

The Cystinosis Foundation and the French Association for Information and Research on Genetic Renal diseases (AIRG) organised a conference in Paris from 28 to 30 June 2002 dedicated to families affected by cystinosis. The objective of the conference was to bring families and professionals working in the field of cystinosis together and help in the understanding of the disease and to present new research.

Professor Broyer from the Necker Children’s Hospital in France chaired this meeting “New Frontiers For Hope”.

The presentations made during this conference are published in this booklet.

La Fondation Cystinose et l’Association Française pour l’Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG) ont organisé à Paris les 28, 29 et 30 juin 2002 une conférence pour les familles touchées par la cystinose. L’objectif de cette conférence était de rassembler les familles et les médecins travaillant dans le domaine de la cystinose, d’aider à la compréhension de cette maladie, et de présenter les nouvelles recherches.

Le Professeur Broyer de l’hôpital Necker-Enfants Malades en France présidait cette conférence “Nouvelles frontières pour l’Espoir”.

Les présentations faites au cours de cette conférence sont publiées dans cette brochure.

INTRODUCTION .....	4
INTRODUCTION .....	5
TEMOIGNAGE DE MARIE.....	6
(MODERN) HISTORY OF CYSTINOSIS .....	7
HISTOIRE (MODERNE) DE LA CYSTINOSE.....	8
CYSTINOSIS PROGRESS REPORT FROM THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.....	9
RAPPORT D’AVANCEMENT DES TRAVAUX PORTANT SUR LA CYSTINOSE DES INSTITUTS NATIONAUX DE SANTE .....	10
UK CYSTINOSIS REGISTRY: 2001 .....	11
LE REGISTRE DU ROYAUME UNI SUR LA CYSTINOSE : 2001 .....	12
CYSTINOSIS INTERNATIONAL DATABASE BANK.....	13
BANQUE INTERNATIONALE DE BASE DE DONNEES DE LA CYSTINOSE .....	14
WHY DO CYSTINOSIS KIDNEY CELLS NOT WORK PROPERLY? .....	15
POURQUOI LES CELLULES RENALES NE FONCTIONNENT-ELLES PAS CORRECTEMENT DANS LA CYSTINOSE ? .....	16

<b>INTRA-LYSOSOMAL CYSTINE ACCUMULATION IN MICE LACKING CYSTINOSIN, THE PROTEIN DEFECTIVE IN CYSTINOSIS .....</b>	<b>17</b>
<b>ACCUMULATION DE CYSTINE DANS LES LYSOSOMES DES SOURIS DEFICIENTES POUR LA CYSTINOSINE, PROTEINE IMPLIQUEE DANS LA CYSTINOSE .....</b>	<b>18</b>
<b>CYSTINOSIS : FROM GENE TO PRACTICE.....</b>	<b>19</b>
<b>CYSTINOSE : DU GENE A LA PRATIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>PROVISION OF SERVICES FOR RARE DISEASES ACROSS COUNTRIES.....</b>	<b>23</b>
<b>LA FOURNITURE DES SERVICES POUR LES MALADIES RARES A TRAVERS LES PAYS</b>	<b>24</b>
<b>CYSTINE MEASUREMENTS .....</b>	<b>25</b>
<b>LES MESURES DE LA CYSTINE.....</b>	<b>26</b>
<b>EARLY TREATMENT AND GOOD COMPLIANCE IMPROVES GROWTH IN CHILDREN WITH NEPHROPATIC CYSTINOSIS. ....</b>	<b>28</b>
<b>LA PRECOCITE ET LA BONNE OBSERVANCE DU TRAITEMENT AMELIORENT LA CROISSANCE DES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE .....</b>	<b>29</b>
<b>OPTIMISING GROWTH AND NUTRITION IN CYSTINOSIS .....</b>	<b>30</b>
<b>OPTIMISATION DE LA CROISSANCE ET DE LA NUTRITION DANS LA CYSTINOSE .....</b>	<b>31</b>
<b>THE EVALUATION AND TREATMENT OF ACID-MEDIATED GASTROINTESTINAL PROBLEMS IN CHILDREN WITH CYSTINOSIS .....</b>	<b>32</b>
<b>L'EVALUATION ET LE TRAITEMENT DES TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX LIES A L'ACIDITE CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE.....</b>	<b>33</b>
<b>SYMPTOMATIC TREATMENT OF CYSTINOSIS.....</b>	<b>34</b>
<b>LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA CYSTINOSE.....</b>	<b>36</b>
<b>DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL PRO-DRUGS FOR THE TREATMENT OF CYSTINOSIS .....</b>	<b>38</b>
<b>CONCEPTION ET SYNTHESE DE NOUVEAUX PROMEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DE LA CYSTINOSE.....</b>	<b>39</b>
<b>COMPLETE STEROID AVOIDANCE IS FEASIBLE AND EFFECTIVE IN .....</b>	<b>40</b>
<b>PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION.....</b>	<b>40</b>
<b>L'EVICION COMPLETE DES CORTICOIDES EST POSSIBLE ET EFFICACE DANS LA TRANSPLANTATION RENALE PEDIATRIQUE .....</b>	<b>41</b>
<b>TREATMENT COMPLIANCE.....</b>	<b>42</b>
<b>L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT .....</b>	<b>44</b>
<b>MANAGEMENT OF RENAL TRANSPLANT PATIENTS .....</b>	<b>46</b>
<b>NURSING CONSULTATION : NEARLY 2 YEAR'S EXPERIENCE .....</b>	<b>46</b>
<b>PRISE EN CHARGE DES TRANSPLANTES RENALES EN PRE PER ET POST GREFFE .....</b>	<b>49</b>
<b>CONSULTATION INFIRMIERE : UN AN DEJA.....</b>	<b>49</b>
<b>CONSULTATION ET SUIVI INFIRMIER/ESSAI CYSTAGON OROPUR.....</b>	<b>52</b>
<b>CONSULTATION ET SUIVI INFIRMIER/ESSAI CYSTAGON OROPUR.....</b>	<b>54</b>

<b>THE ‘PILL BOX TIMER-CLOCK’.....</b>	
<b>HAVING YOUR PILLS WITH YOU AND REMEMBERING TO TAKE THEM.....</b>	<b>57</b>
<b>LE “PILULIER A HORLOGE PROGRAMMABLE”... ..</b>	
<b>COMMENT AVOIR SES MEDICAMENTS AVEC SOI ET SE RAPPELER DE LES PRENDRE</b>	<b>58</b>
<b>AGRENSKA : A NATIONAL CENTRE FOR RARE DISORDERS IN SWEDEN .....</b>	<b>59</b>
<b>AGRENSKA : UN CENTRE NATIONAL POUR LES MALADIES RARES EN SUEDE .....</b>	<b>62</b>
<b>SOCIAL PROFESSIONAL FUTURE OF PEOPLE WITH CYSTINOSIS .....</b>	<b>65</b>
<b>DEVENIR SOCIO-PROFESSIONNEL DES PATIENTS ATTEINTS DE CYSTINOSE .....</b>	<b>66</b>
<b>VISUAL AND VERBAL LEARNING IN CYSTINOSIS.....</b>	<b>67</b>
<b>L’APPRENTISSAGE VISUEL ET VERBAL DANS LA CYSTINOSE .....</b>	<b>68</b>
<b>VISUAL PROCESSING IN CYSTINOSIS: UPDATE WITH TESTING FROM ITALY.....</b>	<b>69</b>
<b>LE DEVELOPPEMENT VISUEL DANS LA CYSTINOSE : RESULTATS DES TESTS EN ITALIE .....</b>	<b>70</b>
<b>ORAL MOTOR FUNCTION AND FEEDING DIFFICULTIES IN CHILDREN WITH CYSTINOSIS .....</b>	<b>71</b>
<b>MOTRICITE ORALE ET DIFFICULTES D’ALIMENTATION CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE.....</b>	<b>72</b>
<b>DIABETES MELLITUS IN INFANTILE NEPHROPATIC CYSTINOSIS.....</b>	<b>73</b>
<b>DIABETE SUCRE CHEZ LES ENFANTS AYANT UNE CYSTINOSE AVEC NEPHROPATHIE</b>	<b>75</b>
<b>TRANSITION FROM CHILDHOOD TO ADULthood IN GENETIC RENAL DISORDERS</b>	<b>77</b>
<b>LE PASSAGE DE L’ENFANT A L’ADULTE DANS LES MALADIES RENALES GENETIQUES .....</b>	<b>78</b>
<b>FOLLOW-UP AND TREATMENT OF ADULTS WITH CYSTINOSIS IN THE NETHERLANDS .....</b>	<b>79</b>
<b>SUIVI ET TRAITEMENT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CYSTINOSE AUX PAYS-BAS.....</b>	<b>80</b>

**I**t is distressing for families to have to cope with a chronic disease like cystinosis. More distressing is the fact that this is a rare disease not immediately recognised by doctors, a disease which can present with a number of possible symptoms, requires complex treatment and can result in numerous complications. Endeavouring to meet other parents in the same situation is a natural way to cope with the problem. Doctors can only encourage the formation of associations like the Cystinosis foundation and the AIRG. This meeting united those concerned directly or indirectly with cystinosis, and afforded them the opportunity to talk about their own experiences. Specialists in this field discussed disease symptoms and gave guidelines for the optimal known treatment. They provided the most recent information on the research front. The program was built in this spirit following collaboration with world wide specialists. Incredible progress has already been made in the understanding of cystinosis but a lot remains unclear. The benefits of this meeting and the following document are to increase knowledge of families, patients and also doctors. We are convinced that shared knowledge is the basis for best disease management, and will have an impact on compliance with a difficult treatment. It will also give hope for the future.

**Professor Michel Broyer, Necker Children's Hospital, Paris**

**T**he Association for Information and Research on Genetic renal diseases, AIRG was created in France in 1988.

Our main objectives are to :

- Inform members of research projects and progress accomplished in Europe and abroad on genetic renal failure therapy.
- Emotionally support patients, particularly during the wait for dialysis and kidney transplant
- Help in research development

The AIRG is supported by a scientific committee chaired by Professor Jean-Pierre Grünfeld from Necker children's hospital in Paris, and is part of the Rare Disease Alliance which unites over 80 rare disease associations.

The AIRG has edited a monography on cystinosis. During the annual congress of nephrology, the AIRG awarded a prize to a young researcher for his work on cystinosis.

For more information on the services provided by the AIRG, you are welcome to consult our website : [www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

In 2002 the AIRG were proud to receive the International Cystinosis Congress and the Cystinosis foundation in Paris.

**Isabelle Manciet, President, AIRG**

**A**s many of you know the isolation and identification of the gene that causes cystinosis was a result of international dialogue and team work of several cystinosis research teams from various countries, with the teams of France and England being the first to make the discovery. Collaborating and working together surely hastened this landmark discovery. No doubt this valuable information would not have been made available so readily without the collaboration of research teams.

It is no coincidence that more and more people are coming together and connecting. This International Cystinosis Congress in France, affords the occasion for families and individuals with different backgrounds to meet and share their thoughts. International Cystinosis Congresses were inaugurated in Bergamo, Italy in 2000.

These congress bring together the medical professionals, families, and individuals. They come together to contribute their talents and energy to help spread knowledge and encourage research. No one is an island. We all need one another. We all benefit from each other's unique abilities as our diverse scientific community searches for a cure.

**Jean Hobbs Hotz, President, Cystinosis Foundation**

**F**ace à une maladie chronique telle que la cystinose, les familles sont désemparées, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une maladie rare qui n'est pas immédiatement diagnostiquée par les médecins, qui peut se manifester à travers plusieurs symptômes, qui requiert un traitement complexe et qui peut aboutir à de nombreuses complications. Faire la démarche de rencontrer d'autres parents dans la même situation est un moyen naturel pour faire face au problème. Les médecins ne peuvent qu'encourager la formation et la collaboration d'associations telle que l'AIRG ou la Cystinosis Foundation. Ce congrès a réuni ceux qui étaient concernés directement ou indirectement par la cystinose et leur a offert l'opportunité de parler de leur expérience. Les spécialistes dans ce domaine ont discuté des symptômes de la maladie et donné des conseils pour le traitement réputé optimal. Ils ont donné également les dernières informations sur le plan de la recherche. Le programme a été élaboré dans cet esprit avec la collaboration des médecins du monde entier. Des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la cystinose mais des zones restent encore obscures. L'objectif de ce congrès était d'approfondir les connaissances des familles, des patients, mais aussi des médecins. Nous sommes convaincus que le partage des connaissances constitue la base d'une meilleure prise en charge de la maladie, et que ce partage aura un impact sur l'observance d'un traitement difficile. C'est aussi un gage d'espoir pour le futur.

**Professeur Michel Broyer, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris**

**L'**Association pour l'information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques, l'AIRG, a été créée en 1988.

Elle a pour objectifs :

- ❑ d' informer ses adhérents sur les études et progrès réalisés en Europe et à l'Etranger sur la thérapeutique de l'insuffisance rénale d'origine génétique,
- ❑ de participer au soutien psychologique des patients, notamment dans les phases d'attente de dialyse et de greffe et dans tous les développements des maladies rénales d'origine génétique,
- ❑ d' aider au développement de la recherche sur les maladies rénales génétiques.

L'Association est aidée dans ses travaux par un comité scientifique présidé par le Professeur Jean-Pierre Grünfeld de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris et fait partie d'Alliance Maladies Rares qui regroupe plus de 80 associations de maladies orphelines.

L'AIRG a édité une monographie sur la cystinose. Lors du Congrès Annuel de la Société de Néphrologie, l'AIRG a remis un prix à un jeune chercheur pour son travail sur la cystinose.

Pour toute information complémentaire concernant nos activités, merci de bien vouloir consulter notre site : [www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

L'association était heureuse d'organiser en 2002 à Paris la conférence internationale sur la Cystinose et de recevoir la Cystinosis Foundation.

**Isabelle Manciet , Présidente de l'AIRG**

**C**omme vous le savez, la découverte et l'identification du gène dont les mutations sont à l'origine de la cystinose est le résultat d'un dialogue international et d'un travail d'équipes de chercheurs sur la cystinose venant de divers pays. Ce sont en effet des équipes de France et d'Angleterre qui ont réalisé cette découverte. La collaboration et le travail en commun ont contribué à son accélération. Il ne fait aucun doute que cette précieuse information n'aurait pas été aussi rapidement disponible sans la collaboration des équipes de recherche.

Ce n'est pas une coïncidence si de plus en plus de personnes viennent ensemble et se rejoignent. Les Congrès Internationaux sur la Cystinose ont été inaugurés à Bergame, en Italie, en 2000.

Ce Congrès International de la Cystinose en France offre la possibilité au corps médical et aux familles de se rencontrer et de partager leurs réflexions. La rencontre de leurs talents et de leur énergie aide à diffuser la connaissance et encourager la recherche. Personne n'est isolé. Nous avons tous besoin des autres. Nous avons tout à apprendre des facultés uniques de chacun pendant que notre communauté scientifique avance dans la recherche d'un remède.

**Jean Hobbs Hotz, Présidente de la Fondation Cystinose**

**Texte de Marie ?**

## (MODERN) HISTORY OF CYSTINOSIS

*Jerry A. Schneider, M.D., University of California, San Diego*

---

I began to study patients with cystinosis in 1965. At that time all that was known about cystinosis was that patients developed renal tubular dysfunction before one year of age (Debré-DeToni-Fanconi syndrome), glomerular dysfunction leading to renal failure by ten years of age, and had cystine crystals in most organs. The biochemical reason for the cystine crystal accumulation, whether cystine was elevated in plasma as well as in cells, where in the cell the cystine was located and how to remove the cystine from cells were all unknown. At that time patients died of renal failure before ten years of age.

Since then we have learned that cystine is only elevated within cells and not in plasma of patients with cystinosis. The cystine accumulates in the lysosomes of cells because the system for transporting the cystine from out of the lysosome is missing or defective. In fact, the exact gene that is abnormal in cystinosis is now known.

By 1970, kidney transplantation became available for cystinosis patients and was very successful. As patients lived longer it was recognized that organs other than the kidney were also damaged in these patients. Many treatments were devised and tested for their ability to remove the cystine from these children's cells with the hope that this would provide clinical benefit. Some of the things tried were special diets that were low in cystine, and drugs such as penicillamine and ascorbic acid (Vitamin C). None of these worked.

Fortunately cysteamine was tested and worked both in reducing the cystine in these children's cells and in markedly slowing the damage to kidneys and other organs. Although cysteamine (Cystagon®) has been very successful, doctors are still trying to develop improved ways of using this drug.

Another thing that was very helpful was the creation of the Cystinosis Foundation in the United States in 1982. The Cystinosis Foundation provides counselling and encouragement for patients and their families, and also raises funds for research. Similar groups have been established in Great Britain, in Italy, and now in France.

## HISTOIRE (MODERNE) DE LA CYSTINOSE

*Jerry A. Schneider, M.D., Université de Californie, San Diego*

---

J'ai commencé à étudier des patients souffrant de cystinose en 1965. À l'époque, notre connaissance de la cystinose se résumait au fait que les patients développaient un dysfonctionnement tubulaire rénal avant l'âge d'un an (syndrome de DeToni-Debré-Fanconi), un dysfonctionnement glomérulaire conduisant à une insuffisance rénale vers l'âge de dix ans, et qu'ils présentaient des cristaux de cystine dans la plupart de leurs organes. La raison biochimique à l'origine de l'accumulation des cristaux de cystine, savoir si la cystine était élevée dans le plasma comme elle l'était dans les cellules, la localisation de la cystine au sein de la cellule et la façon d'éliminer la cystine des cellules constituaient autant de questions sans réponse. À cette époque, les patients mourraient d'insuffisance rénale avant l'âge de dix ans.

Depuis, nous avons appris que les patients atteints de cystinose ne présentent un taux élevé de cystine qu'à l'intérieur des cellules, et pas dans le plasma. La cystine s'accumule dans les lysosomes des cellules à cause d'une absence ou d'une défaillance du système de transport de la cystine hors du lysosome. En fait, nous avons même identifié le gène précis présentant une anomalie dans la cystinose.

Depuis 1970, la transplantation rénale est devenue accessible aux patients atteints de cystinose et s'est révélée être un grand succès. Les patients vivant plus longtemps, nous nous sommes aperçus que le rein n'est pas le seul organe lésé, d'autres le sont également chez ces patients. De nombreux traitements ont été conçus et testés pour leur capacité à éliminer la cystine des cellules de ces enfants, avec l'espoir qu'ils procureraient des bénéfices cliniques. Parmi les traitements essayés figuraient des régimes alimentaires spécifiques à faible teneur en cystine, ainsi que des médicaments tels que la pénicillamine et l'acide ascorbique (vitamine C) : ils se sont révélés des échecs.

Heureusement, la cystéamine a été testée et a fait la preuve de son efficacité, tant pour la réduction des taux de cystine dans les cellules de ces enfants que pour ralentir de façon notable les atteintes des reins et des autres organes. Bien que la cystéamine (Cystagon®) se soit révélée très efficace, les médecins essaient toujours d'améliorer les moyens d'utiliser ce médicament.

La création, en 1982, de la Fondation pour la Cystinose aux États-Unis a également été très utile. Cette fondation fournit conseils et encouragements aux patients et à leurs familles et s'occupe également de réunir des fonds pour la recherche. Des groupes similaires se sont créés au Royaume-Uni, en Italie et, à présent, en France.



## CYSTINOSIS PROGRESS REPORT FROM THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

*William A. Gahl, MD, PhD, Section on Human Biochemical Genetics, Heritable Disorders Branch, National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda, Maryland*

---

Studies begun more than two decades ago are proceeding, with the following recent findings. First, long-term oral cysteamine therapy has proven to postpone the average age at which kidney transplantation is required by at least 10 years. A number of anecdotal reports indicate good renal function and height in cystinosis patients up to age 20 with their original kidneys. Second, mutation analysis indicates a variety of mutations in the *CTNS* gene causing cystinosis. When both mutations are severe, nephropathic cystinosis results. When one is severe and the other mild, then either intermediate or ocular cystinosis occurs. Finally, cysteamine eyedrops are moving steadily to New Drug Approval in the United States, and it is hoped that European approval would follow that.

## RAPPORT D'AVANCEMENT DES TRAVAUX PORTANT SUR LA CYSTINOSE DES INSTITUTS NATIONAUX DE SANTE

*William A. Gahl, MD, PhD, Section de Génétique Humaine Biochimique, Branche des Maladies Héritaires, Institut National de Santé de l'Enfant et du Développement Humain, NIH, Bethesda, Maryland*

---

Les études commencées voilà plus de vingt ans se poursuivent et ont récemment donné lieu aux observations suivantes. En premier lieu, le traitement oral au long cours par la cystéamine a montré qu'il était possible de retarder d'au moins 10 ans l'âge moyen auquel la transplantation rénale est nécessaire. Un certain nombre de comptes rendus anecdotiques font état d'une bonne fonction rénale et d'une taille correcte chez des patients souffrant de cystinose et qui ont atteint l'âge de 20 ans avec leurs propres reins. En second lieu, l'analyse des mutations a mis en évidence un certain nombre de mutations du gène *CTNS* à l'origine de la cystinose. Lorsque les deux mutations sont graves, elles entraînent une cystinose néphropathique. Lorsque l'une d'entre elles est grave et l'autre modérée, elles provoquent une cystinose intermédiaire ou oculaire. Enfin, le développement d'une solution oculaire de cystéamine suit son cours vers une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, qui nous l'espérons, sera suivie d'une autorisation européenne.

## UK CYSTINOSIS REGISTRY: 2001

*Suzanne Collin, William van't Hoff\* on behalf of British Association for Paediatric Nephrology, Renal Unit, Great Ormond Street Hospital, London, WC1N 3JH, UK*

---

The UK Cystinosis Registry was created in 1995 with the aims of monitoring demographic data, renal function, growth and cystine-depleting therapy, primarily in pre-transplant patients. For each patient, a registration form and data from 3 to 4 clinic visits per year are collected. In 2001-2, a database manager (SC) visited 11 units to personally retrieve data. Preliminary data are available at the time of submission of this abstract: further analysis is underway.

