UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SUIVI AM-FRANCE : Etude du parcours de soins des patients atteints d'alpha-mannosidose dans 7 centres hospitaliers français

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2021 à 18h
au Pôle Formation

par Sandrine KEROMNES

JURY

Président :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent TIFFREAU
Monsieur le Docteur Jamal GHOUMID

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anne-Sophie GUEMANN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATT	Aérateurs transtympaniques
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CETL	Comité d'évaluation du traitement des maladies lysosomales
CHU	Centre hospitalier universitaire
DI	Déficience intellectuelle
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
ENMG-VCN	Electroneuromyogramme et vitesses de conductions nerveuses
ETP	Education thérapeutique pour le patient
DMO	Densité de minéralisation osseuse
GMO	Greffe de moelle osseuse
GVH	Réaction de greffon versus hôte
Holter-ECG	Holter électrocardiographique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MPR	Médecine physique et de réadaptation
MPS	Mucopolysaccharidoses
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PNMR	Plan national maladies rares
QI	Quotient intellectuel
TDM	Tomodensitométrie
TES	Thérapie enzymatique substitutive

Table des matières

Résumé **5**
Introduction **7**
I. L'alpha-mannosidose 7
A. Généralités et épidémiologie 7
B. Orientation diagnostique 7
C. Génétique 8
D. Signes cliniques et paracliniques 9
E. Thérapeutiques spécifiques 13
II. Notre étude 15
A. Justification 15
B. Objectif principal 16
C. Objectifs secondaires 16
Matériels et méthodes **17**
I. Caractéristiques générales de l'étude SUIVI AM-France 17
II. Population 17
III. Consentement 18
IV. Méthode de recueil des données 18
V. Données recueillies 19
VI. Gestion des données manquantes 22
VII. Gestion des données informatiques 22
VIII. Analyse statistique 22
IX. Ethique 24
Résultats **25**
I. Caractéristiques générales et atteintes cliniques des patients 25
A. Caractéristiques générales 25
B. Atteintes cliniques et paracliniques 26
II. Suivi médical et paraclinique 34
A. Suivi médical de janvier 2017 à mars 2021 34
B. Suivi paraclinique de janvier 2017 à mars 2021 36
III. Prises en charge thérapeutiques 38
A. Thérapie enzymatique substitutive et greffe de moelle osseuse 38
B. Prises en charge thérapeutiques symptomatiques 39
C. Prises en charge rééducatives et paramédicales 41
IV. Analyse en sous-groupe du suivi médical et paraclinique 42
A. Analyse en fonction de l'âge des patients 42
B. Analyse en fonction de la thérapeutique spécifique à la maladie 45
Discussion **49**
I. Résultats principaux 49
II. Comparaison aux données de la littérature 50
A. Atteintes cliniques 50
B. Les mucopolysaccharidoses : mise en parallèle 57
C. Suivi des patients 59
III. Limites 70
IV. Perspectives 71
Conclusion **74**
Références bibliographiques **75**
Annexes **78**

RESUME

Contexte : L'alpha-mannosidose est une maladie rare de surcharge lysosomale. Ses atteintes sont multisystémiques et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire lourde. Une coordination du parcours de soins est nécessaire afin d'améliorer la prise en charge et de réduire l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Méthode : Nous avons réalisé en France, une étude descriptive rétrospective multicentrique via un questionnaire médical reprenant le suivi médical et paraclinique, les atteintes cliniques, les traitements symptomatiques et les prises en charge paramédicales des patients atteints d'alpha-mannosidose.

Résultats : Quinze patients ont été inclus, issus de 7 centres hospitaliers français, d'un âge médian de 22 ans [Q^1;Q^3 :17,0 ;38,0]. Les atteintes cliniques principales étaient neurologiques (100%), oto-rhino-laryngologiques (ORL) (93%), squelettiques (87%), ophtalmologiques (73%) et digestives et/ou nutritionnelles (67%). Tous les patients bénéficiaient d'un suivi de l'examen neurologique (100%) et la majorité des patients bénéficiaient d'un suivi ORL (83%), d'un suivi ophtalmologique (77%), ainsi que d'un suivi en médecine physique et de réadaptation (69%). Tous les patients avaient au minimum bénéficié d'une IRM cérébrale de référence, et la majorité des patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire (75%), d'un électroneuromyogramme et/ou vitesses de conduction nerveuse (64%), de radiographies du squelette (85%), d'une polysomnographie (58%), d'explorations fonctionnelles respiratoires (64%) et d'une échographie cardiaque (92%).

Cinquante-trois pour cent des patients bénéficiaient de rééducations en kinésithérapie et en orthophonie.

Conclusion : Le suivi des patients atteints d'alpha-mannosidose reste hétérogène. Il est donc nécessaire, au travers de recommandations type Protocoles National de Diagnostic et de Soins, d'harmoniser les pratiques concernant le suivi médical et paraclinique afin d'améliorer la coordination du parcours de soins de ces patients. Nous proposons une trame de bilan au diagnostic et de suivi médical et paraclinique pour ces patients, basée sur les résultats de notre étude et sur les données de la littérature.

INTRODUCTION

I. L'alpha-mannosidose

A. Généralités et épidémiologie

L'alpha-mannosidose est une maladie de surcharge lysosomale, d'origine génétique. Elle est due à la diminution du taux d'une enzyme dans les cellules du corps, l'alpha-mannosidase, qui joue un rôle dans le métabolisme des oligosaccharides. Son absence conduit à l'accumulation de mannose dans les cellules, aboutissant à l'apoptose de ces dernières.

L'alpha-mannosidose est une maladie rare, avec une incidence estimée entre 1/60,000 aux Emirats Arabes unis et 1/1,000,000 naissances aux Pays-Bas et en Australie (1–5).

B. Orientation diagnostique

Le diagnostic d'alpha-mannosidose peut-être suspecté sur une association de signes cliniques communs à différentes maladies de surcharge lysosomale, notamment parmi les suivants : signes dysmorphiques, anomalies squelettiques, surdité, infections fréquentes dans l'enfance (pneumopathies et rhinopharyngites), retard de développement psychomoteur puis déficience intellectuelle (DI), et anomalies de l'examen neurologique. (6–9)

Le diagnostic est orienté par un dosage des oligosaccharides urinaires, qui retrouve alors un taux élevé de mannose. La recherche de lymphocytes vacuolés sur une analyse de sang est également positive chez 90% des patients atteints.

Le diagnostic biochimique sera confirmé par analyse enzymatique, qui mettra en évidence un déficit en alpha-mannosidase acide dans les leucocytes ou dans d'autres cellules nucléées circulantes. (8)

Un algorithme diagnostique a été proposé par un groupe d'expert en 2018, selon la tranche d'âge du patient. (7) (Annexe 1)

C. Génétique

La maladie est due à une mutation bi-allélique du gène *MAN2B1* (*Mannosidase Alpha Class 2B Member1*), localisé sur le chromosome 19 (19p13.2-q12). La maladie est de transmission autosomique récessive. Cent vingt-six variants pathogènes ont été recensés à ce jour à travers le monde. La mutation c.2248C>T est cependant retrouvée plus fréquemment que les autres en France **(Tableau I)**. Il n'y pas de corrélation génotype-phénotype mise en évidence à ce jour. (8,10–12)

Tableau I : Mutation la plus fréquemment retrouvée en France chez les patients atteints d'alpha-mannosidose

Changement nucléotidique de l'ADN*	Changement protéique	Commentaire
c.2248C>T	p.Arg750Trp	Variant retrouvé chez 29% des patients atteints d'alpha-mannosidose en France*

*ADN : acide désoxyribonucléique
Source : Riise Stensland et al. Identification of 83 Novel Alpha-Mannosidosis-Associated Sequence Variants : Functional Analysis of MAN2B1 Missense Mutations. Human genome variation society, 2012

La base de données internationale « amamutdb.no » a été créée par l'équipe de génétique médicale de Tromsø en Norvège, afin de recenser l'ensemble des informations concernant le génotype, le phénotype, les éléments démographiques, ainsi que les données biochimiques et structurelles des mutations retrouvées chez les patients atteints d'alpha-mannosidose. (10)

En France, l'étude de ce gène est comprise dans différents panels d'étude de gène, notamment les panels de déficience intellectuelle (DI) et les panels des maladies lysosomales. **(Tableau II)** (13)

Tableau II : Panels de gènes étudiants le gène *MAN2B1* (19p13.2-q12) en France

Centre	Nom du panel
CHU de Lyon	Diagnostic des maladies lysosomales
Hôpital Necker-Enfants malades	Diagnostic des maladies lysosomales et des troubles du métabolisme des purines ou pyrimidines
CHU de Rouen	Diagnostic des maladies lysosomales
CHU de Nancy	Diagnostic des maladies lysosomales
CHU de Brest	Diagnostic de la déficience intellectuelle
CHU de Montpellier	Diagnostic des ataxies, paraplégie spastique et maladies neurodégénératives liées
CHU de Strasbourg	Diagnostic de la déficience intellectuelle

Source : orphanet.net

D. Signes cliniques et paracliniques

Les manifestations cliniques et leurs degrés d'atteintes sont très variables en fonction des patients, formant un spectre très large et très varié de présentations. Trois formes cliniques sont généralement décrites dans la littérature (8) :

- Légère ou type 1, diagnostiquée après l'âge de 10 ans, voir à l'âge adulte, dans un contexte de surdité, de myopathie et d'anomalies squelettiques, d'évolution lente
- Modérée ou type 2, diagnostiquée avant l'âge de 10 ans, dans un contexte également de surdité, de myopathie et d'anomalie squelettiques, d'évolution lente

- Sévère ou type 3, d'évolution rapide causant un décès précoce dans un contexte d'infection sévère ou de dysrégulation du système nerveux central

Les différentes atteintes cliniques sont répertoriées dans le **tableau III.**

Tableau III : Atteintes cliniques principales de l'alpha-mannosidose, par système

Systèmes affectés	Atteintes détaillées
Neurologique	Déficience intellectuelle de sévérité variable (Quotient intellectuel de 60-80 maximum), retrouvée chez tous les patients de plus de 30 ans Retard de développement psychomoteur, prédominant sur le langage avec parfois langage émergent seulement après l'âge de 10 ans Retard de l'acquisition de la marche, avec hypotonie globale et faiblesse musculaire Ataxie, trouble de la coordination et de la motricité fine, avec sensation de maladresse, d'aggravation progressive Rarement : paraplégie spastique, hydrocéphalie communicante
Psychiatrique	Troubles psychiatriques chez 25% des individus atteints, à types d'épisodes confusionnels, d'hallucinations, d'anxiété ou de syndrome dépressif Troubles du comportement, hyperactivité
Oto-rhino-laryngologique	Surdité de perception ou mixte, non progressive découverte dans l'enfance, décrite comme non congénitale Otites séromuqueuses répétées
Squelettique	Scoliose, pieds varus équins irréductibles, dysostoses multiples très fréquentes Arthrose précoce (47% des individus atteints à 20 ans), rétraction ou hyperlaxité articulaire Ostéopénie, ostéosclérose, ostéonécrose Genu valgum, avec anomalies de la démarche Brachycéphalie, faible pneumatisation du corps du sphénoïde
Immunitaire	Infections fréquentes dans l'enfance : rhinopharyngites, pneumopathies, bronchites, syndromes grippaux Déficit de production d'anticorps après présentation d'un antigène, déficit de l'immunité cellulaire exposant à un risque accru d'infection bactérienne Susceptibilité aux maladies auto-immunes, notamment lupus érythémateux disséminé
Ophtalmologique	Troubles de la réfraction : hypermétropie, myopie Trouble de l'oculomotricité avec nystagmus, exotropie Opacité cornéenne et cataracte précoce Atrophie du nerf optique, dégénérescence maculaire
Digestif	Hépatosplénomégalie, sans anomalie de la fonction hépatique

Sources : Malm et al. The natural course and complications of alpha-mannosidosis—a retrospective and descriptive study. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2014
Malm et al. Alpha-Mannosidosis - gene review 2019
Zielonka et al. Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019
Malm et al. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. European journal of pediatrics, 2000
Matlach et al. Retinal and optic nerve degeneration in α-mannosidosis. Orphanet journal of rare diseases, 2018
Nir et al. Comprehensive cardiopulmonary assessment in α mannosidosis. Pediatric Pulmonology, 2020
Verrecchia et al. Caregivers' and Physicians' Perspectives on Alpha-Mannosidosis: A Report from Italy. Sringer Healthcare, 2020
Beck et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013

Dans la forme modérée ou de type 2, forme la plus fréquemment décrite dans la littérature, les premiers signes cliniques apparaissent dans l'enfance. Les signes cliniques majeurs sont la surdité, les infections fréquentes et le retard de développement psychomoteur ; associés à des signes dysmorphiques, ils peuvent faire évoquer le diagnostic de pathologie de surcharge et de maladie lysosomale.

La dysmorphie des patients atteints d'alpha-mannosidose est qualifiée de « Hurler-like », car elle partage de nombreux traits avec la maladie de Hurler (aussi appelée mucopolysaccharidose de type 1), qui est également une maladie de surcharge lysosomale : traits épaissis, front proéminent, sourcils hauts et arqués, prognathisme, espaces interdentaires larges, macroglossie et macrocéphalie.

La dysmorphie peut cependant être très légère et subtile. Celle-ci tend à s'estomper quand l'enfant grandit jusqu'à n'être plus perceptible à l'âge adulte.

La première décennie est décrite comme étant marquée par des infections fréquentes (rhinite, gastroentérite, pneumopathie). Des otites séromuqueuses secondaires aux infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) sont fréquentes, et participent à l'atteinte auditive.

Les infections sont plus rares après 10 ans, laissant place à une fatigabilité musculaire, objectivable par le test de marche de 6 minutes, ainsi qu'à une ataxie d'aggravation progressive. (14)

L'imagerie cérébrale et l'imagerie du crâne peuvent orienter vers une maladie de surcharge lysosomale, mettant en évidence des anomalies squelettiques et cérébrales (**Tableau IV**). Les anomalies cérébrales étant progressives, l'imagerie cérébrale réalisée dans l'enfance peut s'avérer normale. (15–17)

Tableau IV : Anomalies fréquemment retrouvées sur les IRM[1] cérébrales des patients atteints d'alpha-mannosidose

Système	Anomalies fréquemment retrouvées sur l'IRM[1] cérébrale des patients atteints d'alpha-mannosidose[1]
Squelettique	Brachycéphalie Amincissement de la voûte crânienne avec élargissement de la diploé Pneumatisation pauvre des sinus, notamment le sinus sphénoïdal
Cérébral	Atrophie cérébrale et cérébelleuse prédominant sur le vermis Anomalies de signal de la substance blanche et des noyaux gris centraux Selle turcique partiellement vide

[1]IRM : imagerie par résonance magnétique
Références *: Ara and al. 1999, Neurological impairment in a-mannosidosis : a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister / Dietemann and al. 1990, MR findings in mannosidosis / Patlas and al. 2001, MRI of Mannosidosis*

E. Thérapeutiques spécifiques

1. La thérapie enzymatique substitutive

La thérapie enzymatique substitutive (TES) est le traitement spécifique le plus largement répandu pour la prise en charge des pathologies de surcharge lysosomale ; elle est actuellement développée ou en cours d'étude pour une dizaine de pathologies différentes. (18)

La Velmanase-alpha est une alpha-mannosidase humaine recombinante. Elle est distribuée sous le nom commercial « LAMZEDE ». En France, elle bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) « sous circonstance exceptionnelle » pour les patients ayant initialement bénéficié du traitement dans un contexte d'étude thérapeutique ou en bénéficiant par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à titre compassionnel. Le traitement peut également être prescrit à des patients atteints d'une forme légère (type 3) à modérée (type 2) d'alpha-mannosidose après accord de la commission nationale des maladies lysosomales (CETL) si celui-ci est financé sur le budget propre de l'hôpital prescripteur, sans possibilité de prise en charge par la sécurité sociale.

Elle a démontré une efficacité au niveau biochimique et fonctionnel. De nombreuses études de phase II et III sont en cours pour préciser l'efficacité et la sécurité du traitement au long cours. (19) Le registre européen SPARKLE a pour but de collecter les données de sécurité et d'efficacité du traitement en pratique clinique courante durant les 15 années suivant la mise en place du traitement. (20)

Ce traitement a démontré une efficacité versus placebo significative sur la concentration sérique moyenne en oligosaccharides. (21) Dans une étude non contrôlée, il a montré plusieurs améliorations significatives : amélioration des résultats au test de montée de marches de 3 minutes à 12 mois de traitement (critère de jugement principal), ainsi qu'une amélioration des résultats au test de 6 minutes de marche, une amélioration de la capacité vitale forcée et une amélioration du score de motricité fine et globale de Bruininks Oseretsky. (22,23)

Le traitement par Velmanase alpha n'a pas fait preuve d'efficacité sur les symptômes cognitifs de la maladie. Il n'y a actuellement pas de preuve de passage à travers la barrière hémato-encéphalique de la Velmanase-alpha. (22)

La TES est généralement bien tolérée, et peu d'effets indésirables graves ont été rapportés. (22)

2. Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse (GMO) est un traitement qui a été rapporté dans la littérature dans des rapports de cas. Une vingtaine de cas sont décrits dans la littérature. La greffe permettrait la normalisation du taux d'alpha-mannosidase leucocytaire. Une greffe précoce pourrait ralentir la progression de la maladie, notamment sur les plans cognitif, auditif et squelettique. (24) Il est même rapporté une

amélioration et une progression sur le plan cognitif, mais sans jamais retrouver un niveau de développement comparable à une personne non atteinte. (25)

La greffe de moelle osseuse présente cependant de nombreux risques potentiels. Les effets secondaires tels que la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), les effets secondaires des chimiothérapies et le risque infectieux lié à la mise en aplasie doivent être pris en compte dans la décision de traitement. L'échec de prise du greffon impose parfois de réaliser une nouvelle greffe. Une étude de Mynarek et *al.* publiée en 2012 (25), portant sur 17 patients atteints d'alpha-mannosidose ayant bénéficié d'une GMO entre 1997 à 2008, rapportait 2 patients décédés en rapport avec la procédure de greffe (greffes réalisées en 2000 et 2005), 2 patients ayant développé une GVH sévère et 6 patients ayant développé une GVH chronique.

II. Notre étude

A. Justification

La prise en charge et le suivi des patients atteints d'alpha-mannosidose en France est à l'appréciation de chaque médecin référent. Il n'y a actuellement pas de Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) encadrant la prise en charge et le suivi. Dans une étude de 2019 menée par Adam and *al*., il a été conclu que des efforts devaient être fournis afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'alpha-mannosidose en facilitant la coordination du parcours de soins de chaque patient. (26)

Dans notre étude, nous souhaitons faire le point sur la prise en charge actuelle des patients atteints d'alpha-mannosidose en France et sur la fréquence du suivi médical et paraclinique qui leur est proposé.

B. Objectif principal

L'objectif principal est de décrire le type de suivi médical et paraclinique qui est proposé aux patients atteints d'alpha-mannosidose en France, ainsi que la fréquence de ce suivi.

C. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de décrire les atteintes cliniques de ces patients, les thérapeutiques à visée symptomatique et les rééducations dont ils bénéficient, ainsi que la proportion de patients qui bénéficie d'un traitement spécifique de la maladie (GMO ou TES).

Nous décrirons également le type de suivi et sa fréquence en fonction de la catégorie d'âge des patients, et du traitement dont ils bénéficient.

