



LA CYSTINOSE

SECONDE ÉDITION

*Un livret
pour les patients
et leurs familles*

AIRG
France

www.airg-france.org

Certaines références dans le texte
concernant la réglementation ou la législation
sont propres à la France.

Pour les patients ne résidant pas en France,
des modifications seront apportées
par leurs médecins traitants.

Vous pouvez commander ce livret
à l'adresse suivante :

Association AIRG-France
BP 78
75261 Paris Cedex 06
01 53 10 89 98

ou le commander en ligne :
www.airg-france.org

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux parents ayant un enfant atteint de cystinose, et à cet enfant lui-même lorsqu'il sera plus grand. Il vise à faciliter leur compréhension des mécanismes à l'origine de la cystinose et des conséquences de la maladie sur les reins et les autres organes. Ces données leur permettront de comprendre la nécessité d'un traitement spécifique sans défaillance la vie durant. Ce livret présente une vue générale des informations actuelles. Les progrès apporteront certainement à l'avenir des modifications aux idées exprimées ici.

L'AIRG-France, qui est à l'origine de ce livret, a comme mission de promouvoir et diffuser l'information sur les maladies génétiques rénales, dont la cystinose. Des informations fiables améliorent le dialogue et la confiance entre les familles, et les médecins et apportent également un espoir raisonné à ces familles.

Les auteurs

PR. CORINNE ANTIGNAC	Unité 574 Inserm. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
DR. CHRISTINE BROISSAND	Service pharmaceutique. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
PR. MICHEL BROYER	Service de Néphrologie pédiatrique. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
DR. BERNADETTE CHADEFaux- VEKEMANS	Laboratoire de Biochimie médicale. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
PR. PIERRE COCHAT	Département de Pédiatrie. Hôpital Edouard Herriot, Lyon
DR. HELENE CROSNIER	Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier Intercommunal, St Germain en Laye
DR. PASCAL DUREAU	Service d'Ophthalmologie. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
MELLE. CHRISTELLE FREIS	Service pharmaceutique. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
DR. MICHELINE LEVY	Unité 535 Inserm. Hôpital Paul Brousse, Villejuif
PR. CHANTAL LOIRAT	Service de Néphrologie pédiatrique. Hôpital Robert Debré, Paris
DR. AUDE SERVAIS	Service de Néphrologie. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

COORDONNÉ PAR MICHELINE LEVY

S O M M A I R E

INTRODUCTION	5
Le rein normal	
Qu'est-ce que la cystinose ?	
QUAND ET COMMENT DEPISTER LA CYSTINOSE ?	13
A quel âge apparaissent les premiers signes ?	
Comment faire le diagnostic ?	
LE DOSAGE BIOCHIMIQUE	17
Les méthodes de dosage	
Quels sont les taux de cystine ?	
Quelles sont les contraintes ?	
L'ATTEINTE RENALE	21
L'atteinte tubulaire	
Les manifestations biologiques	
Les manifestations cliniques	
Comment s'effectue la surveillance ?	
Comment évolue la maladie ?	
L'ATTEINTE OCULAIRE	27
Quels sont les examens à pratiquer ?	
LA CROISSANCE ET LA PUBERTE	31
Le retard de croissance	
La puberté	
LES COMPLICATIONS TARDIVES	35
LE TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE	39
Le Cystagon®, le traitement spécifique	
Le traitement symptomatique	
Faut-il modifier le traitement en cas d'insuffisance rénale ?	
La supplémentation en hormones	
Quels sont les accidents susceptibles de survenir ?	

Comment organiser la vie de l'enfant ?	
Le traitement du retard de croissance	
Le traitement de l'atteinte oculaire	
Que faire en cas de difficultés scolaires ?	
Faut-il un soutien psychologique ?	
LA TRANSPLANTATION ET LA DIALYSE	59
La transplantation (ou greffe rénale)	
La dialyse	
LES FORMES TARDIVES	63
LA GENETIQUE	67
Quelques éléments de génétique	
Comment se transmet la cystinose ?	
Le gène de la cystinose, ses mutations et la protéine	
Le diagnostic génétique	
CONSEIL GENETIQUE, DIAGNOSTICS PRENATAL ET PREIMPLANTATOIRE	75
Que faut-il faire avant de débuter une grossesse ?	
Le diagnostic prénatal ?	
Le diagnostic préimplantatoire	
LA RECHERCHE	79
Où en sommes-nous en 2007 ?	
Perspectives thérapeutiques	
ANNEXES	85
Scolarisation et aides sociales	
Transplantation	
Tests génétiques	
LEXIQUE	93
ASSOCIATION AIRG-FRANCE	101

INTRODUCTION

Le rein normal

Quelles sont les fonctions du rein ?

Le premier rôle du rein est d'éliminer l'eau et les substances, en particulier les déchets, dont l'organisme veut se débarrasser.

Le rein est aussi un organe qui fabrique des hormones :

- 1 l'érythropoïétine* (EPO), indispensable pour stimuler la formation des globules rouges du sang ;
- 1 la rénine qui maintient la tension artérielle ;
- 1 la vitamine D, utile pour absorber et fixer le calcium.

Quelle est la structure du rein ?

Chaque rein comporte un million de petites unités de filtration, que l'on appelle "néphrons". Ces néphrons sont dispersés dans un tissu "d'emballage", ou tissu interstitiel, sillonné par des vaisseaux sanguins qui amènent le sang à l'intérieur du rein pour qu'il soit épuré de ses déchets.

Chaque néphron est constitué d'un glomérule et d'un tubule, l'ensemble étant alimenté par des capillaires* sanguins. Les tubules se rejoignent et s'ouvrent dans les cavités urinaires (calices et bassinet). L'urine s'écoule ensuite dans l'uretère qui relie le rein à la vessie.

Comment fonctionnent les néphrons normaux ?

L'urine est élaborée par 2 opérations successives :

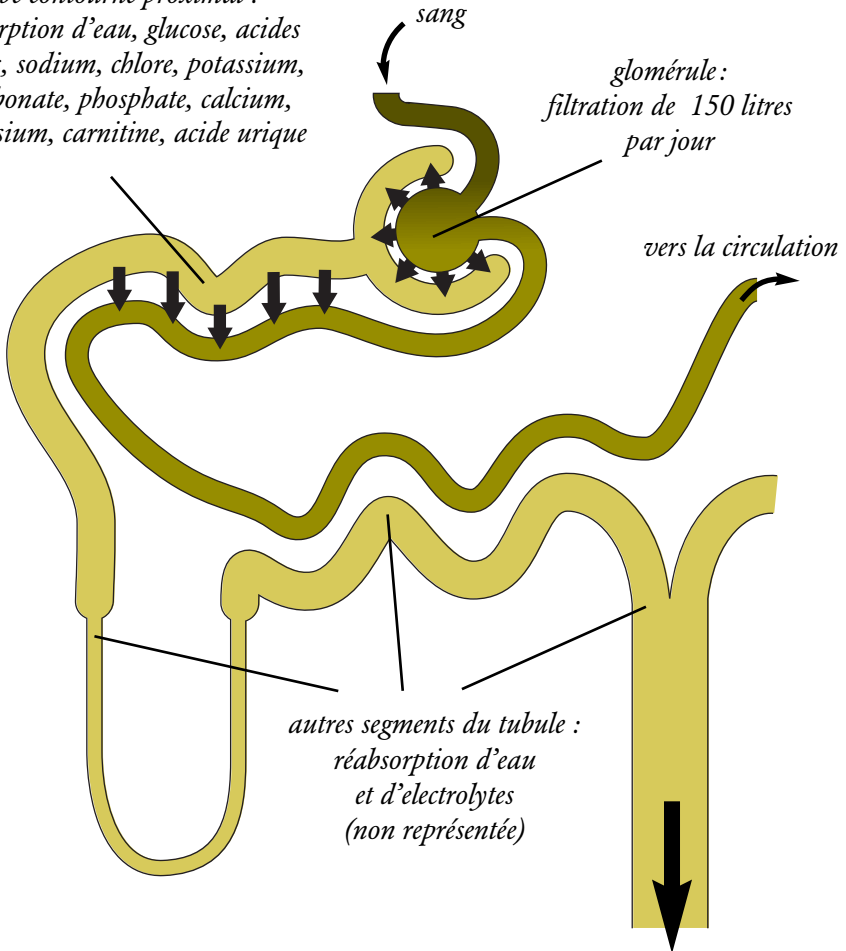
- 1 Ce sont les glomérules* qui filtrent le plasma* sanguin pour le transformer en urine primitive, très différente de ce que sera l'urine éliminée chaque jour.
- 1 Il faut pour cela que les tubules*, qui font suite aux glomérules, modifient considérablement le volume et la composition de cette urine primitive.

En effet, la filtration assurée par le glomérule est de 150 litres par jour pour un adulte et, fort heureusement, le volume d'urine est moindre, de l'ordre de 0,5 litre à 1,5 litre par jour. Le volume et la composition de l'urine sont strictement contrôlés par les tubules qui sont chargés de réabsorber 99 % d'eau et presque le même pourcentage des électrolytes* contenus dans

l'urine (sodium, chlore, calcium, phosphore, potassium, magnésium, bicarbonates). Les tubules réabsorbent aussi le glucose, l'acide urique et certaines protéines. Chaque segment du tubule participe à la réabsorption.

Tube contourné proximal :
réabsorption d'eau, glucose, acides aminés, sodium, chlore, potassium, bicarbonate, phosphate, calcium, magnésium, carnitine, acide urique

glomérule :
filtration de 150 litres par jour



vers la circulation

autres segments du tubule :
réabsorption d'eau et d'électrolytes (non représentée)

urine définitive:
1,5 litre / jour
moins de 1% du sodium filtré

Qu'est-ce que la cystinose ?

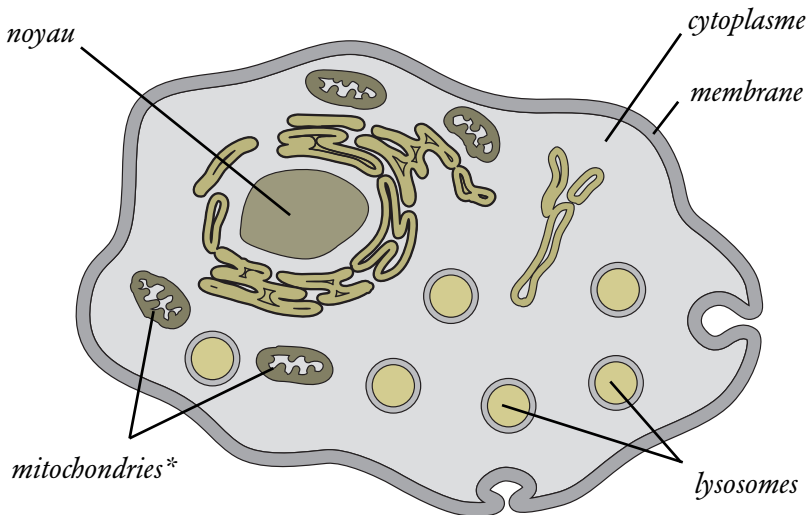
C'est une maladie suffisamment rare pour être classée parmi les maladies "orphelines", mais on la retrouve dans tous les pays.

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 et de comprendre que la cystinose était :

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

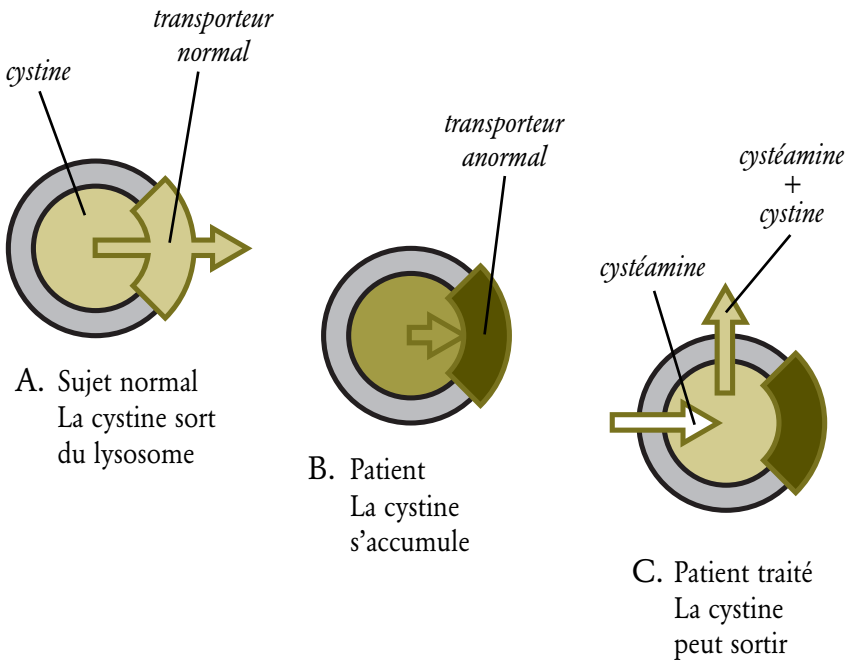
C'est en 1955 que les lysosomes, ces structures présentes dans toutes les cellules, étaient découverts. Cette découverte amenait à comprendre les mécanismes d'une cinquantaine de maladies appelées maladies lysosomales, parmi lesquelles figure la cystinose.



Qu'est-ce qu'un lysosome ?

L'organisme comporte plusieurs milliards de cellules. Chaque cellule (figure page 8) est limitée par une membrane qui entoure le cytoplasme dans lequel on identifie le noyau et plusieurs structures différentes, dont les lysosomes, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Les lysosomes sont de petites formations (une centaine par cellule) limitées, elles aussi, par une membrane. Ce sont les "sites de nettoyage" de la cellule. En effet, c'est dans les lysosomes que sont découpées en morceaux les substances (comme les protéines*) qui y sont transportées. Rappelons que cette destruction fait partie du processus normal de la vie et que la matière vivante est en perpétuel recommencement. Lorsque les lysosomes ne fonctionnent pas, ce "nettoyage" n'est plus assuré : les molécules non dégradées s'accumulent et perturbent les fonctions des cellules.



Que se passe-t-il dans la cystinose ?

La cystine est l'un des constituants fondamentaux des protéines, donc de la matière vivante. C'est une petite molécule qui appartient à la famille des acides* aminés et qui contient du soufre.

Normalement, la cystine, qui provient de la destruction des protéines, sort du lysosome en traversant sa paroi. Cette traversée se fait avec l'aide d'un transporteur spécifique, la cystinosine, situé dans la paroi du lysosome.

Il a été montré récemment que c'était l'anomalie de ce transporteur qui aboutissait à l'accumulation de cystine dans la cellule, la concentration de cystine étant 50 à 100 fois supérieure à la normale. Cette accumulation peut entraîner la cristallisation de la cystine et perturber sévèrement le fonctionnement des cellules concernées (figure B page 9).

Les premiers organes atteints sont le rein (cellules des tubules rénaux) et l'œil, puis la thyroïde, le pancréas, le foie, la rate, les muscles et le système nerveux.

Connaît-on 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.

- 1 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 survient jusque-là avant l'âge de 10 ans, mais le traitement précoce par la cystéamine retarde considérablement cette échéance.
- 1 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 adolescents. L'atteinte rénale est plus tardive, mais l'évolution se fait également vers l'insuffisance rénale terminale.
- 1 La forme oculaire, caractérisée par une atteinte oculaire isolée, sans atteinte rénale, diagnostiquée généralement par l'ophtalmologiste, est très rare.

Quels traitements proposer ?

Pour réduire l'accumulation de cystine dans les cellules, plusieurs traitements ont été essayés pendant des années. Puis, les études sur une molécule, la cystéamine, qui a la propriété de faire sortir la cystine des cellules, ont démontré sa supériorité sur les autres traitements. La cystéamine entre facilement dans le lysosome et forme un complexe avec la cystine qui peut ainsi en sortir (Fig. C, page 9).

Le traitement de la cystinose repose sur l'association du traitement spécifique par le Cystagon®¹, et d'un traitement symptomatique qui compense les conséquences de la maladie.

Au stade d'insuffisance rénale terminale, que le patient soit transplanté ou dialysé, la cystéamine doit être poursuivie.

