

CYSTINOSE : PROGRAMME D'AIDE À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Ébauche de pratiques cliniques : avis d'experts

INTRODUCTION

Les pratiques fournies dans le document présent ont été rédigées par un comité de direction global de médecins internationaux experts dans la gestion de la cystinose. Elles ont pour objectif d'aider les professionnels spécialistes et non spécialistes dans leur pratique clinique quotidienne lorsqu'ils traitent des patients jeunes adultes et adultes atteints de cystinose ; pour plus de simplicité, le terme « adulte » comprend les deux tranches d'âge.

Outre les pratiques spécifiques fournies ici, tous les professionnels de la santé qui prennent en charge des adultes atteints de cystinose doivent considérer chaque cas individuel séparément. Nous encourageons une transition réfléchie pour les patients adolescents lors du passage aux services pour adultes lorsque cela s'avère nécessaire. Nous avons identifié des recommandations en fonction de conseils cliniques basées sur les preuves et d'autres données publiées. Toutefois, lorsque ces preuves manquent, nous proposons des indications basées sur l'opinion collective d'experts.

1. INDICATIONS CLINIQUES ET RESSOURCES QUANT À LA CYSTINOSE

L'indication KDIGO sont suivies au niveau international et par la plupart des pays européens. Toutefois, nous signalons que d'autres recommandations internationales, indications nationales et autres sources devraient également être consultées, comme :

- Nephropathic cystinosis: an international consensus document
- Specific guidelines for adult and adolescent patients
- Specific recommendations for the management of bone disease
- PNDS - Cystinose

Références :

- Emma F, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 4):iv87–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165189>
- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney*

- Int 2016;89(6):1192–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>
- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

2. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES DURANT LE TRAITEMENT D'UN PATIENT ATTEINT DE CYSTINOSE

La cystinose est une maladie multisystémique grave dont l'incidence globale en France, au Danemark, au Suède, en Allemagne et au Australie se situe entre 1 115 000 et 1 260 000 de naissances vivantes. S'agissant d'une maladie rare, les conséquences à court et long terme peuvent être méconnues, tout comme son impact sur différents organes, même par les néphrologues pour adultes.

Selon nous, un néphrologue pour adultes ou un médecin spécialisé en métabolisme ayant une expérience spécifique dans le domaine de la cystinose devrait prendre les rênes et être le médecin qui coordonne les soins administrés à ces patients, si possible dans un centre d'excellence où une équipe médicale multidisciplinaire chargée de la gestion de ces patients est disponible. Cela assurera que les stratégies de gestion pratique, comme les posologies optimales, qui comprennent la surveillance du dosage de cystine dans les leucocytes, un plus grand respect de la thérapie, ainsi que la connaissance des conséquences à long terme et du traitement de la maladie dans les différents organes, soient correctement suivies. D'autres spécialités médicales peuvent également être impliquées, par exemple pour assurer la formation et l'aide poste-transplantation ou pour optimiser le respect du traitement par le patient à long terme. Nous signalons toutefois que la structure de l'équipe multidisciplinaire changera selon les cas, les hôpitaux et les pays.

Il est important d'assurer que le passage des jeunes adultes atteints de cystinose des soins pédiatriques à ceux pour adultes se fasse par un service de transition formel entre la pédiatrie et le service pour les adultes, afin d'assurer des résultats optimaux à long terme.

Références :

- Elmonem MA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47. [Httpwww.ncbi.nlm.nih.allers://www.ncbi.nlm.nih.aller à v/pubmed/27102039](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102039) pour le taux d'incidence
- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6):1192–203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>

Approche multidisciplinaire

Nous conseillons de désigner un médecin qui coordonne le traitement des problèmes complexes auxquels les patients atteints de cystinose sont confrontés. Il peut s'agir d'une néphrologue ou d'un spécialiste des maladies métaboliques. Différents autres spécialistes de l'équipe multidisciplinaire sont nécessaires pour soigner les patients adultes atteints de cystinose.

Néphrologue

Nous conseillons d'impliquer un néphrologue dans l'équipe chargée du traitement de cette maladie. La fréquence de visite variera en fonction des besoins du patient et passera

de 2 fois/an à plus si nécessaire.

Spécialiste des maladies métaboliques

Un spécialiste des maladies métaboliques peut diriger les soins d'un patient adulte atteint de cystinose, associé à un néphrologue, en accordant une attention particulière aux fonctions endocriniennes, et il devra voir le patient au moins une fois par an, ou plus si nécessaire. Certains experts estiment que les patients doivent être suivis par un spécialiste des maladies métaboliques ou un endocrinologue pour les fonctions de la thyroïde et le diabète ; en général, une à deux visites par an sont préconisées selon les centres et les systèmes de santé.

