

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Cystinose

Argumentaire Scientifique

**Centres de référence des maladies rénales rares
Néphrogones
MARHEA**

Filière ORKiD

Juillet 2018

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence des maladies rénales rares – Néphrogones, SORARE et MARHEA. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Cystinose. Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ORKiD

Sommaire

Liste des abréviations	4
Argumentaire	5
1 Stratégie de recherche bibliographique.....	5
2 Synthèse bibliographique	6
2.1 Recommandations de bonne pratique	6
2.2 Littérature et cas cliniques.....	9
2.3 Etudes cliniques.....	16
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	18
Annexe 2. Liste des participants	19
Références bibliographiques du PNDS	20
Références bibliographiques des recommandations internationales de 2014 et 2016	21

Liste des abréviations

AIRG	Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CC	Centre de Compétences
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CR	Centre de Référence
Cys	Hémicystine
ERG	Electrorétinogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
IPNA	Société Internationale de Néphrologie Pédiatrique
ISN	Société Internationale de Néphrologie
IVCM	Microscopie Confocale In Vivo
LC-MS/MS	Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFP	Numération Formule Plaquettes
OCT	Tomographie en Cohérence Optique
ORKiD	Filière de santé des maladies rénales rares
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PMA	Procréation Médicalement Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
TDF	Syndrome de De Toni-Debré-Fanconi
TP	Tubulopathie Proximale
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales

Préambule

Le PNDS sur la cystinose a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Stratégie de recherche bibliographique

La cystinose a fait l'objet de deux recommandations internationales en 2014 et 2016 sur lesquelles l'argumentaire du PNDS repose :

- Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P *et al.* **Nephropathic cystinosis: an international consensus document.** *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(S4):iv87-94.
- Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G *et al.* **Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference.** *Kidney Int* 2016; 89(6):1192-203.

Le consensus des KDIGO sur la cystinose ayant été publié en juin 2016, une mise à jour de la littérature a été effectuée pour les années 2016 et 2017 sur la base de données PUBMED (recommandations de bonne pratique, revues de la littérature, cas cliniques et essais cliniques) à partir des mots clés : cystinosis et cysteamine and cystinosis.

2 Synthèse bibliographique

2.1 Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (oui/non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Ariceta G, 2016 (1). Espagne	Proposer un modèle pour la transition pédiatrie-adulte	Revue de la littérature, enquête auprès du T-CiS.bcn groupe et associations de patients	oui	oui	Enfants et adolescents porteurs de cystinose, parents et équipes de soins	Transition : - En centre spécialisé (transplantation rénale, unité de traitement de la cornée) - Spécialiste référent - Age : personnalisé (vers 18 ans) - Avec documents sur la pathologie - Avec dossier médical (type d'atteinte, derniers examens, traitements et effets-secondaires) Surveiller l'adhérence aux traitements
Emma F, 2014 (2). Consensus international	Guide pour la pose du diagnostic et la mise en place du traitement	Revue de la littérature/ groupe d'experts	oui	non	Forme infantile de la cystinose	Diagnostic : - Le plus tôt possible - Syndrome de Fanconi - Mesure de LCL, examen ophtalmologique et recherche génétique Traitement : - symptomatique (règles hygiéno-diététiques, hormone de croissance...) - spécifique : cystéamine per os et gel intraoculaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (oui/non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Langman CB, 2016 (3). Consensus international	Mettre en avant les zones de controverses et les recherches en cours pour mieux comprendre la pathologie	Revue de la littérature/ groupe d'experts	oui	oui	Patients porteurs de la cystinose, parents, entourage et équipe de soin	<ul style="list-style-type: none"> - niveaux d'ATP réduits dans les fibroblastes de cystinose = dysfonction mitochondriale ? - rôle du stress oxydatif ? effet d'un traitement antioxydant ? - pourquoi le Fanconi ne répond pas au traitement par cystéamine ? - intérêt d'un traitement pour inhibition des voies de l'apoptose ? - diagnostic avec autres méthodes que le taux de LCL, quelles sont les nouvelles méthodes pour la recherche de mutations ? - quel est le niveau exact de LCL à atteindre sous traitement ? - quelle est la toxicité de la cystéamine prise pendant toute la vie ? - y a-t-il des effets négatifs à long terme de l'indométacine sur la fonction rénale ? - faire une prise en charge adaptée à l'âge du patient et aux atteintes cliniques présentées, multi disciplinaire
Pinxten AM, 2017 (4).	Recommandations de prise en charge et suivi de la cystinose oculaire	Revue de la littérature/ groupe d'experts	oui	oui	Patients et entourage porteurs de la cystinose	<p>Prise en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> - histoire médicale et familiale à préciser, type de cystinose, symptômes visuels - score de photophobie

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels	Recueil de l'avis des patients (oui/non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						<ul style="list-style-type: none"> - acuité visuelle (tableau de Snellen et échelle de Parinaud) - pression intraoculaire - microscopie en lampe à fente : recherche de cristaux et hyperémie conjonctivale, complications iridiennes, score de Gahl - fond d'œil - autres examens : MCIV, ERG <p>Suivi ophtalmologique selon un calendrier standardisé de suivi défini</p>

- (1) Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, Lara E, Leyes P, Martín-Begué N, Perelló M, Pintos-Morell G, Torra R, Torregrosa JV, Torres-Sierra S, Vila-Santandreu A, Güell A; Grupo T-CiS.bcn. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrologia*. 2016 Nov - Dec;36(6):616-630.
- (2) Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, Janssen MC, Greco M, Topaloglu R, Elenberg E, Dohil R, Trauner D, Antignac C, Cochat P, Kaskel F, Servais A, Wühl E, Niaudet P, Van't Hoff W, Gahl W, Levtchenko EN. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(S4):iv87-94.
- (3) Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, Midgley JP, Ottolenghi C, Servais A, Soliman NA, Thoene JG, Levtchenko EN. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016; 89(6):1192-1203.
- (4) Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levtchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther*. 2017; 6(1):93-104.