Enfin, nous proposerons un protocole de suivi aux patients atteints d'alpha-mannosidose d'après nos observations de suivi réalisé par les médecins référents et les atteintes décrites.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques générales de l'étude SUIVI AM-France

L'étude SUIVI-AMFRANCE est une étude descriptive rétrospective multicentrique menée en France par le CHU de Lille entre novembre 2020 et juin 2021. Les médecins ont été contactés via le comité d'expert d'évaluation du traitement des maladies lysosomales (CETL) et la filière nationale de santé « G2M, Maladies rares héréditaires du métabolisme ». De décembre 2020 à avril 2021, nous avons contacté 678 médecins cliniciens et biochimistes par courrier électronique, afin de leur proposer de participer à notre étude. En l'absence de réponse, nous les avons relancés à 2 reprises à 2 mois d'intervalle. Nous leur avons fourni une notice d'information présentant les objectifs et le déroulé de notre étude (Annexe 2). Les médecins acceptant de participer à notre étude recevaient alors le questionnaire médical à compléter pour chaque patient. Le recueil des données s'est déroulé de janvier à avril 2021.

II. Population

Nous étudions les patients atteints d'alpha-mannosidose qui sont suivis sur le plan médical en France.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients dans notre étude étaient :

- Patient vivant suivi pour une alpha-mannosidose (diagnostic confirmé sur le plan enzymatique et/ou génétique)
- Suivi par un médecin dans un centre hospitalier français
- Sans limite d'âge

- N’ayant pas émis d’opposition à son inclusion dans l’étude 3 semaines après l’envoi des Notices d’information patient

2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion des patients dans notre étude étaient :

- Opposition de participation à l’étude émise par le patient ou son représentant légal
- Suspicion d’alpha-mannosidose sans confirmation enzymatique ou génétique
- Patient décédé avant le début de l’étude

III. Consentement

Chaque médecin répondeur avait lui-même contacté ses patients pour les informer de l’étude, de son déroulé et de ses objectifs, en leur procurant la notice d’information patient (Annexe 3). Les patients n’émettaient pas de refus de participation dès lors qu’ils n’avaient pas renvoyé à leur médecin référent le formulaire d’opposition à leur inclusion dans l’étude dans les 3 semaines suivant l’envoi de la notice.

IV. Méthode de recueil des données

Les données ont été collectées via un questionnaire médical (Annexe 4). Le questionnaire était fourni aux médecins sous format PDF et sous format modifiable dans Microsoft Word. Les médecins répondeurs devaient remplir un questionnaire par patient. Il était également possible de nous communiquer les comptes-rendus médicaux anonymisés de suivi des patients, et nous remplissions alors les questionnaires par nous-même.

V. Données recueillies

Les données générales recueillies étaient les suivantes :

- Numéro de centre hospitalier, classé par ordre alphabétique selon le nom de la ville
- Numéro d'inclusion patient dans le centre, donné par le centre répondeur
- Initiales (nom et prénom)
- Date de naissance
- Sexe
- Age aux premiers symptômes
- Age au diagnostic
- Spécialité du médecin référent
- Traitements spécifiques entrepris (GMO et TES) et leurs dates de début

Puis des données étaient recueillies concernant les atteintes par système, le suivi spécialisé et la fréquence du suivi sur les 3 dernières années, les traitements symptomatiques et les prises en charge rééducatives. **(Tableau V)**

Des champs de réponse en texte libre étaient proposés pour compléter les données concernant chaque patient.

Tableau V : Données concernant les atteintes, le suivi médical, paraclinique et paramédical de 2017 à 2021 et les prises en charge symptomatiques des patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Système	Atteintes	Suivi spécialisé et fréquence du suivi de 2017 à 2021	Traitements symptomatiques et prises en charge rééducatives
Neurologique et moteur	Retard développement psychomoteur Déficience intellectuelle et niveau de déficience Myopathie Hypotonie Ataxie Syndrome cérébelleux Données de l'Imagerie cérébromédullaire - Selle turcique vide - Anomalie Substance blanche - Atrophie cortico-sous corticale - Atrophie cérébelleuse - Hydrocéphalie - Compression moelle épinière	Fréquence de consultation de suivi de l'examen neurologique Fréquence de réalisation de l'IRM[1] cérébrale Fréquence de réalisation de l'IRM[1] médullaire Fréquence de réalisation des ENMG/VCN[2]	Kinésithérapie Orthophonie Psychomotricité Ergothérapie Educateurs Psychologue DVP/C[3]
Psychiatrique	Dépression Anxiété Troubles du comportement	Fréquence du suivi psychiatrique	Antidépresseurs Anxiolytiques Antipsychotiques Prise en charge et suivi psychologique
Ophtalmologique	Hypermétropie Myopie Strabisme Opacités cornéennes Cataracte Rétinopathie Atteinte du nerf optique	Fréquence de consultation ophtalmologique	Lunettes Orthoptie Chirurgie chambre antérieure (cataracte notamment) Chirurgie chambre postérieure
ORL[4]	Surdité mixte Surdité perception Surdité transmission Otites fréquentes Autres infections ORL[4] fréquentes	Fréquence de consultation en ORL[4]	Aérateurs transtympaniques Adénoïdectomie Amygdalectomie Orthophonie Appareillages auditifs Implants cochléaires
Squelettique et articulaire	Macrocéphalie Scoliose Dysostoses Ostéonécrose Ostéopénie Ostéolyse Ostéosclérose Genu valgum Fractures spontanées Fractures traumatiques Entorse traitée par immobilisation Rétractions des articulations distales ou proximales Hyperlaxité des articulations distales ou proximales Dysplasie/luxation de hanche Douleur	Fréquence de consultation en orthopédie Fréquence de consultation en rhumatologie Fréquence de consultation en médecine physique et de réadaptation Fréquence de réalisation de DMO[5] Fréquence de réalisation des radiographies du squelette et des hanches	Cure biphosphonates Supplémentation vitaminique et calciques Kinésithérapie Petit appareillage (attelles) Grand appareillage (corset, corset siège…) Fauteuil roulant Chirurgie orthopédique (chirurgie canal carpien, scoliose)

Tableau V (suite) : Données concernant les atteintes, le suivi médical, paraclinique et paramédical de 2017 à 2021 et les prises en charge symptomatiques des patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Système	Atteintes	Suivi spécialisé et fréquence du suivi de 2017 à 2021	Traitements symptomatiques et prises en charge rééducatives
Pneumologique	Syndrome obstructif Syndrome restrictif Syndrome d'apnée du sommeil Pneumopathies à répétition	Fréquence de consultation en pneumologie Fréquence de réalisation de polysomnographie Fréquence de réalisation de radiographie de thorax Fréquence de réalisation de TDM[6] thoracique Fréquence des EFR[7]	Cures d'antibiotiques répétées pour infections respiratoires (au moins une fois par an) Ventilation non invasive
Cardiaque	Insuffisance valvulaire Sténose valvulaire FEVG[8] diminuée (<55%) Cardiomyopathie hypertrophique ou hypertrophie ventriculaire gauche Trouble du rythme	Fréquence de consultation en cardiologie Fréquence de réalisation de l'échographie cardiaque Fréquence de réalisation des Holter-ECG[9]	Traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque Chirurgie Cardiaque Pace maker ou défibrillateur automatique implantable
Digestif / nutrition	Hépatomégalie Splénomégalie Surpoids Insuffisance pondérale Difficultés aux prises alimentaires	Fréquence de consultation en gastro-entérologie Bilan biologique régulier - Fonction hépatique - Dosages vitaminiques	Suivi par une diététicienne Sonde nasogastrique ou gastrostomie pour alimentation
Immunitaire	Déficit immunitaire Lupus érythémateux disséminé	Fréquence de consultation en immunologie Fréquence de réalisation du bilan immunitaire	Vaccinations prophylactiques hors vaccinations obligatoires Antibiothérapies prophylactiques
Néphrologie	Insuffisance rénale	Fréquence de consultation en néphrologie Suivi biologique régulier (fonction rénale)	Dialyse Principes de néphroprotection
Stomatologique et dentaire	Malpositions dentaires Anomalie de nombre de dents Trouble de la croissance maxillaire Trouble de l'articulé dentaire Caries nombreuses	Fréquence de consultation en stomatologie Fréquence de consultation dentaire	Chirurgie stomatologique Avulsion dentaire >2 Prothèses dentaires Appareil orthodontique
Bilan pré-anesthésie générale		Consultation ORL[4] Consultation pneumologique Consultation cardiologique Imagerie / bilan paraclinique - TDM[6] cervico-thoracique - radiographie pulmonaire - échographie cardiaque	
Général		Fréquence du dosage des oligosaccharides urinaires Fréquence de réalisation de l'activité enzymatique Fréquence du dosage des anticorps anti-velmanase	Cathéter central

[1]IRM : Imagerie par résonance magnétique / [2]ENMG/VCN : électroneuromyogramme et vitesse de conduction nerveuse / [3]DVP/C : dérivation ventriculopéritonéale ou ventriculocardiaque / [4]ORL : oto-rhino-laryngologie / [5]DMO : densité minérale osseuse / [6]TDM : tomodensitométrie / [7]EFR : explorations fonctionnelles respiratoires / [8]FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche / [9]Holter-ECG : holter électrocardiographique

VI. Gestion des données manquantes

Lorsque les questionnaires étaient remplis par les médecins répondeurs, nous avons considéré que les catégories « atteinte clinique par système » et « traitements symptomatiques et prises en charge rééducatives » ne comportaient pas de données manquantes. Nous avons considéré comme données manquantes dans la catégorie « suivi médical et paraclinique sur les 3 dernières années écoulées », les données où aucune proposition n'était cochée pour le suivi.

Dans le cas où nous remplissions nous même le questionnaire à partir des comptes-rendus fournis, il était également admis que les catégories « atteinte clinique par système » et « traitements symptomatiques et prises en charge rééducatives » ne comportaient pas de données manquantes. Nous avons considéré comme données manquantes dans la catégorie « suivi médical et paracliniques sur les 3 dernières années écoulées », les données où aucune information se rapportant à ce suivi n'était retrouvée dans les comptes-rendus.

VII. Gestion des données informatiques

Les questionnaires étaient anonymisés par les médecins répondeurs. Les réponses aux questionnaires étaient rentrées sur un fichier Excel protégé, stocké sur un serveur protégé du CHU de Lille.

VIII. Analyse statistique

L'analyse statistique était purement descriptive. Elle a été réalisée sur le logiciel R Core Team (2017). Elle décrivait d'abord globalement notre population et ses caractéristiques. Nous avons ensuite réalisé 2 analyses en sous-groupes concernant le suivi médical et paraclinique des patients :

- selon l'âge actuel des patients, inférieur ou égal à 18 ans versus strictement supérieur à 18 ans
- selon les traitements spécifiques : greffe de moelle osseuse versus thérapie enzymatique substitutive versus aucun traitement spécifique.

Les données quantitatives et les variables continues étaient exprimées en médiane avec leur intervalle interquartile (Q1;Q3), arrondie à la première décimale.

Les données qualitatives et les variables dichotomiques étaient rapportées sous forme de pourcentage (%) arrondi à l'unité.

Les fréquences des suivis étaient rapportées selon des données semi-quantitatives en pourcentage (%) arrondi à l'unité :

- Pour les suivis médicaux : pas de suivi, suivi ponctuel, moins d'une fois par an, annuel ou plus d'une fois par an,
- Pour le suivi paraclinique : pas de suivi, examen de référence seulement, suivi annuel, ou autre rythme

Pour l'analyse en sous-groupes, les fréquences de suivi étaient synthétisées, et exprimées en pourcentage (%) arrondi à l'unité :

- Pour les suivis médicaux : nombre de patients suivis et pas de suivi ;
- Pour les examens paracliniques : examen de référence seulement, examen de référence et suivi, et examen non réalisé

Les données manquantes ont été exclues de l'analyse statistique, et les effectifs de calcul de chaque donnée sont fournis dans les résultats.

IX. Ethique

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) selon la méthodologie de référence MR003 (numéro de déclaration : DEC21-009).

RESULTATS

I. Caractéristiques générales et atteintes cliniques des patients

A. Caractéristiques générales

Sur les 678 médecins qui ont été contactés, 15 ont répondu à notre courrier électronique et 9 ont accepté de participer à notre étude. Quinze patients atteints d'alpha-mannosidose ont été inclus. Ils étaient suivis dans 7 centres hospitaliers français différents (Hôpital Armand Trousseau à Paris, hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, CHU de Nancy, CHU de Reims, CHU Sud Réunion Saint-Pierre et CHU de Toulouse) et leur répartition dans chaque centre est décrite dans le **tableau VI**.

Tableau VI : Répartition des patients atteints d'alpha-mannosidose dans les centres hospitaliers français participants à l'étude SUIVI-AMFRANCE

Centre hospitalier	Nombre de patients suivis
Hôpital Armand Trousseau - Paris	1
Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris	3
CHU[1] de Lille	5
CHU[1] de Nancy	3
CHU[1] de Reims	1
CHU[1] Sud Réunion Saint-Pierre	1
CHU[1] de Toulouse	1

[1]CHU : centre hospitalo-universitaire

Nous avons reçu 8 questionnaires complétés par les médecins référents, et 7 dossiers comportant des comptes-rendus médicaux des 3 dernières années au minimum, soit depuis 2017. Aucun patient ne présentait de critère de non inclusion. Un patient n'avait eu aucun suivi médical depuis 2015.

Les patients étaient suivis par des médecins référents de spécialités différentes : 8 patients (57%) étaient suivis par 3 médecins métaboliciens, 2 patients (13%) étaient suivis par un neuropédiatre, 2 patients (13%) étaient suivis par 2 généticiens, 2

patients (13%) étaient suivis par 2 neurologues et 1 patient (7%) par un médecin interniste.

Le sexe ratio (hommes/femmes) était de 0,9. Les patients de notre étude étaient âgés de 4 à 53 ans (médiane 22 ans), avec un âge médian au diagnostic de 8 ans pour des premiers signes décrits à un âge médian de 18 mois. Les médianes des âges actuels des patients, de leur âge à l'apparition des premiers symptômes et de leur âge au diagnostic sont décrites dans le **tableau VII.**

Tableau VII : Médianes des âges actuel, des âges à l'apparition des premiers symptômes et des âges au diagnostic des patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Données	Effectif	Médiane	[Q1;Q3[1]]	Min ; max[2]
Age actuel (en années)	15,0	22,0	[17,0 ; 38,0]	4,0 ; 53,0
Age d'apparition des premiers symptômes (en années)	14,0	1,5	[0,6 ; 2,9]	0,0 ; 6,0
Age au diagnostic (en années)	15,0	8,0	[2,8 ; 25,0]	0,8 ; 51,0

[1]Q1 ; Q3 : intervalles interquartiles à la médiane (1er et 3ème quartiles)
[2]Min ; max : âge minimal et maximal

Pour plus de lisibilité de nos résultats, nous proposons de détailler dans un premier temps les atteintes cliniques et les données des IRM cérébrales et médullaires de nos patients puis nous détaillerons le suivi afin de relier le suivi proposé par les praticiens aux atteintes constatées.

B. Atteintes cliniques et paracliniques

Tous les patients (100%) présentaient une atteinte neurologique. Quatorze patients (93%) présentaient une atteinte ORL, 13 patients (87%) présentaient une atteinte squelettique et/ou articulaire, 11 patients (73%) présentaient une atteinte ophtalmologique et 10 patients (67%) présentaient une atteinte digestive et/ou nutritionnelle (n^{total}=15). Les caractéristiques générales et les atteintes cliniques des patients sont décrites dans le **tableau VIII**.

Tableau VIII : Description globale des données anamnestiques et des atteintes cliniques par système pour chaque patient atteint d'alpha-mannosidose en France

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sexe (M/F)[1]	M	F	M	F	F	F	M	F	F	M	F	M	M	F	M
Age actuel (en années)	4	6	12	16	18	18	21	22	25	29	36	40	45	49	53
Age des premiers symptômes (en années si non précisé, sinon en mois (m))	3	0 m	6 m	3	DM[5]	3 m	18 m	3	1	2	4	18 m	6	6 m	1
Age au diagnostic (en années si non précisé, sinon en mois (m))	3	5	30 m	3	8	16	8	15	2	9 m	34	18 m	43	38	51
Age de GMO[2]	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Age de début de traitement par TES[3]	-	-	9	-	15	-	13	-	18	-	-	-	-	-	-
Atteinte neurologique	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Atteinte psychiatrique	-	-	**X**	**X**	**X**	**X**	-	-	-	**X**	**X**	-	**X**	**X**	-
Atteinte ophtalmologique	-	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	-	**X**	**X**	**X**	**X**	-	**X**	-	**X**
Atteinte ORL[4]	-	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Atteinte squelettique et articulaire	**X**	**X**	**X**	**X**	-	**X**	**X**	-	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Atteinte pneumologique	-	-	-	-	**X**	**X**	**X**	**X**	-	**X**	-	-	-	-	**X**
Atteinte cardiaque	-	-	**-**	**-**	**X**	-	-	-	-	**X**	-	**X**	-	-	-
Atteinte digestive et nutritionnelle	-	**X**	**X**	**X**	-	**X**	-	**X**	**X**	**X**	**X**	-	**X**	-	**X**
Atteinte du système immunitaire	**X**	-	-	-	**X**	-	-	**X**	-	**X**	-	-	**X**	-	-
Atteinte néphrologique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atteinte stomatologique et dentaire	-	-	**X**	-	**X**	**X**	-	-	**X**	**X**	**X**	**X**	-	-	-

X : présence de l'atteinte **/ -** : absence de l'atteinte
[1]M/F : masculin / féminin ; [2]GMO : greffe de moelle osseuse ; [3]TES : thérapie enzymatique substitutive ; [4]ORL : oto-rhino-laryngologique ; [5]DM : donnée manquante

Pour les descriptions des atteintes cliniques ci-dessous, tous les pourcentages sont calculés pour un effectif total de 15 patients (aucune donnée manquante).

1. Atteintes neurologiques et psychiatriques

a) Atteintes cliniques

Neuf patients (60%) présentaient une déficience intellectuelle (DI). Le degré de DI par l'évaluation du quotient intellectuel (QI) a été rapporté pour 6 de ces patients : 4 patients (67%) présentaient une déficience légère (QI 50-70), 1 patient (17%) présentait une déficience modérée (QI 35-50) et 1 patient (17%) présentait une déficience sévère (QI 20-35) (n=6). Pour les 3 autres patients atteints de DI, nous n'avions pas de précisions sur le degré de sévérité de cette atteinte.

D'autres atteintes étaient retrouvées : retard de développement psychomoteur pour 14 patients (93%), présence d'un syndrome cérébelleux pour 5 patients (33%), troubles du comportement pour 7 d'entre eux (47%), et de manière moins fréquente, trouble anxieux, syndrome dépressif, hypotonie, myopathie, épilepsie…

Les fréquences des atteintes neurologiques et psychiatriques sont décrites dans la **figure 1**.