Ophtalmologue

Nous conseillons aux patients atteints de cystinose de consulter un ophtalmologue une fois par an ou plus si nécessaire.

Infirmier spécialisé en néphrologie

Certains experts travaillent en collaboration étroite avec un infirmier spécialisé en néphrologie et conseillent que celui-ci soit toujours présent afin d'aider à coordonner et aider le patient en lui posant des questions et lui proposant son aide. Nous savons toutefois que cette fonction n'est pas proposée par tous les centres et systèmes de soin.

Cardiologie

Le suivi des patients atteints de maladie rénale chronique par un cardiologue doit être adapté.

Neurologie

Nous conseillons une visite annuelle afin de procéder à une évaluation clinique des patients adultes, ainsi que des visites supplémentaires si nécessaire.

Patient/parent/personnel soignant

Le patient est le centre des discussions, et sa famille, ses amis et son personnel soignant doivent également être considérés comme partie intégrante de l'équipe, participer aux discussions et à la prise des décisions qui concernent leurs soins, avec le consentement du patient.

Autres

Nous conseillons également d'assurer une aide diététique au patient, afin d'évaluer son état nutritionnel (notamment s'il présente une perte de poids, un diabète mellitus et/ou des troubles rénaux). 30% environ des patients adultes étant sujets à des difficultés respiratoires, la contribution d'un pneumologue peut s'avérer nécessaire. Nous conseillons également un suivi psychologique, neurologique et orthophonique, ainsi qu'un suivi de médecine du travail et du point de vue des services sociaux.

Enfin, la bonne communication et le travail en réseau entre l'hôpital local et le centre spécialisé est crucial, car les patients pourraient être amenés à parcourir de longues distances pour se rendre dans un centre spécialisé.

3. IMPLICATION DE DIFFÉRENTS ORGANES

Impact sur la fertilité et la programmation familiale

D'après notre expérience clinique, nous conseillons de fournir les conseils et l'aide suivants en matière de planification familiale aux patients atteints de cystinose qui souhaitent avoir des enfants.

Pour les patientes femmes

Les patientes femmes doivent être informées du fait que la probabilité de grossesse, ainsi que le potentiel de résultat positif de la grossesse, dépend de leur santé rénale. Les patientes femmes atteintes de cystinose peuvent estimer qu'elles sont fertiles. La patiente doit savoir qu'elle devra interrompre la thérapie de dissolution de la cystine à la confirmation de la grossesse, afin d'éviter d'exposer le fœtus à ce traitement d'élimination de la cystine. Les données liées à la thérapie de dissolution de la cystine durant l'allaitement sont peu nombreuses, c'est pourquoi la thérapie de dissolution de la cystine doit être évitée durant l'allaitement. Enfin, les conseils et la discussion doivent être adaptés selon les fonctions rénales de chaque patiente comme lors des maladies rénales chroniques traditionnelles et les conseils post-transplantation.

Pour les patients hommes

Les patients hommes doivent être informés du fait que, même s'ils étaient considérés stériles par le passé, les techniques de fertilisation in vitro par injection de sperme intracytoplasmique peuvent constituer une option s'ils souhaitent devenir pères à partir de leur propre sperme.

De plus, l'éventuelle conservation dans une banque du sperme pourrait être une possibilité pour certains individus. Nous conseillons de prendre cette option en considération de manière précoce pour certains patients sélectionnés qui souhaitent avoir des enfants. Le sperme peut être collecté par biopsie testiculaire ou ponction épидидymaire, ou dans l'éjaculat dans un petit groupe de patients dont l'azoospermie n'est pas complète.

Nous conseillons également d'impliquer des collègues d'autres spécialités, tels que des endocrinologues et gynécologues, afin de disposer de plus d'aide et de conseils.

Considérations d'ordre rénal

En fonction des indications actuelles et des preuves disponibles, nous conseillons un suivi des fonctions rénales et de la progression de la maladie en fonction des circonstances pour chaque patient. Nous conseillons le suivi du dosage de cystine dans les leucocytes, ainsi qu'un suivi spécifique en fonction de la situation de chaque patient, d'après son expérience clinique, comme indiqué ci-après :

1. Pour les patients atteints du syndrome de Fanconi

Nous conseillons l'utilisation d'un supplément d'électrolyte approprié pour l'analyse de

l'acidose, de l'hypokaliémie chronique, de l'hypophosphatémie et de la carnitine, si nécessaire. Nous ne recommandons pas l'administration d'indométacine chez les adultes.

