



HAL
open science

Disparités mondiales en 2023 dans l'accès aux investigations et aux traitements pour les patients atteints de cystinose

Maitena Regnier

► **To cite this version:**

Maitena Regnier. Disparités mondiales en 2023 dans l'accès aux investigations et aux traitements pour les patients atteints de cystinose. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04233546

HAL Id: dumas-04233546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04233546v1>

Submitted on 9 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

**DISPARITÉS MONDIALES EN 2023 DANS L'ACCÈS AUX
INVESTIGATIONS ET AUX TRAITEMENTS POUR LES PATIENTS
ATTEINTS DE CYSTINOSE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : PÉDIATRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 15/09/2023

Par Mme Maitena REGNIER

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Thierry DEBILLON

Membres :

Mme le Dr Camille ALLIROT

Mme le Pr Justine BACCHETTA

Mme le Dr Aurélia BERTHOLET-THOMAS (directrice de thèse)

Mme le Dr Gylhène BOURDAT-MICHEL

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
RÉSUMÉ	15
ABSTRACT	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
1- Introduction	18
A- La cystinose	18
i. Généralités et physiopathologie	18
ii. Génétique.....	20
iii. Clinique.....	22
iv. Diagnostic	27
v. Traitement.....	28
B- Problématique	34
2- Matériels et méthodes	35
A- Le questionnaire	35
B- Classification des pays développés / en voie de développement / en transition.....	36
C- Statistiques	37
D- Logiciels utilisés.....	37
3- Article soumis à la revue <i>Pediatric Nephrology</i>.....	38
A- Soumission d'article.....	38
B- Worldwide disparities in access to treatment and investigations for nephropathic cystinosis: a 2023 perspective.....	39
C- Supplementary datas.....	59
Additional Table 4 : Additional survey's answers.....	59
4- Conclusion signée	61
5- Bibliographie :	62
6- Annexes	66
Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux différents centres	66
Annexe 2 : Tableau de classification des pays selon la dernière classification des Nations Unies 2022	70
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	72

Remerciements

À mon jury de thèse

Au Professeur Thierry DEBILLON : Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Mais également merci pour toutes ces années passées à m'accompagner dans mon projet professionnel, à m'aider à le rendre réalisable et à l'organiser. Vous avez toujours su encadrer les internes avec équité et bienveillance au cours de notre formation, et je vous en remercie.

Au Docteur Camille ALLIROT : Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour toute cette patience et cet encadrement dont tu m'as entouré depuis le début de l'internat, pour ces moments complices à discuter de néphrologie au milieu de la nuit en garde ou pendant mon semestre en PP, et pour la bienveillance et la pédagogie dont tu fais toujours preuve envers tous les internes. J'ai hâte de pouvoir partager, entre autres, bien plus de néphrologie pédiatrique avec toi pendant les prochaines années.

Au Professeur Justine BACCHETTA : Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Mais surtout merci de m'avoir tant accompagnée dans mon parcours depuis maintenant plusieurs années et si bien initiée au monde de la néphrologie pédiatrique en nous partageant l'étendue de tes connaissances. Merci de m'avoir proposé ce master 2 qui m'a tant plu, cet inter-chu qui m'a tant appris, et tous ces travaux qui m'ont fait grandir et progresser, avec cette incroyable rigueur bienveillante et cette patience qui te caractérisent. J'ai hâte de pouvoir continuer à apprendre à tes côtés au prochain semestre.

Au Docteur Aurélia BERTHOLET-THOMAS : Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, et plus particulièrement de m'avoir confié ce travail, de m'avoir accompagnée et encadrée avec une telle gentillesse et réactivité tout au long de celui-ci. Merci de m'avoir fait confiance pour ce projet si important et passionnant, de m'avoir emmenée le présenter en Belgique et avoir cette chance incroyable de rencontrer et découvrir les patients et leurs attentes. Merci de m'avoir intégrée aux consultations riches et complexes de ces patients dont j'ai beaucoup appris. Merci de cette bienveillance, que ce soit pendant ce travail de thèse, avec les patients ou les internes à l'hôpital.

Au Docteur Guylhène BOURDAT-MICHEL : Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, mais surtout d'avoir fait naître en moi cette passion pour la néphrologie pédiatrique en début d'internat avec cette bonne humeur, cet enthousiasme et cette rigueur qui te sont propres. Merci de m'avoir suivie, encadrée, encouragée, et si bien soutenue pendant ce long parcours. Mon regret restera de ne pas avoir pu arriver plus tôt pour avoir la chance de travailler ensemble et d'apprendre de ton expérience.

Aux services de pédiatrie (et autres) au fil de l'internat :

Merci aux *urgences pédiatriques* qui m'ont accueillie en tant que bébé interne, au service de *pédiatrie de Chambéry* avec son ambiance et son encadrement incroyables, à *l'oncologie pédiatrique* au sein de laquelle chaque émotion est décuplée, à la *réanimation néonatale* pour la découverte du monde des petits et son équipe à l'humour enjoué et taquin, à la *pédiatrie polyvalente* qui restera mon service coup de cœur de l'HCE, à la *néphrologie adulte* qui m'a fait tant stresser mais surtout tant rire pendant 6 mois et plus, en passant par le *laboratoire INSERM à Lyon* qui m'a si bien accompagné dans ma découverte du milieu de la recherche, par la *néphrologie pédiatrique de l'HFME de Lyon* dont l'équipe bienveillante m'a permis (d'enfin !) mettre en pratique le monde passionnant de la néphro-ped, et enfin la *réanimation pédiatrique de Grenoble*, ou comment terminer sur une note bienveillante, là où humour et médecine cohabitent parfaitement.

Merci à tous ces services qui m'ont accompagné, supporté, fait progresser.

Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance, votre soutien et accompagnement.

A mes cointernes qui sont devenus bien plus :

Merci à *Stella*, notre rayon de soleil de pédiatrie, dont le rire et la bonne humeur vont tellement nous manquer. Il faut nous promettre de revenir et de trouver une date pour ce fameux weekend filles. Merci à ton *Thibaut*, qui aura su en une soirée nous faire tant rire qu'on en a oublié qu'il allait nous enlever notre Stella.

Merci à *Caroline*, Caro aux beaux mollets, sans qui l'équipe de pédiatrie grenobloise serait incomplète. Merci pour ces moments complices, pour ta générosité, ton rire si clair et lumineux, ton sens des valeurs à défendre. Merci mille fois pour les glaces à l'arrivée du Taillefer, on en oublie le dénivelé dans les jambes ! On trouvera quelqu'un pour nous en apporter l'année prochaine à l'arrivée du 4*20. Merci pour ce nouveau ptit bout *Martin* que vous ramenez à la team. On a plein de choses à lui apprendre. Merci à *Jerem*, grand chef compositeur catégorie rap de mariage, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance hors normes qui m'impressionnent à chaque fois. Merci d'être ce partenaire si talentueux aux mims, j'aime à croire que si nous perdons beaucoup ce n'est pas un manque de talent mais le témoin d'une grosse prise de risques.

Merci à *Mélanie*, une pédiatre-néonatalogue réanimatrice de sang pur, merci de nous tolérer, nous autres moldus de la catégorie. Ton humour est hors norme, merci de supporter nos taquineries dont la lourdeur ne vient que témoigner de notre affection sans limites. Merci à ton *Dorian*, dont la joie de vivre n'a d'égal que la beauté de sa couleur de cheveux.

Merci à *Maité*, à ta patience pour répondre à toutes mes questions de réa ped, y compris la récitation de toutes les posologies de toutes les drogues possibles et imaginables. Merci de nous prouver qu'il est possible d'être aussi compétent à ce stade de l'internat, ne doute jamais de ce que tu es. Je te souhaite tout le bonheur pour la suite, j'ai hâte de t'appeler en panique en garde pour un conseil.

Merci à *Thibaut*, pour cette incroyable force tranquille de la médecine interne que tu es, pour ta gentillesse, ta bienveillance hors normes qui vont si bien avec ton humour si fin. A ton intelligence dans les domaines si mystérieux de la science que sont l'immunologie et l'inflammation.

Merci à *Alexandre*, pour avoir réussi à me supporter nous pas un mais deux semestres d'affilée. Les photos de ces aventures sont toujours à vendre et valent leur pesant d'or.

Merci au reste de la promo 2018, **la best**, avec *Charline Marion* et *Coralie*.

Merci à toutes ces autres promos qui ont éclairé ces belles années : à *Foucault* et ton humour rayonnant, à *Clara* et ton sourire omniprésent, à *Oriane* en qui on a toute confiance pour défendre nos intérêts avec équité et bienveillance, à *Marion K* qui du monde des urgences adultes nous amène son sourire solaire et sa douceur sans égale, à *Alice* et ton altruisme sans bornes, à *Alessia* et ta patience et douceur sans égales. A tous ces autres internes de pédiatrie grenoblois enfin, avec qui je n'ai pas encore eue la chance de travailler mais qu'il me tarde de mieux connaître. Mais également à tous ces cointernes de pédiatrie lyonnais, qui m'ont si bien accueillis et guidés dans l'HFME, vous êtes les bienvenus dans nos montagnes quand vous le souhaitez.

Merci à *Claire et Solène*, mes soleils du premier semestre, et tous ces beaux moments partagés. Vous êtes des personnes absolument extraordinaires et je pense à vous, souvent, malgré la distance qui maintenant nous sépare. Je regrette ces temps de complicité absolue où l'on partageait tout notre quotidien, nos déboires autour de bonnes bières et de pizzas Basilic and Co.

Merci à *Lara et Louise*, pour votre patience à mon égard quand je me suis aventurée sur les chemins délicats de la néphrologie des plus de 20 kilos, pour tous ces fous rires, ces bières et ces soirées africaines partagées ensemble. A ce beau mariage dont il reste de si beaux souvenirs.

Aux copains :

A la team des joueurs de pétanque et de coinche lyonnais, qui maintenant pourraient quand même enfin avouer que clairement, le parc Blandan c'est mieux.

A *Léa*, à cette coloc chambérienne aux couleurs de la bonne ambiance, à ces soirées vélo que nous n'avons pas encore fait. A *Charles* et son humeur hors du commun.

A *Claire et François*, à ces pitas et ce porc mariné, à ces diots cuisson basse température, à ces parties de Stay cool endiablées.

A *Léo et Franckie*, à ce modèle de famille bienveillante que vous êtes, à *Rose et Charlie*, ces petites boules de vie et d'innocence. A ce marathon de Rome et ces Spritz qui vont suivre, à cet esprit de fête qui vous anime.

Aux minikeums / kikis (je dois maintenant vous avouer que je n'ai jamais vraiment compris qui était qui) Merci de m'avoir accueilli au sein de votre petit groupe si fun et chaleureux. Avec vous la vie n'est que douceur, joie de vivre et bonnes tablées.

Et en particulier, merci à *Léa*, à sa joie de vivre hors du commun, à sa tricherie presque pas volontaire à son mariage en ma faveur. Merci à *Bastien*, à cet humour et ce sens de la répartie qui me font rire et m'impressionnent à chaque fois.

Merci à *Pomme et Jerem*, nos ptits cœurs tronchois, nos partenaires adorés de coinches, de gin to et de bivouac. A ce spider cochon que je continuerai à vous chanter jusqu'à ce que mort s'en suive.

Au groupe du CTM, à ces pauses café dans le parc, à ces soirées médecine et ses pré soirées dans le foyer, à ce savant mélange de drama et de fraternité. A ces vacances en Sardaigne et à Paros, à ces clefs qu'on a fini par retrouver (oups). Aux *mancheronnes*, *Claire et Laure*, des ptits cœurs à part entière, à *Maxime* et son spectacle de kite rien que pour nous sur cette plage à Paros, à *Thibault et Maelle* (allez avouez maintenant que le parc Blandan c'est mieux) et à ces parties de coinche endiablées. A *Grégoire* et son mini lui Capucine qui j'espère héritera de ton humour.

A *Agathe*, dont la générosité sans bornes mériterait une page entière. A tes valeurs et ta droiture que j'admire sans cesse, à cette amitié qui m'est si chère et qui évolue depuis maintenant presque 10 ans. A ta douceur et ta bienveillance dont je ne connais pas les limites. A tout ce que tu m'as apporté, à ce soutien indéfectible au fil des années qui j'espère perdurera encore. J'ai longtemps eu peur que tu ne trouves pas quelqu'un à la hauteur de tes qualités si uniques, mais heureusement tu as croisé la route de notre *Paulo*. Merci à *Paul* et ta sincérité sans limite, ton sens de la justice et de l'équité, toujours par contre en ta défaveur, toi à qui tu imposes sans cesse bien plus qu'aux autres. Et à ce sens de l'humour, surtout, qui sait faire rire en n'importe quelles circonstances. Vous rendez tous les deux le monde meilleur.

A ces amis d'Emeric qui sont devenus les miens.

A *Théo*, ce sportif invétéré au cœur d'or. A ces vacances ensoleillées au pays basque, à ces vacances ensoleillées aux îles Grenadine qu'on attend encore, à ce weekend où l'on a été si bien accueillis dans la Drome. A *Fanny / Michel*, (je sais jamais), à tes blagues toujours si bien tournées, à ta douceur inégalée, à cet amour commun pour C.L. A *Sacha*, à cette attention constante que tu portes aux autres, à cet accueil si chaleureux que tu nous réserves toujours, de l'Alsace à l'Ecosse. A ce weekend strasbourgeois où les kilomètres à vélo ont été avalés (il faudra que tu penses à changer de site météo au fait). A *Laurie*, à ton sourire solaire qui nous apaise, à cette délicatesse sans bornes.

Au groupe des copains scouts, sportifs le matin, scouts l'après-midi et fétards le soir :

A *Juliette*, à ton sourire aussi fondant qu'un aligot, à notre passion commune pour les néphrons. A *Marjo*, pour ces combats que tu défends, avec passion et bonne humeur, à ces vacances en Corse avec toi dont on gardera en souvenirs ta facilité à vivre et la chasse à l'oursin. A ton *Florian*, dont la douceur et la gentillesse nous portent aussi loin que ses coups de pédale. A *Colin*, pour ta joie de vivre, ta créativité et ton imagination sans bornes. Merci de nous avoir permis d'être tour à tour musiciens, chanteurs et acteurs. A *Dodo*, merci à ton rire inépuisable et à ta bienveillance sans nom, tu nous feras toujours autant rire. A *Jacky* pour ces chouettes moments lyonnais, à cette soupe au saumon exquise et à ta bonne humeur, intarissable. A *Maxime et Justine*, à tous ces weekends dijonnais qui s'annoncent et ces bonnes bouteilles qui ne demandent qu'à être ouvertes. A *Dadou, Sarah et Thaïs*, à ces projets pharaminesques (n'ayons pas peur des mots) qui nous laissent sans voix, toujours réussis avec brio. Merci de ce voisinage à la tronche, de ces bières chaque fois meilleures que les précédentes, ces parties de jeux endiablées qui nous ont bien occupés. A *Élise*, à ton sourire plein de gentillesse, y compris en descendant du bus, ou sous la pluie auvergnate, et à ton *Antoine* qui a su en une soirée gagner nos cœurs. Il faut impérativement qu'on vienne vous voir à Clermont bien souvent. A *Jules*, à nos discussions nocturnes sur le sens de la vie qui parfois avaient une teinte de tristesse sur fond d'alcoolémie et de philosophie. A notre *Toutou* internationale, à cette bonne humeur qui me paraît sans limites, à ton « la paaiix » que tu invoques bien trop souvent mais toujours avec humour, à ce confinement qui a éveillé nos talents culinaires, potagers et artistiques, à ces

pancakes préparés par *Manu* en évoquant des doux souvenirs de ski de fond. A *Chilou*, dont la rumeur dit qu'il n'a jamais été de mauvais poil ! (Les quelques pleurs le jour du mariage ne comptent pas). Merci de ce soleil que tu es en permanence, merci de ces moments offerts et inoubliables lors de votre mariage avec *Camille*, vous m'avez fait pleurer comme jamais. A *Céline*, notre ferrari nationale, dont j'admire la spontanéité, le rire solaire, le sens de l'aventure. J'aime tes discussions toujours réfléchies et éclairées qui vont me manquer à l'autre bout du globe. A *Danjou*, merci de m'avoir donné le goût du voyage, de l'aventure et du sport (sisi c'est bien en grande partie grâce à toi !). Merci de ces 6 mois hors du temps à Santander à me supporter et à boire du lambrusco, merci pour ton sens de l'humour si fun, ta joie de vivre communicative, notre amour commun du vin et de la bonne bouffe que nous pourrions partager dans notre future maison collective. Merci à *Quentin*, dont l'enjouement n'a d'égal que ses talents de DJ et son mouvement de hanches sur *La Bomba-sensual*. A ma petite *Claire*, ce ptit bout de femme incroyable dont le champ des talents est si vaste, du sport bien sûr en passant par la cuisine, la musique et j'en passe. Merci pour ces voyages à tes côtés qui m'ont marquée à jamais, en commençant par l'Islande qui restera mon voyage le plus fou, à l'inter rail et ces fous rires incroyables, et à la Réunion où avec le formidable *Fabio* (et les autres !) vous nous avez si bien accueillis et chouchoutés. Ne change rien et poursuis tes mille projets pour lesquels on t'admire autant. A *Jeanne* et ta perpétuelle joie de vivre, à ces blagues dont toi seule a le secret, à toutes nos passions communes : des oignons frits en passant par Céline D, par le vin et le fromage. A ces soirées que tu enflames à chaque fois, et qui sans toi seraient nettement moins fun, à ces voyages que tu égayes et qui j'espère seront encore nombreux (chiiiiens errants). A ton *Nico*, symbole de la bonne ambiance sudiste et de leur joie de vivre qui vous correspondent si bien.

A *Nathan*, ma big mama qui est à mes côtés et me supporte depuis maintenant 10 ans. 10 ans marqués par des rires (et des pleurs), par une coloc dans les tours, par des moments de sincérité et d'amitié hors du commun, par des combats de justice pédiatrique à n'en plus finir, par des repas qui prouvent à chaque fois tes talents culinaires, par des parties de coinches et de squash dont je tairai le nom du gagnant mais-c'est-pas-toi, par des bières un peu trop nombreuses. A ces moments précieux qui ont égayé mon quotidien. Merci ptit boudin, ne change rien, quoi qu'on dise (sauf peut-être tes p'tites expressions de vieux). A *Floflo*, avec qui j'ai hâte de partager nos futurs trails, séances de ski de fond et de partie d'échec. A ce ptit bout qui va bousculer de bonheur votre quotidien.

A la maison du bonheur et ces weekends inoubliables : A *Maité*, dont j'admire l'extraordinaire bonté et dévouement envers tous ceux qui t'entoure, la volonté de fer, le sens des valeurs et de l'organisation, Maité que je sais capable de tout et de bien plus encore. A cette maman si bienveillante, si patiente et douce que tu deviens, que j'ai hâte de côtoyer pendant ces quelques mois lyonnais qui s'annoncent. A cette *Meije*, petite perle que vous nous avez fait rencontrer, à cette famille si sereine et si douce que vous créez avec *Oli*.

