

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Cystinose**

**Centres de référence des maladies rénales rares  
Néphrogones  
MARHEA**

**Filière ORKiD**

**Juillet 2018**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins ...</b>	<b>9</b>
<b>3 Diagnostic et évaluation initiale .....</b>	<b>10</b>
3.1 Objectifs .....	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	10
3.3 Circonstances de découverte/suspicion du diagnostic .....	11
3.4 Confirmation du diagnostic/conseil génétique .....	11
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient .....	13
3.6 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic .....	14
<b>4 Traitements .....</b>	<b>15</b>
4.1 Traitement de la tubulopathie proximale .....	15
4.1.1 La compensation hydro-électrolytique .....	15
4.1.2 Les anti-prostaglandines .....	16
4.1.3 L'équilibre phosphocalcique .....	16
4.1.4 Autres traitements .....	16
4.2 Traitement spécifique par cystéamine orale .....	17
<b>5 Prise en charge et suivi à l'âge pédiatrique .....</b>	<b>18</b>
5.1 Objectifs .....	18
5.2 Professionnels impliqués .....	18
5.3 Particularités du suivi pédiatrique .....	19
5.4 Transition et transfert .....	19
<b>6 Prise en charge et suivi à l'âge adulte .....</b>	<b>21</b>
6.1 Objectifs .....	21
6.2 Professionnels impliqués et suivi multidisciplinaire .....	21
6.3 Prise en charge et suivi à l'âge adulte .....	21
6.4 Fertilité et grossesse .....	22
<b>7 Education thérapeutique et modification du mode de vie ....</b>	<b>22</b>
7.1 Education thérapeutique .....	22
7.2 Modification du mode de vie .....	23

7.3	Recours aux associations de patients .....	24
<b>8</b>	<b>Prise en charge et suivi de l'atteinte oculaire de la cystinose .....</b>	<b>25</b>
8.1	Objectifs .....	25
8.2	Confirmation du diagnostic et évaluation de la sévérité .....	25
8.3	Traitement local par cystéamine .....	26
<b>Annexe 1.</b>	<b>Liste des participants .....</b>	<b>27</b>
<b>Annexe 2.</b>	<b>Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients .....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 3.</b>	<b>Coordonnées des laboratoires pour le dosage biologique de l'hémicystine et pour la génétique ....</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 4.</b>	<b>Suivi minimal du patient .....</b>	<b>31</b>
<b>Annexe 5.</b>	<b>Questionnaires de transition .....</b>	<b>33</b>
<b>Annexe 6.</b>	<b>Fiche de suivi de la cystinose oculaire .....</b>	<b>35</b>
<b>Annexe 7.</b>	<b>Score de Gahl .....</b>	<b>36</b>

## Liste des abréviations

AIRG	Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CC	Centre de Compétences
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CR	Centre de Référence
Cys	Hémicystine
ERG	Electrorétinogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
IPNA	Société Internationale de Néphrologie Pédiatrique
ISN	Société Internationale de Néphrologie
IVCM	Microscopie Confocale In Vivo
LC-MS/MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFP	Numération Formule Plaquettes
OCT	Tomographie en Cohérence Optique
ORKiD	Filière de santé des maladies rénales rares
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	PolyNucléaires Neutrophiles
TDF	Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi
TP	Tubulopathie Proximale
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales

## Synthèse à destination du médecin traitant

La cystinose est une maladie autosomique récessive rare liée à un défaut de cystinosine entraînant une accumulation intralysosomale de cystine. La forme infantile habituelle se complique d'une insuffisance rénale terminale (avant 12 ans en l'absence de prise thérapeutique) et d'atteintes extra rénales (ophtalmologiques, endocriniennes : hypothyroïdie, diabète, hypogonadisme, et neuromusculaires). Non traitée, cette pathologie peut être fatale.

La forme tardive ou juvénile est caractérisée par une néphropathie très hétérogène, avec peu d'atteinte extra-rénale et une atteinte ophtalmologique prédominante. Il existe aussi des formes oculaires pures.

La forme infantile (la plus fréquente) se manifeste précocement par une tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) complète et sévère, résultant d'un défaut diffus de réabsorption dans le tubule proximal aboutissant à une cassure staturo-pondérale, un syndrome polyuro-polydipsique et des signes de rachitisme par fuite rénale de phosphates. Le diagnostic, classiquement posé vers l'âge de 1 an, peut être évoqué devant l'association de ces signes cliniques, d'une glycosurie (avec glycémie normale), d'une protéinurie et une faible densité urinaire. La réalisation d'une bandelette urinaire devant tout retard staturo-pondéral est préconisée et permet d'orienter rapidement vers une étiologie rénale. La présence de cristaux cornéens à la lampe à fente à partir de l'âge de 1 an permet quasi-constamment un diagnostic rapide.

La prise en charge doit être initiée dès que possible par un néphropédiatre d'un centre de référence ou de compétence en milieu hospitalier adapté. Elle repose sur la correction des troubles hydro-électrolytiques (pouvant menacer le pronostic vital) et l'instauration de traitements spécifiques par cystéamine orale et en gel ophtalmique.

► **La correction des troubles hydro-électrolytiques** concerne les patients avant le stade d'insuffisance rénale terminale. Elle requiert une supplémentation importante en électrolytes (NaCl, bicarbonates, phosphore, potassium) adaptée au bilan biologique. En l'absence de forme galénique adaptée ou en cas de préparation magistrale, il convient de faire apparaître cette notion sur les ordonnances pour obtenir le bénéfice de l'ALD. La polyuro-polydipsie peut nécessiter

une supplémentation hydrique par voie entérale, par sonde nasogastrique ou gastrostomie. Un traitement par indométacine peut aider à mieux contrôler les pertes mais doit être mis en place en milieu hospitalier (risque d'insuffisance rénale aiguë, gastrite, hémorragie digestive).

**Ces patients doivent être adressés rapidement en milieu hospitalier en cas d'épisodes intercurrents (fièvre, gastro-entérite) ou de mauvaise prise du traitement en raison du risque de décompensation de la tubulopathie proximale.** Dans ces situations, une supplémentation par voie parentérale peut être nécessaire. C'est particulièrement le cas si une mise à jeun est nécessaire.

► **Le traitement par cystéamine** a pour but de dépléter les lysosomes de la cystine. Une initiation précoce du traitement permet le recul de l'âge de l'insuffisance rénale terminale et prévient les complications extra-rénales tardives. Il existe deux formes galéniques de cystéamine orale. Le Cystagon<sup>®</sup> nécessite une prise stricte toutes les 6h impliquant une prise nocturne (risque de faible adhésion chez les patients de plus de 11 ans). Le Procysbi<sup>®</sup> se prend toutes les 12h. Avec l'un ou l'autre produit, les effets secondaires (halitose : mauvaise haleine, troubles digestifs) participent à la faible adhésion. L'absence de diffusion cornéenne de la cystéamine orale implique un traitement local sous forme de gel ophtalmique de cystéamine, le Cystadrops<sup>®</sup>. Il doit être appliqué dès l'enfance plusieurs fois par jour dans chaque œil. **La dispensation de la cystéamine quelle qu'en soit sa forme est hospitalière pour le moment.** Le traitement par cystéamine doit être poursuivi tout au long de la vie sauf lors des grossesses.

