

# Cystinose :

## il faut savoir y penser

### Résumé

La cystinose est une maladie héréditaire caractérisée par une accumulation lysosomale de cystine dans divers organes ; la maladie rénale se manifeste par un dysfonctionnement tubulaire proximal avec insuffisance rénale progressive. La cystinose est la cause la plus fréquente du syndrome de Fanconi dans le groupe d'âge pédiatrique. Le syndrome de Fanconi survient lorsque la fonction des cellules des tubules rénaux est altérée, entraînant des quantités anormales d'hydrates de carbone et d'acides aminés dans l'urine. La cystinose est causée par des mutations dans le gène CTNS qui code pour la cystinosine, le transporteur spécifique de la membrane lysosomale pour la cystine. Le métabolisme intracellulaire de la cystine, comme c'est le cas avec tous les acides aminés, nécessite son transport à travers la membrane cellulaire. La cystinose est habituellement traitée avec de la cystéamine, afin de diminuer l'accumulation de cystine intralysosomale. Cependant, la découverte de nouveaux mécanismes pathogènes et le développement d'un modèle animal de la maladie peuvent ouvrir des possibilités pour le développement de nouvelles modalités de traitement afin d'améliorer le pronostic à long terme.

#### >>> Mots-clés :

Accumulation de cystines, mutations du gène CTNS, cystéamine

#### Introduction :

C'est une maladie suffisamment rare pour être classée parmi les maladies «orphelines», mais on la retrouve dans tous les pays.

C'est une maladie connue depuis le début du siècle, la première observation d'un enfant malade ayant été rapportée en 1903 par un chimiste allemand, Abderhalden.

Ultérieurement, les observations d'enfants atteints ont permis de décrire les différentes manifestations de la maladie

N. RAAF,

Chef de Service de Biologie,  
Clinique EPH Birtraria, El Biar, Alger

### Abstract

Cystinosis is a hereditary disease characterized by lysosomal accumulation of cystine in various organs; renal disease is manifested by proximal tubular dysfunction with progressive renal failure. Cystinosis is the most common cause of Fanconi syndrome in the pediatric age group. Fanconi syndrome occurs when the function of cells in renal tubules is impaired, leading to abnormal amounts of carbohydrates and amino acids in the urine. Cystinosis is caused by mutations in the CTNS gene that codes for cystinosin, the lysosomal membrane-specific transporter for cystine. Intracellular metabolism of cystine, as it happens with all amino acids, requires its transport across the cell membrane. Cystinosis is usually treated with cysteamine, which is prescribed to decrease intralysosomal cystine accumulation. However, the discovery of new pathogenic mechanisms and the development of an animal model of the disease may open possibilities for the development of new treatment modalities to improve long-term prognosis.

#### >>> Key-words :

Accumulation of cystine, mutations in the CTNS, Cysteamine.

et de comprendre que la cystinose était :

- Caractérisée par une insuffisance de réabsorption au niveau de la première portion du tubule, le tube contourné proximal,
- Due à une accumulation de cystine dans la quasi-totalité des cellules de l'organisme,
- Une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive.

C'est en 1955 que les lysosomes, ces structures présentes dans toutes les cellules, étaient découvertes. Cette découverte amenait à comprendre les mécanismes d'une cinquantaine de maladies appelées maladies lysosomales, parmi lesquelles figure la cystinose <sup>(1)</sup>.

### Un peu de génétique

Le défaut du transporteur de cystine est d'origine génétique et se transmet sur le mode récessif autosomique. Le transporteur de cystine impliqué dans la cystinose est une protéine de la membrane lysosomale, la cystinosine ; elle est codée par le gène CTNS, situé sur le chromosome 17. Les différentes mutations de CTNS (près d'une centaine actuellement décrites) sont réparties de manière variable suivant les pays ; en Europe du Nord et en France, la mutation comportant une « délétion » (perte d'un fragment) de 57 kb (kilobases), emportant une grande partie du gène, est responsable d'environ 2/3 des cas. Les conséquences de ces mutations sont d'autant plus sévères qu'elles induisent un déficit plus complet en cystinosine ; la présence de la délétion « européenne » à la fois sur les chromosomes paternel et maternel (d'où absence totale de cystinosine), entraîne les formes les plus précoces, alors que la présence d'une mutation moins sévère sur l'un des 2 chromosomes induit des formes à révélation plus tardive.

La cystinose est une maladie rare touchant environ un enfant sur 200.000, un peu plus fréquente dans certaines populations (Bretagne par exemple). Elle semble présente dans tous les pays.

### Comment diagnostiquer ?

#### Connaître différentes formes de cystinose

On différencie schématiquement plusieurs formes. Selon l'âge de début, la sévérité et l'existence ou non d'une atteinte rénale.