A *Canasson*, ce ptit bijou de la nature, ce ptit diams dont la pureté et l'éclat sont de 24 carats (c'est le maximum j'ai vérifié). Pour ne citer que le meilleur : « à ta générosité qui devrait être enseignée ». Mais aussi à ta gentillesse, ton sens inné de l'organisation (qui lui aussi devrait clairement être enseigné), ton altruisme hors du commun, à ce rire éclatant, à cet accueil si généreux que tu nous réserves à chaque fois, à la chance que j'ai de te compter parmi mes amies proches. A ces soirées fous rires (élopement un soir, fou rire bonsoir), à cette ces colocs du bonheur, à ces voyages (dont il faut toujours qu'on planifie le suivant d'ailleurs). A *Nans*, dont la droiture n'a d'égale que ton humour, à tes magrets toujours si goûtus, à ta stratégie Star Realms imbattable (incroyable cette orthographe), merci d'être un aussi chouette copain.

A *Camille* : comment résumer 10 années à tes côtés, 10 années de soutien, de partage, de fous rires, de voyages, de soirées colocs, de photos dossiers, de complicité, d'émotions.

Tu me connais mieux que personne, et as un don pour deviner et anticiper chacune de mes réactions et émotions. Tu as cette écoute rare, sans jamais juger, qui apaise n'importe quelle tristesse ; ce sens de la générosité comme personne ne l'imagine ; ce sens de l'humour qui me fait rire à chaque fois ; cette ouïe tolérante qui résiste à mes cris de peur d'Europaparc, cette capacité à partager des délires que personne d'autre ne comprend, et ce talent informatique pour les immortaliser en vidéos. Tu es celle qui a toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenue et portée, et la seule qui est parvenue à me faire accepter ce que j'étais. Avec toi rien ne change, et malgré ces kilomètres qui nous séparent, je te retrouve chaque fois comme au premier jour. Hyères, Venise, la Sardaigne, Madrid, Les 5 Terres, le Mexique et le Norvège ne m'ont pas suffi, j'ai déjà hâte des prochains voyages à tes côtés.

Et bien sûr avec *Coco*, ce pilier sur lequel on peut se reposer en toute situation et qui nous trouve toujours une solution, que ce soit le bon beurre blanc quand on a un poisson dans l'assiette, à la roue crevée qu'il faut changer, en passant par le papayoo et par les buns à l'autre bout de l'Europe. Merci pour tous ces moments partagés et pour tout ce que tu apportes à Camille.

A ma famille :

A *Mamie, Dodoze*, mon modèle de douceur familial. Merci de toujours nous avoir entourés, choyés, cocoonés, gâtés. Tu es la mamie dont tout le monde rêve, le parfait mélange de douceur et de bienveillance. Merci de toujours avoir su nous valoriser et croire en nous.

Merci à toute cette famille chtis, à ces moments en famille plein de gaieté (et de plaie à suturer parfois), à ces vacances bien remplies. Merci à ma marraine *Véronique* et sa douceur constante, à mon oncle *Jean Christophe* et son énergie débordante, à tous *ces cousins Raphael Gaëlle Marie, Maxime Kevin et Florent* qui ont partagé mon enfance et apporté tant de bonheur.

Merci à toute ma famille basque, au cocon de bonne humeur qui vous accompagne partout. A mon parrain *Patxi* et à *Marie Pierre*, à vos petites attentions constantes pas si petites que ça d'ailleurs, à votre accueil toujours si chaleureux, à tous ces moments de bonheur vécus avec vous. A *Jean Marc* et ta créativité sans bornes, A *Freddie* et ta douceur inégalée, à tous ces moments qui ne pourront jamais être oubliés, à votre accueil si chaleureux qui donne toujours envie de revenir. A *Bixente Peio* et *Ainhoa*, à vos sourires inégalés et votre bonne humeur constante, à *Maidier* et *Amaia* et votre joie de vivre incroyables. Je vous souhaite tout le bonheur possible.

A ma belle-famille :

Merci à *Isabelle, Benjamin et Charlotte* pour ce bel accueil dans votre si chouette famille. Merci de nous suivre, en personne et en photos, dans toutes nos aventures, parfois un peu trop sportives pour nous, dont vos photos immortaliseront le bonheur de vous avoir à nos côtés.

Merci au *reste de la famille Gremen*, à toutes ces belles soirées au Molliet et aux Côtes, où l'on est toujours si bien accueillis, dans la bonne humeur, les bonnes recettes alambiquées de belles anecdotes, saupoudrés de bons conseils.

A *mon frère Arnaud*, dont j'admire le subtil équilibre que tu maintiens entre liberté absolue et extraordinaire générosité envers tes proches. Grâce à toi, toutes nos soirées sont pleines de vie et animées (même celles où tu n'es pas là où l'on ne s'ennuie jamais à se remémorer toutes tes meilleures aventures). Je gagnerais à être plus comme toi, sache que j'y travaille. A Marie, avec qui le monde n'est que douceur, générosité et bienveillance.

A *notre petite perle Matéo*, dont l'humour n'a d'égal que l'étendue de ses valeurs. Tu n'imagines pas à quel point je suis fière de la personne que tu es, de tous ces combats que tu mènes et ces valeurs que tu défends, dans un monde où il est trop facile de suivre plutôt que de dire non. Tu es le grand frère que je n'ai pas, qui me fait grandir malgré ses 7 ans de moins et à qui je rêve de ressembler. A Blanche+/-ette que j'espère pouvoir bientôt avoir la chance de rencontrer.

Je ne pourrais rêver meilleurs petits frères et j'espère que nous pourrions passer plus de temps ensemble. Je vous aime et vous me manquez, souvent.

A *mes chers Parents*, à qui je dois absolument tout. Je n'ai pas les mots pour exprimer à quel point je vous aime. Vous êtes le modèle de bienveillance, d'amour et de générosité que j'ai toujours admiré et cherché à suivre. Ces weekends à Annecy sont les bouffées d'air frais de cette vie parfois compliquée, des parenthèses de bonheur où la vie s'arrête l'espace d'un instant et devient plus belle. Vous êtes des piliers sans qui tout s'effondrerait. Après avoir tout donné pour nous toutes ces années, j'espère que vous saurez maintenant profiter et enfin penser un peu à vous. N'oubliez juste pas vos casques à vélo, on a tendance à tomber facilement dans la famille.

Et à toi, *Emeric*.

A cette évidence que tu apportes maintenant à ma vie et mon quotidien, à toi sans qui rien ne serait désormais possible. A cette vie avec toi, à ces moments parfaits de la vie de tous les jours, à cette complicité et cette facilité qu'est ce concubinage avec toi. A cette routine qui n'existe pas, à nos projets qui rendent chaque jour différent du précédent. A ces défis annuels sportifs, souvent trop durs pour nous, mais dont la rudesse et les pleurs ont au moins l'avantage de nous souder encore plus.

A cette admiration que j'ai pour ton humour si fin, qui fait toujours l'unanimité. A ta sociabilité solaire que j'envie, à ta facilité à t'intégrer partout et te faire apprécier de tous. A cette fierté que j'éprouve d'être à tes côtés. A ton caractère si facile à vivre, et en même temps si franc et honnête.

A ces matins où tu te lèves avec l'envie de m'emmerder, à ces matins où je fais semblant d'en être embêtée.

A tes hypoglycémies fictives, à tes tocs d'écran Netflix, à tous ces objets que tu as perdu qui sont pourtant bien dans ces tiroirs où tu as cherché, à ton amour pour les navets français. A toutes ces maisons que tu veux acheter, à ces tracteurs qui j'en ai bien peur vont finir dans notre jardin. A cette vie à deux qui nous attend, qui ne sera jamais assez grande pour faire rentrer tous nos projets, mais qui je le sais, sera immortalisée en musique dans tes stories.

Merci de ta patience à mon égard, de croire en moi et de m'aimer telle que je suis, avec tous ces défauts relous et ces imperfections. Tu me permets d'exister telle que je suis, sans tricherie ni artifices. Tu es ce que j'ai de mieux, ma bouffée d'air frais et mon shoot de bonheur quotidien. Je t'aime.

Résumé

Introduction : La cystinose est une maladie de surcharge lysosomale rare qui entraîne une insuffisance rénale précoce et des comorbidités extra-rénales. Son pronostic dépend fortement de la précocité du diagnostic et du traitement par cystéamine orale. Les pays en développement sont confrontés à de nombreux défis lorsqu'il s'agit de traiter les patients atteints de maladies rares et chroniques, comme la cystinose, ainsi que démontré lors d'une précédente étude internationale menée en 2011 par le centre de référence des maladies rénales rares de Lyon. L'objectif est d'évaluer l'accès aux examens et aux traitements de la cystinose dans les pays du monde entier afin d'étudier d'éventuelles disparités de prise en charge, et de comparer ces résultats avec ceux de 2011.

Méthodes : Dans cette étude transversale internationale, un questionnaire sur l'accès, le prix et le remboursement des analyses génétiques et biologiques et des traitements a été envoyé aux centres de néphrologie adultes et pédiatriques du monde entier en 2022 via notamment la mailing liste de l'*International Pediatric Nephrology Association* (IPNA).

Résultats : 109 centres ont répondu, provenant de 49 pays et prenant en charge 741 patients : 43 centres provenant de 30 pays en développement (DiE) et en transition (TrE), et 66 de 19 pays développés (DeE). En 2022, l'étude génétique était disponible pour 63 % des DiE et 100 % des DeE, tandis que le taux de cystine intra leucocytaire (C-IL) l'était pour 30 % des DiE et 94 % des DeE. L'accès à ces deux analyses s'est significativement amélioré au cours de la dernière décennie, tout comme l'accès aux traitements par cystéamine et par collyre de cystéamine dans les DiE. Cependant, la cystéamine à libération prolongée ne peut être délivrée qu'à 7 % vs 74 % des patients venant des DiE et DeE, respectivement, et elle est toujours insuffisamment remboursée dans les DeE.

Conclusion : Au cours de la dernière décennie, l'accès aux investigations (à savoir la génétique et la C-IL) et à la cystéamine s'est amélioré dans les pays en voie de développement. Cependant, des inégalités persistent avec les pays développés : la cystéamine à libération prolongée est encore limitée à ces derniers, et son remboursement est encore très insuffisant, ce qui limite son utilisation actuelle.

Abstract

Background

Nephropathic cystinosis (NC) is a rare lysosomal disease, leading to early kidney failure and extra-renal comorbidities. Its prognosis strongly relies on early diagnosis and treatment by cysteamine. Developing Economies (DiE) face many challenges when treating patients for rare and chronic diseases. The aim here is to evaluate the access to investigations and treatment in DiE, and to assess for potential inequalities with Developed Economies (DeE).

Methods

In this international cross-sectional study, a questionnaire on access, price and reimbursement of genetic, biological analyses, and treatment was sent to adult and pediatric nephrology centers worldwide during 2022.

Results

109 centers responded, coming from 49 countries and managing 741 patients: 43 centers from 30 DiE and Economies in transition (TrE), and 66 from 19 DeE. In 2022, genetics availability was 63% in DiE and 100% in DeE, whereas intra leukocytes cystine levels (IL-CL) was available for 30% of DiE patients, and 94% of DeE patients, both increasing over the last decade, as has access to immediate release cysteamine and to cysteamine eye drops in DiE. However, delayed released cysteamine can be delivered to only 7% vs 74% of patients from DiE and DeE, respectively, and is still poorly reimbursed in DeE.

Conclusion

Over the last decade, access to investigations (namely genetics and IL-CL) and to cysteamine have improved in DiE &TrE. However, discrepancies remain with DeE: access to delayed released cysteamine is limited, and reimbursement is still profoundly insufficient in DiE, limiting their current use.

Liste des abréviations

Mémoire

C-IL : Cystine Intra Leucocytaire

DeE : Pays développés / Developed Economies

DiE : Pays en voie de développement / Developing Economies

GSH : Glutathion

HFME : Hôpital Femme Mère Enfant

NC : Nephropathic Cystinosis

OCT : Tomographie Confocale

ORKiD : ORphan Kidney Disease

PMA : Procréation Médicale Assistée

Article

DEed : Developed Economies

DEing : Developing Economies

ERK-Net : European Rare Kidney Disease Reference Network

ESPN : European Society for Pediatric Nephrology

HD : Hemodialysis

IL-CL : Intra Leukocytes Cystine Levels

IPNA : International Pediatric Nephrology Association

NC : Nephropathic Cystinosis

PD : Peritoneal Dialysis

rhGH : recombinant human Growth Hormone

TrE : Economies in transition

1- Introduction

A- La cystinose

i. Généralités et physiopathologie

La cystinose est une **pathologie lysosomale** autosomique récessive rare secondaire à des mutations du gène *CTNS* [1], dont l'incidence dans les pays développés est estimée à 0,5 à 1 pour 100 000 naissances vivantes [2, 3].

Le gène *CTNS*, localisé sur le chromosome 17 [4], code pour la cystinosine, co-transporteur lysosomal de la cystine, dont le rôle est l'excrétion de la cystine hors du lysosome sous la dépendance d'une pompe ATPase. La cystinosine est exprimée dans les cellules de tous les tissus.

La cystine, produit de dégradation lysosomal du métabolisme protidique, est composé de deux molécules de cystéine reliées entre elles par un pont disulfure. La sortie de cystine du lysosome dépend de la stimulation d'une pompe proton-ATPase qui entraîne une acidification du lysosome et une sortie de cystine. La cystine est ensuite métabolisée au sein du cytosol en deux molécules de cystéine, substrats du cycle gamma-glutamyl, à l'origine d'un antioxydant majeur de la cellule, le glutathion (GSH).

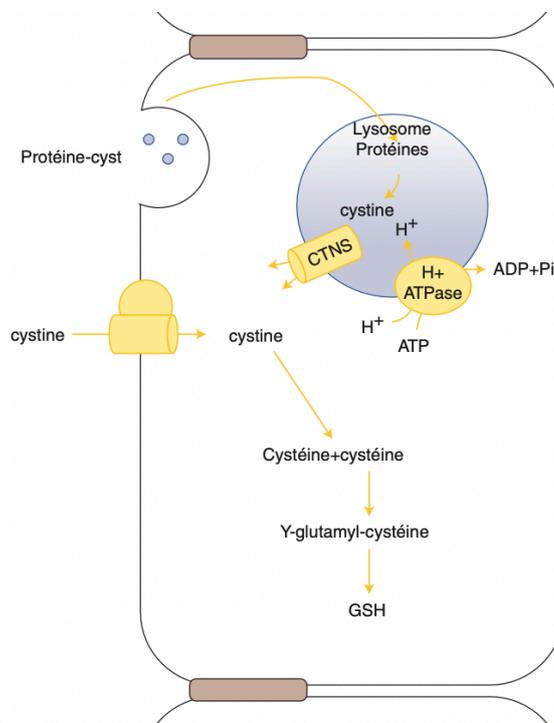


Figure 1 : Physiopathologie de la cystinose d'après *Cystinose et syndrome de Fanconi – A. Bertholet-Thomas* [5]

La mutation du transporteur conduit à l'accumulation intra lysosomale de cystine [6], dans de nombreux tissus de l'organisme, puis à la **formation de cristaux**. Ces cristaux activent l'inflammasome, libérant des cytokines pro-inflammatoires (IL16 et IL18), ce qui conduit à une inflammation interstitielle, puis une fibrose et une défaillance de nombreux organes.

D'autres mécanismes sont probablement impliqués dans la physiopathologie complexe de cette maladie qui est de mieux en mieux décrite mais encore incomplètement comprise.

En effet toutes les altérations métaboliques observées dans la cystinose ne peuvent être expliquées par la présence seule de cristaux de cystine intra-lysosomaux. En particulier, l'atteinte rénale est encore incomplètement expliquée : la tubulopathie classiquement retrouvée chez les patients n'est par exemple pas décrite chez les souris génétiquement déficientes pour la cystinosine *CNTS* $-/-$. Elle est très précoce, précède la thésaurismose et persiste malgré la déplétion en cystine induite par le traitement, ce qui prouve que toute la physiopathologie de la cystinose ne peut être expliquée seulement par l'accumulation de cystine [5].

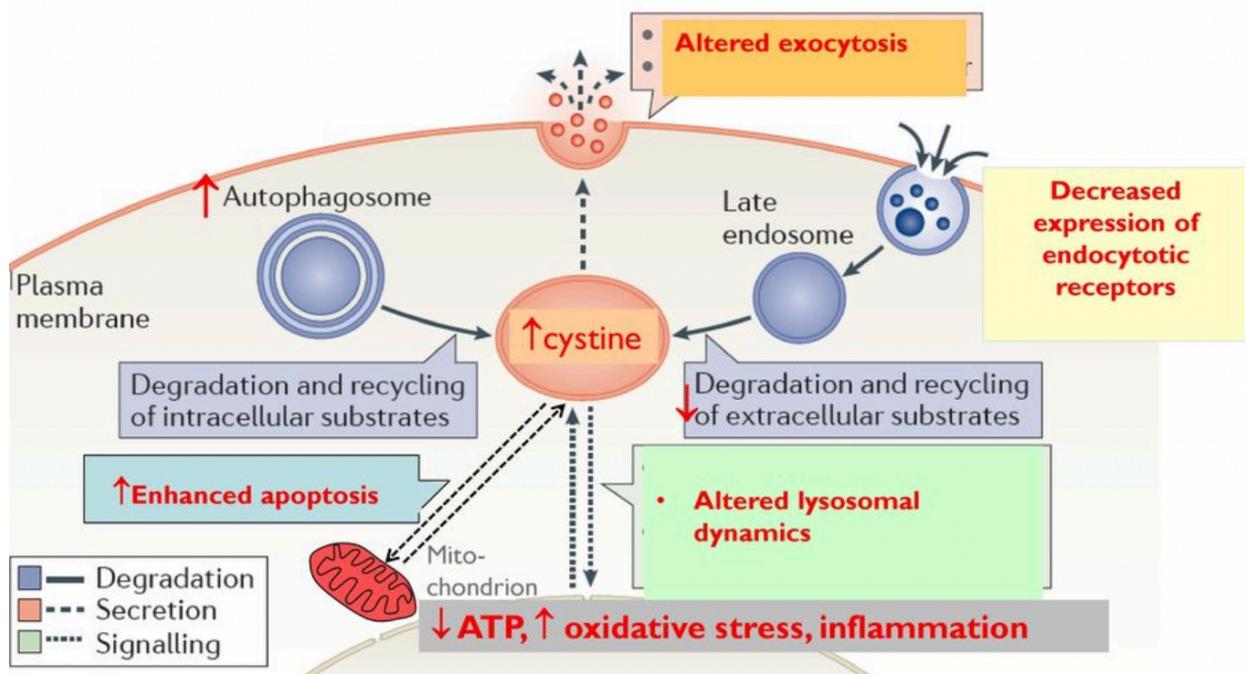


Figure 2 : Pathogénicité de la cystinose, adapté d'après *Settembre et al.* [7]

Plusieurs autres hypothèses expliquent les anomalies cellulaires retrouvées :

- Les processus de **mort cellulaire** sont notamment dérégulés : il existe une altération de la fusion lysosome-autophagosome, ce qui entraîne une dérégulation du système **d'autophagie** et donc contribue à une mort cellulaire accélérée [8, 9].
L'augmentation de la mort cellulaire est secondaire à des anomalies de l'autophagie mais également à des modifications des processus **d'apoptose** : il existe une majoration des signaux pro apoptotiques ce qui entraîne une augmentation de la mort cellulaire dans de nombreux organes [10].
- En plus du transporteur cystinosine, d'autres **mécanismes lysosomaux** sont altérés, et notamment les processus d'exocytose et de transport vésiculaires [11].
- De plus, la baisse de l'excrétion lysosomale de cystine pourrait théoriquement aboutir à une baisse du GSH et donc à une augmentation du **stress oxydatif** intra cellulaire [8].
- Enfin il existe vraisemblablement des altérations dans les voies énergétiques intra cellulaires, et plus particulièrement au niveau du métabolisme **mitochondrial de l'ATP**, comme cela a été notamment mis en évidence par la diminution des niveaux d'ATP dans différents types de cellules cystinotiques [8].
- Les implications de ces différents mécanismes avec la dérégulation de la voie mTOR observée dans la cystinose sont encore en cours d'étude.