2.2 Littérature et cas cliniques

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ahn MB, 2016 (1). Corée	Evaluer les complications endocriniennes de la cystinose durant l'adolescence	Non, case report	/	1 patient de 12 ans à la prise en charge, suivi à l'âge adulte ; analyses biologiques au diagnostic puis sous traitement	/	Le traitement doit être débuté précocement et suivi rigoureusement pour éviter les complications notamment endocriniennes et sur la croissance
Bacchetta J, 2016 (2). France	Décrire et expliquer les anomalies squelettiques et osseuses associées à la cystinose	Case report et revue de la littérature		3 patients pédiatriques		Physiopathologie toujours peu claire Rôle de l'hypoparathyroïdie chronique secondaire à la fuite chronique de phosphate à discuter Carence en cuivre, fortes doses de cystéamine, troubles du métabolisme thyroïdien peuvent aggraver
Bishop R, 2017 (3). Etats-Unis	Décrire les atteintes ophtalmologiques de la cystinose	non	/	Forme infantile de la cystinose	Atteinte oculaire	Examens ophtalmo réguliers (au moins annuels) par spécialistes Traitement : cystéamine locale 6-10 fois par jour, dès l'apparition de cristaux cornéens Nécessité de recherches sur le traitement préventif et prise en charge pluridisciplinaire
Cherqui S, 2017 (4). Etats-Unis	Nouvelles avancées dans la physiopathologie du syndrome de Fanconi dans la cystinose et perspectives	non	/	Focus sur la forme infantile de la cystinose	/	<u>Biochimie :</u> - accumulation de cystine dans les lysosomes, rôle de l'exocytose vésiculaire, - cristaux : non pathogénique dans

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	thérapeutiques					<p>l'initiation du Fanconi, rôle sur l'inflammasome</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution du niveau d'ATP dans les cellules - apoptose - stress oxydatif <p><u>Altérations cellulaires</u> : défaut de protéolyse et de trafic des lysosomes, défaut de l'autophagie (voie de signalisation mTOR)</p> <p><u>Altérations histologiques</u> : perte des transporteurs de glucose et phosphate et des récepteurs endocytaires mégaline et cubiline et extension longitudinale des lésions vers la partie distale du tubule proximal, fibrose interstitielle et glomérulaire</p> <p><u>Perspectives thérapeutiques</u> : nouvelles thérapies pour soulager le Fanconi (antioxydants, cystéine), cellules souches hématopoïétiques</p>
Elmonem MA, 2016 (5). Belgique	Description clinique, du diagnostic et de la prise en charge	non	/	Population pédiatrique et adulte, y compris transplantés rénaux	/	<p><u>Atteinte rénale</u> : Fanconi, et complications jusqu'à l'IRC</p> <p><u>Extra-rénales</u> (dépôts cornéens, hypothyroïdie, insuff. pancréatique endo- et exocrine, hypogonadisme primaire masculin, troubles neuro- et psychologiques, myopathie distale)</p> <p><u>Diagnostic</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCL : très sensible et spécifique - Test génétique

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						- Examen ophtalmo Traitement symptomatique (nutrition, hydratation, substitutions électrolytique et hormonale) Spécifique : cystéamine orale et oculaire Monitoring : taux de LCL Recherches : en physiopathologie, pour le suivi et le traitement, modèles cellulaires et animaux
Fernandes-Ferreiro A, 2017 (6). Espagne	Déterminer la stabilité d'un gel hydrophobe de cystéamine dans différentes conditions					Produit stable pendant 30 jours mais devrait être conservé réfrigéré
Langman CB, 2017 (7). Etats-Unis	Décrire les complications osseuses dans la cystinose	non	/	Population pédiatrique et adulte, y compris transplantés rénaux	/	Atteintes osseuses liées à : - La maladie en elle-même (défaut de remodelage par défaut des ostéoblastes) - Maladie rénale chronique - Endocrinopathies - Médicaments (cystéamine, IPP, corticoïdes en transplantation...)
Levtchenko E, 2017 (8). Belgique	Décrire les complications endocriniennes de la cystinose	non	/	Population pédiatrique et adulte, y compris transplantés rénaux	/	Hypothyroïdie, diabète, hypogonadisme masculin, retard de croissance (troubles du métabolisme de l'hormone de croissance)
Ling C, 2017 (9). Chine	Décrire l'atteinte ophtalmologique d'une patiente	Non, case report	/	1 enfant de 7 ans avec forme infantile		Dépôts cornéens résultant une photophobie Erosions cornéennes, kératopathie en bandes Cristaux de l'iris,

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						néovascularisation de la périphérie de la cornée Traitement par cystéamine locale, greffe de cornée si besoin
Luaces-Rodriguez A, 2017 (10). Espagne	Tester 2 types de gel ophtalmiques comme vecteur de la cystéamine pour tenter de diminuer la fréquence d'instillation					Etudes de biopermanence sur le rat : temps de rétention élevés à la surface oculaire de ces formulations Etudes in vitro de libération de la cystéamine de ces hydrogels qui agissent également comme des promoteurs de l'absorption cornéenne
Simon RH, 2017 (11). Etats-Unis	Décrire les complications pulmonaires de la cystinose	non	/	Population adulte	/	Cause importante de décès Insuffisance respiratoire sur myopathie de muscles inspiratoire et expiratoire = troubles restrictifs Surinfections bronchiques liées à des fausses-routes sur troubles de déglutition Syndrome d'apnée du sommeil - Ttt par cystéamine - Arrêt du tabac - Vaccin anti-pneumococcique - Evaluation minimum annuelle avec EFR, spirométrie +/- scanner thoracique
Thoene JG, 2017 (12). Etats-Unis	Décrire des complications rares de la cystinose	non	/	Population adulte	/	- Myopathie distale progressive - Calcifications vasculaires - hépatomégalie
Trauner D, 2017 (13).	Décrire les complications neurocognitives de la cystinose	non	/	Population pédiatrique et adulte	/	- profil cognitif spécifique : difficultés de coordination dans la mémoire visuelle, spatiale et