There are 119 patients registered, 63 male and 56 female. 40 (34%) of the registered patients have received a renal transplant. Median ages of onset of symptoms, diagnosis and start of cysteamine treatment were 10, 18 and 20.5 months respectively. The durations between onset of symptoms and diagnosis have fallen from 8.8 to 6 months and between diagnosis and start of cysteamine treatment from 1.1 to 0.7 months, compared to previous analysis in 1998. In the 1998 analysis, 19 of 29 patients (66%) for whom measured GFRs at diagnosis were available, already had compromised renal function ( $\text{GFR} < 60 \text{ mls/min/1.73m}^2$ ) and 10 (34%) had a  $\text{GFR} < 40$ , although 2 of these patients were older ( $>5$  years).

Of the pre-transplant/dialysis children, 57 (59%) are receiving enteral feeds, 28 (29%) thyroxine supplements, 51 (53%) Indomethacin and 36 (37%) recombinant growth hormone. Data on progression of renal function, growth and cystine depletion are currently being analysed and will be presented.

These preliminary results provide important demographic data on cystinosis in the UK and indicate a continuing reduction in the time taken to confirm the diagnosis and start cystine-depleting therapy.

\*Presenting author.

## LE REGISTRE DU ROYAUME UNI SUR LA CYSTINOSE : 2001

*Suzanne Collin, William van't Hoff\* au nom de la Société britannique de la néphrologie pédiatrique, Unité du rein, Hôpital Great Ormond Street, Londres, WC1N 3JH, Royaume-Uni*

---

Le registre de la cystinose du Royaume-Uni a été créé en 1995 dans le but de suivre les données démographiques, la fonction rénale, la croissance et la thérapie spécifique, plus particulièrement chez les patients pré-transplantés. Pour chaque patient, une feuille d'inscription ainsi que les données de 3 à 4 visites cliniques par an sont collectées. En 2001-2002, un responsable de la banque de données (SC) a visité 11 unités pour récupérer personnellement les données. Les données préliminaires sont disponibles au moment de la soumission de cet abstract : une analyse plus détaillée est en cours.

Le registre inclut 119 patients, 63 hommes et 56 femmes. 40 (34%) des patients inscrits ont subi une transplantation rénale. Les âges médians à l'apparition des symptômes, au diagnostic et au début du traitement par la cystéamine étaient respectivement de 10, 18 et 20,5 mois. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est passé de 8,8 à 6 mois et celui entre le diagnostic et le début du traitement par la cystéamine de 1,1 à 0,7 mois, en comparaison avec la précédente analyse de 1998. Dans cette dernière analyse, 19 des 29 patients (66%) pour lesquels les débits de filtration glomérulaire (GFR) mesurés étaient disponibles au moment du diagnostic, avaient déjà une fonction rénale diminuée ( $GFR < 60 \text{ mls/min/1.73m}^2$ ) et 10 (34%) avaient un  $GFR < 40$ , bien que deux de ces patients étaient plus âgés (>5 ans). Sur les enfants pré-transplantés/dialysés, 57 (59%) reçoivent une alimentation entérale, 28 (29%) une supplémentation en thyroxine, 51 (53%) de l'indométacine et 36 (37%) de l'hormone recombinante de croissance. Les données sur l'évolution de la fonction rénale, de la croissance et de la déplétion en cystine sont en cours d'analyse et seront présentées.

Ces résultats préliminaires fournissent des données démographiques importantes sur la cystinose au Royaume-Uni et indiquent une réduction constante du délai entre la confirmation du diagnostic et le début de la thérapie spécifique.

\*Auteur de la présentation

## CYSTINOSIS INTERNATIONAL DATABASE BANK

*Essam Al-Sabban, MB; BCh; FRCPC*

*Consultant Pediatric Nephrologist/Executive Director, Research Centre*

*King Faisal Specialist Hospital and Research Centre-Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia*

---

A Cystinosis International Database Bank has been set up at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre-Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. The objective for the establishment of the Database was to include information about all Cystinosis patients around the world and to avail the facts and published literature about the disease and its treatment manoeuvres. Consequently to enhance cooperation between physicians treating Cystinosis patients and to facilitate collaboration in clinical trials and research projects.

A website is to be launched to serve the purpose of the Cystinosis International Database Bank. The home page will be designed to attract specific people and it is to be linked to main pages of the website. It will provide general information about the Cystinosis International Database Bank and it will describe how and why it is established and provides an overview of the disease history and status. The Database will include information on the existing patients who will be categorized and sorted to different types, and identified by a given code, sex, number, age, nationality, ethnicity, and date of registration, address and other pertinent personal data. together with information about the physician in charge and clinical investigation. A dynamic form for on-line registration for the database will allow online registration. The patient's personal information will be filled in and submitted directly to a predefined email address. Furthermore, a feedback will be sent to the patient's physicians by email for their acceptance and any further related information. Some fields of the patient's database will be updateable that its contents can be changed periodically through a special form. A simple search engine for the Cystinosis International Database Bank will be available to authorized users who can login to access some classified information using a secure way (user name and password).

The Database website will also include online registration form for the membership that will be linked to specific email addresses. The web site will have the capability for viewers to download some information. Addresses and contact information about physicians treating Cystinosis cases around the world will be available.

## BANQUE INTERNATIONALE DE BASE DE DONNEES DE LA CYSTINOSE

*Essam Al-Sabban, MB; BCh; FRCPC*

*Consultant Pédiatre Néphrologue/Directeur, Centre de Recherche*

*Hôpital King Faisal Specialist et Centre de Recherche-Jeddah, Royaume d'Arabie Saoudite*

---

Une banque internationale de bases de données sur la cystinose a été créée à l'hôpital King Faisal Specialist et au Centre de Recherche de Jeddah (Royaume d'Arabie Saoudite). La mise sur pied de cette base de données vise à rassembler les informations relatives à tous les patients souffrant de cystinose dans le monde et à tirer profit des faits et des publications portant sur cette pathologie et sur les stratégies thérapeutiques. Il s'agit par conséquent de favoriser la coopération entre les médecins traitant les patients atteints de cystinose et de faciliter la collaboration dans les essais cliniques et les projets de recherche.

Un site Web doit être lancé et aura pour objectif de faire connaître la banque internationale de bases de données sur la cystinose. La page d'accueil, conçue de manière à y attirer des catégories spécifiques de personnes, comportera des liens avec les principales pages du site. Le site fournira des informations générales sur la banque internationale de bases de données sur la cystinose, décrira la façon dont elle est conçue et les raisons de sa mise en place et fera un tour d'horizon de l'histoire et de l'état de la maladie. La base de données inclura des informations sur les patients existants, qui seront classés et triés selon divers types, et identifiés par un code spécifique ainsi que par leurs sexe, numéro, âge, nationalité, ethnie, date d'inscription, adresse et autres données personnelles pertinentes, données accompagnées d'informations sur leur médecin traitant ainsi que sur l'investigation clinique. Un formulaire dynamique d'inscription en ligne à la base de données permettra les inscriptions en ligne. Les informations personnelles du patient seront complétées et envoyées directement à une adresse email prédéterminée. En outre, un retour d'information sera envoyé par courrier électronique aux médecins des patients afin d'obtenir leur approbation ainsi que d'autres informations complémentaires. Certains champs de la base de données des patients disposeront d'une fonction de mise à jour afin de permettre la modification périodique de leur contenu au moyen d'un formulaire spécial. Un moteur de recherche simple pour la banque de bases de données sera à la disposition des utilisateurs autorisés, afin de leur permettre de s'y connecter au moyen d'un procédé sécurisé (nom d'utilisateur et mot de passe) et de bénéficier d'un accès à certaines informations protégées.

Le site Web de la base de données comprendra également un formulaire d'inscription en ligne destiné aux adhésions, qui comportera des liens vers des adresses électroniques spécifiques. Les utilisateurs auront par ailleurs la possibilité de télécharger certaines informations présentes sur le site Web. Les adresses et coordonnées des médecins traitant des cas de cystinose dans le monde entier seront également disponibles.

## WHY DO CYSTINOSIS KIDNEY CELLS NOT WORK PROPERLY?

*William van't Hoff, Renal Unit, Great Ormond Street Hospital, London, WC1N 3JH, UK*

---

Recent research has identified the genetic abnormality and provided information on the lysosomal cystine transporter but the ways in which cystine accumulation causes kidney tubule cell damage or dysfunction (the Fanconi syndrome-FS) are still not known. Other workers have performed studies in animals and shown that rabbit kidney tubules loaded with cystine have defective transport as in FS. Cystine-loaded tubules have reduced energy levels (ATP) as well as reduced oxygen consumption and decreased metabolism. These data suggest impaired energy metabolism, a process that occurs in specialised parts of the cell, the mitochondria. However these studies have been performed in cells from healthy animals in which lysosomal cystine transport is functioning normally. The results may not therefore be relevant to cystinotic cells.

Lysosomes are formed from endosomes, which are involved in the regulation and metabolism of kidney tubular transporters. If these processes don't work properly, kidney tubule transport could be affected, just as in FS. Two membrane receptors for this pathway (megalin and cubilin) have been described. Proteins in the urine (in the kidney tubule) bind to these receptors and are taken into the cell and processed by endosomes. The proteins are delivered to the lysosomal system and the receptors recycled to the plasma membrane. Mice in which the megalin gene has been 'knocked-out' demonstrate greatly increased urinary losses of low molecular weight proteins just as in FS. Proximal tubules of a mouse model of another cause of FS (Dent's disease) show reduced amounts megalin and other transporters. There is therefore evidence that disruption of the endocytic pathway is a feature of a number of FS.

To further study cellular dysfunction in cystinosis, we and others have prepared an alternative model of cystinosis by culturing human proximal tubular cells derived from urine. We are using this model to study mitochondrial function and the endocytic pathway in cystinosis.

## POURQUOI LES CELLULES RENALES NE FONCTIONNENT-ELLES PAS CORRECTEMENT DANS LA CYSTINOSE ?

*William van 't Hoff, Unité du rein,, Hôpital Great Ormond Street, Londres, Royaume-Uni*

---

Si des recherches récentes ont identifié l'anomalie génétique à l'origine de cette maladie et fourni des informations sur le transporteur lysosomal de la cystine, la façon dont l'accumulation de la cystine conduit à des lésions ou à un dysfonctionnement des cellules tubulaires rénales (le syndrome de Fanconi) reste encore inconnue. D'autres études réalisées chez l'animal ont permis de démontrer que des tubules rénaux de lapin chargés en cystine présentaient une déficience du transport comme dans le syndrome de Fanconi. Les tubules chargés en cystine ont des niveaux d'énergie réduits (ATP), ainsi qu'une consommation d'oxygène réduite et un métabolisme diminué. Ces données suggèrent une altération du métabolisme énergétique, un processus qui est localisé dans des éléments spécialisés de la cellule, les mitochondries. Cependant, ces études ayant été réalisées sur des cellules d'animaux sains chez lesquels le transport lysosomal de la cystine s'effectue normalement, leurs résultats ne sont peut-être pas pertinents pour ce qui est des cellules cystinosiques.

Les lysosomes sont formés à partir des endosomes, qui interviennent dans la régulation et le métabolisme des systèmes de transport tubulaires rénaux. Si ces processus ne fonctionnent pas correctement, le transport au niveau des tubules rénaux pourrait s'en trouver affecté, tout comme dans le syndrome de Fanconi. Deux récepteurs membranaires pour cette voie (la mégaline et la cubiline) ont été décrits. Les protéines présentes dans l'urine (dans les tubules rénaux) se lient à ces récepteurs puis sont incorporées dans la cellule, où elles sont traitées par les endosomes. Les protéines sont ainsi transportées vers le système lysosomal et les récepteurs sont recyclés vers la membrane plasmique. Les souris chez lesquelles le gène de la mégaline a été invalidé (knocked-out) présentent une forte augmentation de la perte urinaire de protéines de faible poids moléculaire, tout comme dans le syndrome de Fanconi. Dans un modèle de souris d'une cause différente de syndrome de Fanconi (maladie de Dent) les tubules proximaux montrent des taux réduits de mégaline et d'autres transporteurs. Il a été ainsi mis en évidence que l'interruption de la voie de l'endocytose est une caractéristique commune à divers types de syndrome de Fanconi.

Afin d'étudier plus en détail le dysfonctionnement cellulaire impliqué dans la cystinose, nous avons, en collaboration avec d'autres chercheurs, préparé un modèle alternatif de cystinose en cultivant des cellules tubulaires proximales humaines prélevées dans l'urine. Nous utilisons ce modèle afin d'étudier la fonction mitochondriale et la voie de l'endocytose dans la cystinose.



## INTRA-LYSOSOMAL CYSTINE ACCUMULATION IN MICE LACKING CYSTINOSIN, THE PROTEIN DEFECTIVE IN CYSTINOSIS

*Cherqui S., Sevin C., Hamard G., Kalatzis V., Sich M., Pequignot M.O., Gogat K., Abitbol M., Broyer M., Gubler M.C., and Antignac C.*

---

Cystinosis is an autosomal recessive disorder characterized by an accumulation of intra-lysosomal cystine. The causative gene, *CTNS*, encodes cystinosin, a 7 transmembrane domain protein, which we recently showed to be the lysosomal cystine transporter.

We cloned and characterized the murine homologue of *CTNS*, *Ctns*, and the encoded amino acid sequence is 92.6% similar to cystinosin. We report the first *Ctns* knockout mouse model generated using the promoter trap approach. We replaced the last four *Ctns* exons by a IRES- $\beta$ gal-neo cassette and showed that the truncated protein was mis-localized and non-functional. *Ctns*<sup>-/-</sup> mice accumulate cystine in all organs tested, and cystine crystals, pathognomonic of cystinosis, were observed. *Ctns*<sup>-/-</sup> mice developed ocular changes similar to those observed in affected individuals, bone and muscular defects and behavioral anomalies. Interestingly, *Ctns*<sup>-/-</sup> mice did not develop signs of a proximal tubulopathy, or renal failure. The comparison of the two species may bring to light the cause of this pathology seen in children with cystinosis, the exact origin of which remains a major question. A preliminary therapeutic trial using an oral administration of cysteamine was carried out and demonstrated the efficiency of this treatment for cystine clearance in *Ctns*<sup>-/-</sup> mice. This animal model will prove an invaluable and unique tool for testing emerging therapeutics for cystinosis.

## ACCUMULATION DE CYSTINE DANS LES LYSOSOMES DES SOURIS DEFICIENTES POUR LA CYSTINOSINE, PROTEINE IMPLIQUEE DANS LA CYSTINOSE

*Cherqui S., Sevin C., Hamard G., Kalatzis V., Sich M., Pequignot M.O., Gogat K., Abitbol M., Broyer M., Gubler M.C., et Antignac C.*

---

La cystinose est une maladie métabolique héréditaire rare de transmission autosomique récessive qui résulte d'un défaut de transport de cystine hors du lysosome dans lequel elle s'accumule et tend à former des cristaux. Le gène impliqué dans la cystinose, le gène *CTNS*, code une protéine de 367 acides aminés, la cystinosine, dont l'analyse de la structure primaire suggère qu'elle est composée de 7 domaines transmembranaires, de 7 sites de glycosylation dans sa partie N-terminale et d'un signal potentiel d'adressage aux lysosomes dans sa partie C-terminale, le motif GYDQL. Nous avons montré récemment que la cystinosine est une protéine de la membrane lysosomale, que c'est un transporteur de cystine et qu'il s'agit d'un symporteur cystine-proton.

Nous avons cloné et caractérisé le gène murin homologue du gène *CTNS*, *Ctns* qui code une protéine qui présente 92.6% de similitude avec la cystinosine humaine. Nous avons créé un modèle animal de cystinose par invalidation du gène *Ctns*. L'invalidation du gène a été réalisée grâce à la technique « promoter trap » consistant à remplacer par recombinaison homologue le gène endogène par le gène interrompu par une cassette  $\beta$ gal-neo précédée d'une séquence IRES. Cette séquence permet la réinitialisation de la traduction et l'expression de la  $\beta$ galactosidase et la résistance à la néomycine sous le contrôle du promoteur de *Ctns*. Nous avons ainsi remplacé les 4 derniers exons du gène *Ctns* et montré que la cystinosine ainsi tronquée n'est plus localisée aux lysosomes et ne transporte pas la cystine.

Les souris *Ctns*<sup>-/-</sup> accumulent la cystine dès la naissance dans les différents organes testés et des cristaux de cystine sont détectés à partir de l'âge de 6 mois dans la plupart des organes. Les souris *Ctns*<sup>-/-</sup> présentent des anomalies oculaires très similaires à celles retrouvées chez les enfants atteints de cystinose infantile, une déminéralisation osseuse, des anomalies musculaires et des troubles du comportement. Cependant, les souris *Ctns*<sup>-/-</sup> ne développent pas de tubulopathie ni d'insuffisance rénale. La physiopathologie de la tubulopathie dans la cystinose n'étant pas élucidée, nous espérons que la comparaison des cellules tubulaires proximales d'un point de vue biochimique et génétique chez l'homme et la souris, nous amènera à comprendre l'origine exacte de cette pathologie. Un essai thérapeutique a montré que la cystéamine était efficace chez la souris *Ctns*<sup>-/-</sup>. Ce modèle animal sera donc un outil important pour avancer dans la compréhension de la pathogénie de la cystinose et pour tester de nouvelles thérapies plus efficaces et mieux tolérées que le traitement actuel.

## CYSTINOSIS: FROM GENE TO PRACTICE

Corinne Antignac, Department of Genetics and Inserm U423, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

---

Cystinosis is an autosomal recessive disorder characterized by an accumulation of intra-lysosomal cystine due to a defect in cystine transport across the lysosomal membrane (Gahl et al, 2001). Three clinical forms of cystinosis have been delineated based on severity of symptoms and age of onset. Infantile cystinosis is the most severe and is characterized by the appearance of a renal Fanconi syndrome at 6-12 months and the disease progresses, without treatment, to end-stage renal failure by 10 years. Other clinical signs appear (photophobia, hypothyroidism, hypogonadism, diabetes, neuromuscular anomalies) due to a widespread accumulation of cystine. Juvenile cystinosis is characterized by an adolescent onset of glomerular renal impairment and photophobia, without or with mild Fanconi syndrome. Ocular non-nephropathic cystinosis is solely characterized by a mild photophobia without any renal anomalies. The causative gene, *CTNS*, maps to 17p13, spans 23 kb of genomic sequence, and is composed of 12 exons, the first two of which are non-coding (Town et al, 1998). *CTNS* encodes a 367 amino acid protein, cystinosin, predicted to be composed of 7 transmembrane domains (TM) preceded by 7 N-glycosylation sites. Cystinosin is a lysosomal membrane protein and it is sorted via a tyrosine based GYDQL lysosomal sorting motif in its C-terminal tail, and a novel conformational lysosomal sorting motif in the 5<sup>th</sup> inter-TM loop, both of which are oriented toward the cytoplasm (Cherqui et al, 2001). The underlying metabolic defect of cystinosis is a defective efflux of cystine from the lysosome. We have recently shown that cystinosin is the lysosomal cystine transporter, and that this transporter is highly specific for L-cystine and is proton-driven. (Kalatzis et al, 2001a).

*CTNS* mutations have been detected in individuals affected with all of the aforementioned forms of the disease, demonstrating that these forms are allelic (Town et al, 1998; Shotelersuk et al, 1998; Thoene et al, 1999; Attard et al, 1999). The most common mutation underlying cystinosis is a large 57 kb (Touchman et al, 2000) deletion spanning exons 1 to 10 (Town et al, 1998). This deletion was detected in ~76% of affected northern European individuals and is due to a founder effect arising around the middle of the first millennium AD (Forestier et al, 1999). Two other founder mutations for cystinosis, accounting for elevated disease incidence in certain subpopulations, have been identified in Quebec, Canada (McGowan-Jordan et al, 1999) and in Brittany, France (Kalatzis et al, 2001b). Furthermore, it has been shown that, whereas patients with infantile cystinosis present with two severe *CTNS* mutations (such as the 57 kb deletion or mutations consistent with a loss of a functional protein), mutations occurring in patients with milder course of the disease (such as juvenile cystinosis or ocular cystinosis) have, at least, one mild mutation (missense mutation in a functionally unimportant region of cystinosin or splicing mutation) associated either with a severe *CTNS* mutation or a mild one (Attard et al, 1999; Thoene et al, 1999; Anikster et al, 2000). Recently, mutations in the promoter region have also been described (Phornphutkul et al, 2001).

The search for mutations can be useful to confirm the diagnosis of cystinosis and to propose an accurate genetic counseling. Furthermore, the identification of the gene will help to better understand the pathophysiology of cystinosis and has allowed to create mouse models which will be useful to test new therapies for cystinosis.