Ces hypothèses pourraient expliquer les lésions précoces rénales observées dans la cystinose : les cellules du tube proximal, du fait de leur forte activité de réabsorption, consomment beaucoup d'énergie, et sont donc particulièrement sensibles aux atteintes des mécanismes énergétiques intra cellulaires tels que celui de l'ATP et au stress oxydatif. Ceci peut expliquer l'apparition plus précoce de l'atteinte tubulaire rénale, dès 6 mois de vie, par rapport aux atteintes des autres organes.

ii. Génétique

Il existe plus d'une centaine de variations de séquences différentes du gène *CTNS* connues actuellement dans cette pathologie, aboutissant à des phénotypes différents [12].

On retrouve une **corrélation génotype-phénotype** [2], avec certaines mutations connues pour être associées aux trois principaux phénotypes de la maladie : les phénotypes infantile, juvénile et ophtalmologique.

La répartition des mutations diffère selon l'origine géographique des patients : les patients originaires d'Europe ou d'Amérique du Nord sont porteurs dans plus de la moitié des cas de la **mutation-délétion fondatrice de 57kb** [12], alors qu'en dehors de ces zones géographiques, cette mutation n'est presque pas retrouvée [13, 14]. Le fait d'être homozygote pour cette mutation-délétion 57kb est associé à une plus grande morbi-mortalité [15], tandis que d'autres mutations sont associées à des activités partielles résiduelles de la cystinosine et donc à des phénotypes moins sévères.

L'étude génétique est systématique dans les pays développés (DeE) afin de confirmer le diagnostic et de proposer un **conseil génétique adapté aux familles**.

- Ceci permet aux familles à risque de bénéficier pour les grossesses suivantes du **diagnostic pré implantatoire et/ou pré natal**, qui étaient initialement réalisées grâce aux méthodes biochimiques d'analyse de cystine sur les villosités chorales et les amniocytes, méthodes désormais remplacées par la génétique [16].
- Ce conseil génétique familial est également crucial pour le **reste de la fratrie des patients** atteints, puisqu'il lui permet un diagnostic néonatal précoce et donc un traitement dès les premières semaines de vie : une étude rétrospective internationale multi centrique a en effet démontré que la fratrie d'un patient atteint de cystinose dépistée en période néonatale présentait un meilleur pronostic rénal avec un âge d'apparition de l'insuffisance rénale chronique terminale plus tardif que le cas index familial [17].

Ceci justifie **l'intérêt de campagnes de dépistage néonatal**, désormais considérées comme l'une des stratégies de prévention secondaire les plus efficaces pour identifier précocement la maladie et initier un traitement adapté le plus tôt possible, ce qui pourrait dans le cas de la cystinose, améliorer la survie rénale et retarder l'apparition des autres complications.

L'Allemagne a pris part à une étude pilote en 2018 pour tester la faisabilité d'un programme de dépistage systématique néonatal de la cystinose. Ils ont intégré le dépistage des 3 mutations génétiques les plus fréquentes à leur programme de dépistage néonatal pré-existant [18]. Les patients hétérozygotes pour l'une de ces 3 mutations étaient ensuite testés pour les 101 variations connues en *next-generation sequencing* afin d'obtenir un taux de détection de la maladie autour de 98,5%. En testant 257 734 nouveaux nés, un nouveau-né a été diagnostiqué (concordant avec l'incidence dans les pays développés), ce qui lui a permis de débiter le traitement par cystéamine à l'âge de 18 jours. Âgé de 3,5 ans en 2022, ce patient présente une

croissance staturo-pondérale normale, aucun signe de syndrome de Fanconi et ne nécessite aucun autre traitement mis à part la cystéamine.

iii. Clinique

La cystinose est une maladie monogénique, ne touchant qu'un seul gène, mais dont il existe trois présentations cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes et la sévérité de la maladie [19] :

1- La forme infantile (Cystinose néphropathique infantile ou nephropathic cystinosis (NC), ORPHA 411629, OMIM 219800)

Dans la forme la plus classique (96% des cas) et malheureusement la plus sévère, la NC survient dès la petite enfance avec des premiers symptômes apparaissant à partir de l'âge de 6 mois chez des enfants asymptomatiques jusque-là.

- Atteinte rénale

L'**atteinte rénale**, la plus précoce, se traduit par une tubulopathie proximale complète et sévère appelée syndrome de *Tony-Debré-Fanconi* ou de *Fanconi*: celle-ci se manifeste par une fuite rénale de sodium, potassium, calcium, phosphore, bicarbonates, une aminoacidurie et une glycosurie ortho glycémique [20]. C'est l'étiologie la plus fréquente du syndrome de Fanconi primitif. Il peut être à l'origine cliniquement d'un syndrome polyuro-polydipsique, d'une déshydratation extra cellulaire par perte de sel, d'une cassure staturo-pondérale et d'un rachitisme [5].

Le diagnostic est souvent porté vers l'âge de 12 à 18 mois devant un retard de croissance staturo-pondéral sévère ou lors d'une décompensation aigue à l'occasion d'une pathologie intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Parallèlement à cette atteinte tubulaire, se développe progressivement une atteinte glomérulaire par atteinte podocytaire et apparition d'une fibrose glomérulaire, à l'origine d'une protéinurie glomérulaire puis d'une dégradation de la fonction rénale [21].

Sans traitement spécifique, les patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale durant la première décennie de vie [22, 23].

A ce jour, avec une prise en charge optimale, la survie rénale s'est améliorée avec arrivée en insuffisance rénale terminale (stade KDIGO G5) lors de la deuxième ou troisième décennie de vie. Les résultats de transplantation rénale sont excellents à long terme, sans récurrence de la pathologie sur greffon et avec une meilleure survie du greffon comparée à celle faite dans le cadre d'une autre pathologie [24]. Il n'est pas nécessaire d'adapter les protocoles d'immunosuppression [24].

La transplantation rénale ne prévient toutefois pas l'accumulation de cystine dans les autres organes et implique la poursuite du traitement par cystéamine à vie (sauf au moment des grossesses en raison du risque tératogène).

- Atteintes extra rénales

La cystinose est une **pathologie multi systémique**. En l'absence de traitement par cystéamine, les patients développent progressivement d'autres atteintes d'organes :

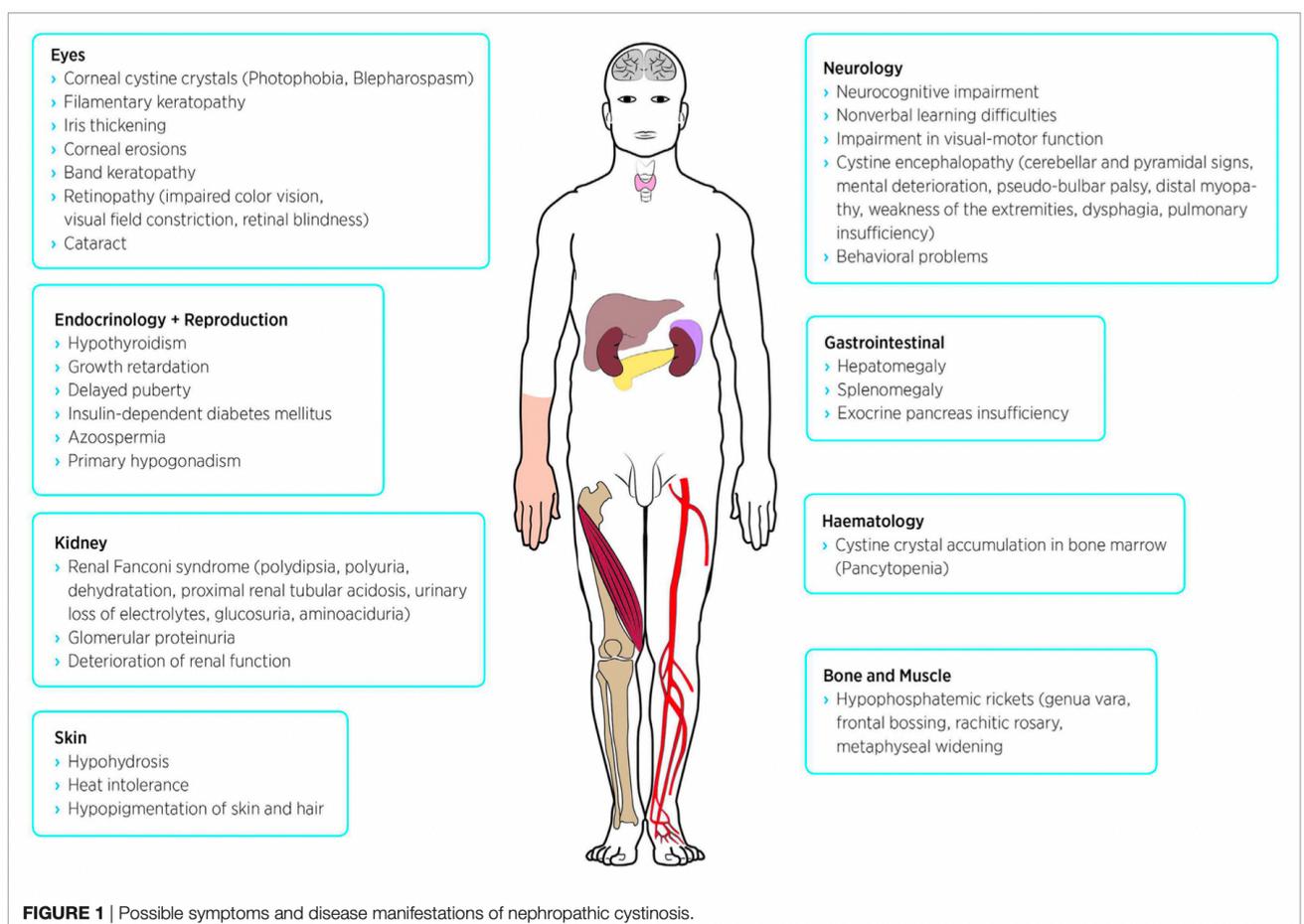


FIGURE 1 | Possible symptoms and disease manifestations of nephropathic cystinosis.

Figure 3 : Possibles symptômes cliniques chez les patients atteints de cystinose, d'après [25] *Bäumner and Weber Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease*

- **Des atteintes endocriniennes :**

- a. **Hypothyroïdie** survenant vers l'âge de 5-10 ans [26],
- b. **Diabète insulino-dépendant** sur atteinte pancréatique vers l'adolescence ou l'âge adulte jeune
- c. **Atteintes gonadiques et retard pubertaire**

Les hommes présentent un hypogonadisme et une hypofertilité par azoospermie (et ce malgré un traitement par cystéamine) pouvant nécessiter une prise en charge en procréation médicale assistée (PMA) [27]. Ils doivent être adressés dans un CECOS dès la fin de la puberté pour tenter une cryoconservation de sperme.

Les femmes présentent le plus souvent une fertilité normale et peuvent mener à terme des grossesses toutefois à risque du fait de leur statut rénal : la dialyse est intensifiée et le traitement immunosuppresseur adapté.

- **Des atteintes oculaires** relativement précoces, les premiers cristaux cornéens étant visibles à partir de 12/18 mois à l'examen à la lampe à fente [28].

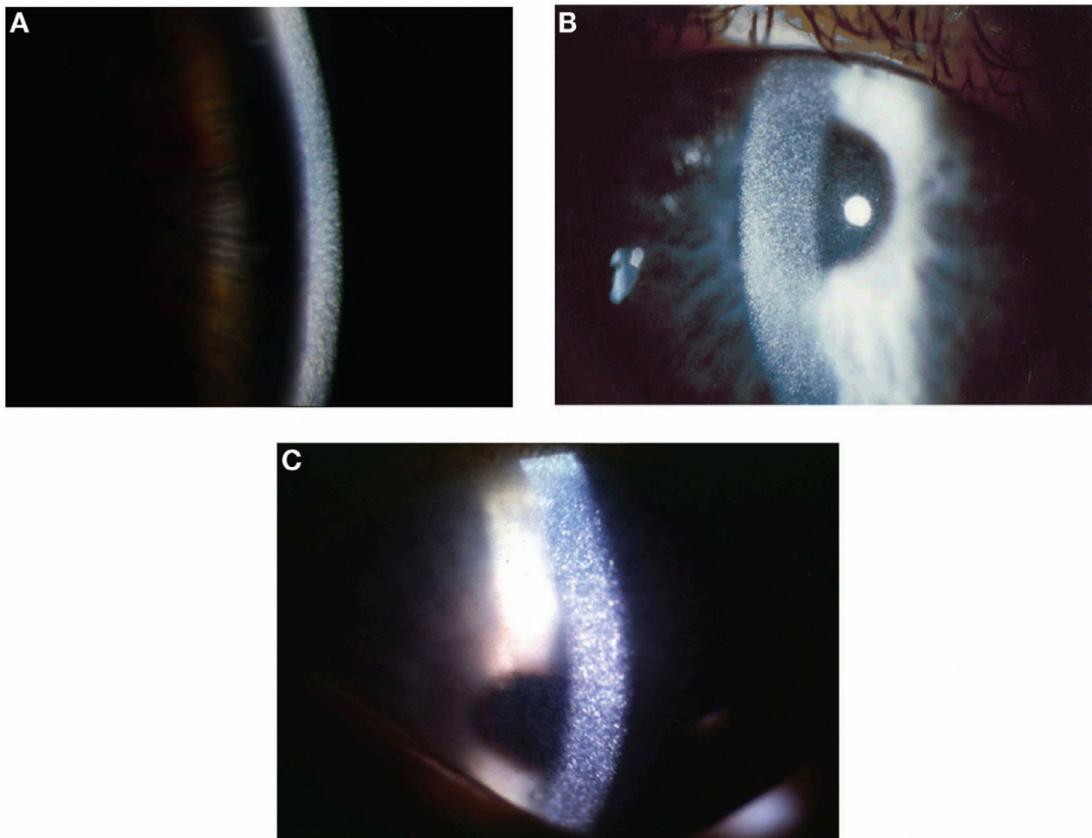


Figure 4 : Visualisation des cristaux à la lampe à fente, d'après *Shams et al - Treatment of corneal cystine crystal accumulation* [28]

L'atteinte oculaire est classique chez les patients atteints de NC due à l'accumulation de cristaux au niveau de la cornée. L'atteinte cornéenne se manifeste initialement par une photophobie, un blépharospasme puis une kératite et des érosions cornéennes. Elle nécessite l'application de collyres à base de cystéamine du fait de l'absence de vascularisation de la cornée et donc d'une impossibilité de diffusion cornéenne de la cystéamine donnée oralement [25].

Cette atteinte oculaire s'aggrave au cours de l'évolution avec l'apparition d'une néovascularisation, de glaucome, d'atteinte rétinienne, puis d'une dégénérescence pouvant à terme aboutir à une cécité.

On quantifie l'atteinte cornéenne à l'aide du **score de Galh**, réalisé lors de l'examen à la lampe à fente, score allant de 0 à 3 selon la densité des cristaux de cystine cornéens [29]. Certains centres bénéficient également de la microscopie confocale in vivo et de *l'ocular coherence tomography* (OCT) qui permettent de mesurer la profondeur des cristaux dans la cornée. Les complications rétinienne seront elles mieux caractérisées par fond d'œil après dilatation, angiographie ou électrorétinogramme[29].

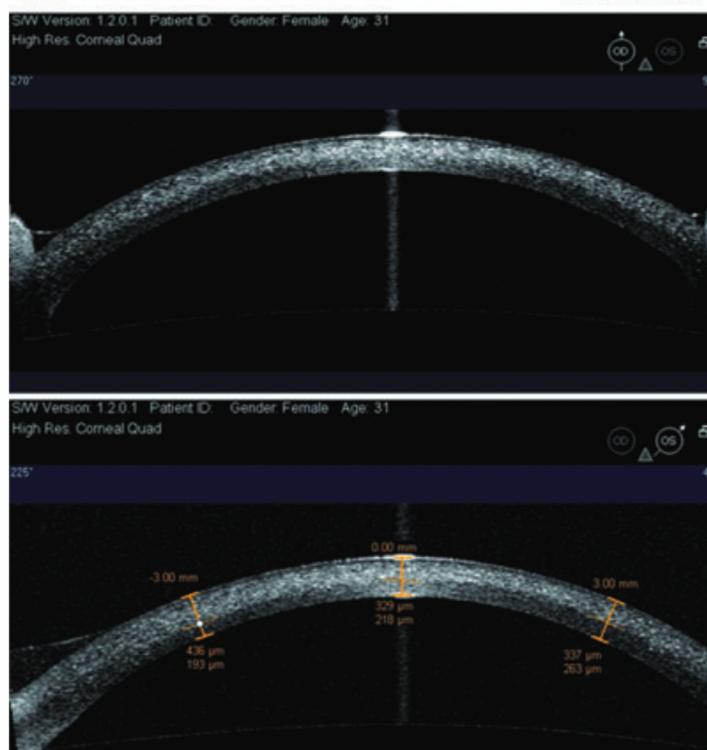


Figure 5 : Visualisation des cristaux de cystine cornéens en OCT, d'après *Selim Kocabora et al - Clinicopathology of ocular cystinosis* [30]

Les dépôts de cystine dans la cornée sont observés sous la forme d'une hyper réflectivité optique du stroma antérieur et moyen bilatéral, comme le montre l'OCT du segment antérieur en coupe transversale. Le stroma le plus postérieur est dépourvu de cristaux et est normo-réfléctif.