► **Pour le diagnostic et le suivi des patients,** l'examen biologique de référence est le **dosage de la cystine dans les leucocytes totaux** ou les polynucléaires neutrophiles (PNN). Le résultat est exprimé en nmol d'hémicystine (Cys) par mg de protéines. L'objectif est d'obtenir un taux résiduel de cystéamine < 1 nmol Cys/mg de protéines. Ce dosage doit être effectué tous les 3 mois lors des consultations en milieu hospitalier. Le dosage de la cystine dans les urines n'est pas requis dans cette maladie. Il concerne le suivi d'une maladie lithiasique rare : la cystinurie.

Une étude et un conseil génétiques sont systématiquement proposés au patient et sa famille.

► **La prise en charge des patients** pédiatriques et adultes requiert une équipe multidisciplinaire coordonnée par un médecin référent, néphrologue le plus souvent, pour le dépistage et la prise en charge des complications rénales et extra-rénales.

Les patients bénéficient d'une ALD 30. Plusieurs associations peuvent aider les patients, un lien pour le livret d'information destiné aux patients est également disponible (Annexe 2).

## 1 Introduction

La cystinose est une maladie lysosomale autosomique récessive rare (prévalence : 1/200 000 naissances vivantes). Elle est liée à des mutations variées du gène *CTNS* codant pour la cystinosine, protéine de transport membranaire, qui permet l'efflux de la cystine des lysosomes vers le cytoplasme, où celle-ci est dégradée en cystéine. Sa physiopathologie est complexe : le défaut de cystinosine entraîne une accumulation intralysosomale de cystine, produit de dégradation des protéines, responsable d'une dysfonction multiviscérale progressive.

Il existe trois formes cliniques de cystinose, la forme infantile étant la plus fréquente. L'incidence de cette forme est d'environ 1/200 000 naissances vivantes. Elle est diagnostiquée vers 12-18 mois au cours d'un bilan de cassure staturo-pondérale chez un enfant né eutrophe associé à une polyurie et à des signes de rachitisme. C'est l'étiologie la plus fréquente du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi (TDF). Le syndrome de TDF, sévère et complet, secondaire à des anomalies du métabolisme lysosomal, apparaît vers 4-6 mois de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital (hypokaliémie sévère). L'examen biologique de référence pour le diagnostic et le suivi des patients est le dosage de la cystine dans les leucocytes totaux ou les PNN. La prise en charge repose sur la correction de la tubulopathie proximale (TP) et l'emploi de cystéamine, capable de dépléter les cellules en cystine. La forme juvénile est caractérisée par une néphropathie très hétérogène, peu d'atteinte extra-rénale et une atteinte ophtalmologique. Il existe enfin des formes oculaires pures.

Le traitement par cystéamine (orale, Cystagon®/Procysbi® ou local, Cystadrops® sous forme de gel ophtalmique) doit être administré de façon stricte, pluriquotidienne et tout au long de la vie, et nécessite de ce fait une bonne adhésion au traitement. La prise en charge et le suivi doivent donc être réguliers, la prise en charge des patients requiert une équipe multidisciplinaire.



## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de cystinose. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD 30.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, notamment le cas de la grossesse, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de cystinose. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012. Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant un argumentaire scientifique est disponible sur le site internet de la filière ORKiD, dédiée aux maladies rénales rares (<http://www.filiereorkid.com>).

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de cystinose le plus précocement possible
- Annoncer le diagnostic et informer les parents et le patient chaque fois que son âge le permet, dans un langage adapté, sur la maladie et sa transmission, et sur l'existence d'associations de patients
- Mettre en place rapidement les traitements symptomatiques et spécifiques par cystéamine orale et gel ophtalmique
- Evaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socio-professionnel au cours du suivi
- Evaluer l'adhésion thérapeutique
- Dépister les complications extra-rénales
- Mettre en place un suivi multidisciplinaire

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le néphropédiatre doit organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient en faisant intervenir les autres professionnels des secteurs sanitaires ou médico-sociaux (ophtalmologue, neuropédiatre, médecin généraliste, pédiatre de ville, psychologue, diététicien, assistante sociale, enseignants de l'éducation nationale etc...).

Il doit ensuite mettre en place un processus de transition afin de préparer le transfert vers un référent adulte qui mettra en place une équipe multidisciplinaire adulte, formée à cette maladie rare et coordonnée par un néphrologue adulte le plus souvent, ou médecin spécialisé dans les maladies du métabolisme, référent pour cette maladie.

### 3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de cystinose est généralement évoqué devant :

- Un retard de croissance staturo-pondéral chez un enfant de moins de 1 an avec une cassure de la courbe apparue après l'âge de 6 mois.
- Une polyuro-polydipsie : soif intense, réveils nocturnes multiples, constipation, fièvre inexplicquée, couches débordant d'urine la nuit.
- Des signes de rachitisme : chapelet costal, nouures métaphysaires, douleurs et déformations des os longs lors de l'acquisition de la marche.
- Une glycosurie à la bandelette urinaire, normo glycémique.
- Une tubulopathie proximale ou syndrome de TDF au bilan biologique : fuite sodée, hypokaliémie, hypophosphorémie, acidose métabolique, hémococoncentration, protéinurie tubulaire, glycosurie.
- Il fait classiquement suite à un bilan de cassure staturo-pondérale en service de pédiatrie générale, d'endocrinologie ou de gastro-entérologie pédiatrique.

Il peut être également évoqué :

- Lors d'une décompensation aiguë dans un service d'urgences médicales devant une déshydratation aiguë avec des troubles hydro-électrolytiques sévères à diurèse conservée.
- Plus rarement, devant des signes ophtalmologiques (photophobie) ou la découverte fortuite après l'âge de 1 an, de cristaux de cystine lors d'un examen à la lampe à fente.
- Dans le cadre d'un diagnostic prénatal ou post natal si un cas index a été diagnostiqué antérieurement dans la famille.