- La cystinose infantile est la plus fréquente (mais elle est rare : une naissance sur 165.000) et la plus sévère. C'est habituellement celle qui est désignée par le terme « cystinose ». L'âge des premiers signes, en rapport avec l'atteinte rénale, varie entre 3 et 18 mois. L'insuffisance

rénale terminale est constante en l'absence de traitement. Elle survenait jusque-là avant l'âge de 10 ans, mais le traitement précoce par la cystéamine retarde considérablement cette échéance.

- Les formes tardives sont plus rares. La maladie débute généralement dans la deuxième décennie chez des enfants ayant jusque-là un développement normal ou chez des adolescents. L'atteinte rénale est plus tardive, mais l'évolution se fait également vers l'insuffisance rénale terminale.

- La forme oculaire, caractérisée par une atteinte oculaire isolée, sans atteinte rénale, diagnostiquée généralement par l'ophtalmologiste, est très rare.

### Symptômes

La cystinose se présente sous 3 formes différentes, la forme infantile, de très loin la plus fréquente, débutant dès les premiers mois, la forme juvénile, plus rare, de début plus tardif, et la forme de l'adulte, uniquement oculaire, très rare.

**La cystinose infantile** débute après l'âge de 3 à 6 mois, par les symptômes de l'atteinte rénale qui affecte d'abord les cellules des tubules rénaux. Ces cellules perdent leur pouvoir de réabsorption, entraînant une fuite d'eau, de sodium, potassium, bicarbonates, calcium, phosphate, glucose, dans les urines, appelée « syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi » ; il en résulte une déshydratation chronique avec anorexie, vomissements, fièvre, et rapidement arrêt de croissance, puis une hypotonie et un rachitisme en cas de diagnostic tardif. En l'absence de traitement adéquat, l'atteinte rénale conduit à une insuffisance rénale dite « terminale », nécessitant dialyse et greffe, avant l'âge de 12 ans. L'atteinte oculaire est également précoce et se manifeste d'abord par des cristaux de cystine dans la cornée entraînant une photophobie et un larmolement, puis une gêne visuelle importante. Les dépôts de cystine dans la rétine se manifestent plus tardivement mais peuvent entraîner une cécité. Les autres organes sont atteints plus tardivement : hypothyroïdie et diabète dans la deuxième décennie, infiltration du foie et de la rate avec destruction des plaquettes sanguines, déficit musculaire, troubles de la déglutition et possible atteinte neurologique à l'âge adulte.

**La forme juvénile** est beaucoup plus rare ; elle débute généralement dans la deuxième décennie, avec des symptômes tubulaires moins intenses, mais elle aboutit également à l'insuffisance rénale terminale, à l'adolescence ou à l'âge adulte.

*La forme « adulte »* caractérisée par une atteinte exclusivement oculaire, est très rare et n'a pas la même gravité que la cystinose de l'enfant <sup>(2,3)</sup>.

### Diagnostic biologique <sup>(4,5)</sup>

La mesure des concentrations de cystine dans les globules blancs (leucocytes) reste, après 30 ans, la pierre angulaire du diagnostic et des évaluations ultérieures du traitement de la cystinose. À certains égards, bien qu'elle ait été très utile aux patients et aux cliniciens, cette procédure classique peut sembler dépassée et avoir grand besoin d'un changement. Cependant, notre compréhension de la cystinose, et plus particulièrement de sa thérapeutique, repose majoritairement sur les données générées grâce à cette méthode.

Les échantillons de sang doivent être prélevés dans des tubes contenant de l'héparine ou le mélange acide-citrate-dextrose (ACD) et les globules blancs doivent être préparés dans le jour suivant ; tout retard dans l'isolement des cellules augmente rapidement les risques de résultats non fiables. Cette "fenêtre de 24 h" permet d'envoyer les échantillons par coursier à un laboratoire possédant un service spécialisé capable d'effectuer en routine le dosage de la cystine leucocytaire.

La préparation cellulaire standard produit une population mixte de globules blancs, mais certains laboratoires considèrent qu'une préparation plus spécifique des cellules polynucléaires présente certains avantages.

Les résultats fournis par cette dernière sont en moyenne le double de ceux obtenus sur la préparation de l'ensemble des globules blancs, mais leur utilité sur le plan clinique, en partie du fait de la variabilité de la préparation et de l'analyse, est exactement la même.

