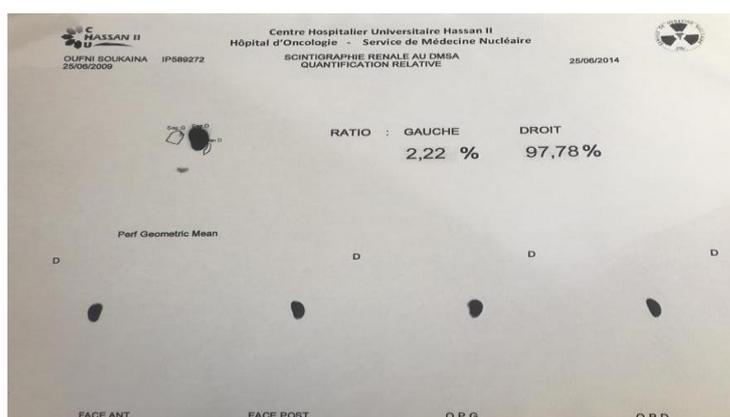


Figure 17 : Scintigraphie rénale objective un rein droit de taille normale, de contours réguliers et de fixation corticale homogène sans encoches rénales en faveur de cicatrices corticales, une ombre rénale est à peine visible avec une fixation corticale très abaissée. Les fonctions rénales relatives sont de 98% au rein droit et de 2% au rein gauche.

Au bilan biologique, une fonction rénale normale avec une urée à 0,38g/l, une créatinine à 5mg/l ; et un DFG estimé à 99ml/min. La Cristallurie est de type Vb. L'analyse morphologique et la spectrophotométrie intra rouge ont retrouvé la cystine.

Au plan thérapeutique, la patiente a bénéficié d'une NLPC à droite mais elle a été vue en consultation lithiase pour une fois puis perdue de vue. Devant les résultats de la scintigraphie rénale et l'urographie intra veineuse, la patiente a subi une néphrectomie gauche six mois plus tard puis la patiente a été perdue de vue.

Message didactique

Le dépistage familial devrait être systématique. Il existe de familles de patients cystinuriques non encore diagnostiqués ou diagnostiqués à un stade tardif et sujets à une néphrectomie en urgence à cause de la

découverte tardive de cette maladie.

OBSERVATION N°5

Madame M.K âgée de 41 ans admise pour pyélonéphrite gravidique, elle est suivie aux services de néphro-urologie adulte pour lithiases rénales depuis 10 ans nécessitant 12 interventions urologiques, un antécédent de lithiase urinaire chez le frère et une notion de consanguinité familiale. Son histoire actuelle remonte à 3 mois par la survenue de PNA gravidique sur une grossesse de 20 SA

Et l'examen clinique retrouve une patiente en bon état général euvoémie clinique normo tendue fébrile à 39°C avec un poids à 68kgs ; une taille à 167 cm ; un IMC à 24,4 kg/m² ; une diurèse conservée à 3300cc/24h et une bandelette urinaire avec une Protéinurie négative ; une hématurie à 3+ ; une leucocyturie à 2+ ; une nitriturie à 2+ ; un pH urinaire à 7 ;G- ; une densité urinaire à 1010.

À l'échographie rénale, nous avons retrouvé un rein droit mesure 12 cm bien différencié avec lithiases calicielles infra centimétriques à droite sans dilatation des cavités excrétrices et une discrète dilatation calicielle à gauche avec multiples lithiases calicielles.

Et à l'uroscanner réalisé nous avons noté un rein droit de 9,3 cm lithiases calicielles inférieures infra centimétriques à droite et un rein gauche de 9 cm avec des calculs centimétriques à gauche de 2,5 et 2,6 cm sonde JJ en place.

Le bilan biologique a montré une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine à 66ml/min (MDRD); une créatinine à 9,8 mg/l ; une urée à 0,38g/l ; une calcémie à 93mg/l ; un acide urique à 45mg/l ; une glycémie à

jeun à 1,2g/l et au bilan urinaire, nous avons retrouvé à l'ECBU ; une leucocyturie à 100 éléments/mm³, une hématurie à 130 éléments/mm³ avec présence de cellules épithéliales. À l'ionogramme urinaire, nous avons noté une urée/24h à 112g/24h ; une créatinurie/24h à 1448 mg/24h ; une natriurèse/24h à 257 mmol/24h ; une calciurie/24h à 80 mg/24h ; acide urique/24h à 481 mg/24h. Au plan hématologique, nous avons retrouvé un taux d'hémoglobine à 12,6g/dl ; un taux de globules blancs à 10380 éléments/mm³ avec des PNN à 8650 éléments/mm³ et des lymphocytes à 1050 éléments/mm³ ; et un taux de plaquettes à 149000 éléments/mm³.

La cristallurie a mis en évidence des cristaux de cystine, une analyse morphologique Va, Vb et la spectrophotométrie a identifié un spectre de cystine

La patiente a été mise sous hyperhydratation > 3l/j, alcalinisation par ouelmès, antibiothérapie, restriction en sel et en protides mais l'Apport en sel quantifié à 15 g/j et sous citrate de potassium 6g/j dans 2 litres d'eau. Puis, devant une non adhérence aux mesures hygiéno-diététiques et la récurrence à plusieurs reprises des lithiases des deux côtés, elle a été mise sous Acadione 250 mg 6 Cp/j avec prise de façon irrégulière.

Elle a bénéficié d'une une montée d'une sonde JJ et l'uroscanner de contrôle a montré des sondes en place (voir dans partie radiologie).

Message didactique

La tiopronine est contre-indiquée au cours de la grossesse. Sa prescription chez une patiente en âge de procréer devrait être couplée systématiquement à une prescription d'une contraception hormonale et en cas de découverte d'une grossesse, la tiopronine doit être arrêtée. Le traitement reposera alors sur les mesures hygiéno-diététiques et la prise de citrate de potassium (aucune donnée n'a confirmé la survenue d'événements indésirables chez le fœtus).

OBSERVATION N°6

Monsieur K.M âgé de 28 ans qui consulte pour lombalgies gauches, il a déjà été traité pour deux épisodes d'infection urinaire et sa mère est suivie pour lithiase urinaire. Son examen clinique a objectivé un poids à 54 kgs ; une taille à 170 cm ; un IMC à 18,7 kg/m² ; une TA à 160/70 ; un pH urinaire à 6,2 ; une densité urinaire 1010 et une hyper diurèse à 4litres/j

Son bilan radiologique était en faveur d'une lithiase du rein gauche, d'un gros calcul vésical et de multiples petits calculs vésicaux.

Son bilan biologique a mis en évidence une insuffisance rénale stade III a avec une créatinine à 16mg/l ; une urée à 0,32 g/l ; une natrémie correcte à 139 mEq/l ; une kaliémie à 5 mEq/l ; une calcémie à 97mg/l ; un phosphore à 37 mg/l ; un acide urique à 80mg/l et une glycémie à jeun à 0,91g/l. Son ECBU était revenu négatif et l'ionogramme urinaire a retrouvé une Urée/24h à 24,8g/24h ; une créatinurie/24h à 2372mg/24h ; une natriurèse à 228mmol/24h ; une calciurie/24h à 80 mg/24h ; un acide urique/24h à 688mg/24h

La cristallurie a objectivé des cristaux hexagonaux de cystine, l'analyse morphologique Va et la spectrophotométrie infra rouge a détecté un spectre de cystine.

La prise en charge de ce patient a reposé sur deux volets, d'abord, la réalisation d'une lithotripsie extra corporelle (LEC) puis d'une néphrolithotomie percutanée (NLPC) et d'une cystolithotomie endovésicale et en deuxième temps d'une instauration des mesures hygiéno-diététiques à savoir une alcalinisation et hyper hydratation et la prise du citrate de potassium.

Message didactique :

L'insuffisance rénale des cystiniques est multifactorielle en rapport avec d'abord une prédisposition génétique de l'insuffisance rénale chez ces patients, puis, avec l'obstruction, ensuite, elle est en rapport avec les interventions urologiques à répétition, et enfin, avec la présence d'une HTA.

OBSERVATION N°7

Madame B.S âgée de 64 ans admise pour une colique néphrétique droite apyrétique, l'interrogatoire a retrouvé une prise de miel de manière quotidienne et une notion de lithiase chez l'oncle paternelle?

À son examen clinique, le poids était à 62kgs ; la taille était à 165 cm ; l'IMC était à 23kg/m² ; la bandelette urinaire était négative ; le pH urinaire était de 6,3 ; la densité urinaire de 1030 et la diurèse de 2litres/j.

L'exploration radiologique a mis en évidence de multiples calculs du côté droit ayant récidivé du même côté.

L'exploration biologique a détecté une créatinine à 8,3mg/l ; une clairance de la créatinine à 99ml/min ; une Calcémie à 99mg/l ; un acide urique à 48mg/l ; une glycémie à jeun à 1,05g/l

L'ECBU et la protéinurie de 24h étaient revenus négatifs

L'ionogramme urinaire a montré une Urée/24h à 8 g/24h ; une créatinurie/24h à 1184mg/24h ; une natriurèse/24h à 104mmol/24h ; une calciurie/24h à 214mg/24h ; un acide urique à 405mg/24h

La cristallurie a montré à l'analyse morphologique les types Va, Vb

Sur le plan thérapeutique, la patiente a bénéficié d'une lithotripsie extra corporelle et elle ne prenait aucun traitement, elle était sous seulement les mesures hygiéno diététiques, l'apport en sel était à 6g/j avec une diurèse insuffisante 2l/j puis la patiente a été perdue de vue.

Message didactique Le miel, le jus de citron et le jus d'orange sont des aliments plutôt alcalinisants. L'interrogatoire doit toujours rechercher la prise des œufs, les viandes rouges, blanches ou poissons et les fromages à pâtes dures (parmesan) qui sont acidifiants.

OBSERVATION N°8

Madame G. K âgée de 57 ans qui présente des lombalgies droites qui a dans ses antécédents des épisodes d'infection urinaire récidivants sous antibiothérapie au long cours et une prise régulière du jus de citron chez qui l'examen clinique objective une TA à 130/80 apyrétique eupnéique ; un poids à 70 kgs ; une taille à 158 cm ; un IMC à 28kg/m² ; une diurèse à 2300ml/24h et la bandelette urinaire a révélé des traces de protéines ; 1 + de sang ; 1 + de leucocytes ; 1 + de nitrites ; un pH urinaire à 6,88 et une densité urinaire à 1035.

Au bilan radiologique, l'uroscanner a montré un rein droit en hypertrophie compensatrice de 12 cm de grand axe avec plusieurs calculs caliciels mesurant entre 2 et 3,2 cm de densité 550 UH et des cavités non dilatées.