2. Pour les patients en dialyse

Les deux méthodes de dialyse sont adaptées, selon la situation médicale et sociale du patient. Pour les patients sous hémodialyse, nous conseillons d'adapter l'ultrafiltration et les électrolytes dans le dialysat selon les besoins de chaque patient.

Nous conseillons l'adaptation de l'ultrafiltration et la surveillance du taux de potassium et de phosphate en ajustant les compléments en conséquence. Nous conseillons d'informer ces patients du fait que la transplantation est une option de traitement optimale, si elle est faisable.

3. Pour les patients avant la greffe rénale

Nous conseillons de suivre les recommandations pré-transplantation actuelles KDIGO pour le suivi de la fonction rénale de ces patients.

Pour les patients atteints de néphropathie chronique avant la greffe : nous conseillons de surveiller attentivement la créatinine sérique afin de calculer le taux d'eGRF et de surveiller la fonction rénale. La créatinine sérique pourrait ne pas refléter correctement la fonction rénale chez les patients dont les muscles sont endommagés. Pour les patients atteints de maladie rénale en phase terminale (ESRD), nous conseillons de surveiller scrupuleusement le taux de potassium et de phosphate, et d'adapter les compléments en fonction du contrôle de l'acidose et de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

4. Pour les patients après la greffe rénale

Nous conseillons de suivre les recommandations post-transplantation actuelles KDIGO pour le suivi de la fonction rénale, et le suivi du dosage de cystine dans les leucocytes de ces patients. Une grande attention doit être accordée à la polyurie immédiatement après la greffe.

Nous conseillons de commencer le traitement de dissolution de la cystine (CDT) dès que le patient est en mesure de gérer un traitement par voie orale. Un complément d'électrolyte ultérieur peut être nécessaire.

De plus, nous recommandons vivement l'informer les patients greffés quant aux avantages à long terme de la thérapie de dissolution de la cystine (CDT) et du régime thérapeutique immunosuppresseur.

Système nerveux et aspects neuro-cognitifs

En fonction de notre expérience clinique, nous conseillons une évaluation de routine de la résistance du muscle distal, des capacités de la fonction motrice, ainsi qu'un test de la mémoire à chaque visite du patient, et une discussion dirigée quant aux signes et symptômes neurologiques possibles.

Spécifiquement pour le système nerveux central : nous conseillons d'entreprendre un examen clinique et d'analyser les antécédents de maux de tête, car une hypertension crânienne peut survenir. Des examens ophtalmologiques réguliers sont également nécessaires, afin d'exclure la méningite séreuse. La présence du syndrome pyramidal ou cérébelleux, de bradykinésie et autres affections focales pouvant indiquer un AVC doivent être vérifiées. Utiliser le MMSE afin d'évaluer l'éventuelle perte de fonctions cognitives. Une IRM du cerveau peut être effectuée afin d'identifier une atrophie du cerveau, des anomalies du signal de la substance blanche ou de lésions ischémiques ; les calcifications peuvent être relevées par la tomodensitométrie.

Dans le système nerveux périphérique : nous conseillons d'utiliser une échelle permettant d'évaluer et de surveiller les signes et symptômes des troubles musculaires chroniques.

Pour évaluer l'impact sur la neurocognition : nous conseillons d'utiliser le test MMSE pour l'évaluation neurocognitive, notamment si le patient décrit des troubles tels que l'échec scolaire ou des problèmes de vision dans l'espace ou encore des troubles comportementaux. Cet examen doit au moins comprendre une évaluation des capacités visuelles et spatiales, de la coordination visuelle et motrice, ainsi qu'une évaluation de la mémoire à court terme.^{1,4}

La consultation régulière d'une équipe neurologique est conseillée, afin de relever et de définir si une évaluation neurologique plus approfondie est nécessaire et si le suivi est maintenu. D'autres évaluations peuvent comprendre les éléments suivants :

- Test de déglutition
- MMSE
- MFM
- Test de marche des 6 minutes
- IRM crânienne
- ENMG

Toutefois, nous soulignons que la fréquence de l'évaluation neurologique variera d'un centre à l'autre et d'un pays à l'autre.

