



## Cystinose oculaire : rester systématique

Clémence Than Trong, Valentine Saunier, Gabrielle Lapeyre, David Touboul

*Nous rapportons le cas de Mlle G., âgée de 11 ans, suivie pour une cystinose diagnostiquée à l'âge de 18 mois devant un syndrome polyuro-polydipsique. Le tableau clinique est complété par une atteinte thyroïdienne et ophtalmologique. La patiente est déjà traitée par de la cystéamine orale (Cystagon) depuis l'âge de 2 ans, de l'hormone de croissance (GH) et de la lévothyroxine.*

### Observation

Sur le plan ophtalmologique, au moment de la première consultation dans l'unité pour un bilan de sa maladie, son acuité visuelle corrigée est évaluée à 12/10 P1,5 avec +1,75 à droite et +2,00 (-0,25) 170° à gauche, et la pression intraoculaire est à 12 mmHg aux 2 yeux. La photophobie constitue la plainte principale de cette patiente. Elle est déjà traitée par de la cystéamine collyre (Cystadrops®) à une posologie de 4 gouttes par jour depuis l'âge de 3 ans. À la lampe à fente, on retrouve une cystinose cornéenne de grade 3.00 selon la classification de Gahl (*figure 1*) et par OCT (*figures 2 et 3*). Il n'y a pas de prise de fluorescéine et la topographie cornéenne est normale. Le fond d'œil ne montre pas de rétinopathie. Il est découvert un œdème papillaire bilatéral asymptomatique (*figure 4*), secondairement confirmé par une angiographie à la fluorescéine. Une hypertension intracrânienne est alors suspectée et 3 hypothèses sont avancées : un processus expansif intracrânien, un défaut de résorption du liquide céphalo-rachidien (LCR) causé par la cystinose [1], ou un effet iatrogène de la GH [2]. L'IRM cérébrale réalisée en urgence ne met pas en évidence de lésion intracérébrale. Un arrêt de la GH est alors décidé et l'œdème papillaire régresse rapidement.

### Discussion

La cystinose est une maladie lysosomale, autosomique récessive très rare (1/200 000 naissances) causée par la mutation du gène CTNS (Chz 17) codant pour une protéine appelée cystinosine. Cette protéine de transport membranaire permet l'efflux de la cystine des lysosomes vers le cytoplasme, où celle-ci est dégradée en cystéine. L'accumulation intralysosomale de cystine induit la formation de cristaux insolubles responsables d'une défaillance multiviscérale progressive. Le traitement spécifique de la cystinose est la cystéamine. Cette dernière permet, après avoir traversé la membrane lysosomale, d'interagir avec la cystine pour former des complexes cystéine-cystéamine et de

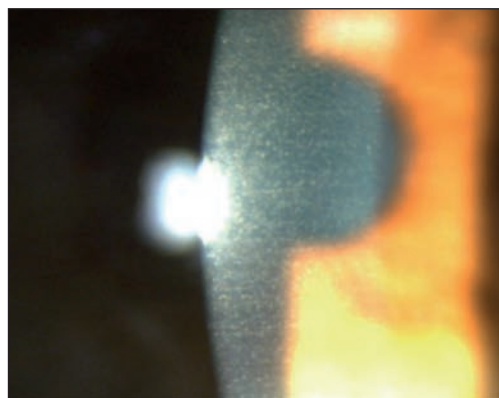


Figure 1. Dépôts de cristaux cornéens, atteinte diffuse.

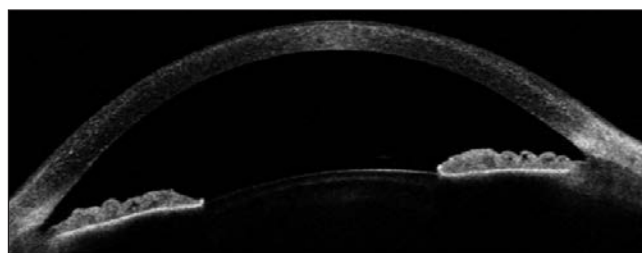


Figure 2. Visualisation des cristaux de cystine en OCT Swept Source Casia-2 (Tomey).