Le traitement est-il efficace ?

Son efficacité est :

- 1 directement en rapport avec la précocité de sa mise en route, et donc avec la précocité du diagnostic ;
- 1 liée à l'observance, c'est-à-dire la rigueur avec laquelle les recommandations thérapeutiques sont suivies par les parents, puis par le patient lui-même lorsqu'il est plus grand. Une fois mis en place, le traitement par la cystéamine doit être poursuivi chaque jour durant toute la vie.

¹ C'est le seul produit enregistré comme médicament pour le traitement spécifique de la cystinose, c'est-à-dire le seul à avoir une Autorisation* de Mise sur le Marché (AMM).

QUAND
ET COMMENT
DEPISTER
LA CYSTINOSE ?

A quel âge apparaissent les premiers signes ?

Ils n'apparaissent qu'après une période de latence qui dure habituellement de 3 à 6 mois. Autrement dit, un enfant atteint est apparemment normal pendant les premiers mois de vie.

Ces premiers signes sont une anorexie* avec refus ou difficultés d'alimentation, des vomissements fréquents, une constipation et, en quelques semaines, une cassure de la courbe* de croissance en poids et en taille. Une soif excessive est habituelle. Sa signification est souvent méconnue (des problèmes psychologiques sont parfois évoqués à tort).

Ces signes sont banals ; ils n'ont rien de caractéristique et indiquent seulement que l'enfant est atteint d'un problème médical sérieux dont il faut absolument faire le diagnostic.

Comment faire le diagnostic ?

Ces signes étant surtout digestifs, les premiers examens pratiqués vont naturellement concerner l'estomac et l'intestin. Ces examens sont normaux. A ce stade, le médecin doit aussi demander quelques examens de "débrouillage", notamment :

- 1 un examen des urines en plaçant une bandelette* réactive dans la couche ;
- 1 un prélèvement de sang comportant au minimum un ionogramme* sanguin.

La découverte simultanée dans les urines de protéines (protéinurie) et de sucre (glycosurie) est habituelle. Le ionogramme sanguin permet de découvrir également, souvent dès le premier examen, un abaissement du taux des bicarbonates du sang (ou acidose).

Un autre signe peut apparaître autour de l'âge de 1 an à 18 mois : c'est un rachitisme* se traduisant par un bourrelet des extrémités osseuses et une déformation de l'axe des membres, alors que l'enfant a reçu la dose normale et préventive de vitamine D.

Les enfants d'origine européenne ont souvent des cheveux d'une blondeur² inhabituelle dans la famille.

Au total, il s'agit d'un bébé qui, en quelques semaines, alors qu'il était jusqu'alors bien portant, mange mal, perd du poids ou n'en prend plus, a soif en permanence, et pour lequel l'orientation vers une maladie rénale est donnée par la découverte d'anomalies urinaires à la bandelette réactive, l'existence d'une acidose*.

A partir du moment où l'on s'oriente vers le rein, le petit malade est habituellement dirigé vers un service spécialisé en Néphrologie pédiatrique où les examens nécessaires au diagnostic permettront d'affirmer rapidement le diagnostic de cystinose³.

² Les enfants atteints d'origine maghrébine ou africaine ont des cheveux noirs.

³ La cystinose, classée comme "Maladie métabolique héréditaire nécessitant un traitement prolongé spécialisé", donne droit à une exonération du ticket modérateur, c'est-à-dire un remboursement à 100 % des tarifs de la Sécurité Sociale, mais cette exonération ne concerne que les soins en rapport avec l'affection. La demande est faite, dès que le diagnostic est posé.

LE DOSAGE BIOCHIMIQUE

Le dosage biochimique permet de mesurer la quantité de cystine accumulée à l'intérieur des leucocytes* (aussi appelés globules blancs) ou des polynucléaires (sous - population des leucocytes), cellules dans lesquelles la cystine s'accumule le plus fortement.

A quoi sert le dosage de la cystine ?

Le dosage permet de :

- 1 faire le diagnostic de cystinose, ce qui impose de commencer rapidement la mise au traitement spécifique ;
- 1 suivre l'efficacité du traitement que ce soit chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte, et après transplantation rénale.

Les méthodes de dosage

Le sang (prélèvement d'une quantité inférieure ou égale à 10 millilitres) est recueilli dans un tube contenant une substance qui l'empêche de coaguler :

- 1 soit l'héparine, qui nécessite une séparation rapide des leucocytes ou des polynucléaires dans l'heure qui suit le prélèvement,
- 1 soit le mélange acide-citrate-dextrate (ACD), mélange qui permet une conservation de ces cellules jusqu'à 48 heures à température ambiante, évitant au patient de se déplacer jusqu'au lieu du dosage.

Au laboratoire, le dosage se fait en deux étapes. Dans un premier temps, les leucocytes, ou les polynucléaires, sont isolés des autres éléments du sang le plus rapidement possible et soigneusement lavés afin d'éviter une contamination par la cystine présente dans le plasma*. Dans un second temps, on mesure la quantité de cystine. Pour cette mesure, différentes méthodes ont été développées selon les laboratoires. Un contrôle de qualité européen a été mis en place pour homogénéiser les résultats.

Les techniques sont longues et délicates et pour cette raison, la détermination de la cystine intracellulaire, quelle que soit la technique utilisée, ne peut être considérée comme un simple dosage biologique⁴.

4 Seuls quelques laboratoires spécialisés sont habilités à réaliser ces examens. Certains de ces laboratoires acceptent que les prélèvements leur soient envoyés.

Quels sont les taux ?

Les taux de cystine peuvent varier selon la technique employée. Ils sont plus bas si la cystine est dosée dans les leucocytes. Les résultats s'expriment, selon une convention internationale, en nanomoles* d'hémicystine par milligramme de protéine.

<i>Taux de cystine</i>	<i>dans les polynucléaires</i>	<i>dans les leucocytes</i>
Sujet normal	Inférieure à 0,25	Inférieure à 0,1
Patient	Supérieure à 2	Supérieure à 1,5
Sujet hétérozygote	Inférieure à 1,3	Inférieure à 0,7

Les taux chez les patients sont bien supérieurs aux taux chez les sujets normaux. Des taux un peu supérieurs aux taux normaux sont trouvés chez les sujets sains, mais hétérozygotes (les parents ainsi que certains des frères et sœurs).

Quelles sont les contraintes ?

1. Le suivi doit être assuré par des dosages faits 3 ou 4 fois par an.
2. Un rendez-vous doit être obligatoirement pris avec le laboratoire afin qu'une personne compétente, pouvant effectuer la séparation des leucocytes ou des polynucléaires dès la réception du prélèvement de sang, soit présente.
3. Le prélèvement doit parvenir au laboratoire :
 - 1 immédiatement si le laboratoire effectue le dosage sur tube hépariné (le patient doit être sur place) ;
 - 1 dans les 24 heures si le laboratoire peut effectuer le dosage sur tube ACD (le prélèvement peut être envoyé par voie postale).
4. Lorsqu'il s'agit de vérifier l'efficacité du traitement, les prélèvements doivent être effectués 6 heures après la prise de la cystéamine.
5. Il faut éviter de prélever un patient qui présente une infection virale, car celle-ci entraîne souvent une diminution du nombre de leucocytes, ce qui peut rendre le dosage impossible.

L'ATTEINTE RENALE

L'atteinte tubulaire

C'est le tubule rénal qui est le premier touché. La cystinose est l'exemple type de ce que l'on dénomme "tubulopathie", que l'on appelle aussi "syndrome de Fanconi", du nom du pédiatre suisse qui en a fait la description.

Le tubule rénal fonctionnant mal, il s'ensuit un trouble généralisé de la réabsorption tubulaire avec une fuite urinaire de sodium, de potassium, de bicarbonates, de phosphates, d'acide urique et un passage anormal dans l'urine de glucose, d'acides aminés, de calcium et de certaines protéines, substances normalement reprises par le tubule rénal.

Les manifestations biologiques

Les conséquences sont généralement manifestes dans le sang :

- 1 abaissement du taux de sodium, ou hyponatrémie ;
- 1 abaissement du taux de potassium, ou hypokaliémie ;
- 1 abaissement du taux de bicarbonates avec augmentation du taux de chlore, ou acidose hyperchlorémique ;
- 1 abaissement du taux de phosphore, ou hypophosphorémie ;
- 1 abaissement du taux d'acide urique, ou hypouricémie ;

Les taux de sucre (glycémie) et des acides aminés ne sont pas modifiés.

Il existe aussi un trouble de concentration, c'est-à-dire l'incapacité du rein à concentrer les urines. Ce trouble entraîne une augmentation de la quantité des urines, ou polyurie, que l'enfant compense par le mécanisme de la soif.

Toutes ces manifestations peuvent ne pas être réunies au premier examen, surtout si cet examen est précoce.

Une fois acquise la notion de tubulopathie, et même devant la simple association glycosurie / protéinurie, la première cause à rechercher est la cystinose.

Les manifestations cliniques

Les manifestations secondaires à ces perturbations peuvent être multiples.

- 1 La perte de sodium et d'eau peut :
 - entraîner une déshydratation chronique, parfois responsable de poussées de fièvre ;
 - majorer une déshydratation aiguë, secondaire à une diarrhée par exemple, et la rendre alors beaucoup plus grave.
- 1 L'acidose est responsable :
 - de la perte d'appétit ;
 - de vomissements ;
 - et finalement d'un trouble de croissance.
- 1 La perte de potassium peut entraîner :
 - rarement des paralysies,
 - éventuellement des troubles cardiaques.
- 1 La perte de phosphates peut être responsable d'un rachitisme. Ce rachitisme s'accompagne de déformations des os des membres : incurvation des avant-bras chez l'enfant qui marche encore à quatre pattes, et incurvation des cuisses et des jambes quand l'enfant commence à marcher. Le diagnostic est porté sur des radiographies montrant des anomalies caractéristiques au niveau des extrémités des os longs.
- 1 La perte d'acides aminés ne semble pas avoir d'effet.
- 1 La perte de la carnitine peut être responsable d'une diminution de la quantité normale de carnitine dans les muscles, ce qui entraîne une fatigabilité.
- 1 La perte de glucose et la perte d'acide urique n'ont pas d'effet clinique.

Comment s'effectue la surveillance ?

Une fois le traitement mis en route, il faut surveiller la bonne correction des conséquences de la tubulopathie. Cette surveillance nécessite des contrôles biologiques fréquents de façon à ajuster la dose des suppléments nécessaires pour compenser les pertes urinaires.

La surveillance doit aussi porter sur la protéinurie. Son augmentation suggère l'apparition de lésions glomérulaires.

La surveillance doit aussi comporter un examen clinique régulier pour noter la croissance en taille et en poids, rechercher des signes cliniques de rachitisme, mesurer la tension artérielle. Une radiographie de la main et du poignet est utile pour surveiller l'évolution du rachitisme.

Et la biopsie rénale ?*

Il y a quelques années, elle était pratiquée chez tous les patients atteints de cystinose. Cet examen est devenu inutile.

Les lésions observées concernent les tubes contournés proximaux dont les cellules apparaissent très irrégulières, avec alternance de cellules volumineuses et de cellules plates. On observe aussi des lésions des glomérules. Parallèlement, à l'installation de l'insuffisance rénale, une fibrose* du tissu interstitiel et d'importantes altérations des vaisseaux sanguins se développent. En utilisant des techniques spéciales, des cristaux de cystine sont mis en évidence dans le tissu interstitiel.

Comment évolue la maladie ?

Le traitement par la cystéamine n'a généralement pas d'action sur la tubulopathie qu'il modifie peu. Mais il a considérablement modifié l'évolution de la maladie qui, spontanément, s'aggrave vers une insuffisance rénale sévère survenant entre 6 et 12 ans. Le stade d'insuffisance rénale terminale chez les enfants traités par la cystéamine dès la petite enfance est retardé de 5 à 10 ans, voire davantage. Plus le traitement est précoce, plus il est efficace pour empêcher le développement d'une insuffisance rénale, un traitement débuté avant l'âge d'un an, et au mieux dans les premiers

mois de vie, donnant les meilleures chances.

L'évolution vers l'insuffisance rénale est suivie sur le taux de créatinine* du sang. Les fuites urinaires deviennent moins importantes.

Une hypertension artérielle (liée à une sécrétion excessive de rénine par les reins malades) peut apparaître au stade de l'insuffisance rénale sévère, en général au stade de dialyse, voire après transplantation.

L'ATTEINTE OCULAIRE

L'œil

Ses différents éléments peuvent être comparés à un appareil photographique comportant :

- 1 en avant, un objectif constitué par la cornée et le cristallin, structures transparentes permettant de focaliser l'image sur la rétine ;
- 1 en arrière, un film photographique constitué par la rétine (un tissu nerveux) qui tapisse le fond de l'œil sur lequel se forme l'image ;
- 1 l'image ensuite transmise au cerveau, notamment par le nerf optique.

Des cristaux de cystine s'accumulent progressivement dans les différents tissus de l'œil. La transparence de ces tissus permet de les observer directement. Les deux structures principales intéressées sont la cornée et la rétine.

L'atteinte oculaire est généralement présente dès les premiers mois de la vie.

L'atteinte de la cornée

Les cristaux ont une forme d'aiguille et une couleur dorée. Ils occupent d'abord la périphérie de la cornée, puis son centre. L'atteinte du centre est responsable d'une opacité de la cornée, un peu comme un verre dépoli, et donc d'une baisse de la vision.

La présence de cristaux à la face profonde de la cornée entraîne un gonflement (œdème), des douleurs, un larmoiement, une gêne à la lumière (ou photophobie).

Si l'accumulation de cristaux dans la cornée n'a pas été traitée et prévenue par la cystéamine en collyre, l'infiltration de la cornée peut devenir importante, avec un retentissement sévère sur la vision. Il est possible de réaliser une greffe de cornée.

L'atteinte de la rétine

L'infiltration de la rétine par les cristaux débute généralement vers l'âge de 3 ans. Elle commence en périphérie. Elle peut atteindre le centre une dizaine d'années plus tard avec une altération profonde de la vision. La rapidité de cette évolution est toutefois variable. Cette altération est définitive, la rétine ne peut ni se régénérer, ni être greffée.

Des altérations de la rétine, touchant la couche pigmentaire*, peuvent apparaître précocement.

Quels sont les examens à pratiquer ?

L'atteinte de l'œil pouvant être précoce, un examen ophtalmologique⁵ doit être effectué dès que le diagnostic est posé. Cet examen permet de préciser l'état de la cornée et de la rétine et de débiter le traitement par le collyre à la cystéamine.

Une fois le diagnostic porté, les examens peuvent être annuels, plus fréquents si des complications apparaissent. Ces examens sont les suivants :

- 1 La mesure de l'acuité* visuelle, possible à partir de 2 ans et demi.
Elle permet d'évaluer l'atteinte oculaire et sa possible aggravation.
- 1 L'examen à la lampe* à fente pour examiner la cornée. La photophobie rend cet examen un peu difficile, surtout chez les petits enfants.
- 1 L'examen du fond* d'œil pour examiner la rétine.
- 1 L'électrorétinogramme*, permettant d'évaluer le fonctionnement de la rétine, est parfois pratiqué.

Chez l'enfant, la pratique de ces examens peut parfois nécessiter une brève anesthésie générale.

⁵ L'ophtalmologiste ne doit pas être obligatoirement spécialisé en pédiatrie, mais doit connaître la cystinose afin de rechercher la présence de cristaux dans la cornée.

LA CROISSANCE ET LA PUBERTÉ

Le retard de croissance

Le retard de croissance est un des premiers signes de la maladie et sert souvent de révélateur de la maladie. Le petit nourrisson arrête de grossir (ceci est bien visible sur la courbe de poids qui s'infléchit habituellement dès l'âge de 5 à 6 mois) et de grandir ; un grand retard de croissance en taille se constitue ainsi très rapidement. Cette altération très précoce de la croissance est due à l'association de l'anorexie et des vomissements secondaires à la tubulopathie sévère qu'entraîne la maladie et provoquant un état de malnutrition, du manque d'eau responsable de déshydratation, d'anomalies des électrolytes, de l'acidose, et du rachitisme.