Au bilan biologique, nous avons noté une insuffisance rénale avec une créatinine à 14 mg/l ; une clairance de la créatinine à 41ml/min/1,73m² ; une calcémie à 91 mg/l ; un acide urique à 66mg/l ; une glycémie à jeun à 0,89g/l et une hémoglobine à 11,7 g/dl.

L'ECBU a mis en évidence une leucocyturie à 160 /mm³ sans hématurie avec présence de cellules épithéliales avec une culture et une protéinurie de 24h négatives. L'ionogramme urinaire a révélé une urée/24h à 21,39 g/24h ; une créatinurie/24h à 2111,4 mg/24h ; une natriurèse/24h à 249 mmol/24h ; une calciurie/24h à 66mg/24h ; un acide urique/24h à 759 mg/24h.

L'analyse morphologique est revenue en faveur d'un type Va et la spectrophotométrie infra rouge est revenue en faveur de cystine, la

crystallurie a mis en évidence des cristaux de cystine.

Le traitement a reposé sur une néphrolithotomie percutanée droite, et le couple AUSB–échographie rénale a montré un rein droit de 12 cm avec la persistance d'un calcul de 2 cm sans dilatation des cavités excrétrices et un rein gauche hypotrophique et la patient a été reprise pour une néphrolithotomie percutanée.

Le traitement médical a reposé sur un régime pauvre en sel et en protides avec restriction du jus de citron, le renfort de la réhydratation, la prescription d'une alcalinisation par citrate de potassium.

L'évolution était marquée par une récurrence du même côté et le contrôle du pH urinaire et de la densité urinaire après initiation du traitement médical soit trois mois plus tard, un pH urinaire à 6,7 et une densité urinaire à 1005 puis après 4 mois, le pH urinaire était à 6,5 et la densité urinaire était à 1010, un apport protidique calculé à 1,08g/kg/j et en sel : 14,64 g/j.

Message didactique

L'apport protidique (viandes, œufs, poissons) doit être à 0,8 à 1g/kg/j ou urée urinaire < 5,5mmol/kg/j (en poids idéal) chez l'adulte et pas de protéines en excès chez l'enfant.

Le calcul des protéines ingérées (g/kg/24h) est le rapport de l'urée urinaire (mmol/24h)/poids(kgs)/5.

Chez cette patiente, l'urée urinaire est de 356 mmol/24h et le poids est 70 kgs donc l'apport protidique est de 1,08g/kg/j.

Le calcul de l'apport en sel avec comme cible un apport <6g/j ou une natriurèse <100mmol/j. Les apports en grammes/j correspondent au rapport de la natriurèse (mmol/24h) sur 17.

La baisse de 200mmol/j à 100mmol/j entraîne la baisse du débit de cystine de 0,5mmol/l.

OBSERVATION N°9

Madame M. A, âgé de 34 ans, ayant eu dans ses antécédents un épisode de lithiase rénale il y a 3 ans et qui consulte pour des crises de coliques néphrétiques droites récidivantes.

Son examen clinique a retrouvé un poids à 85 kgs ; une taille à 176 cm ; un IMC à 27,5 kg/m² et une sensibilité lombaire droite.

Son bilan complémentaire notamment l'uroscanner a objectivé une dilatation urétéro-pyélo-calicielle droite en amont d'une lithiase uratique de l'uretère lombaire et un rein gauche atrophique.

Et son bilan biologique a mis évidence une insuffisance rénale avancée avec une créatinine à 70 mg/l et une clairance de la créatinine à 7ml/min/1,73m² et un taux d'hémoglobine à 14,5 g/dl

La cristallurie a montré des cristaux hexagonaux, l'analyse morphologique un type Va et la spectrophotométrie a identifié un spectre de cystine.

Puis, la patiente n'a pas récupéré le résultat ni de son analyse morphologique ni de sa cristallurie, et depuis la patiente est perdue de vue.

Message didactique :

La lithiase cystinique est faiblement radio-opaque à l'AUSP, et d'une densité à l'uroscanner entre 650 et 850 UH.

OBSERVATION N°10

Monsieur T. A, âgé de 50 ans, sans antécédents particuliers, il présente des Lombalgies droites.

À l'examen clinique, son poids était de 79 kgs ; sa taille était à 170 cm ; son IMC était à 27,33kg/m² et il présentait une sensibilité lombaire droite isolée.

Au bilan complémentaire, l'AUSP et l'échographie réno-vésicale objectivait une lithiase du rein droit de 23mm avec discrète dilatation des cavités excrétrices.

Au bilan biologique, le patient ne présentait pas une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine à 125ml/min/1,73m².

A l'analyse spectrophotométrique infra rouge, un spectre de cystine était retrouvé.

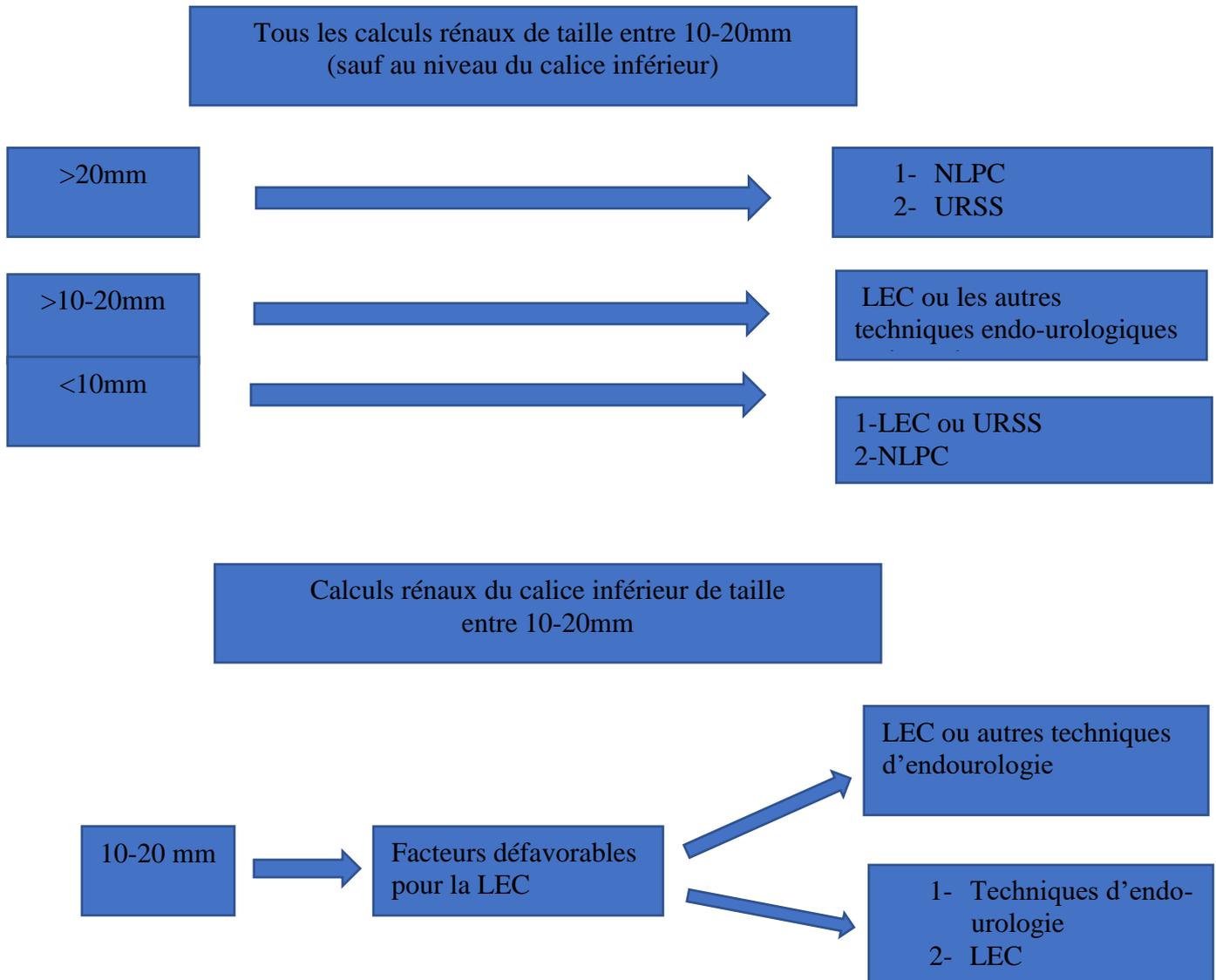
Au traitement, le patient avait bénéficié d'une Néphrolithotomie percutanée mais l'évolution ultérieure n'est pas connue.

Message didactique

Il est impératif que tous les malades ayant une lithiase rénale doivent avoir un suivi conjoint par les urologues et les néphrologues, avec la réalisation systématique d'un bilan étiologique.

PROTOCOLES DE PRISE EN
CHARGE DES CYSTINURIES

I. Traitement urologique: Étant souvent révélée par la colique néphrétique, la lithiase a des indications au traitement urologique selon le schéma suivant :



LEC = Lithotripsie extra corporelle

NLPC = Néphrolithotomie percutanée

URSS = Urétéroscopie souple

Schéma 1 : Recommandations 2018 de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) pour la prise en charge des lithiases urinaires quelque soit son type

[85].

La combinaison entre plusieurs techniques urologiques est possible en fonction du chirurgien et des caractéristiques de la lithiase.

Dès le premier épisode et après confirmation du diagnostic, une 1^{ère} consultation serait programmée pour expliquer au patient:

- Sa pathologie et ses conséquences
- Les moyens de prévenir sa cristallisation
- Qu'il s'agit d'une MRC nécessitant un traitement à vie.