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Etats-Unis						<p>motrice, troubles de l'attention</p> <ul style="list-style-type: none"> - anomalies de structure et de volume de la substance blanche - épilepsie - troubles de la coordination motrice, hypotonie - hypertension intracrânienne - malformation de Chiari - troubles de mémoire - myopathie progressive
Veys KR, 2016 (14). Belgique	Mise au point sur la cystinose et la nouvelle forme d'administration de cystéamine	non	/		/	<p>cystéamine : retarde la progression de l'IRC, le développement de complications extra-rénales et améliore la croissance</p> <p>doit être débuté le plus tôt possible et poursuivi à vie</p> <p>efficacité du traitement monitoré par le taux de LCL sur prise de sang 6h après la dernière prise</p> <p>cystéamine gel ophtalmique : 4x /j</p> <p>forme orale à libération immédiate : toutes les 6h, dose adaptée à la surface corporelle, débiter à faibles doses et augmentation progressive en 4-6 semaines jusqu'à 1.3 g/m²/jour, ajout IPP si nécessaire</p> <p>forme à libération prolongée : capsule gastro-résistante, administration 2 fois/j</p>
Veys KR, 2017 (15). Belgique	Description des dernières découvertes sur la pathogénie, clinique et	non	/		/	<p>pathophysiologie : cystinosine impliquée dans des voies de signalisation cellulaire (mTOR,</p>

Tableau 2. Littérature et cas cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	aspects thérapeutiques de la cystinose					autophagie, trafic vésiculaire) => anomalie de fonction de cystinosine : anomalies des podocytes et des cellules tubulaires proximales clinique : cristaux cornéens à partir de 1 an, anomalies squelettiques, vieillissement prématuré de la peau, malformation de Chiari I et signes neurologiques diagnostic et monitoring : LCL par LC-MS/MS, test génétique (120 mutations identifiées) traitement : cystéamine locale et orale (et après transplantation), traitements associés futur : thérapie cellulaire

- (1) Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 21(3):174-178.
- (2) Bacchetta J, Greco M, Bertholet-Thomas A, Nobili F, Zustin J, Cochat P, Emma F, Boivin G. Skeletal implications and management of cystinosis: three case reports and literature review. *Bonekey Rep.* 2016; 5:828.
- (3) Bishop R. Ocular Complications of Infantile Nephropathic Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S19-S21.
- (4) Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):115-131.
- (5) Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47.
- (6) Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, Gil-Martínez M, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba R, Blanco-Méndez J, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, Lamas MJ. Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis. *Farm Hosp.* 2017; 41(6):678-687.
- (7) Langman CB. Bone Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S2-S4.

Argumentaire - Cystinose

- (8) Levtchenko E. Endocrine Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S5-S8.
- (9) Ling C, Liu X, Chen Z, Jiang Y, Fan J, Meng Q, Fu Q, Yu J. Corneal cystine crystals in cystinosis. *Arch Dis Child.* 2017 Mar 21.
- (10) Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, Rodríguez-Ares MT, García-Mazás C, Blanco-Mendez J, Lamas MJ, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Cysteamine polysaccharide hydrogels: Study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm.* 2017 Aug 7;528(1-2):714-722.
- (11) Simon RH. Pulmonary Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S9-S14.
- (12) Thoene JG. Myopathy and Less Frequent Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S22-S23.
- (13) Trauner D. Neurocognitive Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S15-S18.
- (14) Veys KR, Besouw MT, Pinxten AM, Dyck MV, Casteels I, Levtchenko EN. Cystinosis: a new perspective. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(3):131-7.
- (15) Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Apr;29(2):168-178.

2.3 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ahlenstiel-Grunow T, 2017 (1). Allemagne	Motifs et effets du switch de cystéamine à libération immédiate à une cystéamine à libération prolongée	Analyse descriptive, rétrospective	12 patients pédiatriques de 1 à 18 ans	Switch d'une forme de cystéamine à libération immédiate à une forme à libération prolongée	<ul style="list-style-type: none"> - Raisons du switch - Utilisation d'IPP - Estimation de fonction rénale - Dosage de cystine intra-leucocytaire 	<p>Switch pour mauvaise observance de la prise nocturne du médicament et donc non contrôle de la maladie</p> <p>Switch sûr car fonction rénale et cystine intra-leucocytaire stables, pas d'effet indésirable et moins d'halitose dans certains cas</p>
Al-Hemidan A, 2017 (2). Arabie Saoudite	Evaluer l'efficacité du traitement par cystéamine collyre 0.55% sur les dépôts cornéens	Etude prospective non contrôlée	32 patients de 8 mois à 19 ans avec atteinte cornéenne	Traitement : collyre de cystéamine, examen ophtalmologique/ mois	<ul style="list-style-type: none"> - Photophobie - Diminution des cristaux cornéens de cystine 	Effet limité de la cystéamine locale sur les dépôts cornéens dans les formes sévères de cystinose
Bäumner S, 2017 (3). Allemagne	Effets du switch d'une forme de cystéamine à libération immédiate à une forme à libération prolongée	Lettre à l'éditeur	3 patients pédiatriques de 12 à 19 ans	Switch d'une forme de cystéamine à libération immédiate à une forme à libération prolongée	<ul style="list-style-type: none"> - Estimation de fonction rénale - Dosage de cystine intra-leucocytaire - Effets indésirables 	<p>2 patients : augmentation de la cystine intra-leucocytaire et aggravation de l'insuffisance rénale</p> <p>1 patient : troubles digestifs invalidants</p>
Martín-Begué N, 2016 (4). Espagne	Rapporter une complication rare de la cystinose, l'hypertension intracrânienne	Analyse descriptive, rétrospective, monocentrique	8 enfants de 0 à 16 ans	Examens ophtalmologiques fundoscopiques Imageries cérébrales Mesure de la pression du LCR	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la pression du LCR 	<p>4 des 8 patients ont une hyperpression intracrânienne, tous avaient des facteurs de risque</p> <p>2 ont nécessité une dérivation ventriculo-péritonéale</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Intérêt de faire un examen fundoscopique chez les patients porteurs de cystinose y compris si asymptomatiques