### 3.4 Confirmation du diagnostic/conseil génétique

► **Le diagnostic biologique** de cystinose repose sur **le dosage de la cystine dans les leucocytes totaux ou dans les polynucléaires neutrophiles (PNN)**. Ce dosage, réalisé dans quelques laboratoires spécialisés, nécessite une première étape d'isolement des leucocytes totaux (ou des PNN) dans lesquels seront ensuite dosés d'une part la

cystine et d'autre part les protéines totales. Le dosage de cystine doit être réalisé par des techniques sensibles, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ou chromatographie liquide haute performance (CLHP). Le résultat est ensuite exprimé en nmol d'hémicystine (Cys) par mg de protéines. La cystine étant un acide aminé peu stable, il est important que le dosage de cystine intra-leucocytaire soit réalisé dans des conditions pré-analytiques strictes quant à la nature de l'anticoagulant utilisé (de préférence, tubes ACD : Acide citrique, Citrate, Dextrose) et au délai d'acheminement des prélèvements (maximum 24-48 heures à température ambiante).

Les valeurs observées dans les leucocytes totaux chez les sujets contrôles sont inférieures à 0,2 nmol Cys/mg de protéines alors que chez les patients atteints de cystinose, les taux varient de 3 à 20 nmol Cys /mg de protéines avant traitement.

Le dosage de cystine intra-leucocytaire doit être effectué tous les 3 mois pour le suivi thérapeutique des patients. Il est recommandé de faire le prélèvement en pré-dose pour le Cystagon<sup>®</sup>, 30 min après pour le Procysbi<sup>®</sup>. On peut toutefois, quelle que soit la forme galénique de la cystéamine, réaliser le prélèvement en pré-dose, en particulier chez l'enfant. L'objectif chez les patients traités est d'obtenir un taux < 1 nmol Cys/ mg de protéines. Il peut être associé au dosage de cystéamine plasmatique par LC-MS/MS qui présente également l'avantage de suivre l'observance au traitement. Les coordonnées des laboratoires sont disponibles dans l'Annexe 3.

► **Le diagnostic est confirmé par l'étude du gène CTNS** codant la cystinosine, localisé sur le chromosome 17 (position 17p13.2) et comportant 12 exons dont 10 sont codants (laboratoires en Annexe 3). Cette analyse peut être orientée par l'origine géographique des patients ; chez environ 50% des patients originaires d'Europe ou d'Amérique du Nord une grande délétion de 57kb étant identifiée. Cette délétion emporte les exons 1 à 9 et une partie de l'exon 10 du gène CTNS ainsi que le gène contigu CARKL (codant la sédoheptulose kinase, enzyme de la voie des pentoses phosphate) et les 2 premiers exons non codants du gène TRPV1.

Il existe des corrélations génotype-phénotypes qui permettent d'expliquer la variabilité phénotypique.

La caractérisation génétique des patients atteints de cystinose est recommandée, d'une part pour confirmer le diagnostic, et d'autre part

pour réaliser des études familiales et proposer un conseil génétique, un diagnostic prénatal voire préimplantatoire pour les couples à risque. Le conseil génétique des apparentés et du conjoint se fera dans le cadre d'une consultation dédiée.

### 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

- Le diagnostic de syndrome de TDF peut être évoqué en cas de situation d'urgence, lors d'une décompensation aiguë ou au décours des résultats d'un bilan biologique. Les parents devront être informés des mesures de prise en charge immédiates de cette TP et des explorations complémentaires pour en définir l'origine.
- L'annonce diagnostique de cystinose se fait devant un tableau de TDF avec un dosage d'hémicystine intra-leucocytaire élevé, associés **ou non** à la présence de cristaux de cystine à la lampe à fente si l'enfant a plus de 1 an. En raison de l'urgence relative à débiter un traitement par cystéamine orale, il n'est pas nécessaire d'attendre les résultats de l'étude génétique.
- Elle doit faire l'objet d'une consultation à part entière d'au moins 1h, dans un lieu dédié, calme en présence des deux parents et de l'enfant, en se basant uniquement sur les données médicales disponibles.
- Elle doit être faite par un médecin expérimenté dans la maladie, en présence si possible d'un(e) psychologue.
- Seront abordés progressivement et souvent en plusieurs étapes : les modes de transmission génétique, les mécanismes physiopathologiques, la prise en charge médicale et les complications rénales et extra-rénales.
- Le médecin aborde l'organisation du suivi médical et met en place le réseau de soins autour du patient et de sa famille : ophtalmologue, généticien, assistant(e) social(e), enseignants et psychologue, pour le patient mais aussi ses parents et la fratrie. Des rendez-vous spécifiques seront programmés selon les demandes et attentes des parents.
- Le formulaire de prise en charge en ALD est complété.
- Un lien avec le médecin traitant est fait.
- Les coordonnées des associations de patients (Annexe 2) sont données aux parents ainsi que le lien du livret dédié à la cystinose élaboré par l'association AIRG.

### **3.6 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie /recherche de comorbidités/évaluation du pronostic**

Initialement, l'atteinte rénale est au premier plan, caractérisée par le syndrome de TDF avec risque de déshydratation et retard de croissance staturo-pondéral. Une atteinte ophtalmologique doit être systématiquement recherchée.

Dans un second temps, sans traitement, il existe un risque de dégradation de la fonction rénale avec évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale, avant l'âge de 12 ans.

Au-delà de l'atteinte rénale, à partir de la seconde décennie, les dépôts de cystine dans les lysosomes peuvent entraîner une dysfonction thyroïdienne, une intolérance aux glucides et un diabète, un hypogonadisme pour le sexe masculin, puis, à l'âge adulte, une myopathie vacuolaire distale, une insuffisance respiratoire restrictive et des troubles de la déglutition. Les complications du système nerveux central sont plus rares. Les patients ont une intelligence normale dans la grande majorité des cas, mais peuvent avoir des anomalies neurocognitives modérées ou des troubles visuo-spatiaux. L'histoire naturelle de la maladie à l'âge adulte a été décrite dans des cohortes rétrospectives françaises et américaines. La chronologie d'apparition des complications de la maladie la plus fréquente est : insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète, complications neuromusculaires et complications neurologiques centrales. Les troubles de la déglutition tardifs, la dysphonie et l'atteinte des muscles respiratoires sont des complications tardives graves qui peuvent engendrer des inhalations, des infections pulmonaires récidivantes et le décès.

La mise en route du traitement par cystéamine précoce et ininterrompue peut modifier cette chronologie d'apparition des complications et permettre à certains patients d'atteindre l'âge adulte avec une fonction rénale préservée et sans complication extra-rénale de la maladie. Les données issues des cohortes françaises et américaines ont montré qu'un traitement précoce par cystéamine avant l'âge de 2,5-5 ans diminuait la fréquence des complications et retardait l'apparition de l'insuffisance rénale terminale, des complications extra-rénales et du décès. De plus, même si le traitement n'est pas débuté précocement, ou a été interrompu transitoirement, il réduit le risque d'apparition d'une hypothyroïdie, d'un diabète et accroît l'espérance de vie globale.