- **Des complications osseuses et musculaires** avec myopathie vacuolaire en plus du rachitisme lié au syndrome de Fanconi [31, 32].
Aux anomalies osseuses inhérentes de la maladie s'ajoutent les effets indésirables médicamenteux, notamment secondaires à la toxicité de la cystéamine, ou encore la carence en cuivre que ces patients peuvent présenter.
L'atteinte musculaire peut se traduire tardivement par des troubles de la déglutition et respiratoires pouvant être à l'origine d'inhalations et d'infections pulmonaires à l'origine d'une morbi-mortalité importante.
- **Un retard de croissance staturo-pondéral** d'origine multi factoriel : le syndrome de Fanconi essentiellement, la maladie rénale chronique, l'hypothyroïdie pour les patients les moins bien équilibrés et les complications osseuses.
- **Des complications neurologiques** et plus particulièrement neuro-cognitives progressives : les enfants ont un QI normal mais sont gênés par des troubles visio-spatiaux précoces. A partir de la deuxième décennie, ils peuvent présenter une altération des fonctions exécutives et une démence en particulier ceux ayant peu pris la cystéamine au cours de leur vie.
- **Des atteintes cutanées.**

Depuis l'instauration du traitement spécifique par cystéamine orale dans les années 80, on assiste à une amélioration de la survie rénale et un recul significatif de l'âge (voire une absence d'apparition) de certaines complications extra-rénales comme l'hypothyroïdie et le diabète. L'espérance de vie, autour de 20-30 ans dans les cohortes historiques avant l'introduction des traitements, augmente en Europe : 50% des patients sont adultes et un certain nombre a plus de 30-40 ans (RadiCO Ecysco, N= 183 patients [33]).

2- La forme juvénile/tardive (Cystinose néphropathique juvénile ORPHA 411634, OMIM 219900)

Elle ne représente que 4% des cystinoses avec un phénotype moins spécifique et plus favorable en lien avec des mutations moins sévères associées à la persistance d'une activité résiduelle du transporteur cystinosine. Ces patients ont le plus souvent une néphropathie d'évolution hétérogène, associant une atteinte glomérulaire et tubulaire avec un syndrome de Fanconi inconstant et incomplet. Il est rapporté moins d'atteintes extra rénales. Ils doivent être traités par cystéamine orale et par gel ophtalmique.

3- La forme oculaire non néphrologique (Cystinose oculaire, ORPHA 411641, OMIM 219750)

L'atteinte oculaire est classique chez les patients atteints de cystinose infantile et présentant donc les complications rénales et extra rénales décrites précédemment.

Mais des formes oculaires pures ont également été décrites [5], sans autre atteinte d'organe. Ces patients seraient porteurs de mutations peu sévères à l'origine d'une activité résiduelle de la cystinosine, avec pour seules atteintes décrites, la cornée et la conjonctive. Ils ne bénéficient classiquement que d'un suivi ophtalmologique.

Ils gagneraient à bénéficier d'une exploration rénale complète pour d'une part mieux les décrire et d'autre part, prendre en charge une tubulopathie en particulier une fuite tubulaire de phosphore et/ou maladie rénale chronique évoluant à bas bruit.

iv. Diagnostic

Le diagnostic peut être réalisé par plusieurs méthodes différentes [29].

- **L'examen de la cornée à la lampe à fente** : la constatation de **cristaux intra cornéens** est le moyen diagnostique le plus rapide et parfois le seul disponible dans certains pays en voie de développement. Les cristaux sont classiquement visibles après l'âge de 1 an.
- **La mesure de la cystine intra leucocytaire (C-IL)** (dans les leucocytes totaux ou dans les polynucléaires neutrophiles) est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic mais surtout le suivi du traitement par cystéamine.

En France, seuls 4 laboratoires institutionnels réalisent cette analyse (Lyon, Montpellier, Nancy, Necker). Les modalités de prélèvement et d'analyse sont complexes :

- Le prélèvement est effectué avant la prise de la cystéamine quelle que soit sa galénique ;
- Il doit être acheminé dans les 24/48h à température ambiante dans les laboratoires d'analyses.
- La cystine étant un acide aminé peu stable, les conditions pré-analytiques de prélèvement sont très stricts, notamment sur l'anticoagulant utilisé [5]. Seuls les tubes ACD (Acide Citrique Dextrose) peuvent être utilisés.
- Sa mesure nécessite une première étape d'isolement des leucocytes totaux ou des neutrophiles dans lesquels seront ensuite dosées d'une part la cystine et d'autre part les protéines totales.

- Le dosage de cystine doit être réalisé par des techniques sensibles à savoir la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ou la chromatographie liquide haute performance (CLHP).
- Le résultat est ensuite exprimé en nmol d'hémicystine (Cys) par mg de protéines, dont l'objectif chez les patients traités est de < 1 nmol Cys/ mg de protéines.
- Dès que possible, **la confirmation génétique** est souhaitable, afin d'identifier la mutation causale et de permettre le conseil génétique de la famille et l'étude familiale. Néanmoins, au vu de l'urgence relative à débiter le traitement, il n'est pas nécessaire d'attendre le résultat, en cas de tableau clinico-biologique concordant, avant d'initier la cystéamine.

v. Traitement

- Cystéamine

La prise en charge des patients a été révolutionnée dans les années 80 par la dispensation de la **cystéamine**, un aminothiols permettant de restaurer l'excrétion lysosomale de la cystine: sa liaison à la cystine permet sa sortie du lysosome via le transporteur PQLC2, contournant ainsi le transporteur défectueux [34].

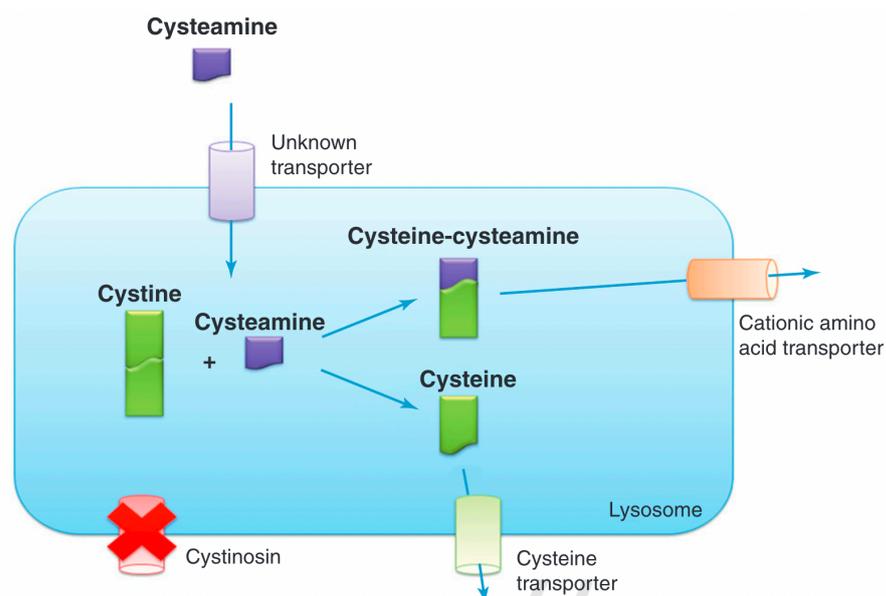


Figure 6 : Mécanisme d'action de la cystéamine, d'après *Besouw, M. et al., Cysteamine: an old drug with new potential* [35].

Cette thérapeutique a profondément amélioré la prise en charge des patients, permettant de faire reculer l'âge de survenue des complications rénales et extra rénales avec une corrélation significative avec l'âge d'initiation [5, 15].

Elle constitue l'une des **semi-urgences thérapeutiques** en néphrologie pédiatrique. L'âge d'initiation de la cystéamine est un critère pronostic majeur. Donnée avant 2,5 ans, elle permet de retarder l'âge de survenue de l'hypothyroïdie [25], du diabète [35] en particulier et moins des complications neuromusculaires [15].

Dans la dernière étude de grande ampleur européenne décrivant l'évolution des patients et de leur prise en charge au cours des 50 dernières années, il est retrouvé une relation presque linéaire entre l'âge d'initiation de la cystéamine et la fonction rénale [36]. Cela souligne une fois de plus l'importance du diagnostic précoce et l'intérêt de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique afin de permettre un début de prise en charge le plus rapide possible.

La cystéamine orale doit être **maintenue à vie** même après transplantation rénale pour diminuer les complications des autres organes. Elle ne doit être interrompue que durant les grossesses du fait de sa foeto-toxicité.

L'adhésion thérapeutique de ce traitement est malheureusement faible du fait **d'effets indésirables invalidants** (troubles digestifs, halitose [36], dysgueusie..) et de **sa toxicité** potentielle cutanée, neurologique, osseuse et musculaire [22].

De plus, certaines complications restent encore insuffisamment sensibles à la cystéamine, et notamment les atteintes neuromusculaires et gonadiques chez l'homme.

Il existe actuellement deux formes disponibles de cystéamine orale :

- Le **Cystagon®** à prendre en 4 fois par jour strictement toutes les 6h donc impliquant une prise nocturne.
- Le **Procysbi®**, disponible depuis 2018, forme à libération prolongée, permettant une prise toutes les 12h.

La forme à libération prolongée de la cystéamine, est associée à une meilleure observance et qualité de vie [37, 38], mais également à une diminution de certains effets indésirables [39], tels que la hyalitose, causée par la libération de diméthylsulfide, métabolite de la cystéamine, au niveau de la peau et de l'air expiré [40].

Le suivi du traitement se fait chez les patients atteints de cystinose par la **mesure de la C-II tous les trois mois**. L'objectif chez les patients traités est un taux <1 nmol cys/mg de protéines avant la prise de cystéamine.

- Traitement de la cystinose oculaire

L'atteinte oculaire nécessite une **prise en charge locale** en plus du traitement systémique par cystéamine, consistant en l'instillation locale d'un collyre ou d'un gel de cystéamine dans chaque œil au moins 4 à 6 fois par jour. En effet, le traitement systémique par cystéamine ne diffuse pas dans la cornée, et ne permet donc pas de prévenir l'apparition des cristaux et les complications ophtalmologiques qui en découlent. Sans traitement local, les patients développent des lésions cornéennes sévères avec nécessité de greffe cornéenne. Du fait de la néovascularisation et de l'inflammation locales, les résultats des greffes cornéennes sont décevants.

Ces traitements locaux ont certains effets indésirables dont des irritations avec sensations de brûlures et de flous visuels limitant encore une fois l'adhésion thérapeutique.

La seule forme de traitement local disponible en France est un gel contenant de la cystéamine, le **Cystadrops®**, qui est introduit progressivement vers l'âge de 1 à 2 ans avec 1 goutte dans chaque œil par jour, puis augmenté jusqu'à 4 instillations par jour dans chaque œil [29]. Ce médicament n'est stable que 7 jours après ouverture, nécessitant un changement de flacon toutes les semaines.



Figure 7 : Flacon de Cystadrops®, d'après le site *ORKID, Orphan Kidney Disease*, (Source : <https://www.filiereorkid.com/cystadrops-retrait-en-pharmacie-de-proximite/>, consulté le 21/08/2023)

Des recherches sont en cours pour améliorer la tolérance de ce traitement avec notamment des formes à libération prolongée pour diminuer le nombre d'applications nécessaires [41], ou encore sa stabilité pharmacocinétique afin d'augmenter la durée de vie des flacons [42].

- Traitement de la tubulopathie proximale

La tubulopathie proximale persiste malgré le traitement par cystéamine même si cette dernière est débutée dès la naissance, et nécessite une supplémentation hydro électrolytique prolongée classiquement tant que les reins natifs sont en place.

Les patients bénéficient d'apports hydro-électrolytiques majeures (sodée, potassique, bicarbonates) pouvant souvent nécessiter la pose d'une sonde naso-gastrique ou d'une gastrostomie. Il est également nécessaire de prévenir, voire de corriger un rachitisme phosphaté et/ou une hyperparathyroïdie secondaire, avec une supplémentation en phosphore pluri quotidienne, en vitamine D native et active.

Ces supplémentations très contraignantes, sont indispensables à une bonne croissance staturo-pondérale et au développement cognitif des patients. Elles impactent significativement la qualité de vie des patients et de leur famille.



Lana, 2ans

Lana, 5 ans
Prise du matin



Figure 8 : Exemple du traitement de Lana, atteinte de NC, aux âges de 2 et 5 ans

Un traitement par anti inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène ou l'indométacine peut également s'avérer nécessaire en l'absence d'insuffisance rénale chronique avancée pour leur effet anti prostaglandine. Ils permettent de diminuer la perte sodée et de prévenir la déshydratation extra cellulaire chronique. Ces traitements sont le plus souvent bien tolérés, peuvent permettre de diminuer les suppléments ioniques per os et l'inconfort digestif qu'elles engendrent, et améliorent sensiblement la volémie extra cellulaire [5]. Leur utilisation nécessite toutefois une surveillance digestive attentive, et il est préconisé chez ces patients de les vacciner contre les germes encapsulés. [29].

- **Traitements autres**

Le patient pourra bénéficier également d'autres traitements en fonction des atteintes qu'il présente :

- **Traitement par hormone de croissance** : à discuter en cas de retard de croissance staturo-pondéral malgré l'optimisation des apports nutritionnels et du traitement du syndrome de Fanconi,
- **Autres suppléments** : Cuivre et L-carnitine à discuter au cas par cas,
- **Traitement conservateur de la maladie rénale chronique** (selon le protocole PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant – Filière ORKiD) [43],
- **Transplantation rénale** : traitements immunosuppresseurs et de prévention des risques infectieux
- **Insulinothérapie** en cas de diabète insulino requérant
- Supplémentation en **hormones thyroïdiennes**
- **Testostérone** en cas d'atteintes gonadiques
- **Cryoconservation de sperme** à la fin de la puberté : les hommes atteints de cystinose présentent une azoospermie avec spermatogenèse intra épидidymaire résiduelle [44]. Un parcours de PMA peut donc être proposé dès la fin de la puberté en vue d'une extraction de spermatozoïdes matures puis d'une cryoconservation. Ce processus a permis pour la première fois la descendance de 2 enfants chez un homme atteint de cystinose âgé de 27 ans après une fécondation in vitro par micro injection intra ovocytaire [45].

L'ensemble du traitement représente une prise en charge extrêmement lourde tout au long du parcours de soins contribuant à une altération importante de la qualité de vie du patient et de ses aidants.

- **Perspectives**

Conscientes des limites du traitement par cystéamine, des équipes tentent de développer de nouvelles thérapeutiques dont la greffe de cellules souches hématopoïétiques avec thérapie génique [46–48], une forme de prodrogue de la cystéamine, des molécules capables d'une déplétion intracellulaire de cystine ou régulatrices de l'apoptose.

Bien qu'engageantes, ces nouvelles thérapies ne sont encore qu'à l'essai et ne seront probablement pas disponibles sur le marché dans un avenir très proche.

B- Problématique

Les pays en voie de développement ont malheureusement un accès aux soins souvent limité et clairement insuffisant dans le champ des maladies rares et des nouvelles thérapies bien souvent très coûteuses.

Une précédente étude réalisée au sein de l'équipe lyonnaise de l'Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) de Lyon, centre de référence des maladies rénales rares, menée en 2011, avait mis en évidence ces inégalités de prise en charge dans le domaine de la cystinose [49, 50].

Cette étude recensait les données de 213 patients suivis dans 41 centres provenant de 30 pays différents, 109 de ces patients étant originaires de pays développés (DeE) et 104 de pays en voie de développement (DiE).

Cette étude démontrait clairement les inégalités d'accès aux soins qui existaient entre DeE et DiE, à l'origine d'un **moins bon pronostic chez les patients DiE** par rapport à ceux des DeE : moins bonne espérance de vie, survie rénale et croissance staturo pondérale.

Au cours des dernières années, de nouvelles formes galéniques de cystéamine ont été commercialisées comme la forme à libération prolongée de la cystéamine (Procysbi®) et gel ophtalmologique (Cystadrops®), et de nombreuses recherches sont en cours pour continuer d'améliorer la prise en charge de ces patients.

A la demande des associations de patients (Cystinosis Network Europe), nous avons conduit une nouvelle étude internationale en association avec le Professeur Elena Levtchenko, néphropédiatre - Belgique. Notre objectif est d'étudier **l'évolution** de la **prise en charge** globale des patients et des **disparités internationales** au cours de la dernière décennie en les comparant à l'étude de 2011.

2- Matériels et méthodes

A- Le questionnaire

Notre étude consiste en un questionnaire diffusé via un lien google form à différents centres internationaux de néphrologie adultes et pédiatriques.

Il s'agit d'une étude transversale comprenant 43 questions portant sur :

1- Leurs **patients atteints de cystinose** :

- Leur nombre de patients,
- Leur statut pédiatrique ou adulte,
- Le statut rénal : traitement conservateur, dialyse, transplanté rénal.

2- Les possibilités **d'investigations biologiques** menées dans le cadre de la cystinose :

- L'accès, la tarification et le remboursement de :
 - o La mesure de la cystine intra leucocytaire,
 - o L'étude génétique.

3- Les possibilités **de traitements** pour les patients atteints de cystinose :

- L'accès, la tarification et le remboursement des différentes thérapeutiques employées :
 - a. La cystéamine, ainsi que sa formulation et les modalités d'ajustement de sa dose quotidienne,
 - b. Les gouttes oculaires de cystéamine,
 - c. L'accès à la dialyse et à la transplantation,
 - d. L'accès à l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH).

4- L'organisation éventuelle de programmes de transition enfance-adulte et de soins pluridisciplinaires.

5- Le type d'assurance maladie dans leur pays.

Il a été demandé si le remboursement des examens et des traitements était total, partiel ou nul. Le questionnaire ne comportait pas de données nominatives et ne nécessitait donc pas d'approbation éthique.

Notre questionnaire a été envoyé entre Janvier et Septembre 2022 par courrier électronique aux centres internationaux (pédiatriques et adultes) de néphrologie en utilisant différentes listes de diffusion dont celles des principales sociétés savantes :

- *L'International Pediatric Nephrology Association (IPNA)*
- *L'European Society for Pediatric Nephrology (ESPN)*
- *L'European Rare Kidney Disease Reference Network (ERK-Net)*
- *La Cystinosis Research Foundation*
- *L'International PedNeph email server [51]*
- La liste de diffusion africaine des néphrologues pédiatres

De plus, cette étude a été présentée lors de congrès internationaux :

- International Cystinosis Network Meeting - 07/07/22 - Leuven – Belgique,
- IPNA congrès 2022 – Calgary – Canada,
- ESPN Congrès Ljubljana - Slovénie 2022

Avec un QR code dédié afin que les participants puissent répondre.

L'enquête originale est présentée en Annexe 1.

En cas de réponses incohérentes de la part de centres d'un même pays, nous avons contacté directement les médecins répondeurs pour clarifier et comprendre les différences.

B- Classification des pays développés / en voie de développement / en transition

Pour comparer les pays à hauts et à faibles revenus, nous avons utilisé la dernière classification des pays des Nations Unies publiée en 2022, qui classe les différents pays en :

- Économies développées (DeE)
- Économies en développement (DiE)
- Économies en transition (TrE)

(Tableau des Nations Unies récapitulant la classification des pays présenté en Annexe 2)

Comme nous n'avons reçu que quatre réponses provenant de pays TrE, nous avons pris le parti de combiner les pays avec économies en développement et en transition en une catégorie commune (DiE/TrE).