Références :

- Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35: 304–321

Implication des muscles

Un exercice physique doit être encouragé, ainsi que l'accès à la physiothérapie, afin de gérer l'atrophie musculaire et les déformations squelettiques qui peuvent survenir. La gestion spécifique des effets de l'atteinte osseuse des patients atteints de cystinose a été soulignée auparavant ; elle comprend le traitement par l'administration d'une supplémentation de phosphate, bicarbonate/citrate et de vitamine D en cas de rachitisme et de rhGH en cas de petite stature.¹³ De plus, et en fonction de notre expérience clinique, nous conseillons aux professionnels de la santé de suivre les indications de leurs collègues neurologues et orthophonistes lorsqu'ils demandent des tests neurologiques tels que l'ENMG et la vidéofluoroscopie afin d'évaluer la déglutition, et de définir la fréquence de l'évaluation.

Références :

- Huckabee M-L, et al. The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord* 2018;53(1):144–156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677236>
- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

De plus, en fonction de notre expérience clinique, nous conseillons aux professionnels de la santé de suivre les recommandations de leurs collègues spécialistes en neurologie et orthophonie lorsqu'ils demandent des tests tels que l'ENMG et la vidéo-fluoroscopie pour la déglutition et pour définir la fréquence de l'évaluation.

L'ENMG peut être effectué :

- À titre de référence, lorsque des signes de faiblesse et atrophie musculaire surviennent
- Dans le cadre de l'évaluation neurologique
- Non pas dans le cadre du suivi normal, mais pour différencier l'implication musculaire ou du nerf périphérique

Déglutition :

- Les problèmes de déglutition peuvent être évalués de manière plus approfondie par un test de déglutition et une vidéofluoroscopie
- Le test de mastication et déglutition des solides (Test of Masticating and Swallowing Solids, TOMASS) peut être utilisé¹⁹
- Boire 100 ml d'eau et mesurer la durée nécessaire pour boire cette quantité d'eau (apparition de suffocation ?)
- Un biscuit croquant (standardisé : 5 cm²) est proposé, en demandant au patient : « Veuillez manger ceci le plus rapidement possible »
- Lorsqu'il a terminé de manger, demander au patient de dire son nom (évaluation de la voix)
- Analyse et évaluation : enregistrement vidéo, combien de fois le patient doit mordre, mouvements de mastication, mouvements de déglutition, durée totale nécessaire pour manger
- La vidéofluoroscopie fournit une image mobile de la déglutition en temps réel

Pour l'examen musculaire clinique, les échelles d'évaluation (ex. l'échelle musculaire du Medical Research Council [MRC]) peuvent être utilisées pour relever la faiblesse et l'atrophie musculaire distale. En alternative, la Mesure de Fonction Motrice (MFM), ou le test de marche des 6 minutes (6 MWT) peuvent être utilisés afin de surveiller avec précision la gravité et la progression de la fonction motrice dans la maladie neuromusculaire.

L'ENMG peut également être utilisé pour surveiller le syndrome myogène. Nous ne recommandons pas l'évaluation régulière de la créatine kinase sérique et les biopsies musculaires dans le cadre du suivi neuromusculaire régulier. La biopsie musculaire ne devrait pas être effectuée sur tous les patients, car il s'agit d'une technique invasive ; elle ne devrait être appliquée que dans des cas rares présentant des indications spécifiques.

En général, les signes/symptômes de l'atteinte des muscles dans la cystinose sont la faiblesse et l'atrophie du muscle distal des membres inférieurs et supérieurs. Les difficultés de déglutition et la dysfonction orale tendent à se manifester plus tard. Le suivi du patient du point de vue de l'implication musculaire est exclusivement clinique.

La nature des lésions histologiques dues à la cystinose étant bien connue (au vu de la myopathie vacuolaire), la valeur de ces informations histologiques a peu d'intérêt. Nous ne recommandons pas d'effectuer une biopsie musculaire durant le suivi normal du patient.

Nous recommandons d'effectuer un ENMG au titre de référence. Le patient devrait être soumis à un suivi clinique régulier au moins une fois par an.

Au cours de la prise de connaissance des antécédents du patient, nous recommandons

d'évaluer les difficultés citées par le patient pour ce qui est de la mastication, de l'aspiration, de la dysphagie, de l'excès de salive, de la perte de poids, de la longue durée des repas et des symptômes respiratoires, y compris les infections.

En fonction des antécédents indiqués par le patient, nous conseillons d'effectuer des examens spécifiques, comme la vidéofluoroscopie (si elle est disponible) ou l'évaluation de la déglutition par endoscopie par fibre optique.