Ce retard de croissance est massif et l'enfant peut atteindre un niveau de taille très en dessous des valeurs normales.

Le diagnostic fait, la prise en charge de la cystinose va permettre au jeune enfant, dans un premier temps, d'améliorer sa vitesse* de croissance, sans qu'il y ait toujours réellement un rattrapage de la taille normale.

Au cours de l'enfance

La vitesse de croissance peut redevenir inférieure à la normale et le retard de croissance à nouveau s'aggraver. Dans ce cas, la vitesse de croissance peut n'être que de 50 à 60 % de la vitesse normale. Elle est plus altérée, en moyenne, que celle d'autres enfants ayant le même niveau d'insuffisance rénale pour une autre maladie.

Les deux grandes raisons de ce retard sont :

- 1 l'existence de dépôt de cystine au niveau des os ;
- 1 l'aggravation progressive de l'insuffisance rénale.

En effet, dans l'insuffisance rénale chronique sévère, quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale, un retard de croissance peut se constituer en dépit d'un traitement symptomatique bien conduit. La croissance en longueur des os dépend de l'hormone de croissance. Dans l'insuffisance rénale chronique, la sécrétion de cette hormone est normale, mais il existe une résistance du squelette à son action. Ces phénomènes sont d'autant plus marqués que l'insuffisance rénale est sévère. Le retard de croissance va donc souvent s'aggraver quand l'enfant doit être dialysé.

Au cours de la puberté

S'il y a insuffisance rénale sévère, le pic* de croissance pubertaire est en moyenne réduit de moitié par rapport à celui d'un adolescent non malade.

Après transplantation rénale

La transplantation rénale au cours de l'enfance ou de la puberté n'améliore pas toujours le retard de taille, surtout si le greffon n'a pas un fonctionnement normal. La taille atteinte à l'âge adulte est en moyenne corrélée avec la taille au moment de la transplantation rénale.

La puberté

Avant le traitement par cystéamine, le retard pubertaire était constant et parfois très important, tant chez les filles que chez les garçons.

Depuis l'utilisation de la cystéamine, il peut exister un retard pubertaire (comme chez beaucoup d'enfants en insuffisance rénale sévère), mais ce retard est en général modéré.

Les jeunes filles

Elles ont un développement pubertaire complet avec apparition des règles.

Il n'est pas décrit d'anomalie hormonale.

La grossesse est possible.

Les garçons

Ils ont un développement pubertaire complet, mais le volume testiculaire peut être inférieur à la normale. Il peut apparaître une insuffisance de fonctionnement des testicules qui nécessite un traitement.

LES
COMPLICATIONS
TARDIVES

Des organes autres que les reins peuvent être atteints. Les atteintes sont secondaires aux dépôts de cystine et, en l'absence de traitement spécifique, elles surviennent généralement dans l'ordre indiqué ci-dessous. Le traitement par le Cystagon[®], s'il est introduit précocement, s'il est continu et bien conduit réduit le risque d'apparition de ces complications dont l'âge d'apparition est repoussé.

L'atteinte de la thyroïde

Une insuffisance thyroïdienne pouvait se manifester vers 10 à 14 ans. Il n'y a habituellement aucun symptôme, et le diagnostic est biologique (dosage systématique des hormones thyroïdiennes). Un traitement par hormone thyroïdienne était nécessaire avant l'âge de 20 ans chez trois quarts des patients. L'adaptation de la dose nécessite de contrôler régulièrement le taux sanguin de l'hormone thyroïdienne.

L'atteinte du pancréas

L'accumulation de cystine pouvait être à l'origine d'un diabète par production insuffisante d'insuline. Cette complication transitoire ou permanente, survient volontiers pendant les premiers mois après la transplantation rénale du fait de la corticothérapie (qui entraîne une mauvaise tolérance au glucose) ou en dialyse péritonéale (le liquide de dialyse étant riche en glucose).

L'atteinte du foie et de la rate

Elle est devenue exceptionnelle chez un patient traité par la cystéamine. L'accumulation de cystine peut entraîner une augmentation de leur volume (hépatomégalie et splénomégalie) et leur mauvais fonctionnement, ce qui peut nécessiter alors une endoscopie* digestive ou une intervention chirurgicale.

Une atteinte musculaire

Elle pouvait apparaître à l'âge adulte, affectant surtout les muscles de la main et parfois ceux de la bouche et du pharynx, entraînant des difficultés de la déglutition.

L'atteinte du système nerveux central

Cette atteinte était tardive, à l'origine de convulsions, d'anomalies du tonus, de difficultés d'élocution, de troubles de la mémoire. Une détérioration neurologique éventuellement fatale a pu être observée dans le passé chez certains patients.

Les calcifications sur les vaisseaux sanguins

Des études radiologiques systématiques ont montré la présence de calcifications le long des vaisseaux sanguins, et en particulier le long des artères du cœur et du cerveau, chez des patients transplantés.

La surveillance

Tout laisse à penser que le traitement par le Cystagon® maintenu toute la vie permet de prévenir l'atteinte des organes autres que le rein. Cependant, il est essentiel de surveiller régulièrement la fonction thyroïdienne, de rechercher un diabète, d'apprécier l'état musculaire et neurologique, et de surveiller l'état des artères cardiaques et cérébrales.

LE TRAITEMENT
ET LA PRISE
EN CHARGE

Un enfant atteint de cystinose va obligatoirement recevoir plusieurs médicaments. La surveillance du traitement impose une étroite coopération des parents, puis de l'enfant lui-même, et des médecins.

Initialement, il convient d'associer :

- 1 le traitement spécifique par la cystéamine (Cystagon®). Plus ce traitement est introduit tôt, plus les manifestations de la maladie seront différées.
- 1 le traitement dit symptomatique, compensant les pertes urinaires. Ce traitement permet d'améliorer l'état général, d'assurer un état nutritionnel satisfaisant, de prévenir ou de traiter le rachitisme.
- 1 le traitement de l'atteinte oculaire par le collyre à la cystéamine.

Lorsque l'insuffisance rénale se développe, le traitement symptomatique est modifié, mais ni la cystéamine, ni le collyre ne doivent être arrêtés. Ils sont également poursuivis au stade d'insuffisance rénale terminale, lorsque le patient est transplanté ou dialysé.

Le Cystagon®, traitement spécifique

Le Cystagon® est le seul médicament capable, aujourd'hui, d'évacuer la cystine des cellules d'un enfant atteint. Ce traitement a profondément modifié l'évolution de la maladie. Son effet préventif sur la dégradation de la fonction rénale paraît d'autant plus efficace que la cystéamine est débutée tôt, et poursuivie de façon continue la vie durant.

L'idéal serait de pouvoir commencer ce traitement avant l'âge de 1 an. En fait, il est possible que certains patients n'aient pas reçu de cystéamine dans la petite enfance ou qu'ils l'aient interrompu pendant plusieurs années. Le meilleur conseil que l'on puisse leur donner aujourd'hui est de reprendre ou de commencer et poursuivre indéfiniment ce médicament, même si l'insuffisance rénale s'est installée, et même si une greffe rénale a été réalisée. En effet, la cystéamine est le seul moyen disponible permettant de limiter l'altération d'autres organes.

Comment se présente le Cystagon® ?

Le Cystagon® s'administre par voie buccale. Il est distribué par un laboratoire (Orphan Europe) sous forme de gélules à 50 ou à 150 milligrammes de cystéamine-base.

Quelles sont les doses ?

Les doses d'entretien varient selon l'âge de l'enfant et sa surface corporelle⁶. Elles sont établies et ajustées par le néphrologue pédiatre.

- 1 Chez l'enfant de moins de 12 ans, la dose recommandée est de 1.30 gramme par mètre carré de surface corporelle et par jour (g/m²/jour).
- 1 Chez l'enfant de plus de 12 ans et pesant plus de 50 kilogrammes, la dose recommandée est de 2 grammes par jour.
- 1 L'utilisation de doses supérieures à 1.95 grammes par mètre carré et par jour n'est pas recommandée.

La dose de départ doit être de 1/4 à 1/6 la dose d'entretien et être augmentée progressivement pendant 4 à 6 semaines afin d'éviter tout phénomène d'intolérance. La dose ne devra être augmentée que si la tolérance est correcte.

Comment répartir les doses ?

La cystéamine est rapidement absorbée par le tube digestif. Son activité est jugée sur le taux de cystine dans les leucocytes. Après prise du médicament, cet effet est maximal en 1 à 2 heures et disparaît généralement en 6 heures.

La dose quotidienne doit, par conséquent, être partagée en 4 prises équidistantes de façon à prévenir au mieux l'accumulation de cystine dans les cellules.

La mise en œuvre de ce traitement suppose une organisation sans faille, certainement malaisée pour la vie quotidienne de la famille. Mais cette répartition est nécessaire si l'on veut obtenir les meilleures chances d'efficacité. Un exemple de distribution des doses adoptée par plusieurs familles est 6 heures, midi, 18 heures, minuit.

⁶ La surface corporelle d'un individu se calcule selon des formules et/ou des tables. Elle est calculée en fonction du poids et de la taille ; elle s'exprime en gramme par mètre carré (g/m²).

Comment prendre le Cystagon® ?

Le médicament doit être absorbé pendant ou après le repas.

Le petit enfant (jusqu'à 6 ans) ne peut avaler des gélules. Celles-ci doivent être ouvertes et leur contenu mélangé avec une petite quantité d'aliment tels que le lait, les pommes de terre ou d'autres produits à base d'amidon. Il convient d'éviter les boissons acides (jus d'orange, etc.) avec lesquels la poudre se mélange mal et peut précipiter.

En cas de refus, il faut avec patience reprendre l'administration avec d'autres supports, éventuellement à dose moindre, progressivement augmentée comme il est indiqué plus haut.

L'enfant plus grand peut apprendre à avaler directement les gélules en les posant sur la pointe ou sur la base de la langue et en avalant une grande quantité d'eau ou de boisson à l'aide d'une paille. Il peut aussi les avaler avec un aliment semi-liquide, comme du yaourt ou de la confiture. On peut lubrifier la gélule en la recouvrant d'un peu de beurre.

Chez certains enfants, l'alimentation est si difficile qu'il peut être décidé d'avoir recours à une alimentation par sonde placée dans l'estomac ou par gastrostomie*, ce qui rend alors facile l'administration de cystéamine.

Quel est l'objectif du traitement ?

L'objectif du traitement est d'obtenir un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 2, ou mieux encore inférieur à 1.

Comment s'effectue la surveillance ?

Il est nécessaire d'ajuster la dose en fonction du dosage de la cystine dans les leucocytes. Ces dosages sont répétés au début tous les 2 à 3 mois, et par la suite au moins 3 fois par an.

Le prélèvement sanguin effectué à l'occasion d'une consultation doit correspondre au taux résiduel avant la prise médicamenteuse : il doit être fait 6 heures après cette prise.

Comment le Cystagon® est-il toléré ?

La cystéamine peut entraîner des effets indésirables⁷, essentiellement d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales) ou neurologique (maux de tête). Ils imposent parfois une diminution de la dose, qui peut être ultérieurement augmentée très progressivement.

Les douleurs abdominales peuvent nécessiter un traitement (Mopral® ou Inexium®) qui doit être pris 30 minutes avant le repas.

La cystéamine entraîne fréquemment le développement d'une odeur anormale de la peau et une mauvaise odeur de l'haleine (liée au passage des dérivés soufrés dans l'air expiré). Cet effet peut être limité par l'administration d'un spray bucco-pharyngé à vertu rafraîchissante contenant du menthol. La succion de pastilles de menthe est aussi utile. On trouve aussi en pharmacie⁸ un certain nombre de produits destinées à désodoriser l'haleine.

L'apparition de lésions cutanées boursoufflées violacées au niveau des coudes a été rapportée chez quelques enfants recevant de manière prolongée des doses élevées de Cystagon®. Chez la plupart d'entre eux, les lésions⁹ ont régressé après une diminution de la dose. Chez certains, ces lésions s'associaient à des vergetures, des lésions osseuses découvertes sur les radiographies (décalkification, voire des fractures) et une souplesse extrême des articulations. Il est donc recommandé de ne pas dépasser les doses maximales recommandées et de surveiller régulièrement l'état de la peau. L'apparition de ces anomalies impose la diminution des doses de Cystagon®.

*Les difficultés d'observance**

La nécessité d'une administration de cystéamine plusieurs fois par jour, sans défaillance, et les effets secondaires parfois gênants, sans être graves, expliquent les difficultés à obtenir une bonne observance de la prescription, et peut-être les différences évolutives de la maladie d'un patient à l'autre.

⁷ L'ensemble des effets indésirables est décrit dans la notice ou est disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cystagon/cystagon.html>

⁸ Oropur (actuellement acheté par l'AIRG-France et distribué par les néphrologues pédiatres), Alipuro, Bodyphyl Propolis, Breath assure, etc.

⁹ Lésions dues à des altérations des vaisseaux de la peau.

Plus l'enfant est habitué tôt à prendre régulièrement ses médicaments, mieux cela passe par la suite.

L'adolescence est une période qui peut-être difficile, marquée par le risque d'une prise irrégulière du traitement, voire son refus. Des explications régulières sur le rôle de chaque médicament, aident cet adolescent à se prendre en charge, à devenir autonome.

Le traitement doit-il être continué en dialyse ou après transplantation ?

Oui

Le Cystagon® peut-il être continué pendant la grossesse ?

Non

Le Cystagon® peut-il être continué pendant l'allaitement ?

Non

Où se procure-t-on le médicament ?

Le médicament n'est pas distribué dans les pharmacies de ville. Les gélules sont uniquement délivrées par les pharmacies d'hôpital sur ordonnance. La quantité est donnée pour 1 mois.

Le traitement symptomatique

Il faut donner de l'eau

Les reins des enfants atteints de cystinose sont incapables de concentrer les urines. Ce défaut se traduit par une perte d'eau dans les urines, dont le volume atteint souvent deux litres ou plus par jour. Ceci explique la soif ressentie par les enfants. Il faut savoir qu'un enfant qui a soif est un enfant qui a besoin de boire.

Il faut donc laisser les enfants boire librement jour et nuit. Les quantités d'eau bues peuvent être de deux à trois litres par jour pour un enfant de 10 kilogrammes. Il n'est pas nécessaire que l'eau soit de l'eau minérale, en France l'eau du robinet convient tout à fait.

Tant que l'enfant ne peut pas boire seul, il faut lui proposer de l'eau toutes les heures dans la journée, toutes les deux ou trois heures la nuit. Très vite, les enfants prennent le réflexe de boire seuls, et il faut simplement veiller à ce qu'un biberon soit à leur portée le jour comme la nuit. Les enfants boivent la nuit à moitié endormis sans que cela soit dangereux.

A la maternelle et à l'école, les maîtres doivent être avertis que l'enfant a besoin de boire librement. Il apporte avec lui sa bouteille qu'il faut remplir régulièrement. Il faut également lui permettre d'aller uriner chaque fois qu'il en éprouve le besoin.

Il faut donner des électrolytes

Les enfants atteints de cystinose perdent de grandes quantités d'électrolytes dans leurs urines : le sodium, le potassium, le bicarbonate, le phosphore. Comme les enfants perdent du sel dans leurs urines, il faut leur offrir une alimentation normalement salée. Mais il est souvent nécessaire d'ajouter un supplément de sel que l'on donne sous forme de sachets ou de gélules contenant du chlorure de sodium (sel).

Comme les enfants perdent également du bicarbonate et du potassium dans les urines, on compense ces pertes en donnant des gélules de bicarbonate de sodium et de bicarbonate de potassium fabriquées par le pharmacien¹⁰. Mais certains enfants perdent peu de bicarbonate alors qu'ils perdent beaucoup de sodium et de potassium : on leur donnera le supplément sous forme de chlorure de sodium et de chlorure de potassium. Le chlorure de potassium existe en pharmacie, en sirop, en comprimés (Kaleorid,) ou en gélules (Diffu-K.). Ces dernières formes sont à libération progressive et prolongée, ce qui est préférable.

Les doses de tous ces suppléments sont variables d'un enfant à l'autre. Elles sont calculées par le médecin en fonction des besoins de l'enfant.