## References

- Anikster Y, Lucero C, Touchman JW, Huizing M, McDowell G, Shotelersuk V, Green ED, Gahl WA. Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (*CTNS*). *Mol Genet Metab*, 1999, 66: 111-116.
- Anikster Y, et al. Ocular, non-nephropathic cystinosis: clinical, biochemical and molecular correlations. *Pediatr Res*, 2000, 47, 17-23.
- Attard M, Jean G, Forestier L, Cherqui S, van't Hoff W, Broyer M, Antignac C, and Town M: Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the *CTNS* gene: predicted effect on the model of cystinosin. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 2507-2514.
- Cherqui S, Kalatzis V, Trugnan G, Antignac, C. The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif. *J Biol Chem*, 2001, 276: 13314-13321.
- Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, van't Hoff W, Broyer M, Town M, Antignac C: Molecular characterization of *CTNS* deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet*, 1999, 65: 353-359.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA: Cystinosis: a disorder of lysosomal membrane transport. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5086-5108.
- Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H<sup>+</sup>-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J*, 2001a, 20: 5940-5949.
- Kalatzis V, Cherqui S, Jean G, Cordier B, Cochat P, Broyer M, Antignac C. Characterization of a putative founder mutation accounts for the high incidence of cystinosis in Brittany. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2170-2174.
- McGowan-Jordan J, Stoddard KL, P, Orrbine E, McLaine P, Town M, Goodyer P, MacKenzie A, Heick H: Molecular Analysis of Cystinosis: Probable Irish Origin of the Most Common French Canadian Mutation. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7: 671-678.
- Phornphutkul C, Anikster Y, Huizing M, Braun P, Brodie C, Chou JY, Gahl WA. The promoter of a lysosomal membrane transporter, *CTNS*, binds Sp-1, shares sequences with the promoter of an adjacent gene, *CARKL*, and causes cystinosis if mutated in a critical region. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 712-721.
- Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, Gu J, Thoene J, Gahl WA: *CTNS* mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet*, 1998, 63: 1352-1362.
- Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K, Lucero C, Gahl W, Schneider J, Shu SG, Campbel HT. Mutations of *CTNS* causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab*, 1999, 67: 283-293.
- Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, Maduro VV, McDowell G, Shotelersuk V, Bouffard GG, Beckstrom-Sternberg SM, Gahl WA, Green ED. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (*CTNS*): complete sequencing of a 200-kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. *Genome Res*, 2000, 10: 165-173.
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet*, 1998, 18: 319-324.

## CYSTINOSE: DU GÈNE A LA PRATIQUE

Corinne Antignac, Service de Génétique et Inserm U423, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

---

La cystinose est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cystine dans les lysosomes de toutes les cellules, liée à un défaut de transport de la cystine à travers la membrane du lysosome (Gahl et al, 2000). Trois formes cliniques ont été individualisées en fonction de la sévérité des symptômes et l'âge de début de la maladie. La forme infantile, la plus fréquente et la plus sévère, débute apparemment vers l'âge de 6-12 mois par un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi et évolue vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de neuf-dix ans. D'autres manifestations cliniques (oculaires, pancréatiques, thyroïdiennes, neurologiques...) sont liées à l'accumulation de cystine dans les différents organes. La forme juvénile se révèle plus tardivement vers l'âge de 12-15 ans généralement par une protéinurie et une altération de la fonction glomérulaire, le plus souvent sans signes majeurs de tubulopathie. La frontière entre ces deux formes est imprécise, et des cas de formes intermédiaires avec tubulopathie à début tardif ont été décrites. La forme oculaire pure est caractérisée par une photophobie et la présence de cristaux de cystine dans la cornée.

Le gène impliqué dans la cystinose a été localisé sur le chromosome 17 par un Consortium Anglo-Américain, puis a été identifié en 1998 (Town et al, 1998). Ce gène, appelé *CTNS*, couvre 23 kb et est composé de 12 exons, les deux premiers ne codant pas pour des acides aminés (ce qui signifie que seuls 10 exons doivent être analysés pour rechercher des mutations). Le gène *CTNS* code pour une protéine de 367 acides aminés, que nous avons appelée cystinosine, dont l'analyse de la séquence permettait de penser qu'il s'agit d'une protéine de la membrane lysosomale

Dans le laboratoire, nous avons ensuite tenté de mieux comprendre le rôle exact de la cystinosine et comment s'effectue le transport de cystine à travers la paroi lysosomale, en particulier en réalisant des modèles cellulaires et animaux. Ainsi, nous avons injecté dans des cellules la cystinosine rendue fluorescente. Nous avons ainsi pu confirmer que la cystinosine est bien localisée dans la paroi du lysosome, et nous avons caractérisé les signaux présents sur cette protéine permettant qu'elle soit dirigée, après sa synthèse, vers la membrane du lysosome et non vers la membrane de la cellule (Cherqui et al, 2001). En utilisant cette technique d'injection de cystinosine dans la cellule, nous avons montré que la cystinosine est bien capable de transporter la cystine. L'ensemble de ces résultats confirme le rôle, suspecté depuis longtemps, de la cystinosine comme transporteur de cystine à travers la paroi du lysosome (Kalatzis et al, 2001a).

Des mutations du gène *CTNS* ont été détectées chez des patients présentant les trois formes de cystinose, prouvant que le même gène est impliqué (Town et al, 1998; Shotelersuk et al, 1998; Thoene et al, 1999; Attard et al, 1999). La mutation observée le plus fréquemment est une grande délétion de 57 kb (Touchman et al, 2000), emportant les exons 1 à 10 du gène *CTNS* (Town et al, 1998). Cette délétion est détectée chez environ 75% des enfants originaires d'Europe du Nord (mais pas dans la seule famille finlandaise étudiée à ce jour), et est due à un effet fondateur survenu au cours du premier millénaire de notre ère (Forestier et al, 1999). Deux autres mutations avec effet fondateur ont aussi été rapportées, rendant compte de la fréquence plus importante de la cystinose dans certaines populations, l'une au Québec (McGowan-Jordan et al, 1999), l'autre en Bretagne (Kalatzis et al, 2001b). Par ailleurs, il a été montré que, alors que les enfants porteurs d'une cystinose infantile avaient deux mutations (la mutation d'origine paternelle et la mutation d'origine maternelle) que l'on peut qualifier de « sévères », comme par exemple la délétion européenne ou des mutations provoquant l'absence complète de cystinosine, les enfants avec une forme moins sévère de cystinose (juvénile ou oculaire) ont au moins une mutation peu sévère (comme une mutation faux sens dans une région fonctionnellement peu importante ou une mutation dans un site d'épissage), la deuxième mutation pouvant être aussi bien une mutation peu sévère qu'une mutation sévère (Attard et al, 1999; Thoene et al, 1999; Anikster et al, 2000). Récemment, des mutations dans le promoteur (région régulatrice du gène) ont également été décrites (Phornphutkul et al, 2001).

En pratique, la recherche de mutations dans le gène *CTNS* chez les patients atteints de cystinose peut être utile pour confirmer le diagnostic, tout particulièrement dans les formes atypiques, et pour proposer un conseil génétique approprié. De plus, l'identification du gène va permettre (et a déjà permis) de mieux comprendre le mécanisme de la maladie dans les divers organes où s'accumule la cystine. Cela a également permis de créer un modèle animal de cystinose (chez la souris), qui sera particulièrement utile pour tester de nouveaux traitements.

## Références

- Anikster Y, Lucero C, Touchman JW, Huizing M, McDowell G, Shotelersuk V, Green ED, Gahl WA. Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (*CTNS*). *Mol Genet Metab*, 1999, 66: 111-116.
- Anikster Y, et al. Ocular, non-nephropathic cystinosis: clinical, biochemical and molecular correlations. *Pediatr Res*, 2000, 47, 17-23.
- Attard M, Jean G, Forestier L, Cherqui S, van't Hoff W, Broyer M, Antignac C, and Town M: Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the *CTNS* gene: predicted effect on the model of cystinosin. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 2507-2514.
- Cherqui S, Kalatzis V, Trugnan G, Antignac C. The targeting of cystinosin to the lysosomal membrane requires a tyrosine-based signal and a novel sorting motif. *J Biol Chem*, 2001, 276: 13314-13321.
- Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, van't Hoff W, Broyer M, Town M, Antignac C: Molecular characterization of *CTNS* deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet*, 1999, 65: 353-359.
- Gahl WA, Schneider JA, Aula PP: Lysosomal transport disorders: Cystinosis and sialic acid storage disorders. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw-Hill, 1995, pp 3763-3797
- Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H<sup>+</sup>-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J*, 2001a, 20: 5940-5949.
- Kalatzis V, Cherqui S, Jean G, Cordier B, Cochat P, Broyer M, Antignac C. Characterization of a putative founder mutation accounts for the high incidence of cystinosis in Brittany. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2170-2174.
- McGowan-Jordan J, Stoddard KL, P, Orrbine E, McLaine P, Town M, Goodyer P, MacKenzie A, Heick H: Molecular Analysis of Cystinosis: Probable Irish Origin of the Most Common French Canadian Mutation. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7: 671-678.
- Phornphutkul C, Anikster Y, Huizing M, Braun P, Brodie C, Chou JY, Gahl WA. The promoter of a lysosomal membrane transporter, *CTNS*, binds Sp-1, shares sequences with the promoter of an adjacent gene, *CARKL*, and causes cystinosis if mutated in a critical region. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 712-721.
- Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, Gu J, Thoene J, Gahl WA: *CTNS* mutations in an American-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet*, 1998, 63: 1352-1362.
- Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K, Lucero C, Gahl W, Schneider J, Shu SG, Campbel HT. Mutations of *CTNS* causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab*, 1999, 67: 283-293.
- Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, Maduro VV, McDowell G, Shotelersuk V, Bouffard GG, Beckstrom-Sternberg SM, Gahl WA, Green ED. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (*CTNS*): complete sequencing of a 200-kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. *Genome Res*, 2000, 10: 165-173.
- Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, van't Hoff W, Antignac C: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet*, 1998, 18: 319-324.

## PROVISION OF SERVICES FOR RARE DISEASES ACROSS COUNTRIES

*Dr Ségolène Aymé*

*Orphanet – INSERM SC11 – 102 rue Didot – 75014 Paris – France*

---

The rapid development of our understanding of molecular genetics has permitted a better understanding of the pathogenesis of a growing number of diseases and has changed the way in which the Community think about health services for rare diseases. Rare diseases are no longer considered as unimportant. Regulations on orphan drugs have been developed in many regions of the world and their impact on the number of drugs available for patients cannot be disputed. However there are many inequities in the way services are provided across countries which have to be known to be corrected.

Clinical services should be organized so that they can offer immediate diagnostic aid to other clinicians trying to provide a diagnosis for rare conditions. This type of organization is present in only a few countries. In most countries even genetic services are not organized at the regional level so that all families can access them easily. There is a strong need for developing international networking for rare diseases in order to give access to reliable clinical and laboratory resources, develop data collection on rare diseases , produce readable overviews of rare conditions, and support international consultation between professionals trying to diagnose unresolved cases. In that area English-speaking communities are favored as most of the resources on Internet are in English. There are a number of interesting initiatives in the US, in Europe and in Australia which will be presented. In terms of on-line encyclopaedia, the USA, Sweden, Denmark, Italy, UK and France are producing original documents. Some directory of services are also available.

In each country, adherence to the organisational principles of prioritization, regionalization and integration into related health services will maximize the cost-effectiveness of all actions. The integration into health services requires some staffing. Some countries benefit from the presence of genetically trained non-medical staff, often nurses. Only the US is a country large enough to concentrate the expertise at the Nation level. In other areas of the world, there is a need for the establishment of an organized network of laboratories. Several governments have taken initiatives to respond to this challenge. They will be presented as well.

Appropriate services for rare diseases appear first in countries where patients organizations are strong. The level of organization of patients support groups is very variable. The less organized countries could take example from the best organized ones.



## LA FOURNITURE DES SERVICES POUR LES MALADIES RARES A TRAVERS LES PAYS

*Dr Ségolène Aymé*

*Orphanet – INSERM SC11 – 102 rue Didot – 75014 Paris – France*

---

Le développement rapide de notre compréhension de la génétique moléculaire a permis une meilleure compréhension de la pathogenèse d'un nombre croissant de maladies et a changé la façon dont la Communauté concevait les services de santé pour les maladies rares. Les maladies rares ne sont plus considérées sans importance. Les règlements sur les médicaments orphelins ont été développés dans beaucoup de régions du monde et leur impact sur le nombre de médicaments disponibles pour les patients est incontestable. Il y a cependant beaucoup d'inégalités entre les pays dans la manière dont sont proposés les services, qui doivent être reconnues pour être corrigées.

Les services cliniques devraient être organisés de sorte qu'une aide au diagnostic puisse être immédiatement offerte aux autres cliniciens qui tentent de faire un diagnostic pour des maladies rares. Ce type d'organisation n'existe que dans quelques pays. Dans la plupart des pays, même les services génétiques ne sont pas organisés au niveau régional pour que toutes les familles puissent y avoir facilement accès. Il est vraiment nécessaire de développer un réseau international pour les maladies rares dans le but de donner accès à des ressources cliniques et biologiques fiables, de développer la collecte des données sur les maladies rares, de produire des revues d'ensemble lisibles sur les maladies rares, et de fournir les bases d'une consultation internationale entre les professionnels qui essayent d'élucider des cas non résolus. Dans ce domaine, les communautés de langue anglaise sont favorisées étant donné que la plupart des sources disponibles sur Internet sont en anglais. Il existe un nombre d'initiatives intéressantes aux Etats-Unis, en Europe et en Australie qui seront présentées. En terme d'encyclopédie sur le net, les Etats-Unis, la Suède, le Danemark, l'Italie, le Royaume-Uni et la France sont en train de produire des documents originaux. Des annuaires sur les services existants sont également disponibles.

Dans chaque pays, l'adhésion aux principes d'organisation des priorités, de régionalisation et d'intégration aux services de santé apparentés maximisera l'efficacité des coûts de toutes les actions. L'intégration dans les services de santé requiert du personnel. Certains pays bénéficient de la présence d'équipes non médicales formées à la génétique, souvent des infirmières. Seuls les Etats-Unis sont un pays assez vaste pour concentrer les expertises à un niveau national. Dans les autres régions du monde, il est nécessaire de mettre en place un réseau organisé de laboratoires. Plusieurs gouvernements ont pris des initiatives pour répondre à ce défi, qui seront également présentées.

Les services appropriés aux maladies rares apparaissent d'abord dans les pays où les organisations de patients sont puissantes. Le niveau d'organisation des associations de soutien des patients est très variable. Les pays les moins organisés pourraient prendre exemple sur les pays les mieux organisés.



## CYSTINE MEASUREMENTS

*R Neil Dalton MA PhD*

*Guy's Hospital/King's College, London*

---

The measurement of white cell (leucocyte) cystine concentrations remains, after 30 years, the cornerstone of the diagnosis and subsequent treatment evaluation of cystinosis. In some respects, though it has served patients and clinicians well, the classical procedure may be considered outdated and in need of change. However, the majority of our understanding of cystinosis, and in particular the therapeutics, has relied on data produced with this method. Blood samples must be taken into heparin or acid-citrate-dextrose (ACD) collection tubes and the white cells prepared by the end of the following day; any further delay in isolating the cells rapidly increases the possibility of unreliable results. This “24h window” allows samples to be sent by courier to a laboratory routinely providing a specialist assay service for white cell cystine.

The standard cell preparation produces a mixed white cell population but some laboratories regard a more specific preparation of polymorphonuclear cells as advantageous. The results of the latter are on average twice those from mixed white cells but the clinical usefulness, partly because of preparation and analytical variability, is exactly the same.

Once the white cells have been prepared they need to be lysed (broken-up) to release the cystine. At this stage the samples can be frozen indefinitely at  $-70^{\circ}\text{C}$  without further deterioration. To obtain the final result it is necessary to measure the cystine content in the liquid portion and the protein content of the cell debris. Both analyses are equally important. The protein method is particularly dependent on standardisation material; bovine serum albumin is usually used. Cystine is usually measured with a competitive binding assay based on a cystine binding protein (CBP) from *E.coli* because it is highly sensitive and specific. However, it can also be measured by ion-exchange chromatography or, after reduction, as total cysteine by electrochemical, fluorimetric, or mass spectrometric detection.

In any single laboratory, quality control of the analytical procedures ensures confidence in the final results, but it should be appreciated that they are variable. In my laboratory during the last year, including 27 assays, the variability of the protein and cystine assays were 7% and 16%, respectively. The final result for our control sample varied by 16.7%; the mean value was  $1.84\text{nmol } \frac{1}{2}\text{cystine/mg protein}$ , but results ranged from 1.36 to 2.59. The issue of variability between laboratories, particularly those using different techniques, has not been adequately assessed. This situation will improve with the imminent introduction of a cross-Europe quality control scheme for the measurement of white cell cystine.

Laboratories invest considerable resources in trying to provide accurate and precise measurements of white cell cystine. However, in evaluating the therapeutic benefit of cystagon in an individual or in studies including all patients it is the co-operation and accuracy of information provided by the individual patient, with regard to drug compliance and time from last dose to blood sampling that is critical.

## LES MESURES DE LA CYSTINE

*R Neil Dalton MA PhD*

*Guy's Hospital/King's College, London*

---

La mesure des concentrations de cystine dans les globules blancs (leucocytes) reste, après 30 ans, la pierre angulaire du diagnostic et des évaluations ultérieures du traitement de la cystinose. À certains égards, bien qu'elle ait été très utile aux patients et aux cliniciens, cette procédure classique peut sembler dépassée et avoir grand besoin d'un changement. Cependant, notre compréhension de la cystinose, et plus particulièrement de sa thérapeutique, repose majoritairement sur les données générées grâce à cette méthode.

Les échantillons de sang doivent être prélevés dans des tubes contenant de l'héparine ou le mélange acide-citrate-dextrose (ACD) et les globules blancs doivent être préparés dans le jour suivant; tout retard dans l'isolement des cellules augmente rapidement les risques de résultats non fiables. Cette "fenêtre de 24 h" permet d'envoyer les échantillons par coursier à un laboratoire possédant un service spécialisé capable d'effectuer en routine le dosage de la cystine leucocytaire.

La préparation cellulaire standard produit une population mixte de globules blancs, mais certains laboratoires considèrent qu'une préparation plus spécifique des cellules polynucléaires présente certains avantages. Les résultats fournis par cette dernière sont en moyenne le double de ceux obtenus sur la préparation de l'ensemble des globules blancs, mais leur utilité sur le plan clinique, en partie du fait de la variabilité de la préparation et de l'analyse, est exactement la même.

Une fois les globules blancs préparés, ils doivent être lysés (fragmentés) afin d'en libérer la cystine. À cette phase, les échantillons peuvent être congelés indéfiniment à  $-70\text{ C}$  sans plus subir de détérioration. Le résultat final nécessite la mesure de la concentration de la cystine dans la partie liquide et du contenu en protéines des débris cellulaires. Ces deux analyses sont aussi importantes l'une que l'autre. Le dosage des protéines est particulièrement dépendant du matériel d'étalonnage; on utilise généralement l'albumine du sérum de bœuf. La mesure de la cystine est généralement effectuée au moyen d'une technique de dosage basée sur la fixation compétitive d'une protéine se liant à la cystine (CBP) qui provient de *E. coli*, qui est une méthode extrêmement sensible et spécifique. La cystine peut également être mesurée par chromatographie sur résine échangeuse d'ions ou, après réduction sous forme de cystéine totale, par détection électrochimique, fluorimétrique ou en spectrométrie de masse.

Dans un même laboratoire, si le contrôle de qualité des procédures d'analyse garantit la fiabilité des résultats finaux, il faut cependant être conscient que ces derniers sont variables. L'année dernière, pour les 27 dosages effectués dans mon laboratoire, la variabilité des dosages des protéines et de la cystine était respectivement de 7 % et 16 %. Le résultat final pour notre échantillon témoin a varié de 16,7 % ; la valeur moyenne était de 1,84 nmol hémicystine/mg de protéine, avec des résultats compris entre 1,36 et 2,59. Le problème de la variabilité entre divers laboratoires, en particulier pour ceux faisant appel à des techniques différentes, n'a pas fait l'objet d'une évaluation adéquate. Cette situation devrait s'améliorer avec l'introduction imminente d'un plan de contrôle de qualité à l'échelle européenne pour la mesure du taux de cystine dans les globules blancs.

Les laboratoires investissent des ressources considérables pour essayer de fournir des mesures de cystine leucocytaire exactes et précises. Cependant, lorsqu'il s'agit d'évaluer le bénéfice thérapeutique de Cystagon chez

un patient donné ou dans des études incluant l'ensemble des patients, ce sont la coopération et l'exactitude de l'information fournie par le patient quant à l'observance thérapeutique et au délai entre la dernière dose et le prélèvement sanguin, qui revêtent la plus grande importance.

## EARLY TREATMENT AND GOOD COMPLIANCE IMPROVES GROWTH IN CHILDREN WITH NEPHROPATHIC CYSTINOSIS.

*M. Greco, F. Emma\* and G. Rizzoni*

*Children's Hospital and Research Institute Bambino Gesù, Division of Nephrology, Rome, Italy.*

---

Patients with nephropathic cystinosis (NC) are at risk for severe growth retardation. Early treatment with cysteamine and human growth hormone (hGH) have been shown to improve growth evolution. In addition, treatment compliance and frequency of follow-up visits in order to optimize symptomatic treatment of Fanconi syndrome and cysteamine dosage, may also represent important positive predictors of appropriate linear growth. Few single center studies are available in the literature addressing the impact of these factors.

We have reviewed the medical records of 22 children that have been followed in our Division. Children were retrospectively divided in two groups according to their treatment characteristics. The first group (group I) included 10 children that were considered to have received appropriate treatment including initiation of cysteamine therapy before the age of 4 and regular and compliant assumption of the drug, evaluated by close monitoring of leukocytic cystine levels ( $< 1$  nM half cystine /mg prot). The remaining 12 patients did not meet these criteria and were considered to have received sub-optimal treatment (group II).

The following results were observed:

	N	M:F	Age	rhGH	Last HtSDS	Dialysis at age 10
Group I	10	5:5	9.8±5.2	7/10	-1.1±0.9	0/6
Group II	12	6:6	16.0±3.6	8/12	-4.2±1.7	9/12
p			<0.005	NS	<0.0001	<0.0001

As shown, patients with “inappropriate” treatment experienced more severe linear growth retardation and progressed more rapidly towards end-stage renal failure.

At the age of 10, patients in group II had an average HtSDS of  $-3.5\pm 1.6$ , which was also markedly lower when compared to patients in group I.