Références :

- Huckabee ML, McIntosh T, Fuller L et al. The Test of Masticating and Swallowing Solids (TOMASS): reliability, validity and international normative data. *Int J Lang Commun Disord* 2018; 53: 144-156
- Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015; 35: 304–321

Considérations d'ordre ophtalmologique

En fonction de notre expérience clinique, nous conseillons aux professionnels de la santé de travailler avec un ophtalmologue, idéalement expérimenté en matière de cystinose, afin de surveiller l'impact de la maladie sur les structures de l'œil. La fréquence des examens des yeux doit être adaptée aux besoins du patient et à l'état de ses yeux ; ils sont généralement préconisés tous les 6 mois à un an, mais parfois tous les 3 mois.²⁰

Nous conseillons d'inclure dans l'évaluation ophtalmologique des images numériques obtenues par une lampe à fente ainsi que des photographies du fond de l'œil, afin de pouvoir au moins suivre les changements au fil du temps. Un examen ophtalmologique complet doit comprendre les segments antérieur et postérieur, ainsi que des examens complémentaires (comme la tomographie par cohérence optique [OCT] du segment antérieur et/ou du segment postérieur), ou celui du champ de vision, si nécessaire.

Références :

- Gahl WA, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100–20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001803>
- Pinxten AM, et al. Clinical practice: A proposed standardized ophthalmological assessment for patients with cystinosis. *Ophthalmol Ther* 2017;6:93–104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477325>

Pour le segment antérieur :

L'évaluation doit comprendre la photophobie, le test d'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente des dépôts cornéens/de la néovascularisation/de la kératopathie, et la pression intraoculaire (PIO).

Pour le segment postérieur :

Malgré les symptômes de photophobie, la fondoscopie avec dilatation est conseillée afin d'évaluer les cristaux, notamment à la surface de la rétine, la dépigmentation, les altérations épithéliales pigmentaires, les vaisseaux touchés.

Nous avons remarqué que bien que la microscopie confocale in vivo constitue une excellente technique d'imagerie, elle n'est pas souvent disponible en-dehors des centres

spécialisés. Toutefois, de nombreux centres d'ophtalmologie prévoient l'OCT du segment antérieur pour évaluer l'étendue de l'infiltration de cristaux dans la cornée. Enfin, nous soulignons que les changements de l'évaluation de la cystinose sur la cornée (évaluation de Gahl) et d'évaluation de la cornée peuvent être utiles pour s'assurer que le patient applique bien la posologie des gouttes de cystéamine.^{21,22} Les patients mentionnent souvent le problème des yeux secs, et cette situation peut être améliorée par l'utilisation de gouttes oculaires hydratantes.

Considérations cardio-respiratoires

Nous conseillons de suivre les indications suivantes en matière de dialyse et pour les patients ayant subi une greffe afin d'examiner la fonction cardiaque et respiratoire de tous les patients atteints de cystinose, qu'ils soient symptomatiques ou non. Une gestion optimale de la pression sanguine est nécessaire, car de nombreux patients sont atteints d'hypertension avec le temps.

La cystinose étant susceptible de toucher le muscle intervertébral, nous conseillons d'effectuer une spirométrie et de consulter un spécialiste en cas de dyspnée ou de maladie pulmonaire obstructive.

Références :

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

Aspects endocriniens

Selon notre expérience clinique, l'hypothyroïdisme est le trouble endocrinien le plus répandu chez les patients atteints de cystinose. Le diabète mellitus est également commun chez les adultes, notamment après une greffe, et l'hypogonadisme peut également survenir, notamment chez les patients masculins.

Références :

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>

Nous conseillons de surveiller et de gérer les troubles endocriniens de la manière suivante :

Hypothyroïdisme

- Il est commun chez les adultes
- Effectuer un contrôle tous les 6 mois, dès l'âge précoce, en effectuant les tests fonctionnels de la thyroxine libre (FT3, T4) et de la thyroïdostimuline (TSH)
- Un complément pour la thyroïde peut être nécessaire

Diabète mellitus

- Commun chez l'adulte, en particulier après la transplantation
- La glycémie doit être vérifiée à chaque visite, idéalement tous les 3 à 6 mois ; il peut s'avérer nécessaire de modifier le traitement par l'inhibiteur immunosuppresseur par la calcineurine (CNI) chez les patients greffés ou de commencer une thérapie à l'insuline

Hypogonadisme

- L'hypogonadisme est un problème important, notamment chez les adolescents masculins, et les patients doivent recevoir des conseils appropriés en termes de fertilité
- Le traitement de remplacement de la testostérone peut être administré afin de rétablir les caractères sexuels secondaires chez les patients adolescents masculins

et pendant une durée limitée chez certains individus afin de stimuler la croissance et l'atteinte de la taille finale (suivant les indications d'un spécialiste).