- (1) Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, Pape L. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(1):91-97.
- (2) Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, Tabbara KF. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan 5.
- (3) Bäumner S, Weber LT. Conversion from immediate- to extended-release cysteamine may decrease disease control and increase additional side effects. *Pediatr Nephrol.* 2017 Mar 2.
- (4) Martín-Begué N, Alarcón S, Wolley-Dod C, Lara LE, Madrid Á, Cano P, Del Toro M, Ariceta G. Intracranial Hypertension in Cystinosis Is a Challenge: Experience in a Children's Hospital. *JIMD Rep.* 2016 Nov 18.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2016 - 2017
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	cystinosis, cysteamine and cystinosis
Nombre d'études recensées	Cystinosis : 70 Cysteamine and cystinosis : 32
Nombre d'études retenues	23

Critères de sélection des articles

La cystinose ayant fait l'objet de deux recommandations internationales en 2014 et 2016, les articles les plus récents et les plus exhaustifs ont été retenus à partir de 2016.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Aurélia Bertholet-Thomas, Centre de référence des maladies rénales rares – Néphrogones sous la direction du Professeur Pierre Cochat, et par le Dr Aude Servais, Centre de référence MARHEA sous la direction du Professeur Rémi Salomon.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Cécile Acquaviva, biologiste, généticienne, Lyon
- Dr Aurélia Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Bron
- Dr Sandrine Lemoine, néphrologue adulte, Lyon
- Dr Hong Liang, ophtalmologue, Paris
- Dr Aude Servais, néphrologue, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Corinne Antignac, généticienne, Paris
- Dr Anne Beguin, pédiatre libéral, Lyon
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue adulte, coordonateur du centre de référence Sorare, Toulouse
- Dr Noëlle Cognard, néphrologue adulte, Strasbourg
- Madame Delphine Genevaz, association VML
- Madame Sandrine Juillard, infirmière d'éducation thérapeutique, Lyon
- Dr Brigitte Llanas, pédiatre, Bordeaux
- Pr Denis Morin, néphropédiatre, animateur de la filière de soins ORKiD, Montpellier
- Pr Patrick Niaudet, néphropédiatre, Paris
- Madame Sandra Sarthou-Lawton, association AIRG
- Dr Christophe Noll, spécialiste en médecine généraliste, Strasbourg
- Dr Robert Novo, néphropédiatre, centre de compétence de Lille

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la Cystinose ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière ORKiD.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Travail par échanges de mails, réunions physiques, visioconférence ou e-meeting.

Références bibliographiques du PNDS

- Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, Pape L. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(1):91-97.
- Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 21(3):174-178.
- Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, Tabbara KF. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2017 Jan 5.
- Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, Lara E, Leyes P, Martín-Begué N, Perelló M, Pintos-Morell G, Torra R, Torregrosa JV, Torres-Sierra S, Vila-Santandreu A, Güell A; Grupo T-CiS.bcn. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrologia.* 2016 Nov - Dec;36(6):616-630.
- Bacchetta J, Greco M, Bertholet-Thomas A, Nobili F, Zustin J, Cochat P, Emma F, Boivin G. Skeletal implications and management of cystinosis: three case reports and literature review. *Bonekey Rep.* 2016; 5:828.
- Bäumner S, Weber LT. Conversion from immediate- to extended-release cysteamine may decrease disease control and increase additional side effects. *Pediatr Nephrol.* 2017 Mar 2.
- Bishop R. Ocular Complications of Infantile Nephropathic Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S19-S21.
- Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):115-131.
- Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47.
- Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, Janssen MC, Greco M, Topaloglu R, Elenberg E, Dohil R, Trauner D, Antignac C, Cochat P, Kaskel F, Servais A, Wühl E, Niaudet P, Van't Hoff W, Gahl W, Levchenko EN. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(S4):iv87-94.
- Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, Gil-Martínez M, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba R, Blanco-Méndez J, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, Lamas MJ. Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis. *Farm Hosp.* 2017; 41(6):678-687.
- Gaide Chevronnay HP, Janssens V, Van Der Smissen P, Rocca CJ, Liao XH, Refetoff S, Pierreux CE, Cherqui S, Courtoy PJ. Hematopoietic Stem Cells Transplantation Can Normalize Thyroid Function in a Cystinosis Mouse Model. *Endocrinology.* 2016; 157(4):1363-71.
- Langman CB. Bone Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S2-S4.
- Langman CB, Barshop BA, Deschenes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, Midgley JP, Ottolenghi C, Servais A, Soliman NA, Thoene JG, Levchenko EN. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016; 89(6):1192-1203.
- Levchenko E. Endocrine Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S5-S8.
- Ling C, Liu X, Chen Z, Jiang Y, Fan J, Meng Q, Fu Q, Yu J. Corneal cystine crystals in cystinosis. *Arch Dis Child.* 2017 Mar 21.
- Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, Rodríguez-Ares MT, García-Mazás C, Blanco-Méndez J, Lamas MJ, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Cysteamine polysaccharide hydrogels: Study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm.* 2017 Aug 7;528(1-2):714-722.
- Martín-Begué N, Alarcón S, Wolley-Dod C, Lara LE, Madrid Á, Cano P, Del Toro M, Ariceta G. Intracranial Hypertension in Cystinosis Is a Challenge: Experience in a Children's Hospital. *JIMD Rep.* 2016 Nov 18.
- McKenzie B, Kay G, Matthews KH, Knott R, Cairns D. Preformulation of cysteamine gels for treatment of the ophthalmic complications in cystinosis. *Int J Pharm.* 2016; 515(1-2):575-582.
- Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis. 2001 Mar 22 [updated 2016 Oct 6]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
- Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther.* 2017 Jun;6(1):93-104.
- Simon RH. Pulmonary Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S9-S14.
- Thoene JG. Introduction to "Extra-Renal Complications of Cystinosis". *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S1.