C- Statistiques

Pour l'analyse statistique, les variables catégorielles ont été exprimées en nombre [N] et en pourcentage. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test du χ^2 ou du test de Fisher si les conditions d'application du test du χ^2 n'étaient pas remplies.

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane [minimum - maximum]. Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes à l'aide du test t de Student après vérification de l'égalité des variances lorsque les données étaient normalement distribuées, et à l'aide du test statistique non paramétrique de Wilcoxon lorsque l'hypothèse de normalité de la distribution n'était pas vérifiée.

Les tests statistiques étaient bilatéraux et le niveau de signification était fixé à 5 % ($p < 0,05$).

D- Logiciels utilisés

Le questionnaire a été diffusé grâce à un lien Google Form.

Les cartes du monde ont été dessinées en ligne sur le site gratuit Visme®.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du site Internet BiostatsTGV®.

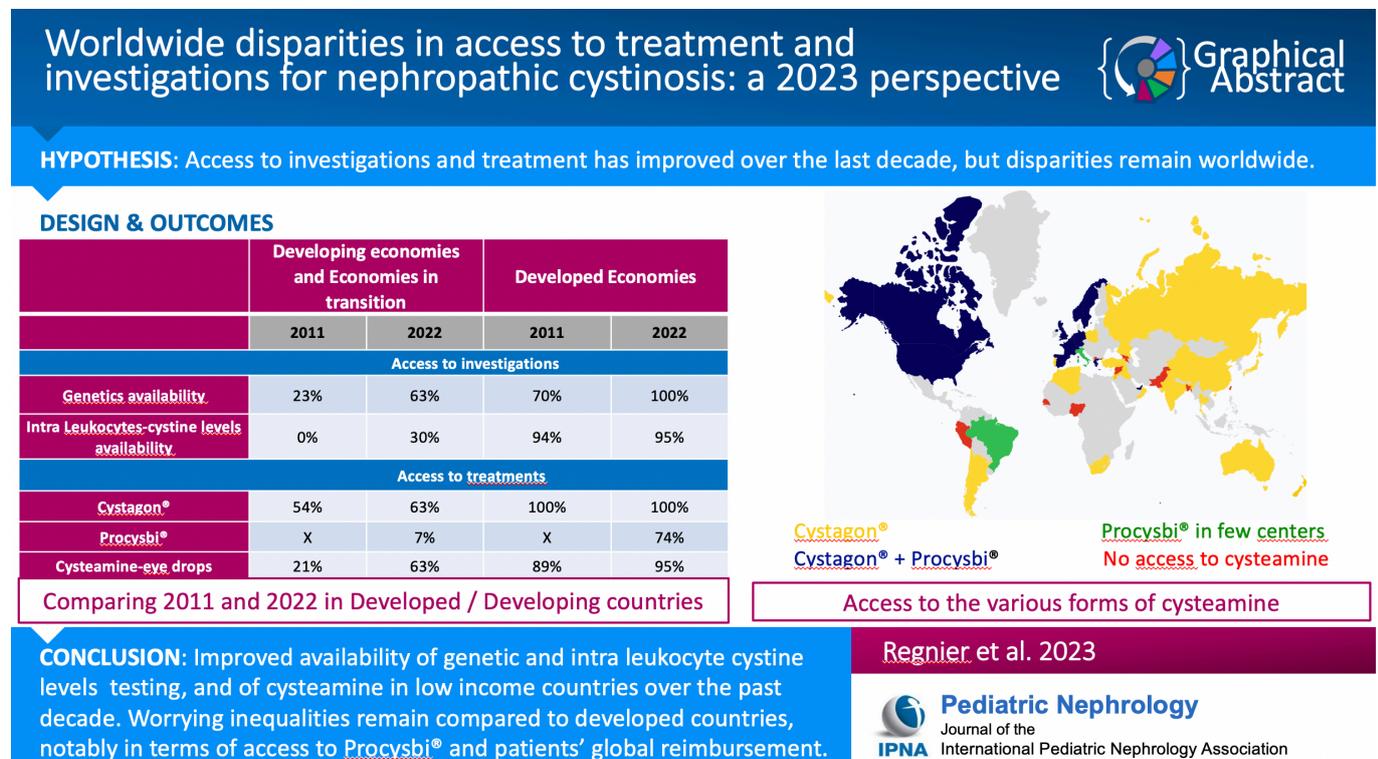
3- Article soumis à la revue *Pediatry Nephrology*

A- Soumission d'article

Ce travail a été soumis à la revue *Pediatry Nephrology* en Mai 2023.

Suite à la lecture des reviewers en Juin 2023, l'article a fait l'objet de remarques et d'une acceptation sous réserve de *major review*.

Nous l'avons donc modifié suite à leurs suggestions en Juillet 2023 puis en Août 2023, et nous sommes actuellement dans l'attente de leur retour. L'article tel qu'il est actuellement soumis est ici présenté, avec le graphical abstract ci-joint.



B- Worldwide disparities in access to treatment and investigations for nephropathic cystinosis: a 2023 perspective

Worldwide disparities in access to treatment and investigations for nephropathic cystinosis: a 2023 perspective

Maitena Regnier^{1, 2,3}, Sacha Flammier^{1,2}, Mounia Boutaba⁴, Aliou Ndongo⁵, Aude Servais⁶, Franz Schaefer^{7,8,9}, Elena Levchenko¹⁰, Justine Bacchetta^{1, 2, 3,9,11,12 *} and Aurélie Bertholet-Thomas^{1, 2, 3,9,11*}

¹ Centre de référence des maladies rénales rares Néphrogones, hôpital Femme–Mère–Enfant, Hospices Civils de Lyon & Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France

² Service de Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron France

³ Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

⁴ Department of Pediatrics A, Hussein Dey University Hospital Center, University of Algiers 1, Algiers, Algeria

⁵ Pediatric unit, Aristide Le Dantec hospital Cheikh Anta Diop university of Dakar, Dakar, Senegal

⁶ Service de Néphrologie et maladies métaboliques adulte Hôpital Necker 149, Paris, France

⁷ Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany

⁸ On behalf of of the International Pediatric Nephrology Association (IPNA)

⁹ On behalf of of the European Rare Kidney Disease Reference Network (ERK-Net)

¹⁰ Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven; Department of Development & Regeneration, University of Leuven, Leuven, Belgium.

¹¹ORKID : Filière ORPHAN KIDNEY DISEASES

¹²INSERM 1033 Physiopathologie, Diagnostic et Traitements des Maladies Osseuses, France.

* **These authors equally contributed to the manuscript**

Corresponding author

Aurélie Bertholet-Thomas, MD

Service de Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie Pédiatriques

Hôpital Femme Mère Enfant, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex France

aurelia.bertholet-thomas@chu-lyon.fr

Tel: +33 4 27 85 61 30 Fax: +33 4 27 85 67 68 ORCID number: 0000-0002-4207-824X

Running title: a 2023 worldwide view of cystinosis

Keywords: Nephropathic cystinosis, cysteamine availability, developing economies, worldwide disparities

Word count abstract: 240

Word count main body of the manuscript: 3452

Abstract

Background

Nephropathic cystinosis (NC) is a rare lysosomal disease, leading to early kidney failure and extra-renal comorbidities. Its prognosis strongly relies on early diagnosis and treatment by cysteamine. Developing Economies [DEing] face many challenges when treating patients for rare and chronic diseases. The aim here is to evaluate the access to investigations and treatment in DEing, and to assess for potential inequalities with Developed Economies [DEed].

Methods

In this international cross-sectional study, a questionnaire on access, price and reimbursement of genetic, biological analyses, and treatment was sent to nephrology centers worldwide during 2022.

Results

109 centers responded, coming from 49 countries and managing 741 patients: 43 centers from 30 DEing and Economies in transition (TrE), and 66 from 19 DEed. In 2022, genetics availability was 63% in DEing and 100% in DEed, whereas intra leukocytes cystine levels (IL-CL) was available for 30% of DEing patients, and 94% of DEed patients, both increasing over the last decade, as has access to immediate release cysteamine and to cysteamine eye drops in DEing. However, delayed released cysteamine can be delivered to only 7% vs 74% of patients from DEing and DEed, respectively, and is still poorly reimbursed in DEing.

Conclusion

Over the last decade, access to investigations (namely genetics and IL-CL) and to cysteamine have improved in DEing & TrE. However, discrepancies remain with DEed: access to delayed released cysteamine is limited, and reimbursement is still profoundly insufficient in , limiting their current use.

Keywords: Nephropathic cystinosis, cysteamine availability, developing economies, worldwide disparities

Key learning points

Developing Economies (DEing) face numerous challenges when treating children with complex and rare kidney diseases, such as nephropathic cystinosis (NC), resulting in a major gap in access to health care with Developed Economies (DEed). In 2011, we illustrated these inequalities in a previous study, revealing that poor access to care in DEing resulted in a poorer prognosis for these patients. As new therapies have emerged over the last decade, we aimed to update our knowledge about the access to diagnosis and to treatments worldwide, so as to highlight and demonstrate potential persistent territorial disparities.

Thanks to a major mobilization of practitioners around the world, we obtained the answers of 109 centers, coming from 49 countries and managing 741 patients, providing us a true representation of the current world situation about NC. We now know that over the last decade, access to investigations (namely genetics and IL-CL) and to cysteamine therapy have greatly improved in DEing. On the contrary, certain inequalities persist, notably in the access to expensive therapies, such as delayed form of cysteamine, and in reimbursement how is still profoundly insufficient in DEing, providing us insight on which to work to reduce worldwide inequalities.

This study enables us to accurately quantify the persistent inequalities in access to care between developed and developing countries. We hope that it will provide health care providers with practical tools and objective figures when negotiating with private insurances and public health systems, especially in DEing, where global policy on rare disease is still insufficient to guarantee permanent access to diagnostic services and life-saving treatments. The results of our survey could also be interesting in high income countries, by proposing new ways to improve the quality of care for NC patients, such as setting up additional, multi-disciplinary programs or extending the access and the reimbursement for new therapies such delayed-release cysteamine.

Introduction

Nephropathic cystinosis (NC) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disease [6], due to pathogenic variants in the *CTNS* gene [1]. Its estimated incidence ranges from 0,5 to 1 per 100,000 live births in Developed Nations [2]. The *CTNS* gene encodes cystinosin, the lysosomal cystine transporter, the impairment of which leads to systemic intra-lysosomal cystine accumulation, resulting in systemic tissue damages [19]. In the most common and severe form of the disease, patients suffer from complete proximal tubulopathy, named renal Fanconi syndrome and progress to kidney failure during the first decade of life [23]. Other organs are also affected including eyes, thyroid, bones, muscles, pancreas and gonads [26, 27, 31, 52]. The diagnosis can be made either by detecting elevated intra-leukocytes cystine levels (IL-CL), or cystine crystals in the cornea on slit lamp examination, confirmed by genetic testing if possible [53]. The introduction of the cystine-depleting agent cysteamine in the 1980's remarkably improved the prognosis of NC, delaying both the progression to kidney failure and the onset of other extra-renal complications [15, 54], and improving linear growth if initiated at early age [55]. Since then, several studies demonstrated that higher mean IL-CL and delayed initiation of treatment are significant risk factors of early progression to kidney failure and poor linear growth [56]. Hence, access to monitoring and early treatment is critical for the prognosis of NC patients.

Developing Economies (DEing) face many global challenges when treating children with complex and rare kidney diseases [57], including NC, as demonstrated in our previous survey conducted in 2011[49, 50]. In this study, we pooled data from 213 patients, followed in 41 centers from 30 countries, including 109 patients from Developed Nations and 104 from Developing Nations. At that time, we showed major discrepancies between Developed and Developing Nations, both in terms of access to investigations and to treatment. This resulted in poorer outcomes in Developing Nations, including shorter life expectancy, earlier kidney failure with 50% lower median kidney survival rate, and inferior linear growth [50]. These findings are consistent with a recently published very large cohort, describing age at initiation of cysteamine as a significant risk factor for poor linear growth [56].

Over the last decade, new therapies such as delayed-released cysteamine have emerged [58]. Thus, we aimed to update the current status of patients with NC worldwide, focusing on diagnosis and access to treatment, so as to highlight persistent territorial disparities and to try to provide health care providers with practical tools when negotiating with private insurances and public health systems.

Methods

Our survey, an international cross-sectional study utilizing a Google Form, included 43 general items on demographics, management strategy, access, pricing and reimbursement of investigations (i.e., genetics and IL-CL) and treatment (i.e., cysteamine, formulation and daily dose adjustment; cysteamine eye drops; access to dialysis and transplantation; access to recombinant human growth hormone rhGH), and access to transition programs and multi-disciplinary care. The reimbursement of investigations and treatment was asked whether it was total, partial or zero. The questionnaire did not include any patients' data and thus did not require any ethical approval. It was sent between January 2022 and September 2022 by e-mail to nephrology centers worldwide (pediatric and adults), using different mailing lists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), from the European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), from the European Rare Kidney Disease Reference Network (ERK-Net), from the Cystinosis Research Foundation, the international PedNeph email server (pedneph-request@lists.uchicago.edu), the African mailing list of pediatric nephrologists, and miscellaneous centers and nephrologist authors worldwide. The original survey is presented in **Supplemental File 1**. In case of inconsistent answers from centers coming from the same country, we directly contacted the centers to clarify the differences.

It should be noted that this survey was also supported (and strongly suggested) by some patients' associations, notably Cystinosis Ireland: they notably wanted to get data from physicians from different countries to get a clearer picture of the reimbursement status of the different forms of cysteamine in different countries.

To compare high- and low-income countries, DEed, DEing and Economies in Transition (TrE) were defined according to the last 2022 United Nations country classification [59]. Since we received only four answers from TrE, which cannot be representative of this category, we decided to combine DEing and TrE in a common group. World maps were designed online on the free website Visme®.

For statistical analysis, the categorical variables were expressed as number [N] and percentage. Categorical variables were compared using the Chi square test or Fisher's exact test if the conditions of application of Chi square test were not met. Quantitative variables were expressed as median [minimum– maximum]. Quantitative variables were compared between groups using Student's t test after verification of equality of variances when data were normally distributed, and with the nonparametric Wilcoxon test statistics when the hypothesis of normality of

distribution was not verified. The statistical tests were bilateral and the level of significance was set to 5% ($p < 0.05$). Statistical analyses were conducted using the online website BiostatsTGV®.

Results

In total, 66 centers coming from 19 DEed 4 centers coming from 4 TrE, and 39 centers coming from 26 DEing answered, reporting a total of 741 patients to be followed in these centers (462 from DEed, 6 from TrE, and 273 from DEing), as summarized in **Table 1**. Of note, 94% of the respondents were pediatric nephrologists.

Compared with the 2011 survey, we obtained answers from more countries, as illustrated in **Figure 1**. The number of patients followed in 2011 and in 2022 also increased, thus allowing us to have a better view on cystinosis management around the world. Almost all the answering countries of 2011 also responded to the current survey. We compared the answering centers of DEing /TrE for both surveys, and they were identical for Moscow (Russia), Skopje (North Macedonia), Yerevan (Armenia), Buenos Aires (Brazil), Algiers (Algeria), Ankara (Turkey), Damascus (Syria), Casablanca (Morocco), Beirut (Lebanon). For the last three centers, the answer even came for the same physician in 2011 and 2022. The most relevant items are synthesized in **Table 2**, for the TrE and DEing on the one hand, and for the DEed on the other hand; the answers to the other items are all displayed in **Supplemental Table 1**, notably the availability and reimbursement of other formulations of cysteamine, the price and reimbursement policy of rhGH, and the cysteamine eye drops formulation available around the world.

In total, 279 patients came from DEing /TrE and 462 patients from DEed, with more adult patients in DEed: 14% vs 38% ($p < 0.0001$). The adult patients have comparable kidney evolution as they are similarly distributed between “conservative treatment”, “dialysis” and “kidney transplantation”. As for children, less DEing /TrE patients still have a functioning native kidney at the time of the study, 74% vs 81% ($p = 0.042$), with an increased proportion of patients undergoing maintenance dialysis: 10% vs 4% ($p = 0.013$). The access to genetic screening is 63% in DEing /TrE and 100% in DEed ($p = 0.0035$), whereas intra-leukocytes cystine level testing is available for 30% of DEing patients, as compared to 95% of DEed patients ($p < 0.0001$). As for cysteamine treatment, oral cysteamine is available for 63% of patients in DEing /TrE, and for 100% of DEed ($p = 0.0016$); and cysteamine eye drops can be prescribed in 63% in DEing /TrE and 95% in DEed ($p = 0.016$) However, delayed-release of

cysteamine can be delivered to only 7% vs 74% of patients from DEing /TrE and DEed, respectively ($p=0.0002$). Of note, only two countries prescribe other cysteamine formulations than Cystagon® and Procysbi®: Argentina uses cystam “bitrartro de cysteamine”, and some centers in South Africa use cysteamine powder. **Figure 2** illustrates the availability of the different formulations of cysteamine in 2022 in the different countries, as well as the reimbursement policies for these different compounds.

In total, 83% of DEing /TrE centers declare having an easy access to hemodialysis, 81% to peritoneal dialysis and 59% of them to kidney transplantation, compared to 100% in DEed for each category. Last, 27% of DEing /TrE centers organize programs of transition from childhood to adulthood compared to 70% in DEed ($p<0.0001$), and 20% have formalized multi-disciplinary approaches, vs 50% in DEed ($p=0.002$).

Last, **Table 3** compares data obtained in the 2011 and the 2022 surveys, mainly for access to laboratory assessments (genetics and IL-CL) and treatment. The access to genetics has improved in all countries: 23% in 2011 vs 63% in 2022 ($p<0.0001$) for DEing /Tr, and 70% vs 100%, respectively, for DEed ($p=0.024$). Access to IL-CL has also improved in DEing /TrE: 0 vs 55% ($p<0.0001$). As for the evolution of access to treatment, the access to oral cysteamine has not significantly changed, but treatment with cysteamine eye drops has expanded: 21 vs 63% ($p<0.0001$). In DEed, the adult living proportion of patients has increased from 26 to 38% ($p=0.018$) over the last decade.

Discussion

Due to a major effort of many nephrologists who filled the survey, we are able to propose a global worldwide view on the management of patients with NC in 2022, even though we unfortunately still miss data from many countries, in particular coming from Africa, parts of Oceania, Central and South Est Asia, and Central and parts of South America. The current study reveals persistent discrepancies in the management of patients with NC around the world: although the access to laboratory investigations and treatment in DEing and TrE have improved over the last decade, some inequalities remain, especially for the reimbursement of diagnostic tools and treatments, thus obviously contributing to a limited access to care for these patients.

As demonstrated in a recent large European paper coming from 9 European countries and Turkey [56], NC outcomes have truly evolved over the last decades. Previously fatal during

childhood, NC has become a treatable disease with patients surviving to adulthood with an improved kidney survival rate, notably since the introduction of cysteamine. Nevertheless, this series provides us mainly data about disease evolution in DEed countries but not in DEing.