¹⁰ Il est possible de demander au pharmacien local de conditionner les gélules (Indomatacine, bicarbonate) en différentes couleurs (bleu, rouge, etc). Cela évite la confusion. De plus, l'enfant même petit, apprenant à reconnaître les gélules, participe lui-même à son traitement.

Comment faire prendre les médicaments ?

La plupart des enfants doivent avaler dix à quinze gélules⁶ de chlorure de sodium, de bicarbonate de sodium, de bicarbonate de potassium et éventuellement de chlorure de potassium !

Chez les enfants de moins de 4 à 5 ans, il faut ouvrir les gélules et donner le contenu en le mélangeant à de l'eau ou à une boisson quelconque. Les enfants plus grands avalent les gélules.

Ces suppléments sont répartis sur la journée en 2 à 4 prises.

Que faire si l'enfant refuse de manger ?

Le manque d'appétit est un problème fréquent chez les plus petits. De plus, certains enfants vomissent facilement.

Ceci explique qu'on soit parfois contraint, en particulier avant l'âge d'un ou deux ans, d'apporter une partie de l'alimentation et des apports d'eau et d'électrolytes par l'intermédiaire d'une sonde mise dans l'estomac (sonde gastrique¹¹), ou par gastrostomie¹².

Le plus souvent, cette manière d'alimenter l'enfant est temporaire. Pendant cette période, il faut continuer à offrir des repas pendant la journée, et laisser boire l'enfant dans la journée, l'alimentation par la sonde n'ayant lieu que la nuit. Ceci évite que l'enfant ne perde le réflexe de s'alimenter normalement.

Pourquoi donner de l'indométacine (Indocid[®]) ?

Ce médicament est un anti-inflammatoire¹³ très utilisé dans différentes maladies (rhumatismes, lumbago). Mais il a d'autres propriétés : l'indométacine diminue les pertes urinaires d'eau et d'électrolytes.

11 La sonde va dans l'estomac en passant par une narine. Les parents apprennent facilement à poser la sonde gastrique et à utiliser une pompe automatique (dite pompe de nutrition entérale à débit constant) qui permet l'écoulement régulier en goutte à goutte dans l'estomac de la préparation contenant des aliments sous forme liquide, de l'eau et des électrolytes. La sonde gastrique peut être laissée en place plusieurs mois sans être changée. Si elle sort, si l'enfant l'arrache, ou si elle est sale dans la narine, elle est simplement nettoyée à l'eau et remise en place.

12 Après une petite opération, un "bouton" est installé sur la paroi abdominale, permettant d'infuser directement les prescriptions dans l'estomac.

13 En raison de ses propriétés antinflammatoires, l'indométacine peut masquer la douleur chez l'enfant, pouvant éventuellement retarder le diagnostic d'une angine ou d'une otite, par exemple.

Ces propriétés sont utiles chez les enfants atteints de cystinose. Chez les enfants recevant de l'indométacine, le volume d'urine et donc de boissons diminue d'au moins 30 %, parfois de moitié ou plus. Ceci est associé dans la plupart des cas à une amélioration de l'appétit, à la régression des vomissements et très rapidement une amélioration de l'état général et de l'activité. Dans la plupart des cas, les apports par sonde gastrique ou par gastrostomie peuvent être supprimés, les vomissements disparaissent et les réveils pendant la nuit pour boire et uriner sont moins fréquents.

L'indométacine est donnée en deux prises, matin et soir, sous forme de gélules du commerce avalées telles quelles, ou sous forme de gélules fabriquées par le pharmacien à la dose prescrite par le médecin. Si l'enfant ne peut avaler les gélules, elles sont ouvertes et leur contenu est donné dans un peu de liquide. L'indométacine doit être prise au moment des repas (petit déjeuner et dîner) avec les aliments, ce qui diminue le risque de gastrite* et d'ulcère.

Le traitement par indométacine est maintenu plusieurs années. Il est arrêté lorsque les besoins d'électrolytes deviennent plus faibles, ce qui coïncide souvent avec l'installation d'une insuffisance rénale. L'âge de l'arrêt de l'indométacine est ainsi très variable d'un cas à l'autre.

Ce médicament peut provoquer un ulcère de l'estomac ou de l'intestin. Devant des douleurs abdominales, il peut parfois être difficile de savoir si elles sont dues à l'indométacine ou à la cystéamine.

Si les douleurs abdominales s'associent à la présence de sang dans des vomissements ou les selles, il faut d'urgence consulter en gastroentérologie afin de faire faire une fibroscopie*. Si celle-ci montre une gastrite ou un ulcère, un traitement anti-ulcéreux est prescrit. Il peut être nécessaire d'arrêter l'indométacine. Ce type d'accident est très rare chez l'enfant.

Comment prévenir et traiter le rachitisme ?

La perte de phosphore dans les urines entraîne un rachitisme. Celui-ci est rapidement guéri en donnant un supplément de phosphore et de vitamine D.

On utilise les dérivés actifs de la vitamine D appelés Un-Alfa® ou Rocaltrol®. Le Un-Alfa® existe soit en gouttes (à mettre directement sur la langue ou sur un morceau de pain ou de sucre, mais ni dans le biberon, ni dans un verre car le produit colle à la paroi), soit sous forme de capsules. Le Rocaltrol® existe sous forme de capsules. Le phosphore est donné sous

forme de gouttes (Phosphoneuros®) en 2 ou 3 prises par jour.

Une fois le rachitisme guéri, le supplément de phosphore peut souvent être arrêté, ce qui est une bonne chose car le phosphore a mauvais goût et peut entraîner nausées et vomissements.

Pourquoi faut-il donner de la carnitine ?

La carnitine est une substance qui permet aux graisses d'être utilisées dans les muscles pour y fournir de l'énergie. Chez les enfants atteints de cystinose, il y a une fuite de carnitine dans les urines et les taux sanguins sont donc bas.

On les normalise facilement en donnant un supplément par la bouche de carnitine sous forme d'une solution liquide (Lévocarnil®) qui n'a pas un goût désagréable. Le Lévocarnil®, est donné en 2 prises par jour, matin et soir.

Faut-il donner des médicaments pour faire baisser la protéinurie ?

On sait que certains médicaments comme les inhibiteurs* de l'enzyme de conversion, par exemple l'énalapril (Renitec®), utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, sont également prescrits dans certaines maladies rénales pour faire baisser la protéinurie d'origine glomérulaire.

Cet effet anti-protéinurie a été également constaté chez quelques patients atteints de cystinose, ayant une protéinurie glomérulaire et traités par ces médicaments. Mais il n'est pas démontré que ces traitements puissent retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Faut-il modifier le traitement en cas d'insuffisance rénale ?

Ce qu'il ne faut pas modifier

Le Cystagon® et le collyre à la cystéamine sont à poursuivre impérativement.

Ce qu'il faut modifier

Toutes les fuites urinaires diminuent progressivement au fur et à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave. Le néphrologue réajuste donc le traitement symptomatique en fonction des résultats des examens sanguins. Au stade d'insuffisance rénale avancée, les suppléments de sodium, potassium, bicarbonate, phosphore et carnitine sont arrêtés ou diminués.

Au stade de la dialyse et de la greffe, les médicaments à donner sont ceux nécessités par l'insuffisance rénale et la greffe.

L'hypertension artérielle est traitée par un médicament de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Lopril[®], Rénitec[®], etc.). Le médicament doit être arrêté avant une grossesse et remplacé temporairement par une autre classe de médicament antihypertenseur.

La supplémentation en hormones

Si les examens montrent que le fonctionnement de la glande thyroïde est insuffisant, on donne de la thyroxine en gouttes (L-thyroxine[®]) ou en comprimés (Levothyrox[®]) une fois par jour, à n'importe quelle heure.

Un traitement par testostérone (Androtardyl[®]) peut être nécessaire chez certains garçons de plus de 14 ans ayant un retard de puberté ou une insuffisance de fabrication de testostérone par les testicules.

Un traitement par insuline peut être nécessaire en cas de diabète. Ceci peut survenir en particulier pendant les premiers mois après la greffe.

Ces traitements hormonaux ne sont en fait que rarement nécessaires chez les enfants régulièrement traités par cystéamine.

Quels sont les accidents susceptibles de survenir ?

Une fois le traitement mis en route, la majorité des enfants est en bonne forme. Ils prennent l'habitude de boire abondamment et la plupart d'entre eux acceptent de prendre leurs médicaments répartis sur la journée en trois ou quatre prises.

Il faut savoir que les enfants atteints de cystinose se déshydratent plus vite que les autres s'ils ne peuvent pas boire suffisamment (prévoir des

suppléments d'eau lorsqu'il fait chaud ou si l'enfant voyage), s'ils vomissent, ou s'ils ont la diarrhée, ce qui peut arriver pour des infections virales banales (rhinopharyngite, otite, gastro-entérite). La sagesse est donc que l'enfant soit hospitalisé s'il ne boit pas, s'il vomit, s'il a une forte diarrhée. Ses apports d'eau et d'électrolytes lui seront donnés par voie intraveineuse le temps que les troubles digestifs régressent.

Comment organiser la vie de l'enfant ?

Comment le médecin assure-t-il la surveillance ?

Les hospitalisations ne sont nécessaires qu'en cas de déséquilibre (déshydratation, perturbation des examens sanguins).

La mise en route du traitement par indométacine est généralement faite à l'hôpital, et nécessite une hospitalisation de 4 ou 5 jours.

Ensuite, la surveillance est assurée en consultation, par un néphrologue pédiatre à l'hôpital ou partagée entre le néphrologue pédiatre à l'hôpital et le pédiatre en ville.

Les contrôles sanguins¹⁴ et urinaires sont faits à l'occasion des consultations. Lorsqu'un dosage de cystine est prévu, en plus des autres contrôles, on s'arrangera pour que le prélèvement sanguin ait lieu 6 heures après la prise de la cystéamine.

Dans les premiers mois suivant le diagnostic et la mise en route du traitement, les consultations à l'hôpital ont généralement lieu tous les mois ou tous les deux mois. Ensuite, elles peuvent être espacées à 2 ou 3 fois par an.

Et si l'enfant doit être opéré ?

En cas d'anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé sur les différents médicaments¹⁵ pris par l'enfant et ses besoins d'eau et d'électrolytes par le néphrologue pédiatre qui s'occupe de l'enfant.

14 Les prises de sang sont faites après application de pommade ou pose d'un patch Emla[®], une heure avant la prise de sang (qui sera alors indolore.)

15 Le traitement par l'indométacine doit être signalé, car il peut favoriser certains saignements.

Et les vaccinations ?

Toutes doivent être faites sans précautions particulières.

Comment s'organise la vie à la maison ?

Une fois le traitement mis en route, les enfants retrouvent une bonne forme générale et mènent une vie normale, mais ils ont la contrainte de prendre des médicaments plusieurs fois par jour. Il est nécessaire que les parents et les personnes qui s'occupent de l'enfant veillent à la prise régulière de tous les médicaments prescrits¹⁶.

L'énurésie nocturne (pipi au lit) peut durer un peu plus longtemps que normalement chez ces enfants. En réalité, la plupart d'entre eux sont réveillés la nuit par le besoin de boire et s'organisent pour uriner en même temps, si bien qu'ils sont souvent propres au même âge que les enfants bien portants.

L'enfant peut-il sortir du milieu familial ?

L'enfant peut être confié à une crèche ou à une nourrice à partir du moment où il est bien équilibré sous traitement.

La scolarisation en maternelle doit se faire à l'âge habituel (3 ans) parce qu'elle est indispensable à l'éveil et à l'acquisition de la vie sociale en dehors de la famille. Toutes les activités doivent être libres, en particulier les activités sportives chez les enfants plus grands. La seule précaution est que l'enfant puisse boire à sa soif.

Les voyages en classe verte ou en classe de neige sont tout à fait possibles. Il faut qu'un adulte veille à ce que les médicaments soient pris et qu'un compte rendu résumant les problèmes de l'enfant soit confié aux accompagnateurs au cas où un médecin ne connaissant pas l'enfant soit amené à s'occuper de lui.

16 L'utilisation d'un "semainier" vendu en pharmacie facilite la tâche ; les médicaments de la semaine, sauf les sirops et les gouttes, sont mis à l'avance dans les cases correspondant au matin, midi, après-midi et soir de chaque journée. La cystéamine étant en règle prise 4 fois par jour, on s'arrange bien sûr pour donner les autres médicaments en même temps.

Et les vacances ?

Elles doivent se passer sans angoisse, mais il faut prévoir la quantité de médicaments nécessaires et peut-être avoir les coordonnées du service de néphrologie pédiatrique compétent près du lieu de vacances.

Le traitement du retard de croissance

En plus du traitement symptomatique qui doit être optimum et précoce pour éviter la constitution d'un retard de croissance excessif, deux traitements améliorent la croissance : la cystéamine et l'hormone de croissance.

Le Cystagon®

Outre son effet protecteur sur la fonction rénale, le traitement par cystéamine permet une accélération de la vitesse de croissance et une amélioration de la taille.

La taille moyenne des enfants traités par la cystéamine est bien supérieure à celle des enfants non traités. Toutefois, même traités par la cystéamine, les enfants peuvent avoir une taille inférieure à la normale.

Le traitement par l'hormone de croissance

Le traitement par hormone de croissance biosynthétique¹⁷, fabriquée par génie* génétique est actuellement autorisé en France chez les enfants :

- 1 âgés de plus de 2 ans ;
- 1 ayant une insuffisance rénale chronique sévère ou en dialyse ;
- 1 ayant une taille en dessous de la limite inférieure de la normale ;
- 1 n'ayant pas débuté leur puberté ou étant au tout début de la puberté.

Mais quel que soit leur niveau de taille, et même si la fonction rénale est altérée, les enfants transplantés ne peuvent pas encore recevoir ce

¹⁷ Il existe plusieurs marques d'hormone de croissance : Genotonorm®, Norditropine simplexx®, Umatrope®, Saizen® ; leur efficacité est identique.

traitement.

Quel est l'effet sur la taille ?

L'hormone de croissance améliore la taille des enfants à court et à moyen terme. La taille peut revenir, sous l'effet du traitement, dans les limites de la normale. La durée du rattrapage de taille peut durer plusieurs années après le démarrage du traitement. Le traitement doit être maintenu jusqu'à la fin de la croissance ou jusqu'au moment de la transplantation rénale.

Sous traitement, le pic de croissance pubertaire des adolescents est amélioré.

Qui fait la demande du traitement ?

La demande¹⁸ est faite par un pédiatre hospitalier (néphrologue ou endocrinologue). Elle doit être renouvelée au moins une fois par an par ce même médecin. Entre temps, un autre médecin (généraliste, pédiatre de ville) peut renouveler l'ordonnance. En général, c'est le médecin qui a initié le traitement qui assure le suivi de l'enfant, en raison de 3 ou 4 consultations par an en moyenne.

En quoi consiste ce traitement ?

Le traitement consiste en une injection sous-cutanée (bras, cuisses, ventre, fesses) quotidienne (ou 6 jours sur 7)¹⁹.

Les doses doivent être adaptées au poids de l'enfant. Quel que soit l'âge, elles sont d'environ 1 unité internationale par kilogramme de poids par semaine. Les doses peuvent être légèrement plus élevées si la croissance

18 Le traitement est prescrit sur une ordonnance dite "ordonnance pour médicament d'exception", valable 6 mois à partir de la date de prescription. Avec cette ordonnance, la famille se procure l'hormone de croissance dans n'importe quelle pharmacie de quartier. Le pharmacien délivre le traitement pour une période de 1 mois. C'est un traitement cher, entièrement pris en charge après accord de la Sécurité Sociale.

19 Les injections sont réalisées par l'enfant ou par ses parents, le plus souvent à l'aide de stylos injecteurs, d'utilisation aisée ; les aiguilles sont courtes et fines (semblables à celles utilisées pour les injections d'insuline aux enfants diabétiques). Les infirmières du service d'hospitalisation apprennent aux parents et à l'enfant (s'il a l'âge) à faire les injections. La majorité des familles deviennent totalement autonomes. Quand la famille est en difficulté vis-à-vis du geste, une infirmière de ville peut venir les aider à la maison. Souvent les enfants n'aiment pas varier les points d'injection ; ce n'est pas bien grave, mais il faut tout de même que les injections ne soient pas faites au même endroit.

n'est pas satisfaisante.

