

## Le point sur les avancées dans la Recherche et le traitement de la Cystinose infantile



■ **Docteur François Bouissou**

Service de Néphrologie pédiatrique  
Hôpital des Enfants  
Toulouse

Cette maladie rare, sévère, touche essentiellement l'enfant. Son pronostic a été transformé par un traitement disponible depuis plusieurs années qui, s'il est mis en route précocement et suivi tout au long de la vie, permet une amélioration considérable. Des progrès sont à attendre dans sa compréhension et sa prise en charge grâce à une recherche active et qui, depuis peu, dispose d'un modèle animal chez la souris.

### Un peu d'histoire

*Les premières descriptions de la maladie*

L'histoire de la cystinose remonte à 1903 avec les premières observations d'enfants atteints. La cystinose a été reconnue par les cliniciens comme une tubulopathie (maladie du tube rénal), avec des déperditions d'eau et d'électrolytes, un rachitisme, dont l'évolution se faisait rapidement vers l'insuffisance rénale.

Il a fallu attendre 1967 pour comprendre que cette maladie était due à l'accumulation de cystine dans les cellules de l'organisme, en particulier dans les leucocytes (globules blancs) du sang. A l'heure actuelle, la mesure de la quantité de cystine accumulée dans les leucocytes est l'un des moyens de diagnostic de la maladie.

Les anatomopathologistes ont ensuite précisé que la cystine s'accumulait dans des structures spéciales de la cellule, les lysosomes. La cystine y était "trappée" et ne pouvait plus en sortir. La cystinose est classée comme "maladie de surcharge des lysosomes".

### *La découverte du gène et des mutations responsables*

Les descriptions de familles ayant plusieurs enfants atteints ont permis de comprendre que c'était une maladie dont la transmission était autosomique récessive. Rappelons qu'une maladie récessive autosomique touche également les garçons et les filles et qu'elle se manifeste chez les sujets ayant reçu le gène muté (responsable de la maladie) à la fois de leur père et de leur mère. Le sujet atteint est porteur du gène muté en deux exemplaires. Les parents, qui ont chacun un gène muté sur l'un des deux allèles d'un gène, ne présentant aucune anomalie clinique. A chaque grossesse, ce couple a une probabilité de 1 fois sur 4 d'avoir un enfant atteint. La maladie ne se transmet pas d'une génération à l'autre.

En 1995, le gène impliqué dans la maladie était localisé sur le chromosome 17. En 1998, l'équipe de Corinne Antignac à Paris identifiait le gène, appelé *CTNS*, et caractérisait

son produit, la cystinosine. On montrait que la cystinosine est le transporteur spécifique de la cystine ; ce transporteur est situé dans la paroi du lysosome et permet normalement à la cystine de sortir du lysosome. On comprenait alors qu'une cystinosine déficiente ne permettait plus à la cystine de sortir de la cellule.

Les études du gène dans des séries de patients ont montré que la mutation la plus fréquemment retrouvée était une délétion (il manque une portion du gène), mais qu'il existait d'autres types de mutations.

### Les aspects cliniques

C'est une maladie rare. Sa fréquence est de 1 cas pour 200.000 naissances, c'est-à-dire en France 3 à 4 nouveaux cas par an, comme l'a montré l'étude épidémiologique menée par le Professeur Pierre Cochat en France et publiée en 1998. Cette étude a concerné 133 cas. L'âge moyen au diagnostic était de 11 mois, le diagnostic étant souvent décalé par rapport aux premiers signes. L'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale était de 10 ans.

### *Les manifestations cliniques précoces*

La maladie commence tôt, vers 5, 6 mois, le plus souvent par une cassure de la courbe de croissance.

# LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



Puis apparaissent un rachitisme important et une soif avec polyurie. On peut aussi noter une photophobie, caractérisée initialement par des petits clignements des yeux, avec une difficulté à regarder la lumière, traduisant la présence de cristaux de cystine dans l'œil.

La tubulopathie est un signe biologique précoce et net. Elle se traduit par une fuite urinaire de glucose, de protéines, de calcium, d'acides aminés, de carnitine et dans le sang, par une acidose, un taux bas de phosphore, un taux bas de potassium. Toutes ces anomalies ont des répercussions cliniques et requièrent obligatoirement et précocement la mise à un traitement symptomatique comportant une supplémentation en eau, en électrolytes, etc.

Ces signes évocateurs doivent orienter le plus rapidement possible vers un dosage de la cystine dans les leucocytes, par une simple prise de sang. Mais c'est toujours un diagnostic difficile demandant de faire appel à des laboratoires spécialisés.

*L'évolution spontanée de la maladie*  
L'insuffisance rénale apparaît vers l'âge de 10-12 ans. Les enfants ont souvent une hypertension artérielle.

Le retard statural devient majeur. Il est lié à un ensemble de phénomènes : la tubulopathie, l'insuffisance rénale et sans doute aussi la toxicité directe de la cystine au niveau des cartilages de conjugaison (zones situées aux extrémités des os et assurant leur croissance en longueur).

La cystine peut s'accumuler dans tous les organes. L'accumulation de cystine dans les différentes structures de l'œil, en particulier la cornée

et la rétine, peut entraîner un retentissement sévère sur la vision. Les ulcérations de la cornée et la baisse de l'acuité visuelle doivent être surveillées.