II. La 1^{ère} étape du traitement et qui prend une place très importante est alors les mesures hygiéno-diététiques :

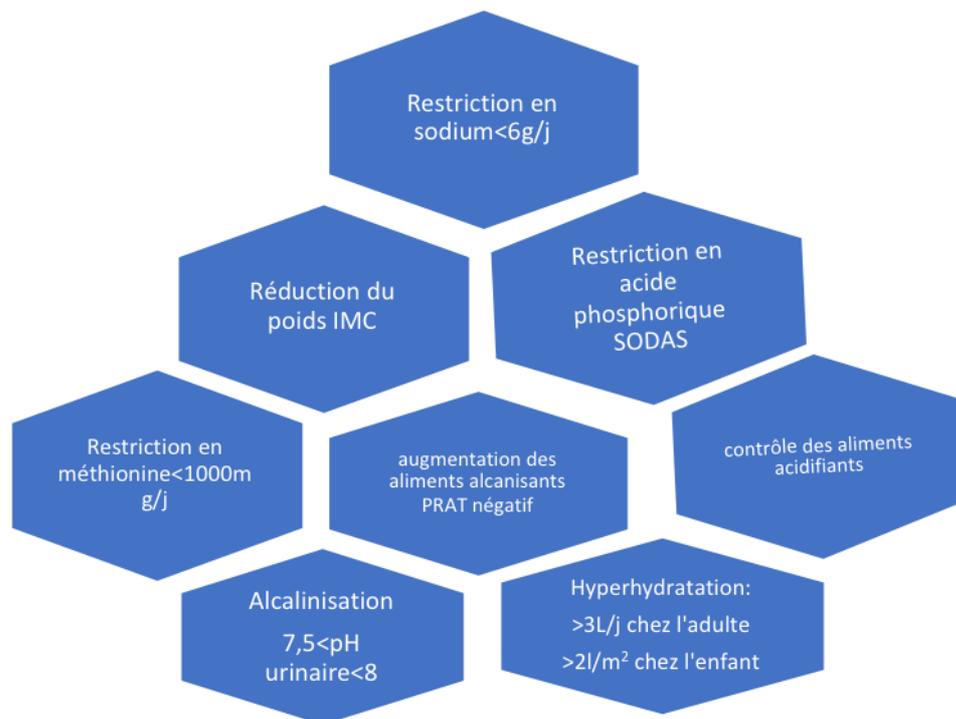


Schéma 2 : Principales mesures hygiéno-diététiques dans la cystinurie

1. Restriction en méthionine :

- Objectif : Réduire l'excrétion urinaire de cystine, pour cela, il faut adopter le schéma suivant :

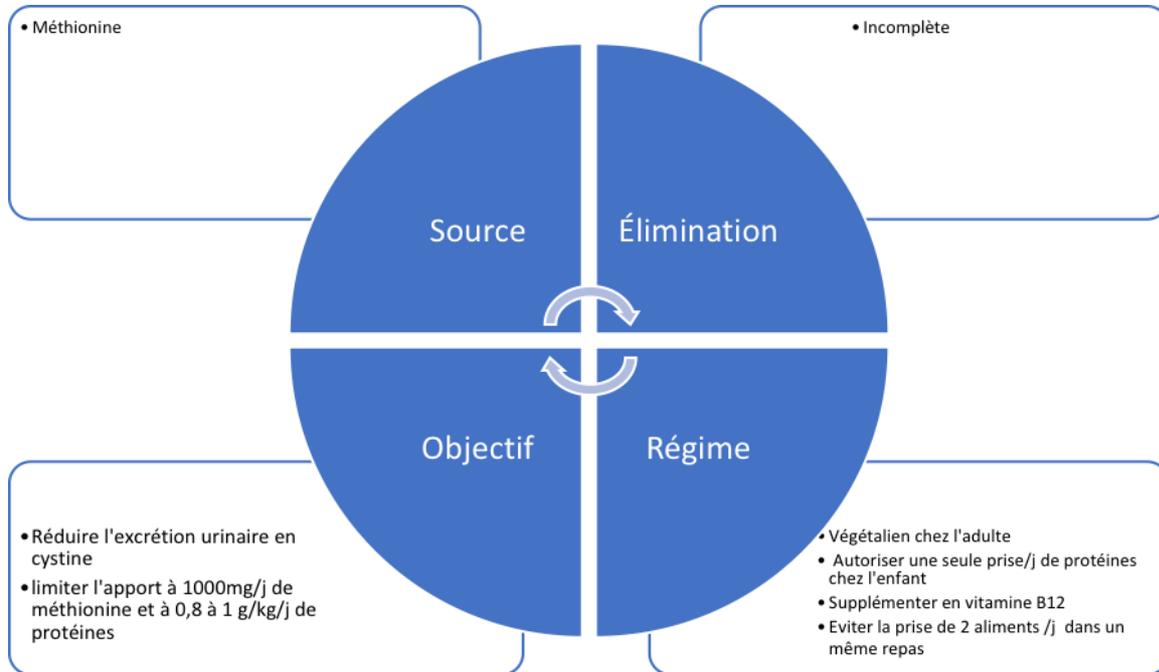


Schéma 3: Objectifs et règles du régime pauvre en méthionine

Limiter les apports à 1000mg/j de méthionine, le tableau suivant résume la teneur en méthionine de certains aliments :

Tableau 5 : Teneur en méthionine de certains aliments [11]

Aliments	Teneur en méthionine (en mg/100g d'aliments)
Blanc d'œuf`	3000
Jaune d'œuf	860
Œuf	400 (soit 2 œufs)
Fromages	500-600
Thon à l'huile	680
Sardines à l'huile	740
Lait	1020
Foie	600
Crevettes	500-600
Viande de mouton	600-900
Poulet et dinde	600-900
Autres poissons/ viandes	500-600

1. **Réduction du poids** : En relation avec l'activité de la maladie cystinique $IMC < 30\text{kg}/\text{m}^2$, si possible $< 25\text{kg}/\text{m}^2$.

2. **Restriction en sodium** :

Le sodium apporté majore l'excrétion urinaire de sodium de 20%. Il existe une corrélation entre natriurèse et excrétion urinaire de cystine, liée à une réabsorption couplée des acides aminés et du sodium ; passer de 200

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

mmol/j (12g de NaCl) à 100 mol/j (6g de NaCl) diminue la cystinurie de 0,50 mmol/j (Tableau 6).

Tableau 6 : Relation entre natriurèse et cystinurie

Apport en sel	12g/j 	6g/j
Natriurèse	200mmol/j 	100mmol/j
Cystinurie	 Baisse de 0,5mmol/j  Réabsorption couplée des AA et de Na.	

1. Éviction des boissons acidifiantes et de l'acide phosphorique :
comme les sodas.
2. L'hyperhydratation:

Il est important que ces boissons soient prises non seulement dans la journée mais également pendant la nuit ; période où la concentration des urines est maximale et donc le risque de formation de lithiase, avec une prise de boisson abondante (1/2l) le soir au coucher et à nouveau à l'occasion de chaque réveil nocturne et après chaque miction et de 250ml horaire pendant la journée permet d'éviter le 1/3 des récives.

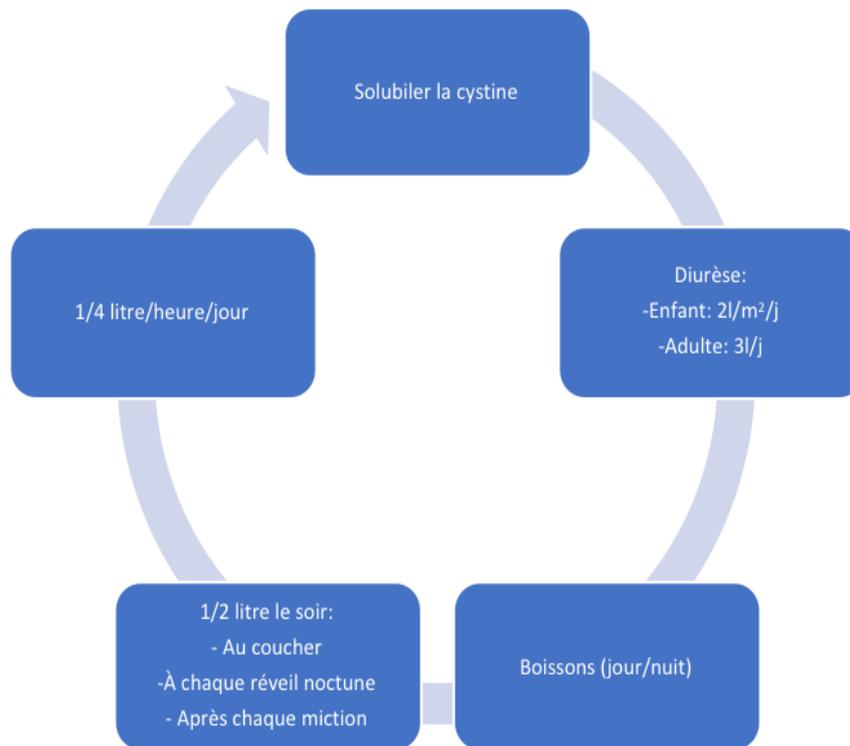


Schéma 4 : Apport de l'hydratation dans la cystinurie

La nuit : période où la concentration des urines est maximale.

La quantité d'eau à apporter : Le tableau 6 indique également pour 100 g d'aliments approximativement la quantité d'eau nécessaire à pH 6,0 et pH 7,5 pour éviter une sursaturation des urines objectif densité urinaire < ou égale à 1010 concentration en cystine < 250 mg/l osmolarité urinaire inférieure a 200 mosmol/l.

Tableau 6: Quantité d'eau à apporter en fonction du pH urinaire

Aliments	Teneur en méthionine (en mg/100g d'aliments)	Apport en eau supplémentaire (L/J)	
		Si pH urinaire 6-6,5 (L)	Si pH urinaire 7,6-8 (L)
Blanc d'œuf`	3000	12,5	6,5
Jaune d'œuf	860	3,6	1,8
Œuf	400 (soit 2 œufs)	1,6	0,8
Fromages	500-600	2,5	1,2
Thon à l'huile	680	2,8	1,4
Sardines à l'huile	740	3,1	1,5
Lait	1020	5	2,4
Foie	600	2,5	1,2
Crevettes	500-600	2,5	1,2
Viande de mouton	600-900	3,7	1,9
Poulet et dinde	600-900	3,7	1,9
Autres poissons/ viandes	500-600	2,5	1,2

Objectif : densité urinaire < ou égale à 1010

Concentration en cystine < 250 mg/l

Osmolarité urinaire inférieure a 200 mosmol/l.

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

Il existe trois catégories d'eaux conditionnées en bouteille sur le marché marocain ; l'eau minérale naturelle (Tableau 7) , l'eau de source (Tableau 8) et l'eau de table (Tableau 9) , leur teneur en électrolytes détermine des indications thérapeutique selon chaque patient, notamment , en cas de lithiase urinaire , il faut choisir l'eau en fonction du type de lithiase, en cas d'HTA ou en cas d'exercice physique intense.