Thoene JG. Conclusions to the Supplement, "Extra-Renal Complications of Cystinosis". *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S24-S25.

Thoene JG. Myopathy and Less Frequent Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S22-S23.

Trauner D. Neurocognitive Complications of Cystinosis. *J Pediatr.* 2017 Apr;183S:S15-S18.

Veys KR, Besouw MT, Pinxten AM, Dyck MV, Casteels I, Levtchenko EN. Cystinosis: a new perspective. *Acta Clin Belg.* 2016; 71(3):131-7.

Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Apr;29(2):168-178.

Références bibliographiques des recommandations internationales de 2014 et 2016

Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO), 2016.

Gahl, W.A., Thoene, J., Schneider, J.A. Chapter 199 Cystinosis : a disorder of lysosomal membrane transport. in: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, K.W. Kinzler, B. Vogelstein (Eds.) *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, Eighth Edition. McGraw-Hill Companies ; 2001:5085–5108.

Kalatzis, V., Cherqui, S., Antignac, C., Gasnier, B. Cystinosin, the protein defective in cystinosis, is a H(+)-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J.* 2001;20:5940–5949.

Prencipe, G., Caiello, I., Cherqui, S. et al, Inflammasome activation by cystine crystals: implications for the pathogenesis of cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1163–1169.

Elmonem, M.A., Makar, S.H., van den Heuvel, L. et al, Clinical utility of chitotriosidase enzyme activity in nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:155.

Larsen, C.P., Walker, P.D., Thoene, J.G. The incidence of atubular glomeruli in nephropathic cystinosis renal biopsies. *Mol Genet Metab.* 2010;101:417–420.

Mahoney, C.P., Striker, G.E. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:50–56.

Sansanwal, P., Kambham, N., Sarwal, M.M. Caspase-4 may play a role in loss of proximal tubules and renal injury in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:105–109.

Wilmer, M.J., Emma, F., Levtchenko, E.N. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:F905–F916.

Park, M., Helip-Wooley, A., Thoene, J. Lysosomal cystine storage augments apoptosis in cultured human fibroblasts and renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2878–2887.

Laube, G.F., Shah, V., Stewart, V.C. et al, Glutathione depletion and increased apoptosis rate in human cystinotic proximal tubular cells. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:503–509.

Sansanwal, P., Sarwal, M.M. Abnormal mitochondrial autophagy in nephropathic cystinosis. *Autophagy.* 2010;6:971–973.

Park, M.A., Pejovic, V., Kerisit, K.G. et al, Increased apoptosis in cystinotic fibroblasts and renal proximal tubule epithelial cells results from cysteinylolation of protein kinase Cdelta. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3167–3175.

Bellomo, F., Corallini, S., Pastore, A. et al, Modulation of CTNS gene expression by intracellular thiols. *Free Radic Biol Med.* 2010;48:865–872.

Chol, M., Nevo, N., Cherqui, S. et al, Glutathione precursors replenish decreased glutathione pool in cystinotic cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324:231–235.

Levtchenko, E., de Graaf-Hess, A., Wilmer, M. et al, Altered status of glutathione and its metabolites in cystinotic cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1828–1832.

Mannucci, L., Pastore, A., Rizzo, C. et al, Impaired activity of the gamma-glutamyl cycle in nephropathic cystinosis fibroblasts. *Pediatr Res.* 2006;59:332–335.

Wilmer, M.J., Kluijtmans, L.A., van der Velden, T.J. et al, Cysteamine restores glutathione redox status in cultured cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812:643–651.

Sansanwal, P., Yen, B., Gahl, W.A. et al, Mitochondrial autophagy promotes cellular injury in nephropathic cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:272–283.

Galarreta, C.I., Forbes, M.S., Thornhill, B.A. et al, The swan-neck lesion: proximal tubular adaptation to oxidative stress in nephropathic cystinosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308:F1155–F1166.