Les autres atteintes résultent de l'accumulation de cystine dans le foie, la thyroïde, le pancréas, les poumons, les muscles, le système nerveux central. Le traitement par la cystéamine institué précocement peut permettre de prévenir la survenue de ces atteintes. Institué tardivement, des cliniciens ont pu noter la régression de certaines atteintes.

## Le traitement par la cystéamine

Il a révolutionné l'évolution naturelle de la maladie. La cystéamine actuellement donnée sous forme de Cystagon®. La posologie peut varier de 50 à 150 milligrammes par kilogramme et par jour. L'objectif est de faire diminuer la cystine intraleucocytaire au-dessous d'un seuil critique. Pour être efficace, il faut que le médicament soit donné régulièrement dans la journée, soit 4 prises par 24 heures, toutes les 6 heures.

Mais ce médicament a des effets secondaires :

- Des troubles digestifs (la cystéamine ayant un effet d'acidification) qui peuvent être traités par des inhibiteurs de la pompe à protons.
- Et surtout une odeur soufrée de l'haleine souvent mal tolérée, en particulier par les adolescents, et source de défaut d'observance.

Pour prévenir l'accumulation de cystine dans les structures de l'œil, il est nécessaire d'avoir recours à un collyre de cystéamine qui permet de dissoudre les cristaux.

Il n'est cependant pas facile pour un enfant de prendre quatre fois par 24

heures un médicament, de mettre plusieurs fois par jour un collyre dans l'œil, et de prendre différents médicaments pour traiter la tubulopathie.

*Quel est l'effet du traitement sur l'évolution ?*

A doses efficaces, ce traitement prévient la survenue de l'insuffisance rénale et des manifestations extra-rénales.

Dans les premières séries d'enfants, l'insuffisance rénale survenait autour de 8 ans. Avec le traitement par la cystéamine, l'insuffisance rénale est considérablement retardée. Une série américaine concernant 28 patients traités avant l'âge de 3 ans et ayant eu au moins 10 ans de traitement par la cystéamine a montré un décalage de la survenue de l'insuffisance rénale vers l'âge de 25 ans. Pourquoi ne pas espérer faire mieux avec un traitement donné très précocement ?

## L'approche de la compréhension des mécanismes

L'atteinte tubulaire n'est pas encore complètement comprise. On sait qu'elle n'est pas liée directement à la présence de cystine. Elle est interprétée comme étant due à une perturbation indirecte du métabolisme énergétique de la cellule tubulaire par cette accumulation de cystine.

Jusqu'à présent, il n'y avait pas de modèle animal permettant d'approcher la compréhension physiopathologique des anomalies et d'envisager des pistes pour d'autres thérapeutiques que le Cystagon®. L'équipe de Corinne Antignac a mis au point un modèle de souris chez qui le gène a été invalidé (inactivé). Contrairement à ce qui se passe chez l'homme, ces souris, même très âgées, ne développent pas de tubulopathie.



## LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

La souris a-t-elle des voies de compensation que ne possède pas l'homme. Si oui, ces voies ne seraient-elles pas intéressantes à étudier dans un but thérapeutique ? On observe chez ces souris des dépôts de cystine dans la cornée, le foie, les mitochondries, la rétine, le muscle, le cœur, etc. Elles sont plus petites que les souris normales et ont des os longs déformés. Mais cet amincissement des os est différent du rachitisme observé chez l'enfant qui, lui, s'explique par la baisse du phosphore dans le sang et par la tubulopathie.

Or ces souris n'ont pas de tubulopathie. La cystine aurait, elle-même, des effets toxiques directs sur l'os, responsables du retard de croissance ?

Des études de la fonction de la cystinosine ont pu être réalisées. Il est possible de modifier cette molécule, portion par portion, et d'étudier les différentes fonctions de chaque portion. On peut espérer voir se développer dans l'avenir des médicaments capables d'améliorer le fonctionnement d'une cystinosine déficiente.

### Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut être souhaité par des parents ayant eu un premier enfant atteint. Ce diagnostic peut être fait vers la 10-12<sup>ème</sup> semaine de la grossesse sur les villosités chorionales ou plus tard dans le liquide amniotique. On peut rechercher l'accumulation de cystine dans les cellules, ou bien directement la mutation du gène *CTNS*, si un premier enfant atteint de la maladie dans la famille a une mutation déjà identifiée. (NdlE : Un livret sur la Cystinose a été édité par l'AIRG).

### L'ENQUÊTE DE L'AIRG

*De nombreux questionnaires ont été envoyés à l'AIRG jusqu'au 31 décembre 2003, date qui avait été choisie pour arrêter l'opération.*

*Ces questionnaires qui se révèlent extrêmement riches et lourds de beaucoup de questions vont maintenant être traités pour que vous puissiez en avoir un compte rendu exhaustif.*

*Il sera aussi intéressant d'analyser vos demandes, d'en tirer des grandes lignes et des enseignements qui nous serviront à essayer d'influencer les divers acteurs de la santé*

*Ce questionnaire a été pensé pour vous, pour tenter de palier certaines situations de souffrance.*

*Merci à tous ceux qui ont bien voulu participer.*

**NÉPHROGÈNE N°35**  
est maintenant en ligne sur le site de l'AIRG :

**<http://www.airg-france.org>**

**Cliquez sur la rubrique NÉPHROGÈNE**  
**se trouvant en page d'accueil du site.**