

Particularité de la cystinose infantile chez l'enfant tunisien

Particularity of nephrotic Cystinosis in Tunisian children

M JELLOULI¹, H BEN TURKIA², K ABIDI¹, M FERJANI¹, C ZARROUK¹, N TEBIB², T GARGAH¹.

¹Service de pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis

²Service de pédiatrie, hôpital La Rabta, Tunis

Résumé :

La cystinose est une maladie rare qui résulte d'un défaut d'expression de la cystinosine transporteur de la cystine du lysosome. Elle conduit en dehors du traitement à l'insuffisance rénale chronique terminale au cours de la première décennie de la vie. Le but de cette étude était de décrire les caractéristiques évolutives de la cystinose infantile.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective sur une période de 25 ans (1990-2014) était menée. Nous avons colligé 8 dossiers de cystinose infantile dans les services de pédiatrie des hôpitaux Charles Nicolle de Tunis et la Rabta de Tunis.

Résultats : Il s'agissait de 5 garçons et de 3 filles. L'âge moyen au début des symptômes était de 6,37 mois (2-14 mois). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4 ans (7 mois-6 ans). Les dépôts cornéens de cystine étaient observés chez 7 patients. Sept patients présentaient une hypothyroïdie. La cystéamine était prescrite chez 6 patients. L'âge moyen au moment de la prescription de cystéamine était de 5,12 ans (8 mois- 13 ans). L'âge moyen lors de passage en insuffisance rénale chronique était de 3,4 ans. L'âge moyen lors du passage en insuffisance rénale chronique terminale était de 6,37 ans. Actuellement, un patient garde une fonction rénale normale, trois patients sont en insuffisance rénale, deux patients sont décédés et un patient était transplanté.

Conclusion : Il faut instaurer dans notre pays les moyens de diagnostic pour traiter tôt la maladie.

Abstract

Cystinosis is rare genetic disease characterized by defective lysosomal cystine transport and increased lysosomal cystine. Untreated cases progress to end stage renal disease later in the first decade. The aim of this study was to describe the outcome of our patients with cystinosis.

Methods: This retrospective study was conducted in the department of pediatrics in Charles Nicolle and la Rabta hospitals during a period of 13 years (1997-2009). We identified eight cases of nephropathic cystinosis.

Results: Diagnosed patients included 5 boys and 3 girls. The mean age of onset of symptoms was 6.37 months (2 - 14 months). The mean age at diagnosis was 4 years (7 months - 6 years). Slit lamp examination showed corneal cystine crystal deposits pathognomonic of nephropathic cystinosis in 7 patients. Seven patients had hypothyroidism. Six patients received cysteamine treatment. The mean age at start of cysteamine therapy was 5.12 years (8 months- 13 years). The average age of chronic renal failure was 4.5 years. The mean age at onset of end stage renal disease was 6.37 years. At last follow up, three patients had chronic renal failure, two patients died and one patient received a renal graft.

Conclusion: Means of diagnosis should be instituted in our country to treat disease earlier.

Mots clés : enfant, insuffisance rénale, cystinose, cysteamine, syndrome de fanconi.

Key words : children, chronic renal failure, cysteamine, cystinosis, Fanconi syndrome.

Auteur correspondant :

JELLOULI Manel / Service de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis / Tél.: (+216)71579928 /
Mail : maneljellouli@yahoo.fr

Introduction :

La cystinose est une maladie rare héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle résulte d'un défaut d'expression de la cystinosine transporteur de la cystine du lysosome vers le cytoplasme. Ceci conduit à une perturbation de fonctionnement cellulaire dans la plupart des organes et plus particulièrement le rein. Le gène en cause CTNS est situé sur le chromosome 17p13. Il comporte 12 exons et code pour la cystinosine [1]. Plus que 60 mutations de ce gène ont été détectées. Trois formes de cystinose ont été décrites : La forme infantile, la plus fréquente et la plus sévère, la forme juvénile, moins sévère et d'évolution plus lente et la forme tardive ou adulte qui est sans retentissement rénal [2]. La cystinose infantile se manifeste dans la première année de la vie par un syndrome De Toni-Debré-Fanconi et progresse en dehors du traitement vers l'insuffisance rénale chronique terminale au cours de la première décennie de la vie [3]. Le diagnostic de la cystinose s'appuie sur le dosage leucocytaire de la cystine permettant aussi la surveillance et l'ajustement thérapeutique [4]. L'introduction de la cystéamine a complètement changé le pronostic, permettant de retarder les complications rénales et extra-rénales [5]. Nous rapportons, dans le présent travail, les caractéristiques évolutives de la cystinose infantile.