- Settembre, C., Fraldi, A., Medina, D.L., Ballabio, A. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14:283–296.
- Ivanova, E.A., De Leo, M.G., Van Den Heuvel, L. et al, Endo-lysosomal dysfunction in human proximal tubular epithelial cells deficient for lysosomal cystine transporter cystinosin. *PLoS One.* 2015;10:e0120998.
- Raggi, C., Luciani, A., Nevo, N. et al, Dedifferentiation and aberrations of the endolysosomal compartment characterize the early stage of nephropathic cystinosis. *Hum Mol Genet.* 2014;23:2266–2278.
- Johnson, J.L., Napolitano, G., Monfregola, J. et al, Upregulation of the Rab27a-dependent trafficking and secretory mechanisms improves lysosomal transport, alleviates endoplasmic reticulum stress, and reduces lysosome overload in cystinosis. *Mol Cell Biol.* 2013;33:2950–2962.
- Gaide Chevronnay, H.P., Janssens, V., Van Der Smissen, P. et al, Time course of pathogenic and adaptation mechanisms in cystinotic mouse kidneys. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1256–1269.
- Napolitano, G., Johnson, J.L., He, J. et al, Impairment of chaperone-mediated autophagy leads to selective lysosomal degradation defects in the lysosomal storage disease cystinosis. *EMBO Mol Med.* 2015;7:158–174.
- Sansanwal, P., Li, L., Sarwal, M.M. Inhibition of intracellular clusterin attenuates cell death in nephropathic cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:612–625.
- Andrzejewska Z, Nevo N, Thomas L, et al. Cystinosin is a component of the vacuolar H⁺-ATPase-Ragulator-Rag complex controlling mammalian target of rapamycin complex 1 signaling. *J Am Soc Nephrol*, in press.
- Rega, L.R., Polishchuk, E., Montefusco, S. et al, Activation of the transcription factor EB promotes clearance of lysosomal cystine and rescues abnormalities of the lysosomal compartment in cystinotic cells. *Kidney Int.* 2016;89:862–873
- Kleta, R., Bernardini, I., Ueda, M. et al, Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr.* 2004;145:555–560.
- Nesterova, G., Williams, C., Bernardini, I., Gahl, W.A. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:945–951.
- Schneider, J.A. Treatment of cystinosis: simple in principle, difficult in practice. *J Pediatr.* 2004;145:436–438.
- Smolin, L.A., Clark, K.F., Thoene, J.G. et al, A comparison of the effectiveness of cysteamine and phosphocysteamine in elevating plasma cysteamine concentration and decreasing leukocyte free cystine in nephropathic cystinosis. *Pediatr Res.* 1988;23:616–620.
- Kamoun, P., Vianey-Saban, C., Aupetit, J. et al, Measurement of cystine in granulocytes and leukocytes: methodological aspects. in: M. Broyer (Ed.) *Cystinosis.* Elsevier, Amsterdam; 1999:86–92.
- Schulman, J.D., Wong, V.G., Kuwabara, T. et al, Intracellular cystine content of leukocyte populations in cystinosis. *Arch Intern Med.* 1970;125:660–664.
- Chadefaux-Vekemans B. White cell cystine group: guideline n°2. Polymorphonuclear leucocyte preparation. *BIMDG Bulletin*, 2001.
- Smith, P.K., Krohn, R.I., Hermanson, G.T. et al, Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem.* 1985;150:76–85.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265–275.
- Powell, K.L., Langman, C.B. An unexpected problem in the clinical assessment of cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:687–688.
- Levtchenko, E., de Graaf-Hess, A., Wilmer, M. et al, Comparison of cystine determination in mixed leukocytes vs polymorphonuclear leukocytes for diagnosis of cystinosis and monitoring of cysteamine therapy. *Clin Chem.* 2004;50:1686–1688.
- Levtchenko, E., van den Heuvel, L., Emma, F., Antignac, C. Clinical utility gene card for: cystinosis. *Eur J Hum Genet.* 2014;:22
- Wamelink, M.M., Struys, E.A., Jansen, E.E. et al, Elevated concentrations of sedoheptulose in bloodspots of patients with cystinosis caused by the 57-kb deletion: implications for diagnostics and neonatal screening. *Mol Genet Metab.* 2011;102:339–342.
- Labbe, A., Niaudet, P., Loirat, C. et al, In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology.* 2009;116:870–876
- Chiaverini, C., Kang, H.Y., Sillard, L. et al, In vivo reflectance confocal microscopy of the skin: a noninvasive means of assessing body cystine accumulation in infantile cystinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:e111–e116.
- Bouzas, L., Carlos Guinarte, J., Carlos Tutor, J. Chitotriosidase activity in plasma and mononuclear and polymorphonuclear leukocyte populations. *J Clin Lab Anal.* 2003;17:271–275.
- Gahl, W.A., Schneider, J.A., Schulman, J.D. et al, Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:129–135.
- Emma, F., Nesterova, G., Langman, C. et al, Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:iv87–iv94.
- Goodyer, P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol.* 2011;:929456.