Ce traitement est-il bien toléré ?

Il ne donne pas d'effets secondaires.

Quand doit-il être arrêté ?

Le traitement est arrêté si l'enfant bénéficie d'une transplantation rénale ou si l'enfant arrive à la fin de sa croissance en taille.

La prévention et le traitement de l'atteinte oculaire

Comment prévenir et traiter l'accumulation de cristaux dans la cornée ?

Ni le traitement par la cystéamine, ni la transplantation rénale n'ont d'effet sur les dépôts cornéens qui évoluent pour leur propre compte.

L'accumulation de cristaux dans la cornée est prévenue et traitée par le collyre²⁰ à la cystéamine qui doit être utilisé le plus tôt et le plus régulièrement possible.

Plus le collyre est administré fréquemment, plus son efficacité est grande. La répétition régulière des instillations dans la journée est un point clé de son efficacité. Il est souhaitable que les gouttes soient mises dans la journée si l'enfant est à la crèche ou à l'école.

En pratique, il faut faire au moins 5 ou 6 instillations par jour dans les 2 yeux.

Des instillations régulières et très fréquentes du collyre à la cystéamine (10

²⁰ Le collyre à la cystéamine est une préparation hospitalière fabriquée par l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS). Le collyre n'étant pas en stock d'avance dans tous les hôpitaux, il est préférable de ne pas attendre le dernier flacon pour aller chercher le traitement à la pharmacie de l'hôpital. Il faut prévoir la quantité de flacons à prendre pendant les vacances. Le pharmacien hospitalier habituel peut trouver une solution pour que le traitement soit fourni sans interruption, même si le patient part plus d'un mois. Après reconstitution, c'est-à-dire après avoir mis le solvant (chlorure de sodium) dans le flacon contenant la poudre (chlorhydrate de cystéamine), le volume est de 5 millilitres, soit l'équivalent de 130 gouttes environ. Il est possible d'obtenir en une fois le nombre de flacons nécessaires pour un mois de traitement. Pour traiter les 2 yeux pendant 1 mois, 4 flacons sont nécessaires. Comme pour la plupart des collyres, il faut jeter le flacon 7 jours après l'ouverture. Les flacons, entamés ou non entamés, doivent être gardés au réfrigérateur (ou dans une boîte isotherme) à une température comprise entre + 2°C et +8°C.

à 12 fois par jour) permettent de dissoudre les cristaux déjà formés.

Qui fait la demande de collyre ?

L'ordonnance doit être établie par un médecin hospitalier. Il est admis qu'un renouvellement puisse être établi par un médecin libéral dans la mesure où le patient a toujours en sa possession la première ordonnance rédigée par le médecin hospitalier. L'ordonnance peut être établie pour une durée maximale de 6 mois.

Le collyre est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.

Comment traiter la photophobie ?

Lorsqu'il y a beaucoup de lumière ou de réverbération, la photophobie est améliorée par le port de lunettes²¹ teintées. Les verres doivent être suffisamment sombres et larges, avec éventuellement une protection sur le côté pour protéger efficacement.

Comment traiter les douleurs oculaires ?

L'utilisation de cicatrisants cornéens améliore le confort.

Le nombre d'instillations de collyre ou d'applications de la pommade n'est pas limité; il faut obtenir un soulagement suffisant.

La greffe de cornée

Lorsque l'infiltration de la cornée par les cristaux est importante, avec un retentissement sévère sur la vision, il est possible de réaliser une greffe de cornée. La récupération fonctionnelle (qualité de la vision) est souvent très bonne avec disparition des douleurs.

Etant donnée l'efficacité prouvée du collyre à la cystéamine lorsqu'il est administré régulièrement, la greffe de cornée est d'indication exceptionnelle.

Peut-on prévenir l'altération de la rétine ?

Les complications rétinienne semblent être prévenues par la prise précoce

²¹ Les lunettes pour enfants et adolescents sont fabriquées en verres organiques pour éviter le danger de bris. Les verres teintés pour photophobie peuvent être pris en charge. Attention, la prise en charge des lunettes (et en particulier celle des montures) varie avec l'âge : sans limitation

et régulière de Cystagon®

Comment s'effectue la surveillance oculaire ?

En l'absence de complications, un contrôle ophtalmologique une fois par an est suffisant.

Il peut arriver qu'une anesthésie générale soit nécessaire en raison de l'importante photophobie. Certains centres pratiquent les examens en ambulatoire (sans hospitalisation).

Peut-il être urgent de consulter un ophtalmologiste ?

Les signes qui doivent inciter à consulter rapidement sont :

- 1 l'apparition de douleurs vives (ulcération cornéenne), ou de rougeur oculaire ;
- 1 la diminution rapide de la vision.

L'enfant peut-il pratiquer les sports ?

Il n'y a pas de contre-indications particulières liées à l'état ophtalmologique pour la natation (sauf pendant la période transitoire après greffe de cornée).

Les lunettes de piscine offrent une bonne protection.

Les activités de plein air peuvent nécessiter le port de lunettes teintées.

La baisse d'acuité visuelle peut gêner les sports nécessitant de la précision.

Que faire en cas de difficultés scolaires ?

Ces enfants, dont l'intelligence est normale, peuvent avoir des difficultés dès le début de la scolarité, pouvant aboutir à l'échec et la perte de confiance. Elles peuvent être dues à des difficultés d'orientation dans le temps et l'espace qui gênent l'apprentissage scolaire.

Ces problèmes doivent être pris en compte par des bilans psychomoteurs réguliers. Une prise en charge adaptée leur permet de maîtriser les difficultés et d'avoir une scolarité normale.

Les complications oculaires peuvent aussi gêner la scolarité.

Il est toujours souhaitable d'organiser un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) qui permet le lien entre le médecin spécialiste, le médecin scolaire, les enseignants et la famille (Annexe A).

Si nécessaire, il peut être utile de solliciter un projet personnalisé de

scolarisation (Annexe A).

Le but est d'aider au mieux l'enfant, et de lui offrir toutes ces chances pour son avenir d'adulte.

Faut-il un soutien psychologique ?

Il est normal que les enfants aient parfois du mal à accepter leur maladie et toutes les contraintes qu'elle impose. Il ne faut pas hésiter à faire appel à un psychiatre ou à un psychologue, qui aideront l'enfant à exprimer ses difficultés et à y faire face.

Comment aider les parents ?

Les parents, brutalement touchés au moment de l'annonce, vont devoir organiser leur vie pour faire face aux contraintes imposées par la maladie. Au long cours, ils devront disposer de ressources psychologiques suffisantes et stables pour maintenir un équilibre de vie personnel et familial. Conserver un noyau familial, continuer à avoir des relations avec les amis, rencontrer d'autres familles vivant des situations similaires, savoir qu'ils ne sont pas seuls, peuvent aider à mieux vivre les moments difficiles.

Mais les différents événements médicaux qu'ils peuvent émailler la vie de leur enfant, l'angoisse du futur, peuvent entraîner d'intenses perturbations physiques et émotionnelles se manifestant par une dépression ou une anxiété chronique. Dans ces circonstances, un soutien psychologique

LA TRANSPLANTATION ET LA DIALYSE

adapté peut être nécessaire.

Lorsque l'insuffisance rénale s'installe chez un patient atteint de cystinose, le passage à l'insuffisance rénale terminale peut être rapide (6 mois à 2 ans). L'évolution paraît plus lente (2 à 3 ans, ou plus) chez un patient traité par le Cystagon®.

Pour ces raisons, la transplantation est proposée précocement, dès le stade d'insuffisance rénale. Deux possibilités (Annexe B) sont discutées avec la famille, et avec le patient lui-même lorsqu'il est en âge de comprendre :

- 1 la transplantation de rein de donneur décédé (donneur en état de mort encéphalique). Si le patient a moins de 16 ans, la répartition prioritaire des greffons en France permettra la réalisation rapide de la transplantation.
- 1 la transplantation de rein de donneur vivant ou transplantation familiale. Il faut que l'état de santé de la personne qui souhaite donner son rein le permette et il est souhaitable qu'elle accepte de se soumettre ensuite à un suivi clinique et biologique rigoureux. L'indication de la transplantation ne peut être donnée qu'après une étude approfondie réunissant néphrologues et généticiens.

Lorsque le degré d'insuffisance rénale atteint un certain niveau, la dialyse devient nécessaire en attente de la transplantation rénale.

Les néphrologues et leurs équipes donnent toutes les informations nécessaires pour aider les familles et les patients à prendre les décisions qui leur paraissent les mieux adaptées.

Transplantation (ou greffe) rénale

La transplantation représente actuellement le seul traitement valable de l'insuffisance rénale terminale de l'enfant. Elle a permis une amélioration considérable de la qualité de vie des patients.

Quelles sont les conditions de la transplantation ?

Les modalités de l'un ou l'autre des deux types de transplantation diffèrent, mais quel que soit le rein transplanté (donneur décédé, donneur vivant), il faut que :

- 1 le donneur et le receveur aient des groupes sanguins (ABO) compatibles ;
- 1 le receveur n'ait pas développé d'anticorps* contre le rein qui va lui

être transplanté.

Quelle est l'évolution après transplantation ?

L'atteinte tubulaire ne récidive pas sur le greffon. Mais la cystine continue à se déposer sur les autres organes, d'où la nécessité de continuer la prise régulière de Cystagon®.

Le fonctionnement des greffons est similaire, sinon meilleur, à celui des enfants transplantés pour une autre maladie rénale, avec une survie des greffons de l'ordre de 90% un an après la greffe et de 60% après 10 ans.

Le bon fonctionnement du rein transplanté nécessite la prise scrupuleuse, parfaitement régulière, d'un traitement immunosuppresseur qui a pour but de prévenir le rejet* à la phase initiale de la transplantation et de maintenir le greffon en bon état de fonctionnement. Ce traitement d'entretien ne doit jamais être interrompu tant que le greffon fonctionne.

L'efficacité de ce traitement ainsi que le fonctionnement du rein doivent être surveillés très régulièrement.

Faut-il poursuivre la prise de cystéamine et l'instillation de collyre ?

Oui, même si le rein transplanté fonctionne bien.

Laisse-t-on en place les reins ?

S'il existe une hypertension artérielle sévère et mal contrôlée au stade d'insuffisance rénale, on peut ôter le rein gauche avant la greffe, pendant la période de dialyse, puis le rein droit le jour de la greffe. Ceci peut être réalisé par coelioscopie* ou par chirurgie classique.

Dialyse

Quel type de dialyse choisir ?

En fonction de l'état clinique du patient, le médecin décide avec la famille et le patient de la méthode de dialyse, hémodialyse* ou dialyse péritonéale*, et de la structure (en centre ou dans une unité d'autodialyse,

parfois à domicile).

Faut-il poursuivre le Cystagon® et le collyre ?

Oui.

Quels sont les autres traitements ?

Ce sont des traitements communs à tous les patients dialysés, quelle que soit la maladie initiale.

La diététique est parfois contraignante, mais doit être soigneusement suivie. Les boissons sont limitées, fonction de la diurèse* résiduelle.

La fragilisation du squelette ("ostéodystrophie rénale") peut être efficacement prévenue par un traitement associant du calcium et de la vitamine D. Le contrôle du potassium est parfois insuffisant par la seule diététique et il faut alors avoir recours à une "résine" (Kayexalate®, ou Calcium Sorbisterit®).

Il est généralement nécessaire de corriger l'anémie par l'érythropoïétine biosynthétique et une supplémentation en fer.

L'hypertension artérielle, qui peut apparaître au stade de la dialyse, est traitée par des médicaments anti-hypertenseurs. Elle peut nécessiter une

LES FORMES TARDIVES

néphrectomie.

A côté de la cystinose infantile, il existe des formes tardives. Elles sont rares, représentant environ 5% des cas de cystinose.

En raison du petit nombre de patients, la description clinique est encore incomplète, le diagnostic difficile, parfois retardé, la prise en charge et la conduite thérapeutique encore hésitantes. L'âge de début de l'atteinte oculaire, l'âge de début de l'atteinte rénale et son évolution varient entre patients et même entre frères et sœurs d'une même famille.

Les circonstances de découverte

Elles sont variables. La maladie peut être découverte devant des signes oculaires, des anomalies urinaires détectées par un examen d'urines ou lors d'une enquête familiale.

La maladie est découverte plus tardivement que la forme infantile, mais à un âge variable : dans l'enfance (d'où le nom de forme juvénile), à l'adolescence ou même à l'âge adulte, jusqu'à 50 ans (d'où le nom de forme adulte).

L'atteinte oculaire

Elle est constante.

Gêne oculaire et photophobie, provoquées par la présence de cristaux de cystine dans la cornée, sont souvent révélateurs. L'examen ophtalmologique, mettant en évidence ces cristaux, fait porter le diagnostic de cystinose. Le diagnostic peut cependant être retardé de quelques années si l'examen de la cornée n'est pas pratiqué. La découverte de ces cristaux de cystine doit faire rechercher une atteinte rénale.

Cependant certains patients, même à l'âge adulte, n'ont aucune gêne oculaire. C'est alors l'examen systématique de la cornée qui peut révéler les cristaux de cystine chez un patient ayant une atteinte rénale apparemment isolée ou chez une personne appartenant à une famille connue.

L'atteinte rénale

Elle peut être absente, les patients ayant alors une forme oculaire isolée. Cependant l'atteinte rénale, pouvant survenir tardivement, doit être

recherchée régulièrement chez tout patient ayant une atteinte oculaire.

Les caractéristiques de la maladie rénale sont variables :

- 1 Certains patients présentent une tubulopathie (ou syndrome de Fanconi), moins complète et moins sévère que dans la forme infantile. Les perturbations isolées, urinaires et sanguines, n'ont généralement pas de retentissement clinique. Certains présentent un retard de croissance.
- 1 D'autres patients ne présentent qu'une protéinurie, parfois d'origine glomérulaire.

Quelles que soient les caractéristiques de l'atteinte rénale, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale qui peut survenir à tout âge, parfois très tardivement.

L'insuffisance rénale peut rester modérée ou peut conduire à l'insuffisance rénale terminale. L'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale varie, parfois dans l'adolescence, plus souvent chez le jeune adulte, parfois plus

Variabilité de l'atteinte rénale dans une famille

L'évolution de l'atteinte rénale est très variable, y compris dans une même famille où certaines personnes sont en insuffisance rénale terminale dans la deuxième décennie alors que d'autres n'ont pas d'atteinte rénale.

tardivement.

Une biopsie rénale est parfois réalisée et peut permettre le diagnostic. Elle montre les anomalies typiques des tubes et des lésions touchant les glomérules (responsables elles d'une protéinurie glomérulaire). Dans deux tiers des cas, elle peut, si des techniques spéciales sont utilisées, mettre en évidence les cristaux de cystine.

L'atteinte des autres organes

Les patients ne présentent le plus souvent aucun symptôme évoquant des atteintes autres que rénale et oculaire. Mais la recherche de complications (hypothyroïdie, diabète) comme dans la forme infantile, doit être régulière.

Le diagnostic biochimique

Le dosage de la cystine intraleucocytaire montre des taux élevés, mais habituellement moins élevés que dans la forme infantile.

L'enquête familiale

Elle est très importante. Elle permet de dépister des membres de la famille qui ne présentent que peu de symptômes, et de les prendre en charge.

Le traitement

Le traitement spécifique repose, comme dans la forme infantile, sur la cystéamine :

- 1 collyre, administré régulièrement dans la journée pour lutter contre l'infiltration de la cornée par les cristaux de cystine,
- 1 gélules de Cystagon®, surtout s'il existe une atteinte rénale. Mais il n'y a aucune donnée actuelle sur son efficacité à retarder l'insuffisance rénale. Le traitement doit être arrêté pendant la grossesse et l'allaitement.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être utilisés (comme dans les autres maladies rénales) pour diminuer la protéinurie. Ils doivent être arrêtés avant une grossesse et remplacés par une autre classe de médicaments hypertenseurs.