## 4 Traitements

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique, en particulier de l'enfant, sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il peut être nécessaire de déconditionner des molécules dont la forme galénique et/ou le dosage ne sont pas adaptés à l'enfant. Dans ce cas, la prescription doit bien faire apparaître les termes suivants : « préparation magistrale en absence de forme galénique adaptée », faute de quoi le traitement ne sera pas pris en charge dans le cadre de l'ALD.

### 4.1 Traitement de la tubulopathie proximale

Ce traitement concerne les patients ayant encore leurs reins natifs fonctionnels et plus rarement, les patients dialysés ou transplantés. Il constitue un véritable challenge quotidien pour les patients, leur famille et l'équipe médicale. Il n'est pas spécifique à la cystinose mais est commun aux autres tubulopathies proximales.

#### 4.1.1 La compensation hydro-électrolytique

A l'âge pédiatrique, le syndrome polyuro-polydipsique est tel que les patients peuvent présenter une mauvaise tolérance gastrique et une anorexie, en lien avec une réplétion gastrique permanente. La pose d'une sonde naso-gastrique ou d'une gastrostomie permet de compenser ces pertes hydro-électrolytiques au cours du nyctémère. L'énurésie nécessite un change de couches durant la nuit et implique souvent un port de couche même après l'âge de 6 ans.

La compensation sodée se fait sous forme de gélules à ingérer ou à diluer dans l'eau chez les plus jeunes patients. La dose est adaptée aux signes biologiques d'hémoconcentration comme la protidémie mais également sur la normalisation de la rénine et de l'aldostérone plasmatique.

La supplémentation en potassium est d'ordre variable, en fonction de la normalisation de la kaliémie. Elle peut se faire sous forme de chlorure, gluconate ou bicarbonate de potassium en préparation magistrale.

La supplémentation en bicarbonate de sodium est de l'ordre de 5 à 15 mEq/kg/jour à répartir en 3 - 4 prises. Une solution semi-molaire

de bicarbonate de sodium peut également être utilisée. L'objectif est de normaliser la bicarbonatémie. Des gélules sous forme de préparation magistrale sont actuellement la seule forme galénique disponible.

#### 4.1.2 Les anti-prostaglandines

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier l'indométacine et l'ibuprofène permettent de contrôler la fuite sodée et donc d'éviter la déshydratation extracellulaire chronique et la supplémentation sodée. Il existe deux formes galéniques adaptée à la pédiatrie : l'indométacine (1 à 3 mg/kg/jour) le plus souvent utilisé et l'ibuprofène (10 à 30 mg/kg/jour). Le sirop d'indométacine (5 mg/mL) n'a pas d'AMM en France, mais dispose d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative renouvelable tous les 6 mois. Il convient de surveiller la tolérance digestive en raison du risque de gastrite et d'hémorragie digestive et donc d'éviter de dépasser les doses préconisées. Leur utilisation au long cours pourrait exposer à une toxicité fibro-interstitielle rénale.

#### 4.1.3 L'équilibre phosphocalcique

La supplémentation en phosphore varie de 0,4 à 1,0 mmol/kg/jour par voie orale (20 à 40 mg/kg) en au moins 4 prises par jour. Trois produits sont disponibles en France : Phocytan®, Phosphoneuros® et Phosphore Alko®. Il est également possible de recourir à une préparation magistrale : la potion de Joulié.

Elle doit être systématiquement associée à des dérivés de la vitamine D native (ZymaD® ou Uvedose®) et un analogue actif de la vitamine D (Un Alfa® par exemple). L'objectif est de normaliser les phosphatases alcalines en visant une phosphatémie dans les valeurs normales basses pour l'âge et de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire. Un dosage du rapport calciurie/créatininurie sur une miction est fait régulièrement, afin d'éviter l'apparition d'une néphrocalcinose, à laquelle expose la supplémentation en vitamine D.

#### 4.1.4 Autres traitements

- **La vaccination** : Il est recommandé de vacciner les patients selon le calendrier vaccinal en vigueur.



- **Le traitement conservateur** : pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique se référer au PNDS MRCE.
- Dans certains cas un traitement par **hormone de croissance** pourra être mis en place après prise en charge optimale de la tubulopathie en cas de persistance du retard de croissance.
- **Autres suppléments** : une supplémentation en L-Carnitine et en cuivre pourra être discutée au cas par cas.

## 4.2 Traitement spécifique par cystéamine orale

Le traitement spécifique de la cystinose est la cystéamine. Cette dernière traverse la membrane lysosomale, interagit avec la cystine pour former des complexes cystéine-cystéamine et de la cystéine, capables de sortir du lysosome et donc dépler la cellule.

Disponible depuis les années 90 sous forme de Cystagon®, la cystéamine a permis de retarder ou de prévenir certaines complications tardives mais reste sans effet sur la tubulopathie proximale.

Il convient de commencer à la dose de 10 mg/kg/j et d'augmenter par palier de 10 mg/kg/jour chaque semaine jusqu'à 60 à 90 mg/kg/jour ou 1,3 à 1,95 mg/m<sup>2</sup>/jour en 4 prises par jour chez l'adulte. La dose maximale recommandée de cystéamine est de 2 g par jour (chez les patients de plus de 12 ans ou de plus de 50 kg). L'apparition d'effets indésirables aux doses supérieures à 2 g/jour doit être recherchée attentivement.

En raison des caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques du Cystagon®, il doit être administré strictement toutes les 6 heures impliquant une prise nocturne. Il se conserve à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ses effets secondaires en particulier l'halitose et les troubles digestifs limitent l'adhésion des patients en particulier adolescents et adultes. Des lésions cutanées de type angioendothéliomatose et anomalies de distribution des fibres de collagène ont été rapportées. Depuis janvier 2018, une autre forme galénique est autorisée en France, le Procysbi®. Il s'agit d'une forme à libération prolongée, constituée de microbilles gastro-protégées. Il est administré en deux prises par jour espacées de 12h. Le Procysbi® comme le Cystagon® est pour l'instant un médicament à délivrance hospitalière.

Pour les patients déjà traités par Cystagon<sup>®</sup>, il est recommandé de débuter le Procysbi<sup>®</sup> à 70% de la dose journalière de Cystagon<sup>®</sup> à répartir en deux prises par jour. Des contrôles rapprochés de la cystine intra-leucocytaire après le changement de traitement permettront d'ajuster la dose et de vérifier la bonne tolérance du traitement. La dose d'équilibre se situe autour de 80% de la dose de Cystagon<sup>®</sup>. Les gélules peuvent être ouvertes et passées par un bouton de gastrostomie pour les enfants de moins de 6 ans.

## 5 Prise en charge et suivi à l'âge pédiatrique

### 5.1 Objectifs

Plusieurs études ont démontré l'impact d'un traitement précoce dans la prévention des complications rénales et extra-rénales.