- Il est important d'effectuer des examens réguliers chez les garçons en cas de traitement de remplacement de la testostérone et de retard de la puberté. Si nécessaire, engager des discussions quant à la possibilité de faire appel à une banque du sperme.

Gastro-entérologie et implication hépatologique

Ces complications étant moins répandues chez les patients adultes atteints de cystinose, nous conseillons des tests fonctionnels hépatiques annuels, ainsi que l'amylose et les enzymes pancréatiques, qui suffisent à surveiller les symptômes gastrointestinaux et hépatologiques.

En cas d'hépatomégalie ou de splénomégalie, nous conseillons d'utiliser des ultrasons en complément des tests fonctionnels hépatiques, en collaboration avec les collègues spécialistes en gastroentérologie.

Nous avons également remarqué que de nombreux effets gastro-intestinaux indésirables, tels que les brûlures d'estomac, peuvent être liés au traitement administré au patient, par exemple la thérapie de dissolution de la cystine (CDT) ou la prise de compléments de potassium, bicarbonate/citrate.

Considérations dermatologiques

Nous conseillons d'effectuer un examen annuel de la peau, notamment chez les patients qui ont été soumis à une greffe. L'examen de la peau peut être facilement effectué lors d'une visite externe du patient. Nous avons également remarqué que les changements spécifiques à la cystinose, comme les stries de la peau et le gonflement molluscoïde (lésions violettes sur les genoux ou les coudes) sont les premiers signes du surdosage du traitement de dissolution de la cystine (CDT) et nécessitent une attention immédiate, sans attendre la visite annuelle suivante.

L'utilisation d'un écran solaire d'indice de protection (SPF) 50 au moins, dans le cadre de la stratégie de protection solaire, est particulièrement importante pour les patients qui ont été soumis à une greffe rénale. Toutefois, nous conseillons d'utiliser une crème solaire haute protection à titre de mesure préventive contre le cancer de la peau de tous les patients atteints de cystinose.

Références :

- Kasiske BL, et al. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77(4):299-311.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847156>
- Elmonem MA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102039>

Soins dentaires

Selon notre opinion clinique, la santé dentaire des patients atteints de cystinose est touchée et nous conseillons une hygiène dentaire régulière rigoureuse ainsi qu'un contrôle dentaire régulier de tous les patients.

Les défauts de l'émail et les caries sont des problèmes communs dus à l'acidose liée à la maladie, au rachitisme et à l'impact des néphropathies chroniques associées sur les os, mais aussi aux fortes doses de potassium, citrate et bicarbonate dont les patients ont besoin.

Références :

- Bassim CW, et al. Craniofacial and dental findings in cystinosis. *Oral Dis* 2010;16(5):488–95. [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233313](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233313)

4. BIEN-ÊTRE DU PATIENT

Qualité de vie et bien-être psychologique

Selon notre expérience clinique, les patients atteints de maladies rares, chroniques et graves telles que la cystinose, ont besoin d'une équipe multidisciplinaire pour la gestion clinique de leur situation, mais aussi d'une stratégie d'aide psychologique et psycho-sociale. Celle-ci doit être coordonnée par un coordinateur clinique désigné, comme un néphrologue pour adultes.

Certains patients bénéficient de groupes d'aide aux patients, mais d'autres préfèrent les forums en ligne, notamment s'ils ont besoin de parcourir de grandes distances pour se rendre dans des centres spécialisés. La famille des patients et le réseau d'aide plus étendu doivent également être impliqués lorsque cela est possible.

En fonction des expériences avec les maladies les plus communes, par exemple le diabète de type 1, différentes approches peuvent contribuer au respect du traitement de la part du patient et à sa qualité de vie.

Les éléments principaux sont les suivants :

- Une approche par une équipe multiprofessionnelle, dont tous les membres connaissent bien tous les aspects de la maladie.
- La définition de cibles communes, leur respect, et la bonne communication
- La participation des amis et parents du patient, l'information continue et l'aide psychologique
- La disponibilité de groupes de patients
- Une aide psychologique spécifique, afin de gérer tous les aspects liés à la médication, à l'halitose, aux complications précoces, aux risques à long terme, à l'intégration psycho-sociale, à l'anxiété, à la dépression, à l'épuisement, à la stigmatisation, aux anomalies systémiques tardives, au travail, aux relations sentimentales, aux assurances, aux questions juridiques et aux handicaps à long terme.

Les membres de l'équipe psychosociale doivent être formés et expérimentés dans le soin et le suivi des patients atteints de maladies chroniques graves. De plus, ils doivent disposer de connaissances approfondies de la thérapie en cours et de son impact sur la vie quotidienne.