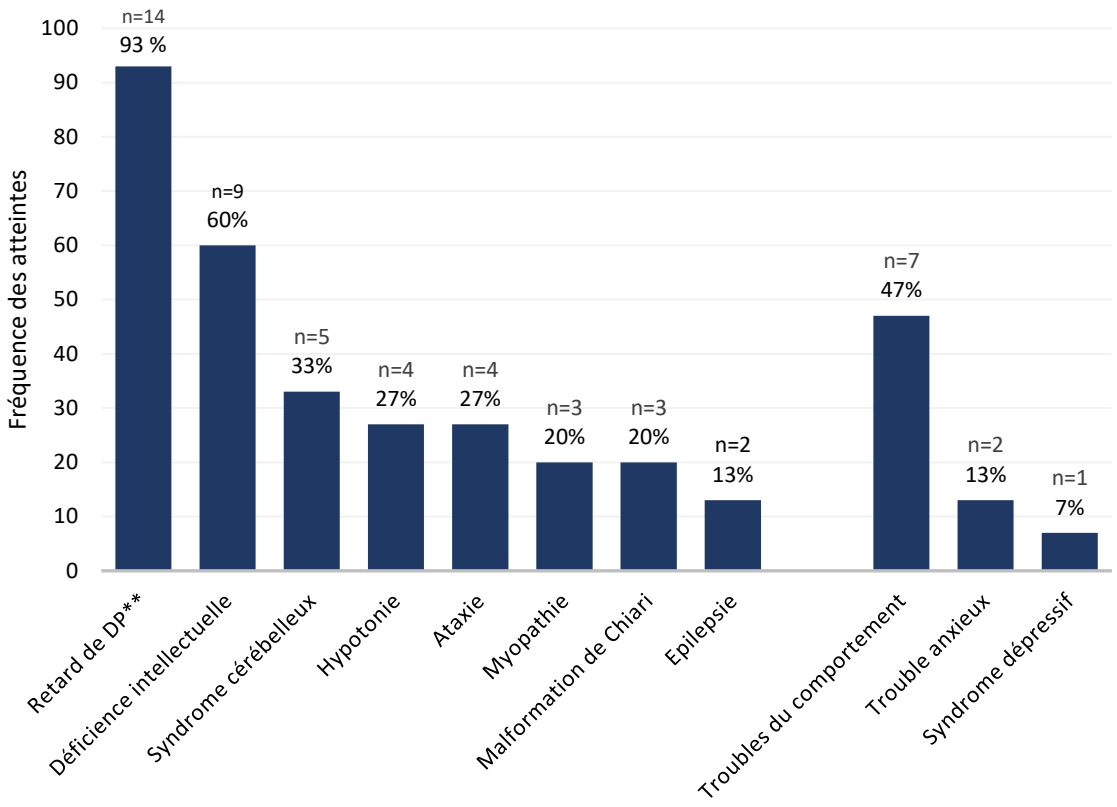


Figure 1 : Fréquence des atteintes cliniques neurologiques et psychiatriques des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total}*=15)

*n^{total} : effectif total des patients

**DP : développement psychomoteur

b) Atteintes radiologiques décrites sur l'IRM cérébrale

En parallèle des données neurologiques cliniques, des données concernant les anomalies des imageries par résonance magnétique (IRM) cérébrales étaient récoltées. On retrouvait des anomalies de la substance blanche chez 4 patients (27%), une atrophie cortico-sous-corticale chez 2 patients (13%), une atrophie cérébelleuse chez 5 patients (33%), une compression médullaire sur malformation de Chiari chez 3 patients (20%) et une hypoplasie ou aplasie du corps calleux chez 2 patients (13%). Il était également rapporté un hypersignal du cortex cérébelleux chez 1 patient (7%). Elles sont rapportées dans la **figure 2**.

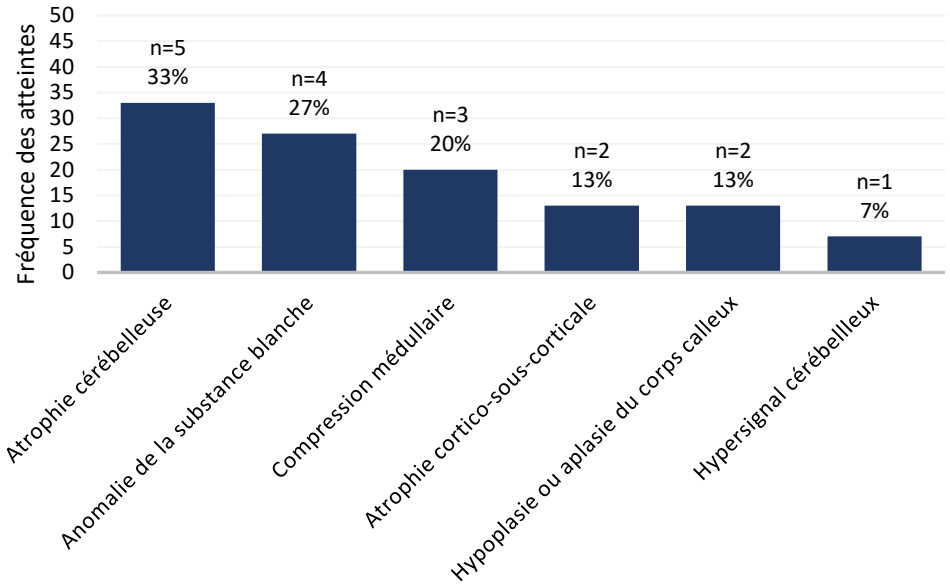


Figure 2 : Fréquence des atteintes radiologiques sur les IRM cérébrales des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total}*=15)
*n^{total} : effectif total des patients

2. Atteintes ophtalmologiques et ORL

Au total, 5 patients (33%) avaient un trouble de la réfraction (myopie ou hypermétropie), 4 patients (27%) avaient un astigmatisme et 3 patients (20%) présentaient une cataracte. Aucun patient ne présentait d'opacité cornéenne ni d'atteinte du nerf optique.

Quatorze patients présentaient une atteinte auditive de type surdité soit 93% de notre cohorte.

Les fréquences des atteintes ophtalmologiques et ORL sont décrites dans la **figure 3.**

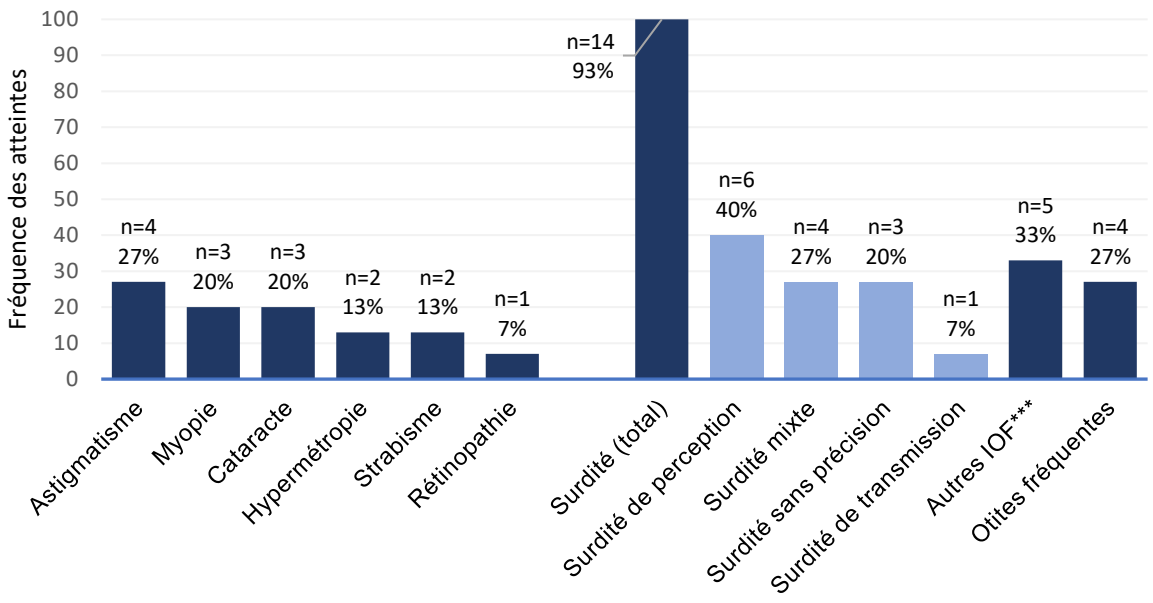


Figure 3 : Fréquence des atteintes ophtalmologiques et ORL* des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total}=15)**
*ORL : oto-rhino-laryngologiques
**n^{total} : effectif total des patients
***IOF : infections ORL* fréquentes

3. Atteintes squelettiques et articulaires

Cinq patients (33%) présentaient des dysostoses et 7 patients (47%) présentaient une anomalie de la statique vertébrale (scoliose ou cyphose). Les rétractions des articulations étaient présentes chez 8 de nos patients (53%). Les patients rapportaient des douleurs chroniques pour 5 d'entre eux (33%).

Un patient (7%) avait perdu la marche à l'âge de 19 ans du fait des douleurs, de dysostoses au niveau vertébral et de rétractions des articulations.

Aucun patient ne présentait d'ostéopénie, d'ostéosclérose ni d'antécédent de fracture spontanée, d'entorse ayant nécessité une immobilisation ou de luxation/dysplasie congénitale de hanche.

Les fréquences des atteintes squelettiques et articulaires sont décrites dans la **figure 4**.

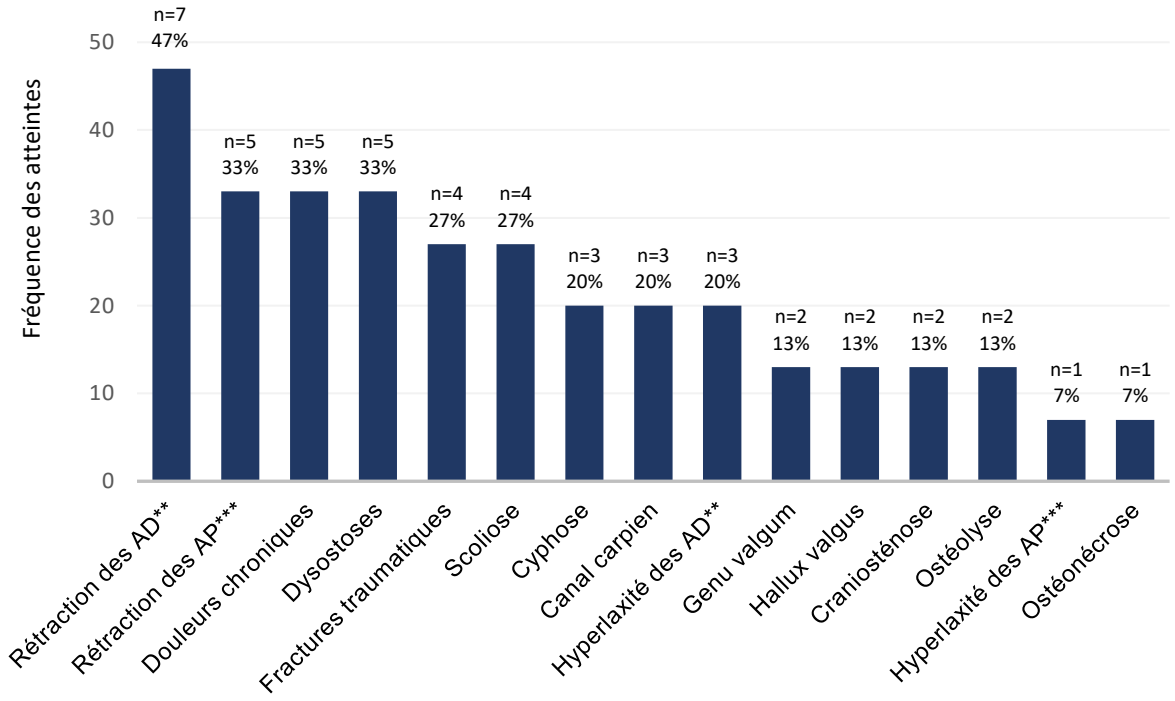


Figure 4 : Fréquence des atteintes osseuses et articulaires des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total}*=15)

*n^{total} : effectif total des patients
**AD : articulations distales
***AP : articulations proximales

4. Atteintes pneumologiques, cardiaques, digestives et nutritionnelles

a) Atteintes pulmonaires

Cinq patients (33%) de notre cohorte présentaient un syndrome obstructif visualisé lors des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), 1 patient avait un syndrome restrictif (7%) et 3 patients (20%) avaient un syndrome d'apnée du sommeil dont 2 (13%) étaient appareillés (ventilation non invasive).

b) Atteintes digestives et nutritionnelles

Les difficultés alimentaires présentes chez 7 patients (47%) étaient dues à des troubles de la déglutition pour 2 d'entre eux (13%), et à une dysphagie pour 1 d'entre eux (7%). Des hernies étaient rapportées chez plusieurs patients : hernies inguinales et

ombilicales chez 2 patients (13%), hernie hiatale chez 1 patient (7%). Aucun patient ne présentait de surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25) ni d'insuffisance pondérale (indice de masse corporelle inférieur à 18).

Les fréquences des atteintes pneumologiques, digestives et nutritionnelles sont décrites dans la **figure 5**.

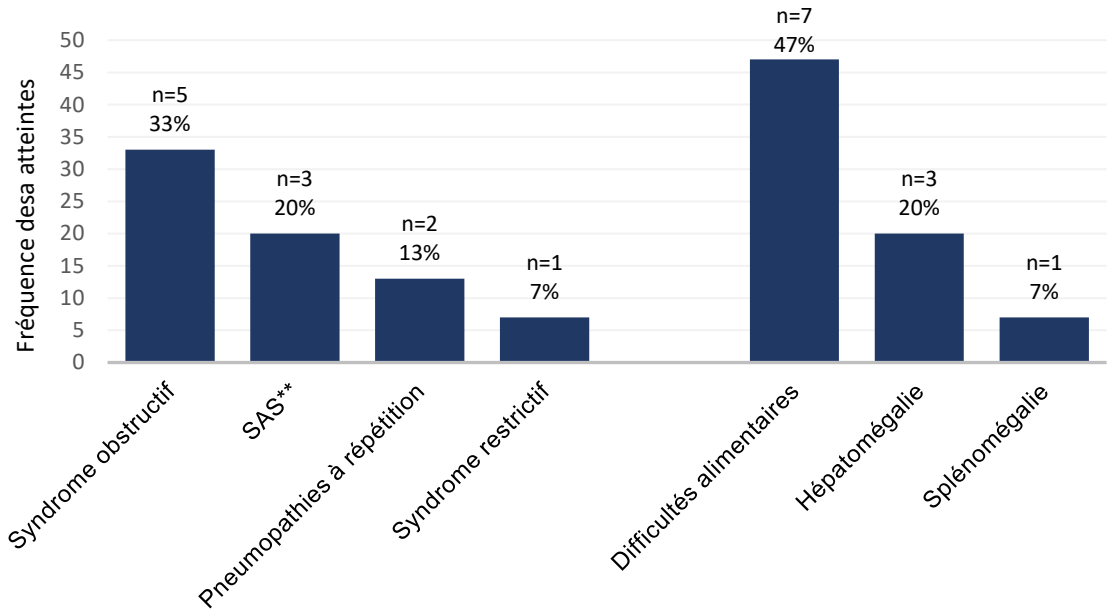


Figure 5 : Fréquence des atteintes pneumologiques, digestives et nutritionnelles des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total}*=15)

*n^{total} : effectif total des patients

**SAS : syndrome d'apnée du sommeil

c) Atteintes cardiologiques

Sur le plan cardiologique, 1 patient (7%) présentait une insuffisance valvulaire, 1 patient (7%) présentait une hypertension artérielle en cours d'exploration et 1 patient avait présenté une hypertension artérielle pulmonaire dans l'enfance, spontanément résolutive. Aucune autre atteinte cardiaque n'était rapportée.

5. Atteintes stomatologiques et dentaires

Un patient (7%) présentait des malpositions des dents. Deux patients (13%) présentaient un trouble de l'articulé dentaire. Trois patients (20%) présentaient des caries nombreuses (>2). Deux patients (13%) présentaient une hypertrophie gingivale.

6. Autres atteintes

a) Déficit immunitaire et apparenté

Trois patients (20%) présentaient un déficit immunitaire dont 2 d'entre eux (14%) présentaient un déficit humoral seul avec un défaut de réponse à la vaccination. Un patient (7%) présentait une gammapathie monoclonale en cours de bilan étiologique.

b) Dysimmunité

Un patient (7%) présentait une maladie de Biermer ainsi qu'une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite auto-immune. Un autre patient (7%) présentait une insuffisance thyroïdienne congénitale.

c) Atteinte rénale

Aucun patient ne présentait d'atteinte rénale, notamment d'insuffisance rénale.

II. Suivi médical et paraclinique

Des données manquantes étaient présentes pour les résultats concernant le suivi. Le nombre de données sur lesquelles le calcul du pourcentage a été effectué est précisé pour chaque résultat par n^{total}.

A. Suivi médical de janvier 2017 à mars 2021

Les fréquences de suivi en consultation médicale depuis janvier 2017 sont rapportées dans le **tableau IX**.

Tableau IX : Fréquence de suivi spécialisé en consultation médicale des patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Consultation médicale	**Pas de suivi n(%)[1]**	**Nombre total de patients suivis n(%)[1]**	Ponctuelle n(%)[1]	Moins d'une fois par an n(%)[1]	Annuelle n(%)[1]	Plusieurs fois par an n(%)[1]	n^{total2}
Suivi de l'examen neurologique	0 (0)	**13 (100)**	1 (8)	0 (0)	**2 (15)**	**10 (77)**	13
Psychiatrie	**12 (92)**	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	13
Ophtalmologie	3 (23)	**10 (77)**	2 (15)	2 (15)	4 (31)	2 (15)	13
ORL[3]	2 (17)	**10 (83)**	0 (0)	1 (8)	**5 (42)**	**4 (33)**	12
Orthopédie	6 (46)	**7 (54)**	3 (23)	1 (8)	0 (0)	3 (23)	13
Rhumatologie	**12 (92)**	1 (8)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13
MPR[4]	4 (31)	**9 (69)**	4 (31)	2 (15)	2 (15)	1 (8)	13
Pneumologie	6 (46)	**7 (54)**	3 (23)	3 (23)	1 (8)	0 (0)	13
Cardiologie	**9 (69)**	4 (31)	2 (15)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	13
HGE[5]	**11 (85)**	2 (15)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	13
Immunologie	**12 (92)**	1 (8)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13
Néphrologie	**13 (100)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13
Stomatologie	**6 (75)**	2 (25)	1 (13)	0 (0)	1 (13)	0 (0)	8
Dentaire	1 (13)	**7 (88)**	2 (25)	0 (0)	4 (50)	1 (13)	8

[1]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données recueillies (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[2]n^{total} : nombre total de données recueillies
[3]ORL : oto-rhino-laryngologie
[4]MPR : médecine physique et de réadaptation
[5]HGE : hépato-gastro-entérologie

Tous les patients (100%) bénéficiaient d'un suivi de l'examen clinique neurologique (n^{total}=13). Dix patients (83%) étaient suivis en consultation d'ORL (n^{total}=12), 10 patients (77%) étaient suivis en consultation d'ophtalmologie (n^{total}=13) et 9 patients (69%) étaient suivis en consultation de médecine physique et de réadaptation (MPR) (n^{total}=13).

Sept patients (88%) bénéficiaient d'un suivi chez le dentiste (n^{total}=8).

B. Suivi paraclinique de janvier 2017 à mars 2021

Les fréquences de réalisation d'examens de suivi paraclinique depuis janvier 2017 sont rapportées dans le **tableau X**.

Tableau X : Fréquence de réalisation des examens de suivi paraclinique des patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Examen paraclinique	**Examen non réalisé n(%)[1]**	**Ayant bénéficié au moins une fois de l'examen n(%)[1]**	Examen de référence uniquement n(%)[1]	Examen annuel n(%)[1]	Examen réalisé à un autre rythme n(%)[1]	n^{total2}
IRM[3] cérébrale	0 (0)	**11 (100)**	10 (91)	0 (0)	1 (9)	11
IRM[3] médullaire	3 (25)	**9 (75)**	8 (67)	0 (0)	1 (8)	12
ENMG/VCN[4]	4 (36)	7 (64)	5 (45)	1 (9)	1 (9)	11
Rx[5] squelette et hanches	2 (15)	**11 (85)**	5 (38)	**1 (8)**	**5 (38)**	13
Polysomnographie	5 (42)	7 (54)	5 (42)	1 (8)	1 (8)	12
Rx[5] de thorax	**6 (60)**	4 (40)	3 (30)	1 (10)	0 (0)	10
TDM[6] thoracique	**8 (80)**	2 (20)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	10
EFR[7]	4 (36)	7 (64)	4 (36)	**3 (27)**	0 (0)	11
Echographie cardiaque	1 (8)	**12 (92)**	7 (53)	**4 (31)**	**1 (8)**	13
Holter-ECG[8]	**12 (92)**	1 (8)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	13

[1]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de recueillies (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[2]n^{total} : nombre total de données recueillies
[3]IRM : imagerie par résonance magnétique
[4]ENMG/VCN : électroneuromyographie / vitesses de conduction nerveuse
[5]Rx : radiographie
[6]TDM : tomodensitométrie
[7]EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
[8]Holter-ECG : holter électrocardiographique

a) Suivi des imageries

Tous les patients (100%) avaient bénéficié d'une IRM cérébrale de référence (n^{total}=11) et 9 patients (75%) avaient bénéficié d'une IRM médullaire de référence (n^{total}=12). Un patient (9%) avait eu un contrôle de son imagerie cérébrale et médullaire.

