

## **Qu'est-ce que la cystinurie et quels en sont les symptômes ?**

La cystinurie est une maladie génétique caractérisée par une accumulation de cystine, un acide aminé, dans les reins et la vessie.

Ces taux élevés de cystine entraînent la formation de calculs de cystine dans les reins, l'uretère et la vessie. Les calculs de cystine entraînent diverses complications, comme l'hypertension, de fortes douleurs abdominales, des infections urinaires à répétition, des troubles de la fonction rénale touchant jusqu'à 70 % des patients et un dysfonctionnement rénale chronique. Ces complications peuvent, à terme, mener à une insuffisance rénale.

La cystinurie est un trouble métabolique héréditaire récessif autosomique dû à des mutations sur les gènes SLC3A1 et SLC7A9. La récessivité autosomique signifie qu'il faut deux copies d'un gène anormal pour que la maladie évolue. La cystinurie est caractérisée par une ré-absorption déficiente de la cystine et d'autres acides aminés basiques par les tubules proximaux du rein, ce qui augmente, en particulier, la concentration de cystine dans les urines et entraîne la formation de calculs de cystine dans le rein, l'uretère et la vessie ; les calculs peuvent bloquer les voies urinaires. Le fait d'avoir des niveaux anormalement élevés de cystine, lysine, arginine et ornithine dans l'urine est connue sous le nom d'acidoaminoacidurie.

Alors que la lysine, l'arginine et l'ornithine sont des acides aminés qui restent solubles, la faible solubilité de la cystine au pH physiologique de l'urine entraîne sa précipitation dans les tubules rénaux distaux. La concentration élevée de cystine conduit à sa cristallisation et favorise la formation de calculs rénaux, ou dépôts minéraux, dans les voies urinaires.

Les signes et symptômes cliniques de la maladie sont liés à la présence de calculs et peuvent provoquer des nausées, de l'hématurie (avoir du sang dans les urines), des douleurs lombaires et/ou des infections urinaires à répétition.

70 000 patients souffriraient de cystinurie en Europe et entre 25 000 et 35 000 aux Etats-Unis.

## **Comment traiter la cystinurie ?**

La solubilité de la cystine dans l'urine est de 250 mg/L (1 mmol/L) à un pH neutre de 7,0, mais elle augmente à environ 500 mg/L (2 mmol/L) à un pH plus basique (non-acide) de 7,5. Ce lien entre la solubilité de la cystine et le pH a déterminé le traitement médical de la cystinurie, qui requiert à la fois 1) des traitements alcalinisants pour augmenter le pH urinaire et favoriser la solubilité de la cystine, 2) une hyperdiurèse, qui réduit la concentration de cystine en augmentant la production et l'excrétion urinaire, et 3) un régime pauvre en protéines, puisque les protéines sont riches en cystine.

Une caractéristique de la cystinurie est la persistance ou la réapparition des cristaux, habituellement suivie d'une récurrence de la lithiase (formation de calculs). Afin de prévenir la lithiase cystinique, les patients cystinuriques ont besoin de contrôler en permanence leur pH urinaire. Les traitements

alcalinisants évitent la formation de calculs de cystines en augmentant le pH urinaire et donc, la solubilité de la cystine. Ils constituent le traitement pharmacologique de base de la cystinurie.

Historiquement, le bicarbonate de sodium était le traitement alcalin de choix. Cependant, le bicarbonate de sodium (ou le citrate de sodium) n'est pas recommandé comme traitement de la cystinurie, puisque les données de la littérature démontrent que le sodium augmente l'excrétion de cystine et favorise donc sa cristallisation. En outre, l'excrétion rénale du sodium a également tendance à favoriser l'excrétion urinaire du calcium.

Les sels de potassium n'entraînent pas les effets secondaires observés avec les sels de sodium. De plus, une carence en potassium n'est pas recommandée chez les patients cystinuriques, car elle peut diminuer l'excrétion de citrate et causer une acidose rénale, qui est une accumulation d'acides dans les urines.

Parmi les produits alcalinisants disponibles pour le traitement de la cystinurie, le citrate est le plus indiqué car l'excrétion du citrate dans l'urine libère les effets chélateurs du calcium, ce qui en plus de l'effet alcalinisant, est aussi un moyen efficace de prévenir la cristallisation du sel de calcium dans l'urine en milieu alcalin (à un pH supérieur à 7,5).

Aucun traitement n'est actuellement approuvé, ni même le citrate ou le bicarbonate de potassium, particulièrement indiqué pour le traitement de la cystinurie. Advicenne a développé une formulation qui potentialise l'absorption du citrate de potassium et du bicarbonate de potassium par l'appareil digestif. Dans ces granules à libération prolongée de 2 mm, le citrate de potassium est libéré en premier pour maximiser son absorption dans la partie supérieure de l'appareil digestif. La libération commence très lentement, évitant ainsi une surcharge alcaline au niveau gastrique potentiellement douloureuse. La diffusion du citrate de potassium augmente ensuite graduellement en 3 heures, à mesure que les granules atteignent le duodénum et le jéjunum proximal, où l'absorption du citrate est maximale. Quant aux granules libérant le bicarbonate de potassium, elles sont conçues pour limiter la diffusion du bicarbonate de potassium pendant la première heure afin de prendre le relais du citrate de potassium. Un mécanisme de libération prolongée assure leur libération et une absorption efficace dans tout l'appareil digestif. Ainsi, avec deux prises quotidiennes, la formulation permet une libération continue du produit pendant 12 heures.