Back to 2011, the year of our first survey [50], there were very little data on management of patients with NC in DEing. Since then, a few reports were published. Some papers enlighten persistent difficulties. For example, in 2018, a case report of two brothers with NC living in China and having no access to cysteamine treatment was published, seeking help from international organizations to obtain the drugs [60]. Since 2018, China seems to have access to cysteamine, as appears from the current survey. Also, in 2018 a group from Chile reported the country's first case of genetic confirmation of NC [61], demonstrating the progress in diagnostic management in some countries.

Notably, in our survey, we observed a growing number of adult patients in DEed. Indeed, 38% of the current DEed patients are adults, compared with 27% in 2011. The growing number of adult patients may reflect a better “management” of NC and reflect the long-term effects of cysteamine treatment that was initiated since the mid 1980's [54]. However, this may also be due to a higher proportion of adult centers responding to the 2022 survey. Nevertheless this trends has also been described in other cohorts: for example ECYSCO, a European multicenter longitudinal cohort of the RaDiCo program, including 239 patients with NC, described a proportion of adult patients of 53.9% [33]. The Rare Disease Cohorts Programme « RaDiCo » is coordinated by the French Institut of Health and Medical Research (INSERM). In contrast, the proportion of adult patients in TrE and DEing remained stable (14% in 2011 and 2022). It can obviously be a bias due to the fact that in TrE and DEing we mainly contacted pediatric nephrologists, but it could also unfortunately be due to a shorter life expectancy of patients in TrE and DEing, reflecting years of insufficient access to treatment and monitoring. Indeed, the proportion of pediatric patients still having functioning native kidneys is smaller in TrE/ DEing than in DEed, probably due to an insufficient access to cysteamine, known to be a major risk factor of progression to kidney failure [56]. Moreover, the proportion of adult patients (14%) is consistent with figures previously observed in European historical untreated cohorts [62] : we can assume this number will increase in the future, as it did in DEed with the improvement of the care of these patients. On the other hand, the current proportion of patients with kidney transplant is similar worldwide, both in pediatric and adult patients. It hopefully reflects a global improvement in the access to kidney transplantation, as shown by the proportion of TrE/ DEing countries declaring having an easy access to transplantation (61%). Patients living in those

countries probably also benefit from a better access to dialysis: 83% of centers declare having an easy access to hemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD).

Overall, we describe a global improvement in the access to treatment and investigations for NC in DEing over the last decade: genetics is available in 63% of DEing and 100% of DEed, whereas IL-CL is available for 55% of DEing /TrE patients, and for 94% of DEed patients. This represents a major improvement in DEing /TrE compared with 2011, when genetics was performed in 23% of the patients, and IL-CL were only mentioned for 2 patients. IL-CL is a rather challenging biological analysis: methods vary from one laboratory to another, requiring standardized norms for each laboratory; instruments and techniques are sophisticated, restricting their availability to few centers, even in DEed; it is even further complicated by the sample sensitivity to storage and transport conditions. All these analytical and pre-analytical challenging steps complicate its extension to numerous centers, and make the frank increase in accessibility of this assessment since 2011 very impressive.

In DEing and TrE, the daily dose adjustment is still largely based on the anthropometry. Hopefully in the future, an easier and cheaper access to IL-CL can be applied for routine adjustment of cysteamine dose, as recommended by the latest KDIGO conference [63].

The access to systemic cysteamine for patients from DEing has also improved over the last decade: from 53% to 63%. Nonetheless, the gap to the situation in DEed, where all patients are treated with cysteamine, is still substantial and even more pronounced for delayed release cysteamine, which can only be delivered to 7 % vs 71 % of patients from DEing /TeE and DEed respectively. The DEing also appear to catch up with regards to the use of eye drops, which has increased from 21% to 63% as compared to a change from 89% to 95% in DEed.

Lastly, even though diagnostic and follow-up tools as well as treatments are increasingly available in DEing /TrE, cost reimbursement is the main barrier to their widespread utilization in these countries. It is important to keep in mind that even though the cost of genetic analysis and IL-CL is similar in DEing /TrE and DEed, in fact, the gross domestic product is completely different, further enlarging the gap in the accessibility. Reimbursement of Procysbi® is still lacking even in many high income countries, although its use has been associated with better compliance [64]; its benefits on quality of life, social interactions and school function of patients compared with Cystagon® have also been clearly demonstrated [38]. Its cost is largely superior to Cystagon®, about twenty times higher in DEed (383.15 [264-698] vs 17.95 [1.75-

19] ESD/gram), probably explaining why reimbursement strategy is still insufficient. As for its cost in DEing /TrE, data are missing, but the cost reported by one center of 1530 USD/gram clearly explains its poor availability in low income countries.

Another positive result is the emergence of multidisciplinary programs for patients with NC, as well as transition programs from pediatric to adult-care, not only in DEed but also in DEing /TrE, even though the proportion of such programs is significantly different. It is indeed remarkable to note that countries which do not have an easy access to vital treatments nevertheless manage to organize transition and multidisciplinary programs to improve the global management and the quality of follow-up of their patients. As for DEed, we probably have an incomplete view of the implementation of such adjunctive programs, which are of major importance for patients' quality of life [65], but may be under developed due to financial and logistical considerations. Nevertheless, the development of these programs represents an important future direction for improving the quality of care of NC patients over the next decade, one that should be kept in mind in DEed.

While innovative research focuses on early diagnosis and better treatment strategies of NC [46, 63, 66], it would be essential that these novel tools are not only reserved to DEed. For example, neonatal screening is now considered as one of the most efficient strategy to early identify the disease and initiate treatment as early as possible, which could delay the onset of kidney failure and provide optimized care for NC patients. A recent study from Germany showed that starting cysteamine early after birth yielded an almost normal growth and renal function in these patients with neonatal diagnosis [16, 17]. Still, the availability of such strategies in low-income countries is questionable, let alone access to potential innovative therapies such as stem cell transplantation [48], or inflammation-targeted therapies [67], which are very likely to be available only in a restricted number of DEed countries.

Despite an increased number of responding centers and countries as compared to 2011, our survey has several limitations. First, the mailing lists we used to distribute the study might be incomplete and failed to reach some nephrologists around the world. Indeed, we still miss data from many countries, in particular coming from Africa, parts of Oceania, Central and South East Asia, and Central and South America, limiting the extrapolation of our results, and probably underestimating the gap with DEed. Moreover, even though a significant number of centers from the US responded, they are essentially located on the East coast, likely not representing the exact picture of cystinosis in the US notably for the transition programs of some major

centers (as a reminder, we did not have any data from the US in the 2011 survey). This obviously limits the extrapolation of our results, likely underestimating the number of adult living NC patients, and the implementation of multidisciplinary and transition from pediatric to adult-care programs.

Second, due to ethical reasons and the design of the survey, we did not get any patients' data, and therefore could not compare all items between the 2011 and 2022 surveys. Last, it would have been interesting to have a response rate for the survey depending on the type of country. Unfortunately, it is impossible to calculate it in a reliable way since we sent the survey through many different mailing lists, through patients' associations (so that they can contact directly their physicians) and we presented it during international conferences with a dedicated QR-code during the talks.

Despite the fact that the current study clearly unmasks persistent inequalities between DEed and DEing /TrE, this might have still been underestimated at the global level due to limited information received from the African continent. After directly contacting some African centers, we were answered that their lack of resources did not even allow them to diagnose cystinosis, let alone to treat these patients. The genetic background of African patients may account for a lower prevalence of NC as compared to Caucasian populations [13, 68], still the demographic expansion that is envisioned in the near future for Africa should encourage the entire international nephrology community to support our African colleagues to gain an easier access to diagnosis and treatments for rare kidney diseases. However, the question of reimbursement is crucial and probably the most important limitation to implement these techniques and management in DEing /TrE.

In conclusion, this study documents a significant improvement over the last decade in the availability of genetic and IL-CL testing, and to cysteamine treatment in low income countries, but also unlights major remaining discrepancies in the management of NC, mainly related to insufficient availability of funds that would allow their extended access. Indeed, orphan drugs designed to cure rare diseases are often very expensive, due to expensive development costs and the small market size [69]. The recent introduction of orphan drug policies in the USA and in Europe to promote research in the field may help scientific research and clinical progress in DEed, but unfortunately, it did not induce yet a significant reduction in prices. Patients in many countries would benefit from a coherent global rare disease policy ensuring permanent access to diagnostic services and life-saving treatments. We hope that the documentation of

international access gaps will help to reduce them by providing objective benchmarking figures that will allow physicians and patient associations to have informed negotiations with their local, regional and national health authorities.

Acknowledgments

We are grateful to the ORKiD Network and the *Société de Néphrologie Pédiatrique* for their assistance during the 2022 Rare Disease Research Seminar.

This work was supported by members (JB, ABT, AS, FS, and EL) of the European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERK-Net).

We would like to sincerely thank the International Pediatric Nephrology Association, the European Rare Kidney Disease Reference Network, the European Society for Pediatric Nephrology and the Cystinosis Network Europe for their valuable help in the distribution of the survey.

The authors would like to acknowledge all the medical and paramedical staff worldwide who took the time to answer this survey (by alphabetical order) : W. Al Dhaheri (Al Ain, United Arab Emirates), FA. Adekanmbi (Sagamu, Nigeria), O.Akasi (Bursa, Turkey), RI. Almardini (Amman, Jordan), L.Annicchiario Petruzzelli (Naples, Italy), C. Aparicio Lopez (Madrid, Spain), P. Arango Sancho (Barcelona, Spain), G. Ariceta (Spain), B. Atmis (Andana, Turkey), S. Bäumner (Cologne, Germany), VMS Belangero (Campinas, Brazil), M.Besouw (Groningen, Netherlands), A.Bertholet-Thomas (Lyon, France), S. Bhatnagar (Wilmington, United States of America), R.Bhimma (Durban, South Africa), A.Bjerre (Oslo, Norway), D.Bockenbauer (London, United Kingdom), M.Boutaba (Algiers, Algeria), O.Boyer (Paris, France), L.Butani (Sacramento, United States of America), M.Cailliez (Marseille, France), B.Carmody (Norfolk, United States of America), D. Chauveau (Toulouse, France), CH Chen (Taichung, Taiwan), A.Coetzee (Cape Town, South Africa), E. A. M. Cornelissen (Nijmegen, Netherlands), B.Crawford (Little Rock, United States of America), S.Decramer (Toulouse, France), J. Dionne (Vancouver, Canada), G.Filler (London, Canada), A. Francis (Australia), Y.Frishberg (Jerusalem, Israel), J.Gahona (Quito, Ecuador), S.Garimella (Greenville, United States of America), R.Ghabril (Beirut, Lebanon), V.Gillion (Bruxelles, France), CX Gong (Beijing, China), M. Greco (Naples, Italy), V. Guignon (Limoges, France), IR. Gupta (Montreal, Canada), D. Haffner (Hannover, Germany), J.Harambat (Bordeaux, France) , M.Herthelius (Stockholm, Sweden), H. Holla (Mainz, Deutschland), Israa (Mosul, Iraq), M. Jellouli (Tunis, Tunisia), L. Johnstone (Clayton, Australia), F.Kaskel (New York, United States of America), P.Krall (Santiago, Chile), KV Lieberman (Hackensack, United States of America) M.Lilien (Utrecht, Netherlands), F. Loachamin (Quito, Ecuador), F.Louillet (Rouen, France), R. Loza (Lima, Peru), D. Marx-Berger (St Gallen, Switzerland), M.McCulloch (Cape Town, South Africa), C.Mincham (Perth, Australia), A.A.Ndongo (Dakar, Senegal), OAF Neto (Campo Grande, Brazil), O.Niel (Luxembourg), R.Novo (Lille, France), MA. Obaid (Muscat, Oman), J. Oh (Hamburg, Germany), KP Olandoski (Curitiba, Brazil) N.Oulahiane (Rabat, Morocco), M. Pańczyk-Tomaszewska (Warsaw, Poland), L.Pape (Essen, Germany) S.Papizh (Moscow, Russia), H.Patel (Columbus, United States of America), L. Peruzzi (Torino, Italy),

K.Petersen (Johannesburg, South Africa) S. Pradhan (Cuttack, India), MA. Qader (Dhaka, Bangladesh), A. Raes (Ghent, Belgium), N.Ranguelov (Brussels, Belgium), P. Rianthavorn (Bangkok, Thailand), M.A.Rios (Buenos Aires, Argentina), A.G.Rojas (Sevilla, Spain), B.Saeed (Damascus, Syria), F.Santos (Oviedo, Spain), A. Sarkissian (Yerevan, Armenia) M. S. Saud (Lahore, Pakistan), A.Servais (Paris, France), F. Shabib (Manama, Bahrain), P. Sikora (Lublin, Poland), J. Singhal (Pune, India), K.Soulami (Casablanca, Morocco), S.Stabouli (Thessaloniki, Greece), H. Stewart (Charleston, United States of America), L.Sylvestre (Curitiba, Brazil)W. Tan (Boston, United States of America), V. Tasic (Skopje, Macedonia), S. Testa (Milano, Italy), A.Teixeira (Porto, Portugal), N.Thaker (Ahmedabad, India), M. Tinatin (Tbilisi, Georgia), M. Tkaczyk (Łodz, Poland), H.Togashi (Yokohama, Kanagawa, Japan), R. Topaloglu (Ankara, Turkey), K.Twombly (Charleston, United States of America), B. Valenciano Fuente (Las Palmas de Gran Canaria, Spain) J.Vara (Madrid, Spain), C.Vincent (Arlington, United States of America), RWG Van Rooij (Leiden, Netherlands) R. Von Vigier (Biel-Bienne, Switzerland), I. Vrillon (Nancy, France), B.Warshaw (Atlanta, United States of America), W.Wong (Auckland, New Zealand), S. Yüksel (Denizli, Turkey).

Conflict of interest statement

The authors declare that the survey was conducted in the absence of any commercial or financial relationship which could be a potential conflict of interest.

INSERM 1033 received research grants from the Cystinosis Research Foundation for a translational research project on bone impairment in nephropathic cystinosis.

Authors' Contributions

Justine Bacchetta and Aurélie Bertholet-Thomas equally contributed to the manuscript.

Funding

No financial support was received for this study

Data availability Statement

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author

Table 1. Number of answering centers with their respective number of pediatric and adult' patients, classified using the 2020 Classification of the United Nations

Developed Economies				Developing Economies			
Countries (Number of centers)		Total of patients, N (pediatrics + adults)		Countries (Number of centers)		Total of patients, N (paediatrics + adults)	
Australia	(3)	9	(9+0)	Algeria	(1)	6	(6+0)
Belgium	(3)	9	(4+5)	Argentina	(1)	2	(2+0)
Canada	(3)	20	(20+0)	Bahrain	(1)	7	(5+2)
France	(11)	94	(35+59)	Bangladesh	(1)	1	(1+0)
Germany	(5)	143	(67+76)	Brazil	(4)	26	(26+0)
Greece	(1)	2	(2+0)	Chile	(1)	6	(4+2)
Italy	(4)	52	(40+12)	China	(1)	8	(8+0)
Japan	(1)	3	(1+2)	Ecuador	(2)	3	(3+0)
Luxembourg	(1)	0	0	India	(3)	6	(6+0)
Netherlands	(4)	23	(14+9)	Iraq	(1)	5	(5+0)
New Zealand	(1)	9	(5+4)	Israel	(1)	7	(2+5)
Norway	(1)	5	(3+2)	Jordan	(1)	5	(3+2)
Poland	(3)	3	(3+0)	Lebanon	(1)	4	(4+0)
Portugal	(1)	3	(3+0)	Morocco	(2)	7	(6+1)
Spain	(7)	26	(25+1)	Nigeria	(1)	0	0
Sweden	(1)	4	(4+0)	Oman	(1)	2	(2+0)
Switzerland	(2)	3	(3+0)	Pakistan	(1)	4	(4+0)
United Kingdom	(1)	14	(14+0)	Peru	(1)	0	0
USA	(13)	40	(33+7)	Senegal	(1)	4	(2+2)
				South Africa	(4)	33	(30+3)
				Syrian Republic	(1)	9	(9+0)
				Taiwan	(1)	2	(0+2)
				Thailand	(1)	0	0
				Tunisia	(1)	9	(8+1)
				Turkey	(4)	113	(94+19)
				United Arab Emirates	(1)	4	(4+0)
TOTAL							
19 countries 66 centers		462 (285 + 177)		26 countries 39 centers		273 (234 + 39)	
Economies in transition							
Countries		(Number of centers, N)		Total of patients		N (pediatrics + adults)	
Armenia	(1)			0		0	
Georgia	(1)			1		(1+0)	
North macedonia	(1)			0		0	
Russian Federation	(1)			5		(5+0)	
TOTAL							
4 countries, 4 centers				6 (6+0)			

Table 2: answers to the survey for DEing /TrE and for DEed

Table 2a. Demographic features of patients followed in the different centers.