Une fois les globules blancs préparés, ils doivent être lysés (fragmentés) afin d'en libérer la cystine. À cette phase, les échantillons peuvent être congelés indéfiniment à -70 C sans plus subir de détérioration. Le résultat final nécessite la mesure de la concentration de la cystine dans la partie liquide et du contenu en protéines des débris cellulaires. Ces deux analyses sont aussi importantes l'une que l'autre. Le dosage des protéines est particulièrement dépendant du matériel d'étalonnage ; on utilise généralement l'albumine du sérum de bœuf.

La mesure de la cystine est généralement effectuée au moyen d'une technique de dosage, basée sur la fixation compétitive d'une protéine se liant à la cystine (CBP) qui provient d'E. Coli, qui est une méthode extrêmement sensible et spécifique. La cystine peut également être mesu-

rée par chromatographie sur résine échangeuse d'ions ou, après réduction sous forme de cystéine totale, par détection électrochimique, fluorimétrique ou en spectrométrie de masse.

Dans un même laboratoire, si le contrôle de qualité des procédures d'analyse garantit la fiabilité des résultats finaux, il faut cependant être conscient que ces derniers sont variables. L'année dernière, pour les 27 dosages effectués dans mon laboratoire, la variabilité des dosages des protéines et de la cystine était respectivement de 7 % et 16 %. Le résultat final pour notre échantillon témoin a varié de 16,7 % ; la valeur moyenne était de 1,84 nmol hémicystine/mg de protéine, avec des résultats compris entre 1,36 et 2,59.

Le problème de la variabilité entre divers laboratoires, en particulier pour ceux faisant appel à des techniques différentes, n'a pas fait l'objet d'une évaluation adéquate. Cette situation devrait s'améliorer avec l'introduction imminente d'un plan de contrôle de qualité à l'échelle européenne pour la mesure du taux de cystine dans les globules blancs.

Les laboratoires investissent des ressources considérables pour essayer de fournir des mesures de cystine leucocytaire exactes et précises. Cependant, lorsqu'il s'agit d'évaluer le bénéfice thérapeutique de Cystagon® (cystéamine) chez un patient donné ou dans des études incluant l'ensemble des patients, ce sont la coopération et l'exactitude de l'information fournie par le patient quant à l'observance thérapeutique et au délai entre la dernière dose et le prélèvement sanguin, qui revêtent la plus grande importance.

Les examens biologiques demandés devant les symptômes cliniques de la cystinose infantile vont montrer les perturbations sanguines (baisse des bicarbonates, du potassium, du sodium, du phosphore) et urinaires (présence de sucre et de protéines) caractéristiques du syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi.

La cystinose est la première cause de ce syndrome chez l'enfant, et la découverte de telles perturbations doit conduire le pédiatre à demander un dosage de « cystine intraleucocytaire », car cette pathologie n'a pas d'expression extracellulaire (absence d'accumulation de cystine dans le plasma). Cependant cet examen délicat, qui nécessite l'isolement des leucocytes, ne peut être réalisé que dans quelques laboratoires spécialisés habilités. Les taux observés chez les enfants atteints sont 10 à 15 fois supérieurs au taux normal, tandis que les parents, porteurs d'un seul gène muté (hétérozygotes), ont un taux

intermédiaire. Notons que le laboratoire a un rôle dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de cystinose (efficacité thérapeutique). L'appareillage permettant le dosage de cystine intraleucocytaire est un spectrométrie de masse (SM) qui permet la détection des molécules selon leurs masses (m/z).

Le SM est couplé à une chromatographie (tandem) ce qui permet d'accroître la sensibilité et la spécificité du dosage de la cystine par sa masse (353) et de son deuxième fragment spécifique (208).

Les résultats sont consignés ci-dessous :

- Sujet normal : <0.2 nmol/½ cystine/mg de protéines
- Sujet cystinosique : >2 nmol/½ cystine/mg de protéines
- Hétérozygotes : <1 nmol/½ cystine/mg de protéines

### Diagnostic génétique

En présence d'un taux de cystine indiscutablement pathologique, la mise en évidence des mutations du gène CTNS par les techniques de biologie moléculaire n'est pas indispensable. Cependant, en Europe du Nord où la délétion « 57-kb » est en cause dans 70 % des cas, il est parfois plus facile et rapide de rechercher directement cette mutation sur le chromosome 17 que de faire réaliser un dosage de la cystine intraleucocytaire. D'autre part, la détermination de la mutation en cause dans une famille sera indispensable si la famille est demandeuse d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure. En effet un tel diagnostic est réalisable sur les villosités choriales du placenta, à partir des 10-12<sup>èmes</sup> semaines de grossesse, à condition que l'on connaisse préalablement les mutations en cause.