We conclude that optimal treatment, including early initiation of cysteamine, compliance to treatment and frequent follow-up visits to monitor and adapt supportive therapies are essential to prevent severe growth stunting and early progression to end-stage renal failure in children with NC.

The final height in patients of group I however cannot be predicted based on the available data.

## LA PRECOCITE ET LA BONNE OBSERVANCE DU TRAITEMENT AMELIORENT LA CROISSANCE DES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE

*M Greco, F. Emma et G. Rizzoni*

*Hôpital d'Enfants et Institut de Recherche Bambino Gesù, Département de Néphrologie, Rome, Italie.*

Les patients atteints de cystinose néphropathique (CN) ont un risque de retard de croissance sévère. Un traitement précoce par la cystéamine et l'administration d'hormone de croissance humaine (hGH) permettent d'améliorer la courbe de croissance. De plus, l'observance du traitement et la fréquence des visites de suivi (afin d'optimiser le traitement du syndrome de Fanconi et les doses de cystéamine) peuvent aussi représenter des facteurs prédictifs positifs d'une croissance linéaire adéquate. Quelques études monocentriques publiées dans la littérature ont évalué l'impact de ces facteurs.

Les dossiers médicaux de 22 patients suivis dans notre département ont été analysés. Les enfants ont été divisés rétrospectivement en 2 groupes selon les caractéristiques de leur traitement. Le premier groupe (groupe I) est constitué de 10 enfants considérés comme ayant reçu traitement par la cystéamine adéquat, c'est-à-dire initié avant l'âge de 4 ans et supposé correctement suivi au vu de dosages réguliers du taux de cystine leucocytaire ( $< 1 \text{ nM } \frac{1}{2}$  cystine / mg prot). Ces critères n'étaient pas retrouvés chez les 12 patients restants qui ont été considérés comme ayant reçu un traitement sub-optimal (groupe II).

Les résultats suivants ont été observés :

	N	M : F	Age	hGH	Dernière taille (score de ds)	Dialysé à l'âge de 10 ans
Groupe I	10	5 : 5	9.8±5.2	7/10	-1.1±0.9	0/6
Groupe II	12	6 : 6	16.0±3.6	8/12	-4.2±1.7	9/12
p			<0.005	NS	<0.0001	<0.0001

Ainsi, les patients ayant reçu un traitement « inadéquat » présentent un retard de croissance linéaire plus important et ont évolué plus rapidement vers l'insuffisance rénale terminale.

A l'âge de 10 ans, les patients du groupe II avait un score de taille moyen de  $-3.5 \pm 1.6$  ds, qui était très inférieur à celui des patients du groupe I.

Nous concluons qu'un traitement optimal, caractérisé par une initiation précoce de la cystéamine, une bonne observance du traitement, et des visites de suivi fréquentes afin de surveiller et d'adapter les traitements d'entretien, est essentiel pour prévenir un retard de croissance sévère et la progression précoce vers l'insuffisance rénale terminale chez les enfants atteints de CN.

La taille adulte des patients du groupe I ne peut cependant être prédite sur la base des données disponibles.

## OPTIMISING GROWTH AND NUTRITION IN CYSTINOSIS

*Craig B. Langman, M.D.*

*Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Head, Kidney Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, IL. USA*

---

Evidence-based medicine allows the rational integration of diverse opinions into a coherent strategy for a given problem. Chronic kidney disease (CKD) is exemplified by nephropathic cystinosis, a disease in which proximal tubular functions are damaged, but often, with a preservation of glomerular function early in the disease course. Specific aspects of the changes in tubular function lead to serious consequences that affect growth and development of children. These processes include the presence of chronic metabolic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia, diminished production of the active vitamin D metabolite, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, the presence of rachitic bone, and carnitinuria reflective of a reduction in muscle carnitine content. Each of these processes may add to the changes in taste and texture functions of oral eating that are part of the process of CKD in infants.

An orderly approach to these problems will be presented with practical information and with data from patients who have nephropathic cystinosis, to demonstrate our belief that there is no reason for disordered growth or nutrition to exist in a patient recognized to have the disorder.

## OPTIMISATION DE LA CROISSANCE ET DE LA NUTRITION DANS LA CYSTINOSE

*Craig B. Langman, M.D.*

*Professeur de Pédiatrie, Ecole de Médecine Feinberg, Université Nordouest, Directeur, Maladies du rein, Hôpital Mémorial des Enfants, Chicago, IL. Etats-Unis*

---

La médecine basée sur des preuves permet l'intégration rationnelle d'opinions diverses dans une stratégie cohérente pour un problème donné. La maladie chronique du rein (MCR) est illustrée par la cystinose néphropatique, une maladie dans laquelle les fonctions tubulaires proximales sont perturbées, alors que la fonction glomérulaire est souvent préservée au début de l'évolution de la maladie. Les aspects spécifiques des modifications de la fonction tubulaire ont de graves conséquences qui affectent la croissance et le développement des enfants. Ces processus incluent l'existence d'une acidose métabolique chronique, d'une hypokaliémie, d'une hypophosphatémie, d'une réduction de la production du métabolite actif de la vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), d'un rachitisme osseux et d'une carnitininurie se traduisant par une réduction de la quantité de carnitine musculaire. Chacun de ces processus peut s'ajouter aux modifications des fonctions du goût et de la texture de l'alimentation orale qui font partie du processus de la maladie chronique du rein chez l'enfant.

Une approche méthodique de ces problèmes sera présentée avec des informations pratiques et des données provenant de patients atteints de cystinose néphropatique pour démontrer notre conviction qu'il n'y a pas de raison qu'existent des anomalies de la croissance ou de la nutrition chez un patient porteur de cette maladie.

## THE EVALUATION AND TREATMENT OF ACID-MEDIATED GASTROINTESTINAL PROBLEMS IN CHILDREN WITH CYSTINOSIS

*Ranjan Dohil, M.D., USA*

---

**BACKGROUND:** Oral cysteamine stimulates gastric acid hypersecretion and is ulcerogenic in laboratory animal. Regular cysteamine therapy, although essential for preventing organ damage, often causes upper gastrointestinal (GI) symptoms which may affect growth, quality of life and compliance for therapy. If GI symptoms are acid-mediated, then acid-suppression should result in symptom relief.

**METHODS:** This was a safety and efficacy study to evaluate the nature and cause of gastrointestinal disease, and the value of omeprazole in controlling upper GI symptoms and gastric acid output, in children with cystinosis. Patients underwent upper GI endoscopy, and serial gastrin levels and gastric acid secretion studies after oral cysteamine, both before and after 16 wks therapy with omeprazole. Basal, maximal and peak gastric acid output (BAO, MAO, PAO) was measured. A symptom score was devised to monitor symptoms at baseline and monthly thereafter.

**RESULTS:** Eleven children (mean age 5.7yrs) with GI symptoms were studied. Before omeprazole therapy, there was a median 2.6 fold increase in MAO above mean BAO ( $p= 0.001$ ), and the PAO was within 60mins of cysteamine ingestion in all children. The fall in MAO ( $p=0.0017$ ) and PAO ( $p = 0.0005$ ) with omeprazole therapy was significant. The mean peak gastrin level was higher than baseline ( $p= 0.0018$ ), with the mean peak level occurring 30 mins post-cysteamine. The mean symptom score at the start of the study was 6.9 and fell to 0.7 ( $P=<0.0001$ ) after 16 weeks of therapy with omeprazole. Nine children had cystine crystal deposition within the upper GI tract.

**CONCLUSIONS:** Hypergastrinemia and acid hypersecretion occur and peak within 60mins of cysteamine ingestion; this correlates temporally with symptom onset. Symptoms improved dramatically with acid suppression. Most GI symptoms in children with cystinosis are likely to be acid-mediated. Omeprazole was tolerated well.



## L'ÉVALUATION ET LE TRAITEMENT DES TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX LIÉS À L'ACIDITÉ CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE

*Ranjan Dohil, M.D., États-Unis*

---

**HISTORIQUE** : La cystéamine orale stimule l'hypersécrétion acide gastrique et est ulcérogène chez l'animal. Le traitement régulier par la cystéamine, bien qu'essentiel à la prévention des complications tissulaires entraîne souvent des symptômes gastro-intestinaux susceptibles de perturber la croissance staturo-pondérale, la qualité de vie et l'observance du traitement. Si les symptômes gastro-intestinaux sont liés à une hypersécrétion acide, la suppression de cette dernière devrait entraîner la disparition des symptômes.

**METHODES** : Il s'agit d'une étude de tolérance et d'efficacité dont l'objectif était d'évaluer la nature et les causes des manifestations gastro-intestinales, ainsi que l'intérêt de l'oméprazole pour contrôler les symptômes et la sécrétion acide gastrique chez des enfants atteints de cystinose. Les patients ont subi une fibroscopie gastro-duodénale et des mesures répétées du taux de gastrine, ainsi que des évaluations de la sécrétion acide gastrique, ont été effectuées au décours d'une prise orale de cystéamine, et cela avant et après 16 semaines de traitement par l'oméprazole. Le débit acide gastrique de base, maximal, et la valeur du pic (BAO, MAO, PAO) ont été mesurés. Une échelle d'évaluation des symptômes a été développée pour enregistrer ceux-ci avant l'étude et ensuite tous les mois.

**RESULTATS** : 11 enfants (âge moyen 5,7 ans) présentant des symptômes gastro-intestinaux ont été inclus. Avant la mise en route du traitement par l'oméprazole, l'augmentation médiane du MAO était d'un facteur 2,6 par rapport au BAO moyen ( $p=0.001$ ) et le PAO survenait dans les 60 minutes suivant l'ingestion de la cystéamine chez tous les enfants. La chute du MAO ( $p=0.0017$ ) et du PAO ( $p=0.0005$ ) sous oméprazole était significative. La valeur moyenne du pic de gastrine était supérieure au taux de base ( $p=0.0018$ ) et ce pic était observé 30 minutes après la prise de cystéamine. Le score moyen des symptômes était de 6,9 avant l'étude et a chuté à 0,7 ( $P<0.0001$ ) après 16 semaines de traitement par l'oméprazole. 9 enfants présentaient des dépôts de cristaux de cystine au niveau du tractus digestif supérieur.

**CONCLUSIONS**: L'ingestion de cystéamine entraîne une hypersécrétion acide et une hypergastrinémie qui culminent dans les 60 minutes après la dose et qui sont corrélées chronologiquement avec l'apparition de la symptomatologie. Les symptômes ont été améliorés de façon spectaculaire avec l'inhibition de la sécrétion acide. La plupart des symptômes gastro-intestinaux des enfants atteints de cystinose sont probablement liés à une hyperacidité gastrique. L'oméprazole a été bien toléré dans cette étude.

## SYMPTOMATIC TREATMENT OF CYSTINOSIS

*C. Loirat, Robert Debré Hospital, Paris, France*

---

The kidneys of children with cystinosis are not able to concentrate urine and allow important quantities of sodium, potassium, phosphorus bicarbonate and substances like carnitine to be excreted in the urine. Treatment of symptoms compensate for these urinary losses.

1. Children need to drink large quantities of water, as up to 2 to 3 litres of water are lost in the urine every day. This explains why children feel thirsty day and night. When a child is too young to drink by themselves, water must be given every hour during the day and every 2-3 hours at night. As soon as the child reaches 8 to 10 months, they become used to drinking alone, even at night. Simply make sure that there is always a bottle of water available or at school, a flask that an adult can regularly refill. One must leave child to drink as much as they would like. Mineral water can be given or, in most European countries, tap water.
2. The loss of urinary electrolytes (sodium, potassium, bicarbonate, phosphorus) must be compensated for. Since there is a loss of salt in the urine, the food should normally be salty. It is often necessary to add a salt supplement in the form of sodium chloride. Children also lose bicarbonate and potassium in the urine, which can be compensated for by giving sodium bicarbonate and potassium bicarbonate. If the child loses little bicarbonate, but lots of sodium and potassium, a supplement in the form of sodium chloride or potassium chloride should be given. For children under the age of 4-5 years, the capsules should be opened and the contents mixed with water or another drink. Older children swallow the capsules. These supplements are divided into 3-4 daily intakes. The majority of children need to take at least 10-15 capsules per day, sometimes more.
3. The child must eat correctly. Children with cystinosis often have little appetite, especially when they are young. Also some regularly vomit. While they need to receive a sufficient caloric intake to favour growth. This explains why sometimes it is necessary, particularly before the age of 1-2 years, to give some food and medicine via a tube placed in the stomach or by gastrostomy. Most of the time this way of feeding is temporary.
4. Interest in indomethacin therapy (Indocid®) This drug is an anti-inflammatory used to treat rheumatoid arthritis and lumbago. But it can be used to reduce water and electrolyte urine loss. In children with cystinosis, indomethacin reduces the urine volume and therefore liquid consumption by about 30%, sometimes by half. In most cases this is associated with an appetite improvement, to the extent that gastric tube feeding is no longer necessary. Also, the child is woken less during the night by a need to drink or urinate. Indomethacin treatment is generally followed for several years.
5. Rickets must be prevented or corrected. Urinary phosphorus loss entails rickets. This is cured by giving a phosphorus and vitamin D supplement. In France vitamin D is given in the form of active derivatives, Un alfa® or Rocaltrol®. Phosphorus is given in the form of drops (Phosphoneuros®) or effervescent tablets. Once the rickets is cured, the phosphorus supplement can often be reduced, and sometimes stopped, which is a good thing as phosphorus can have an unpleasant taste.
6. Carnitine should be given. Carnitine is lost in the urine and blood levels are low. Carnitine allows fat to be used by the muscles to provide energy. Carnitine can be given in a liquid form once in the morning and again in the evening.
7. What happens when the child has renal failure? When renal failure appears, urinary electrolytic loss (see paragraph 2) is reduced. The physician will readjust the supplementation doses according to the blood test results.

8. Hormone supplementation is sometimes necessary. Sometimes the thyroid gland will not produce enough thyroid hormones. This is given as thyroxin (drops or tablets). Insulin treatment is sometimes necessary if diabetes appears. This may happen in the first months after a graft, when the pancreas does not produce enough insulin. These treatments have become rarely necessary in children whom are treated with cysteamine, since the treatment protects the thyroid and the pancreas. Some adolescent boys require a testosterone treatment if puberty is late. Growth hormone therapy may be indicated if growth is not sufficient despite a good balance. Therapy is composed of a growth hormone sc injection every 6-7 days.
  
9. How is the child's life organised? The main drawback is the regular intake of medicine. Periods of hospital stay are often necessary at the start of treatment, to correctly balance the different drugs and begin indomethacin therapy. Afterwards, hospital stays are rarely necessary, surveillance is assured by out patient visits, at first every 1 or 2 months and then 2 to 3 times a year. Children should lead a normal life, with the drawbacks of taking medicine several times a day. The role of parents and other people taking care of the child is extremely important in assuring the regular taking of medication.

## LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA CYSTINOSE

C. Loirat, Hôpital Robert Debré, Paris, France

---

Les reins des enfants atteints de cystinose ne savent plus concentrer les urines et laissent partir dans les urines des quantités importantes de sodium, de potassium, de bicarbonate, de phosphore, ainsi que des substances comme la carnitine. Le traitement dit symptomatique consiste à compenser ces pertes urinaires.

1. Il faut donner beaucoup d'eau à l'enfant, puisque le volume d'eau perdu dans les urines atteint 2 à 3 litres, ou plus, par jour. Ceci explique la soif ressentie par les enfants jour et nuit. Quand l'enfant est trop petit pour boire seul, il faut lui proposer de l'eau toutes les heures dans la journée, toutes les 2 ou 3 heures la nuit. Dès l'âge de 8 à 10 mois, l'enfant s'habitue à boire seul, y compris pendant son sommeil. Il faut simplement veiller à ce qu'il ait toujours à portée de main un biberon d'eau, ou plus tard, à l'école, une gourde que les adultes veilleront à remplir régulièrement. Un enfant qui a soif est un enfant qui a besoin de boire. Il faut donc laisser l'enfant boire autant qu'il le souhaite. Il peut boire de l'eau minérale ou, en tout cas en France, de l'eau du robinet.
2. Il faut compenser les pertes urinaires d'électrolytes, c'est à dire de sodium, potassium, bicarbonate, phosphore. Comme il y a une perte de sel dans les urines, il faut donner aux enfants les aliments normalement salés. Il est souvent nécessaire d'ajouter un supplément de sel sous forme de chlorure de sodium (en sachets ou en gélules). Comme les enfants perdent également du bicarbonate et du potassium dans les urines, on compense ces pertes en donnant du bicarbonate de sodium et du bicarbonate de potassium en gélules. Si l'enfant perd peu de bicarbonate, mais beaucoup de sodium et de potassium, on lui donne un supplément sous forme de chlorure de sodium (en gélules ou en sachets), ou de chlorure de potassium (en sirop, en gélules ou en comprimés). Pour les enfants de moins de 4 à 5 ans, il faut ouvrir les gélules et donner le contenu en le mélangeant avec de l'eau ou une boisson quelconque. Les enfants plus grands avalent les gélules. Ces suppléments sont répartis en 3 ou 4 prises sur la journée. Mais la plupart des enfants doivent avaler au moins 10 à 15 gélules par jour, parfois d'avantage.
3. Il faut que l'enfant s'alimente suffisamment.  
Les enfants atteints de cystinose ont souvent peu d'appétit, surtout quand ils sont petits. De plus, certains d'entre eux vomissent facilement. Or ils ont besoin d'avoir suffisamment de calories pour favoriser leur croissance. Ceci explique que l'on soit parfois obligé, en particulier avant l'âge de 1 ou 2 ans, d'apporter une partie de l'alimentation et des médicaments par l'intermédiaire d'une sonde mise dans l'estomac ou par gastrostomie. Le plus souvent, cette manière d'alimenter l'enfant est temporaire.
4. Intérêt du traitement par l'indometacine (Indocid®)  
Ce médicament est un anti-inflammatoire utilisé pour traiter les rhumatismes, les lumbagos. Mais il a un autre intérêt qui est de diminuer la perte urinaire d'eau et d'électrolytes. Chez les enfants atteints de cystinose, l'indometacine diminue d'environ 30 %, parfois de moitié, le volume d'urine et donc des boissons. Ceci est associé dans la plupart des cas à une amélioration de l'appétit, si bien que les apports par sonde gastrique peuvent être supprimés.  
De plus, l'enfant est moins réveillé la nuit par le besoin de boire et d'uriner. Le traitement par indometacine est généralement poursuivi plusieurs années.
5. Il faut prévenir ou corriger le rachitisme.  
La perte de phosphore dans les urines entraîne un rachitisme. Celui-ci guérit en donnant un supplément de phosphore et de vitamine D. La vitamine D est donnée sous la forme de ses dérivés actifs, le Un alfa® (gouttes ou gélules) ou le Rocaltrol® (gélules). Le phosphore est donné sous forme de gouttes (en France Phosphoneuros®) ou en comprimés effervescents. Lorsque le rachitisme est guéri, le supplément de phosphore peut souvent être diminué, et parfois arrêté, ce qui est bien car le phosphore a mauvais goût.

6. Il faut donner de la carnitine.

La carnitine est perdue dans les urines et les taux sanguins sont bas. Or la carnitine permet que les graisses soient utilisées par les muscles pour y fournir de l'énergie. On donne la carnitine sous forme liquide (en France, Levocarnil<sup>®</sup>) matin et soir.

7. Que se passe-t-il lorsque l'insuffisance rénale s'installe ?

Lorsque l'insuffisance rénale apparaît, la perte d'électrolytiques (voir paragraphe 2) dans les urines diminue. Le médecin réajuste donc les doses des différents suppléments en fonction des résultats des examens sanguins.

8. Des suppléments en différentes hormones sont parfois nécessaires.

Il peut arriver que la glande thyroïde ne fabrique pas suffisamment d'hormone thyroïdienne. Celle-ci est donc donnée ensuite sous forme de thyroxine (en gouttes ou en comprimés). Un traitement par insuline est parfois nécessaire si un diabète apparaît, ce qui peut arriver dans les premiers mois après la greffe, lorsque le pancréas ne fournit pas assez d'insuline.

Ces différents traitements sont devenus rarement nécessaires chez les enfants qui sont traités par cysteamine, puisque ce traitement protège la thyroïde et le pancréas.

Certains garçons ont besoin à l'adolescence d'un traitement par testostérone si leur puberté est retardée.

Un traitement par hormone de croissance peut être indiqué si la croissance n'est pas suffisante malgré un bon équilibre. Ce traitement comporte une injection sous cutanée d'hormone de croissance tous les jours ou 6 jours sur 7.

9. Comment la vie de l'enfant s'organise-t-elle ?

La principale contrainte est la prise régulière des médicaments. Une hospitalisation est souvent nécessaire au début du traitement, pour bien équilibrer les différents médicaments et mettre en route le traitement par indométacine. Ensuite, les hospitalisations ne sont que rarement nécessaires, la surveillance est assurée en consultation, au début tous les mois ou tous les 2 mois, puis 2 ou 3 fois par an.

Les enfants doivent mener une vie normale, avec la contrainte de la prise des médicaments plusieurs fois par jour. Le rôle des parents et des personnes qui s'occupent de l'enfant dans la prise régulière de tous les médicaments est très important.

## DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL PRO-DRUGS FOR THE TREATMENT OF CYSTINOSIS

D. Cairns\*, W.A. Cardwell and R. J. Anderson

Institute of Pharmacy and Chemistry, University of Sunderland, Sunderland, UK

---

Nephropathic cystinosis is a rare autosomal recessive disease characterised by raised intracellular levels of the essential amino acid, cystine. Crystals of cystine are present in lysosomes of bone marrow aspirates, leukocytes, cornea and conjunctiva. The disease is characterised by poor growth, renal Fanconi syndrome (impairment in proximal tubule function) and involvement of other tissues and organs (thyroid, pancreas, and CNS). The only drug treatment for the disorder is administration of the aminothiols, cysteamine (also called mercaptamine, Cystagon<sup>TM</sup>), which acts to lower intracellular levels of cystine by forming a cysteamine-cysteine mixed disulphide which can egress the lysosome using an excretion pathway for lysine.