Matériel et méthodes :

Une étude rétrospective sur une période de 25 ans (1990-2014) était menée. Nous avons colligé 8 dossiers de cystinose infantile dans les services de pédiatrie des hôpitaux Charles Nicolle de Tunis et la Rabta de Tunis. Nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et évolutives de la maladie. Le diagnostic de cystinose était retenu devant un dosage de cystine intra-leucocytaire > à 2 nmol d'hémicystine /mg de protéine chez 2 patients. Le dosage, est non réalisable dans notre pays. Il était pratiqué au service de biochimie B, de l'hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France. Le diagnostic, en dehors du dosage, était retenu devant la présence de syndrome De Toni Debré Fanconi et des dépôts cornéens de cystine chez 6 patients.

Résultats :

Il s'agissait de 5 garçons et de 3 filles. Les patients appartenaient à 7 familles. Dans une famille, il y avait une fille et son cousin atteints de cystinose. La consanguinité était notée dans 50 % des cas. Un seul patient avait des antécédents de décès au bas âge dans la fratrie. L'âge moyen au début des symptômes était de 6,3 mois avec des extrêmes allant de 2 à 14 mois. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 3,6 ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 6 ans. Les dépôts cornéens de cystine étaient observés chez 7 patients (tableau 1).

Tableau I : Caractéristiques des enfants ayant une cystinose.

Patient n°	Sexe	Age au début des symptômes (mois)	Age au moment du diagnostic (année)	Age au moment de découverte de l'IRC (année)	Age au moment de passage en IRCT (année)	Examen ophtalmologique	Fonction thyroïdienne
1	Garçon	5	4	4	7	Dépôts au niveau de la cornée, la rétine	Hypothyroïdie
2	Garçon	6	5	5	5,5	Photophobie, dépôts cornéens	Hypothyroïdie
3	Garçon	5	4			Dépôts au niveau de la cornée, la rétine	Hypothyroïdie
4	Fille	6	5	5	6	dépôts cornéens	Hypothyroïdie
5	Garçon	6	6	5		Photophobie, dépôts cornéens	Hypothyroïdie
6	Fille	14	4	4	5	dépôts cornéens	Hypothyroïdie
7	Fille	7	0,58	4		Kératopathie, dépôts cornéens	Hypothyroïdie
8	Garçon	2	0,66			Normal	Normale

IRC : insuffisance rénale chronique

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

Tous les patients présentaient une tubulopathie proximale. Le rachitisme et le retard de croissance étaient présents dans tous les cas. Une kératopathie était notée chez une patiente. Sept patients présentaient une hypothyroïdie avec un âge moyen d'installation de 7,2 ans. Un patient âgé de 6 ans présentait une atrophie cortico-sous corticale avec hydrocéphalie. Une atteinte myogène était notée chez une patiente à l'âge de 6 ans. Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique comportant des boissons abondantes, une supplémentation en potassium, en phosphore, en vitamine D et en hormones thyroïdiennes si hypothyroïdie. Une patiente était mise sous hormones de croissance. Cinq patients avaient reçu de l'indométacine. Aucun des patients n'a reçu de la cystéamine collyre. La première prescription de la cystéamine datait de 1999. La cystéamine était prescrite chez 6 patients. Les 2 autres patients étaient décédés au moment du diagnostic. L'âge moyen au moment de la prescription de cystéamine était de 5,8 ans (8 mois- 13 ans) (tableau 2).

Tableau II : Traitement par la cystéamine

Patient n°	Année de prescription	Age au moment de la prescription	Dose (mg/kg)	Cystine intra leucocytaire (nmol/mg protéine)	Taux de cystéamine (mmol/l)
1	1999	13 ans	48,3	**	**
2	1999	6 ans	33,3	**	**
3	*				
4	*				
5	2013	6 ans	44	**	**
6	2012	4 ans	43,2	**	**
7	2010	13 mois	44,7	2,9	1,1
8	2012	8 mois	49,3	2,1	**

*non traité

**non mesuré(e)

Deux patients ont eu un contrôle de la cystine intra-leucocytaire et un ajustement des doses a été effectué.