La dialyse et la transplantation ne posent pas de problèmes particuliers.

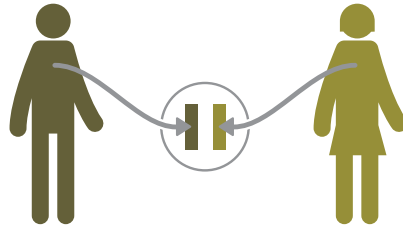
LA GENETIQUE

Quelques éléments de génétique

La première cellule de l'embryon contient toutes les informations génétiques qui permettront de fabriquer les éléments dont chaque cellule de l'organisme a besoin tout au long de la vie. Dans chaque cellule, le matériel qui contient ces informations se présente sous forme de filaments, ou chromosomes, que l'on peut observer au microscope.

Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Dans la cellule, le matériel génétique se présente sous forme de filaments, ou chromosomes, que l'on peut observer au microscope. Les cellules d'un organisme humain contiennent dans leur noyau 46 chromosomes répartis en 23 paires. Chaque paire est formée d'une copie du chromosome hérité du père et d'une copie du chromosome hérité de la mère.



Il y a 22 paires de chromosomes, identiques dans les deux sexes et appelés autosomes ; ils sont numérotés de 1 à 22.

La 23^{ème} paire est formée par deux chromosomes dits "sexuels". Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et sont différents chez la femme et chez l'homme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un d'eux provenant de la mère et l'autre du père. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y provenant du père.

Seuls les noyaux des cellules sexuelles reproductrices (ovule, spermatozoïde) possèdent un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes et contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde, contient le matériel génétique des

deux parents. Cette première cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain.

Constitution d'un chromosome

Chaque chromosome est fait d'une molécule d'acide désoxyribonucléique, ou ADN*, constituée par une succession d'éléments chimiques (phosphates et sucres) sur laquelle sont branchés des éléments azotés appelés bases* qui se succèdent dans un ordre précis. La séquence de ces bases contient l'information génétique.

Cette molécule d'ADN peut être vue comme étant constituée par une succession de gènes, porteurs de l'information génétique, séparés par des segments dont on connaît encore mal la fonction.

Qu'est-ce qu'un gène ?

C'est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. On estime qu'il y a chez l'homme 30.000 gènes différents.

Chaque gène est porteur d'informations, c'est-à-dire d'instructions lui permettant de diriger la fabrication de une ou plusieurs protéine(s). A chaque fois qu'une cellule se divise, l'information nécessaire à la formation de protéine(s) est reproduite intégralement : chacune des deux cellules contient l'information qui était dans la cellule de départ.

Qu'est-ce qu'une protéine ?

Les protéines peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner l'organisme. Chaque protéine est fabriquée à un moment précis de l'évolution d'individu, en quantité déterminée, et chacune assure une fonction précise dans une cellule ou dans l'organisme. En outre, les différentes protéines réagissent les unes avec les autres et ces interactions évoluent au cours de la vie.

Chaque protéine est composée par un assemblage d'acides aminés qui se succèdent en ordre précis afin que la protéine assure sa fonction normale dans l'organisme.

Le passage du gène à la protéine se déroule en plusieurs étapes complexes. Il dépend d'une correspondance entre les bases et les acides aminés : c'est la succession normale de groupes de trois bases sur le gène qui détermine la succession normale des acides aminés de la protéine, et par conséquent assure le bon fonctionnement de cette protéine.

Qu'est-ce qu'une mutation ?

C'est une modification accidentelle de l'ADN contenu dans les cellules sexuelles ou les autres cellules de l'organisme. Lorsqu'une mutation touche l'ADN d'une cellule sexuelle, elle est transmissible selon les lois de l'hérédité.

Les mutations délétères

Selon les caractéristiques de la mutation et sa place dans le gène, l'information donnée par ce gène peut être altérée, ce qui peut entraîner :

- 1 l'absence de la protéine normalement codée par le gène ;
- 1 la fabrication d'une protéine défectueuse, qui fonctionne mal.

De telles phénomènes provoquent une perturbation majeure au niveau d'une voie biologique, responsable de la survenue de telle ou telle maladie héréditaire.

Comment se transmet la cystinose ?

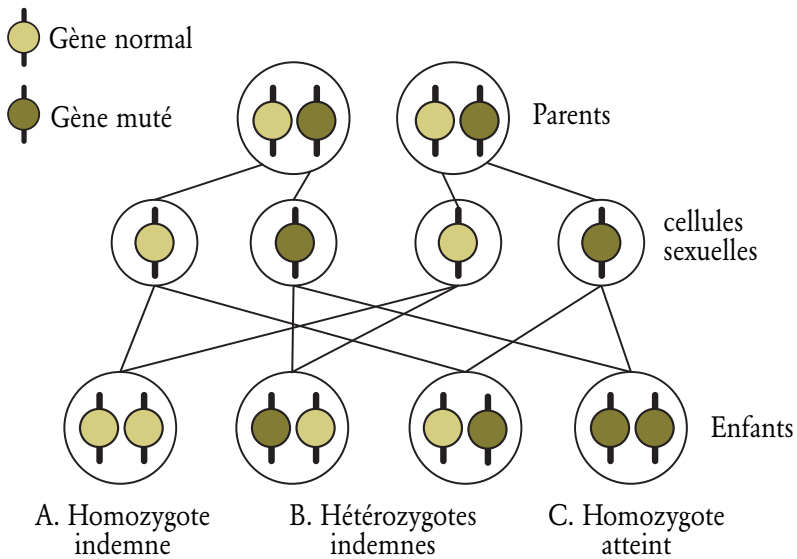
Dès les années 30, l'étude des familles d'enfants atteints de cystinose permettait de suggérer que la transmission de la maladie était autosomique récessive, ce qui a été confirmé en 1967.

Une maladie à transmission autosomique touche également les garçons et les filles (contrairement aux maladies liées au sexe qui ne touchent en pratique que les garçons). Le gène responsable d'une maladie autosomique est situé sur l'un des autosomes, les chromosomes 1 à 22 (alors que le gène d'une maladie liée au sexe est porté par le chromosome X).

Les maladies récessives se manifestent chez les sujets ayant reçu, du fait du hasard, en même temps de leur père et de leur mère le gène muté. Le sujet atteint est porteur du gène muté en deux exemplaires : il est dit homozygote. Chacun des parents n'en est porteur qu'à un seul exemplaire : ils sont dits hétérozygotes.

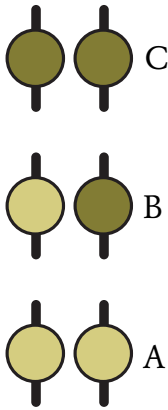
Il a été montré que nous sommes tous porteurs d'une dizaine de mutations silencieuses présentes sur un seul des deux chromosomes d'une même paire. Mais si par hasard l'une de ces mutations est présente sur les deux chromosomes d'une même paire, elle est responsable d'une maladie récessive.

Un exemple d'arbre généalogique



Voici l'union de 2 parents qui ne sont pas malades, mais porteurs d'un exemplaire du gène muté.

A chaque grossesse, le couple a une probabilité de 1 fois sur 4 d'avoir un enfant atteint, garçon ou fille et une probabilité de 3 fois sur 4 d'avoir un enfant indemne.



La maladie apparaît chez l'enfant homozygote (C) qui, quel que soit son sexe, a reçu la mutation de son père et de sa mère.

Les frères et sœurs non malades de cet enfant atteint peuvent être porteurs ou non du gène muté.

Deux enfants (B) sont hétérozygotes. Ils ne sont pas malades, mais comme leurs parents, leur taux de cystine est un peu plus élevé que le taux normal (page 19).

Ces sujets hétérozygotes auront des enfants indemnes, sauf si leur conjoint est, par hasard ou en raison d'un lien de parenté, également hétérozygote.

L'enfant (A), ayant 2 gènes normaux, est indemne; son taux de cystine est normal et il ne transmettra pas la maladie.

Le gène, ses mutations et la protéine

Un peu d'histoire.

Un groupe d'étude, le "Cystinosis Collaborative Research Group", composé de chercheurs américains et anglais, montrait en 1995 que le gène était localisé sur le chromosome 17. L'équipe de l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris confirmait cette localisation.

En 1998, les chercheurs français, travaillant avec l'équipe anglaise qui avait localisé le gène, identifiaient* le gène (appelé *CTNS*) et montraient que ce gène dirigeait la fabrication d'une nouvelle protéine qu'ils nommaient cystinosine.

Depuis, plusieurs équipes de génétique ont étudié les mutations.

Les mutations du gène CTNS

CTNS est un gène «relativement» facile à étudier. Un laboratoire de génétique expérimenté peut détecter les mutations par des techniques classiques chez plus de 95 % des patients.

Si plusieurs personnes sont atteintes dans une famille, ces personnes ont la même mutation.

Des mutations du gène *CTNS* ont été détectées chez des patients quelle que soit la forme de cystinose.

Chez 75% des enfants atteints d'une forme infantile et d'origine européenne, c'est la même grande délétion (une mutation «sévère» provoquant l'absence complète de cystosine) du gène *CTNS* qui est mise en évidence. Cette délétion est présente, soit sur les deux chromosomes de la paire 17 (la délétion est homozygote), soit seulement sur l'un des deux chromosomes (la délétion est hétérozygote), d'autres types de mutations pouvant se rencontrer sur l'autre chromosome.

Cette délétion, qui concerne presque tout le gène et une grande région en amont du gène, est identique chez tous les patients. Elle provient d'une délétion «ancestrale» survenue, semble-t-il au cours du premier millénaire chez un individu du Nord de l'Europe.

Chez les autres enfants atteints (25% des enfants d'origine européenne et les enfants d'autres origines), d'autres types de mutations «sévères» situés sur l'ensemble du gène sont découverts.

Dans les formes tardives, les mutations du gène *CTNS* ne sont actuellement retrouvées que chez environ 70% des patients. Il peut s'agir d'une mutation «sévère» (comme dans la forme infantile) sur l'un des chromosomes 17 et d'une mutation dite «bénigne» (entraînant la formation d'une cystinosine qui fonctionne mal) sur l'autre chromosome ou de deux mutations «bénignes» sur l'un et l'autre des chromosomes 17.

La protéine : la cystinosine

En accord avec ce qui était attendu, l'équipe française a montré qu'il s'agissait bien d'une protéine de la paroi du lysosome, capable de transporter la cystine.

Il reste à comprendre comment cette protéine intervient dans le transport de la cystine à travers la paroi du lysosome et quelles sont les molécules qui s'associent à la cystinosine.

Le diagnostic génétique

En pratique ?

Dans un premier temps, les généticiens recherchent la grande délétion sur les deux chromosomes 17 du sujet atteint. C'est relativement facile, par un test simple (PCR*). Le résultat peut être obtenu en une semaine.

Mais si la délétion n'est présente que sur l'un des deux chromosomes, ou s'il n'y a pas de délétion, il faut rechercher les autres types de mutations sur l'ensemble du gène. Cette recherche, s'appuyant sur différentes techniques, est plus longue et peut durer plusieurs semaines.

Dans quelles circonstances le diagnostic génétique est-il demandé ?

En fait, il n'est pas indispensable de rechercher des mutations du gène *CTNS* chez un enfant atteint puisque le dosage biochimique de la cystine intracellulaire permet le diagnostic.

Le diagnostic génétique prend tout son intérêt chez les patients ayant une forme atypique, peu sévère par exemple, ou si le test biochimique est d'interprétation difficile.

Enfin, le diagnostic génétique prénatal repose sur la connaissance des mutations du gène *CTNS* dans la famille.

CONSEIL GENETIQUE
DIAGNOSTICS PRENATAL
ET PREIMPLANTATOIRE

La consultation de conseil génétique

Cette consultation a pour but d'aider les patients, les parents d'un sujet atteint, un couple, les apparentés dans une famille touchée par une affection génétique, en leur communiquant les informations concernant :

- 1 la nature et la cause de la maladie, et son mode de transmission ;
- 1 le risque de la transmettre ;
- 1 le risque pour une personne de développer la maladie lorsque cette maladie est connue dans la famille ;
- 1 les possibilités de dépistage pour un individu à risque ;
- 1 la fiabilité et les limites des tests génétiques ;
- 1 les moyens de prévention, de prise en charge ;
- 1 les moyens de diagnostic prénatal.

Que faut-il faire avant de débiter une grossesse ?

Le couple doit avoir une consultation (Annexe C) de conseil génétique (si possible avant la conception). Le généticien leur apporte les éléments permettant de bien comprendre la situation afin qu'ils puissent prendre les décisions qui leur conviennent le mieux. Lors de cette consultation, le couple est informé sur les moyens disponibles de diagnostic, du risque pour le fœtus, de la fiabilité de la méthode de diagnostic, et de la nécessité de reprendre contact avec le généticien et l'obstétricien dès le début de la grossesse.

Il est important d'avoir caractérisé la mutation du gène *CTNS* chez le premier enfant atteint.

Le diagnostic prénatal

Dans une maladie aussi sévère que la cystinose, des parents ayant eu un premier enfant atteint peuvent être désireux, au cours de la grossesse suivante, de demander un diagnostic prénatal. Il permet de prédire si l'enfant attendu est indemne ou s'il est atteint de la maladie recherchée et peut conduire à interrompre la grossesse si le fœtus est reconnu atteint.

Quelles cellules faut-il prélever ?

Le diagnostic prénatal nécessite un prélèvement de villosités chorales (un fragment du futur placenta). Ce prélèvement est effectué vers la 11-12^{ème} semaine d'aménorrhée*.

Si, exceptionnellement, le prélèvement de villosités chorales n'a pas eu lieu ou s'il est impossible à réaliser, le prélèvement de liquide amniotique (ou amniocentèse) permet d'étudier les cellules fœtales. L'amniocentèse s'effectue entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée de grossesse et, par conséquent, l'interruption éventuelle de grossesse ne pourra être que plus tardive et plus traumatisante.

Comment faire le diagnostic ?

Deux variétés de méthodes (génétique, biochimique) sont possibles. Le choix de la stratégie dépend de la connaissance de la mutation dans la famille.

Si la mutation du premier enfant atteint est connue, le généticien la recherche directement dans l'ADN des cellules prélevées. La réponse est donnée en quelques jours, ce qui permet, au cas où le fœtus serait atteint, une interruption de grossesse précoce.

Si la mutation n'est pas connue, on peut réaliser un test biochimique permettant de mesurer la cystine dans les cellules prélevées. Différentes techniques ont été développées, permettant un diagnostic rapide.

Le diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire consiste à rechercher précocement l'anomalie génétique sur des embryons obtenus par fécondation* in vitro. Les embryons non porteurs de l'anomalie sont transférés dans l'utérus. Il permet d'éviter d'avoir recours au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse.

C'est une démarche complexe et difficile à réaliser, fortement médicalisée, très lourde et contraignante pour la mère et qui demande patience, constance et motivation. Sa pratique en France est très encadrée par la loi. Seuls quelques centres de génétique sont habilités. Il ne peut être proposé que dans certaines conditions particulières.

LA RECHERCHE

Des progrès ont été pu être réalisés ces dernières années grâce aux nombreuses équipes de cliniciens, biochimistes, généticiens (France, Angleterre, Pays-Bas, Espagne, Italie, Canada, Etats-Unis) et à l'aide apportée par les Associations de patients.

Les recherches actuelles portent principalement sur les anomalies intracellulaires dues à l'accumulation de cystine et sur les perspectives thérapeutiques, en particulier trouver et tester des formes plus efficaces et mieux tolérées de cystéamine et améliorer le collyre à la cystéamine.

Où en sommes-nous en 2007 ?