However cysteamine contains hydrogen sulphur (SH) which produces a characteristic odour.

Recent work in our laboratory has concentrated on the design and synthesis of pro-drug derivatives of cysteamine. Pro-drugs are pharmacologically inactive molecules, which are metabolically activated *in vivo* to yield the active drug. This approach has the advantage over conventional therapy in that the release of the cysteamine can be intracellular, avoiding GI related side effects and minimising odour problems.

We have prepared a number of cysteamine pro-drugs and shown them to be non-toxic in cultured cells. These drugs will now be evaluated for their ability to deplete levels of cystine in cystinotic cell lines.

It is our hope that this work will lead to an odourless and tasteless oral treatment for cystinosis. Although, it should be stressed that this work is in its infancy and that a new oral therapy for cystinosis remains several years in the future.

## CONCEPTION ET SYNTHÈSE DE NOUVEAUX PROMÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DE LA CYSTINOSE

D. Cairns\*, W.A. Cardwell and R. J. Anderson

Institut de pharmacie et de chimie, Université de Sunderland, Sunderland, Royaume-Uni

---

La cystinose néphropathique est une affection rare à transmission autosomique récessive caractérisée par une élévation des taux intracellulaires de la cystine, un acide aminé essentiel. Des cristaux de cystine sont présents dans les lysosomes des ponctions de moelle osseuse, des leucocytes, de la cornée et de la conjonctive. La maladie se manifeste par un retard de croissance, un syndrome rénal de Fanconi (anomalie de la fonction tubulaire proximale), ainsi qu'une atteinte d'autres tissus et organes (thyroïde, pancréas et SNC). La seule thérapeutique médicamenteuse disponible dans le traitement de cette pathologie consiste en l'administration de cystéamine (également nommée mercaptamine, Cystagon<sup>TM</sup>), aminothiols qui agit par diminution des taux intracellulaires de cystine en formant un composé disulfure mixte de cystéamine et de cystéine capable de sortir du lysosome en empruntant la voie d'excrétion de la lysine.

Cependant, la cystéamine contient du sulfure d'hydrogène (HS), qui est à l'origine d'une odeur caractéristique.

Dans notre laboratoire, nous avons récemment concentré nos travaux sur la conception et la synthèse de promédicaments dérivés de la cystéamine. Les promédicaments sont des molécules pharmacologiquement inactives, qui sont activées métaboliquement *in vivo* afin de produire le médicament actif. Par rapport au traitement classique, cette stratégie possède l'avantage de permettre la libération de la cystéamine au niveau intracellulaire, évitant ainsi les effets secondaires gastro-intestinaux et minimisant les problèmes d'odeur.

Nous avons préparé un certain nombre de promédicaments de la cystéamine et avons démontré leur absence de toxicité dans des cultures cellulaires. Nous allons à présent évaluer leur capacité à réduire les taux de cystine dans des lignées de cellules cystinosiques.

Nous espérons que ces travaux conduiront à un traitement oral de la cystinose qui soit dénué d'odeur et de goût. Nous devons cependant souligner que ces travaux n'en sont qu'à leurs débuts et qu'une nouvelle thérapeutique orale de la cystinose ne verra pas le jour avant plusieurs années.

## COMPLETE STEROID AVOIDANCE IS FEASIBLE AND EFFECTIVE IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

*Minnie M Sarwal, MD, MRCP, DCH, PhD*

*Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, CA, United States*

---

**BACKGROUND:** Corticosteroids have been the cornerstone of transplant immunosuppression for over four decades and lead to many adverse effects including marked growth loss. We hypothesized that extended induction with a humanized monoclonal anti-CD25 antibody (daclizumab) could allow optimal graft acceptance in pediatric renal allograft recipients with complete steroid avoidance.

**METHODS:** Thirty-four pediatric renal transplant recipients were enrolled in the steroid-free protocol. Novel extended daclizumab induction was used until the 6th post-transplant month. Tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF) were intended maintenance drugs. Protocol biopsies were done at 0,3,6,12 months and yearly thereafter. Controls were 60 matched historical steroid-based patients.

**RESULTS:** Mean follow-up was 13 months. Graft survival was 100%. Biopsy proven clinical acute rejection was 5.9% in steroid-free versus 15% in steroid-based at 1 year ( $p=0.04$ ). There were two Banff-1a sub-clinical acute rejections on protocol biopsies, which resolved without steroids. Steroid-free recipients had better graft function at 6 months ( $p=0.006$ ) and 1 year ( $p=0.02$ ); improved growth in all children 1-15 years of age, with maximal benefit in the <5 years of age group ( $p=0.008$ ); less hypertension ( $p<0.0001$ ) and hyperlipidemia ( $p<0.001$ ); no body disfigurement ( $p<0.0001$ ), but more bone marrow suppression ( $p<0.001$ ). There was no difference in overall infections or number of hospitalizations in steroid-free patients.

**CONCLUSIONS:** Pediatric renal transplantation without steroids offers significant advantages in incidence of acute rejection, graft function, blood pressure, lipidemia and body appearance. Growth is significantly greater with catch-up growth in all steroid-free children below 15 years in age. Complete steroid-free immunosuppression appears to avoid the increased risk of acute rejection that has been seen with conversion to alternate day dosing or steroid withdrawal.



# L'EVICION COMPLETE DES CORTICOÏDES EST POSSIBLE ET EFFICACE DANS LA TRANSPLANTATION RÉNALE PÉDIATRIQUE<sup>1</sup>

Minnie M Sarwal, MD, MRCP, DCH, PhD

Service de Pédiatrie, Université Stanford, Stanford, CA, Etats-Unis

---

**HISTORIQUE :** Les corticostéroïdes constituent la pierre angulaire de l'immunosuppression en transplantation depuis plus de quarante ans et provoquent de nombreux effets secondaires, notamment un ralentissement important de la croissance. Nous avons émis l'hypothèse qu'une induction prolongée avec un anticorps monoclonal humanisé anti-CD25 (daclizumab) pouvait permettre une prise de greffe optimale chez les enfants receveurs d'une allogreffe rénale, tout en évitant complètement les corticoïdes.

**MÉTHODES :** Trente-quatre receveurs pédiatriques d'une greffe rénale ont été inclus dans ce protocole exempt de corticoïdes. Une induction prolongée originale par le daclizumab a été réalisée jusqu'au sixième mois suivant la transplantation. Le traitement d'entretien proposé était constitué de tacrolimus et de mycophénolate de mofétil (MMF). Les biopsies prévues dans le protocole ont été réalisées à 0, 3, 6 et 12 mois, puis une fois par an par la suite. Les témoins historiques étaient représentés par 60 patients appariés ayant reçu des corticoïdes.

**RÉSULTATS :** Le suivi moyen a été de 13 mois. La survie des greffons était de 100 %. Un rejet clinique aigu confirmé par biopsie a été rapporté à 1 an dans 5,9 % des cas du groupe sans corticoïdes contre 15 % chez les patients ayant reçu des corticoïdes ( $p = 0,04$ ). Deux rejets aigus sub-cliniques (grade 1a de la classification de Banff) ont été observés à la biopsie et se sont résolus sans recours aux corticoïdes. Les receveurs sans corticothérapie avaient une meilleure fonction du greffon à 6 mois ( $p = 0.006$ ) et à 1 an ( $p = 0.02$ ) ; une croissance améliorée chez tous les enfants âgés de 1 à 15 ans, le bénéfice maximal se trouvant dans le groupe d'âge  $< 5$  ans ( $p = 0.008$ ) ; moins d'hypertension ( $p < 0.0001$ ) et d'hyperlipidémie ( $p < 0.001$ ) ; une absence de défigurement corporel ( $p < 0.0001$ ), mais une suppression médullaire plus importante ( $p < 0.001$ ). Il n'y a pas eu de différence dans le nombre d'infections ou d'hospitalisations chez les patients ne recevant pas de corticoïdes.

**CONCLUSIONS :** La transplantation rénale pédiatrique sans corticoïdes offre des avantages significatifs en terme d'incidence de rejet aigu, de fonction du greffon, de pression artérielle, de lipidémie et d'apparence corporelle. La croissance est significativement améliorée, avec un rattrapage du retard de la croissance chez tous les enfants de moins de 15 ans ne recevant pas de corticoïdes. Une immunosuppression sans aucun corticoïde semble éviter l'augmentation du risque de rejet aigu qui a été observée avec l'arrêt des corticoïdes ou la conversion à une administration alternée d'un jour sur deux.

## TREATMENT COMPLIANCE

*C. Loirat, Hôpital Robert Debré, Paris, France*

---

How many of us are capable of taking 15-20 capsules, or more, every day without forgetting? Not many of us! ... and even less so considering that cysteamine must be taken at midnight and 6 in the morning.

However this is what we ask of children with cystinosis, because we know that with correct treatment, the child will be well and renal failure will be delayed. While insufficient treatment means that there will be complications during childhood or adulthood. As well as this, if the child has a renal transplant, anti-rejection treatment must be taken, and the cysteamine must be continued to protect other organs.

Another difficulty for cystinosis is the breath odour provoked by the cysteamine. The child or adolescent is therefore tempted not to take the cysteamine.

The expression “good compliance” describes the fact that the medical prescription is respected, whether it be a medical treatment, taken in correct doses and regularly, or other prescriptions such as a diet, or respecting an appointment with the doctor. “Poor compliance” to the contrary describes medical prescriptions that are not respected, and medical treatment that is not taken regularly.

Children with cystinosis may have periods of poor compliance, as with all chronic illnesses. This is exceptional in small children, who amazingly easily accept all the drugs, including those with a bad taste. At this age, compliance difficulties are often related to family problems previous to the child’s birth that are reactivated by the illness and need to be psychologically managed. Compliance difficulties are more frequent during adolescence.

How can this problem be prevented, and how can things be brought back to normal after a period when the drugs have not been taken regularly? There are no miracle solutions, but there are remedies:

1. The information given to parents, when the child is still small is essential: information on the disease and its consequences, the role of each drug, the complications when the drug is not taken. It is the responsibility of the parents to make sure that the child takes all the drugs. A lot of courage, availability and will power are needed. To take the drugs, the young child needs to sense the parent’s authority, and that the line of what is allowed and what is forbidden is well defined. It must be tempting for parents to lighten up sometimes, but this should not be done. Blackmail “if you take the drug you can have something in exchange” will only bring additional difficulties.
2. At adolescence, the parents and paediatric team must progressively release their protection, with the aim that the child will become responsible and independent. Without neglecting the parents, the medical team must modify their relation with the adolescent who needs to be considered “as a grown-up”. Information already given to the parents is re-formulated for the adolescent. At this age, attitudes concerned with the drugs and other prescriptions are a reflection of the adolescent’s capacity to look after him/herself, the overall experience of the illness, the sharing of responsibility between the parents and the general relationship with them. What can the medical team do to help the adolescent take care of himself? The following principles are useful (inspired from Dr P. Alvin’s experience, Masson 2000):
  - a. The adolescent should be considered as an active partner: with the right to discuss, negotiate, argument, and also err.
  - b. Information should be given on the disease, the role of different drugs, the expected results, and possible side effects.
  - c. Do not overestimate the capacity of an intelligent adolescent to cooperate and do not underestimate the difficult adolescent. Information and understanding is not sufficient enough to guarantee good treatment compliance, even if it contributes a lot.
  - d. Do not use threats or induce fear, which only increase anxiety.
  - e. If the doctor has any doubts on treatment compliance, he can monitor this by dosing for example the leucocyte cystine. But it is important to do this after speaking to the adolescent.
  - f. Do not blame an adolescent who is not compliant, but instead listen: an adolescent not taking the treatment is an adolescent who is psychologically unwell, and needs to be helped in every possible way.
3. How much information should be given? Everything should be said, especially since there has been so much progress over the last years in cystinosis and there will be more. It is known that correct treatment delays the consequences of the disease. Complications observed 20 years ago (thyroid gland, pancreas,

liver deterioration) are no longer seen thanks to cysteamine treatment. It is also thought that the later muscular and neurological complications may be delayed by treatment.

4. Who should give the information? Generally it is the doctor that gives the information. This is then reformulated by the nurses. In specialised departments, some nurses have the responsibility to regularly inform the parents and children (during information and educational consultations). Information given by the family associations, and by conferences is also extremely important.
5. It still remains necessary to help the parents and child by means that may seem secondary, but they are vital. It is not so easy to swallow in the morning, at lunch and in the evening a dozen different drugs. The use of weekly pillboxes, prepared on Sunday, helps good compliance. The Pillbox with alarm, recently offered to children by Orphan Europe pharmaceutical company is already considered to be brilliant. Products that correct or help the breath (Oropur or similar products) should be tried.

For the future, everyone hopes that the pharmaceutical industry will produce a slow release form of cysteamine that will avoid children or parents getting up at midnight and 6 in the morning. An odourless slow release form would surely help good compliance.

6. Besides all the willingness of parents, doctors and the healthcare team, real difficulties still appear: it is as though the adolescent, well informed, doesn't have the courage to look after him/herself. Periods of complete opposition to the parents or doctors begin and communication becomes difficult. Everyone feels guilty, overtaken by the event. These compliance problems are never just a simple lack of education on the disease or treatment but are the expression of:
  - a. Either the start of adolescence: rebellious periods are expressed by poor treatment compliance. Other adolescents without cystinosis find other ways of expressing themselves that are sometimes just as dangerous.
  - b. Or old problems related to the child and/or the family, are reactivated by the period of adolescence (for example: early relational difficulties related or not to the child's illness)

These difficult periods come about in a climate of deep insecurity mixed with anguish, feelings of injustice, revolt, denial, guilt, isolation, concern related to the corporal image or sexuality, depression. Help from a psychologist or psychiatrist is necessary to decode the real meaning of poor compliance and help the child and family to get through the situation. These problems are never the child's or parent's "fault" and it is important that they should not feel guilty. These situations are never desperate, if the child and family accept to be helped. It may be that help fails, which is thankfully exceptional as it can be a disaster.

In practice, the child, parents, family, school entourage, and medical team all move ahead together. Everyone cooperates with each other. Of course there are ups and downs but most of the time the child becomes, like any other, and despite the illness, a young man or young lady looking to the future, that is to say an adult that manages their life.

## L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT

C. Loirat, Hôpital Robert Debré, Paris, France

---

Qui parmi les grandes personnes bien portantes serait capable de prendre tous les jours, sans aucun oubli, 15 à 20 gélules, parfois d'avantage ? Pas beaucoup de monde !...et encore moins si l'on considère que la cysteamine doit être prise à minuit et à 6 heures.

C'est pourtant ce qu'on demande à un enfant atteint de cystinose, parce qu'on sait qu'avec un traitement bien pris, l'enfant sera en bonne forme et qu'on repoussera le stade de l'insuffisance rénale, tandis que si le traitement est mal pris, il y aura des complications pendant l'enfance, ou plus tard à l'âge adulte. De plus, si l'enfant a un jour une greffe de rein, le traitement anti-rejet doit lui aussi être pris sans aucun oubli, et la cysteamine doit être continuée toute la vie pour protéger les autres organes.

Une difficulté supplémentaire propre à la cystinose vient de la mauvaise haleine provoquée par la cysteamine. L'enfant et plus encore l'adolescent est obligatoirement tenté de ne pas prendre la cysteamine pour ne pas déplaire à ses camarades et incommoder son entourage.

L'expression "bonne observance" ou "bonne compliance", que je préfère pour ma part appeler bonne coopération, désigne le fait que la prescription médicale est respectée, qu'il s'agisse du traitement médicamenteux, pris en totalité et régulièrement, ou d'autres prescriptions tels qu'un régime, ou le respect des rendez-vous de consultation. La "mauvaise observance" ou "mauvaise compliance" désignent au contraire le fait que les prescriptions médicales ne sont pas respectées, et que le traitement médicamenteux n'est pas pris régulièrement.

Comme dans toutes les maladies chroniques, des périodes de "mauvaise observance" peuvent survenir chez les enfants atteints de cystinose. Ceci est exceptionnel chez les petits enfants, qui acceptent étonnamment facilement tous les médicaments, y compris ceux qui eux ont mauvais goût. A cet âge, les difficultés d'observance sont le plus souvent en relation avec des problèmes familiaux antérieurs à l'arrivée de l'enfant, que la maladie réactive et qui nécessitent une prise en charge psychologique et sociale. Les difficultés d'observance sont plus fréquentes à l'adolescence.

Comment prévenir ce problème, et comment "redresser la barre" lorsqu'il s'avère que la prise des médicaments n'est pas régulière ? Personne n'a de solution miracle, mais il y a des remèdes :

1. L'information aux parents, quand l'enfant est encore petit, est essentielle : information sur la nature de la maladie et ses conséquences, le rôle de chaque médicament, les complications à craindre si le traitement n'est pas pris. C'est en effet sur les parents que reposent alors la responsabilité et la tâche de faire prendre à l'enfant tous ses médicaments. Il leur faut pour cela beaucoup de courage, de disponibilité, et la volonté tenace de ne pas "lâcher" la barre. L'enfant jeune a besoin, pour la prise des médicaments comme pour toute chose, de sentir l'autorité de ses parents, qui définissent pour lui les barrières entre ce qui est permis et ce qui ne l'est pas. La tentation doit être grande de temps en temps pour les parents de lâcher du lest, et c'est pourtant ce qu'il ne faut pas faire. De même, le système du chantage "tu prends ce médicament, je te donne quelque chose en échange" ne peut qu'amener des difficultés supplémentaires.
2. A l'adolescence, les parents et l'équipe pédiatrique doivent relâcher progressivement leur protection, avec le but que l'enfant devienne responsable de lui-même et acquiert son autonomie. Sans négliger les parents, le médecin et l'équipe soignante doivent modifier leur relation avec l'adolescent qui a besoin d'être considéré "comme un grand", et qu'on s'adresse à lui directement en tant que personne. On reformule donc pour lui les informations déjà données à ses parents.

A cet âge, le comportement à l'égard des traitements et des autres prescriptions est le reflet de la capacité à prendre soin de soi-même, du vécu global de la maladie, du partage des responsabilités avec les parents et de la relation générale avec eux. Que peut faire l'équipe médicale pour aider l'adolescent à se prendre en charge lui-même ? Il me semble que les principes suivants (inspirés de l'expérience du Dr P. ALVIN, Médecine de l'Adolescent, Masson 2000) sont utiles :

- l'adolescent doit être considéré comme un partenaire actif : lui laisser le droit à la discussion, la négociation, la contre-argumentation, et aussi à l'erreur.
- l'informer sur sa maladie, le rôle des différents médicaments, les résultats attendus, en le prévenant des effets secondaires possibles.

- ne pas surestimer la capacité de coopération de l'adolescent intelligent et ne pas sous estimer celle des adolescents dits à problèmes. L'information et la compréhension ne suffisent pas pour garantir une bonne observance du traitement, même si elles y contribuent largement.
  - ne pas utiliser la peur ou la menace qui ne font que majorer l'anxiété.
  - si le médecin a des doutes sur la prise du traitement, il peut contrôler cela par des dosages (par exemple dosage de cystine leucocytaire) mais il est important de ne pratiquer ces contrôles qu'après en avoir parlé à l'adolescent.
  - ne pas blâmer un adolescent peu ou pas compliant, mais au contraire l'écouter : un adolescent qui ne suit pas son traitement est un adolescent qui va mal psychologiquement, et qu'il faut aider par tous les moyens.
3. Jusqu'où faut-il aller dans l'information ? A mon sens, tout doit être dit, d'autant plus que, dans la cystinose, il y a eu beaucoup de progrès ces dernières années et qu'il y en aura encore. On sait qu'un traitement bien pris retarde les conséquences de la maladie. Les complications observées il y a 20 ans (destruction de la glande thyroïde, du pancréas, du foie) ne sont plus observées grâce au traitement par cysteamine et tout laisse penser que les complications musculaires et neurologiques tardives sont également empêchées par ce traitement.
  4. Qui doit donner l'information ? C'est généralement le médecin qui donne les informations. Elles sont également reprises par les infirmières. Dans les services spécialisés, certaines infirmières ont ainsi la responsabilité d'informer de manière régulière (au cours de consultations d'information et d'éducation) les parents et les enfants. L'information apportées par les associations de familles, et par des réunions comme celle d'aujourd'hui, sont également extrêmement importantes.
  5. Il reste toujours nécessaire d'aider les parents et l'enfant par des moyens qui peuvent paraître secondaires, mais qui sont en fait primordiaux. Il n'est pas si simple d'avalier matin, midi et soir une dizaine de médicaments différents. L'utilisation d'un semainier, préparé le dimanche, lorsqu'on a le temps, aide énormément à l'observance. De même, le pilulier à sonnerie, récemment offert aux enfants par le Laboratoire ORPHAN EUROPE, est doré et déjà considéré comme génial.  
Par ailleurs, les produits qui corrigent au moins en partie la mauvaise haleine (Oropur ou équivalent) doivent être essayés.  
Pour l'avenir, chacun espère que l'industrie pharmaceutique fabriquera une forme retard de cysteamine qui évitera aux parents puis à l'enfant devenu autonome l'obligation d'être réveillé à minuit et à 6 heures toutes les nuits. Une forme retard et sans mauvaise odeur de cysteamine aiderait indéniablement à la bonne observance.
  6. Malgré toute la bonne volonté des parents, des médecins et des équipes soignantes, il peut arriver qu'on se heurte à de réelles difficultés : tout se passe comme si l'adolescent, pourtant bien informé, n'avait plus le courage de se soigner ou de se protéger lui-même. Des périodes d'opposition catégorique aux parents ou aux médecins s'installent et la communication devient difficile. Chacun se sent coupable, dépassé.  
Ces problèmes d'observance ne sont jamais le fait d'un simple manque d'éducation à la maladie et au traitement mais sont l'expression :
    - soit de l'entrée dans l'adolescence : des périodes d'opposition chez l'adolescent malade s'expriment parfois par le non-respect des traitements, alors que l'adolescent bien portant trouvera un autre mode d'expression, qui pourra d'ailleurs être tout aussi dangereux.
    - soit des difficultés anciennes de l'enfant et/ou de la famille, qui sont réactivées par ce cap de l'adolescence (par exemple : difficultés relationnelles précoces liées ou non à la maladie de l'enfant)

Ces périodes difficiles surviennent dans un climat de profonde insécurité où se mêlent angoisse, sentiment d'injustice, révolte, déni, culpabilité, isolement, préoccupations liées à l'image corporelle ou la sexualité, dépression. L'aide d'un psychologue et d'un psychiatre d'enfant et d'adolescent est indispensable pour décoder la véritable signification de la non-observance et aider l'enfant et sa famille à s'en sortir. Ces problèmes ne sont jamais la "faute" de l'enfant ou de ses parents et il est important de les déculpabiliser. Ces situations ne sont jamais désespérées, si l'enfant et sa famille acceptent d'être aidés. Il peut arriver que cette aide soit mise en échec. Ces situations, heureusement exceptionnelles, peuvent alors être catastrophiques.