L'objectif primaire de la prise en charge pédiatrique est donc d'établir un diagnostic le plus précoce possible en sensibilisant les médecins sur l'importance de la bandelette urinaire dans le bilan d'un enfant ayant un retard de croissance staturo-pondérale. Cet examen simple, disponible dans la majorité des cabinets de ville, permet d'orienter rapidement vers une étiologie rénale : glycosurie avec glycémie normale, densité urinaire < 1.010, protéinurie.

Le deuxième objectif est d'assurer une croissance staturo-pondérale normale par une compensation adéquate de la tubulopathie proximale au prix de très nombreux traitements à répartir sur l'ensemble de la journée.

Le dernier objectif est de convaincre les patients, à l'adolescence, de poursuivre le traitement par cystéamine orale afin de prévenir la progression de l'insuffisance rénale et les complications extra-rénales, alors même que certains ont bénéficié d'une transplantation rénale.

### 5.2 Professionnels impliqués

Le néphropédiatre a un rôle central dans la prise en charge des patients, dont la majorité sont suivis en consultation tous les 3 mois. Il

doit veiller à adresser précocement au cours de la prise en charge les patients et leur famille vers :

- Un neuropsychologue, dès l'âge scolaire afin de dépister des troubles visuo-spatiaux pouvant nécessiter une adaptation des apprentissages et une rééducation.
- Un ophtalmologue.
- Un diététicien et orthophoniste afin de prévenir les troubles de l'oralité.
- Un assistant social afin de mettre en place les différentes mesures sociales existantes et adaptées à leur situation : dossier MDPH, AJPP.
- Un psychologue, s'ils le souhaitent afin de prévenir l'impact et le retentissement de la maladie chronique dans le développement de l'enfant et sa famille.

### **5.3 Particularités du suivi pédiatrique (Annexe 4)**

Le rythme du suivi à l'âge pédiatrique est très variable d'un enfant à l'autre. Il est conditionné par la surveillance de la croissance staturo-pondérale, l'importance de la tubulopathie et les modifications de posologie des suppléments hydro-électrolytiques. Certains patients peuvent initialement nécessiter un suivi mensuel pour arriver à des consultations de suivi classique tous les 3 mois. La dégradation de la fonction rénale peut nécessiter une transplantation rénale avec ou sans recours à l'épuration extra-rénale. Elle implique une prise en charge et un suivi spécifique qui ne doit pas faire occulter le suivi spécifique de la cystinose.

### **5.4 Transition et transfert**

#### **➤ La transition**

Les patients ayant une cystinose bénéficient classiquement d'une transplantation rénale au cours de leur 2<sup>ème</sup> décennie. La plupart de ces patients vont avoir recours à des programmes de transition mis en place par les équipes pédiatriques à partir de l'âge de 11-12 ans, qui suivent les recommandations nationales de la filière ORKiD (questionnaire de transition en Annexe 5). En effet, le processus de transition doit être initié assez tôt pour préparer le patient et sa

famille, cette période ayant été identifiée par les patients, les familles et les médecins comme une période critique dans l'évolution de la cystinose.

Étant donné la nature multi-systémique de la cystinose, la complexité du traitement médical et l'approche multidisciplinaire requise pour la surveillance de la maladie et du traitement, il est extrêmement important de bien préparer le transfert vers un service de soins d'adultes par une période de transition progressive, qui permettra d'identifier les obstacles rencontrés, non seulement par l'adolescent mais également par ses parents, les néphropédiatres et les néphrologues adultes prenant le relai. La transition doit donc privilégier **le transfert dans un service de néphrologie adulte ayant une personne référente pour cette maladie.**

### ➤ Le transfert

Afin de minimiser l'augmentation de morbi-mortalité lors du passage au monde adulte, le transfert doit être donc préparé par un programme de transition. De manière générale, des recommandations ont été publiées pour une optimisation du processus de transition et de transfert par la Société Internationale de Néphrologie (ISN) et la Société Internationale Néphrologie Pédiatrique (IPNA). Ces recommandations insistent sur la nécessité d'un programme individualisé.

Les recommandations insistent sur l'importance de favoriser la maturité plutôt que l'âge lors du transfert, ainsi que d'y associer la famille.

En parallèle des programmes de transition, les patients doivent être incités à participer à une consultation multidisciplinaire qui permettra de prendre en charge le patient dans sa globalité, de faire un point sur des atteintes extra-rénales débutantes et de mettre en place d'éventuelles mesures de prévention spécifiques.

## 6 Prise en charge et suivi à l'âge adulte

### 6.1 Objectifs

Les progrès de la prise en charge pédiatrique, en particulier la cystéamine orale et la transplantation rénale, permettent aux patients d'atteindre l'âge adulte en bon état général. Les services adultes seront alors confrontés aux complications tardives de la maladie, en particulier aux complications extra-rénales. Les objectifs à l'âge adulte sont donc de ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale si le patient a ses reins natifs encore fonctionnels, et de limiter les atteintes extra-rénales.

### 6.2 Professionnels impliqués et suivi multidisciplinaire

Le **néphrologue** sera au centre de la coordination de l'équipe multidisciplinaire. Les professionnels impliqués peuvent être des **endocrinologues** spécialisés dans le suivi thyroïdien, dans le suivi du diabète et le bilan de fertilité masculine après la puberté, **un neurologue** et un **rééducateur fonctionnel** pour la prise en charge globale des troubles musculaires et de déglutition, **un ophtalmologue**, un **psychiatre**, notamment pour l'acceptation de la maladie et des troubles cognitifs si nécessaire, **un pneumologue** devant le risque de syndrome restrictif.

### 6.3 Suivi à l'âge adulte (Annexe 4)

Les données des cohortes françaises et américaines ont montré un bénéfice du traitement spécifique en termes d'incidence des complications extra-rénales et de survie. De ce fait, le traitement ne doit jamais être arrêté, même chez les patients dialysés ou transplantés. Les patients qui conservent un rein natif fonctionnel poursuivent un traitement adapté de la tubulopathie.

La plupart des patients adultes sont transplantés actuellement. Les résultats de la transplantation à long terme sont excellents, avec plus de 50% de survie du greffon à 9 ans de greffe. Les résultats de la transplantation à court et à long terme chez les patients ayant une

cystinose sont meilleurs que chez des patients contrôles, appariés pour l'âge. Le risque faible de diabète après la transplantation ne justifie pas de protocole d'immunosuppression particulier : les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être utilisés, sous surveillance.

Chez les adultes, la surveillance reste indispensable pour suivre l'adhésion au traitement et guider son adaptation, mais également dans le dépistage des complications tardives.

La non-adhésion au traitement est fréquente chez les adultes et est liée à l'odeur corporelle, aux troubles digestifs et à la fréquence des prises pour la formulation de cystéamine à libération immédiate. Il a été montré que seule la moitié des patients adultes prenait le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit. Une diminution de l'adhésion au traitement est observée au cours du temps. L'impact de la forme à libération prolongée sur la tolérance et l'adhésion au traitement sera à évaluer.