Différents tests de dépistage validés sont disponibles pour surveiller le bien-être psychologique des patients atteints d'une maladie chronique. Un grand nombre d'entre eux ont été traduits dans différentes langues.

- Entretien motivationnel
- Dépistage du bien-être, de la dépression, de l'anxiété
- Dépistage de la qualité de vie spécifique à la maladie
- Dépistage de la qualité de vie générale

Il est reconnu que la cystinose a un impact sur différents aspects psychologiques pour les patients :

- Grande prévalence de dépression et d'anxiété
- Stigmatisation due à la petite stature et à l'halitose – conséquence : anxiété

sociale et inclusion sociale réduite

- Difficulté d'appréhender certaines phases typiques du développement des jeunes adultes (quitter le domicile des parents, autonomie, indépendance financière, développement de relations sentimentales)

Ces facteurs peuvent avoir un impact négatif sur le respect de la thérapie et sur la qualité de vie des patients.

Il existe de nombreuses ressources utiles pour aider les patients atteints de cystinose :

- Éducation quant aux aspects pratiques du traitement dans la vie quotidienne (non pas une discussion scientifique, mais le partage des expériences et des compétences en formations, par exemple sur la manière de communiquer à propos de la maladie, les effets indésirables de la médication, les rappels quant à la médication, l'autonomie par rapport aux parents, l'université, la vie professionnelle, les droits légaux, la manière de prendre des décisions éclairées quant à leur santé)
- Programme de transition structuré
- Dépistage régulier d'une qualité de vie faible et d'un bien-être réduit. (Questionnaire sur la santé du patient (PHQ) ; évaluation de l'anxiété et de la dépression dues à l'hôpital (échelle HAD) ou Indice de bien-être de l'Organisation Mondiale de la Santé -5 (WHO-5) ; mais un questionnaire spécifique à la maladie (pour la cystinose) n'a pas encore été développé
- L'aide psychologique quant à la gestion de la détresse spécifique à la maladie, l'anxiété/la dépression, la dépendance de l'assistance, les idées quant à l'intégration sociale et professionnelle
- Le partage des expériences sur les sites Internet, les groupes de discussion destinés aux patients – mais toutes les personnes atteintes de cystinose ne souhaitent pas faire partie de cette communauté
- Renforcement de l'autonomie grâce à la communication centrée sur le patient (entretien motivationnel), intervention possible sur Internet.

Les informations écrites quant au patient et les ressources du site <https://cystinosis.org/> sont très utiles et motivantes. De plus, le réseau européen de la cystinose, European cystinosis network, à l'adresse <http://cystinosis-europe.eu> peut orienter les patients à la recherche d'informations dans leur pays.

Références :

- Cameron F, et al. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013;14:473–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627895>
- Beinart N, et al. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Ren Fail* 2015;37:835–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715639>
- Doyle M. Peer support and mentorship in a US rare disease community: Findings from the cystinosis in emerging adulthood study. *Patient* 2015;8:65–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231828>
- Cameron FJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):245–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039664>
- Lansing AH et al. Pilot study of a web-delivered multicomponent intervention for rural teens with poorly controlled type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2016;7485613. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27610391>
- Schaefer MR, Kavookjian J. The impact of motivational interviewing on adherence and symptom severity in adolescents and young adults with chronic illness: A systematic review. *Patient Educ Couns* 2017;100(12):2190–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619271>
<http://www.motivationalinterviewing.org/> Miller / Rollnick: Entretien motivationnel <https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Pages/default.aspx>; <http://www.phqscreeners.com/select-screener> <http://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf>
- Ware JE Jr, et al. The validity of disease-specific quality of life attributions among adults with multiple chronic conditions. *Int J Stat Med Res* 2016;5(1):17–40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27087882>
- Németh G. Health related quality of life outcome instruments. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 1):S44–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16320032>

- Langman CB, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6):1192–203.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27181776>

Alimentation et style de vie

Selon notre expérience clinique, les patients atteints de cystinose tendent à avoir peu d'appétit. Les restrictions alimentaires ne sont donc pas nécessaires, sauf pour les patients qui présentent un diabète mellitus, une néphropathie chronique ou une maladie rénale en phase terminale : dans ces cas, les indications pertinentes doivent être suivies.

L'alimentation et le style de vie sont aussi particulièrement importants chez les patients soumis à une transplantation, notamment une activité physique régulière.