En réalité, le plus souvent, l'enfant, ses parents, sa famille, son entourage scolaire et l'équipe médicale vont tous ensemble de l'avant. Chacun coopère avec l'autre. Bien sûr, il y a des hauts et des bas, mais de plus en plus souvent, l'enfant devient, comme les autres, et malgré ce que lui-même et sa famille ont à vivre, un jeune homme ou une jeune fille tourné vers l'avenir, c'est à dire un adulte qui mène sa vie.

## MANAGEMENT OF RENAL TRANSPLANT PATIENTS NURSING CONSULTATION : NEARLY 2 YEAR'S EXPERIENCE

*Georgette Bohron-Caprice, Necker Children's Hospital, France*

---

One year after transplantation, the majority of acute rejects are due to bad therapeutic compliance resulting in the graft loss. Several factors can explain the reasons for poor compliance which were shown in a recent survey carried out in the paediatric nephrology department of the Necker children's hospital.

Following this the team considered how to improve this situation, the therapeutic management, and who would be responsible for this new role.

The project specifications were submitted to professors Broyer and Niaudet containing details of how we viewed this job. The project was approved and the position was created (organisation within the department)

### **The nursing consultation is born**

This allows us to have discussions with children and parents concerning treatment, helping avoiding poor compliance. It also allows the detection of difficulties early on and may help prevent future episodes.

At first it was quite difficult, adding extra work onto an already heavy day. One had to be recognised, establish confidence, test the working tools, make hospital nurses understand the importance of the work accomplished (by bringing a missing compliment to what already existed), show the medical team that their confidence was justified. One and a half years after its initiation, the nurses' consultation has proved a real success with the children, parents and the team.

Today, 150 transplanted patients have been seen during 300 consultations; which can be split up as follows: 59 adolescents, 27 children from 0 to 10 years, 26 young adults, 30 adults, 8 older adults.

The nursing consultation, manages the preparation before transplant. After the graft pre-registration interview with the doctor, for which we assist, we speak with the parents and the child. We go over every point and explain what the doctor said, we give them the "NEW COURSE" and discuss it with them. We try when possible, to see them at least 3 times before the graft to "correctly prepare the way"

After the transplantation, we work in direct collaboration with the hospital staff and the doctors. We assure the follow-up and education on therapy, hygiene etc. with the help of specific material. We prepare them to leave the hospital with their parents in the best possible conditions. Our presence depends on the demand of the parents, children, doctors or nurses.

The specific material is rethought, reviewed, and corrected. Regular meetings concerning the nurses' consultation are held to discuss different cases and point out problems with a child or parents that should be dealt with.

We have developed support and educational material for the parents and children who do not read French. Such as a drug learning calendar: colours are used to identify the drugs.

Coloured stickers represent each drug, allowing parents and children to recognize the treatment without being able to read the labels and so to avoid making mistakes in the preparation.

These consultations help families to understand and assure that the graft functions well.

In the project specifications presenting the consultation, we recommended 30 to 45 minutes interview time. Realistically the consultation sometimes exceeds well over 1 hour, when the situation is serious or tense we do not see the time pass.

### **Varied problems are exposed:**

Adolescence, self image is the most damaged; height, weight, physical aspects, hyperpilosity, difficulties in school, at home with friends or, more difficult, the refusal by the father or mother to see their child grow-up and loose part of their supportive role in the long illness.

### **After the graft**

The large quantity of drugs to take after the transplantation, the no salt and no sugar diet is not accepted at first; time seems to go very slowly for the children, adolescents, and parents even if they put all their hopes into a better life after the graft. The physical changes, the diet and the treatment are less well accepted when the dialysis time was short or inexistent.

However all this helps the team to rethink, to stand back, to reconsider other ways to handle the situation and people, because each person reacts differently.

Other problems besides poor compliance require our attention in the service, nephrotic syndromes, lupus, cystinosis (lots of medicine to take at fixed times with characteristic odour). The project is now to include the follow up of children with these pathologies in the nursing consultation. We have already seen a case of poor compliance in a child with cystinosis, and solved the problem to the best of our capacity.

The parents are sometimes overwhelmed by the difficulties, the management of a heavy treatment, and the problems in the couples' relationship due to a difficult illness. In most cases, people are scared to talk about their problems and don't know who to turn to or are too ashamed. For others the nursing consultation is a haven.

The ideal structure would be a complete detachment of the nursing consultation.

Lots of reasons bring about poor treatment compliance, that have to be taken into account. Listening is the first step, then patience, and professionalism does the rest.

We work in direct collaboration with the medical team, nurses, care workers, psychologists, teachers, hospital pharmacist... Anybody able to help in order to resolve a problem. Without this collaboration this follow up would not be possible. Each person's work makes the teams strength and gives the results presented above.

In conclusion, we would say that the nursing consultation is positive for the parents, children and the whole team. The ground is prepared, the problem of time now needs to be solved. The demand is becoming greater, and the solution would be to detach the nurses job or to enrol another person.

We must also stress our communication efforts between the nurses, hospital, medical consultation and family doctor; as well as different centres where some of the patients board. We must also emphasize our constant effort to improve the working tools, the attention paid to treatment compliance.

Work satisfaction of a job not so badly done, comes when parents and children tell us that everything is going well at home.



## PRISE EN CHARGE DES TRANSPLANTES RENALLES EN PRE PER ET POST GREFFE

### CONSULTATION INFIRMIERE : UN AN DEJA

*Georgette Bohron Caprice*

*Infirmière en néphrologie pédiatrique,*

*Service du Professeur P. Niaudet, Hôpital Necker-Enfants Malades, France*

---

Après un an de greffe, la plupart des rejets aigus sont dus à une mauvaise observance thérapeutique amenant la perte du greffon. Cette non observance est expliquée par de nombreux facteurs, comme l'a démontrée une enquête faite dans le service de Néphrologie pédiatrique.

L'équipe a donc réfléchi à la manière d'améliorer la situation, la prise en charge thérapeutique et à la responsabilité de ce nouveau rôle.

Un cahier des charges a été soumis au PR BROYER et au PR NIAUDET, au cadre de soin et au cadre supérieur, ou une infirmière motivée détaillait comment elle voyait ce travail, le cahier des charges a été approuvé et le poste a été créé. (un arrangement du service)

La consultation infirmière était née.

Celle-ci nous permet d'avoir des conversations avec les enfants et les parents sur le traitement, aide à éviter la non observance. Cela permet aussi de détecter à temps les difficultés, voire de prévenir les futurs épisodes.

Les premiers temps ont été assez difficiles, cela rajoutait du temps à une journée déjà bien chargée, il fallait se faire connaître, établir la confiance, tester les outils de travail, faire comprendre aux infirmières d'hospitalisation l'importance du travail effectué (on ne ramenait rien à soi, on apportait un complément manquant à ce qui existait), montrer à l'équipe médicale que la confiance faite était justifiée.

Un an et demi après son ouverture, la consultation infirmière a rencontré un franc succès auprès des enfants, des parents, et de l'équipe.

Actuellement, 150 transplantés ont été vus au cours de 300 consultations ; qui se décomposent ainsi :

59 adolescents, de 0 à 10 ans 27 ; jeunes adultes 26 ; adultes 30 ; grands adultes 8.

La consultation infirmière, prend en charge la préparation à la transplantation. Nous voyons les parents et l'enfant au moment de la pré inscription sur la liste de greffe, après l'entretien avec le médecin, auquel nous assistons sans intervenir.

Nous reprenons avec eux point par point toutes les explications données par le docteur, nous leur remettons le « NOUVEAU PARCOURS » et discutons de celui-ci avec eux. Nous essayons le plus possible de les voir au moins trois fois avant la greffe pour « bien les préparer à ce passage ».

Après la transplantation, nous travaillons en étroite collaboration avec le personnel d'hospitalisation et les médecins, nous faisons le suivi et l'éducation traitement, hygiène etc. à l'aide d'un matériel spécifique. Nous les préparons à la sortie d'hospitalisation avec leurs parents pour que celle-ci se passe dans les meilleures conditions.

Nous sommes présentes autant que faire se peut à la demande des parents, des enfants des médecins ou des infirmières.

Le matériel spécifique est repensé, revu et corrigé. Des réunions de synthèse de la consultation infirmière sont faites régulièrement pour discuter des différents cas et signaler les problèmes, un enfant ou des parents qu'il faudra encadrer.

Nous avons développé tout un matériel de soutien et d'éducation pour les parents et les enfants ne lisant pas le français. Comme un calendrier de décroissance d'un médicament : les couleurs sont utilisées pour identifier les médicaments.

Des étiquettes de couleur représentent chaque médicament, permettant ainsi aux parents et aux enfants de reconnaître le traitement sans savoir lire les étiquettes et donc de ne pas se tromper en le préparant.

Ces consultations aident les familles à comprendre et à s'assurer que la greffe fonctionne bien.

Dans le cahier des charges présentant la consultation, nous préconisons 30 à 45 mn d'entretien maximum. Il arrive bien souvent que la consultation excède largement l'heure ou plus, car quelquefois, quand la situation est grave ou tendue on ne voit pas le temps passer.

Les problèmes exposés sont de tous ordres :

Enfants adolescents, l'image de soi est la plus touchée ; la taille, le poids, l'aspect physique peu valorisant, l'hyperpilosité, les difficultés scolaires, à la maison, avec les amis, ou plus difficile encore le refus du père ou de la mère de voir grandir son enfant, perdant ainsi une partie du rôle de soutien dans la maladie tenu si longtemps.

Le laps de temps passé depuis la greffe.

Les médicaments si nombreux à prendre en début de transplantation, le régime sans sel et sans sucre au départ n'est pas bien accepté ; le temps semble très long pour ces enfants et adolescents, pour les parents mêmes si tous avaient mis leur espoir d'un mieux être dans la greffe. Les changements physiques, le régime le traitement moins bien acceptés actuellement ou le temps de dialyse est court ou inexistant.

Mais tout ceci permet à l'équipe de réfléchir, de prendre du recul, de revoir d'autres façons d'appréhender les choses et les gens, car chaque personne réagit différemment.

D'autres problèmes de non observance requièrent notre attention dans le service, les syndromes néphrotiques, les lupus, les cystinoses (beaucoup de médicaments à prendre à heures fixes aux goûts peu agréables). Le projet serait d'inclure aussi un suivi des enfants présentant ces pathologies dans la consultation infirmière. Nous avons déjà vu un cas de cystinose pour non observance et réglé au mieux le problème.

Les parents quand à eux sont parfois dépassés par les difficultés, la prise en charge du traitement très lourd au début, les problèmes de couple induits par la maladie peu faciles à gérer.

Dans la plupart des cas, les gens ont peur de parler, de lasser avec leurs problèmes, ne savent non plus à qui s'adresser ou bien n'osent pas le faire par honte. Pour certains la consultation infirmière est un bon havre.

L'idéal serait un détachement complet à la consultation infirmière.

Beaucoup de raisons peuvent amener à la non observance du traitement ; il faut en tenir compte. L'écoute étant le premier maillon, puis la patience, le professionnalisme faisant le reste.

Nous travaillons en étroite collaboration avec toute l'équipe médicale, nos collègues infirmières, aides-soignantes, l'assistante sociale, la psychologue, l'institutrice, la pharmacie de l'hôpital ... Toute personne pouvant apporter son aide afin de résoudre au mieux les problèmes. Sans collaboration pas de vrai, ni de bon suivi. Le travail de chacun fait la force de l'équipe et donne les résultats présentés ici.

En conclusion nous dirons que la consultation infirmière est positive pour les parents, les enfants, l'équipe toute entière. Les jalons sont posés, reste à régler le problème du temps. Les demandes étant de plus en plus nombreuses, la solution sera de détacher complètement une infirmière à ce poste ou d'y inclure une autre. Il faut aussi accentuer nos efforts sur la communication entre la consultation infirmière, l'hospitalisation, la consultation médicale et les médecins de ville qui sont amenés à s'occuper des transplantés ; ainsi que différents centres où certains de nos patients sont suivis en internat. Accentuer aussi nos efforts à l'amélioration constante des outils de travail, les simplifier, rester attentifs à la prise en charge médicamenteuse et ne pas banaliser l'acte.

La satisfaction du travail pas trop mal fait vient quand parents et enfants nous disent que tout va bien à la maison.





## CONSULTATION ET SUIVI INFIRMIER ESSAI CYSTAGON OROPUR

*Odile Chen, Georgette Bohron Caprice*

*Infirmières en néphrologie pédiatrique,*

*Service du Professeur P. Niaudet, Hôpital Necker-Enfants Malades, France*

---

Depuis 2 ans que la consultation infirmière a commencé, nous nous sommes vite aperçues que les patients pré ados, adolescents et jeunes adultes atteints de cystinose (transplanté « tr, » ou non) étaient à risque de non observance.

Non observance pour les prises quotidiennes de cystagon et de la mise de collyre de cystéamine.

Pour certains le refus de poursuivre est total, bien que connaissant certain risque (cécité)

L'abandon est décidé souvent après avoir entendu des réflexions au sujet de leur mauvaise haleine.

«J » ai arrêté le jour où la meilleure de mes camarades m'a dit que je puais de la bouche ».

Pour d'autres adolescents l'abandon est progressif et non dit.

Pour l'un d'entre eux : c'est le plombier qui a découvert des amas de gélules empêchant la chasse d'eau de fonctionner !!!.

Pour une autre les parents ont trouvé de la poudre suspecte autour de la poubelle : l'enfant vidait les gélules avant de les avaler !

Depuis longtemps, lors des consultations les médecins leur conseillaient d'utiliser des spray bucco pharyngés, des chewing-gums ou des pastilles mentholées, essayés par quelques uns mais reconnus sans grande efficacité.

L'OROPUR gélules à base de persil conseillé aux grands fumeurs et aux personnes souffrants de mauvaise haleine est rarement acheté. Le coût mensuel étant d'environ 38 euros et non remboursé par la sécurité sociale.

Le projet d'en faire l'essai dans le service était ancien mais n'avait pu se réaliser faute de structure et de moyens. C'est donc grâce à une aide financière extérieure que nous avons pu commencer le test en janvier 2002.

Avec les médecins de consultation nous avons rédigé : un questionnaire de satisfaction s'étalant sur quatre semaines, une liste de patients potentiels établie : comprenant des patients âgés de 6 à 20 ans.

10 TR 3 non TR (14 ans 15 ans et 6 ans et demi).

5 boîtes d'OROPUR sont données à chacun pour une durée de un mois. Il leur est conseillé à tous de prendre 2 gélules à chaque prise de cystagon. Le questionnaire rempli chaque semaine nous est rendu lors d'une consultation ou posté (Sachant que les médecins et nous étions disponibles pour répondre à leurs questions, leurs attentes).

En parallèle la surveillance des taux de cystéamine intra leucocytaire est faite en consultation

Huit questionnaires sur treize donnés sont revenus. Aucun des patients n'avait pris de l'OROPUR avant cet essai.

Un seul a parlé de contrainte supplémentaire.

L'enfant de 6,5 ans n'a pas pu suivre le test trop de comprimés à prendre, (plus de trente gélules et comprimés par jour). A noter que les patients transplantés ont un traitement moins lourd en comparaison des non transplantés.

Les horaires de prises de cystagon sont à peu près identiques pour tous, la dose : 50 mg /kg / J, 6h 12h 18h 23h.

Certains d'eux mêmes ont réduit leurs prises et sont passés à trois fois jour, 8h, 12h, 20h

Un autre a choisit : 7h, 20h, 2h du matin (horaire qui paraît étonnant dans sa régularité !)

L'oropur est pris aux mêmes heures que le cystagon (effet meilleur) certains n'en prennent pas le soir pour « économiser ».

### RESULTAT

1ere semaine

#### L'AMELIORATION DE L'HALEINE

- Légère pour 6 patients
- « géniale » pour un.
- Aucune amélioration pour un.

#### IMPRESSION PERSONNELLE

- Amélioration de l'haleine lorsque le duo OROPUR CYSTAGON est pris en mangeant Mieux que tous les autres produits.

#### IMPRESSION DE L'ENTOURAGE

- Variable »pas de remarque »
- Pas d'amélioration
- Bonne impression

## 2<sup>ème</sup> semaine

### HALEINE

- Amélioration nette.
- Pour 4 d'entre eux l'amélioration est ressentie à ce moment là.

### IMPRESSION PERSONNELLE

- « Moins de goût au fond de la gorge »

### IMPRESSION DE L'ENTOURAGE

- Amélioration notée pour plusieurs.

## 3<sup>ème</sup> semaine

### HALEINE

- Amélioration nette.

### IMPRESSION PERSONNELLE

- « Pas de goût particulier lorsque les comprimés sont pris en mangeant.

### IMPRESSION DE L'ENTOURAGE

- Odeur de cystagon atténuée
- Meilleure haleine
- Nette amélioration
- Amélioration constatée au bout de 3 semaines

## 4<sup>ème</sup> semaine

### HALEINE

- Amélioration

### IMPRESSION PERSONNELLE

- De temps en temps goût dans la bouche

### IMPRESSION DE L'ENTOURAGE

- Meilleure haleine
- Nette amélioration

### CONTRAINTE

- 6 sur 8 réponses
- Pour cinq patients : « au contraire ça aide »
- Pour un patient : oui

## CONCLUSION

Pour nous cet essai a été un vrai succès, il a incité les patients à bien prendre leur traitement même ceux non inclus. Il nous a permis de revoir certains d'entre eux et parfois leurs parents. Certains se sont engagés à faire le test avec enthousiasme, d'autres ont posés de nombreuses questions :

Combien allons nous être ?

Une quinzaine répondions nous. Ce qui devait leur rappeler qu'ils n'étaient pas seul atteints de cette maladie

Ce qu'ils ressentent tous est à peu près identique. Ce qui les différencie : le soutien familial, l'aide dans la scolarité et dans l'acquisition d'un métier. L'affirmation de soi est nécessaire pour le bon suivi du traitement ; il n'est pas toujours évident pour les parents de les guider vers l'autonomie. Pour certains de ceux-ci : « il est assez grand, il doit gérer seul son traitement ».

Lorsque la demande est faite trop tôt l'adolescent aura du mal à respecter les heures de prises. Il finira par « tricher » et prendra irrégulièrement son traitement, par lassitude voire déprime ?

Un des patients (hors étude) de trente ans dit : « c'est ma femme qui me prépare mon traitement pour la semaine, j'avale tous les comprimés et ne peux te dire avec exactitude la posologie de chacun » !!! A rappeler que sa mère faisait déjà la même chose avant sa femme.

Il arrive que des patients après avoir discutés avec nous se réactivent à mettre plus régulièrement le contraignant collyre à garder au frais.

Pour la poursuite de la prise d'OROPUR quelques patients ayant fait le test sont prêts à l'acheter en pharmacie.

D'autres sont réticents à cause de son coût, manque de moyens pécuniaires.

Nous réfléchissons ensemble actuellement aux moyens de fournir aux plus démunis, ce supplément qui leur faciliterait la vie de tous les jours, les inciterait à prendre régulièrement le traitement.



## THE 'PILL BOX TIMER-CLOCK'... HAVING YOUR PILLS WITH YOU AND REMEMBERING TO TAKE THEM.

*Jonathan Terry*

[www.cystinosis.org.uk](http://www.cystinosis.org.uk)

[jonathan@cystinosis.org.uk](mailto:jonathan@cystinosis.org.uk)

---

As an experienced Adult Cystinotic, I can tell you that remembering when to take your medicines can be a nightmare. So many of them and being able to fit them around a busy life schedule. Well, *Orphan Europe* has found an answer in the *Lumiscope Model 1247* (4-compartment Pill Box Timer-Clock to you and me).

It is ideal in that it comes with all we need – An in-built 24-hour digital clock with four alarm settings (One for each dose of Cystagon per day); Detachable section-separators for those larger capsules; Snooze Alarm to delay with Night Muting & even an area on the back for you to write in your name, Emergency Contact, Medical Records (I enter my Medic Alert reference number & telephone number to them).

They would be ideal for our younger members as well – If your child is just starting school, then a teacher might be assigned to them and loaned the device for the day. When the alarm goes off, the teacher will know what to do, having received the necessary advice from the child's parent.

One small bonus I found is that they are compact, smart looking and easy to use. Take it from me, use it and always take the drugs prescribed by the doctor. It is imperative that Cystagon is taken and at a regular rate, at the dose prescribed.