- Wilmer, M.J., Schoeber, J.P., van den Heuvel, L.P., Levchenko, E.N. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:205–215.
- Elenberg, E., Norling, L.L., Kleinman, R.E. et al, Feeding problems in cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:365–370.
- Trauner, D.A., Fahmy, R.F., Mishler, D.A. Oral motor dysfunction and feeding difficulties in nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol.* 2001;24:365–368.
- Wuhl, E., Haffner, D., Offner, G. et al, Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr.* 2001;138:880–887.
- Brodin-Sartorius, A., Tete, M.J., Niaudet, P. et al, Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81:179–189.
- Van Stralen, K.J., Emma, F., Jager, K.J. et al, Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2485–2491.
- Geelen, J.M., Monnens, L.A., Levchenko, E.N. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1766–1770.
- Delgado, G., Schatz, A., Nichols, S. et al, Behavioral profiles of children with infantile nephropathic cystinosis. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:403–407.
- Lansing, A.H., Berg, C.A. Adolescent self-regulation as a foundation for chronic illness self-management. *J Pediatr Psychol.* 2014;39:1091–1096.
- Forbes, T.A., Watson, A.R., Zurowska, A. et al, Adherence to transition guidelines in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1617–1624.
- Davis, A.M., Brown, R.F., Taylor, J.L. et al, Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics.* 2014;134:900–908.
- Anikster, Y., Lacbawan, F., Brantly, M. et al, Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest.* 2001;119:394–401.
- Sonies, B.C., Almajid, P., Kleta, R. et al, Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:137–146.
- Ariceta, G., Lara, E., Camacho, J.A. et al, Cysteamine (Cystagon™) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:475–480.
- Beier, U.H., Green, C., Meyers, K.E. Caring for adolescent renal patients. *Kidney Int.* 2010;77:285–291.
- Dobbels, F., Ruppert, T., De Geest, S. et al, Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant.* 2010;14:603–613.
- Chik, C.L., Friedman, A., Merriam, G.R., Gahl, W.A. Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. *Ann Intern Med.* 1993;119:568–575.
- Winkler, L., Offner, G., Krull, F., Brodehl, J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr.* 1993;152:244–249.
- Sirrs, S., Munk, P., Mallinson, P.I. et al, Cystinosis with sclerotic bone lesions. *JIMD Rep.* 2014;13:27–31.
- Zimakas, P.J., Sharma, A.K., Rodd, C.J. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:384–390.
- Nesterova, G., Gahl, W.A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:51–59.
- Conforti, A., Taranta, A., Biagini, S. et al, Cysteamine treatment restores the in vitro ability to differentiate along the osteoblastic lineage of mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow of a cystinotic patient. *J Transl Med.* 2015;13:143.
- Tolonen, S., Sievanen, H., Mikkila, V. et al, Adolescence physical activity is associated with higher tibial pQCT bone values in adulthood after 28-years of follow-up: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Bone.* 2015;75:77–83.
- Besouw, M.T., Kremer, J.A., Janssen, M.C., Levchenko, E.N. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril.* 2010;93:1880–1883.
- Peev, V., Reiser, J., Alachkar, N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:141.
- Langlois, V., Geary, D., Murray, L. et al, Polyuria and proteinuria in cystinosis have no impact on renal transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:7–10.
- Besouw, M., Levchenko, E. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:639–640.
- Gahl, W.A., Balog, J.Z., Kleta, R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007;147:242–250.
- Besouw, M.T., Van Dyck, M., Cassiman, D. et al, Management dilemmas in pediatric nephrology: cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1349–1360.
- Broyer, M., Tete, M.J., Guest, G. et al, Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy: results of treatment with cysteamine. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19:65–75.
- Servais, A., Goizet, C., Bertholet-Thomas, A. et al, [Cystinosis in adults: A systemic disease]. *Nephrol Ther.* 2015;11:152–159.
- Ueda, M., O'Brien, K., Rosing, D.R. et al, Coronary artery and other vascular calcifications in patients with

- cystinosis after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:555–562.
- Concepcion, B.P., Schaefer, H.M. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant.* 2011;25:821–829.
- Tete, M.J., Broyer, M. Thyroid and gonads involvement in cystinosis. in: M. Broyer (Ed.) *Cystinosis.* Elsevier, Amsterdam; 1999:70–74.
- Reiss, R.E., Kuwabara, T., Smith, M.L., Gahl, W.A. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1988;319:223–226.
- Beckman, D.A., Mullin, J.J., Assadi, F.K. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: effects on embryo-fetal development. *Teratology.* 1998;58:96–102.
- Levtchenko, E.N., van Dael, C.M., de Graaf-Hess, A.C. et al, Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:110–113.
- Syres, K., Harrison, F., Tadlock, M. et al, Successful treatment of the murine model of cystinosis using bone marrow cell transplantation. *Blood.* 2009;114:2542–2552.
- Yeagy, B.A., Harrison, F., Gubler, M.C. et al, Kidney preservation by bone marrow cell transplantation in hereditary nephropathy. *Kidney Int.* 2011;79:1198–1206.
- Harrison, F., Yeagy, B.A., Rocca, C.J. et al, Hematopoietic stem cell gene therapy for the multisystemic lysosomal storage disorder cystinosis. *Mol Ther.* 2013;21:433–444.
- Cherqui, S. Is genetic rescue of cystinosis an achievable treatment goal?. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:522–528.
- Cherqui, S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. *Kidney Int.* 2012;81:127–129.
- Langman, C.B., Greenbaum, L.A., Sarwal, M. et al, A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1112–1120.
- Ivanova, E. Cellular Mechanisms of Renal Disease in Cystinosis. ([dissertation])Katholieke Universiteit Leuven, Leuven; 2015.
- Levtchenko, E.N., Wilmer, M.J., Janssen, A.J. et al, Decreased intracellular ATP content and intact mitochondrial energy generating capacity in human cystinotic fibroblasts. *Pediatr Res.* 2006;59:287–292.
- Wilmer, M.J., de Graaf-Hess, A., Blom, H.J. et al, Elevated oxidized glutathione in cystinotic proximal tubular epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:610–614.
- Wilmer, M.J., Christensen, E.I., van den Heuvel, L.P. et al, Urinary protein excretion pattern and renal expression of megalin and cubilin in nephropathic cystinosis. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:893–903.
- Taranta, A., Wilmer, M.J., van den Heuvel, L.P. et al, Analysis of CTNS gene transcripts in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1263–1267.
- Bertholet-Thomas, A., Bacchetta, J., Tasic, V., Cochat, P. Nephropathic cystinosis: a gap between developing and developed nations. *N Engl J Med.* 2014;370:1366–1367.
- Soliman, N.A., El-Baroudy, R., Rizk, A. et al, Nephropathic cystinosis in children: an overlooked disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:436–442.
- Gahl, W.A., Reed, G.F., Thoene, J.G. et al, Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987;316:971–977.
- Haycock, G.B., Al-Dahhan, J., Mak, R.H., Chantler, C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Arch Dis Child.* 1982;57:934–939.
- Greco, M., Brugnara, M., Zaffanello, M. et al, Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2459–2467.
- Besouw, M.T., Van Dyck, M., Francois, I. et al, Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2123–2127.
- Gahl, W.A., Kuehl, E.M., Iwata, F. et al, Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab.* 2000;71:100–120.
- Kaiser-Kupfer, M.I., Fujikawa, L., Kuwabara, T. et al, Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987;316:775–779.
- Labbe, A., Baudouin, C., Deschenes, G. et al, A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab.* 2014;111:314–320.
- Hsu, K.H., Fentzke, R.C., Chauhan, A. Feasibility of corneal drug delivery of cysteamine using vitamin E modified silicone hydrogel contact lenses. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;85:531–540.
- Aly, R., Makar, S., El Bakri, A., Soliman, N.A. Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:1224–1231.
- Ballantyne, A.O., Spilkin, A.M., Trauner, D.A. Executive function in nephropathic cystinosis. *Cogn Behav Neurol.* 2013;26:14–22.
- Ballantyne, A.O., Trauner, D.A. Neurobehavioral consequences of a genetic metabolic disorder: visual processing deficits in infantile nephropathic cystinosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2000;13:254–263.