		Developing economies and Economies in transition		Developed Economies		p value
		N = number	N(%)	N = number	N (%)	
Demographic features						
Nbr of patients		279	100	462	100	
Number of pediatric patients		240	86	285	61.7	p<0.0001
	Conservative Tx	178	74.2	232	81.4	p=0.042
	Dialysis	23	9.6	12	4.2	p=0.021
	Kidney transplant	38	25.8	39	13.7	p=0.53
Number of adult patients		39	14	177	38.3	p<0.0001
	Conservative Tx	10	25.6	35	19.8	p=0.39
	Dialysis	6	15.4	21	11.9	p=0.59
	Kidney transplant	23	59	122	68.9	p=0.26

Table 2b. Access to investigations and treatment by countries

		Developing economies and Economies in transition		Developed Economies		p value
		N	N(%) / Median [min;max]	N	N(%) / Median [min;max]	
Access to investigations N = Number of countries						
Genetics availability		19	63.3	19	100	0.0034
Price/patient (USD)		13	650 [179-1300]	7	780 [275-1200]	p=0.87
Reimbursement	Total	7	36.8	15	78.9	0.02
	Partial	5	26.3	3	15.8	0.69
	None	7	36.8	1	5.3	0.04
Intra leukocyte cystine levels availability		9	30	18	94.7	<0.0001
Price/patient		5	150 [52-2000]	6	126.5 [78-316]	p=0.66
Reimbursement	Total	4	44.4	16	88.9	0.02
	Partial	3	33.3	1	5.6	0.09
	None	2	22.2	1	5.6	0.25
Indication	To follow patients on cysteamine therapy	4	19	2	10.5	0.66
	To confirm the diagnosis	2	10.5	2	10.5	1
	Both	15	71.4	15	78.9	0.72
Access to treatment N = number of countries						
Cysteamine availability		19	63.3	19	100	0.0033
Cysteamine formulation	Cystagon ®	15	50	19	100	<0.0001
	Cystagon® +Procysbi ®	2	6.7	14	73.7	<0.0001
	Other formulations	2	6.7	0	0	0.51

Price of Cystagon® (USD) /gram		4	27.15 [16.5-44]	11	17.95 [1.75-19]	p=0.14
Cystagon® reimbursement	Total	8	42.1	17	89.5	p=0.005
	Partial	5	26.3	2	10.5	p=0.40
	None	6	31.6	0	0	p=0.020
Price of Procysbi ® (USD) / gram		1	1530	6	383.15 [264-698]	NA
Procysbi ® reimbursement	Total	0	0	9	64.3	p=0.175
	Partial	1	50	4	28.6	p=1
	None	1	50	1	7.1	p=0.23
Daily dose adjustment of cysteamine	IL-cystine levels	1	5.6	7	38.9	p=0.041
	BMI	11	61.1	1	5.6	0.0009
	Both	6	33.3	10	55.6	p=0.31
Eye drops availability		19	63.3	18	94.7	p=0.017
Eye drops formulation	Cystadrops®	16	84.2	15	83.3	1
	Cystaran®	1	5.2	0	0	1
	Others formulations available	2	10.5	3	16.7	0.66
Eye drops price	price per vial (USD)	5	650 [78-1150]	7	1177 [990-1573]	p=0.018
Eye drops reimbursement	Total	7	38.9	16	88.9	p=0.0045
	Partial	4	22.2	1	5.6	p=0.34
	None	7	63.6	1	5.6	p=0.04

Table 2c. Number of centers with easy access to others supplementary care

		Developing economies and Economies in transition		Developed Economies		p value
		N	N (%)	N	N (%)	
Access to various programs N = Number of centers						
Centers with easy access to:	Hemodialysis	34	82.9	66	100	<0.001
	Peritoneal dialysis	33	80.5	66	100	p=0.0003
	Kidney transplant	24	58.5	66	100	<0.0001
	Transition from childhood to adulthood care	11	26.8	44	69.8	<0.0001
	Multi-disciplinary approach or clinic	8	19.5	33	50	p=0.002

Table 3. Comparison between 2011 and 2022

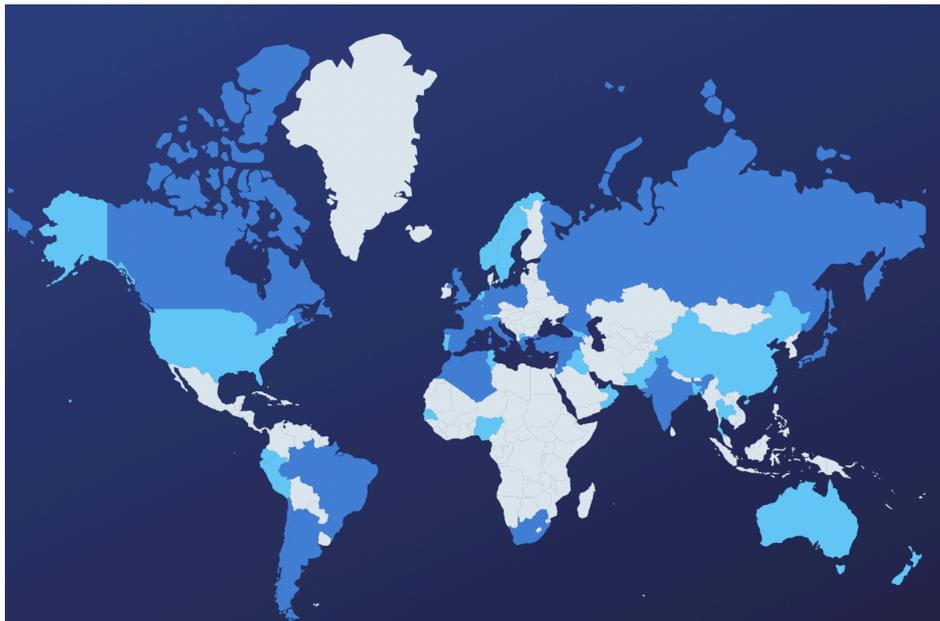
Variables	Developing economies and Economies in transition		P	Developed Economies		P
	2011	2022		2011	2022	
Proportion of adult living patients	14%	14%	1	26%	38%	P=0.018
Access to investigations						
Genetics availability	23%	63%	P<0.0001*	70%	100%	P=0.024
Intra Leukocytes-cystine levels availability	0%	30%	P<0.0001*	94%	95%	1
Access to treatments						
Cysteamine	53.8%	63%	P=0.52	100%	100%	1
Eye drops	21%	63%	P<0.0001*	89%	95%	P=0.69

Figure 1. Responding countries in 2011 and in 2022



a.

Answers from 2011: 40 Centers from 30 Countries. 213 Patients followed



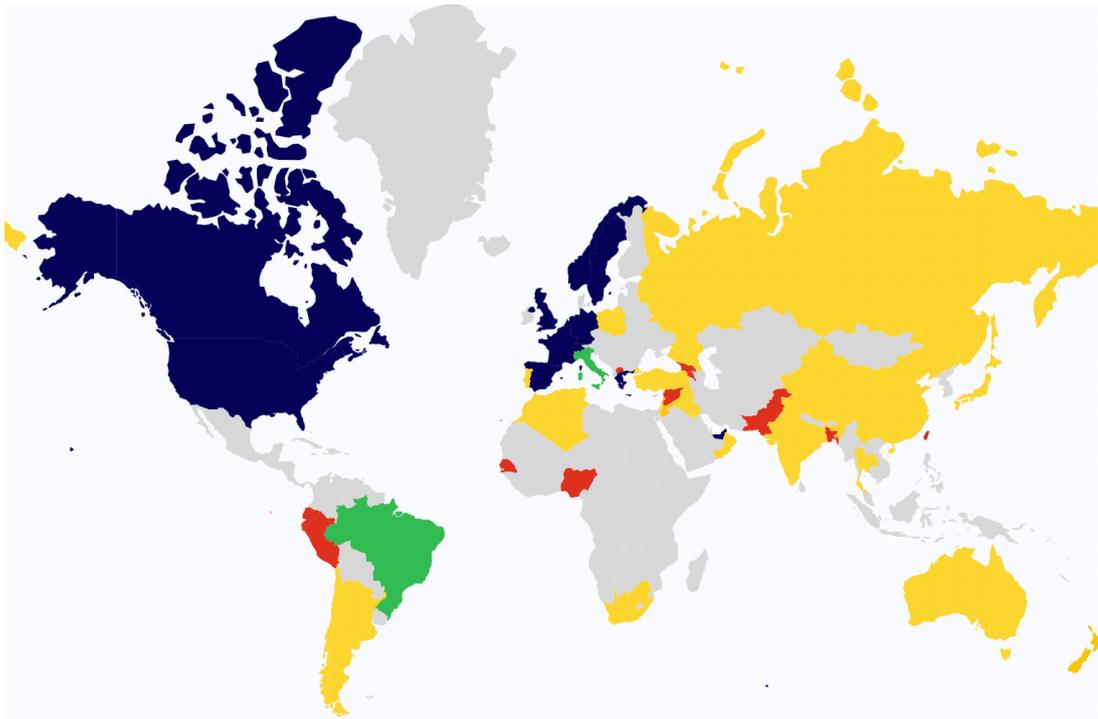
b.

Answers from 2022: 109 Centers from 49 Countries. 741 Patients followed

In dark blue, countries which already answered in 2011

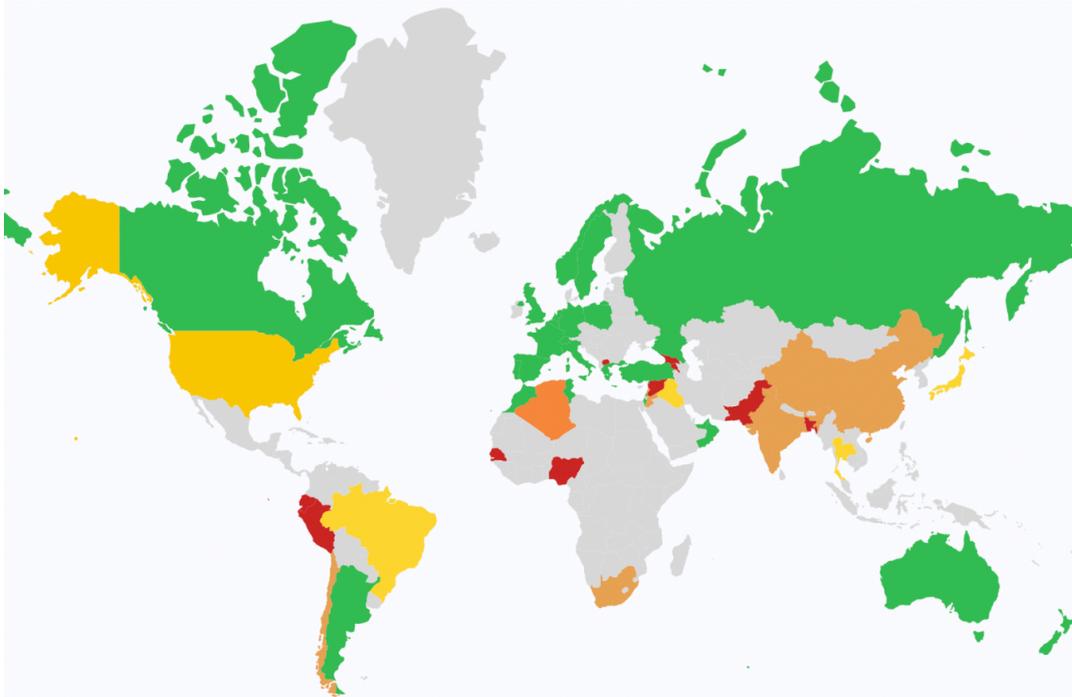
In light blue, new answering countries

Figure 2: access to cysteamine (and reimbursement) in 2022



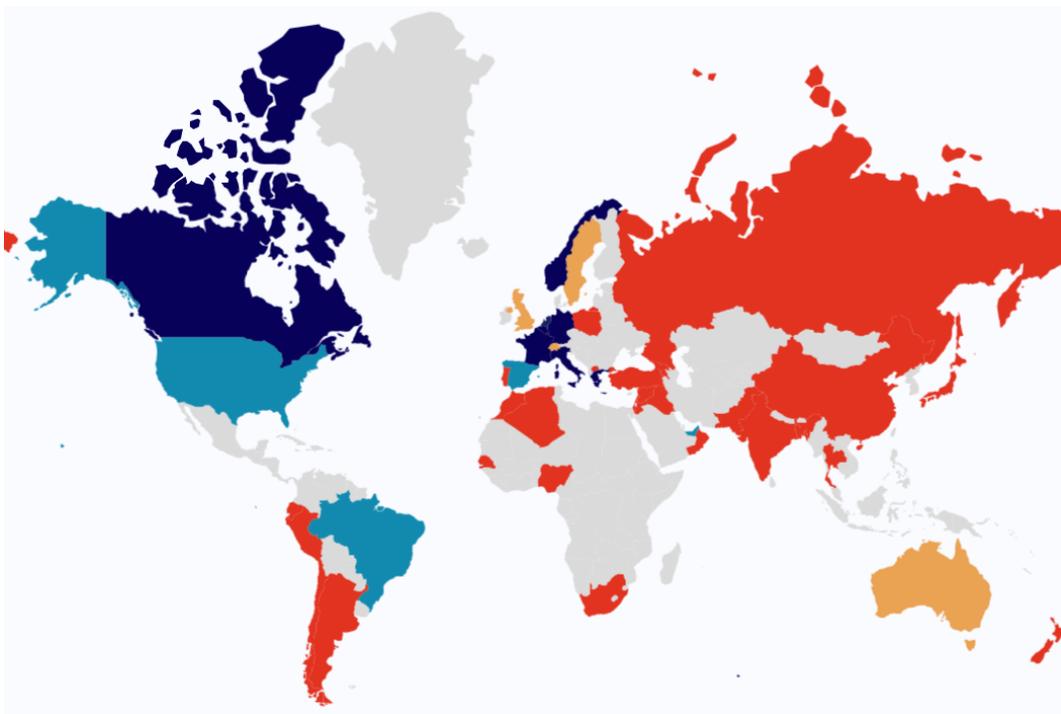
a. Availability of different forms of cysteamine

In dark blue, countries where both immediate-released form and delayed-form of cysteamine are available. In green, countries where immediate-released form is available, with some centers offering delayed-form of cysteamine. In yellow, countries where only immediate-released form of cysteamine is available. In red, countries where none forms of cysteamine can be delivered. In grey, non-responding countries



b. Cystagon® reimbursement according to different countries:

In green, countries with a full reimbursement of Cystagon®. In yellow, countries with a partial reimbursement of Cystagon®. In orange, countries which do not reimburse Cystagon®. In red, countries where Cystagon® isn't available. In grey, non-responding countries.



c. Procysbi® reimbursement according to different countries:

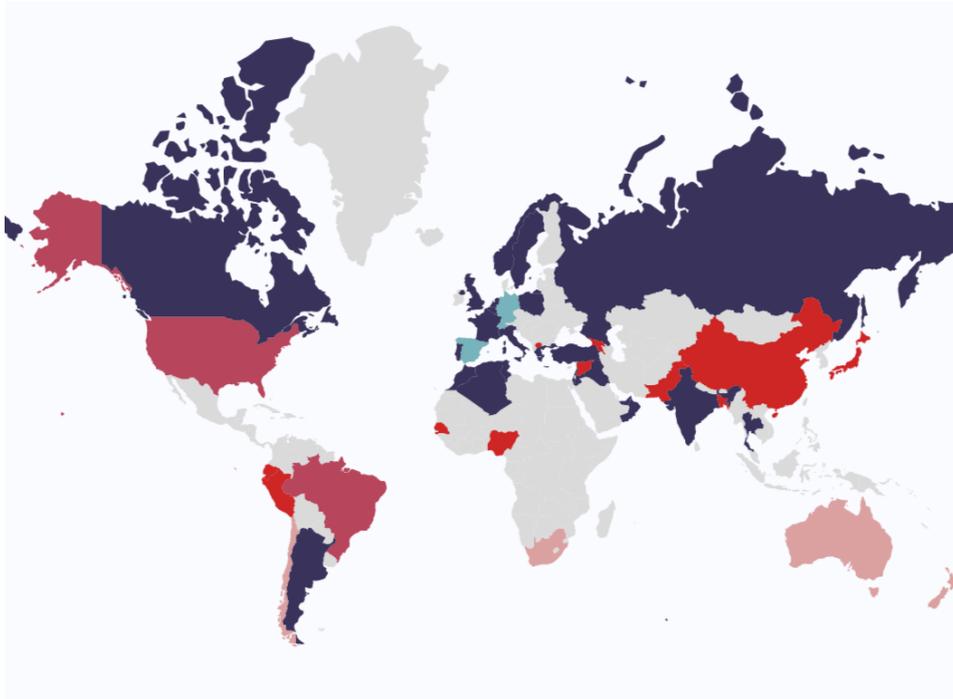
In dark blue, countries with a full reimbursement of Procysbi®. In light blue, countries with a partial reimbursement of Procysbi®. In orange, countries which don't reimburse Procysbi®. In red, countries where Procysbi® isn't available. In grey, non-responding countries.

C- Supplementary datas

Additional Table 4 : Additional survey's answers

Variables		Developing economies and Economies in transition		Developed Economies		p value
		N	N (%)	N	N (%)	
		29		19		
Health care insurance	Public	10	34.5	8	42.1	0.76
	Both	13	44.8	10	52.6	0.77
	Private	1	3.4	1	5.3	0.65
	No response	5	17.2	0	0	NA
Cysteamine oral formulation	Other form than Cystagon® or Procysbi ®	2	6.9	0	0	0.51
Reimbursement	Total	1	50	0	0	NA
	Partial	0	0	0	0	NA
	None	1	50	0	0	NA
Growth Hormone						
Reimbursement	Total	9	34.6	17	89.5	P=0.0002
	Partial	7	26.9	2	10.5	P=0.26
	None	10	38.4	0	0	P=0.002

Additional Figure: cysteamine eye drops formulation available around the world:



In purple, countries with access to cystadrops®. In dark pink, countries with access to both cystadrops® and cystaran®. In light pink, countries with magistral formulation. In blue, countries with access to both cystadrops® and magistral formulation. In red, countries where cysteamine eye drops formulation isn't available. In grey, non-responding countries.

4- Conclusion signée

THÈSE SOUTENUE PAR : Maitena REGNIER

TITRE :

Disparités mondiales en 2023 dans l'accès aux investigations et aux traitements pour les patients atteints de cystinose

CONCLUSION :

Au cours de la dernière décennie, l'accès aux investigations (à savoir la génétique et l'IL-CL) et à la cystéamine s'est amélioré dans les pays en voie de développement. Cependant, des inégalités persistent avec les pays développés : la cystéamine à libération prolongée est encore limitée à ces derniers, et son remboursement est encore très insuffisant, ce qui limite son utilisation actuelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20/02/23

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pour le Président
et par délégation
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
La Directrice des Services Médicaux
Caroline SAUVAL
Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFR de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Thierry DEBILLON

5- Bibliographie :

1. 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.
2. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et al (2016) Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 11:47. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0426-y>
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF Prevalence of Lysosomal Storage Disorders
4. Haq MR, Kalatzis V, Gubler M-C, et al (2002) Immunolocalization of Cystinosin, the Protein Defective in Cystinosis. *J Am Soc Nephrol* 13:2046–2051. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000022012.95680.BA>
5. Bertholet-Thomas A Cystinose et syndrome de Fanconi. 12
6. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, et al (1982) Cystine Transport Is Defective in Isolated Leukocyte Lysosomes from Patients with Cystinosis. *Science* 217:1263–1265. <https://doi.org/10.1126/science.7112129>
7. Settembre C, Fraldi A, Medina DL, Ballabio A (2013) Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:283–296. <https://doi.org/10.1038/nrm3565>
8. Wilmer MJ, Emma F, Levchenko EN (2010) The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol-Ren Physiol* 299:F905–F916. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00318.2010>
9. Sansanwal P, Yen B, Gahl WA, et al (2010) Mitochondrial Autophagy Promotes Cellular Injury in Nephropathic Cystinosis. *J Am Soc Nephrol* 21:272–283. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040383>
10. Park MA, Pejovic V, Kerisit KG, et al (2006) Increased Apoptosis in Cystinotic Fibroblasts and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells Results from Cysteinylation of Protein Kinase C δ . *J Am Soc Nephrol* 17:3167–3175. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050474>
11. Johnson JL, Napolitano G, Monfregola J, et al (2013) 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* 33:2950–2962. <https://doi.org/10.1128/MCB.00417-13>
12. Levchenko E, van den Heuvel L, Emma F, Antignac C (2014) Clinical utility gene card for: Cystinosis. *Eur J Hum Genet* 22:713–713. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.204>
13. Topaloglu R, Gulhan B, İnözü M, et al (2017) The Clinical and Mutational Spectrum of Turkish Patients with Cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:1634–1641. <https://doi.org/10.2215/CJN.00180117>
14. Soliman NA, Elmonem MA, van den Heuvel L, et al (2014) Mutational Spectrum of the CTNS Gene in Egyptian Patients with Nephropathic Cystinosis. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, et al (eds) *JIMD Reports*, Volume 14. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 87–97
15. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R (2007) Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. *Ann Intern Med* 147:242. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00006>
16. Hohenfellner K, Elenberg E, Ariceta G, et al (2022) Newborn Screening: Review of its Impact for Cystinosis. *Cells* 11:1109. <https://doi.org/10.3390/cells11071109>
17. Veys K, Zadora W, Hohenfellner K, et al (2023) Outcome of infantile nephropathic cystinosis depends on early intervention, not genotype: A multicenter sibling cohort study. *J Inher Metab Dis* 46:43–54. <https://doi.org/10.1002/jimd.12562>
18. Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, et al (2019) Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. *Mol Genet Metab Rep* 21:100514. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100514>