Tableau 7 : Composition des principales eaux minérales produites au Maroc

	Ain Saiss	Sidi Hrazem	Sidi Ali	Oulmès et Oulmès légère
Calcium (mg/l)	63,50	70,00	12,02	148,84
Magnésium (mg/l)	35,50	40,00	8,70	48,60
Sodium (mg/l)	8,00	120,00	25,50	224,00
Potassium (mg/l)	1,00	8,00	2,8	26,00
Bicarbonate (mg/l)	372	335	103,7	890,05
Nitrate (mg/l)	7,00	4,00	0,10	2,83
Sulfate (mg/l)	3,80	20,00	41,7	14,25
Chlorure (mg/l)	19,80	220	14,2	280,00
Résidu sec à 110° C - (mg/l)	-	-	-	1260

Le choix de la composition en électrolytes de l'eau prend en compte le type de lithiase ; pour les lithiases d'acide urique, d'oxalate de calcium et de cystine, l'apport en eau riche en bicarbonates et en magnésium a un effet bénéfique dans la prévention de la récurrence :

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

- L'apport en eau chez ces patients doit comprendre aussi bien une part d'Oulmès que de l'eau de robinet ou des eaux à faible ou à très faible contenu en minéraux (intérêt de mentionner le résidu sec à 110° sur toutes les bouteilles) (Tableau 7).
- Oulmès représente l'eau qui répond le plus aux critères cités ++++ vu sa concentration en magnésium et en bicarbonate. Son résidu sec à 110° à 1260 mg/l fait d'elle une eau à contenu moyen en minéraux et donc à moindre effet diurétique
- Une bouteille d'Oulmès (1L) → 850 mg/l (11mmol/l) de bicarbonates
- Boire 10 L d'Oulmès → Tamponner 100 mmol/j de H⁺.
- L'eau de Vichy Célestins (1L) → 2989mg/l (38mmol/l) de bicarbonates
- Boire 10 L de Vichy Célestins → Tamponner 380mmol/j de bicarbonates.
- L'eau de Vichy Saint Yorre (1L) → 4368mg/l (55mmol/l) de bicarbonates.
- Boire 10 L de Vichy Saint Yorre → Tamponner 550 mmol/j de bicarbonates.

Tableau 8 : Composition des principales eaux de source naturelles produites au Maroc

	Aïn Soltane	Ain Atlas	Cristalline*	Chaouen
Calcium (mg/l)	70,00	17,63	39,00	80,40
Magnésium (mg/l)	44,00	13,62	25,00	16,20
Sodium (mg/l)	4,00	50,00	19,00	14,50
Potassium (mg/l)	1,00	8,00	1,50	1,00
Bicarbonate (mg/l)	402,00	250,1	290,00	309,80
Nitrate (mg/l)	19,00	5,20	<2	0,32
Sulfate (mg/l)	3,70	12,90	5,00	20,90
Chlorure (mg/l)	7,10	14,20	4,00	17,50
Résidu sec à 110°C	-	-	-	345

Chaouen représente l'eau de source de choix pour l'hyperhydratation couplée d'une alcalinisation malgré que sa teneur en bicarbonates est inférieure à celle d'Ouelmès (Tableau 8).

Tableau 9 : Composition des principales eaux de table produites au Maroc

	Bahia	Ciel	Hayat	Safa	Bonaqua (1,2)	Abir (1)	Aquarius (3)	Mazine
Calcium (mg/l)	8,02	40,00			-		8,00	11,22
Magnésium (mg/l)	7,29	27,00			-		-	9,72
Sodium (mg/l)	46,00	42,00			-		240,0	52,00
Potassium (mg/l)	1,00	3,00			-		10,80	ou 1,00
							108,0?	
Bicarbonate (mg/l)	42,70	24,00			-		-	42,70
Nitrate (mg/l)	0,20	2,00			-		-	3,42
Sulfate (mg/l)	15,69	67,00			-		-	20,55
Chlorure (mg/l)	78,80	140,00			-		240,00	88,75
Résidu sec à 110°	273	460			-		-	268

C

En cas d'HTA associée, choisir une eau de faible teneur en sodium, en plus des conditions de choix de l'eau chez ces patients cystiniques.

1. Alcalinisation: l'une des pierres angulaires du traitement

- Objectif : Obtenir une diurèse alcaline pH urinaire entre 7,5-8
- pH > 7,5 : Risque de précipitation du phosphate de calcium.
- Cristallurie et analyse spectrophotométrique systématique.

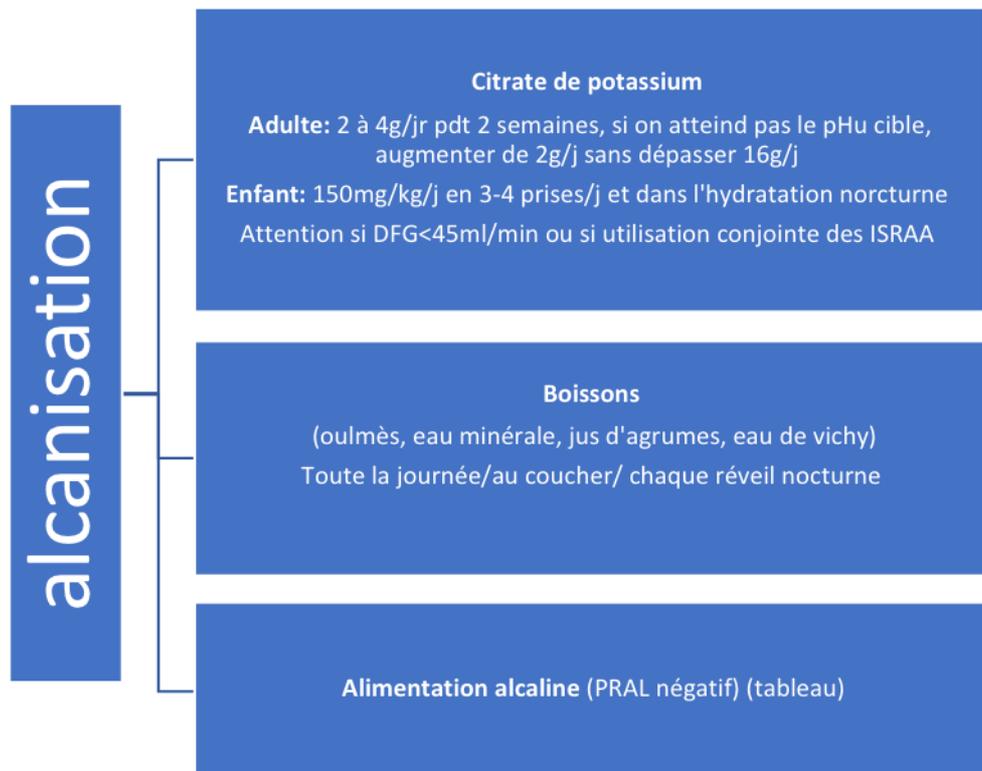


Schéma 5 : Différents moyens d'alcalinisation des urines

N.B : Le bicarbonate de sodium est moins préféré car il apporte une dose supplémentaire en sodium et on peut le prendre sous forme de gélule ou de l'eau bicarbonatée comme Ouelmès.

Le citrate de potassium sous forme de gélules (figure 7) ou de sachets est prescrit a raison de 2-4g/j pendant 2 semaines et si on n'atteint pas le pH urinaire cible, on augmente de 2g/j et on peut aller jusqu'à 16 g, chez l'enfant, la dose est de 150 mg/kg/j en 3-4 prises/j et dans l'hydratation nocturne.



Composition :

- 1000mg de citrate de potassium
- 46mg de potassium
- Sans additifs (ni colorants ni conservateurs)

Figure 7: Citrate de potassium disponible au Maroc et sa composition

L'alimentation alcaline ayant un indice PRAL négatif (tableau 10), ce traitement doit être reparti le long de la journée sans oublier le coucher et si réveil nocturne prendre boisson alcalinisante.

Pour mesurer le caractère acidifiant ou alcalinisant d'un aliment, on peut l'ingérer puis tester le pH des urines et des selles après digestion mais ce n'est pas très pratique, un indice appelé PRAL, abréviation de *Potential Renal Acid Load*, c'est-à-dire « charge rénale acide potentielle ».

La quantité de minéraux acides et de minéraux basiques apportée par 100 g de cet aliment en tenant compte de son coefficient d'absorption intestinale. L'indice PRAL additionne les minéraux acides et soustrait les minéraux basiques. La quantité de protéines qui permet d'évaluer l'excrétion moyenne en sulfates sur la base d'une teneur moyenne en méthionine de 2,4% et en cystéine de 2%.

Si le nombre obtenu est supérieur à zéro, l'aliment est considéré comme acidifiant, et s'il est négatif, l'aliment est considéré comme alcalinisant, la valeur « zéro » signant la neutralité.

Tableau 10 : Liste des aliments selon l'indice PRAL (Potentiel Renal Acide Load)

Acidifiants	Neutres	Alcalinisants
<p>Boissons : Cola (+0,5)</p>	<p>Lait, yaourt</p>	<p>Boissons : eaux de robinet, de source (-1), minérales, eaux bicarbonatées : Ouelmès (-1,5-2), vernière (-4,6), Badoit (-4,9), Salvetat et San pellegrino (-3 et 7), Vittel (-3 et 7), vichy celestin (-3), Vichy saint Yorre (-4,2), Hépar, Contrex, Courmayeur (-8 à -10) Thé, café, infusions, vin, bière, cacao, jus de citron (-2)</p>
<p>Féculents : céréales blé, riz (+2), sarrasin, épeautre sous forme de farine (+10), semoule, pâtes (+2,5), ou pain (+4), viennoiseries, biscuits, pâtisseries</p>	<p>Huiles, Sucre</p>	<p>Féculents : Céréales : pomme de terre (-5), châtaignes, patate douce, igname, manioc, banane plantain (-4 à -6)</p>
<p>Légumineuses : lentilles (+2), pois chiches</p>		<p>Légumineuses : haricots blancs (-2,4) et rouges (-1)</p>

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

		Légumes : tous (-2 à -10)
Fruits oléagineux : Noix (+5), amandes (+2), pistaches		Fruits oléagineux : noisettes (-2), noix de coco, noix de macadamia Fruits frais : (-2 à -7), cuits, secs (-10 à -27)
Viandes (+15), Volailles, poissons(+12), Œufs (+7), Charcuteries (+3 à 5)		
Fromages (+10 à 27)		
Grains de gousse de tournesol (+36)		

Exemples de menus alcalinisants contrôlés en protéines et en méthionine suivant le poids et le sexe (tableau 11 chez la femme) et (tableau 12 chez l'homme)

Code couleur **Acidifiants** **Neutres** **Alcalinisants**

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

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

Tableau 11 : Exemple de régime suivant le poids chez la femme

Petit déjeuner	Déjeuner	Diner
Café (-4,2) 0g	Concombres -2,4 (-2 à -10)	Potage (-2 à -10)
Pain (+4) 4 6g beurré 0,9g	0,65 g	Salade de pomme de terre
150 ml de lait(0) (5 à 7) g	80 g de poulet (+12) (20g protéines)	4 6 g (-5,2) ou pain (4 à 6 g) (+4)
Orange (-2,9) 1g	Pâtes ou pain 4 à 6 g(+4)	Tomates -5,2 0,86 g (-2 à -10)
Eau (-1)	Haricots verts -2,8 (-2 à -10)	1/8 de camembert (+1,6)
	1,8g	Compote 0,2 g pommes (-10 à -27)
	1 yaourt (0) (5 à 7g)	Eau (-1)
	Eau (-1)	