Il est important d'avoir de bons rapports et une discussion honnête avec les patients sur la manière dont l'alimentation et le style de vie influent sur les résultats à long terme.

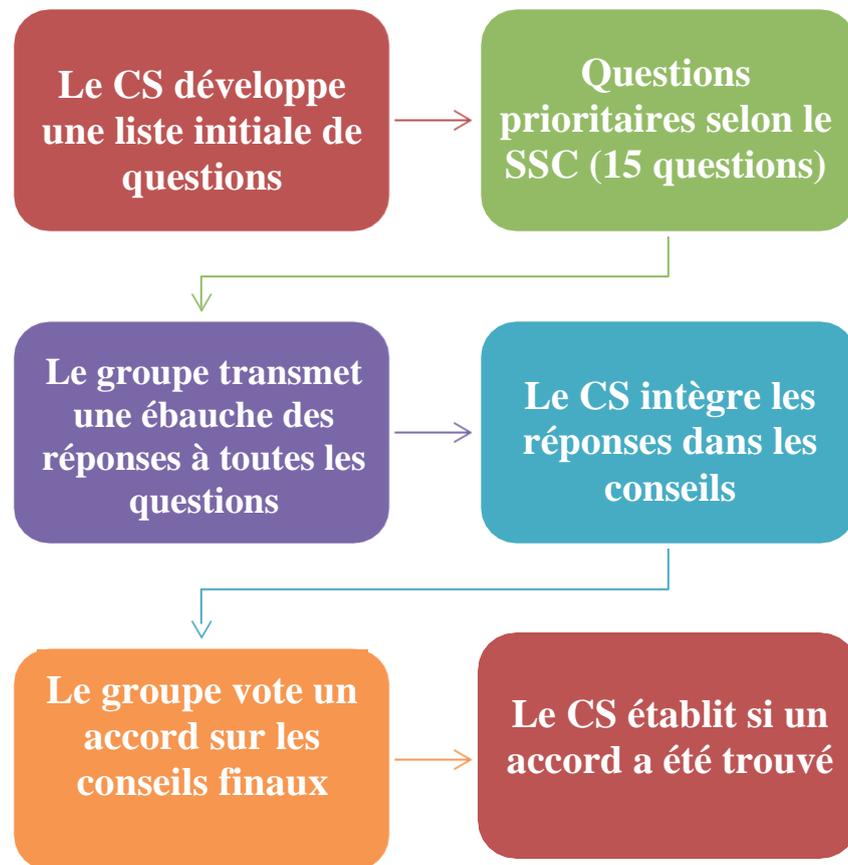
Nous soulignons que l'importance d'une alimentation équilibrée, avec une bonne nutrition et une bonne hydratation (et l'association avec les résultats des analyses du sang) doit être rappelée au patient à chaque visite.

Nous conseillons de fournir des conseils en matière d'alimentation et de traitement en collaboration avec un diététicien spécialisé, lorsque cela est nécessaire. Si un problème survient ou est suspecté, les patients doivent être encouragés à parler de leur alimentation à chaque rencontre, et leur alimentation doit être surveillée par des analyses de laboratoire. Des cibles communes doivent être définies, et les efforts du patient doivent être relevés lors de ces visites.

Références :

- Ariceta G, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia* 2015;35(3):304–21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523297>
- Emma F, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl 4):iv87–94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165189>

PROCESSUS PAS À PAS



Le comité de direction global d'experts en cystinose

Professeur Nicholas Webb (professeur de néphrologie pédiatrique, Royaume Uni) Dr Aude Servais (spécialiste en néphrologie et transplantation, France)

Professeur Anibh Das (professeur de médecine métabolique pédiatrique, Allemagne) Dr Sally Hulton (consultant en néphrologie pédiatrique, Royaume Uni)

Professeur Elena Levtchenko (professeur de pédiatrie, Belgique)

Professeur Christoph Wanner (professeur de néphrologie, Allemagne)

Le groupe global d'experts en cystinose

Dr Gema Ariceta (consultant en néphrologie pédiatrique, Espagne) Dr Hong Liang (consultant en ophtalmologie, France)

Professeur Karin Lange (professeur en psychologie médicale, Allemagne) Professeur Francesco Emma (professeur de néphrologie pédiatrique, Italie) Professeur Rezan Topaloglu (professeur de néphrologie pédiatrique, Turquie) Dr Rebecca Sberro-Soussan

(consultant en néphrologie et transplantation, France) Dr David Game
(consultant en néphrologie chez l'adulte, Royaume Uni)
Dr Risto Lapatto (consultant en maladies métaboliques, Finlande)