## LE “PILULIER A HORLOGE PROGRAMMABLE” COMMENT AVOIR SES MEDICAMENTS AVEC SOI ET SE RAPPELER DE LES PRENDRE.

*Jonathan Terry*

[www.cystinosis.org.uk](http://www.cystinosis.org.uk)

[jonathan@cystinosis.org.uk](mailto:jonathan@cystinosis.org.uk)

---

En tant qu'adulte expérimenté ayant une cystinose, je peux vous dire que devoir se rappeler quand il faut ses médicaments peut être un cauchemar. Il y en a tellement et il faut pouvoir les intégrer dans un emploi du temps chargé. Et bien, *Orphan Europe* a trouvé la solution avec le *Lumiscope modèle 1247* (un pilulier de 4 compartiments avec horloge programmable pour vous et moi).

C'est idéal puisque ça répond à tous nos besoins – une horloge digitale de 24 heures intégrée avec programmation de 4 alarmes (une pour chaque dose de Cystagon par jour), des compartiments cloisonnés détachables pour les plus grosses gélules, une alarme de nuit à retardement avec une sonnerie en sourdine et même un espace au dos pour écrire son nom, le contact en cas d'urgence, les examens médicaux (j'ai noté mon numéro de référence de « Medic Alert » et mon numéro de téléphone).

Ils sont également idéaux pour nos plus jeunes membres. Si votre enfant vient juste de rentrer à l'école, alors on pourrait choisir un professeur à qui confier le pilulier pour la journée. Lorsque l'alarme se mettrait à sonner, le professeur saurait alors quoi faire, ayant au préalable reçu les instructions des parents.

J'ai trouvé en plus de tous ses avantages qu'il était compact, bien conçu et facile à utiliser. Ecoutez mon conseil : testez le et surtout prenez toujours les médicaments prescrits par le docteur. Il est impératif que Cystagon soit pris à heure régulière et à la dose prescrite.

## AGRENSKA : A NATIONAL CENTRE FOR RARE DISORDERS IN SWEDEN

*Anders Olauson, Director of the Agrenska National Centre for Rare Disorders, Sweden*

---

My name is Anders Olauson and I'm the director for a centre in Sweden called Ågrenska Resource centre for Rare Disorders. I'm also the former President for EURORDIS.

Eurordis is an umbrella organisation for actors and patients associations for Rare Disorders throughout Europe. Eurordis have today over 200 members and reach over 2000 different patients associations in Europe. This means that we talk on behalf of several million people in Europe.

Ågrenska is a National Research and a Knowledge Centre for Rare Disorders, and is located in Gothenburg, Sweden.

The Ågrenska-Academy arranges different activities for children with rare disorders and their families.

A Family Programme week on Cystinosis, was organised in the 2nd week of April 2002. In the Family Programme, families learn about medical, social, educational and psychological aspects of the disorder.

Families with children suffering from Cystinosis from all over the world are also invited to share their experience and participate in the programme via the Agrenska web site.

At the same time Ågrenska also invited several international experts on the disease to participate in a 1-day symposium on Cystinosis. The symposium covered various aspects of Cystinosis such the Cystinosis gene, diagnostic methods, the Fanconi syndrome, ocular and other extra renal manifestations, treatment, long-term aspects, prenatal diagnosis and future possibilities.

We were honoured to welcome Dr. William van't Hoff from London as the main lecturer at the symposium. Dr van't Hoff as many of you know has worked with children with Cystinosis for many years and is also active in the field of research. Other lecturers were professor Flemming Skovby from Köpenhamn, Dr. Birgir Jakobsson, Stockholm and Dr Sverker Hansson, Göteborg.

### **The history of Ågrenska**

Lilla Amundön Island, situated south of Gothenburg on the Swedish West Coast, is a beautiful place. It offers cliffs, woods, and beaches. Axel H. Ågren and his wife Louise bought the island at the beginning of the 20th century. They later donated the island and money to the Children's Hospital in Gothenburg under the condition that a convalescent home for children was built. The inauguration took place in 1914.

### **The Beginning.**

I would like to start from another point of view : what happens when a child is born and you become parents? how do we value this implication?

If the child is healthy our meetings and interactions with

#### **Hospital**

*Social regulations*

Seldom brings despair and frustration.

#### **School**

*Family situations*

But if your child is suffering from any kind of disability, then you have a total different situation

### **When you bring your child to...**

*Hospital*

*Social regulations*

*School*

*Family situations*

For these reasons the following important institutions were invited;

HSO

Hospital

School

**All of them agreed that:**

- it was time to start a centre for family's with children that have a disability
- it should be located at Ågrenska Convalescent home for sick children
- the houses needed to be restored

Then the president for HSO, which is an umbrella organisation for patients associations, stood up and said; - ***In order to understand how it is to be a parent of a disabled child you have to be a parent of a disabled child yourself.***

With this in mind Ågrenska was created : On May 23<sup>rd</sup>1989 Queen Silvia of Sweden inaugurated a new restored Ågrenska.

**The program was;**

- Family activities
- Respite service
- Education
- Information projects
- Research

Since 1989 we have had following visitors:

Over 160 diagnosis

***Over 2 000 visiting families***

Over 3 000 visiting parents

Nearly 2 400 visiting children with a rare disease

Nearly 2 500 siblings

**So, what are the results? What do they say?**

- Parents feel "normal" for the first time
- The family feel empowered, by meeting others in the same situation
- Parents get new knowledge, to take better care of their own life
- Children with the disorder meet others in the same situation
- Siblings meet other siblings
- Share experience with other that understand
- To meet possibilities rather than problems
- Contacts with different authorities

We were also informed of regional differences concerning:

- Treatment
- Picture of tomorrow
- Socio-economic support
- How they where treated by the different professionals, institutions and government

In order to investigate whether Ågrenska had any effect on the family's need of support, we asked the University of Gothenburg and the institution of economics, to make a study.

The question was: - is there any difference in how much support the family gets from society if they have been to Ågrenska or have only had the normal/ordinary treatment? In other words, - Does the holistic approach make an economy ?

The answer was;

- Cost for treatment per year when the child is diagnosed, and proper treatment including participation to Ågrenska Family Program - **13.000 SEK annually**
- Cost for treatment per year when the child is diagnosed, and ONLY receives ordinary treatment - **35.000 SEK annually**

This means for Sweden a possible saving of 350 Mil \$ annually. An estimated economy for Europe would be nearly 10 bill. \$.

I consider this to be strong evidence that the Holistic policy makes money.

The families present during the Cystinosis week was similar to other groups. We had families from :

- Sweden, 5 families
- Finland, 1 family
- Norway, 2 families
- Denmark, 2 families

With the total amount of 35 persons including siblings and children with Cystinosis.

Through our website families from all over the world could also participate to the programme.

A more detailed result of the week will be presented at the conference in June, 2002.

Discussion on health issues will include :

Health systems are of crucial importance to economies.

New medical advances arising from the arrival of genetic medicine and technological breakthroughs.

Efficiency of health systems

Levels and patterns of treatments vary widely

At the same time we will look at how the Agrenska Family Program affected the family as a whole. Was the intervention good or bad? Was it possible to see any difference between the parents and siblings?

My conclusion is that, - Society, government, and we can't afford not to organize the support of patients with a rare disorder in a new way.

#### **Agrenska Proposal is therefore;**

- Increased knowledge for the patients and closest relations
- Improving contacts with different institutions
- Improving activities from different institutions e.g. Hospital school social services etc.
- Adapt the latest medical knowledge to other areas, e.g. Pedagogical implications

## AGRENSKA : UN CENTRE NATIONAL POUR LES MALADIES RARES EN SUÈDE

*Anders Olauson, Directeur du Centre National pour Maladies Rares Agrenska, Suède*

---

Je m'appelle Anders Olauson et je suis le directeur d'un centre suédois nommé Centre de Ressources Ågrenska pour Maladies Rares. Je suis également l'ancien président d'EURORDIS.

Eurordis est une coordination d'associations d'acteurs et de patients pour les maladies rares à travers l'Europe. Eurordis compte aujourd'hui plus de 200 membres et touche plus de 2 000 associations de patients différentes en Europe. Cela signifie que nous nous exprimons au nom de plusieurs millions de personnes en Europe.

Ågrenska, centre national de recherche et de connaissances pour les maladies rares, est situé à Göteborg, en Suède. L'académie d'Ågrenska organise diverses activités pour les enfants atteints de maladie rare ainsi que pour leurs familles.

Une semaine de Programme familial sur la cystinose a été organisée au cours de la deuxième semaine d'avril 2002. Dans ce Programme familial, les familles ont pu approfondir leurs connaissances sur les aspects médicaux, sociaux, éducatifs et psychologiques de cette affection.

Les familles d'enfants souffrant de cystinose du monde entier ont également été invitées à partager leur expérience et à participer au programme par l'intermédiaire du site Web d'Ågrenska.

À la même époque, Ågrenska a également invité plusieurs spécialistes internationaux de cette maladie à participer à un symposium d'une journée consacré à la cystinose. Ce symposium a couvert divers aspects de la cystinose, tels que le gène responsable de la cystinose, les méthodes de diagnostic, le syndrome de Fanconi, les manifestations oculaires et autres manifestations rénales, le traitement, les aspects sur le long terme, le diagnostic prénatal ainsi que les possibilités à venir.

Nous avons eu l'honneur d'accueillir le Dr. William van't Hoff, de Londres, en tant que conférencier principal du symposium. Comme beaucoup d'entre vous le savent déjà, le Dr van't Hoff travaille avec des enfants atteints de cystinose depuis de nombreuses années et est également actif dans le domaine de la recherche. Les autres conférenciers étaient le professeur Flemming Skovby, de Köpenhamn, le Dr. Birgir Jakobsson, de Stockholm, et le Dr Sverker Hansson, de Göteborg.

### **L'histoire d'Ågrenska**

L'île de Lilla Amundön, située au sud de Göteborg, sur la côte Ouest de la Suède, est un endroit magnifique, offrant au visiteur nombre de falaises, forêts et plages. Axel H. Ågren et sa femme Louise ont acheté l'île au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Plus tard, ils ont fait don de l'île et de fonds à l'hôpital pour enfants de Göteborg à la condition expresse qu'une maison de convalescence pour enfants y soit construite. L'inauguration a eu lieu en 1914.

### **Les débuts.**

J'aimerais commencer par un autre point de vue : que se passe-t-il lorsqu'un enfant naît et que vous devenez parents ? Quelle importance accordons-nous à cette implication ?

Si l'enfant est en bonne santé, nos rencontres et interactions avec

### **L'hôpital**

*les organismes sociaux*  
n'engendrent que rarement le désespoir ou la frustration.

### **L'école**

*les situations familiales*

Mais lorsque votre enfant souffre d'une invalidité, quelle qu'elle soit, la situation est alors totalement différente

### **lorsque vous amenez votre enfant à...**

#### *l'hôpital*

*les organismes sociaux*

#### *l'école*

*les situations familiales*

Ces raisons nous ont incité à inviter les institutions importantes suivantes ;

HSO                      Hôpital                      École  
Dép. sociaux                      Conseil pour les arriérés mentaux                      Fondation Ågrenska

**Tous ont convenu :**

- qu'il était temps de créer un centre pour les familles d'enfants souffrant d'une invalidité
- que ce centre devrait être situé dans la maison de convalescence d'Ågrenska pour enfants malades
- que les maisons avaient besoin d'être restaurées

Ensuite, le président du HSO, organisme qui chapeaute les associations de patients, s'est levé et a déclaré ; - ***Pour comprendre ce que signifie être le parent d'un enfant souffrant d'une invalidité, vous devez vous-même être le parent d'un enfant souffrant d'une invalidité.***

Ågrenska a été créé avec cette déclaration à l'esprit : le 23 mai 1989, la Reine Silvia de Suède a inauguré une nouvelle fondation Ågrenska restaurée.

**Le programme était composé de ;**

- activités familiales
- service de répit
- éducation
- projets d'information
- recherche

Depuis 1989, nous comptons parmi nos visiteurs :  
Plus de 160 diagnostics

***Plus de 2 000 familles en visite***

Plus de 3 000 parents en visite  
Près de 2 400 enfants en visite atteints d'une maladie rare  
Près de 2 500 frères et sœurs

**Alors, quels sont les résultats ? Que disent-ils ?**

- Les parents se sentent "normaux" pour la première fois
- La famille se sent dotée d'un certain pouvoir, par le simple fait de rencontrer d'autres personnes dans la même situation
- Les parents acquièrent de nouvelles connaissances, afin de mieux prendre soin de leur propre vie
- Les enfants souffrant de la maladie en rencontrent d'autres dans la même situation
- Les frères et sœurs rencontrent d'autres frères et sœurs
- Ils peuvent partager leur expérience avec des personnes qui les comprennent
- Ils se préoccupent des possibilités offertes plutôt que des problèmes
- Ils ont des contacts avec diverses autorités

Nous avons également été informés de l'existence de différences régionales touchant :

- au traitement
- à la façon d'envisager l'avenir
- au soutien économique et social
- à la façon dont ils avaient été traités par divers professionnels, institutions et membres de l'administration

Afin de savoir si Ågrenska avait un effet quelconque sur le besoin de soutien de la famille, nous avons demandé à l'Université de Göteborg et à l'institut d'économie de réaliser une étude.

La question était la suivante : - si la famille s'est adressée à Ågrenska, existe-t-il une différence dans le soutien qu'elle reçoit de la société ou continue-t-elle à recevoir le traitement normal/ordinaire ? En d'autres termes, - l'approche holistique permet-elle de réaliser une économie ?

La réponse a été la suivante ;

- Coût annuel du traitement lorsque, après diagnostic, l'enfant bénéficie d'un traitement adapté, y compris par le biais de la participation au Programme familial d'Ågrenska – **13 000 SEK par an**
- Coût annuel du traitement lorsque, après diagnostic, l'enfant bénéficie UNIQUEMENT d'un traitement ordinaire – **35 000 SEK par an**

Cela représente une économie potentielle de 350 millions de dollars par an pour la Suède. L'économie estimée pour l'Europe atteindrait près de 10 milliards de dollars.

Je considère qu'il s'agit là d'une preuve solide permettant d'affirmer qu'une politique holistique fait gagner de l'argent.

Les familles présentes au cours de la semaine de la cystinose étaient similaires à d'autres groupes. Ces familles étaient originaires de :

- Suède, 5 familles
- Finlande, 1 famille
- Norvège, 2 familles
- Danemark, 2 familles

Soit un total de 35 personnes, y compris les frères et sœurs et les enfants atteints de cystinose.

Par l'intermédiaire de notre site Web, des familles du monde entier ont également eu la possibilité de participer à ce programme.

Un compte rendu plus détaillé du résultat de cette semaine sera présenté lors de la conférence qui se tiendra en juin 2002.

La discussion relative aux problèmes de santé portera sur :

l'importance cruciale des systèmes de santé en matière d'économies ;

les nouveaux progrès médicaux résultant de l'arrivée de la médecine génétique et des percées technologiques ;

l'efficacité des systèmes de santé et

la large variation des niveaux et des schémas des traitements.

Parallèlement, nous examinerons la façon dont le Programme familial d'Ågrenska a influé sur la famille dans son ensemble. L'intervention était-elle bonne ou mauvaise ? Pouvait-on remarquer une différence entre les parents et les frères et sœurs ?

Ma conclusion est la suivante, - La société, le gouvernement et nous mêmes, ne pouvons nous offrir le luxe de ne pas mettre de nouveaux moyens de soutien à la disposition des patients souffrant d'une maladie rare.

**Par conséquent, Ågrenska fait la proposition suivante ;**

- des connaissances accrues pour les patients et les membres de leur famille les plus proches ;
- amélioration des contacts avec les diverses institutions ;
- amélioration des activités proposées par les différentes institutions, par exemple, l'hôpital, l'école, les services sociaux, etc., et
- adaptation des dernières connaissances médicales à d'autres domaines, tels que les implications pédagogiques.



## SOCIAL PROFESSIONAL FUTURE OF PEOPLE WITH CYSTINOSIS

*G.Guest, M.J. Tête*

*Paediatric nephrologists department, Necker hospital for sick children, Paris*

---

We report on a series of 38 patients with cystinosis followed by the Necker hospital for sick children.

Twenty-three children aged from 4 to 19 years were taken care of within a specialist paediatric nephrology environment and followed in our department. All received standard infant, primary and secondary schooling. None received specialised schooling. Eight had a strictly normal academic level, adjusted to their age. Fifteen were 1-2 years behind with some learning difficulties.

Fifteen patients, 3 girls, 12 boys born after 1975 are now over 20 years of age. Three have not obtained a professional training; they have continued education up until college without obtaining a diploma. One young man works part-time thanks to temporary work; the 2 others do not have a professional activity.

Two have obtained a higher education diploma, CAP or BEP: one is continuing studies, the other works full time having created his own car sales company.

Ten have obtained baccalaureate (end of secondary school diploma) on average, at 20 years of age:

One works during the holiday season in a holiday club; six continue higher education (computing, medicine, engineer, communications, secretarial, BTS); three have obtained a higher technical diploma (BAC + 2) and have full time jobs.

Three of these patients live away from home. Three live with their partner, but 2 still live with their parents and do not have financial autonomy.

This series shows a very respectable educational and professional success. For some schooling is longer due to repeated absences related to a chronic disease.

## DEVENIR SOCIO-PROFESSIONNEL DES PATIENTS ATTEINTS DE CYSTINOSE

*G.Guest, M.J. Tête*

*Service de Néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France*

---

Nous rapportons ici une série de 38 patients atteints de cystinose suivis à l'Hôpital des Enfants –Malades.

Vingt-trois enfants âgés de 4 à 19 ans ayant eu une prise en charge précoce en milieu néphrologique pédiatrique spécialisé sont suivis dans notre service. Tous sont scolarisés en établissement maternel, primaire ou secondaire standard. Aucun ne suit une scolarité en milieu spécialisé. Huit ont un niveau scolaire strictement normal, adapté à l'âge. Quinze ont un à deux ans de retard avec quelques difficultés scolaires.

Quinze patients, 3 filles, 12 garçons nés après 1975 sont maintenant âgés de plus de 20 ans. Trois n'ont obtenu aucune formation professionnelle, ils ont poursuivi leur scolarité jusqu'au collège sans obtenir de diplôme. Un jeune homme travaille de façon intermittente grâce à l'intérim, les deux autres n'ont aucune activité professionnelle.

Deux ont obtenu un diplôme d'enseignement professionnel, CAP ou BEP : l'un poursuit ses études, l'autre travaille à temps complet ayant créé sa propre entreprise de vente d'automobiles.

Dix ont obtenu leur baccalauréat (diplôme de fin d'études secondaires) à l'âge de 20 ans en moyenne :

Un travaille comme saisonnier en club de vacances ; six poursuivent des études supérieures (informatique, médecine, école d'ingénieur, communication, secrétariat, BTS) ;

Trois ont obtenu un diplôme de technicien supérieur (BAC + 2) et ont un emploi à temps complet.

Trois de ces patients vivent indépendamment de leur famille. Trois vivent en couple, mais deux d'entre eux habitent toujours dans le foyer parental n'ayant pas une autonomie financière totale.

Cette série montre une réussite scolaire et professionnelle tout à fait honorable, Ces jeunes patients ont poursuivi un cursus scolaire, universitaire et professionnel adapté. Leur scolarité est pour certains plus prolongée, la maladie chronique ayant entraîné des absences répétées.

## VISUAL AND VERBAL LEARNING IN CYSTINOSIS

*Doris Trauner, M.D.*

*Professor, Department of Neurosciences, University of California, San Diego School of Medicine  
La Jolla, CA USA 92093-0935*

---

We have previously identified a specific learning difficulty in some individuals with cystinosis. This difficulty involves visual spatial skills. We have recently completed a study looking at visual and verbal learning abilities in children and adults with cystinosis, using a well-known verbal learning test, and a visual learning test developed in our laboratory.

We tested 37 individuals with cystinosis and 37 matched controls on verbal and visual learning tests. We found significant differences between the 2 groups. The control participants performed equally well on both tasks, while the individuals with cystinosis performed well on the verbal, but much less well on the visual learning task. In a follow-up study, we increased the amount of time that the individuals with cystinosis were exposed to the visual learning test, and found that their performance improved to control levels. These results suggest a potential intervention that may help those individuals with cystinosis who have visual learning difficulties.

## L'APPRENTISSAGE VISUEL ET VERBAL DANS LA CYSTINOSE

*Doris Trauner, M.D.*

*Professeur, Service de Neurosciences, Université de Californie, Ecole de Médecine de San Diego  
La Jolla, CA USA 92093-0935*

---

Nous avons déjà identifié une difficulté spécifique d'apprentissage chez quelques patients atteints de cystinose. Cette difficulté implique les aptitudes à la vision dans l'espace. Nous avons récemment terminé une étude sur les capacités d'apprentissage visuel et verbal chez les enfants et adultes atteints de cystinose, en utilisant un test d'apprentissage verbal bien connu et un test d'apprentissage visuel que nous avons développé dans notre laboratoire.

Nous avons soumis 37 patients atteints de cystinose et 37 témoins appariés à ces tests d'apprentissage visuel et verbal. Nous avons trouvé des différences significatives entre les deux groupes. Les participants témoins ont eu des bons résultats similaires dans les deux activités, tandis que les sujets atteints de cystinose ont mieux réussi le test d'apprentissage verbal que le test visuel. Dans une étude de suivi, nous avons augmenté la durée du test d'apprentissage visuel et nous avons découvert que leur performance s'était améliorée jusqu'à atteindre le niveau des témoins. Ces résultats suggèrent qu'une intervention potentielle pourrait aider les patients atteints de cystinose qui ont des difficultés d'apprentissage visuel.