Besoins en méthionine sont de 780 mg/j

Apport nutritionnel recommandé est de 1140 mg/j

Apport en méthionine pour cette journée est de 1100 à 1200 mg

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

Tableau 12 : Exemple de régime suivant le poids chez l'homme

Petit déjeuner	Déjeuner	Diner
Café	Concombres	Potage
Pain beurré	80 g de poulet	Salade de pomme de terre ou pain
150 ml de lait	Pâtes ou pain	Tomates
Orange	Haricots verts	1/8 de camembert
Eau	1 yaourt	Compote
	Eau	Eau

Besoins en méthionine sont de 1040 mg/j

Apport nutritionnel recommandé est de 1520 mg/j

Apport en méthionine pour cette journée est de 1400 à 1500 mg

Rappel sur la teneur des protéines de quelques aliments :

100 g de viandes = 10 g de poisson = 100g de volaille = 2 œufs = 20 g de protéines

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

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

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

III. Traitement médical : Il est recommandé en association avec le traitement de base

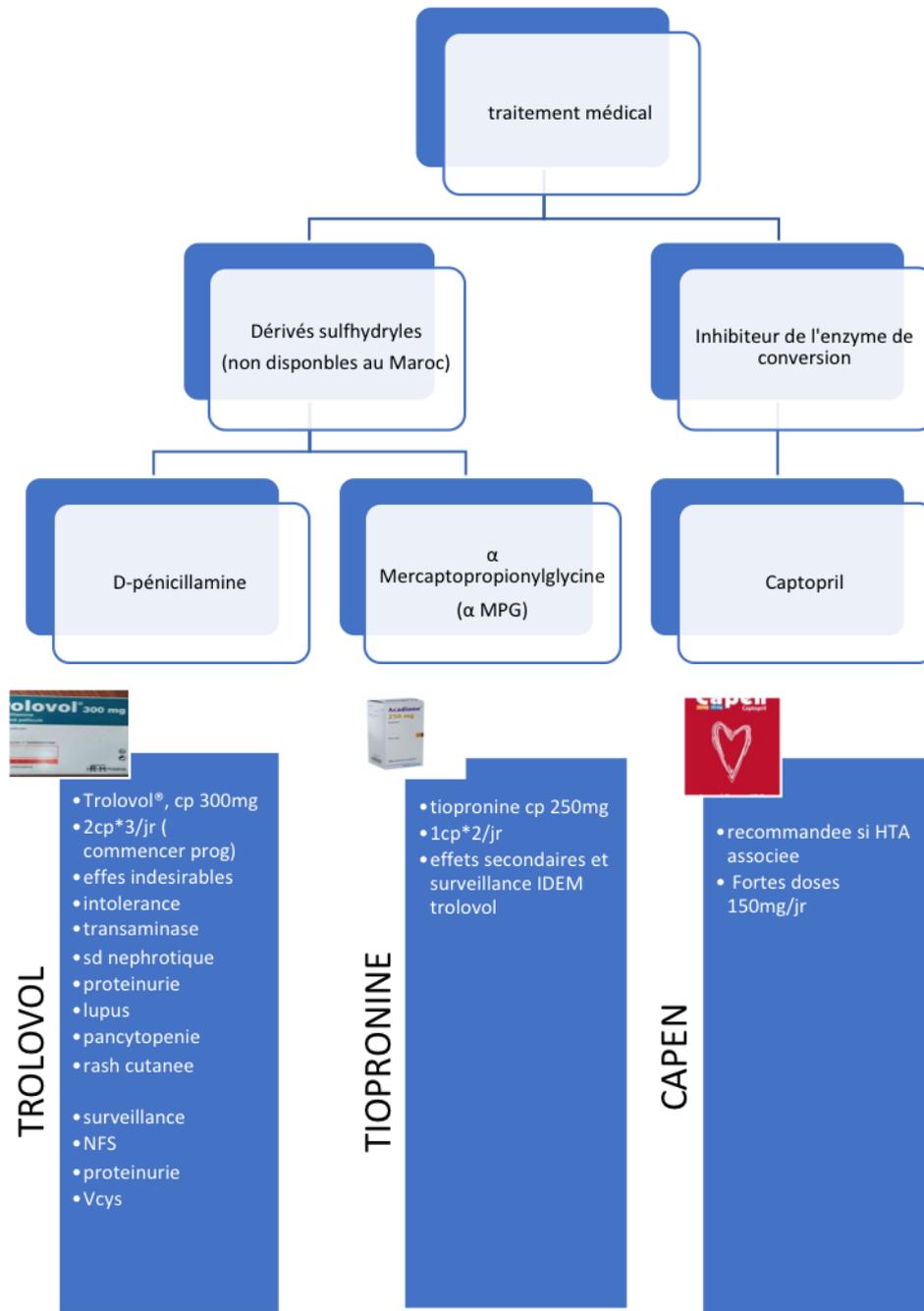


Schéma 6 : Traitements médicamenteux de la cystinurie

- Les esters di-méthyliques de L-cystine (L-CDME) et les esters méthyliques de L-cystine (L-CME) : inhibiteurs de la croissance des cristaux sont en cours d'évaluation. [81,82]

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

- Certains nouveaux composés thiol expérimentaux, tels que le thio phosphate et l'acide méso-2-3-dimercaptosuccinique, sont en cours de test et semblent prometteurs [83].

IV. Surveillance :

Tableau 13 : Rythme d'auto surveillance chez les patients cystinuriques

Rythme de surveillance	Date +/- heure	pH urinaire	Densité urinaire	Traitement
J1	08h00			
	14h00			
	20h00			
	02h00			
J2	08h00			
	14h00			
	20h00			
	02h00			
J3 (si dose des ttt alcalinisants déterminée)				
J4	-Au réveil -Les horaires de pH urinaire le plus acide			

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

Rythme de surveillance	Date	pH urinaire	Densité urinaire	Traitement
M2	S2			
	S3			
	S4			

L'auto-surveillance se fera 4 fois/j pour les premiers jours si pH urinaire est dans les cibles puis elle se fera tous les jours aux moments les plus acides et au réveil puis si le pH urinaire est dans les cibles, elle se fera de façon hebdomadaire, puis à chaque consultation.

Le V_{Cys} se calcule par la relation suivante :

$$V_{Cys} = N \times d^2 \times 0,65 \times e$$

N : le nombre de cristaux et d'agrégats par mm^3 d'urine,

d : la taille moyenne (en μm) des cristaux et agrégats mesurée sur la plus grande longueur

(c'est-à-dire la diagonale pour les cristaux isolés),

e : l'épaisseur moyenne (en μm) des cristaux et 0,65 un paramètre lié à la forme cristalline de la cystine.

Le calcul du volume cristallin a plusieurs intérêts, sont tous représentés dans le Schéma7:

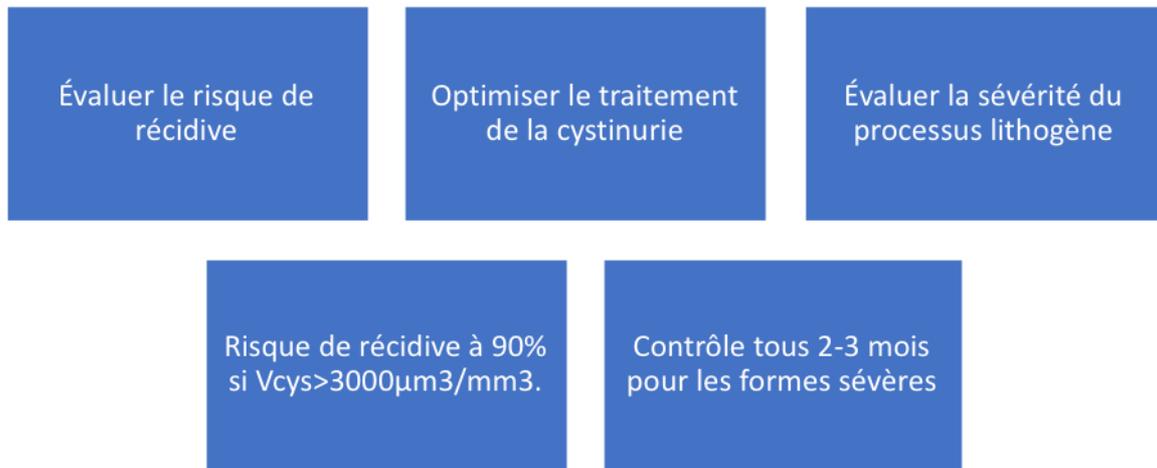


Schéma 7: Objectifs du calcul du volume cristallin

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

Tableau 14 : Éléments et le rythme de suivi en consultation

	Cristallurie	V cys>3000 µm³/mm³	Échographie de l'arbre urinaire	pH urinaire	Densité urinaire	Examen clinique (1)	Bilan urinaire (2)
M0	+	+	+	+	+	+	
M1	+	+					
M2							
M4	+	+	+	+	+	+	
M5							
M8	+	+	+	+	+	+	
M11							
M12	+	+	+	+	+	+	+
M16	+	+	+	+	+	+	

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

M20	+	+	+	+	+	+	
M24	+	+	+	+	+	+	+
M30	+	+	+	+	+	+	

(1) PA, P, T, CN, émission de calcul , hématurie, observance des mesures diététiques et des apports hydriques, FR, DFG

(2) Créatinurie, natriurèse, urée urinaire, protéinurie, calciurie, uricurie, citraturie.

- La surveillance se fera en consultation chaque mois avec contrôle de la cristallurie et du V Cys et de l'examen clinique si le patient reste <<stone free>>, elle se fera chaque 3 -6 mois.
- Le calcul de l'apport protidique en utilisant l'urée urinaire.
- Le calcul de l'apport de sel en utilisant la natriurèse.
- Contrôle de la NFS et du ratio protéinurie/ créatinurie se fera de façon hebdomadaire sous D-pénicillamine et tous les 15 jours sous tiopronine durant les premiers mois puis bimensuelle pour la D-

pénicillamine et mensuelle pour la tiopronine pendant la première année puis de façon plus espacée.