## **6.4 Fertilité et grossesse**

Il existe un hypogonadisme et une hypofertilité chez l'homme. De ce fait, une prise en charge peut être proposée précocement après la puberté par un centre de Procréation Médicalement Assistée (PMA).

Chez les femmes, la fertilité et les complications fœto-maternelles dépendent du niveau de la fonction rénale de la mère.

Le traitement par cystéamine doit être interrompu pendant la grossesse.

## **7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie**

### **7.1 L'éducation thérapeutique**

Elle doit pouvoir être débutée le plus tôt possible. Le but est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer, lors des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie.

Les parents ou l'entourage peuvent être associés, avec l'accord du patient, au programme d'éducation thérapeutique. En effet, ce sont

souvent des personnes ressources sur lesquelles il est important de s'appuyer pour aider les patients.

Dans le cadre de la cystinose, il existe plusieurs objectifs :

- sur le plan de la cystinose, l'éducation thérapeutique doit permettre :
  - Une meilleure compréhension de la maladie, des complications systémiques à long terme et de leur surveillance.
  - Une meilleure adhésion au traitement dont on sait que les effets secondaires (notamment l'halitose) sont non négligeables sur la vie privée.
  - Une aide pour le traitement intraoculaire dont la prise par les patients est souvent difficile du fait de la galénique.
  - La gestion de la dose de cystéamine en regard des taux résiduels peut également être enseignée.
  - Une mise en relation avec les associations de patients
- sur le plan de la maladie rénale chronique en elle-même : optimisation des règles hygiéno-diététiques (sel, protéines...)
- rôle d'éducation sur les traitements immunosuppresseurs des patients transplantés (risques, adaptation des doses, surveillance des taux résiduels).

## 7.2 Modification du mode de vie

La prise en charge thérapeutique va nécessiter une prise à heure fixe du traitement immunosuppresseur si transplanté, et du traitement de la cystinose, notamment en cas de prise de Cystagon<sup>®</sup>, avec réveil nocturne à programmer. Le traitement entraîne une odeur corporelle soufrée, pouvant occasionner des difficultés tant sur le plan social, professionnel que dans la vie intime. Il est important d'accompagner les patients dans ces phases difficiles, en trouvant des adaptations ou compromis, pour maintenir une prise du traitement.

Des mesures extra-médicamenteuses sont également à envisager au cas par cas :

- Port de lunettes de soleil en raison de la photosensibilité,
- Kinésithérapie et maintien d'une activité physique nécessaire pour lutter contre la myopathie.

- Recours à une alimentation entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie) en cas de trouble de déglutition sévère.
- Adaptation socio-professionnelle : réalisation à l'âge pédiatrique de PAI, demande ou mise à jour du dossier MDPH, AJPP (pour les parents), Allocation Adulte Handicapé, adaptation du temps de travail pour les adultes dépendants...

### **7.3 Recours aux associations de patients (Annexe 2)**

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.



## **8 Prise en charge et suivi de l'atteinte oculaire de la cystinose**

### **8.1 Objectifs**

La cystinose provoque une accumulation de cristaux dans tous les tissus oculaires, le plus important étant la cornée. Cette accumulation de cristaux commence dans l'enfance, augmente avec l'âge et progressivement conduit à : photophobie, blépharospasme, kératite ponctuée superficielle et érosions cornéennes récurrentes. Chez les patients âgés, des kératopathies et néovascularisations de la cornée peuvent se produire. Le diagnostic précoce, le traitement et le suivi ophtalmologique doivent aider à prévenir les complications à long terme afin d'éviter la cécité.

Les patients seront référés vers un ophtalmologue expert au minimum tous les ans.

### **8.2 Confirmation du diagnostic et évaluation de la sévérité**

Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de cristaux au sein de la cornée par l'examen à la lampe à fente. Les patients ont une acuité visuelle normale initialement, mais celle-ci peut s'altérer au cours de l'évolution.

L'examen direct réalisé par la lampe à fente permet d'observer la présence de cristaux dans toutes les couches cornéennes. La densité est quantifiée à l'aide du score des cristaux de cystine dans la cornée (score de Gahl, Annexe 7), qui va de 0,00 à 3,00 par paliers de 0,25.

D'autres examens peuvent être réalisés tels que la sensibilité cornéenne, la pachymétrie, la pression intraoculaire (PIO), la gonioscopie et le champ visuel. Pour les complications rétinienne, le fond d'œil détaillé après dilatation, l'angiographie ou l'électrorétinogramme (ERG) peuvent être utilisés.

Certains centres disposent de techniques plus fines comme la microscopie confocale (IVCM), méthode non invasive permettant d'analyser et de quantifier les cristaux au sein des différentes couches de la cornée, elle peut être associée à la tomographie confocale (OCT) permettant de mesurer la profondeur des dépôts de

cristaux dans la cornée sans aucun contact avec les yeux. L'OCT pourrait être utilisé en combinaison avec l'IVCM afin de mieux localiser la présence de cristaux.

### 8.3 Traitement local par Cystéamine

La cystéamine orale ne diffusant pas au niveau de la cornée, il est primordial d'instiller une cystéamine topique pour dissoudre les cristaux cornéens. Le traitement de la cystinose oculaire consiste à détruire les cristaux. L'inflammation, l'hypoxie et la sécheresse oculaire doivent également être prises en charge.

Le collyre cystéamine sous la forme de gel (Cystadrops® 3.8 mg/mL) est à appliquer 4 fois par jour. La dose initiale recommandée à partir de 2 ans est de 1 goutte matin et soir pour tester la tolérance du produit puis doit être augmentée progressivement pour atteindre la posologie de 1 goutte 4 fois/j dans chaque œil. En cas de sensation de picotements lors de l'application du gel, il est recommandé d'utiliser des larmes artificielles avant l'application du Cystadrops®. Ce médicament est à délivrance hospitalière uniquement. Après ouverture, le médicament doit être conservé pendant 7 jours, à température ambiante, sans dépasser 25 °C.