Les nombreuses études cliniques, génétiques, physiopathologiques, menées chez des patients ou dans des modèles animaux, ont permis d'avancer dans la compréhension de la maladie. Certains travaux, dont les conclusions sont déjà intégrées dans les conduites de surveillance et de traitement, ont permis de :

1. Différencier dans les manifestations gastro-intestinales présentées par certains patients celles qui reviennent à la maladie elle-même de celles qui sont provoquées par le traitement. Il a été clairement démontré que, lorsque ces troubles gastro-intestinaux sont provoqués par le Cystagon[®], on observe une augmentation de l'acidité dans l'estomac qui peut par conséquent être traitée avec succès par des médicaments réduisant l'acidité gastrique.
2. Comprendre dans quelle partie du tube digestif (intestin grêle ou colon ?) est absorbée la cystéamine. Il a été clairement démontré que l'absorption de la cystéamine est plus rapide dans l'intestin grêle que dans le colon, et que l'absorption dans l'intestin grêle entraîne une baisse plus importante et plus prolongée de la cystine dans les leucocytes. Ces constatations essentielles sont la base des recherches thérapeutiques actuelles.
3. Analyser les raisons des éventuelles difficultés scolaires, en particulier les difficultés d'apprentissage de la lecture, de l'arithmétique ou les défauts d'attention chez ces enfants dont l'intelligence est normale.

4. Décrire les formes tardives de cystinose.
5. Identifier les mutations du gène *CTNS* responsables des formes avec atteinte rénale qu'elles soient infantiles ou tardives, et des formes oculaires et comparer leurs effets afin de tenter de démêler les mécanismes cellulaires de la cystinose.
7. Améliorer la qualité des mesures de la cystine intraleucocytaire, essentielle pour le diagnostic et pour la surveillance du traitement.
8. Mettre au point des mesures fiables de la cystine dans les cellules choriales permettant d'obtenir un diagnostic prénatal rapide.

Ce qu'il reste à comprendre

On sait que la cystinose survient quand la cystinosine (qui est présente dans la membrane du lysosome et qui permet la sortie de la cystine) est modifiée. Il reste à comprendre les éléments nécessaires pour permettre à la cystinosine de se retrouver dans la membrane du lysosome, quelles sont les molécules qui lui sont associées et qui permettent des échanges intercellulaires, quel est le rôle de la cystinosine dans les mélanosomes*.

La façon dont l'accumulation de cystine dans les lysosomes conduit aux lésions et au dysfonctionnement des cellules tubulaires (défaut de réabsorption de l'eau et des électrolytes au niveau des tubes rénaux ; résistance de la tubulopathie au traitement par la cystéamine), est encore inconnue. Plusieurs types d'études ont été menées :

1. Sur des cellules prélevées chez des patients atteints de cystinose (leucocytes, fibroblastes*, cellules du tube contourné proximal recueillies dans l'urine).
2. Dans des modèles animaux de cystinose comme les souris génétiquement modifiées. Si dans un modèle, les souris présentaient une accumulation de cystine, des anomalies oculaires, musculaires, mais pas de tubulopathie, ni d'insuffisance rénale, l'obtention récente de souris ayant une tubulopathie ouvre de nouvelles voies de recherche.

Ces différentes études permettent de pister plusieurs anomalies qui se produisent à l'intérieur de la cellule, et qui concernent par exemple l'apoptose*, la fonction des mitochondries*, et le stress* oxydatif.

Les perspectives thérapeutiques

Amélioration du traitement par la cystéamine

1. Le traitement par le Cystagon® n'est pas facile. La mauvaise observance est due aux prises nécessaires toutes les 6 heures, même la nuit, au goût et à l'odeur désagréables, et aux troubles digestifs.

Les recherches actuelles ont pour but d'obtenir une présentation :

- 1 à libération prolongée afin de pouvoir réduire le nombre de prises ;
- 1 résistant au milieu acide de l'estomac, résistant aux enzymes fabriqués par le foie, passant la barrière de l'intestin ;
- 1 masquant l'odeur ou la saveur désagréables, responsables d'une mauvaise haleine ;
- 1 n'entraînant pas de douleurs abdominales.

Deux stratégies peuvent être développées : la microencapsulation* et les prodrogues*. D'après les études montrant la meilleure absorption dans l'intestin grêle, il faut développer une molécule qui puisse traverser l'estomac et atteindre l'intestin grêle où elle serait active.

Mais avant tout essai clinique, toute nouvelle présentation devra être testée afin de démontrer son absence de toxicité dans les cultures cellulaires, sa capacité à réduire les taux de cystine dans des lignées de cellules cystinotiques, son absence de toxicité et son efficacité chez l'animal. Des essais cliniques seront ensuite conduits afin de vérifier la tolérance, l'efficacité et définir l'équivalence entre une à deux prises par jour de la forme à libération prolongée et les quatre prises du Cystagon®.

2. Le traitement de l'atteinte oculaire n'est pas facile, puisque le collyre devrait être mis dans les yeux près de 6 fois par jour. De plus, le flacon doit être conservé au froid.

Les recherches actuelles ont pour but d'obtenir une présentation

- 1 à plus forte concentration en cystéamine ce qui permettrait de réduire le nombre d'instillations ;
- 1 dont l'activité persiste à température normale.

La thérapie génique est-elle envisagée ?

Les difficultés à résoudre sont considérables :

- 1 comment faire parvenir le gène normal dans les cellules ?
- 1 comment faire parvenir le gène dans les cellules sans danger pour l'organisme et lui faire exprimer le gène de façon suffisante et prolongée?

Le fait que la cystinosine soit une protéine de la membrane du lysosome et le fait qu'elle soit exprimée dans toutes les cellules de l'organisme rendent très difficile la thérapie génique.

La thérapie par les cellules souches est-elle envisageable ?*

Les cellules souches représentent aujourd'hui un enjeu scientifique majeur et leur utilisation dans le cadre de nouvelles thérapies semble ouvrir de belles perspectives. Mais leur utilisation est très controversée en raison de

ANNEXES

leur origine. C'est sans doute une voie de recherche prometteuse.

Annexe A.

Scolarisation et aides sociales

La loi n° 2005-102 du 11 Février 2005 (Journal officiel du 12 Février 2005) pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées affirme le droit des enfants présentant un handicap ou un trouble de santé invalidant à l'éducation ainsi que la responsabilité du système éducatif français comme garant de la continuité du parcours de formation de chacun. Cette loi, qui modifie l'architecture institutionnelle, est applicable depuis le 1er Janvier 2006 (décret n° 2005-1752 du 30

Les obligations de la loi

- 1 assurer à l'élève, le plus souvent possible, une scolarisation (dès la maternelle) en milieu ordinaire au plus près de son domicile ;
- 1 associer étroitement les parents à la décision d'orientation de leur enfant et à toutes les étapes ;
- 1 garantir la continuité d'un parcours scolaire, adapté aux compétences et aux besoins de l'élève ;
- 1 garantir l'égalité des chances entre les candidats handicapés et les autres candidats en donnant une base légale à l'aménagement des conditions d'examen.

Décembre 2005. Journal officiel du 31 Décembre 2005).

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Lorsque la situation d'un élève présentant un trouble de santé n'a pas de répercussions notables sur la poursuite de la scolarité, la mise en œuvre d'un PAI peut suffire. Ce projet, résultant d'une réflexion commune des différents intervenants impliqués dans la vie de l'enfant, est simplement passé entre l'école et la famille, avec l'aide du médecin de santé scolaire afin de déterminer les aménagements susceptibles d'être mis en place. Il doit faire l'objet d'un document écrit (Circulaire n° 2003-135 du 9 Septembre 2003- Décret n°2005-1752 du 30 Décembre 2005).

Projet personnalisé de scolarisation (PPS)

Mais lorsque la situation le nécessite, l'évaluation des besoins (pédagogiques, psychologiques, éducatifs, sociaux, médicaux et paramédicaux) est réalisée par une équipe pluridisciplinaire d'évaluation placée auprès de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). Le PPS tient compte des souhaits de l'enfant ou de l'adolescent et de ses parents. Chaque élève dispose d'un enseignant spécialisé, référent pour l'accueil, l'information, le relais et l'évaluation qui va le suivre tout au long de son parcours scolaire.

Service d'Assistance pédagogique à domicile (SAPAD)

Lorsque la scolarité doit être interrompue en raison de l'état de santé, l'élève peut bénéficier d'un enseignement à domicile assuré par le SAPAD. Ce service peut être sollicité pour des enfants ayant des absences brèves, mais à répétition.

Epreuves d'examens et concours

La loi (Décret n° 2005-1617 du 21 Décembre 2005 relatif aux aménagements des examens et concours de l'enseignement scolaire et de l'enseignement supérieur. Journal officiel du 23 Décembre 2005) décrit les aménagements des conditions de déroulement des épreuves (conditions matérielles, aides techniques, aides humaines), prévoit la majoration du temps imparti à une ou plusieurs épreuves, la possibilité de conserver pendant 5 ans les notes aux épreuves ou des unités obtenues aux examens, ou d'étaler sur plusieurs sessions les épreuves d'un examen.

Allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH)

Plusieurs aides sont apportées dans les ville ou départements. L'AEEH est une prestation familiale destinée à aider les parents à faire face aux dépenses liées à l'éducation de cet enfant. Elle peut être assortie de différents compléments s'il y a des dépenses importantes ou lorsque la présence d'une tierce personne est indispensable. La demande est adressée à la MDPH par la famille et accompagnée d'un certificat médical spécifique. Le dossier de

l'enfant est revu périodiquement.

Annexe B.

La transplantation rénale

L'activité de prélèvement et de greffe en France s'inscrit, depuis 1994, dans le cadre juridique des lois de bioéthique, qui ont été intégrées dans le code de la Santé Publique.

Les structures autorisées à prélever et les équipes autorisées à greffer sont soumises à des contrôles rigoureux avant la délivrance de leur autorisation. La nouvelle loi de bioéthique du 6 août 2004 (Loi n° 2004-800, Journal officiel n°182 du 7 Août 2004) a modernisé le dispositif. Elle a modifié le code de la santé publique en matière de greffe, notamment en associant tous les établissements de santé à l'activité de recensement et de prélèvement, par l'intermédiaire des réseaux et a créé l'Agence de la biomédecine. Enfin, la loi a élargi le cercle des donneurs vivants. Ces nouvelles dispositions sont entrées en vigueur en 2005 (Décret 2005-420, Journal officiel du 5 Mai 2005).

La greffe par rein de personne décédée

L'organisation générale du prélèvement et de la transplantation d'organes, comprenant en particulier la gestion de la liste d'attente, la répartition des greffons, la vigilance sanitaire, l'évaluation des résultats de la transplantation, est définie par des textes réglementaires en conformité avec les lois de bioéthique.

Les lois de bioéthique garantissent que les activités de prélèvement et de greffe sont réalisées dans les meilleures conditions d'égalité et de sécurité pour le patient en attente de greffe, tout en respectant l'anonymat du donneur et la gratuité du don.

L'inscription du patient receveur sur la liste nationale d'attente, faite par une équipe médicochirurgicale de greffe autorisée, est un préalable nécessaire.

L'attente avant transplantation peut être longue, parfois plusieurs années en raison du nombre limité de greffons disponibles. Elle est différente entre les receveurs en fonction notamment de leur âge et de leur profil biologique (groupe sanguin ou degré d'immunisation). Elle n'est pas directement liée

à la date d'inscription sur la liste d'attente.

La répartition des greffons à un triple échelon national, régional et local est

Certains patients bénéficient d'une priorité nationale, c'est le cas des receveurs de moins de 16 ans. Ils sont prioritaires à l'échelon national pour les greffons prélevés chez des donneurs de moins de 16 ans, et à l'échelon interrégional chez les donneurs de moins de 30 ans.

Certains malades de plus de 16 ans, en attente de greffe rénale, notamment ceux présentant un retard de développement staturopondéral en raison de leur maladie rénale peuvent être assimilés à la catégorie prioritaire des enfants de moins de 16 ans. Cette dérogation est accordée sur demande individuelle et soumise à l'approbation d'experts.

organisée en fonction de règles définies par un texte réglementaire.

En dehors de ces priorités, les greffons sont répartis en fonction de nombreux critères, notamment le degré de compatibilité et la concordance d'âge entre le donneur et le receveur. L'attribution définitive de l'organe est sous la responsabilité des équipes, en fonction de l'état de santé du receveur et de l'évaluation de l'organe proposé.

La greffe par rein de personne vivante

La greffe de donneur vivant étant un projet familial, il faut que tout le monde soit d'accord, et en priorité le receveur, même s'il est encore un enfant, et le donneur potentiel.

La nouvelle loi de bioéthique autorise la greffe à partir d'un proche qui n'est pas nécessairement un parent du premier degré. Non seulement, le père ou la mère, les frères et sœurs, les fils ou filles, mais aussi les grands-parents, les oncles ou tantes, les cousins germains et cousines germaines ainsi que le conjoint du père ou de la mère peuvent être donneurs. Le donneur pourra également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.

La réalisation de la greffe doit suivre un certain nombre d'étapes, une fois la possibilité envisagée par le responsable du service de greffe. Le donneur, préalablement informé par un comité d'experts des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement, doit exprimer son

consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui, qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé et que le don est conforme aux conditions prévues. En cas d'urgence vitale, le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Le consentement est révoquant sans forme et à tout moment.

Puis, lorsque le donneur n'est pas l'un des parents, une autorisation de prélever doit être délivrée par le comité d'experts.

Le prélèvement d'organes sur un mineur en vue d'un don est interdit.

L'Agence de la biomédecine doit être informée, préalablement à sa réalisation, du prélèvement de rein sur une personne vivante.

Annexe C.

Tests Génétiques

Tests génétiques diagnostiques

La loi (code de la Santé Publique, décret du 23 Juin 2000, loi de bioéthique n°2004-800 du 6 Août 2004) définit le cadre juridique de la prescription des tests diagnostiques génétiques. Il est précisé que :

- 1 le recueil du consentement libre et éclairé est obligatoire ;
- 1 le droit de “ne pas savoir” doit être respecté à tout moment ;
- 1 seul le médecin prescripteur est autorisé à en communiquer les résultats;
- 1 pour la personne asymptomatique, les tests doivent être prescrits par un médecin appartenant à “une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques”;
- 1 chez le mineur, le diagnostic génétique ne peut être prescrit que “si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates” ;
- 1 En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave, les patients ont le devoir d'en informer les membres de la famille potentiellement concernés.

Diagnostics prénatal et préimplantatoire.

La loi (Loi de bioéthique n°2004-800 et décret n° 2006-1661, Journal Officiel du 23 Décembre 2006) précise que :

- 1 Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire ne peuvent être pratiqués que pour détecter chez l'embryon ou le fœtus (diagnostic prénatal) ou dans une cellule (diagnostic préimplantatoire), "une affection d'une particulière gravité".
- 1 Ils doivent être précédés d'une consultation médicale adaptée à l'affection recherchée dans des centres pluridisciplinaires autorisés par l'Agence de la biomédecine à délivrer l'attestation d'interruption médicale de grossesse.
- 1 Les analyses moléculaires ne peuvent être effectués que dans des laboratoires autorisés par l'Agence de la biomédecine.

Diagnostic préimplantatoire

En France, la pratique du diagnostic préimplantatoire est très encadrée par la loi et ne peut actuellement être pratiqué que dans trois centres autorisés par l'Agence de la biomédecine.

LEXIQUE

Acide aminé. Constituant important des protéines. C'est la succession normale de trois bases sur le gène qui détermine la succession normale des acides aminés dans la protéine correspondante lui permettant d'assurer sa fonction normale dans l'organisme.

Acidose. Etat caractérisé par une augmentation de l'acidité du sang.

Acuité visuelle. Mesurable à partir de 2 ans et demi. Selon son âge, on demande à l'enfant s'il reconnaît des dessins, des chiffres ou des lettres.

ADN. Abréviation en français d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Molécule géante constituée par une succession d'éléments chimiques (phosphates et sucres) sur laquelle sont branchés des éléments azotés ou bases.

Aménorrhée. Absence des règles.

Anorexie. Perte de l'appétit.

Anticorps anti-HLA. Protéines qui circulent dans le sang et dont le rôle est de détruire les substances ou tissus d'origine étrangère portant tel ou tel groupe HLA différent de celui du patient transplanté.

Apoptose. Processus par lequel les cellules déclenchent leur destruction en réponse à un signal. C'est un processus physiologique normal.

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Autorisation de commercialiser un médicament. Elle est donnée par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ou une commission européenne après évaluation, par des essais cliniques strictement réglementés, de l'efficacité du médicament, de sa supériorité sur d'autres et de sa tolérance.