### Quels traitements proposer ?

#### Traitement symptomatique

Chez le nourrisson, la constatation d'un syndrome de De-Toni-Debré-Fanconi nécessite la compensation des pertes urinaires en eau, bicarbonate, sodium, potassium, phosphore, par des suppléments régulièrement répartis au cours de la journée). On s'aide souvent aussi de l'indométacine, qui diminue les fuites tubulaires. La supplémentation en vitamine D active permet de retenir le phosphore et d'éviter le rachitisme. Un déficit éventuel en hormone thyroïdienne doit être également compensé par la prise de thyroxine.

Si la croissance reste insuffisante malgré la correction des fuites tubulaires, un traitement par l'hormone de croissance peut être nécessaire.

Enfin, au stade d'insuffisance rénale avancée, les traitements

de substitution de la fonction rénale par la dialyse et surtout la greffe rénale s'imposent comme chez tout insuffisant rénal.

La greffe rénale a un très bon taux de succès dans la cystinose, et la maladie ne récidive pas sur le greffon (dont les lysosomes sont normaux). Mais on peut espérer que ces traitements ne soient plus nécessaires à l'avenir grâce au développement d'un traitement spécifique qui prévient l'accumulation de cystine dans les organes.

### Traitement spécifique

En effet, l'évolution de la cystinose a été transformée à partir des années 90 par l'utilisation de la cystéamine, une molécule soufrée qui diffuse dans le lysosome et y forme avec la cystine un complexe capable de sortir du lysosome sans l'aide de la cystinosine, évitant ainsi l'accumulation de cystine dans les cellules. Ce traitement doit être mis en route dès que le diagnostic de la maladie est porté, et doit être poursuivi indéfiniment, malgré ses inconvénients.

Ce traitement est disponible sous formes de gélules ou de poudre, qui doit être pris à intervalle rapproché (toutes les 6h, y compris la nuit) ; une forme d'élimination plus lente (prise toutes les 12h) devrait être disponible prochainement. La dose est progressivement augmentée de 10 à 50 mg/kg, en l'adaptant au dosage de la cystine intraleucocytaire, et à la tolérance de l'enfant ; en effet, les effets secondaires digestifs ne sont pas rares, ainsi qu'une odeur soufrée de l'haleine, souvent très gênante pour les jeunes mais qui peut être atténuée par l'utilisation de produits désodorisants de l'haleine, disponibles en pharmacie.

La cystéamine est également disponible sous forme de collyre, pour prévenir les dépôts intracornéens, sur lesquels la forme orale de la molécule n'a pas d'action ; mais il nécessite 5 ou 6 instillations quotidiennes pour être pleinement efficace.

La cystéamine, orale et oculaire, n'est disponible que dans les pharmacies hospitalières <sup>(6)</sup>.

### Évolution

On dispose maintenant d'un recul suffisant, supérieur à 15 ans de traitement chez de nombreux patients, pour pouvoir affirmer que lorsque le traitement par cystéamine a été instauré suffisamment tôt (premières années de vie) et bien suivi, les principales complications extra-rénales peuvent être évitées et la survenue de l'insuffisance rénale terminale, au minimum retardée jusqu'à l'âge adulte, voire peut-être même évitée à l'avenir.

Ainsi l'on peut raisonnablement espérer que les enfants diagnostiqués au XXI<sup>ème</sup> siècle atteindront l'âge adulte sans complications majeures. Mais le principal obstacle à cette évolution favorable est la mauvaise acceptation des contraintes du traitement, à l'adolescence et au début de l'âge adulte, qui aboutit à un traitement irrégulier, donc moins efficace. Les recherches se poursuivent donc pour diminuer le nombre de prises quotidiennes, améliorer la tolérance et diminuer les effets secondaires.

**Date de soumission :**

Mai 2018

**Liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

**Références :**

1. Paul Goodyer. The History of Cystinosis: Lessons for Clinical Management. International Journal of Nephrology. 2011 ;ID 929456 : 6pages
2. William A. Gahl et col. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. Ann Intern Med. 2007; 147:242-250.
3. A. Bertholet-Thomas. La réunion annuelle de la société de Néphrologie Pédiatrique. BORDEAUX. Novembre 2012.
4. Kalatzis V, Antignac C. Cystinosis: from gene to disease. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(11):1883-1886. [PubMed]
5. Soliman NA, Elmonem MA, van den Heuvel L, et al. Mutational Spectrum of the CTNS Gene in Egyptian Patients with Nephropathic Cystinosis. JIMD Rep. 2014;14:87-97.
6. Albane Brodin-Sartorius et al: Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults: Kidney International, 2011

Courrier des lecteurs

## Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ? Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction / spécialité, localité, et si c'est le cas de toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de **El Hakim** se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle et au respect des personnes.