Une visite chez l'ophtalmologue est recommandée au moins tous les 6 mois, mais peut être plus fréquente si nécessaire. Ces visites permettent de réaliser les examens cliniques et de faire le point avec les patients sur l'efficacité et la tolérance des collyres.  
(Fiche de suivi oculaire, Annexe 6)

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aurélia Bertholet-Thomas, Centre de référence des maladies rénales rares – Néphrogones sous la direction du Professeur Pierre Cochat, et par le Dr Aude Servais, Centre de référence MARHEA sous la direction du Professeur Rémi Salomon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Cécile Acquaviva, biologiste, généticienne, Lyon
- Dr Aurélia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Bron
- Dr Sandrine Lemoine, néphrologue adulte, Lyon
- Dr Hong Liang, ophtalmologue, Paris
- Dr Aude Servais, néphrologue, Paris

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Corinne Antignac, généticienne, Paris
- Dr Anne Beguin, pédiatre libéral, Lyon
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue adulte, coordonateur du centre de référence Sorare, Toulouse
- Dr Noëlle Cognard, néphrologue adulte, Strasbourg
- Madame Delphine Genevaz, association VML
- Madame Sandrine Juillard, infirmière d'éducation thérapeutique, Lyon
- Dr Brigitte Llanas, pédiatre, Bordeaux
- Pr Denis Morin, néphropédiatre, animateur de la filière de soins ORKiD, Montpellier
- Pr Patrick Niaudet, néphropédiatre, Paris
- Madame Sandra Sarthou-Lawton, association AIRG
- Dr Christophe Noll, spécialiste en médecine généraliste, Strasbourg
- Dr Robert Novo, néphropédiatre, centre de compétence de Lille

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Cystinose ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière ORKiD.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

## Annexe 2. Coordonnées

### I. Des centres de référence :

- **NEPHROGONES : Responsable : Pr Cochat**  
Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon - Hôpital Femme Mère  
Enfant, 59 Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex  
Tel : 04 72 11 93 38 Fax : 04 27 85 67 68  
Email : aurelia.bertholet-thomas@chu-lyon.fr
  
- **SORARE : Responsable : Pr Chauveau**  
330, avenue de Grande-Bretagne  
31059 TOULOUSE Cedex 09  
Tel : Enfants : 05 34 55 86 64  
Tel : Adultes : 05 61 32 32 83 Fax : 05 34 55 86 00  
Email : bandin.f@chu-toulouse.fr
  
- **MARHEA : Responsable : Pr Salomon**  
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants  
Malades, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15  
Tel : 01 44 49 44 63  
Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

### II. Des centres de compétence et autres sites :

- Coordonnées du centre le plus proche : [www.orphanet.org](http://www.orphanet.org)
- Filière de santé maladies rénales rares : [www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)
- Coordonnées des associations de professionnels :
  - **APNP** (association des personnels de néphrologie pédiatrique) [www.asso-apnp.org](http://www.asso-apnp.org) ;
  - **SNP** (Société de néphrologie pédiatrique) : [www.sfndt.org](http://www.sfndt.org)

### III. Des associations de patients

- **Maladies Rares Info Services** : 0 810 63 19 20
- **Cystinose France** : [laetitia.lepoix@gmail.com](mailto:laetitia.lepoix@gmail.com)
- **France REIN**: [www.francerein.org](http://www.francerein.org)
- **AIRG** association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques : [www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)
- **VML** Vaincre les Maladies Lysosomales: [www.vml-asso.org](http://www.vml-asso.org)
- [www.sfndt.org/sn/PDF/epublic/asso/AIRG/livrets/cystinose.pdf](http://www.sfndt.org/sn/PDF/epublic/asso/AIRG/livrets/cystinose.pdf)

## Annexe 3. Coordonnées des laboratoires pour le dosage de l'hémicystine et de génétique

### ➤ Dosage de cystine intra-leucocytaire

- **Service Maladies héréditaires du métabolisme, dépistage néonatal et biologie fœto-maternelle**  
Centre de Biologie et Pathologie Est  
CHU de Lyon HCL - GH Est  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON CEDEX  
Responsable du laboratoire : Dr Christine VIANEY-SABAN  
Tél : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20
- **Laboratoire de biochimie**  
CHRU de Montpellier - Hôpital Lapeyronie  
191 avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 MONTPELLIER CEDEX 5  
Responsable du laboratoire : Dr Jean-Paul CRISTOL  
Tél : 04 67 33 83 45 Fax : 04 67 33 83 93
- **Biochimie métabolomique et protéomique**  
Département de Biologie - Tour Lavoisier (4ème étage)  
CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades  
149 rue de Sèvres  
75015 PARIS  
Responsable du laboratoire : Pr Robert BAROUKI  
Tél : 01 44 49 58 58 Fax : 01 44 49 51 30
- **Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire**  
CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX  
Responsable du laboratoire : Pr Jean-Louis GUEANT  
Tél : 03 83 15 44 84 Fax : 03 83 15 37 85

➤ **Diagnostic génétique**

- **Service Maladies héréditaires du métabolisme, dépistage néonatal et biologie fœto-maternelle**

Centre de Biologie et Pathologie Est

CHU de Lyon HCL - GH Est

59 Boulevard Pinel

69677 BRON CEDEX

Responsable : Dr Cécile ACQUAVIVA

Tél : 04 72 12 96 32

Fax : 04 72 12 97 20

- **Laboratory of Hereditary Kidney Diseases**

Imagine Institute (Inserm U1163) and Department of Genetics

24, bd du Montparnasse

75015 PARIS

Responsable : Pr Corinne ANTIGNAC

Tél : 01 42 75 42 00

Fax : 01 42 75 42 23

- **Laboratoire de Biochimie Métabolique**

Institut de Biologie Clinique

CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle

1 Rue de Germont

76031 ROUEN CEDEX

Responsable : Pr Soumeiya BEKRI

Tél : 02 32 88 81 24

Fax : 02 32 88 83 41

- **Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire**

CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX

Responsable du laboratoire : Pr Jean-Louis GUEANT

Tél : 03 83 15 44 84

Fax : 03 83 15 37 85

## Annexe 4. Suivi minimal du patient

### ➤ A l'âge pédiatrique

- **Tous les 3 mois** : consultation médicale, dosages de la cystine intra-leucocytaire et de la cystéamine, NFP
- Suivi adapté
  - à la croissance : consultation médicale parfois tous les mois : données anthropométriques (poids, taille), pression artérielle, équilibre hydro-électrolytique (ionogramme sanguin), rénine et aldostérone, bilan phosphocalcique et osseux si besoin
  - à la fonction rénale : suivi de l'insuffisance rénale chronique (voir PNDS MRCE) ou suivi spécifique à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale

### ➤ A partir de l'âge de 15 ans

- **Tous les 3 mois** : consultation médicale, dosage de la cystine intra-leucocytaire, dosage de la cystéamine, NFP
- **Tous les 6 mois** : glycémie à jeun, HbA1c, TSH
- **Tous les ans** : consultation multidisciplinaire avec :
  - Examen ophtalmologique (lampe à fente, fond d'œil)
  - Bilan en rééducation fonctionnelle (testing musculaire)
  - Bilan neurologique
  - Bilan respiratoire : explorations fonctionnelles respiratoires, si symptomatologie
  - Bilan rénal dans le cadre de la transplantation
  - Bilan phosphocalcique et osseux
  - Bilan suivant les signes cliniques et besoin du patient : endocrinologie, nutrition et médecine de la reproduction
- Suivi adapté à la fonction rénale : suivi de l'insuffisance rénale chronique (voir PNDS MRCE) ou suivi spécifique à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale

## ➤ A l'âge adulte

- **Tous les 3 mois** : consultation médicale, dosage de la cystine intra-leucocytaire, dosage de la cystéamine, NFP
- **Tous les 6 mois** : glycémie à jeun, HbA1c, TSH
- **Tous les ans** : consultation multidisciplinaire avec :
  - Examen ophtalmologique (lampe à fente, fond d'œil)
  - Bilan en rééducation fonctionnelle (testing musculaire)
  - Bilan neurologique
  - Bilan respiratoire : explorations fonctionnelles respiratoires, si symptomatologie
  - Bilan rénal dans le cadre de la transplantation
  - Bilan phosphocalcique et osseux
  - Bilan suivant les signes cliniques et besoin du patient : endocrinologie, nutrition et médecine de la reproduction
- Suivi adapté à la fonction rénale : suivi de l'insuffisance rénale chronique (voir PNDS MRCE) ou suivi spécifique à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale






## Annexe 5. Questionnaire de transition

# 1

### Le programme de transition "A vos marques, prêts, partez" Questionnaire "A VOS MARQUES"

L'équipe médicale souhaite t'accompagner jusqu'à l'âge adulte, t'aider à comprendre ta maladie et à prendre davantage confiance en toi. En remplissant ce questionnaire, nous pourrons savoir ce dont tu as besoin.


Nom: ..... Date: .....

				Remarques
<b>MES CONNAISSANCES</b>				
Je connais le nom de ma maladie				
Je peux expliquer en quelques mots ma maladie				
Je connais le nom de mon médecin, des infirmières et des autres membres de l'équipe				
<b>MON AUTONOMIE</b>				
En consultation, je pose des questions sur ma maladie				
J'aimerais être seul(e) au moins une partie de la consultation				
<b>MA SANTE ET MES HABITUDES DE VIE</b>				
Je fais régulièrement du sport				
Je connais les effets du tabac, des drogues et de l'alcool sur la santé en général				
Je connais les aliments à éviter et je sais comment bien manger				
J'ai conscience que ma maladie peut ralentir ma croissance				
<b>MA VIE QUOTIDIENNE</b>				
A la maison, je me lave et m'habille seul(e)				
Je sais faire réchauffer un plat				

**1**

**Le programme de transition "A vos marques, prêts, partez"**

Questionnaire "A VOS MARQUES"

				Remarques
<b>L'ECOLE</b>				
Je vais seul(e) à l'école				
Je fais seul(e) mes devoirs				
Je sais quel métier je veux faire plus tard				
<b>MES LOISIRS</b>				
Il m'arrive de dormir ailleurs que chez mes parents				
Je vois mes amis en dehors des heures de classe				
J'ai des activités autres que celles proposées à l'école				
<b>MES EMOTIONS</b>				
Il arrive qu'on se moque de moi ou de ma maladie				
Je me sens parfois triste ou en colère par rapport à ma maladie				
J'ai des amis à qui je peux parler de ma maladie				
Je me sens heureux(se)				

As-tu des difficultés ou des questions dont tu aimerais parler ?

Inesiré du nnonnoma e Bandu Standu An e da l'Institit das Enfant de Guithamntan

## Annexe 6. Fiche de suivi de la cystinose oculaire

Nom du Médecin :
Adresse :
Tel :
Email :
Cachet et Signature du Médecin :

### Renseignements généraux

Traitements actuels en Ophtalmologie :

Date de début du 'Cystadrops' et Posologie actuelle :

Présence d'un effet indésirable pendant le traitement ?

Si oui, le(s)quel(s) ? (Rougeur, Picotement, Grain de sable, Irritation, Flou visuel, Sécrétions...):

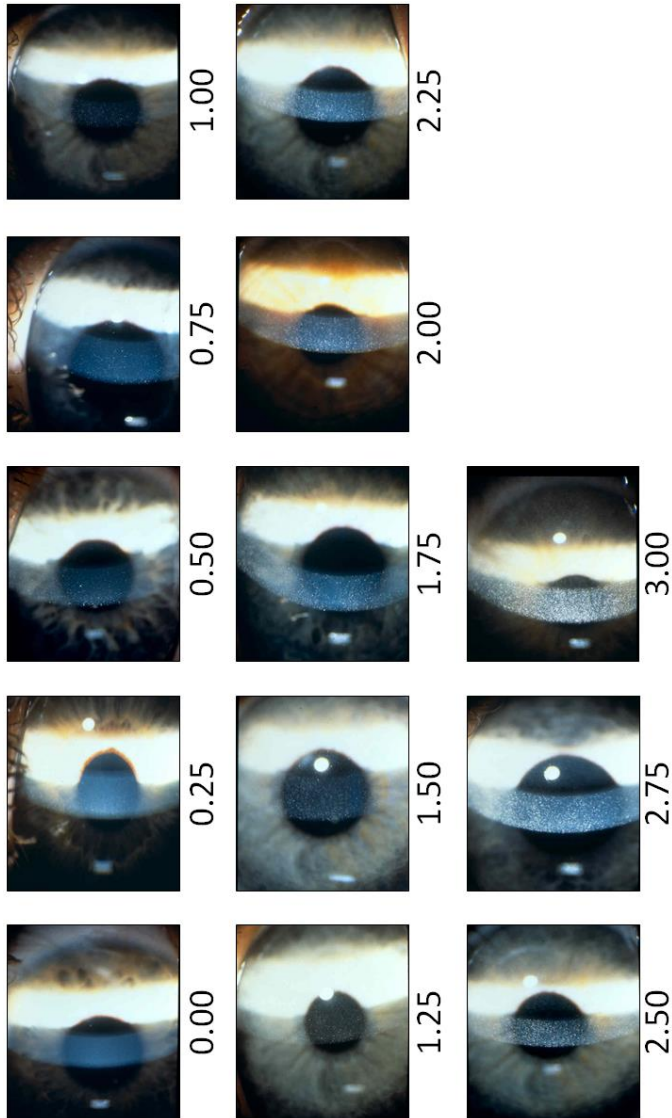
Examen Clinique :

		Œil Droit	Œil Gauche
Photophobie Score (0-5)			
Acuité Visuelle (en décimale-Echelle Monoyer)			
Examen LAMPE A FENTE	Score de densité des cristaux (0-3)		
	Kératite (Oui ou Non)		
	Néovascularisation (Oui ou Non)		
OCT du segment antérieur ( $\mu\text{m}$ )			
Pression Intraoculaire			
Fond d'œil (Œdème du nerf optique oui ou non ?)			

Examens complémentaires :

- Champ visuel,
- Angiographie rétinienne,
- Cornea in vivo confocal microscopy (IVCM)

## Annexe 7. Score de Gahl



*Gahl et al. Mol Gen Metab 2000 ; 71 (1-2) : 100-20.*