Les radiographies de squelette et des hanches avaient été réalisées chez 11 patients (85%), (n^{total}=13). Six patients (46%) avaient eu au moins une fois un contrôle de ces radiographies (n^{total}=13).

Une échographie cardiaque de référence avait été réalisée chez 12 patients (92%), et 5 patients (39%) bénéficiaient d'un suivi régulier de cet examen (n^{total}=13).

Concernant le suivi de la densitométrie minérale osseuse (DMO), 11 patients (85%) n'avaient bénéficié d'aucune DMO, 1 patient (8%) avait bénéficié d'une DMO de référence, et 1 patient (8%) avait bénéficié d'un suivi par DMO à un rythme autre qu'annuel ou tous les 5 ans (n^{total}=15).

b) Suivi des examens fonctionnels

Des EFR avaient été réalisées chez 7 patients (64%) et 3 patients (27%) bénéficiaient d'un suivi annuel de cet examen (n^{total}=11). Sept patients (54%) avaient bénéficié d'au moins une polysomnographie de référence (n^{total}=12). Sept patients (64%) avaient bénéficié d'au moins un électroneuromyogramme et de vitesses de conduction nerveuse (ENMG/VCN) de référence (n^{total}=11).

c) Suivi biologique

Concernant le suivi biologique régulier, 9 patients (70%) bénéficiaient d'un suivi de leur fonction hépatique, 10 patients (77%) bénéficiaient d'un suivi de la fonction rénale, et 10 patients (77%) bénéficiaient de dosages vitaminiques réguliers (n^{total}=13).

Concernant la réalisation d'un bilan immunitaire, 6 patients (50%) n'en avaient jamais bénéficié, 3 patients (25%) avaient bénéficié d'un bilan immunitaire de référence, 2 patients (17%) bénéficiaient d'un suivi de cette fonction moins d'une fois par an et 1 patient (8%) bénéficiait d'un suivi annuel de cette fonction (n^{total}=12).

Concernant le dosage des oligosaccharides urinaires, 1 patient (9%) n'avait eu aucun dosage, 8 patients (73%) avaient eu un dosage de référence, 1 patient (9%) avait un dosage annuel et 1 patient (9%) avait un dosage plusieurs fois par an (n^{total}=11).

Concernant le dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-mannosidase, 1 patient (10%) n'avait eu aucun dosage et 9 patients (90%) avaient eu un dosage de référence (n^{total}=10).

Le dosage des anticorps anti-velmanase n'était jamais réalisé (n^{total}=2).

III. Prises en charge thérapeutiques

Pour les descriptions des prises en charge thérapeutiques ci-dessous, tous les pourcentages sont calculés pour un effectif total de 15 patients (aucune donnée manquante).

A. Thérapie enzymatique substitutive et greffe de moelle osseuse

Quatre patients (27%) bénéficiaient d'un traitement par thérapie enzymatique substitutive et 2 patients (13%) avaient bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. Les âges au début des traitements sont rapportés dans le **tableau XI**.

Tableau XI : Age au moment du début des traitements spécifiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose en France

Données	Effectif	Médiane	[Q1;Q3[1]]	Min ; max[2]
Age au moment de la GMO[3] (en années)	2	4,9	[4,4 ; 5,3]	4,0 ; 5,0
Age au début de la TES[4] (en années)	4	14,0	[12,0 ; 15,8]	9,0 ; 18,0

[1]Q1;Q3 : intervalles interquartiles à la médiane (1er et 3ème quartiles)
[2]Min ; max : âges minimal et maximal
[3]GMO : Greffe de moelle osseuse
[4]TES : thérapie enzymatique substitutive

Quatre patients (27%) étaient porteurs de cathéters centraux ; ces 4 patients étaient ceux bénéficiant de la thérapie enzymatique ciblée.

B. Prises en charge thérapeutiques symptomatiques

Sept patients (47%) avaient bénéficié d'au moins une intervention chirurgicale sur le plan ORL (aérateurs transtympaniques (ATT), adénoïdectomie ou amygdalectomie) et 13 patients (87%) étaient porteurs d'une prothèse auditive (appareillage ou implant) (n=13). Six patients (40%) étaient porteurs d'une correction optique. Sur le plan orthopédique, 9 patients (64%) bénéficiaient d'au moins un appareillage (petit appareillage, grand appareillage ou fauteuil roulant) et 8 patients (53%) avaient nécessité une chirurgie.

Les prises en charge thérapeutiques à visée symptomatique sont décrites dans le **tableau XII**.

Tableau XII : Prises en charge thérapeutiques symptomatiques des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (n^{total1}=15)

Système Prise en charge thérapeutique	n (%)[2]
Neurologique et moteur	
DVP/DVC[3]	0 (0)
Psychiatrique	
Antidépresseurs	1 (7)
Anxiolytiques	1 (7)
Antipsychotiques	1 (7)
ORL[4]	
Chirurgie ORL[4] (toutes confondues)	**7 (47)**
Pose d'aérateurs transtympaniques	**6 (40)**
Adénoidectomie	**6 (40)**
Amygdalectomie	**6 (40)**
Appareillage auditif	**12 (80)**
Implants cochléaires	1 (7)
Ophtalmologique	
Port d'une correction optique	**6 (40)**
Chirurgie de la chambre antérieure	0 (0)
Chirurgie de la chambre postérieure	0 (0)
Squelettique et articulaire	
Cures de biphosphonates	0 (0)
Supplémentation vitamino-calcique	2 (13)
Appareillage (tous confondus)	**9 (64)**
Petit appareillage[5]	**7 (47)**
Grand Appareillage[6]	**4 (27)**
Fauteuil roulant	**4 (27)**
Chirurgie orthopédique	**8 (53)**
Pneumologique	
Cures d'antibiotiques répétées pour infections respiratoires	2 (13)
VNI[7]	2 (13)
Cardiologique	
Traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque	0 (0)
Chirurgie cardiaque	0 (0)
Pacemaker / DAI[8]	0 (0)
Digestif et nutritionnel	
Alimentation sur SNG/GPE[9]	2 (13)
Immunitaire	
Vaccinations prophylactiques hors vaccinations obligatoire	2 (13)
Antibiothérapies prophylactiques	2 (13)
Rénal	
Dialyse	0 (0)
Principes de néphroprotection	0 (0)
Dentaire	
Chirurgie stomatologique	0 (0)
Avulsions dentaires >2	0 (0)
Prothèses dentaires	1 (7)
Appareil orthodontique	**4 (27)**

[1] n^{total} : effectif total de patient
[2] n (%): nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données
[3] DVP/DVC : dérivation ventriculo-péritonéale ou dérivation ventriculo-cardiaque
[4] ORL : oto-rhino-laryngologique
[5] Petit appareillage : semelles orthopédiques, attelle et orthèse de petites articulations…
[6] Grand appareillage : corset, corset siège, orthèses totales de nuit…
[7] VNI : ventilation non invasive
[8] DAI : défibrillateur automatique implantable
[9] SNG/GPE : sonde nasogastrique ou gastrostomie per-endoscopique

C. Prises en charge rééducatives et paramédicales

Huit patients (53%) bénéficiaient de rééducation en kinésithérapie et 8 patients (53%) avaient une rééducation en orthophonie.

Aucun patient n'était suivi en orthoptie ou par un éducateur spécialisé.

La proportion de patients bénéficiant d'un suivi paramédical est rapportée dans la **figure 6**.

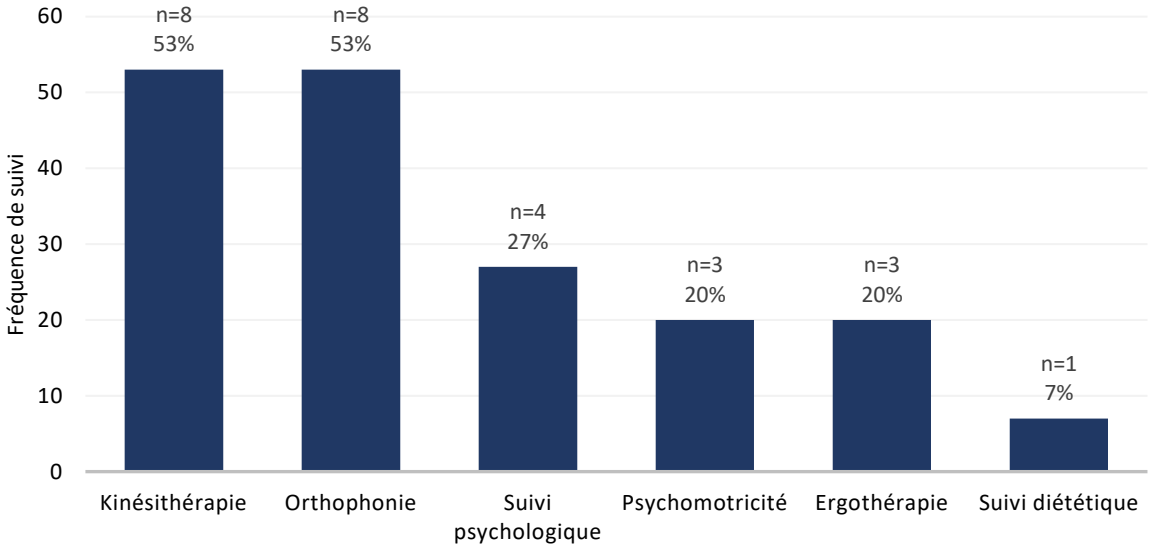


Figure 6 : Fréquence du suivi paramédical des patients atteints d'alpha-mannosidose en France (en %) (n^{total1}=15)

[1]n^{total} : effectif total des patients

IV. Analyse en sous-groupe du suivi médical et paraclinique

A. Analyse en fonction de l'âge des patients

a) Suivi médical

L'analyse en fonction de l'âge des patients concernant le suivi médical de janvier 2017 à mars 2021 est rapportée dans le **tableau XIII**.

Tableau XIII : Suivi spécialisé en consultation médicale des patients atteints d'alpha-mannosidose en France en fonction de l'âge

	< 18 ans[1] (n=6)			**> 18 ans[1] (n=9)**		
	Nombre total de patients suivis n(%)[2]	Pas de suivi n(%)[2]	n^{total3}	Nombre total de patients suivis n(%)[2]	Pas de suivi n(%)[2]	n^{total3}
Suivi de l'examen neurologique	5 (100)	0 (0)	5	8 (100)	0 (0)	8
Psychiatrie	1 (17)	5 (83)	6	0 (0)	7 (100)	7
Ophtalmologie	5 (83)	1 (17)	6	5 (71)	2 (29)	7
ORL[4]	5 (83)	1 (17)	6	5 (83)	1 (17)	6
Orthopédie	**2 (33)**	4 (67)	6	**5 (71)**	2 (29)	7
Rhumatologie	0 (0)	6 (100)	6	1 (14)	6 (86)	7
MPR[5]	**4 (66)**	2 (33)	6	**5 (71)**	2 (29)	7
Pneumologie	**3 (50)**	3 (50)	6	**4 (57)**	3 (43)	7
Cardiologie	**3 (50)**	3 (50)	6	**1 (14)**	6 (86)	7
HGE[6]	1 (17)	5 (83)	6	1 (14)	6 (86)	7
Immunologie	0 (0)	6 (100)	6	1 (14)	6 (86)	7
Néphrologie	0 (0)	6 (100)	6	0 (0)	7 (100)	7
Stomatologie	1 (25)	3 (75)	4	1 (25)	3 (75)	4
Dentaire	**2 (67)**	1 (33)	3	**4 (100)**	0 (0)	4

[1]< 18 ans / >18 ans : patients d'un âge inférieur ou égal à 18 ans / patients d'un âge strictement supérieur à 18 ans
[2]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données totales recueillies (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[3] n^{total} : nombre total de données recueillies dans chaque catégorie d'âge
[4]ORL : oto-rhino-laryngologie
[5]MPR : médecine physique et de réadaptation
[6]HGE : hépato-gastro-entérologie

Le suivi en consultation d'orthopédie était réalisé pour 5 patients (71%) âgés de plus de 18 ans (n^{total}=7) et pour 2 patients (33%) âgés de moins de 18 ans (n^{total}=6).

Le suivi en consultation de cardiologie était réalisé pour 3 patients (50%) âgés de moins de 18 ans (n^{total}=6) et pour 1 patient (14%) âgé de plus de 18 ans (n^{total}=7).

Le suivi chez le dentiste était réalisé chez tous les patients (100%) âgés de plus 18 ans (n^{total}=4) et chez 2 patients (67%) des patients âgés de moins de 18 ans (n^{total}=4).

b) Suivi paramédical

Les bilans biologiques réguliers (suivis de la fonction rénale, fonction hépatique et dosages vitaminiques) étaient réalisés chez 6 patients (86%) âgés de plus de 18 ans (n^{total}=7) et ils étaient réalisés chez 3 à 4 patients (50 à 67%) âgés de moins de 18 ans selon le type de bilan (n^{total}=6).

Le bilan immunitaire avait été réalisé chez 1 patient (17%) âgé de moins de 18 ans (n^{total}=6) et chez 5 patients (83%) âgés de plus de 18 ans (n^{total}=6).

L'analyse en fonction de l'âge des patients concernant le suivi paraclinique de janvier 2017 à mars 2021 est rapportée dans le **tableau XIV**.

Tableau XIV : Réalisation des examens paracliniques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose en France en fonction de l'âge

Examen paraclinique	< 18 ans[1] (n=6)				> 18 ans[1] (n=9)			
	Examen de référence seulement n(%)[2]	Examen de référence et suivi n(%)[2]	Examen non réalisé n(%)[2]	n^{total3}	Examen de référence seulement n(%)[2]	Examen de référence et suivi n(%)[2]	Examen non réalisé n(%)[2]	n^{total3}
IRM[4] cérébrale	5 (100)	0 (0)	0 (0)	5	5 (83)	1 (17)	0 (0)	6
IRM[4] médullaire	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5	4 (57)	1 (14)	2 (29)	7
ENMG/VCN[5]	2 (40)	1 (20)	2 (40)	5	3 (50)	1 (17)	2 (33)	6
Rx[6] squelette et hanches	2 (33)	3 (50)	1 (17)	6	3 (43)	3 (43)	1 (14)	7
DMO[7]	1 (17)	0 (0)	5 (83)	6	0 (0)	1 (14)	6 (86)	7
Polysomnographie	3 (50)	1 (17)	2 (33)	6	2 (33)	1 (17)	3 (50)	6
Rx[6] de thorax	2 (33)	0 (0)	4 (67)	6	1 (25)	1 (25)	2 (50)	4
TDM[8] thoracique	1 (17)	0 (0)	5 (83)	6	1 (25)		3 (75)	4
EFR[9]	3 (50)	1 (17)	2 (33)	6	1 (20)	2 (40)	2 (40)	5
Echographie cardiaque	2 (33)	3 (50)	1 (17)	6	5 (71)	2 (29)	0 (0)	7
Holter- ECG[10]	1 (17)	0 (0)	5 (83)	6	0 (0)	0 (0)	7 (100)	7
Biologie :								
Fonction rénale		4 (67)	2 (33)	6		**6 (86)**	1 (14)	7
Fonction hépatique		3 (50)	3 (50)	6		**6 (86)**	1 (14)	7
Dosages vitaminiques		4 (67)	2 (33)	6		**6 (86)**	1 (14)	7
DOS[11]	3 (60)	2 (40)	0 (0)	5	5 (83)	0 (0)	1 (17)	6
Activité enzymatique	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4	5 (83)	0 (0)	1 (17)	6
Bilan immunitaire	1 (17)	0 (0)	**5 (83)**	6	2 (33)	3 (50)	**1 (17)**	6

[1]< 18 ans / >18 ans : patients d'un âge inférieur ou égal à 18 ans / patients d'un âge strictement supérieur à 18 ans
[2]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données totales (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[3]n^{total} : nombre total de données recueillies dans chaque catégorie d'âge
[4]IRM : imagerie par résonance magnétique
[5]ENMG/VCN : électromyographie/vitesses de conduction nerveuse
[6]Rx : radiographie
[7]DMO : densité minérale osseuse
[8]TDM : tomodensitométrie
[9]EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
[10]Holter-ECG : Holter électrocardiographique
[11]DOS : dosage des oligosaccharides urinaires

B. Analyse en fonction de la thérapeutique spécifique à la maladie

L'âge médian du groupe GMO était de 5,0 années [Q1;Q3 : 4,5 ; 5,5], celui du groupe TES était de 19,5 années [Q1;Q3 : 16,5 ; 22,0] et celui du groupe sans traitement spécifique était de 36,0 années [Q1;Q3 : 22,0 ; 45,0].

a) Suivi médical

Un patient du groupe GMO (50%) ne bénéficiait pas de suivi en consultation d'ORL car il ne présentait pas d'atteinte ORL, notamment il ne présentait pas de surdité (n^{total}=2). Le suivi en consultation de pneumologie était réalisé chez tous les patients (100%) du groupe TES (n^{total}=3), 1 patient (50%) du groupe GMO (n^{total}=2) et 3 patients (38%) du groupe sans traitement spécifique (n^{total}=8). Les patients du groupe GMO ne bénéficiaient pas de suivi en consultation de cardiologie (n^{total}=2).

L'analyse en fonction de la thérapeutique spécifique concernant le suivi médical est rapportée dans le **tableau XV**.

Tableau XV : Suivi spécialisé en consultation médicale des patients atteints d'alpha-mannosidose en France en fonction du traitement spécifique

	Greffe de moelle osseuse (n=2)			Thérapie enzymatique substitutive (n=4)			Pas de traitement spécifique (n=9)		
	Nombre total de patients suivis n(%)[1]	Pas de suivi n(%)[1]	n^{total2}	Nombre total de patients suivis n(%)[1]	Pas de suivi n(%)[1]	n^{total2}	Nombre total de patients suivis n(%)[1]	Pas de suivi n(%)[1]	n^{total2}
Suivi de l'examen neurologique	1 (100)	0 (0)	1	4 (100)	0 (0)	4	8 (100)	0 (0)	8
Psychiatrie	0 (0)	2 (100)	2	1 (33)	2 (67)	3	0 (0)	8 (100)	8
Ophtalmologie	**1 (50)**	1 (50)	2	**2 (66)**	1 (33)	3	**7 (88)**	1 (13)	8
ORL[3]	1 (50)	1 (50)	2	**3 (100)**	0 (0)	3	**6 (86)**	1 (14)	7
Orthopédie	1 (50)	1 (50)	2	1 (33)	2 (67)	3	**5 (63)**	3 (38)	8
Rhumatologie	0 (0)	2 (100)	2	0 (0)	3 (100)	3	1 (13)	7 (88)	8
MPR[4]	1 (50)	1 (50)	2	1 (33)	2 (67)	3	**7 (88)**	1 (13)	8
Pneumologie	1 (50)	1 (50)	2	**3 (100)**	0 (0)	3	3 (38)	5 (63)	8
Cardiologie	**0 (0)**	2 (100)	2	**1 (33)**	2 (67)	3	**3 (3**8)	5 (63)	8
HGE[5]	0 (0)	2 (100)	2	0 (0)	3 (100)	3	2 (25)	6 (75)	8
Immunologie	0 (0)	2 (100)	2	0 (0)	3 (100)	3	1 (13)	7 (88)	8
Néphrologie	0 (0)	2 (100)	2	0 (0)	3 (100)	3	0 (0)	8 (100)	8
Stomatologie	0 (0)	1 (100)	1	1 (33)	2 (67)	3	1 (25)	3 (75)	4
Dentaire	0 (0)	1 (100)	1	**3 (100)**	0 (0)	3	**4 (100)**	0 (0)	4

[1]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données totales recueillies (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[2]n^{total} : nombre total de données recueillies dans chaque catégorie de traitement
[3]ORL : oto-rhino-laryngologique
[4]MPR : médecine physique et de réadaptation
[5]HGE : hépato-gastro-entérologique

b) Suivi paramédical

Une échographie cardiaque de référence au minimum avait été réalisée chez tous les patients (100%) des groupes TES (n^{total}=3) et sans traitement spécifique (n^{total}=8), et chez 1 patient (50%) du groupe GMO (n^{total}=2). Un suivi des échographies cardiaques était réalisé pour 3 patients (100%) du groupe TES (n^{total}=3), 2 patients (25%) du groupe sans traitement spécifique (n^{total}=8) et aucun patient du groupe GMO (n^{total}=2).