V. Évolution

Plusieurs facteurs résumés sur le schéma 8 sont à l'origine de l'insuffisance rénale chez les patients cystiniques :

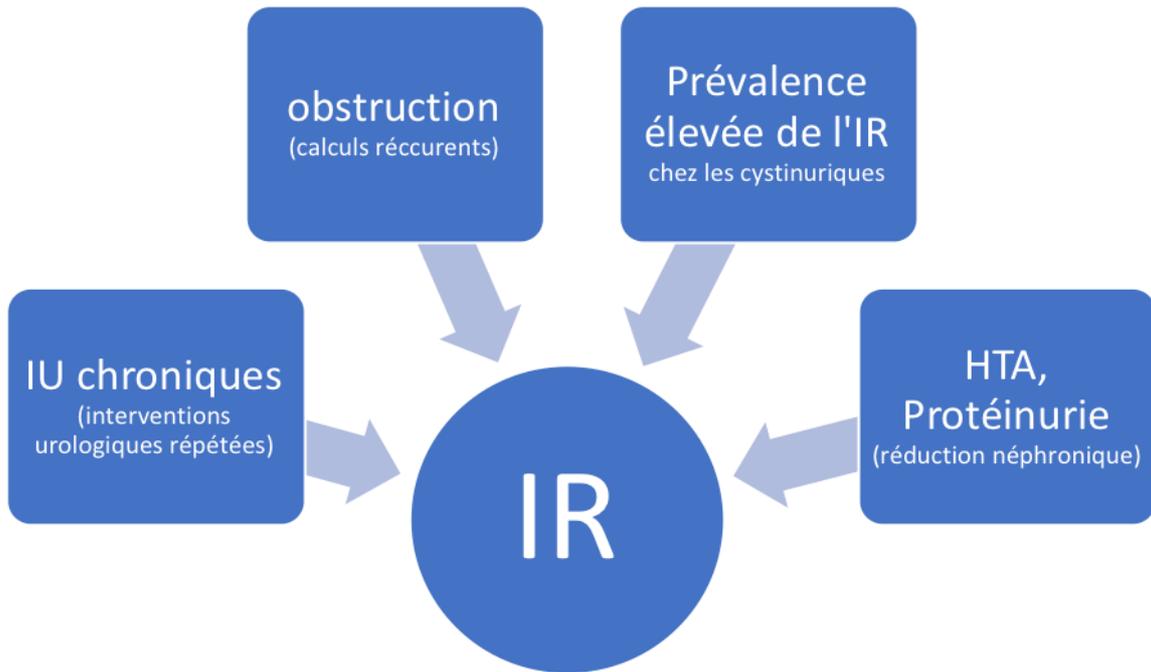


Schéma 8: Évolution de la cystinurie

VI. Prévention de la MRC

La prévention de la maladie rénale chronique repose sur la prévention et le respect de quatre mesures ; selon le Schéma9:

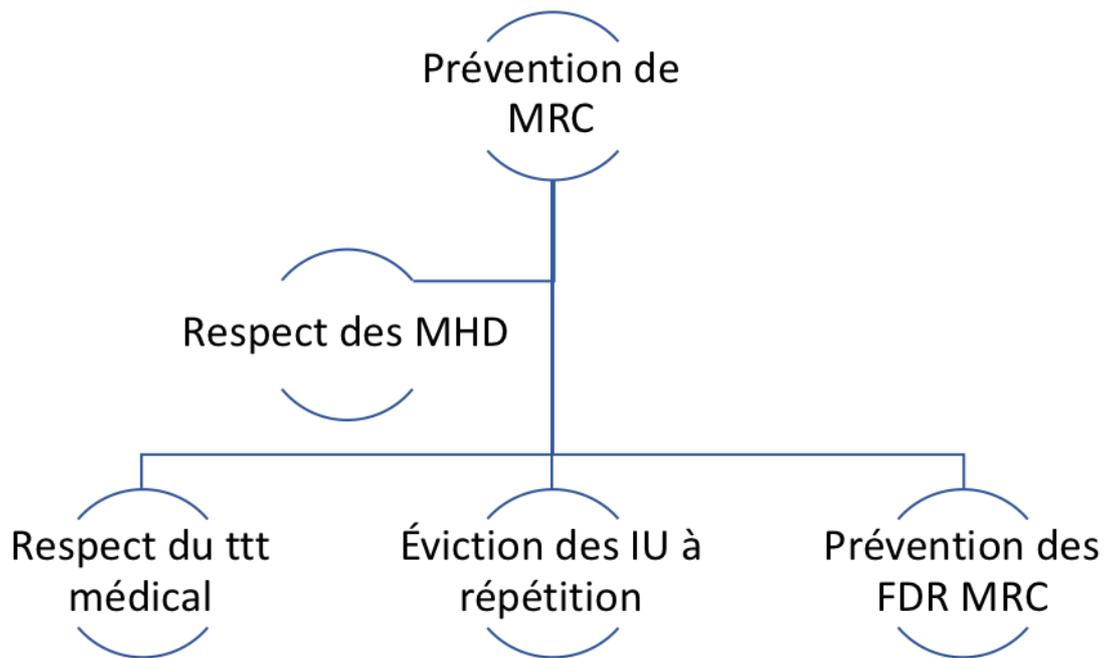


Schéma 9 : Prévention de la MRC

VII. Cas particuliers (Schéma 10) :

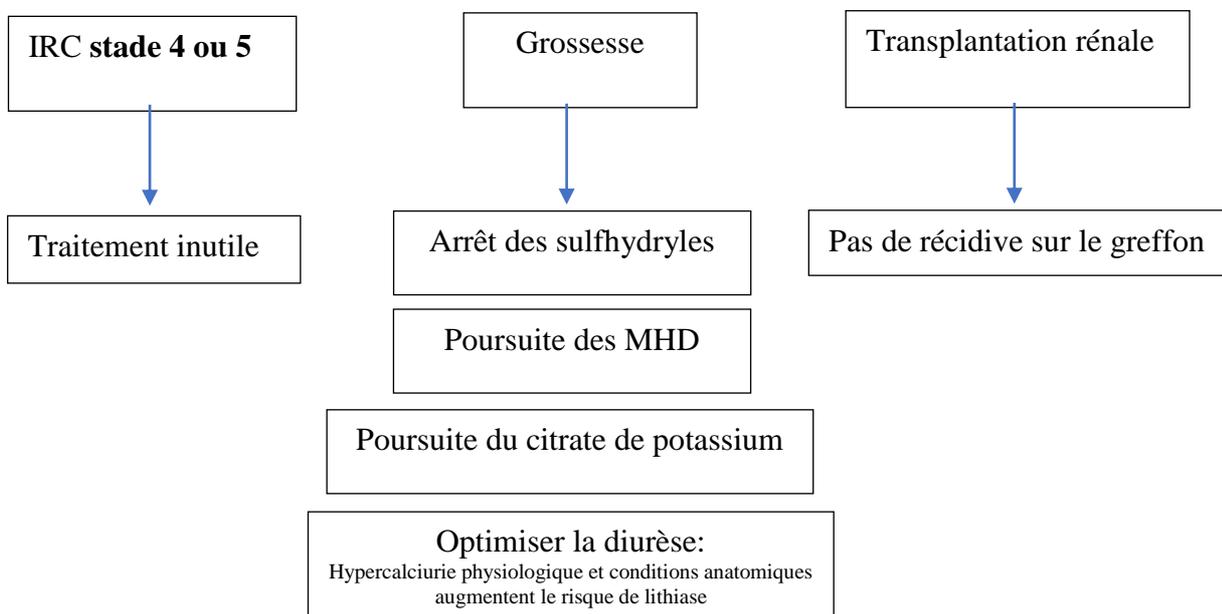


Schéma 10 : Prise en charge des situations particulières

Dès que le DFG est $<45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ou en utilisation conjointe avec un inhibiteur du système rénine angiotensine, il faudra être vigilant à l'utilisation du citrate de potassium.

L'algorithme de prise en charge des patients lithiasiques cystiniques, depuis le premier symptôme jusqu'à l'évolution sous mesures hygiéno-diététiques voire l'instauration et la surveillance du traitement médical, est résumé sur le schéma suivant (Schéma 11) :

ETUDE DE LA CYSTINURIE DANS LA REGION DE FES

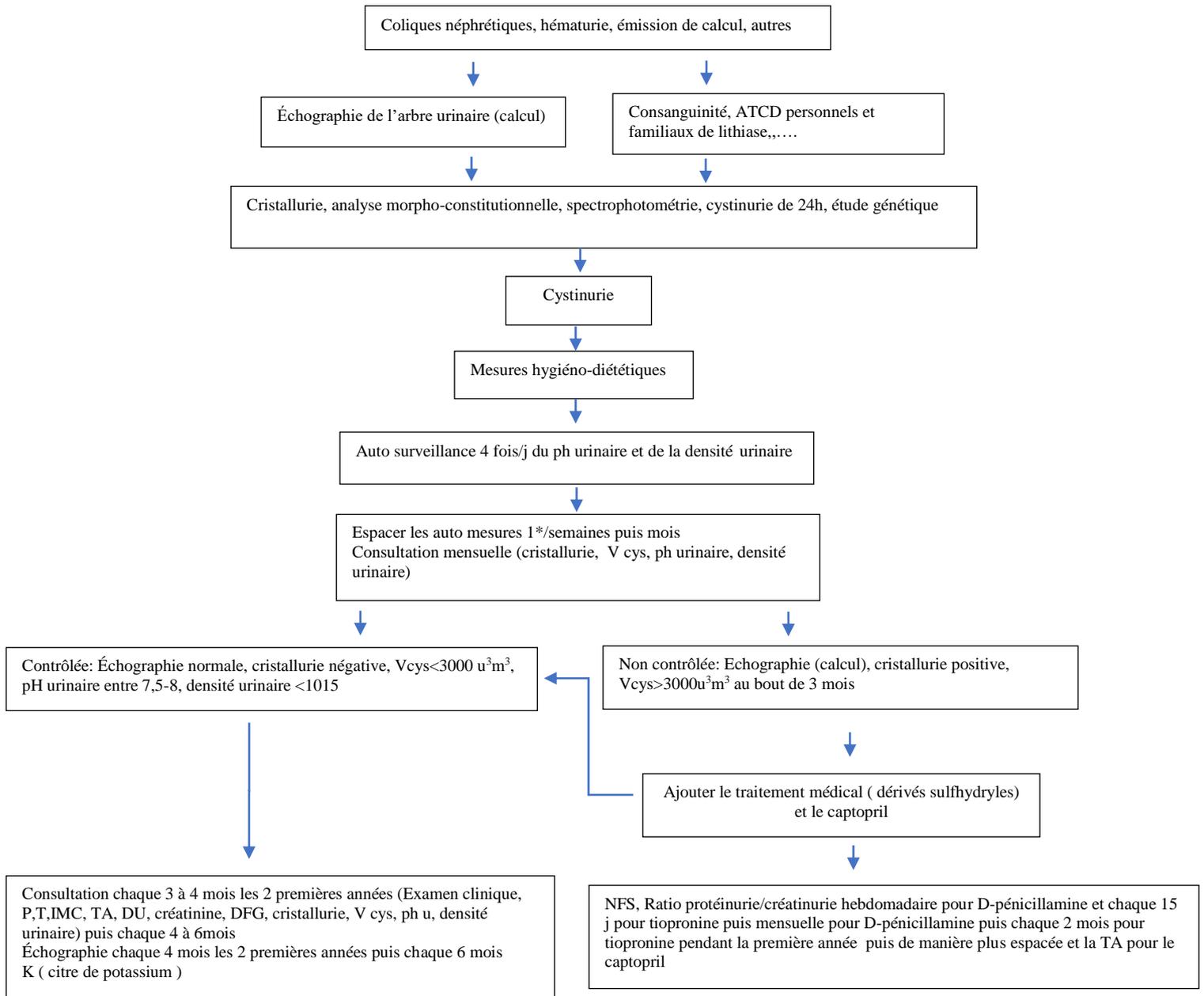


Schéma 11 : Algorithme de la PEC des cystinuries depuis le diagnostic jusqu'à la surveillance

CONCLUSION

L'incidence de la cystinurie est très faible au Maroc, mais son caractère récidivant est responsable d'une morbidité importante.