## VISUAL PROCESSING IN CYSTINOSIS: UPDATE WITH TESTING FROM ITALY

*Angela Ballantyne, Ph.D.*

*Department of Neurosciences, University of California, San Diego*

*La Jolla, CA 92093-0935*

---

Dr. Ballantyne will discuss aspects of visual processing that may be difficult for children with cystinosis, and the implications for school and everyday functioning. Her talk is based on a recent study of 141 children from the USA (33 with cystinosis and 108 controls), ages 5 through 14 years. The findings indicated that visual spatial functioning was impaired in the cystinosis group, whereas visual perceptual functioning was intact. Examples of these skills will be provided, and Dr. Ballantyne will discuss potential strategies for remediation. In addition, the findings from a small sample of children tested in Italy will be presented.

## LE DEVELOPPEMENT VISUEL DANS LA CYSTINOSE : RESULTATS DES TESTS EN ITALIE

*Angela Ballantyne, Ph.D.*

*Service de Neurosciences, Université de Californie, San Diego*

*La Jolla, CA 92093-0935*

---

Le docteur Ballantyne abordera les aspects du développement visuel qui peuvent s'avérer difficiles pour les enfants atteints de cystinose, ainsi que leurs implications sur la scolarité et la vie quotidienne. Sa présentation est basée sur l'étude récente de 141 enfants aux Etats-Unis (dont 33 atteints de cystinose et 108 témoins), âgés de 5 à 14 ans. Les résultats de l'étude ont montré que les capacités de vision dans l'espace était perturbées dans le groupe cystinose alors que la perception visuelle était intacte. Des exemples de ces aptitudes seront fournis et le docteur Ballantyne discutera des stratégies potentielles pour y remédier. De plus, les résultats issus d'un petit échantillon d'enfants testés en Italie seront présentés.

## ORAL MOTOR FUNCTION AND FEEDING DIFFICULTIES IN CHILDREN WITH CYSTINOSIS

*Doris A. Trauner M.D.*

*Professor, Department of Neurosciences, University of California, San Diego School of Medicine  
La Jolla, CA USA 92093-0935*

---

Our earlier studies found an increased incidence of neurological dysfunction in children with cystinosis. This included evidence of gross and fine motor delays, and alterations in muscle tone. Parents of children with cystinosis often reported that their children had difficulty with feeding early in life. To evaluate this, we asked parents to complete questionnaires on feeding history and oral motor function in their children with cystinosis. We also performed oral motor examinations and detailed neurological examinations on children with cystinosis.

The majority of children with cystinosis had a history of feeding difficulties. About 1/3 required tube feedings at some point. Abnormalities on oral motor examination included low muscle tone in the oral muscles, abnormal gag reflex, and throaty or congested voice. Abnormalities found on the general neurological exam included low muscle tone, muscle weakness, gross and fine motor dysfunction, and ataxia. The results indicate that feeding difficulties and oral motor dysfunction are common in children with cystinosis and appear to correlate with the amount of overall neurological dysfunction. We do not know at this point whether early oral motor dysfunction has any implications for later myopathy, such as has been observed in some adults with cystinosis.

## MOTRICITE ORALE ET DIFFICULTES D'ALIMENTATION CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE CYSTINOSE

*Doris A. Trauner M.D.*

*Professeur, Service de Neurosciences, Université de Californie, Ecole de Médecine de San Diego  
La Jolla, CA Etats-Unis 92093-0935*

---

Nos études antérieures ont mis en évidence une plus grande incidence d'atteintes neurologiques chez les enfants atteints de cystinose, incluant des retards de la motricité grossière et fine, ainsi que des altérations du tonus musculaire. Les parents des enfants atteints de cystinose ont souvent rapporté que leurs enfants avaient connu très tôt des difficultés d'alimentation. Pour évaluer ce phénomène, nous avons demandé aux parents de remplir des questionnaires sur les antécédents alimentaires et la motricité orale de leurs enfants. Nous avons également réalisé des examens de la motricité orale ainsi que des examens neurologiques détaillés chez des enfants atteints de cystinose.

La majorité des enfants atteints de cystinose présentaient dans leur histoire des difficultés d'alimentation. Dans environ 1/3 des cas, une alimentation à la sonde avait été nécessaire à un certain moment. Les anomalies relevées dans les examens de la motricité orale comprenaient une diminution du tonus des muscles buccaux, un réflexe nauséux anormal, et une voix déformée. Les anomalies décelées dans l'examen neurologique général comprenaient une diminution du tonus musculaire, une faiblesse musculaire, un dysfonctionnement de la motricité grossière et fine, et une ataxie. Ces résultats indiquent que les difficultés d'alimentation et les dysfonctionnements de la motricité orale sont communs chez les enfants atteints de cystinose et qu'ils semblent corrélés à l'importance de l'atteinte neurologique globale. On ne sait pas à ce stade si le dysfonctionnement précoce de la motricité orale a des implications sur la myopathie ultérieure, telle qu'elle a été observée chez certains adultes atteints de cystinose.



## DIABETES MELLITUS IN INFANTILE NEPHROPATHIC CYSTINOSIS

ROBERT Jean-Jacques, TETE Marie-Joseph, GUEST Geneviève, GAGNADOUX Marie-France, NIAUDET Patrick, BROYER Michel

Fédération de Pédiatrie Médicale, Hôpital Necker - Enfants Malades, Paris, France

---

Diabetes mellitus is a frequent long-term complication of infantile nephropathic cystinosis. Forty-four cystinotic patients were followed for a mean period of 11 years after kidney transplantation, which they underwent at a mean age of  $11.3 \pm 2.5$  years. The occurrence of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance was clearly linked to the age of the patient and the metabolic disturbances became very common when the follow-up was long. All but 2 patients suffered from impaired glucose tolerance and over half the patients had diabetic criteria at the oral glucose tolerance test (OGTT), at 20 years of age or 10 years after transplantation. A quarter of them were given insulin at this age, but 50 % required insulin at the end of follow-up, a few years later. Thus, diabetes mellitus was much more frequent in cystinotic patients than in other transplanted patients, slightly above 1% in 740 patients transplanted in our hospital during the same period as the cystinotic patients.

The long-term follow-up of these patients confirms that corticosteroid therapy can be an aggravating factor, causing insulin-dependency when used at high doses immediately after transplantation or during rejection episodes. However, the later occurrence of permanent insulin-dependency is not linked to the early post-transplantation insulin requirement. The delay before relapse of insulin-dependency was generally long, 8 to 11 years. The patients who did not require insulin immediately after transplantation became insulin-dependent 4 to 15 years later, between 14 and 26 years of age. Thus, the cystinotic process alters the glucose metabolic status very slowly, while doses of corticosteroids decrease regularly. Cysteamine treatment might reduce the possible impact of corticosteroid treatment on the progression toward diabetes mellitus, by delaying the age of renal transplantation, but it could also have a direct effect on the cystine accumulation in the  $\beta$ -cells. Data concerning patients who were treated early and permanently with cysteamine and were not transplanted do not show any difference with the group of transplanted cystinotic patients, at similar ages. However, they are still too young to suffer from diabetes mellitus or to have frequent impaired glucose tolerance. The prospective follow-up of these patients is in progress.

Cystine deposits have been found in the pancreas and are responsible for a marked endocrine hyperplasia, particularly of the  $\beta$ -cells, while the exocrine pancreas remains normal (4). Cystine accumulation could interfere with insulin secretion and cause the slow deterioration of glucose metabolism. Plasma insulin levels at 30 min of

the OGTT have been negatively correlated with plasma glucose at later times of the OGTT, which strongly suggests that hyperglycemia results from a deficient early insulin response to glucose. Thus, the lack of insulin release appears to be the main defect leading to the development of diabetes mellitus in cystinotic patients. In contrast, our results show no evidence of insulin resistance. This suggests that the increase in BMI following transplantation or the possible deterioration in kidney function was not so marked as to cause a major insulin resistance, which could have worsened the glucose metabolic status of the patients.

In conclusion, diabetes mellitus is a frequent long-term complication in transplanted patients with nephropathic cystinosis. High doses of corticosteroids given after transplantation or during rejection episodes aggravate the glucose metabolic status and are responsible for insulin dependency that is often transitory. However, the development of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus depends mainly on the cystinotic process, which gradually alters  $\beta$ -cell function over the years, so that more than half the patients become insulin-dependent by the age of 25 years.

## DIABETE SUCRE CHEZ LES ENFANTS AYANT UNE CYSTINOSE AVEC NEPHROPATHIE

*ROBERT Jean Jacques, TETE Marie-Joseph, GUEST Geneviève, GAGNADOUX Marie-France, NIAUDET Patrick, BROYER Michel*

*Fédération de Pédiatrie Médicale, Hôpital Necker – Enfants Malades, PARIS France.*

---

Le diabète sucré est une complication à long terme, fréquente, de la cystinose infantile compliquée de néphropathie. Quarante-quatre patients ayant une cystinose ont été suivis pendant une durée moyenne de 11 ans, après une transplantation rénale qui avait été réalisée à un âge moyen de  $11,3 \pm 2,5$  ans. La survenue d'un diabète sucré ou d'une intolérance au glucose est clairement liée à l'âge du patient et les anomalies métaboliques sont très fréquentes lorsque le suivi est suffisamment long. Tous les patients sauf deux ont une intolérance au glucose et plus de la moitié des critères de diabète au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), à l'âge de 10 ans, ou 10 ans après la transplantation. Un quart d'entre eux reçoit de l'insuline à cet âge, 50 % à la fin du suivi, quelques années plus tard. Ainsi, le diabète sucré est beaucoup plus fréquent chez les patients cystinotiques que chez les patients qui ont une transplantation pour une autre cause (un peu plus de 1% sur 740 patients transplantés à l'Hôpital Necker – Enfants Malades sur la même période).

Le suivi à long terme de ces patients confirme que la corticothérapie est un facteur aggravant : les patients deviennent insulino-dépendants quand les corticoïdes sont utilisés à fortes doses, immédiatement après la transplantation ou à l'occasion des épisodes de rejet. Cependant, la survenue ultérieure d'un diabète insulino-dépendant permanent n'est pas liée à la nécessité de recourir à l'insuline immédiatement après la transplantation. Chez les patients traités transitoirement par l'insuline après la transplantation, l'insulinothérapie est généralement reprise 8 à 11 ans plus tard. Les patients qui n'ont pas eu besoin d'insuline immédiatement après la transplantation deviennent insulino-dépendants 4 à 15 ans plus tard, entre 14 et 26 ans d'âge. Ainsi, le processus métabolique de la cystinose altère lentement le métabolisme du glucose, bien que les doses de corticoïdes diminuent régulièrement. Le traitement par cystéamine pourrait réduire l'impact des corticoïdes sur la progression vers le diabète sucré en retardant l'âge de la transplantation rénale, mais il pourrait aussi avoir un effet direct sur l'accumulation de cystine dans les cellules- $\beta$ . Les résultats concernant les patients qui ont été traités précocement et de façon permanente par la cystéamine, et qui n'ont pas été transplantés, ne montrent pas de différence avec le groupe des patients transplantés, à âge égal. Cependant, ils sont encore trop jeunes pour avoir un diabète sucré ou une intolérance au glucose avec une certaine fréquence. Le suivi prospectif de ces patients est en cours.

Les dépôts de cystine ont été trouvés dans le pancréas et sont responsables d'une hyperplasie endocrine importante, en particulier des cellules- $\beta$  tandis que le pancréas exocrine reste normal. L'accumulation de cystine pourrait interférer avec la sécrétion d'insuline et être responsable de la lente détérioration du métabolisme du glucose. Les niveaux d'insulinémie au temps 30 min de l'HGPO sont négativement corrélés à la glycémie aux temps plus tardifs de l'HGPO, ce qui suggère fortement que l'hyperglycémie résulte bien d'un déficit de la réponse insulinique au glucose. Ainsi, la diminution de la sécrétion d'insuline semble être la principale anomalie qui conduit au développement du diabète sucré chez les patients cystinotiques. Par contre, nos résultats ne montrent pas de signe de résistance à l'insuline. Ceci suggère que l'augmentation de l'index de masse corporelle observée après la

transplantation, ou la détérioration de la fonction rénale, ne suffisent pas à créer une résistance à l'insuline majeure qui pourrait aggraver l'état métabolique des patients.

En conclusion, le diabète sucré est une complication à long terme fréquente chez les patients transplantés pour une néphropathie cystinotique. Les fortes doses de corticoïdes données après la transplantation ou à l'occasion des épisodes de rejet altèrent le métabolisme du glucose et sont responsables d'une insulino-dépendance souvent transitoire. Cependant, le développement de l'intolérance au glucose et du diabète sucré dépend principalement du processus de la cystinose qui détériore progressivement la fonction des cellules- $\beta$  avec les années, de telle sorte que la moitié des patients devient insulino-dépendante vers l'âge de 25 ans.

## TRANSITION FROM CHILDHOOD TO ADULTHOOD IN GENETIC RENAL DISORDERS

*Jean-Pierre Grünfeld, Hôpital Necker, René Descartes Hospital, Paris France*

---

It is necessary for patients with a genetic renal disorder, for their families, for the nephrologists education and for research to have a well coordinated and integrated approach during the passage from childhood to adulthood.

The passage from paediatrics to adult medicine is a critical period, especially when it is not programmed or takes place in the emergency of a complication. The situation is optimal when paediatric and adult nephrologists work in the same hospital or close by and meet regularly. This helps in the transfer of information. The patient's attitude and his/her relationship with the family and health care staff will change between childhood and adulthood. Nephrologists should anticipate this and be prepared to answer new questions or seek them. This transition concerns cystinosis, after renal transplantation in the past, during cysteamine therapy today and tomorrow. It also concerns Alport syndrome, recessive polycystic renal disease, etc... Cooperation between paediatric and adult nephrologists is to the benefit of families, for second generation affected children, in dominant or X-linked diseases. This integrated approach is also necessary for the education of nephrologists who should know about genetic renal diseases with childhood onset because we have learnt that some of these disorders sometimes manifest only late in adult life. In other cases, thanks to paediatric progress, renal genetic diseases develop slowly and the affected children become adults. Sometimes certain rare metabolic disorders (like type I glycogenosis) do not involve renal disorders in childhood but much later into adult life. Nephrologists should be aware of these possibilities; genetic diseases concern patients and their families; all nephrologists should be prepared to confront these illnesses and answer questions from the family. Finally, research into genetic disorders benefits enormously from an integrated approach and a close cooperation between geneticists, paediatric & adult nephrologists.

## LE PASSAGE DE L'ENFANT A L'ADULTE DANS LES MALADIES RENALES GENETIQUES

*Jean-Pierre Grünfeld, Hôpital Necker, Université René Descartes, Paris, France*

---

Une approche intégrée coordonnée de la prise en charge, de l'enfant à l'adulte atteint d'une maladie rénale génétique, est une nécessité pour les malades et leurs familles, pour les néphrologues et leur formation, et pour la recherche. En effet le passage de la pédiatrie à la médecine d'adulte représente une période critique, surtout lorsqu'il s'effectue de façon non programmée ou dans l'urgence d'une complication. La situation est optimale quand néphropédiatres et néphrologues travaillent dans le même hôpital ou à proximité, se rencontrent régulièrement, ce qui facilite le transfert des informations. L'attitude du patient et son interaction avec la famille et l'équipe soignante vont changer de l'enfance à l'âge adulte. Le néphrologue doit le savoir et se préparer à répondre à de nouvelles questions ou à les solliciter. Cette transition concerne la cystinose, après transplantation rénale dans le passé, au cours du traitement par la cystéamine aujourd'hui et demain, mais également le syndrome d'Alport, la polykystose rénale récessive etc... La coopération entre néphrologues et néphropédiatres s'effectue, au bénéfice des familles, pour les enfants atteints de deuxième génération, dans les maladies dominantes ou liées à l'X. Cette approche intégrée est aussi une nécessité pour la formation des néphrologues qui doivent connaître les maladies rénales génétiques qui se révèlent dans l'enfance. En effet, nous avons appris que certaines de ces maladies peuvent parfois ne se manifester que tardivement dans la vie, à l'âge adulte. Dans d'autres cas, grâce aux progrès de la pédiatrie, des maladies rénales génétiques évoluent lentement et les enfants atteints deviennent des adultes. Parfois certaines maladies métaboliques rares (comme la glycogénose de type I) ne comportent pas d'atteinte rénale évolutive chez l'enfant mais celle-ci se révèle bien plus tard à l'âge adulte. Le néphrologue doit être averti de ces possibilités ; les maladies génétiques concernent les patients et leurs familles ; tout néphrologue doit être préparé à être confronté à ces maladies et à répondre aux questions des familles. Enfin, il va de soi que la recherche sur les maladies génétiques bénéficie grandement d'une approche intégrée et d'une coopération étroite entre généticiens, néphropédiatres et néphrologues.

## FOLLOW-UP AND TREATMENT OF ADULTS WITH CYSTINOSIS IN THE NETHERLANDS

*E. Levtchenko, J. Geelen, L. Monnens*

*UMC St Radboud, PO 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands*

---

**BACKGROUND:** Cystinosis is a rare autosomal recessive disease, caused by intracellular cystine accumulation due to a defect in the lysosomal cystine carrier. Treatment with cysteamine favours the transport of cystine out of the lysosomes, diminishes organ damage and postpones the progression of renal failure. The extra-renal deposition of cystine continues after renal transplantation, leading to later complications. The objective of this study was to evaluate the follow-up, the occurrence of late complications, social status and integration and the adequacy of cysteamine treatment in adult patients with cystinosis.

**METHODS:** Medical histories of 10 adult cystinosis patients, followed in 5 university hospitals of the Netherlands, were studied

**RESULTS:** The patient's age ranged 19-36 years, there were 6 males and 4 females. The median adult length of male patients was 164,5 cm (-3.7 SD) and of female patients - 157.5 (-2.5 SD). Cystinosis was diagnosed during the first decade of life in all patients (median age at diagnosis was 3 years). Renal replacement therapy was initiated at median age of 12 years (range: 7-18). Eight patients received renal grafts, 1 patient was dialysed and 1 received conservative treatment of chronic renal failure.

Extra-renal complications were noted in 6 patients: loss of visual acuity - in 4, hypothyroidism - in 3, diabetes mellitus - in 1, neurological and muscular dysfunction - in 3 patients. Two patients had more than one extra-renal organ involvement. Ophthalmic control was not performed in 2 patients, thyroid function was not controlled in 2 and glycemia not in 2 patients.

Three patients were not able to succeed any professional study, 7 patients were still occupied with or succeeded low or intermediate education. Five patients were working.

Median age at start of cysteamine therapy was 14 years (range 3-25). At the moment of evaluation 7 patients received 2100-4000 mg cysteamine per day in 2 (n=2), 3 (n=1), 4 (n=3) or 6 (n=1) doses. Cystine concentration in leukocytes was measured 1 or 2 times a year in 8 patients and was within the recommended range only in 3 patients.

**CONCLUSIONS:** A high rate of extra-renal complications in adults with nephropathic cystinosis was found. Optimising the cysteamine therapy may attenuate these complications. Better communication between paediatric and "adult's" nephrologists is needed to improve follow-up and treatment of grown-up cystinosis patients.

## SUIVI ET TRAITEMENT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE CYSTINOSE AUX PAYS-BAS

*E. Levtchenko, J. Geelen, L. Monnens*

*UMC St Radboud, PO 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands*

---

**HISTORIQUE** : La cystinose est une maladie rare autosomique récessive due à l'accumulation intracellulaire de la cystine en raison d'une anomalie de son transporteur lysosomal. Le traitement par la cystéamine favorise le transport de la cystine hors des lysosomes, diminue les altérations au niveau des organes et retarde la progression de l'insuffisance rénale. L'accumulation extra-rénale de la cystine continue après la transplantation rénale, impliquant des complications tardives. L'objectif de cette étude était d'évaluer le suivi, la fréquence des complications tardives, l'intégration et le statut social, ainsi que l'adéquation du traitement par la cystéamine chez les patients adultes atteints de cystinose.

**METHODES** : Les dossiers médicaux de 10 patients adultes atteints de cystinose et suivis dans 5 hôpitaux universitaires aux Pays Bas ont été étudiés.

**RESULTATS** : L'âge des patients (6 hommes, 4 femmes) était compris entre 19 et 36 ans. La taille médiane des patients était de 164,5 cm (-3.7 SD) et celle des patientes était de 157,5 (-2.5 SD). La cystinose avait été diagnostiquée pendant la première décennie de vie chez tous les patients (l'âge médian au diagnostic était de 3 ans). Le traitement de l'insuffisance rénale terminale a été initié à l'âge médian de 12 ans (7-18). Huit patients ont été greffés, 1 patient a été dialysé et 1 patient a reçu un traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique.

Des complications extra-rénales ont été observées chez 6 patients : diminution de l'acuité visuelle (4 patients), hypothyroïdie (3 patients), diabète (1 patient), dysfonctionnements neurologique et musculaire (3 patients). Deux patients avaient plus d'un organe extra rénal impliqué. A noter que le contrôle ophtalmologique n'a pas été réalisé chez 2 patients, la fonction thyroïdienne n'a pas été contrôlée chez 2 patients, ni la glycémie chez 2 autres patients.

Trois patients ont été incapables d'acquérir aucune profession, 7 patients poursuivaient encore leurs études (niveau d'éducation faible ou intermédiaire). Cinq patients avaient une activité professionnelle.

L'âge médian au début du traitement par la cystéamine était de 14 ans (3-25). Au moment de l'évaluation, 7 patients recevaient 2100-4000 mg de cystéamine par jour en 2 (n=2), 3 (n=1), 4 (n=3) ou 6 (n=1) doses. La concentration de la cystine dans les leucocytes, mesurée 1 ou 2 fois par an chez 8 patients, se situait dans l'intervalle recommandé chez seulement 3 patients.

**CONCLUSION** : Un taux élevé de complications extra rénales a été observé chez l'adulte souffrant de cystinose néphropathique. L'optimisation du traitement par la cystéamine pourrait atténuer ces complications. Une meilleure communication entre les néphrologues pédiatres et « d'adultes » est nécessaire pour améliorer le suivi et le traitement des patients adultes atteints de cystinose.