L'analyse en fonction de la thérapeutique spécifique concernant les examens paracliniques est rapportée dans le **tableau XVI**.

Tableau XVI : Réalisation des examens paracliniques des patients atteints d'alpha-mannosidose en France en fonction du traitement spécifique

	Greffe de moelle osseuse (n=2)				Thérapie enzymatique substitutive (n=4)				Pas de traitement spécifique (n=9)			
Examen paraclinique	Examen de référence seulement n(%)[1]	Examen de référence et suivi n(%)[1]	Examen non réalisé n(%)[1]	n^{total2}	Examen de référence seulement n(%)[1]	Examen de référence et suivi n(%)[1]	Examen non réalisé n(%)[1]	n^{total2}	Examen de référence seulement n(%)[1]	Examen de référence et suivi n(%)[1]	Examen non réalisé n(%)[1]	n^{total2}
IRM[3] cérébrale	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3	6 (86)	1 (14)	0 (0)	7
IRM[3] médullaire	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3	4 (50)	1 (13)	**3 (38)**	8
ENMG/VCN[4]	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	3 (38)	2 (25)	3 (38)	8
Rx[5] squelette et hanches	0 (0)	1 (50)	**1 (50)**	1	2 (67)	1 (33)	0 (0)	3	3 (38)	4 (50)	1 (13)	8
DMO[6]	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3	1 (13)	1 (13)	6 (75)	8
Polysomnographie	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	2 (25)	2 (25)	**4 (50)**	8
Rx[5] de thorax	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	1 (17)	1 (17)	4 (67)	6
TDM[7] thoracique	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	1 (17)	0 (0)	5 (83)	6
EFR[8]	**1 (50)**	**0 (0)**	1 (50)	2	**1 (50)**	**1 (50)**	0 (0)	2	**2 (29)**	**2 (29)**	3 (43)	7
Echographie cardiaque	**1 (50)**	0 (0)	1 (50)	2	0 (0)	**3 (100)**	0 (0)	3	**6 (75)**	**2 (25)**	0 (0)	8
Holter- ECG[9]	**1 (50)**	0 (0)	1 (50)	2	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3	0 (0)	0 (0)	8 (100)	8

[1]n(%) : nombre de patients et pourcentage calculé sur le nombre de données totales recueillies (données manquantes non prises en compte dans le calcul du pourcentage)
[2]n^{total} : nombre total de données recueillies dans chaque catégorie de traitement
[3]IRM : imagerie par résonance magnétique
[4]ENMG/VCN : électromyographie/vitesses de conduction nerveuse
[5]Rx : radiographie
[6]DMO : densité minérale osseuse
[7]TDM : tomodensitométrie
[8]EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
[9]Holter-ECG : Holter électrocardiographique

DISCUSSION

I. Résultats principaux

Dans notre étude rétrospective, multicentrique, nous avons pu décrire le suivi médical et paraclinique de 15 patients atteints d'alpha-mannosidose, ainsi que les caractéristiques cliniques des patients, orientant le type et la fréquence du suivi.

Tous les patients bénéficiaient d'un suivi clinique neurologique et pour 92% des patients ce suivi était au minimum annuel, en lien avec l'atteinte neurologique qui semble constante dans cette pathologie : 100% des patients de notre cohorte présentaient une atteinte neurologique.

Quatre-vingt-trois pour cent des patients de notre cohorte bénéficiaient d'un suivi en ORL, avec des atteintes du système ORL pour 93% des patients.

Soixante-dix-sept pour cent des patients bénéficiaient d'un suivi en ophtalmologie, avec des atteintes ophtalmologiques pour 73% des patients.

Enfin 69% de nos patients bénéficiaient d'un suivi en MPR et 54% d'un suivi en orthopédie, avec des atteintes squelettiques chez 87% de nos patients.

Sur le plan paraclinique, tous les patients avaient bénéficié d'une IRM cérébrale de référence au minimum, et la majorité des patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire (75%), d'un ENMG/VCN (64%), de radiographies du squelette (85%), d'une polysomnographie (58%), d'EFR (64%) et d'une échographie cardiaque (92%).

Quatre de nos patients (27%) bénéficiaient d'un traitement par TES, 2 patients (13%) avaient bénéficié d'une GMO, le reste de notre cohorte bénéficiait de soins et thérapeutiques à visée symptomatique. Plus de la moitié des patients bénéficiaient de

rééducations en kinésithérapie (53%) et en orthophonie (53%). Vingt-sept pour cent des patients seulement bénéficiaient d'un suivi psychologique, et 20% d'un suivi en ergothérapie.

Un patient de notre cohorte n'avait pas bénéficié de suivi clinique depuis 2015. Ce patient était alors âgé de 35 ans. Nous ne savons pas pour quelles raisons le suivi s'est arrêté, et nous ne savons pas si ce patient a débuté un suivi dans un autre centre.

II. Comparaison aux données de la littérature

A. Atteintes cliniques

1. Ages aux premiers symptômes et au diagnostic

Dans la méta-analyse réalisée par Zielonka et *al.* en 2019, qui reprenait les caractéristiques de 111 patients de la littérature, l'âge d'apparition des premiers symptômes (médiane 12 mois [Q1;Q3 : 9;24 mois]) et l'âge au diagnostic (médiane 84 mois soit 7 ans [Q1;Q3 : 47;198 mois]) semblaient similaires aux âges retrouvés dans notre étude (respectivement médiane à 18 mois [Q1;Q3 : 17 ; 38 mois] et médiane à 96 mois soit 8 ans [Q1;Q3 : 34 ; 300 mois]). (9)

2. Atteintes neurologiques

Dans notre cohorte, les patients étaient atteints de déficience intellectuelle (DI) dans 60% des cas et avaient présenté un retard de développement psychomoteur dans l'enfance dans 93% des cas. Le retard de développement psychomoteur est largement décrit dans la littérature, mais peu de données statistiques sont disponibles. En revanche, notre taux de déficience intellectuelle (DI) (60% des patients) était bien en dessous des chiffres rapportés dans la littérature, qui sont supérieurs à 90% des patients décrits. (6,9)

Parmi nos patients déficients, le degré d'atteinte semble également moins sévère que dans la littérature avec une majorité de nos patients qui présentaient une DI légère

(67%) (n=6). Dans l'étude menée par Borgwardt et *al.* en 2015, ils rapportaient l'efficience intellectuelle de patients atteints d'alpha-mannosidose en utilisant l'échelle de QI « Leiter international performance scale revised ». Dans cette étude, 5,7% des patients présentaient une efficience intellectuelle normale, 28,6% présentaient une déficience légère, 45,7% présentaient une déficience modérée et 20% présentaient une déficience sévère. (27) Dans notre étude, nous ne savions pas si les patients avaient passés un test de QI, et lequel, ou si la déficience intellectuelle avait été validée sur l'impression seule du clinicien. Dans l'étude menée par Cathey et *al*. en 2019, ils rapportaient que la déficience intellectuelle était d'aggravation progressive avec l'âge. (28)

Dans notre étude, nous retrouvions des taux qui semblaient similaires aux patients décrits dans la littérature pour l'ataxie et la faiblesse musculaire : pour l'ataxie, 27% dans notre étude contre 21,2% à 60% dans la littérature ; pour la faiblesse musculaire, 20% de myopathie et 27% d'hypotonie dans notre étude contre 13,3% à 64% de faiblesse musculaire dans la littérature. (6,9,14)

Deux de nos patients (13%) présentaient une épilepsie, contre seulement 2,7% des patients décrits dans l'étude de Zielonka et *al*. (9) Cette différence peut être due au petit effectif de notre cohorte, qui rend probablement peu fiable la généralisation des résultats à une population plus grande.

Un syndrome cérébelleux était retrouvé chez 33% de nos patients. Dans la littérature, le signe majeur de ce syndrome cérébelleux est l'ataxie, qui, dans notre étude, était retrouvée chez 27% des patients. Dans la littérature, les autres signes cérébelleux retrouvés sont plus discrets et inconstants : dysmétrie, élargissement du polygone de sustentation, dysarthrie et nystagmus. Le syndrome cérébelleux est donc à la fois statique et cinétique. (6,14,29–31)

La distinction ayant été faite dans notre étude entre le syndrome cérébelleux et l'ataxie isolée, nous avons probablement sous-estimé le taux global de syndrome cérébelleux chez nos patients.

En parallèle des atteintes cliniques neurologiques, nous avions recueillis les résultats des IRM cérébrales et médullaires de nos patients. Dans la littérature, où des cas isolés de patients sont rapportés, nous retrouvions des atteintes similaires à celles retrouvées dans notre étude concernant les anomalies de la substance blanche à type d'hypersignaux, l'atrophie cérébrale, les anomalies du corps calleux et la malformation de Chiari. L'atrophie cérébelleuse semblait plus fréquente dans la littérature que dans notre étude, où on la retrouvait chez 33% des patients. L'étude de Majovska et *al*. menée en 2021 chez 13 patients, retrouvait une atrophie cérébelleuse chez 62% des patients. Un élargissement des espaces de Virchow Robin et un aspect de selle turcique vide étaient rapportés dans la littérature mais ils n'ont été retrouvés chez aucun de nos patients. (16,17,31,32) L'absence de ces signes dans notre étude peut être due au faible nombre de patient de notre cohorte.

3. Atteintes ORL

La surdité est le symptôme majeur de la maladie avec 90 à 100% des patients atteints dans la littérature et dans notre étude (93% des patients de notre étude). (6,14,26)

Les infections ORL récurrentes dans l'enfance semblent prépondérantes dans les descriptions de la maladie retrouvées dans la littérature. Dans une étude de Beck et *al.,* les infections ORL récidivantes dans l'enfance étaient retrouvées chez seulement 19% des patients (14) ; elles étaient retrouvées chez 53% des patients dans notre étude, et étaient suffisamment invalidantes pour justifier de chirurgie de la sphère ORL (amygdalectomie, adénoïdectomie ou pose d'ATT) chez 47% de nos patients.

4. Atteintes squelettiques

Les anomalies du système squelettique sont des signes très fréquemment retrouvés avec 62% des patients de moins de 18 ans et 92 à 93% des patients de plus de 18 ans atteints dans la littérature (14,33), soit des chiffres ressemblants à ceux de notre étude, où 87% de notre population présentait une atteinte squelettique, tous âges confondus.

Quarante-sept pour cent de nos patients présentaient une atteinte de la statique vertébrale (cyphose ou scoliose), alors que cette atteinte semble plus fréquente dans la littérature avec une majorité des patients présentant une scoliose (70%), dont la prévalence augmente avec l'âge : 66% avant 30 ans, contre 85% après 30 ans. (6,34) L'arthrose est retrouvée chez 50% des patients dans la littérature, mais nous n'avons pas relevé ce critère dans notre étude. Les dysostoses étaient également plus fréquentes dans la littérature que dans notre étude (90% des patients de la littérature contre 33% de nos patients). (6,34)

Ces différences peuvent s'expliquer par l'âge des patients de notre cohorte, dans laquelle les 2/3 des patients avaient moins de 30 ans, la prévalence des atteintes squelettiques augmentant avec l'âge. (6)

5. Atteintes ophtalmologiques

Une étude menée par Matlach et *al.* chez 32 patients rapportait des opacités cornéennes chez 6,3% des patients (0% dans notre étude), des cataractes précoces chez 6,3% des patients (20% dans notre étude), des rétinites pigmentaires chez 9,4% des patients (7% dans notre étude), un strabisme chez 18,8% des patients (13% dans notre étude) et une atrophie du nerf optique chez 18,8% des patients (0% dans notre étude). (15) Nos données concernant les atteintes ophtalmologiques sont difficilement comparables avec la littérature du fait du faible nombre de patients présentant ces anomalies. Les troubles de la réfraction et l'astigmatisme des patients atteints d'alpha-

mannosidose sont décrits dans la littérature, sans données statistiques. Notre étude montrait une prévalence importante de ces derniers (hypermétropie 13%, myopie 20% et astigmatisme 27%).

6. Atteintes psychiatriques

Dans la littérature plus de la moitié des patients présentent des manifestations psychiatriques (troubles du comportement, trouble de l'humeur, anxiété ou psychose), avec une augmentation avec l'âge de la prévalence des atteintes. (6,14) Une atteinte psychiatrique était présente chez 8 de nos patients, soit 53% de notre cohorte (n^{total}=15). Sept d'entre eux présentaient des troubles du comportement, mais seulement 2 de nos patients étaient traités de manière médicamenteuse (1 patient traité par antidépresseur et anxiolytique pour une anxiété et des troubles du comportement et un patient traité par antipsychotique pour des troubles du comportement). L'absence de nécessité de traitement médicamenteux peut être en lien avec des troubles du comportement peu envahissants. L'étude de Malm et *al.* menée en 2005 et décrivant les atteintes psychiatriques d'une cohorte de 45 patients âgés de plus de 15 ans, mettait en évidence des épisodes aigus récurrents avec des symptômes dépressifs et psychotiques chez environ 25% des patients. Ces épisodes entrainaient une perte de fonction majeure, au moins temporairement et durait de plusieurs semaines à plusieurs mois. La moyenne d'âge au premier épisode était de 18 ans. (35) Nous ne retrouvions qu'un cas de syndrome dépressif parmi nos patients (7%).

7. Atteintes dentaires et stomatologiques

Les atteintes bucco-dentaires des patients atteints d'alpha-mannosidose sont très peu décrites dans la littérature. Nous retrouvons un rapport de 2 cas qui ont présenté une destruction parodontale (36) et 1 cas qui présentait des caries multiples et une

hypertrophie muqueuse et gingivale majeure (37). Les caractéristiques dysmorphiques décrites rapportent cependant un diastème inter-incisif fréquent. (8)

Notre étude a pu montrer que 13% des patients présentaient une hypertrophie gingivale, 20% présentaient des caries nombreuses, 13% présentaient un trouble de l'articulé dentaire et 7% présentaient des malpositions des dents.

8. Autres atteintes cliniques

Les atteintes des autres systèmes étaient moins représentées dans notre étude.

Les atteintes cardiaques sont peu fréquentes, tant dans notre étude que dans la littérature. L'étude de Beck and *al*. retrouvait des anomalies significatives des échographies cardiaques chez 7% des patients (insuffisance ou sténose valvulaire), et des anomalies significatives de l'électrocardiogramme (ECG) chez 4% des patients. En France, un patient avait présenté un trouble du rythme cardiaque lors de la chimiothérapie d'induction de sa greffe de moelle osseuse (donnée non publiée).

Les infections pulmonaires récidivantes dans l'enfance sont fréquemment décrites dans la littérature (8) mais dans notre étude, elles concernaient seulement 13% des patients. Deux études ont réalisé des EFR chez les patients atteints d'alpha-mannosidose (14,38). Elles montraient la présence d'un syndrome restrictif chez la majorité des patients (capacité vitale forcée diminuée inférieure à 70% de la normale chez la majorité des patients). Le rapport du volume résiduel sur la capacité totale pulmonaire était augmenté, et donc fortement en faveur d'un syndrome restrictif de cause extra-parenchymateuse. Le parallèle était alors fait avec la prévalence des anomalies thoraciques (cyphoscolioses notamment) chez ces patients, dont la causalité a été démontrée dans les causes de syndromes restrictifs. (39) Dans ce contexte, nous nous attendions à retrouver dans notre étude une plus grande

prévalence de syndrome restrictif, mais seulement 1 patient (7%) en présentait. Ce patient présentait par ailleurs une scoliose. Nous nous interrogeons concernant la validité des résultats des EFR réalisées chez les patients inclus, la compliance n'étant pas toujours facile à obtenir pour cet examen chez les patients déficients.

Sur le plan digestif, les difficultés alimentaires rapportées chez 47% de nos patients sont probablement liées à des difficultés masticatoires et des troubles de la déglutition, en lien avec les atteintes neurologiques et squelettiques de la maladie. Dans l'étude de Beck et *al*., la majorité des patients présentaient une corpulence normale, comme dans notre population (0% d'insuffisance pondérale ou de surpoids). (14)

Sur le plan immunitaire, l'étude de Malm et *al.* montrait une réponse à la vaccination significativement moins bonne chez les patients atteints d'alpha-mannosidose que dans le groupe contrôle (40). Dans notre étude, 20% de nos patients présentaient un déficit immunitaire, dont 13% présentait un défaut de réponse à la vaccination.

Aucune atteinte rénale spécifique n'est décrite dans la littérature, et aucun de nos patients ne présentait d'atteinte rénale.

Dans notre étude, nous n'avons pas recherché de critères dysmorphiques, qui peuvent être marqués durant l'enfance et s'estomper progressivement avec l'âge (8). La recherche de la dysmorphie intervient surtout au moment de l'orientation diagnostic, et aucun suivi particulier n'est à proposer concernant ces signes.

B. Les mucopolysaccharidoses : mise en parallèle

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des pathologies de surcharge lysosomale, chroniques, progressives et multiviscérales, qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient. Bien que concernée par la dénomination « maladie rare », elles sont plus fréquentes que l'alpha-mannosidose avec un taux d'incidence entre 1/25 000 et 1/30 000 naissances (41) ; des données plus riches concernant les atteintes et la prise en charge de la maladie sont disponibles, ainsi que des recommandations de suivi. Les atteintes cliniques comportent des similitudes avec l'alpha-mannosidose.

Les premiers symptômes sont souvent observés dans la première année de vie. La dysmorphie des patients atteints d'alpha-mannosidose est qualifiée d'Hurler-Like (MPS de type I aussi dénommée Maladie de Hurler). Les atteintes neurologiques sont variables chez les patients atteints de MPS, mais dans la majorité des cas un retard de développement psychomoteur est retrouvé comme chez les patients atteints d'alpha-mannosidose. De même, la déficience intellectuelle est fréquente, et de degré variable. Les manifestations psychiatriques sont plus fréquemment au premier plan avec des troubles du comportement très fréquents dès l'enfance chez les patients atteints de MPS2 et MPS3 essentiellement. Les atteintes ORL sont similaires, avec des infections ORL récidivantes dans l'enfance et des surdités. Les atteintes squelettiques sont plus précoces pour les patients atteints de MPS, avec une atteinte parfois sévère de la croissance staturale (taille finale de 1 mètre) qui est peu représentée chez les patients atteints d'alpha-mannosidose. Les atteintes ophtalmologiques sont similaires, avec notamment des opacités cornéennes. Les

atteintes dentaires notamment l'hypertrophie gingivale sont présentes chez les patients atteints de MPS.
On note cependant des atteintes cardiaques, digestives (notamment organomégalie) et cutanées beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de MPS.

