

RaDiCo-ECYSCO, une cohorte européenne dédiée à la Cystinose



A. Servais¹; L. Plouvier²; K. Bramki²; M. Greco³; MGA. Iraola⁴; E. Levchenko⁵; A. Bertholet-Thomas⁶; R.Novo⁷; J. Hogan⁸; S. Gueguen²; P. Niaudet⁹ et l'équipe RaDiCo².

¹ Néphrologie, Necker-Enfants Malades Hospital, Rue de Sèvres, Paris, France; ² RaDiCo, Hôpital Charles-Foix AP-HP, Ivry-sur-Seine, France; ³ Néphrologie pédiatrique, Bambino Gesù, Rome, Italie; ⁴ Hospital Vall d'Hebron, Hospital Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne; ⁵ Département de Développement et Régénération, KU Leuven, Leuven, Belgique; ⁶ Néphrologie pédiatrique, CHU de Lyon, Lyon, France; ⁷ Néphrologie pédiatrique, C.H.U de Lille, Lille, France; ⁸ Néphrologie et hémodialyse pédiatrique, Hôpital Robert Debré AP-HP, Paris, France; ⁹ Néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants malades - AP-HP, Paris, France

Contexte

RaDiCo-ECYSCO est une cohorte multicentrique européenne, rétrospective et prospective, du programme RaDiCo (Rare Disease Cohort) [1], sous l'égide des ministères, financée par l'ANR et le MESRI et gérée par la plateforme RaDiCo INSERM. Elle vise à mieux caractériser la cystinose et son évolution à long terme.

RaDiCo-ECYSCO inclut des patients atteints de cystinose, une maladie génétique rare caractérisée par une accumulation de cystine dans les lysosomes, provoquant des lésions dans différents organes et tissus, notamment les reins et les yeux [2]. Le gène causal, *CTNS*, code pour la cystinosine, une protéine de la membrane lysosomale.

L'incidence de la cystinose est estimée à environ 1 à 2 cas pour 100 000 naissances vivantes [3].

RaDiCo-ECYSCO est une cohorte longitudinale européenne regroupant des patients pédiatriques et adultes [4].

Objectif

L'objectif principal est d'étudier l'histoire naturelle de la maladie, ses complications à long terme, rénales et extra-rénales, l'effet des traitements, ainsi que l'impact sur la qualité de vie des patients.

Méthode

Les patients inclus présentent un diagnostic confirmé de cystinose selon les critères internationaux (taux de cystine, diagnostic moléculaire et/ou présence de cristaux oculaires). Les données pseudonymisées sont collectées via un e-CRF (REDCap®) par 25 centres de la filière ORKID (France) et 5 centres européens au sein du réseau ERKnet (Belgique, Espagne, Italie et Allemagne). Les données préexistantes des patients inclus dans la base de CEMARA ont été importées dans l'e-CRF REDCap® de ECYSCO. Le premier patient a été recruté le 20/04/2017.

Résultats

➔ 248 patients ont été recrutés depuis avril 2017 dont 48% dans des centres européens (Fig. 1).

➔ 5% des dossiers de patients enregistrés étaient des dossiers rétrospectifs de patients décédés.

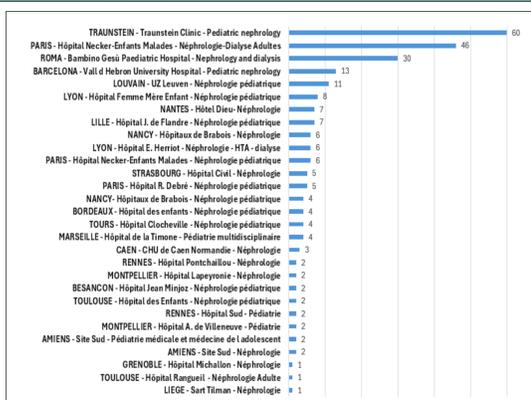


Fig. 1 : Répartition des patients adultes et pédiatriques recrutés par centre (N=248)

Caractéristiques de la population

➔ La moitié de la population (51 %) est de sexe masculin et 44% des patients étaient mineurs à l'inclusion.

➔ L'âge médian au diagnostic est de 1,30 ans, l'âge médian à l'inclusion est de 20,28 ans, et la délétion classique de 57kb du gène *CTNS* est présente chez 71% des patients (Fig.2, 3 et 4).

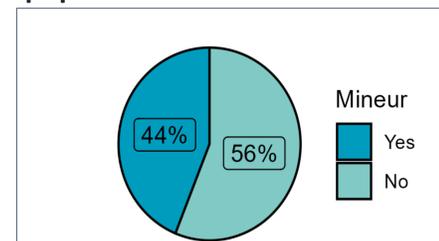


Fig. 2 : Répartition de la population adulte et pédiatrique atteinte de cystinose

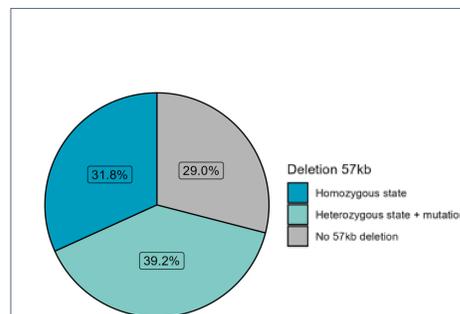


Fig. 4 : Statut génétique des patients

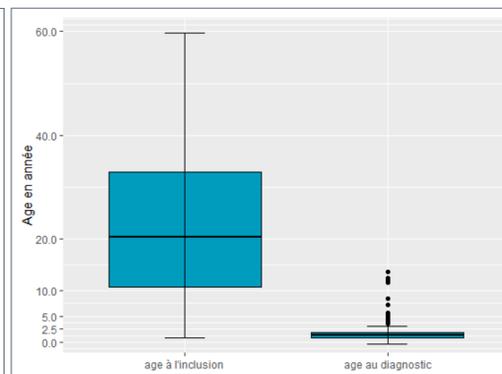


Fig. 3 : Age au diagnostic et à l'inclusion

Caractéristiques des traitements

➔ 106 patients sont sous traitement de suppléance rénale, 70% ont été dialysés et 30% ont bénéficié d'une transplantation rénale comme premier traitement de suppléance (Fig. 5).