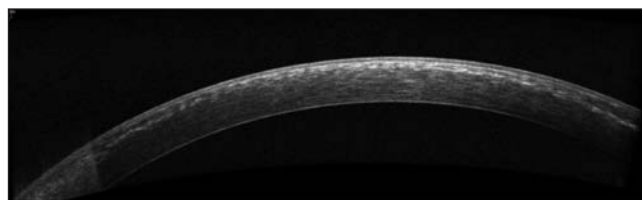


Figure 3. Cristaux de cystine visibles en OCT Spectral Domain Cirrus (Zeiss).

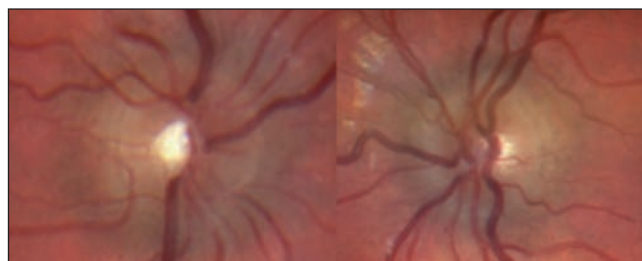


Figure 4. Rétinographie avec œdème papillaire bilatéral (confirmé en angiographie).

la cystéine, capables de sortir du lysosome et donc de dépléter la cellule. La gravité de la maladie repose essentiellement sur l'atteinte rénale pouvant menacer la vie du patient. La néphropathie cystinosique se manifeste par une cassure staturopondérale, un syndrome de Fanconi, une atteinte du glomérule rénal et des manifestations touchant d'autres organes apparaissant dès 6 à 12 mois de vie. Un traitement par hormone de croissance pourra être mis en place après la prise en charge optimale de la tubulopathie si le retard de croissance persiste. Pour le diagnostic, l'examen biologique de référence est le dosage de la cystine dans les leucocytes totaux ou les polynucléaires neutrophiles.

L'atteinte extrarénale est essentiellement oculaire et engendre principalement une photophobie. Ainsi, l'atteinte cornéenne est constante et consiste en des dépôts de cristaux fusiformes biréfringents s'accumulant avec le temps dans le stroma cornéen, et progressant du stroma antérieur vers l'endothélium. L'aspect est scintillant et multicolore à l'examen biomicroscopique. Si l'endothélium est épargné, en revanche, une kératite ponctuée superficielle et des érosions récidivantes s'associent volontiers. Aux stades les plus avancés, une néovascularisation cornéenne limbique est parfois retrouvée. La sévérité de l'atteinte cornéenne peut être évaluée par le score biomicroscopique de Gahl (0 à 3) et par OCT cornéen. La greffe de cornée lamellaire est d'indication exceptionnelle.

La rétinopathie cystinosique est quant à elle très inconsistante. On retrouve parfois des dépôts de cristaux sur l'ensemble de la rétine, associés à une dépigmentation et pouvant évoluer vers une atrophie rétinienne. Elle pourra être explorée par angiographie rétinienne. Les cristaux peuvent également se déposer sur la conjonctive, l'iris, le corps ciliaire, la capsule antérieure du cristallin, la choroïde ou le nerf optique et entraîner

des manifestations variées plus rares, comme un glaucome par fermeture de l'angle, un œdème papillaire ou des altérations du champ visuel.

La prise en charge est multidisciplinaire. Sur le plan ophtalmologique, le traitement repose sur la cystéamine collyre (Cystadrops®), 1 goutte 4 fois par jour au long cours, qui, si elle est mal tolérée, justifie un traitement complémentaire par lubrifiants. Le traitement par GH est une cause rare d'hypertension intracrânienne chez les patients atteints d'une cystinose. Son mécanisme physiopathologique est incertain et impliquerait une augmentation de production de LCR et une diminution de son excrétion, dont le risque serait majoré par l'atteinte rénale [3]. Il faut donc systématiquement regarder le nerf optique chez ces patients.

### Conclusion

La surveillance ophtalmologique de la cystinose doit être annuelle, avec évaluation de l'acuité visuelle, estimation du score de Gahl complétée par une imagerie OCT de la cornée, la mesure de la pression intraoculaire et l'examen du fond d'œil. Les complications ophtalmologiques iatrogènes liées à la prise en charge de la maladie sont également à dépister.

### Références bibliographiques

- [1] Dogulu CF, Tsilou E, Rubin B et al. Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *J Pediatr.* 2004;145(5):673-8.
- [2] Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK et al. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr.* 1995;126(6):996-9.
- [3] Koller EA, Stadel BV, Malozowski SN. Papilledema in 15 renally compromised patients treated with growth hormone. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(4):451-4.