Son diagnostic est facile, mais le traitement nécessite des mesures diététiques par l'alcalinisation des urines, la réduction de la consommation en protides et en sel chez certains patients. La surveillance biologique continue du traitement se fait par la détermination du pH et de la densité urinaire et la mesure du V_{Cys} permettent d'apprécier l'efficacité des mesures proposées. L'inefficacité de ce traitement de base qui, dans la plupart des cas est la conséquence d'une mauvaise compliance des patients cystiniques ou d'erreurs de régime méconnues, nécessite l'adjonction d'un traitement médical complémentaire à base de sulfhydryles.

La prise en charge optimale des patients cystiniques bénéficie largement de la coopération entre néphrologue, urologue et biologiste au sein d'une équipe spécialisée.

RÉSUMÉ

Introduction : La cystinurie est une maladie rare caractérisée par un défaut de réabsorption des acides aminés dibasiques (COLA) secondaire à une mutation des gènes SLC3A1 et/ou SLC7A9. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif et se manifeste par des lithiases urinaires récidivantes. La confirmation du diagnostic repose sur le couple cristallurie-spectrophotométrie infrarouge. Sa prise en charge nécessite des interventions urologiques itératives, des mesures hygiéno-diététiques et un traitement médical bien conduit. **Objectif :** Notre travail consiste d'étudier les cas de cystinuries colligés dans l'unité de lithiase du service de néphrologie à la lumière des données de la littérature, afin d'élaborer le protocole de prise en charge thérapeutique des cystinuries propre à notre service. **Matériel et méthode :** Nous avons effectué une étude rétrospective s'étalant sur une période allant de janvier 2008 à décembre 2019 concernant l'ensemble des lithiases urinaires en mettant le point sur les cas de cystinurie. Nous avons par la suite extrait les principaux messages didactiques à retenir et afin d'élaborer des protocoles de prise en charge propre à notre service. **Résultats :** Parmi les 403 cas de lithiase, nous avons colligé 10 cas de cystinuries (2,48%). Il s'agit de 4 enfants et de 6 adultes avec un âge moyen de $30 \pm 0,9$ ans (3 ans à 64 ans), et un sex-ratio H/F de 1,5. La consanguinité était présente dans 3 cas et des antécédents familiaux de lithiase dans 6 cas. L'analyse morpho-constitutionnelle a montré un type Va chez 6 patients, un type Va + Vb dans 3 cas et un type Vb chez un patient. La cristallurie a montré des cristaux de cystine chez 9 patients sur 10. L'analyse du calcul par

spectrophotométrie confirme le diagnostic dans 100% des cas. La bilatéralité des calculs a été notée dans 4 cas et l'insuffisance rénale chez 4 patients. Sur le plan thérapeutique, des mesures hygiéno-diététiques ont été instaurées chez l'ensemble des patients avec le recours au traitement médical à base de tiopronine pour 4 cas. Le traitement urologique était à base de NLPC dans 4 cas, l'urétéroscopie souple dans un cas, la lithotripsie extra-corporelle chez deux patients et deux autres ont bénéficié d'une montée de sondes double J. Au dernières nouvelles, deux patients n'ont pas récidivé, deux autres ont récidivé du même côté, et deux patients ont subi une néphrectomie unilatérale alors que 4 patients ont été perdus de vue. À travers la recherche bibliographique et l'étude des cas exploités, nous avons élaboré des protocoles pratiques de prise en charge des cystinuries propres au service de Néphrologie qui ont été discutés et validés par un groupe de lecture.

Conclusion : Le dépistage de la cystinurie héréditaire est basé sur la cystinurie de 24h, la cristallurie et la spectrophotométrie infra-rouge. Le développement d'une confirmation génétique est nécessaire. Des mesures hygiéno-diététiques adaptées au contexte doivent être entreprises et la surveillance du traitement se fera par l'échographie de l'arbre urinaire, la cristallurie, le calcul du volume cristallin, ainsi que la surveillance de la toxicité des sulfhydryles.

ABSTRACT

Introduction: Cystinuria is a rare disease characterized by a defect in the reabsorption of dibasic amino acids (COLA) secondary to a mutation in the SLC3A1 and / or SLC7A9 genes. It is transmitted in an autosomal recessive fashion and is manifested by recurrent urinary lithiasis. Confirmation of the diagnosis is based on the crystalluria–infrared spectrophotometry pair. Its management requires iterative urological interventions, hygieno–dietetic measures and well–managed medical treatment. **Objective:** Our work consists in studying the cases of cystinurias collected in the lithiasis unit of the nephrology department in the light of data from the literature, in order to develop the protocol for the therapeutic management of cystinurias specific to our department. **Material and method:** We carried out a retrospective study spanning a period from January 2008 to December 2019 concerning all urinary lithiasis implementing the update on cases of cystinuria. We then extracted the main didactic messages to remember and in order to develop care protocols specific to our service. **Results:** Among the 403 cases of lithiasis, we collected 10 cases of cystinuria (2.48%). These are 4 children and 6 adults with an average age of 30 ± 0.9 years (3 years to 64 years), and a sex ratio M / F of 1.5. Inbreeding was present in 3 cases and a family history of lithiasis in 6 cases. Morpho–constitutional analysis showed a Va type in 6 patients, a Va + Vb type in 3 cases and a Vb type in one patient. Crystalluria showed cystine crystals in 9 out of 10 patients. Calculation analysis by spectrophotometry confirms the diagnosis in 100% of the cases. Bilateral stones were noted in 4 cases and renal failure in 4 patients. Therapeutically, diet and hygiene measures have

been implemented in all patients with the use of tiopronine-based medical treatment for 4 cases. Urological treatment was based on NLPC in 4 cases, flexible ureteroscopy in one case, extracorporeal lithotripsy in two patients and two others benefited from an increase in double J probes. The latest news was that two patients did not recur, two others recurred on the same side, and two patients underwent unilateral nephrectomy while 4 patients were lost to follow-up. Through bibliographic research and the study of exploited cases, we have developed practical protocols for the management of cystinuria specific to the Nephrology department, which have been discussed and validated by a reading group. **Conclusion:** The screening for hereditary cystinuria is based on 24h cystinuria, crystalluria and infrared spectrophotometry. The development of genetic confirmation is necessary. Hygiene-diet measures adapted to the context must be undertaken and the monitoring of the treatment will be done by ultrasound of the urinary tree, crystalluria, calculation of the crystal volume, as well as monitoring the toxicity of sulfhydryl.

RÉFÉRENCES

- [1]. Chatzikyriakidou A, Sofikitis N, Kalfakakou V, Siamopoulos K, Georgiou I. Evidence for association of SLC7A9 gene haplotypes with cystinuria manifestation in SLC7A9 mutation carriers. *Urol Res* 2006 ; 34 : 299–303.
- [2]. CalongeMJ, GaspariniP, ChillaronJ, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994 ; 6 : 420–5.
- [3]. Feliubadalo L, Font M, Purroy J, et al. Non type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b^{0,+AT}) of rBAT. International Cystinuria Consortium. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 52–7.
- [4]. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, et al. CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):842–51.
- [5]. O. W. Cameron MA, Sakhaee K, “Nephrolithiasis in children,” *Pediatr Nephrol*, vol.20, pp. 1587–92,2005.
- [6]. M. Daudon, “L’analyse morphoconstitutionnelle des calculs dans le diagnostic étiologique d’une lithiase urinaire de l’enfant,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 7, no. 8, pp. 855–865, Aug. 2000.
- [7]. JungersP, DaudonM, ConortP. Lithiasecystinique. In: *Lithiase rénale. Diagnostic et traitement*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1999 : 149–61.
- [8]. Daudon M, Jungers P, Traxer O. *Lithiase urinaire*. Lavoisier; 2012.
- [9]. Palacin M, Goodyer P, Nunes V, Gasparini P. Cystinuria. In : Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e édition. New York : McGraw–Hill,

2001 : 4909–32.

- [10]. Barbey F, Cachat F, Gauthier T, Meid F, Jichlinski P, Daudon M. Lithiasecystinique. *Rev Med Suisse Romande* 2004 ; 124 : 471–5.
- [11]. Haymann JP, et al. La cystinurie et ses traitements : une approche physiopathologique. *Progrès en Urologie – FMC* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2019.10.001>
- [12]. <http://www.cystinurie.com/la-maladie/physiopathologie>, Par le Professeur Bertrand Dussol – Hôpital de la Conception, Marseille
- [13]. Wagner CA, Lang F, Broer S. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. *Am J PhysiolCellPhysiol* 2001 ; 281 : 1077–93.
- [14]. Palacin M, Nunes V, Font-Llitjos M, et al. The genetics of heteromeric amino acid transporters. *Physiology (Bethesda)* 2005 ; 20 : 112–24.
- [15]. Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *PediatrNephrol* 2001 ; 16 : 919–35.
- [16]. Pras E, Kreiss Y, Frishberg Y, Prosen L, Aksentijevich I, Kastner DL. Refined mapping of the CSNU3 gene to a 1.8-Mb region on chromosome 19q13.1 using historical recombinants in Libyan Jewish cystinuria patients. *Genomics* 1999 ; 60 : 248–50.
- [17]. Chillaron J, Roca R, Valencia A, Zorzano A, Palacin M. Heteromeric amino acid transporters : biochemistry, genetics, and physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 ; 281 : F995–F1018.
- [18]. 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 : 611–6.
- [19]. O. Traxer a,*, E. Lechevallierb, C. Saussinec ; Lithiase cystinique : diagnostic et prise en charge thérapeutique, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Progrès en urologie (2008) 18, 832—836
- [20]. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, et al. Genetic heterogeneity in cystinuria : the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. Proc NatlAcadSci 1995 ; 92 : 9667–71.
- [21]. 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 : 781–8.
- [22]. Chillaron J, Estevez R, Samarzija I, et al. An intracellular trafficking defect in type I cystinuria rBAT mutants M467T and M467K. J BiolChem 1997 ; 272 : 9543–9.
- [23]. Guillén M, Corella D, Cabello ML, et al. Identification of novel SLC3A1 gene mutations in Spanish cystinuria families and association with clinical phenotypes. Clin Genet 2005 ; 67 : 240–51.
- [24]. Font–Llitjos M, Jimenez–Vidal M, Bisceglia L, et al. New insights into cystinuria : 40 new mutations, genotype–phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. J Med Genet 2005 ; 42 : 58–68.
- [25]. DelloStrologo L, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers : a need for a new classification. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 2547–53.