Un diagnostic anténatal réalisé sur un échantillon de villosités chorales dosant la cystine leucocytaire était effectué au cours de deux grossesses montrant des fœtus sains.

L'âge moyen lors de passage en insuffisance rénale chronique était de 4,5 ans. L'âge moyen lors du passage en insuffisance rénale chronique terminale était de 5,87 ans. Actuellement, un patient garde une fonction rénale normale, trois patients sont en insuffisance rénale, deux patients sont décédés et un patient était transplanté. Chez le patient transplanté, le diagnostic de cystinose était fait devant l'association d'anomalie tubulaire et la présence de dépôts cornéens de cystine. A l'âge de 4 ans, une insuffisance rénale chronique s'est installée. Il a eu une greffe rénale à partir d'un donneur cadavérique à l'âge de 13 ans. Il a présenté une infection à CMV, 3 mois après la greffe et un diabète non insulino-dépendant. Actuellement, il est âgé de 28 ans. L'âge du greffon est de 15 ans. La fonction rénale est stable avec un taux de la créatinine sanguine à 123 $\mu\text{mol/L}$.

Discussion :

La cystinose est une pathologie héréditaire rare. Dans notre étude, sur une période de 25 ans, nous n'avons isolé que 8 cas de cystinose infantile. Cependant, dans notre pays, le taux de mariage consanguin reste élevé et cette pathologie serait donc sous diagnostiquée et ceci devant les difficultés à établir le diagnostic, puisque le dosage de la cystine intraleucocytaire et l'étude génétique de la cystinose ne s'effectuent pas dans notre pays.

Les premiers symptômes de la cystinose infantile débutent précocement vers l'âge de 6 mois [2,6]. Dans notre série, l'âge moyen au début des symptômes était de 6,37 mois, mais 6 patients étaient diagnostiqués après l'âge de 4 ans. D'autres organes peuvent être atteints au cours de la cystinose infantile [7,8]. Dans notre série, l'atteinte oculaire a permis de porter le diagnostic dans la majorité des cas.

Gahl et al [7] ont montré que la cystéamine retardait l'évolution de l'insuffisance rénale et limitait l'apparition des complications extra-rénales. Cependant, la prescription de la cystéamine doit être précoce. Sartorius et al [8] ont étudié 86 patients ayant une cystinose et ont montré clairement qu'un début de traitement par la cystéamine avant l'âge de 5 ans retardait l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Thomas et Al [9] ont étudié l'évolution de la cystinose dans les pays en voies de développement et les pays développés. Ils ont trouvé que dans les pays en voie de développement, la survie du rein natif était inférieure de 6,4 ans par rapport à celle des pays développés. Ceci a été expliqué par le défaut du traitement et le retard de la prescription de la cystéamine. Dans notre étude, nous avons observé une prescription tardive de la cystéamine avec une installation de l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 10 ans.

La transplantation rénale est indiquée lors du passage en insuffisance rénale terminale [10]. La survie du greffon chez les enfants ayant une cystinose est égale à celle observée chez les enfants transplantés pour autres pathologies [10]. Dans notre série, un seul patient était transplanté avec de bons résultats.

Conclusion :

La cystinose est une pathologie rare dans notre pays. Le pronostic dans notre pays demeure sévère devant un retard du diagnostic et des difficultés à procurer et à renouveler le traitement.

Conflits d'intérêts: aucun

Références :

- [1] 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
- [2] Ivanova E, De Leo MG, De Matteis MA, Levtschenko E. Cystinosis: clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014 ;12 (1):176-84.
- [3] Pacheco de Faria Guimaraes L1, Seguro AC, Shimizu MH et al. N-acetyl-cysteine is associated to renal function improvement in patients with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2014;29(6):1097-102.
- [4] Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr* 2014; 66(2):123-30.
- [5] Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (4):87-94
- [6] Ariceta G, Lara E, Camacho JA et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ;30(3):475-80.
- [7] Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. *Ann Intern Med* 2007; 147:242-50.
- [8] Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012; 81:179-189.
- [9] Bertholet-Thomas A, Bacchetta J, Tasic V, et al. Nephropathic Cystinosis – A Gap between Developing and Developed Nations. *N Engl J Med* 2014; 370:1366-7.
- [10] Spicer RA, Clayton PA, McTaggart SJ, Zhang GY, Alexander SI. Patient and graft survival following kidney transplantation in recipients with cystinosis: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015 ;65(1):172-3.