Les MPS bénéficient également de traitements spécifiques par TES et par GMO (possibilités de traitement variables selon le sous-type de MPS). (42,43)

Devant des atteintes cliniques comparables pour certains systèmes, un parallèle avec le suivi proposé dans le PNDS MPS est possible pour nos patients atteints d'alpha-mannosidose, devant l'absence de ressources spécifiques concernant le suivi de cette maladie. Le tableau de suivi proposé par le PNDS MPS est rapporté en annexe. (Annexe 5)

C. Suivi des patients

1. Suivi médical

c) Suivi Neurologique

Tous nos patients qui ont été vus sur le plan médical durant les 3 dernières années ont bénéficié d'un suivi de l'examen neurologique et pour 77%, ce suivi était effectué plusieurs fois par an. Cet examen pouvant être réalisé par le médecin référent, et au vu du caractère évolutif de la maladie, il parait justifié qu'il soit effectué tous les 6 mois à 1 an selon les atteintes. Un avis spécialisé en neurologie pourra être demandé si nécessaire.

d) Suivi psychiatrique

Le suivi psychiatrique est peu réalisé dans notre cohorte de patient (1 patient suivi seulement). Les symptômes étant hétérogènes, évoluant par accès aigus dans la majorité des cas, il semble pertinent de débuter un suivi sur point d'appel clinique.

e) Suivi ORL

Le suivi en ORL était également régulier chez nos patients (83% de patients suivis, dont 75% au moins une fois par an), et cela semble amplement justifié au vu de l'atteinte auditive quasi constante. Dans notre étude, la proportion de patients bénéficiant d'un suivi ORL était similaire chez les patients âgés de moins de 18 ans et ceux âgés de plus de 18 ans. Ceci est probablement lié au fait que l'atteinte auditive débute dans l'enfance, souvent de manière précoce, et peut évoluer par la suite. Le suivi était principalement réalisé pour des troubles de l'audition. Une fréquence de 1 consultation ORL par an au minimum semble adaptée pour les patients âgés de plus de 18 ans, rapprochée à tous les 6 mois pour les moins de 18 ans.

f) Suivi ophtalmologique

Le suivi ophtalmologique était également régulier chez nos patients, avec 77% de patients suivis, dont 46% au moins une fois par an. Le suivi annuel chez les patients présentant des troubles nécessitant une correction optique semble justifié au même titre que des patients sains afin d'adapter la correction. Ce suivi peut être effectué en libéral. Un suivi dans un centre dédié à la prise en charge des maladies rares sera nécessaire tous les 2 à 3 ans afin de réaliser des examens plus spécifiques (électrorétinogramme et tomographie de cohérence optique par exemple). Un suivi plus rapproché peut être nécessaire chez les patients atteints de cataracte (20% des patients dans notre étude), d'opacité cornéenne (aucun patient atteint dans notre étude), de rétinopathies (7% des patients atteints dans notre étude) ou d'atteintes du nerf optique (aucun patient atteint dans notre étude), pour adapter au mieux les prises en charge et l'instauration d'un traitement médicamenteux et chirurgical le cas échéant.

g) Suivi orthopédique et rhumatologique

Le suivi orthopédique était réalisé pour un peu plus de la moitié de nos patients (54%), mais 23% n'étaient suivis que de manière ponctuelle. Les atteintes squelettiques ayant une prévalence croissante avec l'âge, avec une atteinte de près de 60% des moins de 18 ans et 92% des plus de 18 ans (14), il paraitrait cohérent que le suivi soit généralisé à l'ensemble des patients. La fréquence sera adaptée selon les atteintes durant l'enfance, mais une consultation annuelle dès le début de la puberté semble justifiée ; on note d'ailleurs une proportion de suivi plus importante chez nos patients âgés de plus de 18 ans (71%) que chez ceux âgés de moins de 18 ans (33%).

Le suivi en rhumatologie sera adapté aux atteintes des patients. Un seul de nos patients avait bénéficié d'une consultation en rhumatologie, mais dans notre cohorte nous n'avons pas recherché la présence d'arthrose, alors que la littérature rapporte

jusqu'à 50% de patients atteints (6). L'intérêt d'un suivi en rhumatologie serait de poser le diagnostic d'arthrose mais surtout de proposer un traitement médicamenteux par infiltration ou de discuter de l'intérêt d'une chirurgie avec l'orthopédiste. On pourrait donc envisager d'inclure le médecin rhumatologue dans la liste des professionnels pouvant être consulté facilement en cas de doute clinique ou de plainte du patient

h) Suivi en MPR

Dans notre étude, 69% des patients étaient suivis en consultation de MPR, et 64% bénéficiaient d'un appareillage. Le mélange des atteintes squelettiques, neurologiques et musculaires, et la limitation fonctionnelle progressive qu'elles engendrent, justifient une consultation en MPR dès le diagnostic puis un suivi si possible tous les 6 mois à 1 an. Ce suivi permettra de coordonner au mieux les rééducations adaptées aux besoins de chaque patient, et de prescrire des appareillages, dès l'enfance, si cela s'avère nécessaire.

i) Autres suivis

Dans notre cohorte, les patients étaient peu suivis en consultation de cardiologie (31%) et de pneumologie (54%). Afin de ne pas méconnaitre une atteinte respiratoire ou cardiaque dont les signes fonctionnels rapportés par les patients peuvent être incomplets (patients présentant fréquemment un déficit intellectuel), nous proposons de réaliser si l'état du patient le permet de manière systématique ces examens (consultation cardiologique avec échographie cardiaque, polysomnographie et EFR) tous les 2 ans (*cf*. suivi paraclinique). L'orientation vers une consultation de pneumologie sera fonction des résultats des examens paracliniques.

Au vu de la faible prévalence des atteintes digestives retrouvées dans la littérature et dans notre étude, le suivi en gastro-entérologie ne semble pas nécessaire en systématique, si aucune atteinte clinique ou paraclinique n'est notée.

Le suivi néphrologique ne semble pas indiqué en l'absence de point d'appel clinique ou paraclinique, devant l'absence d'atteinte rapportée dans la littérature et dans notre étude.

Dans notre étude, seul un patient avait été vu en consultation d'immunologie. Un avis immunologique devrait être pris ou le suivi réalisé en cas de besoin, notamment pour prendre en charge de manière adaptée un déficit immunitaire (nécessité d'antibioprophylaxie, de vaccination hors schéma vaccinal obligatoire…).

Le suivi dentaire est indiqué au moins annuellement comme pour la population générale, et une consultation stomatologique sera indiquée sur point d'appel clinique, notamment pour prendre en charge une hypertrophie gingivale, des troubles masticatoires ou des soins dentaires nécessitant une anesthésie générale. On note que dans notre étude, seulement 67% des patients de moins de 18 ans semblent bénéficier d'un suivi dentaire, pointant la nécessité de prévention auprès des familles afin que le suivi puisse être mise en place avant l'apparition de complications.

Au vu de la prévalence des plaintes douloureuses (33% des patients dans notre étude), l'orientation vers une consultation spécialisée dans la prise en charge de la douleur doit être envisagée pour chaque patient dès qu'une plainte douloureuse chronique est identifiée en consultation.

j) Suivi médical selon le traitement spécifique

Dans l'analyse en sous-groupe, certains suivis médicaux semblent plus fréquemment réalisés dans le groupe sans traitement spécifique (suivis en orthopédie, en MPR, en ophtalmologie et en dentaire) ; respectivement pour le groupe sans traitement spécifique, 63%, 88%, 88% et 100% de patients suivis ; tandis que pour le groupe recevant la TES, 33%, 33%, 66%, et 100% de patients suivis ; et pour le groupe ayant bénéficié d'une GMO, 50%, 50%, 50% et 0% de patients suivis. Cependant, nos groupes n'étaient pas comparables en termes d'âges (médiane à 5 ans pour le groupe GMO, à 19,5 ans pour le groupe TES et à 36 ans pour le groupe sans traitement spécifique), ce qui biaise les résultats, les patients plus âgés présentant plus de complications sur les plans squelettiques, ophtalmologique et dentaire du fait de l'évolution de la maladie. En opposition, le sous-groupe traité par TES semblait bénéficier d'un suivi pneumologique plus fréquent. Cela peut être expliqué par les protocoles de suivis des patients inclus dans les essais thérapeutiques, ou bien par une atteinte pneumologique sévère ayant indiqué la mise en place d'un traitement par TES.

Les données concernant le suivi du groupe GMO étaient difficiles à analyser : les greffes étant récentes (patients greffés en 2021), et le suivi de la greffe étant très fréquent (2 à 3 fois par semaine), celui-ci a probablement pris le pas sur le suivi de l'évolution de l'alpha-mannosidose.

2. Suivi paraclinique

a) Bilan au diagnostic

Une fois le diagnostic établi, un bilan global de la maladie devrait être établi, à la recherche de complications de la maladie qui serait encore imperceptible cliniquement, afin de proposer une prise en charge la moins lourde possible.

Dans notre étude, plus de la moitié des patients avaient bénéficiés des examens de référence suivants : IRM cérébrale (100%), IRM médullaire (69%), ENMG/VCN (64%), radiographies de squelettes et des hanches (85%), polysomnographie (58%), EFR (64%) et échographie cardiaque (92%).

Une minorité de patients avaient bénéficié des examens suivants : radiographie thoracique (40%), DMO (15%), TDM thoracique (20%), holter-ECG (8%).

En se basant sur les recommandations produites pour les patients atteints de MPS (PNDS MPS), et en l'adaptant aux symptômes présentés par les patients atteints d'alpha-mannosidose dans la littérature et dans notre étude, nous recommandons de réaliser lors du bilan paraclinique au diagnostic : une IRM cérébrale de référence à la recherche d'une hydrocéphalie et d'anomalies anatomiques ou de signal ; une IRM médullaire à la recherche d'une malformation de Chiari ou d'une compression médullaire ; une ENMG/VCN à la recherche notamment de signes précoces de compression nerveuses orientant vers une compression médullaire ou un syndrome du canal carpien ; des radiographies du bassin et du rachis entier face et profil à la recherche de dysostoses, d'arthroses, ou d'une anomalie de la statique vertébrale et une DMO à la recherche d'une ostéopénie ; une échographie abdominale à la recherche d'une organomégalie ; un bilan ophtalmologique (cf. 1. Suivi médical) ; un bilan ORL avec audiométrie si non réalisés auparavant ; un ECG ou un holter-ECG à la recherche d'un trouble du rythme et une échographie cardiaque à la recherche d'une valvulopathie ou de signes d'insuffisance cardiaque ; des EFR à la recherche d'un syndrome restrictif ou obstructif, et une polysomnographie pour dépister un syndrome d'apnée du sommeil ; un bilan immunitaire comportant une Numération formule sanguine (NFS), des sérologies vaccinales et un profil des immunoglobulines ; un bilan dentaire (cf. 1. Suivi médical).

Nous recommandons également la réalisation d'un bilan neuropsychologique et de tests fonctionnels (test de marche de 6 minutes par exemple) dans l'année suivant le diagnostic, afin de pouvoir suivre de manière objective le retentissement fonctionnel de la maladie.

Au terme du bilan initial et après avis du CETL, une décision de prise en charge thérapeutique spécifique adaptée pourra être prise.

Ensuite, la fréquence de chaque examen sera adaptée en fonction des atteintes cliniques de la maladie.

b) Examens paracliniques de suivi

Pour rappel, dans notre étude, les patients bénéficiaient principalement d'un suivi des fonctions biologiques (fonction hépatique chez 70% des patients, fonction rénale chez 77% des patients et dosage vitaminique chez 77% des patients) et d'un suivi des radiographies de squelette et de hanches (46%), des EFR (27%) et de l'échographie cardiaque (38%).

La surdité étant souvent présente avant le diagnostic, le suivi audiométrique est probablement déjà mis en place. Dans le cas contraire, des audiométries régulières et un suivi ORL au moins annuel semble se justifier, afin de dépister l'apparition de troubles auditifs précocement et d'évaluer la progression éventuelle des atteintes.

Un suivi régulier des ENMG/VCN semble nécessaire au vu de la prévalence du syndrome de canal carpien dans notre étude (20%), afin d'en dépister les premiers signes le plus précocement possible, et d'ainsi éviter les lésions permanentes. Comme pour les patients atteints de MPS, un rythme de suivi tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans nous parait justifié.

Au vu de la prévalence croissante avec l'âge des complications squelettiques et articulaires et de leur impact fonctionnel, il semble nécessaire de contrôler les radiographies osseuses tous les 1 à 2 ans même en l'absence de point d'appel clinique. Des radiographies avec la technologie EOS pourront être réalisées afin de diminuer le taux d'irradiation des patients qui bénéficieront d'examens radiographiques réguliers. Dans notre étude, 85% des patients n'avaient bénéficié d'aucune DMO, et 1 seul patient bénéficiait d'un suivi régulier. Les patients atteints d'alpha-mannosidose présentent un risque de chute majoré, du fait de l'ataxie, du syndrome cérébelleux et des limitations fonctionnelles engendrées par les anomalies squelettiques. Dans ce contexte, afin de limiter le risque de fracture, un suivi des DMO serait pertinent, afin de bien adapter la supplémentation vitamino-calcique et l'activité physique des patients en vue d'améliorer leur DMO et de prévenir le risque fracturaire.

Sur le plan cardiologique, au vu de la prévalence faible des atteintes, un contrôle des échographies cardiaques et des ECG des patients tous les 2 ans en l'absence de point d'appel clinique pourraient suffire. Un holter-ECG a été réalisé dans le sous-groupe GMO, car un patient atteint d'alpha-mannosidose avait présenté un trouble du rythme sévère lors de la chimiothérapie d'induction de sa greffe (donnée non publiée).

Les EFR et la polysomnographie pourront également être réalisés régulièrement, à un rythme pouvant s'espacer à 2 ans en l'absence de point d'appel clinique.

Un suivi annuel des fonctions biologique semble cohérent, comprenant la fonction hépatique, une NFS à la recherche d'une anémie et la recherche de carences (vitamine D, ferritine).

Des examens de contrôles pourront être effectués en cas de point d'appel clinique concernant les IRM cérébrales et médullaires, et l'imagerie thoracique.

Les bilans fonctionnels pourront être réalisés ponctuellement afin d'évaluer la progression de la maladie (tests neuropsychologiques, test de marche de 6 minutes), ainsi que des bilans en kinésithérapie afin d'évaluer les amplitudes articulaires et d'objectiver l'évolution des rétractions articulaires.

Dans l'analyse en sous-groupe, certains examens étaient réalisés plus fréquemment dans le groupe TES, notamment les EFR. Nous expliquons cela par le suivi régulier des EFR dans le cadre du protocole de suivi des patients bénéficiant de ce traitement dans le cadre d'essai thérapeutique (20,22).

En cas de traitement spécifique par TES ou GMO, d'autres paramètres pourront être contrôlés pour suivre l'efficacité thérapeutique (dosage des oligosaccharides urinaires, taux d'anticorps anti-velmanase, mesure de l'activité enzymatique et étude du chimérisme pour la GMO de manière annuelle). Les tests fonctionnels auront toute leur importante dans le suivi de ces patients afin de juger de l'évolution des patients sur le plan fonctionnel (EFR, test de marche de 6 minutes, test de montées de marche, questionnaire de qualité de vie) et de pouvoir valider que la prise en charge thérapeutique spécifique (GMO ou TES) améliore la qualité de vie de ces patients.

3. Suivi paramédical

Le suivi paramédical et les rééducations proposées doivent être adaptées aux besoins de chaque patient.

Dans notre étude, les patients étaient principalement suivis en kinésithérapie et en orthophonie, ce qui est cohérent au vu des atteintes neurologiques, squelettiques et ORL.

La kinésithérapie doit être débutée dès la petite enfance devant un retard de développement moteur ; si nécessaire de la psychomotricité peut être prescrite également dans ce contexte. La kinésithérapie pourra être reprise dès le diagnostic, afin de réaliser un entretien articulaire et musculaire pour limiter l'impact fonctionnel de rétractions tendineuses et de la faiblesse musculaire. Elle pourra également travailler la fonction d'équilibre afin de limiter les effets de l'ataxie et du syndrome cérébelleux.

L'orthophonie devra être débutée le plus précocement possible en cas de retard de développement du langage. Celle-ci pourra être poursuivie dans l'enfance et à l'âge adulte afin de travailler tous les champs de la communication, notamment en cas de difficultés de langage oral chez des patients présentant une déficience intellectuelle, une surdité et une dysarthrie cérébelleuse.

Seulement 20% des patients bénéficiaient d'un suivi en ergothérapie, ce qui nous semble peu, devant la nécessité croissante avec l'âge d'adapter l'environnement du patient et de le former à différentes techniques de mobilisation afin d'améliorer son autonomie.

L'avis régulier d'un médecin spécialisé en médecine physique et en réadaptation serait bénéfique, afin de coordonner les rééducations au plus près des besoins des patients, de proposer les adaptations nécessaires de l'environnement (séances d'ergothérapie) et de prescrire les appareillages nécessaires.

Dans notre étude nous n'étudions pas l'impact de la maladie sur la famille ni le suivi psychologique qui leur était proposé, cependant nous avons pu montrer que seulement 27% de nos patients bénéficiaient d'un suivi psychologique. Ce taux semble vraiment faible au vu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie rapportée dans la littérature. (26)

Un suivi diététique pourra être proposé aux patients présentant des difficultés alimentaires (47% de nos patients), afin d'ajuster les apports nutritionnels aux capacités et difficultés de chaque patient.

4. Synthèse

Le suivi des patients dans notre étude semble cohérent avec les atteintes qu'ils présentent, bien que selon nous, un suivi systématique devrait être réalisé chez l'ensemble des patients concernant les systèmes ORL, ophtalmologique, squelettique et dentaire.

Des recommandations concernant les examens paracliniques de suivi et leurs fréquences de réalisation sont nécessaires afin d'homogénéiser le suivi de ces patients au niveau national. Des recommandations concernant le parcours de soins de ces patients permettra probablement de limiter le nombre de patient en rupture de suivi médical.

Les propositions de suivi rédigées dans notre discussion sont résumées en annexe (Annexe 6).

Une étude menée en 2020 en Italie par Veracchia et *al.* insistait sur l'importance d'une prise en charge coordonnée des patients atteints d'alpha-mannosidose, et sur la nécessité d'une amélioration de la transition du système de soin pédiatrique vers le système de soin adulte, ainsi que de la cohérence de cette transition. (44)

En France, afin de limiter la rupture de suivi médical lors de la transition enfant-adulte, des services et des consultations de transition ont été mis en place. Des outils sont mis à disposition des soignants et des patients afin d'aider cette transition, et des séances d'éducation thérapeutique au patient (ETP) sont organisées autour de ce thème. (Annexe 7)

Le suivi médical et paraclinique de ces patients est lourd, et des adaptations sont nécessaires pour limiter les ruptures de soins. Dans une étude menée par Répond et *al.* en Suisse en 2012, il était montré que les enfants atteints d'une maladie génétique rare consultaient de 2 à 7 médecins par an en raison de la complexité de leur pathologie, sans qu'il s'agisse de tourisme médical, à raison de 8 à 10 consultations par an au total. Les déplacements pour chaque consultation duraient en moyenne 1h15. (45)

Ces résultats appuient le fait que le bilan annuel doit dès que possible être réalisé en hospitalisation de jour ou en hospitalisation de courte durée en groupant tous les examens, afin de limiter le nombre d'aller-retour à l'hôpital et de limiter ainsi l'impact sur la qualité de vie des patients.

Le suivi des patients bénéficiant d'un traitement pas TES entre actuellement dans le cadre des protocoles de recherche (20,22). Les patients sont vus en hospitalisation de jour de manière hebdomadaire afin de recevoir leur injection de Velmanase Alpha, et bénéficient d'examens paracliniques de suivis très réguliers.