Bandelette réactive. Bandelette de papier réactif très sensible permettant de détecter des substances dont la présence est anormale. Une modification de la couleur lorsque la bandelette est trempée dans l'urine détecte indique la présence de glucose, d'albumine ou de globules rouges et donne une information approximative, mais utile sur leur quantité.

Bases. Substances azotées. Les bases entrant dans la constitution de la molécule d'ADN au nombre de 4 : Cytosine, Thymine, Adénine et Guanine. Comme l'ADN est formé de 2 chaînes, les bases vont par paires, une sur chaque chaîne. On considère qu'il y a plus de 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains.

Biopsie rénale. Prélèvement d'un minuscule fragment de rein. Le prélèvement ne s'effectue que d'un seul côté, car les lésions sont bilatérales.

Capillaires sanguins. Très fins vaisseaux sanguins.

Cellules souches. Cellules qui n'ont pas encore fait leur choix de carrière et qui peuvent se spécialiser pour devenir n'importe quel type de cellules dans le corps humain. Elles apparaissent chez l'humain environ une semaine après la conception. Les cellules souches sont capables de régénérer des tissus humains. Un jour, elles serviront peut-être à traiter toutes sortes de maladies, à réparer des tissus ou même à créer des organes de remplacement.

Coelioscopie. Introduction dans l'abdomen, habituellement après une courte incision, d'un appareil d'optique permettant de voir certains organes, comme les reins.

Consultation de Conseil génétique. La consultation médicale dans un centre de génétique spécialisé est rendue obligatoire par la loi (article L.162.16 du Code de santé publique). Des consultations sont organisées dans toutes les régions.

Courbe de croissance. La croissance de chaque enfant de la naissance à 18 ans est suivie sur des tracés qui ont été établis chez des enfants français. Les pédiatres disposent de courbes de croissance de référence, pour les deux sexes. On peut évaluer la normalité ou non d'une croissance et l'efficacité d'un traitement. Ces courbes sont dans le carnet de santé.

La croissance d'un enfant normal et bien portant suit habituellement un couloir (comme sur un stade) que dessinent les différentes dispersions statistiques. La zone de variation normale est divisée en zones égales ou déviations standards (vers le haut ou vers le bas). La croissance est normale quand elle se fait entre + 2 déviations standards et - 2 déviations standards.

Créatinine. Substance produite par les muscles et éliminée par les urines, ce qui en fait un excellent marqueur de la fonction rénale. Sa concentration dans le sang dépend de l'équilibre entre la quantité produite par les muscles et la quantité excrétée dans l'urine.

Délétion. Type de mutation dans laquelle une partie du gène, plus ou moins importante, manque.

Dialyse. L'un des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale. La dialyse permet d'éliminer les toxines qui s'accumulent dans l'organisme et de maintenir l'équilibre de l'eau et de la composition du sang. Il existe deux techniques de dialyse, la dialyse péritonéale et

l'hémodialyse. Le passage d'une technique à l'autre est possible.

Dialyse péritonéale. Technique reposant sur des échanges à travers le péritoine (membrane située dans l'abdomen et tapissant les intestins). Un liquide, ou dialysat, est injecté dans la cavité abdominale grâce à un tuyau souple implanté chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation, et laissé à demeure. Plusieurs techniques pourront être proposées : dialyse péritonéale continue ambulatoire nécessitant trois ou quatre changements manuels quotidiens des poches de dialysat ou dialyse péritonéale automatisée nécessitant une machine. Ces techniques se font à domicile, le patient peut se faire assister par une infirmière.

Diurèse. Volume des urines .

Electrolytes. Molécules qui se dirigent soit vers l'électrode positive (le chlore, par exemple), soit vers l'électrode négative (le sodium, par exemple) lorsqu'on fait passer un courant électrique dans une solution (comme le plasma ou l'urine).

Electrorétinogramme. Examen évaluant le fonctionnement de la rétine. Un flash lumineux est envoyé sur l'œil et la réaction de la rétine est enregistrée avec une sorte de lentille de contact.

Endoscopie digestive. Exploration visuelle des cavités digestives à l'aide d'un instrument d'optique.

Erythropoïétine. Protéine sécrétée en majeure partie par le rein. Elle stimule l'érythropoïèse, c'est-à-dire la formation des globules rouges (ou hématies). Le défaut d'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale.

Fécondation in vitro. Technique de procréation médicalement assistée. Après stimulation hormonale des ovaires pendant plusieurs semaines, des ovocytes peuvent être recueillies par ponction des ovaires. Ils sont mis dans un milieu de culture avec des spermatozoïdes pendant deux jours. Si la fécondation a abouti à la formation d'embryons, certains sont transférés dans l'utérus.

Fibroblaste. Cellule présente dans le tissu conjonctif qui unit, protège et soutient les organes.

Fibroscope. Examen du tube digestif ou des voies respiratoires avec un tuyau souple.

Fibrose. Augmentation anormale de tissu fibreux.

Fœtus. Nom donné à l'embryon après le 3^{ème} mois de la grossesse.

Fond d'œil. Examen de la rétine en l'éclairant avec un instrument appelé

ophtalmoscope.

Gastrite. Inflammation de l'estomac.

Gastrostomie. Ouverture chirurgicale de la paroi antérieure de l'estomac qui est abouché directement à la peau, ce qui permet l'apport direct de nourriture.

Génie génétique. Ensemble de techniques modifiant les caractères génétiques des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement (l'hormone de croissance, par exemple).

Glomérule. Petit organe fait d'un peloton de vaisseaux sanguins. C'est là que l'urine est fabriquée à partir du plasma.

Glycosurie. Présence de glucose dans l'urine.

Greffe. Mot synonyme de transplantation. On peut greffer (ou transplanter) un organe (le rein) ou un tissu (une artère).

Groupes HLA. Molécules présentes à la surface de tous les tissus. Il existe de très nombreux groupes, mais en pratique 6 sont déterminés. Si deux personnes ont 3 groupes en commun, on dit qu'elles ont 3 identités ou compatibilités HLA. Certains groupes sont très fréquents, d'autres très rares.

Hémodialyse. Technique de dialyse utilisant un rein artificiel à l'intérieur duquel se trouve une membrane synthétique permettant de séparer le sang du liquide de dialyse et autorisant les échanges thérapeutiques recherchés entre sang et liquide de dialyse. La technique nécessite d'avoir un abord au sang par une fistule artério-veineuse. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum. Cette technique se fait dans des structures appropriées (centre, unité de dialyse médicalisée, unité d'autodialyse assistée, unité d'autodialyse simple), éventuellement à domicile.

Identifier. Le gène d'une maladie est identifié quand on a déterminé exactement sa séquence (voir ce mot).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Classe de médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. On a montré que ces médicaments pouvaient aussi réduire la protéinurie et ainsi protéger la fonction rénale.

Insuffisance rénale terminale. Insuffisance rénale irréversible nécessitant le recours à la dialyse ou à la transplantation, car le rein ne fait plus face aux

besoins de l'organisme.

Ionogramme. Examen donnant la concentration des principaux anions et cations dans le sang ou dans les urines.

Lampe à fente. Sorte de microscope muni d'un dispositif d'éclairage, une fente lumineuse, permettant d'étudier la cornée et le cristallin.

Leucocyte ou globule blanc. Cellule du sang dont on distingue 3 variétés : les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes.

Mélanosomes. Granules chargés de mélanine, ou pigment déterminant la couleur de la peau, cheveux, poils, ongles, et situés dans certaines cellules de la peau.

Microencapsulation. Procédé par lequel un film uniforme et continu, recouvrant les particules, isole et protège la molécule active, et permet une libération lente et progressive.

Mitochondries. Organites présent dans toutes les cellules. Leur rôle est fondamental. Elle récupèrent et stockent l'énergie fournie par les molécules.

Nano... Préfixe signifiant un milliard de fois plus petit.

Observance. Respect de la prescription d'un médicament et des conseil de soins.

PCR. (Polymerase chain reaction). Technique de biologie moléculaire amplifiant les segments d'ADN à étudier.

Pic de croissance pubertaire. Nombre de centimètres pris entre le début et la fin de la puberté (fin de la croissance).

Pigmentaire (couche). Feuillet externe de la rétine recevant le signal lumineux.

Plasma. Partie liquide du sang .

Prodrogues. Molécules pharmacologiquement inactives parce que liées à un groupement temporaire, et qui une fois absorbées se décomposent pour libérer la molécule active.

Protéine. Molécule qui entre pour une forte proportion dans la constitution de l'être vivant. Elle est constituée par des acides aminés. Toute

protéine exerce une fonction spécifique dans l'organisme.

Protéinurie. Présence de protéines en quantité notable dans les urines. La présence de très petites quantités de protéines dans l'urine est normale. La protéinurie peut être d'origine tubulaire (lorsque les tubules fonctionnent mal) ou d'origine glomérulaire (lorsque les glomérules sont altérés, principalement de l'albumine). Dans la cystinose, la protéinurie est tubulaire et l'altération secondaire des glomérules est responsable de la protéinurie glomérulaire.

Rachitisme. Maladie touchant les os en croissance. Il est habituellement secondaire à une carence en vitamine D et est prévenu par l'administration quotidienne de vitamine D. Il peut aussi être dû à une fuite excessive de phosphate dans l'urine.

Rejet. Réaction de l'organisme qui tend à éliminer un organe greffé. C'est une réaction immunitaire normale. Pour que l'organe soit accepté, il faut prendre des médicaments qui limitent cette réaction (immunosuppresseurs). Toute diminution de ces médicaments entraîne un risque de rejet.

Séquencer. Déterminer la suite des bases sur la grande molécule d'ADN.

Stress oxydatif. Dérèglement des processus normaux d'oxydation qui conditionnent la bonne marche des cellules. Des radicaux libres, riches en oxygène, sont normalement produits par l'organisme. Lorsqu'ils sont en excès, ils endommagent les cellules et peuvent entraîner leur mort.

Tissu. Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisés dans une même fonction. On distingue le tissu épithélial, le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux. Dans un organe comme le rein, on trouve différents types de tissus.

Tubule. Fin canal de 50 millimètres de long qui fait suite au glomérule et qui conduit l'urine aux cavités urinaires. Plusieurs segments différents, ayant chacun des fonctions différentes sont à distinguer : tube contourné proximal, anse de Henlé, tube contourné distal, tube collecteur.

ASSOCIATION
AIRG-FRANCE

Créée en 1988, l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques a pour missions essentielles d'informer les patients et leurs familles sur les progrès faits dans la compréhension des mécanismes à l'origine de chacune des maladies et dans les thérapeutiques utilisées, de leurs apporter un soutien moral et d'aider au développement de la Recherche.

AIRG FRANCE - LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Président

Pr Jean-Pierre Grünfeld Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

Membres

Pr Eric Alamartine	CHU Nord, Saint Etienne
Dr Ginette Albouze	Paris
Pr Corinne Antignac	Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Dr François Bouissou	Hôpital d'enfants Purpan, Toulouse
Dr Georges Brillet	Centre d'hémodialyse, Châteauroux
Pr Michel Broyer	Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Jacques Chanard	CHU Maison Blanche, Reims
Pr Dominique Chauveau	CHU Rangueil, Toulouse
Pr Pierre Cochat	Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Dr Michel Fontes	Inserm U 491, Marseille
Pr Thierry Hannedouche	Hospices civils, Strasbourg
Pr Bertrand Knebelmann	Hôpital Necker- Enfants malades, Paris
Dr Micheline Lévy	Hôpital Paul Brousse, Villejuif
Pr Chantal Loirat	Hôpital Robert Debré, Paris
Pr Patrick Niaudet	Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
Pr Hubert Nivet	Hôpital Bretonneau, Tours
Pr Yves Pirson	Clinique Saint Luc, Bruxelles
Dr Rémi Salomon	Hôpital Necker-Enfants malades
Dr Pierre Simon	Hôpital la Beauchée, Saint-Brieuc
Pr Michel Tsimaratos	Hôpital de la Timone, Marseille
Dr Philippe Vanhille	Centre hospitalier, Valenciennes

www.airg-france.org

AIRG FRANCE - LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Bureau

Anne Graftiaux	Présidente
Ghislaine Vignaud	Trésorière
Béatrice Sartoris	Trésorière Adjointe
Jacques Vignaud	Secrétaire
Françoise Couppey	Secrétaire adjointe

Administrateurs Délégués

Ginette Albouze	Fondatrice	01 45 67 96 52
Marie Berry	Relations publiques	06 16 88 18 50

Délégués Régionaux

Rabia Ait Ouakrim	Nord-Pas de Calais	03 27 31 13 70
Claude Chevalier	Rhône	04 90 33 39 80
François Couppey	Languedoc-Roussillon	04 66 75 57 88
Rémy Grebot	Bourgogne	03 80 45 35 63
Henri Moret	Nord-Pas de Calais	03 27 79 94 10
Béatrice Sartoris	Ile de France	02 37 82 46 76
Valérie Slama	Bouches du Rhône	06 03 02 23 06
Aimé Verlaque	P.A.C.A	04 92 98 16 57
Raphaël Vite	Rhône-Alpes	04 78 27 03 44
Marianne Worbe	Aquitaine	05 56 80 11 17

Les chargés de mission par le conseil d'administration

Jean-Claude Barré	Recherche	05 63 60 67 51
Catherine Cabantous	Développement	05 58 09 27 43
Vincent Couppey	Webmestre	
Emmanuelle Marck	Coordinatrice du site	



BULLETIN D'ADHÉSION ET DE DON À L'AIRG-FRANCE

En devenant adhérent, vous recevrez trois fois par an
Néphrogène, le bulletin d'information de l'Association.

Vous désirez soutenir les efforts de l'AIRG dans son action d'aide
et d'information aux personnes atteintes d'une maladie rénale génétique
en tant que :

- Membre actifde 20 à 35 €
- Membre bienfaiteur de 36 à 80 €
- Membre donateurau-delà de 80 €

Vous désirez soutenir la recherche médicale
sur les maladies rénales génétiques :

- Sur toutes les maladies rénales ?
- Ou sur une maladie rénale particulièrement. Laquelle ?

.....

Don de €

Année :

Nom :

Prénom :

Adresse postale :

Courriel :

Téléphone :

Date : Signature

Merci de faire un chèque pour chaque rubrique.
Chèque à libeller à l'ordre de l'AIRG-France
et à renvoyer avec ce bulletin à
Madame Ghislaine Vignaud, Trésorière AIRG-France
Boite postale 78
75261 Paris cedex 06

Editions AIRG

Livrets déjà parus

La polykystose rénale
autosomique dominante

La cystinose
(première édition)

Le syndrome d'Alport
(seconde édition)

La maladie de Fabry

La néphronophtise

Une carte de soins et d'informations
pour les personnes atteintes de maladies rénales,
éditée par le Ministère de la Santé, est accessible
sur le site www.sante.gouv.fr

L'association AIRG-France remercie
le laboratoire Orphan Europe (www.orphan-europe.com)
spécialisé dans le traitement des maladies rares,
pour sa collaboration à la réalisation de ce livret.

The logo for AIRG France features the letters 'AIRG' in a bold, blue, sans-serif font. The letter 'I' is replaced by a stylized orange lightning bolt. Below 'AIRG', the word 'France' is written in a smaller, blue, sans-serif font.

AIRG France

Association pour l'Information
et la Recherche sur les maladies
Rénales Génétiques
www.airg-france.org

L'AIRG-France, association loi de 1901 reconnue d'utilité publique, créée en 1988, a pour mission d'informer les patients et leurs familles sur les progrès réalisés dans la connaissance des différentes maladies rénales génétiques et de leur apporter un soutien moral.

L'AIRG-France, avec l'aide de son Conseil scientifique, contribue également au financement de nombreux projets de recherche.

Ce livret, qui présente les informations actuelles sur la cystinose, a été conçu pour aider les patients et leurs familles. Il vise à leur permettre de mieux comprendre les mécanismes et les conséquences de la maladie ainsi que la nécessité d'une surveillance et d'un traitement spécifique, sans défaillance la vie durant.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.

**L'AIRG-France est parrainée
par Richard Berry**