- Besouw, M.T., Hulstijn-Dirkmaat, G.M., van der Rijken, R.E. et al, Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:787–793.
- Soliman, N.A., Bazaraa, H.M., Abdel Hamid, R.H., Badawi, N. Nephropathic cystinosis in a developing country: the Egyptian experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24:147–149.
- Gahl, W.A., Schneider, J.A., Thoene, J.G., Chesney, R. Course of nephropathic cystinosis after age 10 years. *J Pediatr.* 1986;109:605–608.
- Cohen, C., Charbit, M., Chadeaux-Vekemans, B. et al, Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:90.
- Doyle, M., Werner-Lin, A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:281–291.
- Naphade, S., Sharma, J., Gaide Chevronnay, H.P. et al, Brief reports: lysosomal cross-correction by hematopoietic stem cell-derived macrophages via tunneling nanotubes. *Stem Cells.* 2015;33:301–309.
- Iglesias, D.M., El-Kares, R., Taranta, A. et al, Stem cell microvesicles transfer cystinosin to human cystinotic cells and reduce cystine accumulation in vitro. *PLoS One.* 2012;7:e42840.
- Thoene, J., Goss, T., Witcher, M. et al, In vitro correction of disorders of lysosomal transport by microvesicles derived from baculovirus-infected *Spodoptera* cells. *Mol Genet Metab.* 2013;109:77–85.
- Langman, C.B., Greenbaum, L.A., Grimm, P. et al, Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. *J Pediatr.* 2014;165:528–533.e1.
- Besouw, M., Blom, H., Tangerman, A. et al, The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab.* 2007;91:228–233.

Articles complémentaires de : Nephropathic cystinosis: an international consensus document (2014)

- Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998;18:319–324.
- Kalatzis V, Nevo N, Cherqui S, et al. Molecular pathogenesis of cystinosis: effect of CTNS mutations on the transport activity and subcellular localization of cystinosin. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1361–1371.
- Forestier L, Jean G, Attard M, et al. Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet.* 1999;65:353–359.
- Wamelink MM, Struys EA, Jansen EE. Sedoheptulokinase deficiency due to a 57-kb deletion in cystinosis patients causes urinary accumulation of sedoheptulose: elucidation of the CARKL gene. *Hum Mutat.* 2008;29:532–536.
- Ruivo R, Belenchi GC, Chen X, et al. Mechanism of proton/substrate coupling in the heptahelical lysosomal transporter cystinosin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:E210–E217.
- Taranta A, Petrini S, Palma A, et al. Identification and subcellular localization of a new cystinosin isoform. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:1101–1108.
- Taranta A, Petrini S, Citti A, et al. Distribution of cystinosin-LKG in human tissues. *Histochem Cell Biol.* 2012;138:351–363.
- Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New Engl J Med.* 1993;328:1157–1162.
- Lucky AW, Howley PM, Megyesi K, et al. Endocrine studies in cystinosis: compensated primary hypothyroidism. *J Pediatr.* 1977;91:204–210.
- Robert JJ, Tête MJ, Guest G, et al. Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:524–529.
- Broyer M, Tete MJ, Gubler MC. Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1987;1:519–524.
- Dohil R, Carrigg A, Newbury R. A potential new method to estimate tissue cystine content in nephropathic cystinosis. *J Pediatr.* 2012;161:531–535.e1.
- Bava S, Theilmann RJ, Sach M, et al. Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex.* 2010;46:206–216.
- Trauner DA, Spilkin AM, Williams J, et al. Specific cognitive deficits in young children with cystinosis: evidence for an early effect of the cystinosin gene on neural function. *J Pediatr.* 2007;151:192–196.
- Dohil R, Fidler M, Barshop B, et al. Esomeprazole therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis receiving cysteamine. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1786–1793.
- Usberti M, Pecoraro C, Federico S, et al. Mechanism of action of indomethacin in tubular defects. *Pediatrics.* 1985;75:501–507.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:S56–S62.
- Levtchenko E, Blom H, Wilmer M, et al. ACE inhibitor enalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. *Clin Nephrol.* 2003;60:386–389.

Argumentaire - Cystinose

Broyer M, Guillot M, Gubler MC, et al. Infantile cystinosis: a reappraisal of early and late symptoms. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1981;10:137–166.

Ehrich JH, Brodehl J, Byrd DI, et al. Renal transplantation in 22 children with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:708–714.

van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:685–689.

Wuhl E, Haffner D, Gretz N, et al. Treatment with recombinant human growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: no evidence for increased deterioration rate of renal function. The European Study Group on Growth Hormone Treatment in Short Children with Nephropathic Cystinosis. *Pediatr Res.* 1998;43:484–488.

Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2011;159:1004–1011.

Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:863–878.

Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, et al. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3257–3261.

Tsilou E, Zhou M, Gahl W, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:97–105.

Spear GS, Gubler MC, Habib R, et al. Renal allografts in cystinosis and mesangial demography. *Clin Nephrol.* 1989;32:256–261.

Langman C, Rioux P, Greenbaum L, et al. Extended treatment of patients with cystinosis and CKD with RP103 demonstrates efficacy and safety. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1363.

Nevo N, Chol M, Bailleux A, et al. Renal phenotype of the cystinosis mouse model is dependent upon genetic background. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1059–1066.

Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010;7:e1000245.