

## Résumé

La **cystinose**, maladie métabolique rare, se caractérise par des dépôts intralysosomaux de cystine. Elle résulte d'un défaut de transport de la cystine formée après dégradation protéique, du lysosome vers le cytoplasme. L'accumulation de cystine induit la formation de cristaux de cystine dans la plupart des tissus, et notamment l'œil ; es 2 structures concernées sont la cornée et la rétine.

Il y aurait dans le monde **1 cas de cystinose infantile pour 100 000 à 200 000 naissances**, soit 4 nouveaux cas/an en France. La cystinose est transmise selon un mode autosomique récessif.

**Trois types de cystinose** peuvent être schématiquement décrits en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes et de leur gravité : forme infantile, forme juvénile et forme bénigne. Les premiers signes cliniques apparaissent après une période de latence qui dure habituellement de 3 à 6 mois. A chaque fois, des troubles oculaires sont retrouvés.

Le diagnostic de cystinose, qui sera confirmé par un diagnostic génétique, repose sur :

- un dosage biochimique de la cystine leucocytaire qui permet aussi de suivre l'efficacité du traitement,
- un examen oculaire : présence de cristaux typiques de cystine en forme d'aiguilles dorées.

Le **traitement spécifique** de cette maladie repose sur l'administration par voie orale de cystéamine (CYSTAGON® gélules) qui réduit le taux de cystine intracellulaire et son accumulation délétère.

Les **manifestations oculaires** se caractérisent par une atteinte de la cornée, puis une kératopathie, une atteinte de la rétine avec baisse de l'acuité visuelle, voire cécité.

Du fait de sa faible vascularisation la cystéamine orale est peu efficace sur la cornée, à la différence de la rétine. En revanche des instillations locales de cystéamine permettent de diminuer le taux de cystine lysosomiale cornéen en favorisant la dissolution des cristaux de cystine. Tous les malades candidats à la cystéamine oculaire sont traités par la cystéamine orale.

Les traitements locaux actuellement disponibles sont :

- en France, le chlorhydrate de cystéamine AP-HP 0,1% collyre;
- en Europe, un gel de cystéamine à 0,55 % CYSTADROPS® (Orphan Europe) ;
- aux USA, un collyre de cystéamine à 0,6 % CYSTORAN® (Sigma-Tau).

Les **concentrations allant de 0,1 à 0,5 %** sont à la fois efficaces et bien tolérées. Une éventuelle meilleure efficacité de concentrations supérieures à 0,1 % reste à étudier ; mais quelle que soit la concentration, la compliance (plusieurs instillations oculaires / jour sont nécessaires) semble en fait le facteur déterminant du succès du traitement. Le traitement doit être le plus précoce possible. En l'absence de greffe de cornée, il s'agit d'un traitement à vie, indispensable et sans alternative. Il serait souhaitable que le collyre de cystéamine (chlorhydrate) 0,1% APHP, qui a actuellement le statut de préparation hospitalière, puisse obtenir une AMM, statut plus pérenne et permettant une exploitation en France plus aisée.

Mots clés : cécité, collyre, cornée atteinte, cystéamine, cystine, cystinose, kératopathie, maladie métabolique, maladie orpheline, médicament orphelin, préparation hospitalière, rétinopathie.

## Abstract. Ocular cystinosis: topic treatment with cysteamine

**Cystinosis** is a rare metabolic disorder characterized by deposits of intralysosomal cystine. It is caused by a defective transport of cystine formed after protein degradation, from the lysosome to the cytoplasm. The accumulation of cystine induces the formation of crystals of cystine in most tissues, including the eye.

There **in the world 1 case of infantile cystinosis of 100 000 to 200 000 births**, ie 4 new cases per year in France. Cystinosis is inherited as an autosomal recessive. **Three types of cystinosis** can be broadly described in terms of age of onset of symptoms and their severity: infantile, juvenile and mild form. The first clinical signs appear after a latency period that usually lasts from 3 to 6 months. Each time, eye problems are found. The diagnosis of cystinosis, which will be confirmed by genetic diagnosis, is based on: a biochemical assay of leukocyte cystine which can also track the effectiveness of treatment, an eye examination: presence of typical cystine crystals which have the shape of golden needles.

The **specific treatment** for this disease is based on oral administration of cystéamine (Cystagon® capsules) which reduces the intracellular cystine accumulation.

**Ocular manifestations** are characterized by an impairment of the cornea, then keratopathy, an impairment of the retina with a visual acuity decrease or even blindness. Because of its low vascularization oral cysteamine is not efficient on the cornea, in contrast to the retina. However local instillations of cysteamine help to reduce the corneal lysosomal cystine allowing the dissolution of cystine crystals.

All the cystinotic patients who are treated for ocular manifestations must be also treated with oral cysteamine.

Ocular treatments currently available are:

- In France, cysteamine hydrochloride 0.1% AP-HP eye drops;
- In Europe, cysteamine 0.55% Cystadrops® (Orphan Europe);
- In USA, cysteamine 0.6% eye drops Cystoran® (Sigma-Tau).

Concentrations ranging from 0.1 to 0.5% are both effective and well tolerated. Any more effective concentrations higher than 0.1% remains to be studied, but whatever the concentration, compliance (multiple ocular instillations per day are needed) seems in fact the determining factor of successful treatment. Treatment should begin as early as possible. In the absence of corneal transplant, it is a lifelong treatment, essential and without any other alternative. The eye drops of cysteamine (hydrochloride) 0.1% APHP, which currently has the status of 'hospital preparation', should obtain a marketing authorization for the benefit of patients.

Key words: blindness, cornea disease, cysteamine, cystine, cystinosis, eye drops, hospital preparation, keratopathy, metabolic disorder, orphan drug, rare disorder, retinopathy.