III. Limites

L'aspect rétrospectif de notre étude induit un biais d'information et de recrutement. Le délai court d'inclusion (4 mois) a pu majorer le biais de recrutement. Certains médecins ayant même été contactés à peine un mois avant la date de fin d'inclusion dans l'étude, ils n'ont pas eu le temps de compléter les questionnaires pour leurs patients. Un patient n'a pas pu être inclus car le médecin référent n'a été informé de l'étude qu'après la date de fin des inclusions. Nous avons en effet identifié que dans certains centres, ce ne sont pas les médecins spécialistes des maladies lysosomales qui suivent ces patients, surtout à l'âge adulte, mais des médecins internistes ou des généticiens qui n'ont pas été contactés immédiatement par la filière

G2M ou le CETL ; cela peut être expliqué par le faible nombre de médecins spécialistes des maladies lysosomales ou des maladies métaboliques prenant en charge des patients adultes.

Le nombre de patients inclus est faible, ne permettant pas de réaliser d'analyse statistique de nos données. Cependant, au vu du taux d'incidence de la maladie qui est extrêmement faible (1/60000 à 1/1000000 naissances) nous bénéficions d'une cohorte d'un volume intéressant. Une dizaine de patients suivis par le CHU de Lyon n'ont pu être inclus dans notre étude car ils participeraient à une étude similaire menée en monocentrique.

De nombreuses données étaient manquantes, notamment du fait de l'arrêt de suivi des patients, ce qui majore le biais d'information de notre étude.

Nous avons réalisé que certaines données pertinentes manquaient à notre questionnaire : des données sur les patients perdus de vue, notamment l'âge à l'arrêt du suivi et le motif si connu, des données concernant le diagnostic des patients (dosage enzymatique et analyse génétique), des données sur le suivi spécifique par un neurologue et les données concernant la réalisation de bilans fonctionnels (test neuropsychologiques, test de marche).

IV. Perspectives

Dans l'étude portée par le CREAI (Centre régional d'études, d'actions et d'informations) de la région Languedoc Roussillon, menée en 2009 auprès des patients atteints d'une maladie rare, plus d'un tiers des personnes interrogées avait le sentiment que leur parcours de soins n'avait pas été coordonné de manière satisfaisante. Cette étude évoquait un manque de communication entre professionnels de santé, rendant le suivi global difficile. Près d'un tiers des personnes interrogées

affirment ainsi avoir du mal à trouver un médecin généraliste. Les auteurs expliquaient cela par le fait que les maladies rares peuvent être très lourdes et complexes, ce qui « décourage » ou « effraye » certains médecins. (46) Cette étude a été menée entre les 2 premiers plans nationaux maladie rares (PNMR) (2005-2008 et 2011-2014). Le troisième PNMR est en cours (2018-2022). Un des objectifs communs de ces 3 plans, était d'améliorer le parcours de soins des patients atteints de maladie rare, notamment en essayant d'améliorer la coordination du suivi des malades et l'information proposée concernant la maladie pour les acteurs du suivi. Dans ce cadre, la production de PNDS spécifiques à chaque maladie rare peut être réalisée par les experts des centres de références et de compétences, puis validé par les commissions nationales. « L'objectif d'un PNDS est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. » (47–50)

Actuellement, aucun PNDS n'existe concernant les patients atteints d'alpha-mannosidose. Cependant, du fait des caractéristiques similaires présentées par les patients atteints de MPS, il est prévu lors de la prochaine révision du PNDS consacré aux patients atteints de MPS, d'ajouter un chapitre concernant les patients atteints d'alpha-mannosidose. (43)

En vue de cette rédaction, il sera intéressant de reprendre les données de notre étude et de les comparer à celles de l'étude Lyonnaise qui serait en cours concernant le suivi de leur cohorte de patients atteints d'alpha-mannosidose.

En attendant la production de ces recommandations, les associations de patients spécialisées dans les maladies lysosomales, notamment Vaincre les Maladies Lysosomales en France, peuvent être source de contacts et d'informations pour les

professionnels de santé et les familles qui souhaiteraient des informations sur la maladie et le suivi des patients.

CONCLUSION

Le parcours de soins des patients atteints d'alpha-mannosidose, une fois le diagnostic posé, reste hétérogène selon le centre où le patient effectue son suivi. Aucune étude auparavant n'avait étudié le suivi de ces patients.

Des recommandations pour une harmonisation des pratiques concernant le suivi médical, paraclinique et paramédical proposé est nécessaire afin d'améliorer la coordination du parcours de soins de ces patients. Ces recommandations devront bien évidemment s'ajuster au plus près des besoins de chaque patient, les atteintes de la maladie et leurs intensités étant très hétérogènes. Elles pourront s'intégrer dans un PNDS dans le cadre du 3ème Plan National Maladies Rares, afin de rendre accessible les informations concernant la maladie, sa prise en charge et son suivi à tous les acteurs de la prise en charge de ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Meikle PJ. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA. 20 janv 1999;281(3):249.

2. Al-Jasmi FA, Tawfig N, Berniah A, Ali BR, Taleb M, Hertecant JL, et al. Prevalence and Novel Mutations of Lysosomal Storage Disorders in United Arab Emirates. In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, éditeurs. JIMD Reports - Volume 10 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 23 févr 2021]. p. 1-9. (JIMD Reports; vol. 10). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/8904_2012_182

3. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. févr 2004;12(2):87-92.

4. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. août 1999;105(1-2):151-6.

5. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. août 2010;33(4):387-96.

6. Malm D, Riise Stensland HMF, Edvardsen Ø, Nilssen Ø. The natural course and complications of alpha-mannosidosis—a retrospective and descriptive study. J Inherit Metab Dis. janv 2014;37(1):79-82.

7. Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Parini R, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. Molecular Genetics and Metabolism. avr 2019;126(4):470-4.

8. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis - gene review. :16.

9. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. Jrnl of Inher Metab Disea. sept 2019;42(5):975-83.

10. Riise Stensland HMF, Frantzen G, Kuokkanen E, Buvang EK, Klenow HB, Heikinheimo P, et al. amamutdb.no: A Relational Database for *MAN2B1* Allelic Variants that Compiles Genotypes, Clinical Phenotypes, and Biochemical and Structural Data of Mutant MAN2B1 in α-Mannosidosis. Human Mutation. juin 2015;36(6):581-6.

11. Berg T, Riise HMF, Hansen GM, Malm D, Tranebj L. Spectrum of Mutations in a-Mannosidosis. Am J Hum Genet. 1999;12.

12. Riise Stensland HMF, Klenow HB, Nguyen LV, Hansen GM, Malm D, Nilssen Ø. Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: Functional analysis of MAN2B1 missense mutations. Hum Mutat. mars 2012;33(3):511-20.

13. ORPHANET - liste des panels de gènes incluant le gène MAN2B1 [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=FR&LnkId=3&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu

14. Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, Zeman J, Michalski J-C, Saftig P, et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):88.

15. Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, Hennermann JB, Pitz S. Retinal and optic nerve degeneration in α-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. déc 2018;13(1):88.

16. Dietemann JL, de la Palavesal MMF, Tranchant C, Kastler B. MR findings in mannosidosis. Neuroradiology. déc 1990;32(6):485-7.

17. Patlas M, Shapira MY, Nagler A, Sheffer R, Gomori JM. MRI of mannosidosis. Neuroradiology. nov 2001;43(11):941-3.

18. Solomon M, Muro S. Lysosomal enzyme replacement therapies: Historical development, clinical outcomes, and future perspectives. Advanced Drug Delivery Reviews. sept 2017;118:109-34.

19. Avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé francaise du 12 décembre 2018 concernant le traitement par LAMZEDE des patients atteins d'alpha-mannosidose [Internet]. 2018 déc. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16972_LAMZEDE_PIC_INS_Avis3_CT16972.pdf

20. Hennermann JB, Guffon N, Cattaneo F, Ceravolo F, Borgwardt L, Lund AM, et al. The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. déc 2020;15(1):271.

21. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inherit Metab Dis. déc 2018;41(6):1215-23.

22. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. déc 2018;41(6):1225-33.

23. Phillips D, Hennermann JB, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Gil-Campos M, Guffon N, et al. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. Molecular Genetics and Metabolism Reports. juin 2020;23:100586.

24. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, et al. Effective treatment of α-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The Journal of Pediatrics. mai 2004;144(5):569-73.

25. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. Bone Marrow Transplant. mars 2012;47(3):352-9.

26. Adam J, Malone R, Lloyd S, Lee J, Hendriksz CJ, Ramaswami U. Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers – A UK natural history survey. Molecular Genetics and Metabolism Reports. sept 2019;20:100480.

27. Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, Fogh J, Dali CI, Lund AM. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. nov 2015;38(6):1119-27.

28. Cathey SS, Sarasua SM, Simensen R, Pietris K, Kimbrell G, Sillence D, et al. Intellectual functioning in alpha-mannosidosis. JIMD Reports. nov 2019;50(1):44-9.

29. Majovska J, Nestrasil I, Paulson A, Nascene D, Jurickova K, Hlavata A, et al. White matter alteration and cerebellar atrophy are hallmarks of brain MRI in alpha-mannosidosis. Molecular Genetics and Metabolism. mars 2021;132(3):189-97.

30. Niemann S K, Beck M, Seidel G, Spranger J, Vieregge P. Neurology of adult alpha-mannosidosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1 juill 1996;61(1):116-116.

31. Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, Guelbenzu S, Chabás A, Pina MA, et al. Neurological impairment in α-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. Child's Nervous System. 17 août 1999;15(8):369-71.

32. Zoons E, de Koning TJ, Abeling NGGM, Tijssen MAJ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation on MRI: An Adult Case of α-Mannosidosis. In: c/o ACB, éditeur. JIMD Reports - Case and Research Reports, 2012/1 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 25 févr 2021]. p. 99-102. (JIMD Reports; vol. 4). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/8904_2011_78

33. Chester M, Lundblad A, Öckerman P, Autio S. Mannosidosis Duran P, O'Brien JF, editor. Genetic Errors of Glyco-Protein Metabolism. Milan: Edi-Hermes; 1982. pp. 89–120. [Google Scholar]. Genetic Errors of Glyco-Protein Metabolism. 1982;89-120.

34. Langeveld M, Hollak CEM. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. Rev Endocr Metab Disord. mars 2018;19(1):81-92.

35. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. J Intellect Disabil Res. nov 2005;49(11):865-71.

36. Kalsi JS, Auplish G, Johnson AR, Darbar UR. Severe periodontal destruction in alpha-mannosidosis: a case series. Pediatr Dent. oct 2012;34(5):140-3.

37. Ishigami T, Schmidt-Westhausen A, Philipsen HP, Baiborodin SI, Gelderblom H, Reichart PA. Oral manifestations of alpha-mannosidosis: report of a case with ultrastructural findings. J Oral Pathol Med. févr 1995;24(2):85-8.

38. Nir V, Bentur L, Tal G, Gur M, Gut G, Ilivitzki A, et al. Comprehensive cardiopulmonary assessment in α mannosidosis. Pediatric Pulmonology. sept 2020;55(9):2348-53.

39. Pehrsson K. Pulmonary function in adolescent idiopathic scoliosis: a 25 year follow up after surgery or start of brace treatment. Thorax. 1 mai 2001;56(5):388-93.

40. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjærg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. European Journal of Pediatrics. 9 août 2000;159(9):699-703.

41. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, Ancellin S, Touati G, Levade T, et al. Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? La Revue de Médecine Interne. mars 2020;41(3):180-8.

42. Héron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, et al. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. Am J Med Genet. janv 2011;155(1):58-68.

43. Pichard S, Garros A, Chan B. Protocole National de diagnostic et de soins pour les patients atteints de mucopolyssacharidose en France [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2659923

44. Verrecchia E, Sicignano LL, Massaro MG, Rocco R, Silvestri G, Rossi S, et al. Caregivers' and Physicians' Perspectives on Alpha-Mannosidosis: A Report from Italy. janv 2021;1-10.

45. Repond C. Situation, attentes et besoins des parents d'enfants atteints de maladie génétique rare en Valais (Suisse) - Une nouvelle forme d'accompagnement à instaurer ? [Internet]. 2013. Disponible sur: https://web2.hopitalvs.ch/fr/ichv/DocumentationDoc/Memoire_maladie_genetique_rare-Mme_C_de_Kalbermatten.pdf

46. Centres d'Etude Régionaux sur les Inadaptations. Synthèse de l'étude sur les maladies rares « attentes et besoins des malades et des familles ». 2009.

47. Plan national maladies rares 2005-2008 [Internet]. 2005. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2005-2008.pdf

48. Plan national maladies rares 2011-2014 [Internet]. 2011. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_maladies_rares_2011-2014.pdf

49. Plan national maladies rares 2018-2022 [Internet]. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf

50. Guide methodologique pour la rédaction d'un PNDS [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/guide_methodologique_pnds.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : algorithme diagnostique proposé par Guffon et al. (*Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Lund AM, Gil-Campos M, Parini R, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. Molecular Genetics and Metabolism. avr 2019;126(4):470‑4.)*

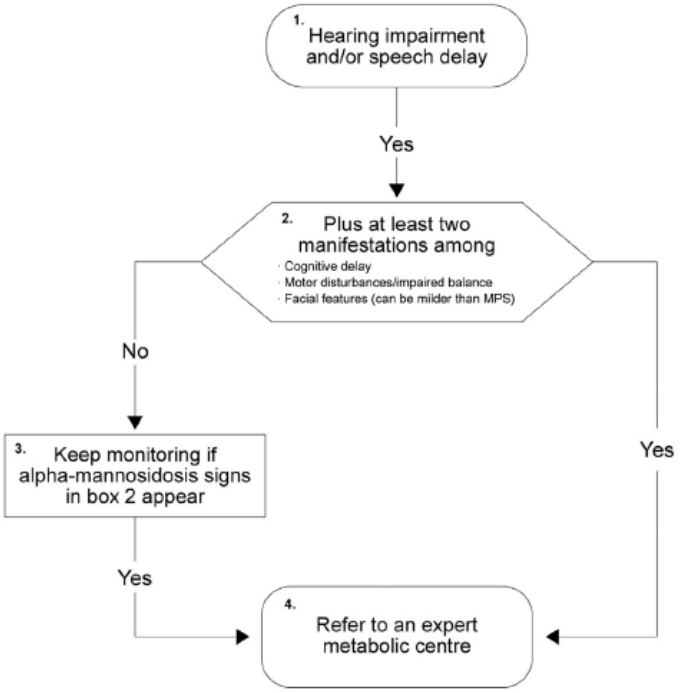


Figure 1 : Proposed algorithm for diagnosis of alpha-mannosidosis in patients <10 years, MPS, mucopolysaccharidosis

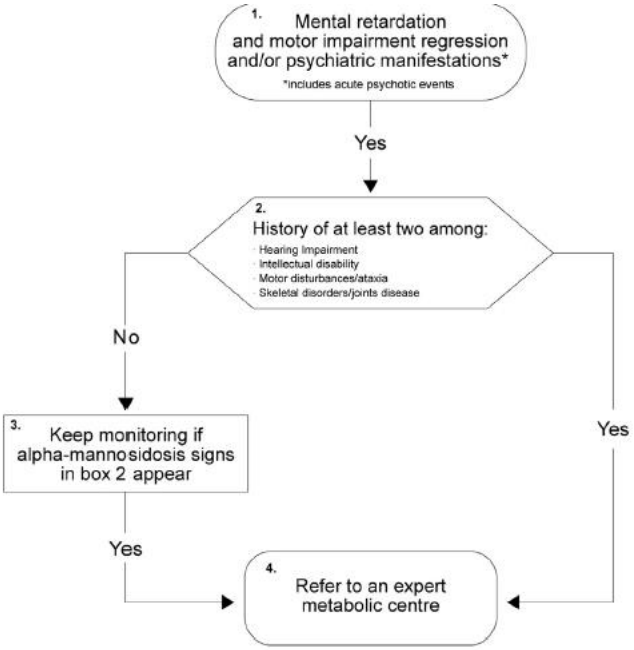


Figure 2 : Proposed algorithm for diagnosis of alpha-mannosidosis in patients > 10 years

Annexe 2 : Notice information pour le médecin investigateur

Notice d'information à l'attention des investigateurs proposant une observation dans le cadre de l'étude :

« PARCOURS DE SOINS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALPHA-MANNOSIDOSE EN FRANCE »

Étude SUIVI-AMFRANCE

Cette recherche est organisée par le CHU de Lille – 2 avenue Oscar Lambret – 59000 Lille

NOTE D'INFORMATION

Chère investigatrice, Cher investigateur,

1) Quel est le but de cette recherche?

Cette étude a pour objectif principal de faire le point sur le parcours de soins des patients atteints d'alpha-mannosidose en France, devant l'absence de données publiées et disponibles concernant le suivi à proposer à ces patients dans la littérature.

Nous souhaitons en effet collecter des données concernant le suivi médical de ces patients et les fréquences des consultations médicales et des examens paracliniques, les atteintes cliniques, ainsi les prises en charge symptomatiques et spécifiques liées à leur maladie.

2) En quoi consiste la recherche ?

Pour nous aider à réaliser cette étude, nous vous demandons de bien vouloir remplir un questionnaire papier pour chacun de vos patients atteint d'alpha-mannosidose.

Ce questionnaire regroupe des données démographiques, des données sur les atteintes cliniques, le suivi associé (médical et paraclinique) et les prises en charge thérapeutiques et rééducatives.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

Appel à observation : Décembre 2020
Collecte des données : Décembre à mars 2021
Analyse et rédaction : avril à juin 2021

4) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?

Votre participation permettra de réfléchir à coordonner au mieux le suivi de l'alpha-mannosidose selon le type de prise en charge que vous proposez actuellement à vos patients. Nous estimons à 15 à 20 minutes la durée de remplissage du questionnaire pour chaque patient. Si il vous est impossible de remplir le questionnaire, pouvez-vous nous signaler si l'envoi des comptes rendus de consultation des deux dernières années de vos patients est possible (réponses auprès de sandrine.keromnes.etu@univ-lille.fr ou annesophie.guemann@chru-lille.fr)?

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Aucun traitement n'engendre l'exclusion d'un patient de cette étude.

6) Quels sont les contraintes et désagréments prévisibles de la recherche ?

Il n'y a aucun désagrément prévisible à cette recherche. Elle impose cependant une contrainte de temps passé à remplir les questionnaires par chaque investigateur.

7) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de cette recherche à laquelle le CHU de Lille vous propose de participer, un traitement des données va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données seront transmises au Promoteur. Ces données seront identifiées par un numéro d'anonymat (première lettre du nom et première lettre du prénom du patient). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

8) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le CHU de Lille respecte toutes les dispositions prévues par le Code de la Santé Publique en matière de recherches et notamment les articles L1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche « PARCOURS DE SOINS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALPHA-MANNOSIDOSE EN FRANCE » ainsi que de fournir les fiches de recueils de données complétées au CHU de Lille.

Nom et Prénom du médecin :

Fait le |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Signature du médecin :

Document signé à nous renvoyer accompagné des formulaires de données complétés par mail ou voie postale.

Annexe 3 : Notice d'information à destination du patient

Au plus près de votre santé
Groupement des Hôpitaux Publics Lille Métropole Flandre Intérieure

NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« PARCOURS DE SOINS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALPHA-MANNOSIDOSE EN FRANCE »
étude SUIVI-AMFRANCE

CHRU de Lille – Sandrine Keromnes

Nom du patient:.....
Prénom du patient: ..... (Ou étiquette du patient)
Date de naissance:.....

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur le parcours de soins des patients atteints d'alpha-mannosidose en France. Aucune étude concernant spécifiquement ces patients n'a été réalisée en France. Nous réalisons cette étude afin d'aider à la rédaction d'une trame de suivi validée par un groupe d'expert pour les patients atteints.