19. Nesterova G, Gahl WA (2013) Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 28:51–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2242-5>
20. Cherqui S, Courtoy PJ (2017) The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol* 13:115–131. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.182>
21. Atmis B, K. Bayazit A, Cevizli D, et al (2022) More than tubular dysfunction: cystinosis and kidney outcomes. *J Nephrol* 35:831–840. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01078-y>
22. Besouw MTP, Bowker R, Dutertre J-P, et al (2011) Cysteamine Toxicity in Patients with Cystinosis. *J Pediatr* 159:1004–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.057>
23. Manz F, Gretz N, European Collaborative Study on Cystinosis (1994) Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 8:466–471. <https://doi.org/10.1007/BF00856532>
24. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, et al (2015) Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 10:90. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0307-9>
25. Bäumner S, Weber LT (2018) Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr* 6:58. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00058>
26. Levtchenko E (2017) Endocrine Complications of Cystinosis. *J Pediatr* 183:S5–S8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.049>
27. Reda A, Veys K, Besouw M (2021) Fertility in Cystinosis. *Cells* 10:3539. <https://doi.org/10.3390/cells10123539>
28. Shams F, Oladiwura D, Ramaesh K, Livingstone I (2014) Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. *Clin Ophthalmol* 2014. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S36626>
29. available : <https://www.has-sante.fr/~:text=Ce%20protocole%20national%20de%20diagnostic,un%20patient%20atteint%20de%20cystinos>
e. PNDS - Cystinose
30. Kocabora MS, Ozbilen KT, Altunsoy M, et al (2008) Clinicopathological features of ocular cystinosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 36:778–781. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01886.x>
31. Machuca-Gayet I, Quinaux T, Bertholet-Thomas A, et al (2020) Bone Disease in Nephropathic Cystinosis: Beyond Renal Osteodystrophy. *Int J Mol Sci* 21:3109. <https://doi.org/10.3390/ijms21093109>
32. Bertholet-Thomas A, Claramunt-Taberner D, Gaillard S, et al (2018) Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. *Pediatr Nephrol* 33:1165–1172. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3902-x>
33. Servais A, Emma F, Deschenes G, et al (2021) RaDiCo-ECYSCO, une cohorte européenne dédiée à la cystinose. *Néphrologie Thérapeutique* 17:279. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.07.293>
34. Jézégou A, Llinares E, Anne C, et al (2012) Heptahelical protein PQLC2 is a lysosomal cationic amino acid exporter underlying the action of cysteamine in cystinosis therapy. *Proc Natl Acad Sci* 109:. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211198109>
35. Besouw M, Masereeuw R, van den Heuvel L, Levtchenko E (2013) Cysteamine: an old drug with new potential. *Drug Discov Today* 18:785–792. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.02.003>
36. Besouw M, Blom H, Tangerman A, et al (2007) The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab* 91:228–233. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.04.002>
37. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, et al (2012) 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* 7:1112–1120. <https://doi.org/10.2215/CJN.12321211>
38. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, et al (2014) 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* 165:528–533.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.05.013>
 39. van Stein C, Klank S, Grüneberg M, et al (2021) A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis
 40. Besouw M, Tangerman A, Cornelissen E, et al (2012) Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. *Mol Genet Metab* 107:234–236. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.017>
 41. Ross M, Mofford J, Tian JJ, et al (2023) Thermo-responsive and mucoadhesive gels for the treatment of cystinosis. *Biomater Adv* 144:213235. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213235>
 42. Castro-Balado A, Bandín-Vilar E, Cuartero-Martínez A, et al (2022) Cysteamine Eye Drops in Hyaluronic Acid Packaged in Innovative Single-Dose Systems: Stability and Ocular Biopermanence. *Pharmaceutics* 14:2194. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102194>
 43. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2889689/fr/maladie-renale-chronique-mrc-de-l-enfant PNDS MRC de l'enfant
 44. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtchenko EN (2010) Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril* 93:1880–1883. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.113>
 45. Veys KR, D'Hauwers KW, van Dongen AJCM, et al (2017) First Successful Conception Induced by a Male Cystinosis Patient. In: Morava E, Baumgartner M, Patterson M, et al (eds) *JIMD Reports*, Volume 38. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1–6
 46. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, et al (2017) Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr* 29:168–178. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000462>
 47. Rocca CJ, Cherqui S (2019) Potential use of stem cells as a therapy for cystinosis. *Pediatr Nephrol* 34:965–973. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3974-7>
 48. Cherqui S (2021) Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis: From Bench-to-Bedside. *Cells* 10:3273. <https://doi.org/10.3390/cells10123273>
 49. Bertholet-Thomas A, Berthiller J, Tasic V, et al (2017) Worldwide view of nephropathic cystinosis: results from a survey from 30 countries. *BMC Nephrol* 18:210. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0633-3>
 50. Bertholet-Thomas A, Bacchetta J, Tasic V, Cochat P (2014) Nephropathic Cystinosis — A Gap between Developing and Developed Nations. *N Engl J Med* 370:1366–1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1309480>
 51. pedneph-request@lists.uchicago.edu
 52. Richler M (1991) Ocular Manifestations of Nephropathic Cystinosis: The French-Canadian Experience in a Genetically Homogeneous Population. *Arch Ophthalmol* 109:359. <https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080030061039>
 53. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al (2014) Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 29:iv87–iv94. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu090>
 54. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med*. 1993;328:1157–1162.
 55. Ariceta G (2019) Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*

56. Emma F, Hoff W van't, Hohenfellner K, et al (2021) An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int* 100:1112–1123. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.019>
57. Lalji R, Francis A, Johnson DW, McCulloch M (2020) Health disparities in access to kidney replacement therapy amongst children and adolescents with end-stage kidney disease in low- and lower-middle-income countries. *Kidney Int* 97:463–465. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.030>
58. Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, et al (2019) Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *J Inherit Metab Dis* 42:1019–1029. <https://doi.org/10.1002/jimd.12134>
59. united nations https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/WESP2022_ANNEX.pdf
60. Li X-Q, Peng X-X, Gong C-X (2018) Access to Orphan Drugs is a Challenge for Sustainable Management of Cystinosis in China. *Chin Med J (Engl)* 131:2388–2389. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241814>
61. Krall P, Nualart D, Grandy J (2018) Cistinosis nefropática: caso clínico que ilustra diagnóstico molecular. *Rev Médica Chile* 146:111–115. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000100111>
62. Servais A, Goizet C, Bertholet-Thomas A, et al (2015) La cystinose chez l'adulte : une maladie systémique. *Néphrologie Thérapeutique* 11:152–159. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2014.12.001>
63. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, et al (2016) Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 89:1192–1203. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.033>
64. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, et al (2021) Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: A unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CrYSTobs. *Pediatr Nephrol* 36:581–589. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04722-0>
65. Levchenko E, Servais A, Hulton SA, et al (2022) Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clin Kidney J* 15:1675–1684. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac099>
66. Emma F, Montini G, Pennesi M, et al (2022) Biomarkers in Nephropathic Cystinosis: Current and Future Perspectives. *Cells* 11:1839. <https://doi.org/10.3390/cells11111839>
67. Elmonem MA, Veys KRP, Prencipe G (2022) Nephropathic Cystinosis: Pathogenic Roles of Inflammation and Potential for New Therapies. *Cells* 11:190. <https://doi.org/10.3390/cells11020190>
68. Topaloglu R (2021) Nephropathic cystinosis: an update on genetic conditioning. *Pediatr Nephrol* 36:1347–1352. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04638-9>
69. Karpman D, Höglund P (2017) Orphan drug policies and use in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 32:1–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3520-4>

6- Annexes

Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux différents centres

- 1- What is your name?
- 2 - What is your email address?
- 3 - What is your city of origin?
- 4 - What is your country of origin?
- 5 - You are:
 - A paediatric nephrologist
 - An adult nephrologist
 - Other
- 6- if "other", please specify:

Paediatric patients (< 20 years old)

- 7- How many cystinosis paediatric patients does your team follow?
- 8- Among them, how many are on conservative treatment?
- 9- Among them, how many are on dialysis treatment?
- 10- Among them, how many are after kidney transplant?

Adult patients

- 11- How many cystinosis adult patients does your team follow?
- 12- Among them, how many are on conservative treatment?
- 13- Among them, how many are on dialysis treatment?
- 14- Among them, how many are after kidney transplant?

Genetics

- 15 - Can you perform the genetic analysis to confirm the diagnosis?
 - Yes
 - No
- 16 -If you can perform genetic analysis, what is the prize per patient? Please specify currency (euros, dollars, pounds...). If you don't know please write "I don't know"
- 17 - If you can perform genetic analysis, is it reimbursed to your patient?
 - Completely, it does not cost anything for the patient
 - Partly, it costs a certain amount for the patient
 - Not at all, it is 100% paid by the patient

Intra-leucocytes cystine levels

18 - Can you perform measurement of intra-leucocyte cystine levels?

- Yes
- No

19 - If you can perform measurements of intra-leucocyte cystine levels, what is the prize per patient and per sample ? (specify currency). If you don't know, please write "I don't know".

20 - If you can perform measurements of intra-leucocyte cystine level, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything for the patient
- Partly, it costs a certain amount for the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

21 - If you can perform measurements of intra-leucocyte cystine level, why do you perform them?

- To confirm the diagnosis
- To follow patients on cysteamine therapy
- Both

Treatments

22 - Which oral cysteamine formulation is available in your country?

- Immediate-release (IR) cysteamine (Cystagon®)
- Delayed- release (DR) cysteamine (Procysbi®)
- None
- Both
- Other

23 - If other formulation is available please specify a form.

24 - If IR cysteamine (Cystagon®) is available in your country, what is the price per gram ? (please specify currency)

25 - If IR cysteamine (Cystagon®) is available in your country, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything for the patient
- Partly, it costs a certain amount for the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

26 - If DR cysteamine (Procysbi®) is available in your country, what is the price per gram? (please specify currency)

27 - If DR cysteamine (Procysbi®) is available in your country, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything for the patient
- Partly, it costs a certain amount for the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

28 - If other formulation of cyteamine is available in your country, what is the price per gram? (please specify currency)

29 - If other formulation of cysteamine is available in your country, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything to the patient
- Partly, it costs a certain amount to the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

30 - If both are available, which one do you mainly use?

- IR cysteamine (Cystagon®)
- DR cysteamine (Procysbi®)
- Both

31 - If oral cysteamine is available, how do you adapt the daily dose?

- Based on intra-leucocyte cystine level
- Based on patient's body surface
- Based on prices consideration
- Other

32 - Which cysteamine formulation can you use for eye treatment?

- Cystadrops®
- Cystaran®
- Other
- None

33 - if other, please specify.

34 - If ocular cysteamine is available in your country, what is the prize per vial? please specify currency

35 - If ocular cysteamine is available in your country, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything for the patient
- Partly, it costs a certain amount for the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

36 - In your country, do cystinosis patients have an easy access to hemodialysis?

- Yes
- No

37 -In your country, do cystinosis patients have an easy access to peritoneal dialysis?

- Yes
- No

38 -In your country, do cystinosis patients have an easy access to renal transplantation?

- Yes
- No

39 - In your center, do you have a dedicated program for transition from childhood to adulthood care?

- Yes
- No

40 - In your center, do you have a dedicated multi-disciplinary approach or clinic for teenagers and adults with nephropathic cystinosis?

- Yes
- No

41 - If growth hormone is available in your country, what is the price? please specify currency.

42- If growth hormone is available in your country, is it reimbursed to your patient?

- Completely, it does not cost anything for the patient
- Partly, it costs a certain amount for the patient
- Not at all, it is 100% paid by the patient

43 - Which type of the health care insurance is available for Cystinosis patients in your country?

- Public
- Private
- Both

Annexe 2 : Tableau de classification des pays selon la dernière classification des Nations Unies 2022

Table A
Developed economies

Northern America	Europe		Major developed economies (G7)
	European Union	Other Europe	
Canada United States	<i>EU-15</i> Austria ^a Belgium ^a Denmark ^a Finland ^a France ^a Germany ^a Greece ^a Ireland ^a Italy ^a Luxembourg ^a Netherlands ^a Portugal ^a Spain ^a Sweden	Iceland Norway Switzerland United Kingdom ^c	Canada France Germany Italy Japan United Kingdom United States
Developed Asia and Pacific	<i>EU-13^b</i> Bulgaria Croatia Cyprus ^a Czechia Estonia ^a Hungary Latvia ^a Lithuania ^a Malta ^a Poland Romania Slovakia ^a Slovenia ^a		
Australia Japan New Zealand			

a Member of euro area.
b Used in reference to the 13 countries that joined the EU since 2004.
c The United Kingdom withdrew from the EU on 31 January 2020 and is therefore excluded from all EU aggregations.

Table B
Economies in transition

South-Eastern Europe	Commonwealth of Independent States and Georgia ^a	
Albania Bosnia and Herzegovina Montenegro North Macedonia Serbia	Armenia Azerbaijan Belarus Georgia ^a Kazakhstan Kyrgyzstan	Republic of Moldova Russian Federation Tajikistan Turkmenistan Ukraine ^b Uzbekistan

a Georgia officially left the Commonwealth of Independent States on 18 August 2009. However, its performance is discussed in the context of this group of countries for reasons of geographic proximity and similarities in economic structure.

b Starting in 2010, data for the Ukraine excludes the temporarily occupied territory of the Autonomous Republic of Crimea and Sevastopol.

Table C
Developing economies by region^a

Africa		Asia	Latin America and the Caribbean
North Africa	Southern Africa	East Asia^b	Caribbean
Algeria	Angola	Brunei Darussalam	Bahamas
Egypt	Botswana	Cambodia	Barbados
Libya	Eswatini	China	Belize
Mauritania	Lesotho	Democratic People's Republic of Korea	Guyana
Morocco	Malawi	Fiji	Jamaica
Sudan	Mauritius	Hong Kong SAR ^c	Suriname
Tunisia	Mozambique	Indonesia	Trinidad and Tobago
Central Africa	Namibia	Kiribati	Mexico and Central America
Cameroon	South Africa	Lao People's Democratic Republic	Costa Rica
Central African Republic	Zambia	Malaysia	Cuba
Chad	Zimbabwe	Mongolia	Dominican Republic
Congo	West Africa	Myanmar	El Salvador
Equatorial Guinea	Benin	Papua New Guinea	Guatemala
Gabon	Burkina Faso	Philippines	Haiti
Sao Tome and Principe	Cabo Verde	Republic of Korea	Honduras
	Côte d'Ivoire	Samoa	Mexico
East Africa	Gambia	Singapore	Nicaragua
Burundi	Ghana	Solomon Islands	Panama
Comoros	Guinea	Taiwan Province of China	South America
Democratic Republic of the Congo	Guinea-Bissau	Thailand	Argentina
Djibouti	Liberia	Timor-Leste	Bolivia (Plurinational State of)
Eritrea	Mali	Vanuatu	Brazil
Ethiopia	Niger	Viet Nam	Chile
Kenya	Nigeria	South Asia	Colombia
Madagascar	Senegal	Afghanistan	Ecuador
Rwanda	Sierra Leone	Bangladesh	Paraguay
Somalia	Togo	Bhutan	Peru
South Sudan		India	Uruguay
Uganda		Iran (Islamic Republic of)	Venezuela (Bolivarian Republic of)
United Republic of Tanzania		Maldives	
		Nepal	
		Pakistan	
		Sri Lanka	
		Western Asia	
		Bahrain	
		Iraq	
		Israel	
		Jordan	
		Kuwait	
		Lebanon	
		Oman	
		Qatar	
		Saudi Arabia	
		State of Palestine	
		Syrian Arab Republic	
		Turkey	
		United Arab Emirates	
		Yemen	

^a Economies systematically monitored for the World Economic Situation and Prospects report. These analytical groupings differ from the geographical aggregations defined according to M49.

^b Throughout the report the term 'East Asia' is used in reference to this set of developing countries, and excludes Japan.

^c Special Administrative Region of China.

Serment d'Hippocrate

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

DISPARITÉS MONDIALES EN 2023 DANS L'ACCÈS AUX INVESTIGATIONS ET AUX TRAITEMENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE CYSTINOSE

Maitena REGNIER

Introduction : La cystinose est une maladie de surcharge lysosomale rare qui entraîne une insuffisance rénale précoce et des comorbidités extra-rénales. Son pronostic dépend fortement de la précocité du diagnostic et du traitement par cystéamine orale. Les pays en développement sont confrontés à de nombreux défis lorsqu'il s'agit de traiter les patients atteints de maladies rares et chroniques, comme la cystinose, ainsi que démontré lors d'une précédente étude internationale menée en 2011 par le centre de référence des maladies rénales rares de Lyon. L'objectif est d'évaluer l'accès aux examens et aux traitements de la cystinose dans les pays du monde entier afin d'étudier d'éventuelles disparités de prise en charge, et de comparer ces résultats avec ceux de 2011.

Méthodes : Dans cette étude transversale internationale, un questionnaire sur l'accès, le prix et le remboursement des analyses génétiques et biologiques et des traitements a été envoyé aux centres de néphrologie adultes et pédiatriques du monde entier en 2022 via notamment la mailing liste de l'*International Pediatric Nephrology Association* (IPNA).

Résultats : 109 centres ont répondu, provenant de 49 pays et prenant en charge 741 patients : 43 centres provenant de 30 pays en développement (DiE) et en transition (TrE), et 66 de 19 pays développés (DeE). En 2022, l'étude génétique était disponible pour 63 % des DiE et 100 % des DeE, tandis que le taux de cystine intra leucocytaire (C-IL) l'était pour 30 % des DiE et 94 % des DeE. L'accès à ces deux analyses s'est significativement amélioré au cours de la dernière décennie, tout comme l'accès aux traitements par cystéamine et par collyre de cystéamine dans les DiE. Cependant, la cystéamine à libération prolongée ne peut être délivrée qu'à 7 % vs 74 % des patients venant des DiE et DeE, respectivement, et elle est toujours insuffisamment remboursée dans les DeE.

Conclusion : Au cours de la dernière décennie, l'accès aux investigations (à savoir la génétique et la C-IL) et à la cystéamine s'est amélioré dans les pays en voie de développement. Cependant, des inégalités persistent avec les pays développés : la cystéamine à libération prolongée est encore limitée à ces derniers, et son remboursement est encore très insuffisant, ce qui limite son utilisation actuelle.

Mots-clés : Cystinose, disponibilité de la cystéamine, cystine intra leucocytaire, économies en développement, disparités mondiales.