➔ La médiane d'âge lors du premier traitement de suppléance était de 13,17 ans (Fig. 6).

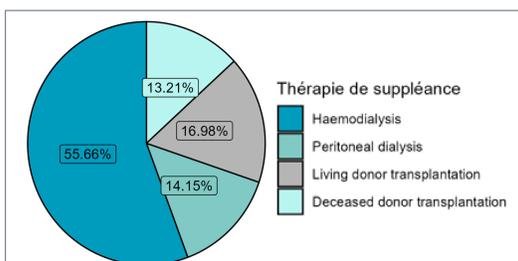


Fig. 5 : 1^{ère} Thérapie de suppléance

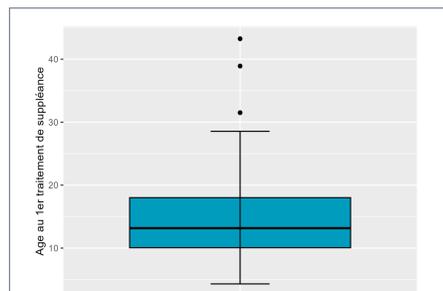


Fig. 6 : Age à la 1^{ère} Thérapie de suppléance

Traitements	Résultats (N=181)
Patients sous traitement spécifique	167 (92,27%)
Age à l'initiation (ans, médiane IQ)	1,64 [1,14; 3,17]
Durée de traitement (ans, médiane IQ)	19,05 [9,46; 27,51]
Cystagon (au moins une prise)	161 (96,41%)
Procybsi (au moins une prise)	107 (64,07%)
Cystadrops (au moins une prise)	161 (96,41%)
Cystine intraleucocytaire (nmol ½ cystine /mg, médiane IQ)	1,10 [0,50; 2,10]
ARAZICE	83 (45,86%)
Indocetamine	130 (71,82%)

Fig. 7 : Traitements médicamenteux

➔ 92% des patients reçoivent un traitement par cystéamine.

➔ La médiane d'âge au premier traitement était de 1,64 ans, et la durée médiane de traitement par cystéamine est de 19,05 ans (Fig. 7)

Caractéristiques des complications rénales et extra-rénales à l'inclusion :

➔ Parmi les 84 patients sans suppléance, 49% ont une maladie rénale de stade I ou II, et 51% sont au moins au stade III (Fig.8)

➔ Concernant les complications extra-rénales de l'ensemble de la population, 104 patients (57%) présentent une photophobie, 99 (54%) des anomalies osseuses, 60 (33%) une hypothyroïdie, 38 (21%) des symptômes musculaires, 38 (21%) des symptômes neurologiques et 29 (16%) un diabète (Fig. 9)

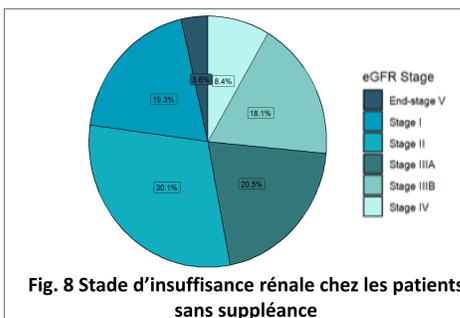


Fig. 8 : Stade d'insuffisance rénale chez les patients sans suppléance

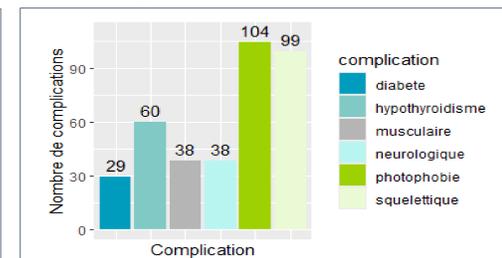


Fig. 9 : Principales complications extra-rénales de l'ensemble de la population

Discussion / Conclusion

La cystinose est un exemple de maladie débutant à l'âge pédiatrique, touchant plusieurs organes, pour laquelle les traitements permettent une survie à l'âge adulte. La dimension européenne de la cohorte permet d'augmenter la puissance des observations. Le projet a obtenu un financement supplémentaire dans le cadre de l'Appel à Manifestation d'Intérêt qui va permettre de préciser l'histoire naturelle de la cystinose à long terme grâce à l'extension de cette large cohorte européenne incluant des patients traités par cystéamine et suivis à plus long terme, de développer et d'appliquer un nouveau questionnaire qualité de vie, d'établir une biobanque pour tester de nouveaux mécanismes de progression de la maladie et d'identifier des biomarqueurs spécifiques.

Remerciements

Nous remercions les patients, leurs familles et les centres participants. Projet promu par l'Inserm, financé par l'ANR et le MESRI.

Bibliographie

[1] S. Guéguen et al. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 69, Supplément 2, S93-S94, 2021.

[2] F. Emma et al. *Kidney International*, vol. 100, n° 15, pp. 1112-1123, 2021.

[3] orphanet.fr, «ORPHA:213 Cystinose,» 2020.

[4] <https://francecohortes.org/cohortes/annuaire-des-cohortes/RaDiCo-ECYSCO>