- [26]. <https://www.has-sante.fr/jcms/la-cystinurie-pnds> Centre de Reference des Maladies Renales rares sous l'égide de la filière ORKID. Novembre 2019
- [27]. Amel Fékir. Étude de la composition des calculs urinaires en imagerie spectrale. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080127
- [28]. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol.* avr 2002;41(4):351–362.
- [29]. Jin DH, Lamberton GR, Broome DR, Saaty HP, Bhattacharya S, Lindler TU, et al. Effect of reduced radiation CT protocols on the detection of renal calculi. *Radiology.* avr 2010;255(1):100–107.
- [30]. Lee CH, Goo JM, Ye HJ, Ye S-J, Park CM, Chun EJ, et al. Radiation dose modulation techniques in the multidetector CT era: from basics to practice. *Radiogr Rev PublRadiolSoc N Am Inc.* oct 2008;28(5):1451–1459.
- [31]. Mulkens TH, Daineffe S, De Wijngaert R, Bellinck P, Leonard A, Smet G, et al. Urinary stone disease: comparison of standard-dose and low-dose with 4D MDCT tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol.* fevr 2007;188(2):553–562.
- [32]. Chabannes ..., Bensalah K, Carpentier X, Bringer J-P, Conort P, Denis ..., et al. [Management of adult's renal and ureteral stones. Update of the Lithiasis Committee of the French association of urology (CLAFU). General considerations]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* déc 2013;23(16):1389–1399

- [33]. ABASSENE F. ADDOUD A. Thèse en vue d'obtention de doctorat de sciences portant sur Etude épidémiologique de la lithiase urinaire Jan.2019
- [34]. Bouzidi H, Daudon M. Cystinurie : du diagnostic à la surveillance thérapeutique. *Ann BiolClin* 2007;65(5):473-81.
- [35]. Nakagawa Y, Coe FL. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin. Chim. Acta.* 1999 Nov;289(1-2):57-68. [[PubMed](#)]
- [36]. Shen L, Cong X, Zhang X, Wang N, Zhou P, Xu Y, Zhu Q, Gu X. Clinical and genetic characterization of Chinese pediatric cystine stone patients. *J Pediatr Urol.* 2017 Dec;13(6):629.e1-629.e5. [[PubMed](#)]
- [37]. Gres AA, Nitkin DM, Juraha TM, Sivakow AA. [Cystine as a risk factor of the stone formation in kidney: the reference value range of urinary excretion, the stage diagnosis of cystine metabolism disorder]. *Urologiia.* 2016 Aug;(4):10-14. [[PubMed](#)]
- [38]. Egoshi KI, Akakura K, Kodama T, Itoh H. Identification of five novel SLC3A1 (rBAT) gene mutations in Japanese cystinuria. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 25-32.
- [39]. Schmidt C, Vester U, Hesse A, et al. The population-specific distribution and frequencies of genomic variants in the SLC3A1 and SLC7A9 genes and their application in molecular genetic testing of cystinuria. *Urol Res* 2004 ; 32 : 75-8.
- [40]. Skopkova Z, Hrabincova E, Stastna S, Kozak L, Adam T. Molecular

- genetic analysis of SLC3A1 and SLC7A9 genes in Czech and Slovak cystinuric patients. *Ann Hum Genet* 2005 ; 69 : 501–7.
- [41]. Yuen YP, Lam CW, Lai CK, et al. Heterogeneous mutations in the SLC3A1 and SLC7A9 genes in Chinese patients with cystinuria. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 123–8.
- [42]. Francés F, Portolés O, Corella D, et al. Variaciones en el gen SLC7A9 : impacto de trece mutaciones frecuentes en la etiología de la cistinuria en población mediterránea española. *Med Clin (Barc)* 2006 ; 127 : 161–6.
- [43]. Font–Llitjos M, Jimenez–Vidal M, Bisceglia L, et al. New insights into cystinuria : 40 new mutations, genotype–phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 58–68.
- [44]. Francés F, Portolés O, Corella D, et al. Variaciones en el gen SLC7A9 : impacto de trece mutaciones frecuentes en la etiología de la cistinuria en población mediterránea española. *Med Clin (Barc)* 2006 ; 127 : 161–6.
- [45]. Saudubray, JM, Baumgartner MR, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th edition. 2016.
- [46]. *Recommandations du comité lithiase de l'Association française d'urologie (AFU)–CLAFU 2010–2013*
- [47]. Wendt–Nordahl, G., et al. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? *Urol Res*, 2011. 39: 185.
- [48]. Wang, Q., et al. Rigid ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous

nephrolithotomy for large proximal ureteral stones: A meta-analysis. PLoS One, 2017. 12: e0171478.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182718>

- [49]. Wang, Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. BMC Urol, 2017. 17: 50.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662708>

- [50]. Wu, T., et al. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. UrolInt, 2017. 99:

308.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586770>

- [51]. Binbay, M., et al. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? J Endourol, 2010. 24: 1929. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21043835>

- [52]. Geraghty, R., et al. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. CurrUrol Rep, 2015. 16: 54.

- [53]. Santiago, J.E., et al. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. CurrUrol Rep, 2017. 18: 32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271355>

- [54]. Cybulski, P.A., et al. Ureteroscopy: anesthetic considerations. UrolClin North Am, 2004. 31: 43.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040400>

- [55]. Gokce, M.I., et al. Effect of Pretesting on Success and

- Complication Rates of Ureterorenoscopy in Pediatric Population. J Endourol, 2016. 30: 850. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189236>
- [56]. Unsal, A., et al. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. J PediatrSurg, 2011. 46: 2195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075358>
- [57]. Cannon, G.M., et al. Ureteroscopic management of lower-pole stones in a pediatric population. J Endourol, 2007. 21: 1179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949321>
- [58]. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. Urolithiasis, 2014. 42: 241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374900>
- [59]. Kim, S.S., et al. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. J Urol, 2008. 180: 2616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950810>
- [60]. Suliman, A., et al. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. Urolithiasis, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30370467>
- [61]. Tiryaki, T., et al. Ureteroscopy for treatment of ureteral stones in children: factors influencing the outcome. Urology, 2013. 81: 1047. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465154>
- [61']. Xiao, J., et al. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children. Can UrolAssoc J, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169147>
- [62]. Ruhayel, Y., et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous

- Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *EurUrol*, 2017. 72: 220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237786>
- [63]. Ganesamoni, R., et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. *J Endourol*, 2013. 27: 1444. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251428>
- [64]. Seitz, C., et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. *EurUrol*, 2012. 61: 146. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978422>
- [65]. Lee, J.Y., et al. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *BMC Urol*, 2017. 17: 48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655317>
- [66]. Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R, Gofrit ON, Landau EH, Yutkin V, Pode D, Duvdevani M. Cystine stones: a single tertiary center experience. *J. Endourol*. 2015 Mar;29(3):362-6. [PubMed]Copyright © 2019, StatPearls Publishing LLC.
- [67]. Ng CS, Stroom SB. Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *Curr Opin Urol* 2001 ; 11 : 353-8.
- [68]. BATALI S. La cystinurie chez l'enfant : Expérience de l'Hôpital Militaire : A propos de 7 cas. Année 2015
- [69]. Stephen W. Leslie; Hussain Sajjad; Lama Nazzal. Renal Calculi (Cystinuria, Cystine Stones) Creighton University Medical Center,

RMU and Allied Hospitals. NYU

Last Update: September 28, 2019

- [70]. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis*. 2016 Feb;44(1):65–76. [[PubMed](#)]
- [71]. Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr. Nephrol.* 1999 Nov;13(9):945–50. [[PubMed](#)]
- [72]. Fattah H, Hambaroush Y, Goldfarb DS. Cystine nephrolithiasis. *TranslAndrol Urol.* 2014 Sep 01;3(3):228–233. [[PubMed](#)]
- [73]. Ng CS, Strem SB. Medical and surgical therapy of the cystine stone patient. *CurrOpinUrol* 2001 ; 11 : 353–8.
- [74]. S. P. DiBartola, J. Felipe de Brito Galvao, K. W. Simpson, and N. Birnbaum, *Fluid, Electrolyte, and Acid–Base Disorders in Small Animal Practice*. Elsevier, 2012, pp. 436–455
- [75]. <https://www.anism.sante.fr>> Points–d–information>Acadione
- [76]. <https://www.vidal.fr>>substance>tiopronine
- [77]. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J. Urol.* 1995 Jul;154(1):164–6. [[PubMed](#)]
- [78]. Ahmed K, Dasgupta P, Khan MS. Cystine calculi: challenging group of stones. *Postgrad Med J* 2006 ; 82 : 799–801.
- [79]. Jungers P, Joly D, Gagnadoux MF, Daudon M. Lithiase cystinique :

- physiopathologie et traitement médical. Prog Urol 2001 ; 11 : 122–6.
- [80]. Daudon M, Cohen–Solal F, Barbey F. Gagnadoux, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination : a useful tool in the management of cystinuric patients. Urol Res 2003 ; 31 : 207–11.
- [81]. Yang Y, Albanyan H, Lee S, Aloysius H, Liang JJ, Kholodovych V, Sahota A, Hu L. Design, synthesis, and evaluation of l–cystine diamides as l–cystine crystallization inhibitors for cystinuria. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018 May 01;28(8):1303–1308. [[PubMed](#)]
- [82]. Hu L, Yang Y, Aloysius H, Albanyan H, Yang M, Liang JJ, Yu A, Shtukenberg A, Poloni LN, Kholodovych V, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Sahota A. l–Cystine Diamides as l–Cystine Crystallization Inhibitors for Cystinuria. J. Med. Chem. 2016 Aug 11;59 (15):7293–8. [[PubMed](#)]
- [83]. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. Urolithiasis. 2019 Feb;47(1):57–66. [[PubMed](#)]
- [84]. Romain C. Association pour l’information et la recherche sur les maladies rénales génétiques. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2004 ;17 (1) : 41–55.
- [85]. C. Türk (Chair), A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos, K. Thomas Guidelines Associates: J.F. Donaldson, T. Drake, N. Grivas, Y. Ruhayel EAU Guidelines on Urolithiasis 2018 p27.