Dans le cadre de notre étude, nous souhaitons récolter des données concernant les atteintes des patients, leurs suivis médicaux, leurs suivis paramédicaux (examens complémentaires, bilans biologiques), ainsi que les soins de support et les traitements spécifiques dont ils bénéficient. Ces données seront récoltées de manière anonymisées, via un questionnaire rempli par le médecin en charge du suivi du patient.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité car vous ou votre enfant est atteint d'alpha-mannosidose, et que vous résidez en France. Cette recherche portera sur l'analyse de données concernant les atteintes, le suivi et le traitement dans le cadre de la maladie. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier de l'hôpital où votre suivi est effectué.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : âge, sexe, âge au diagnostic, atteintes de la maladie (données cliniques et paracliniques, notamment des résultats d'imagerie), type de suivi médical et fréquence du suivi, examens complémentaires réalisés à leur fréquence de réalisation, prise en charge rééducatives, traitements symptomatiques et traitements spécifiques entrepris.

Au plus près de votre santé
Groupement des Hôpitaux Publics Lille Métropole Flandre Intérieure

Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs. Les données pourront également, dans des conditions assurant la confidentialité, être transmises à l'Organisme Responsable de la Recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte, ou menant des projets de recherche conjoints, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection des données suffisant et approprié, ou à condition que l'organisme destinataire des données ait signé un contrat comportant les clauses contractuelles types, sur la base des modèles de la Commission Européenne.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement. Il est possible que vous ne puissiez exercer certains droits prévus par le RGPD (limitation, effacement, opposition) si cela devait compromettre la réalisation des objectifs de l'étude.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

III. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

Au plus près de votre santé
Groupement des Hôpitaux Publics Lille Métropole Flandre Intérieure

IV. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à Lille, le 15 décembre 2020

Signature du responsable de la recherche:

Sandrine KEROMNES

CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION
à renvoyer par voie postale au médecin en charge du suivi du patient

NOM/Prénom du patient : .....

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS D'ALPHA-MANNOSIDOSE EN FRANCE » menée par le CHU de Lille

□ **Oui**

□ **Non**

Signature *(Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé)* :

Annexe 4 : Questionnaire médical d'inclusion

SUIVI-AMFRANCE : PARCOURS DE SOINS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALPHA-MANNOSIDOSE EN FRANCE – QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DE DONNEES
ETUDE MENEE PAR LE CHRU DE LILLE – contact pour toutes questions : sandrine.keromnes.etu@univ-lille.fr / annesophie.guemann@chru-lille.fr

Numéro de centre investigateur : I_I_I Numéro d'inclusion patient : I_I_I

Initiales Prénom puis Nom I_I_I Mois et année de naissance I_I_I / I_I_I_I_I Sexe : □ F / □ M

Age premiers symptômes I_I_I ans et I_I_I mois Age diagnostic I_I_I ans et I_I_I mois

Spécialité du médecin référent : □ pédiatre généraliste □ métabolicien □neuro-pédiatre □ ORL □ généticien □ autre : ……

Traitements spécifiques : □ Greffe de moelle osseuse (âge de greffe : I_I_I ans et I_I_I mois)

□ Enzymothérapie substitutive VELMANASE (nom commercial : LAMZEDE) (âge de début : I_I_I ans et I_I_I mois)

Système	Atteintes	Suivi spécialisé et fréquence du suivi sur les 3 dernières années écoulées ?	Traitements symptomatiques et prise en charge rééducative
Neurologique et moteur	□ Retard développement psychomoteur □ Déficience intellectuelle (QI) □ légère (50-70) □ modérée (35-50) □ sévère (20-35) □ profonde (<20) □ Myopathie □ Hypotonie □ Ataxie □ syndrome cérébelleux □ Autres : …….. **Imagerie cérébro-médullaire** □ Selle turcique vide □ Anomalie Substance blanche □ Atrophie cortico-sous corticale □ Atrophie cérébelleuse □ Hydrocéphalie □ Compression moelle épinière □ Autres : ……..	**Consultation de suivi de l'examen neurologique : (neurologie/CAMSP/pédiatre/métabolicien)** □ pas de suivi □ consultation ponctuelle □ moins d'une fois par an □ annuelle □ Plusieurs fois par an **IRM cérébrale :** □ non réalisée □ de référence □ annuelle □ autre rythme : …… **IRM médullaire :** □ non réalisée □ de référence □ annuelle □ autre rythme : …… **ENMG / VCN** □ non réalisée □ de référence □ annuelle □ autre rythme : …… □ **Autres** : ……..	□ Kinésithérapie □ Orthophonie □ Psychomotricité □ Ergothérapie □ Educateurs □ Psychologue □ DVP/C □ Autres rééducations : …… □ Traitements médicamenteux : …… □ Traitements chirurgicaux : …… □ Autres : ……..
Psychiatrique	□ Dépression □ Anxiété □ Troubles du comportement : intolérance à la frustration, hétéro ou autoagressivité… □ Autres : ……..	**Suivi psychiatrique par un psychiatre ou un pédopsychiatre** □ pas de suivi □ consultation ponctuelle □ moins d'une fois par an □ annuelle □ Plusieurs fois par an	□ Antidépresseurs □ Anxiolytiques □ Antipsychotiques □ Autres Neuroleptiques : …… □ Prise en charge et suivi psychologique □ Autres : ……..
Ophtalmologique	□ Hypermétropie □ Myopie □ Strabisme □ Opacités cornéennes □ Cataracte □ Rétinopathie □ Atteinte du nerf optique □ Autres : ……..	**Consultation ophtalmologique** □ pas de suivi □ consultation ponctuelle □ moins d'une fois par an □ annuelle □ Plusieurs fois par an	□ Corrections optiques : Lunettes ou verres de contact □ Orthoptie □ chirurgie chambre antérieure (cataracte notamment) □ chirurgie chambre postérieure □ Autres : ……..

ORL	☐ Surdité mixte ☐ Surdité perception ☐ Surdité transmission ☐ Otites fréquentes ☐ Autres infections ORL fréquentes ☐ Autres : ……..	**Consultation ORL** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an	☐ Aérateurs transtympaniques ☐ Adénoidectomie ☐ Amydalectomie ☐ Orthophonie ☐ Appareillages auditifs ☐ Implants cochléaires ☐ Autres : ……..
Squelettiques et articulaires	☐ Macrocéphalie ☐ Scoliose ☐ Dysostoses ☐ Ostéonécrose ☐ Ostéopénie ☐ Ostéolyse ☐ Ostéosclérose ☐ Genu valgum ☐ fractures spontanée sans traumatisme ☐ fracture traumatique ☐ entorse traitée par immobilisation ☐ Dysplasie/luxation de hanche ☐ Douleur ☐ rétractions des articulations proximales (hanches, genoux, épaules, coudes) ☐ rétractions des articulations distales (poignet, doigts, cheville, orteils) ☐ hyperlaxité des articulations proximales (hanches, genoux, épaules, coudes) ☐ hyperlaxité des articulations distales (poignet, doigts, cheville, orteils) ☐ Autres : ……..	**Consultation d'orthopédie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Consultation de rhumatologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Consultation de médecine physique et de réadaptation** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **DMO** ☐ non réalisée ☒ de référence ☐ tous les 5 ans ☐ autre rythme : ……. **Radiographies du squelette et des hanches** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …….	☐ Cure biphosphonates ☐ Supplémentation vitaminique et calciques ☐ Kinésithérapie ☐ Autres rééducations : ……. ☐ Petit appareillage (attelles) ☐ Grand appareillage (corset, corset siège…) ☐ Fauteuil roulant ☐ Chirurgie orthopédique (chirurgie canal carpien, scoliose, fracture…) ☐ Autres : ……..
Pneumologique	☐ syndrome obstructif ☐ syndrome restrictif ☐ syndrome d'apnée du sommeil ☐ pneumopathies à répétition ☐ Autres : ……..	**Consultation de pneumologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an	☐ cures d'antibiotiques répétées pour infection respiratoire (au moins une fois par an) ☐ ventilation non invasive (VNI) ☐ Autres : ……..

		Polysomnographie ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… **Radiographie de thorax** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… **TDM thoracique** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… **EFR** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… ☐ **Autres** : ……..	
Cardiaque	☐ Insuffisance valvulaire ☐ Sténose valvulaire ☐ FEVG diminuée (<55%) ☐ Cardiomyopathie hypertrophique ou hypertrophie ventriculaire gauche ☐ Trouble du rythme ☐ Autres : ……..	**Consultation de cardiologie :** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Echographie cardiaque** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… **HolterECG** ☐ non réalisée ☐ de référence ☐ annuelle ☐ autre rythme : …… ☐ **Autres** : ……..	☐ Traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque (béta-bloquant, diurétiques…) ☐ Chirurgie cardiaque (valvuloplastie) ☐ Pace maker / défibrillateur automatique implantable ☐ Autres : ……..
Digestif / nutrition	☐ Hépatomégalie ☐ Splénomégalie ☐ Surpoids (BMI>25 ou >97ème percentile) ☐ insuffisance pondérale (BMI<18 ou < 3ème percentile) ☐ difficultés aux prises alimentaires ☐ Autres : ……..	**Consultation de gastro-entérologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Bilan biologique régulier** ☐ Fonction hépatique ☐ Dosages vitaminiques ☐ Autres : ……..	☐ suivi par une diététicienne ☐ Sonde nasogastrique ou gastrostomie pour alimentation ☐ Autres : ……..

Immunitaire	☐ Déficit immunitaire (cellulaire et humorale) ☐ Lupus érythémateux disséminé ☐ Autres : ……..	**Consultation en immunologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Bilan immunitaire :** ☐ non réalisé ☐ bilan de référence ☐ moins d'une fois par an ☐ annuel ☐ Plusieurs fois par an	☐ Vaccinations prophylactiques hors vaccinations obligatoires ☐ Antibiothérapies prophylactiques ☐ Autres : ……..
Néphrologie	☐ Insuffisance rénale ☐ Autres : ……..	**Consultation de néphrologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Suivi biologique régulier** ☐ Fonction rénale ☐ Autres : ……..	☐ Dialyse ☐ Principes de néphroprotection (contre-indication traitement néphrotoxiques, régime pauvre en sel, hydratation…) ☐ Autres : ……..
Stomatologique/dentaire	☐ Malpositions dentaires ☐ Anomalie de nombres de dents ☐ Trouble de la croissance maxillaire ☐ Trouble de l'articulé dentaire ☐ Caries nombreuses (>2) ☐ Autres : ……..	**Consultation de stomatologie** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an **Consultation auprès du dentiste** ☐ pas de suivi ☐ consultation ponctuelle ☐ moins d'une fois par an ☐ annuelle ☐ Plusieurs fois par an	☐ chirurgie stomatologique ☐ avulsion dentaire >2 ☐ prothèses dentaires (amovibles, implants…) ☐ appareil orthodontique ☐ Autres : ……..
Bilan pré-anesthésie générale		☐ Consultation ORL ☐ Consultation pneumologique ☐ Consultation cardiologique ☐ Autres : ……..	

		Imagerie / bilan paraclinique ☐ TDM cervicothoracique ☐ radiographie pulmonaire ☐ échographie cardiaque ☐ Autres : ……..	
Général	☐ Autres atteintes : ……..	**Dosage oligosaccharides urinaires** ☐ pas de suivi ☐ dosage ponctuel / de référence initial ☐ moins d'une fois par an ☐ annuel ☐ Plusieurs fois par an **Activité enzymatique** ☐ non réalisé ☐ dosage ponctuel / de référence initial ☐ moins d'une fois par an ☐ annuel ☐ Plusieurs fois par an **Dosage anticorps anti-velmanase / anti LAMZEDE** ☐ non réalisé ☐ dosage de référence ☐ moins d'une fois par an ☐ annuel ☐ Plusieurs fois par an ☐ Autres : ……..	☐ Cathéter central ☐ Autres : ……..

Commentaire libre : ……..…..

Annexe 5 : Tableau de suivi des patients atteints de MPS proposé par le protocole national de diagnostic et de soins de 2016 (PNDS)

Examens	MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIVA	MPSVI	MPSVII
GAGs urinaires	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an		Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	
Taux d'Ac pour TES	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable		Si effet indésirable lié à la perfusion	Si effet indésirable lié à la perfusion	
Mesure activité enzymatique dans les leucocytes et étude du chimérisme	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an		Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an
Radiographie de thorax	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire
Radiographies osseuses	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
IRM cérébrale	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel
IRM médullaire +/- PES	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques *	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ENMG / VCN	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques			Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
ECG +/- holter, échographie cardiaque	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
EFR, spirométrie, TLCO, GDS	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel		Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Polysomnographie ou polygraphie	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Examen spécifique ophtalmologique	Tous les ans	Tous les ans	Selon coopération	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
Audiométrie ou PEA	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Selon orientation clinique	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans
Test de marche de 6'	Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique		Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique	
Examen dentaire	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

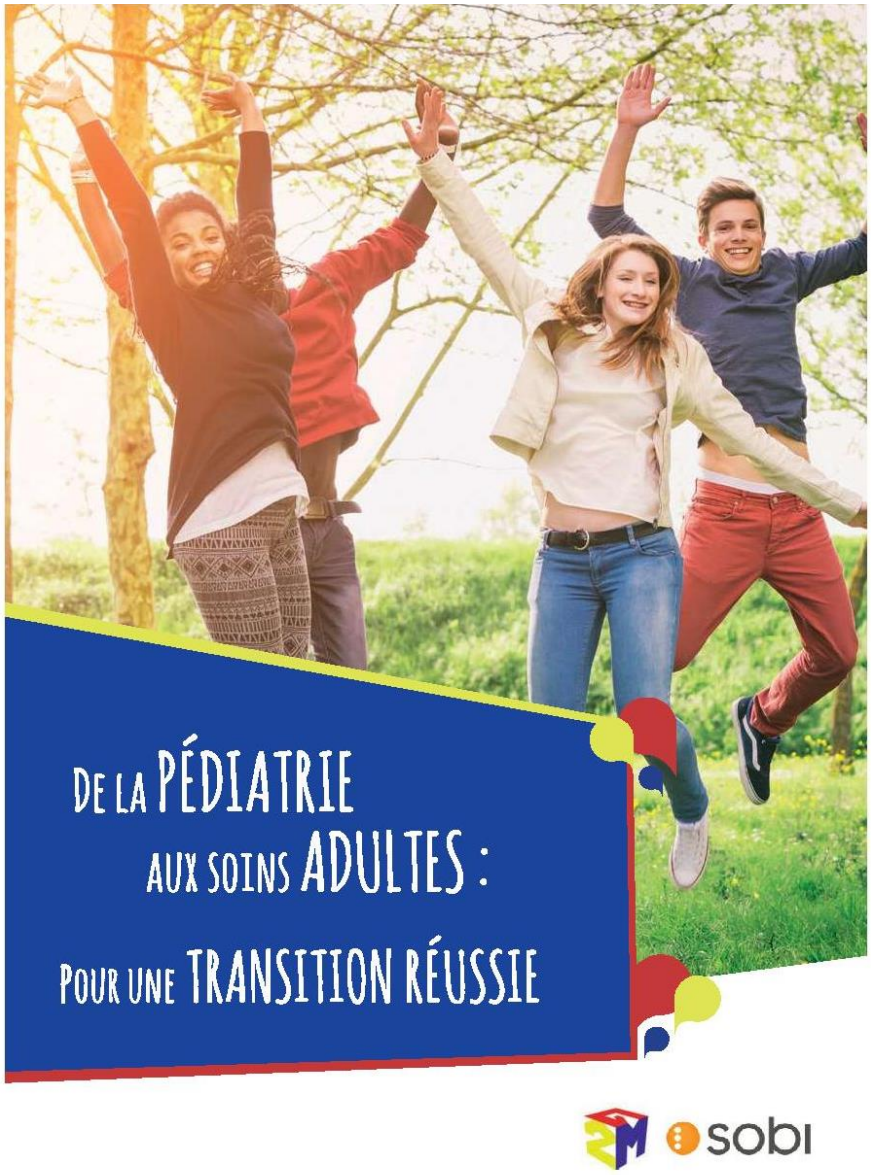
*Si une anesthésie générale est nécessaire pour réaliser l'IRM, il faut peser le rapport bénéfice/risque.
** Si patients greffés, surveillance fréquente après greffe puis une fois par an du chimérisme et de la mesure de l'activité enzymatique.

Annexe 6 : Proposition de trame de bilan au diagnostic et de suivi médical et paraclinique des patients atteints d'alpha-mannosidose

Suivi	Bilan au diagnostic	Population pédiatrique	Population adulte
Suivi de l'examen neurologique par le médecin référent	X	/6 mois minimum selon évolution clinique	/6 mois à 1 an selon évolution clinique
Consultation psychiatrique		sur point d'appel clinique	sur point d'appel clinique
Consultation ORL	X	/6 mois	/1 an
Consultation ophtalmologique	X	/1 an	/1 an
Consultation orthopédique	X	/2 à 3 ans, puis /1 an dès la puberté	/1 an
Consultation rhumatologique		sur point d'appel clinique	sur point d'appel clinique
Consultation MPR	X	/6 mois à 1 an selon évolution clinique	/6 mois à 1 an selon évolution clinique
Consultation pneumologique		sur point d'appel clinique ou paraclinique	sur point d'appel clinique ou paraclinique
Consultation cardiologique	X	/2 ans	/2 ans
Consultation HGE		sur point d'appel clinique ou paraclinique	sur point d'appel clinique ou paraclinique
Consultation Immunologie	X	sur point d'appel clinique ou paraclinique	sur point d'appel clinique ou paraclinique
Consultation dentaire	X	/1 an	/1 an
Consultation douleur		sur point d'appel clinique	sur point d'appel clinique
IRM cérébrale	X	sur point d'appel clinique	sur point d'appel clinique
IRM médullaire	X	sur point d'appel clinique	sur point d'appel clinique
ENMG/VCN	X	/1 à 3 ans après 2 ans	/1 à 3 ans
Radiographie rachis et bassin EOS	X	/1 à 2 ans	/1 à 2 ans
DMO	X	/5 ans	/5 ans
Echographie abdominale	X	Sur point d'appel clinique	Sur point d'appel clinique
EFR	X	/2 ans	/2 ans
Polysomnographie	X	/2 ans	/2 ans
ECG ou holter-ECG	X	/2 ans	/2 ans
Echographie cardiaque	X	/2 ans	/2 ans
Recherche de déficit immunitaire	X	selon point d'appel clinique ou paraclinique	selon point d'appel clinique ou paraclinique
Suivi biologique (fonctions hépatique et rénale, NFS, 25 OH vitamine D et ferritine)	X	/1 an	/1 an

Annexe 7 : Transition pédiatrie-adulte http://www.transitionmaladiesrares.com

Extraits du livret « De la pédiatrie à l'âge adulte, pour une transition réussie (version complète à retrouver sur https://transitionmaladiesrares.com/wp-content/uploads/2019/02/livret-pour-une-transition-reussie.pdf)



1. LA TRANSITION EN SERVICE D'ADULTES

LA TRANSITION C'EST QUOI ?

La transition, c'est la période de **passage** des soins de pédiatrie vers les soins adultes. Elle arrive à un âge où tu vas connaître beaucoup d'autres transitions : de l'école à la fin de la période scolaire, ou au début d'une vie plus indépendante. Bref, la transition, c'est l'acquisition progressive et guidée de l'**autonomie à l'âge adulte.**

EN PASSANT DANS LE SERVICE ADULTES, QU'EST CE QUI VA CHANGER ?

Le premier changement est que l'équipe de pédiatrie te disais «tu» alors que les médecins d'adultes vont te **vouvoyer.** Pour tout le reste, ton traitement, ton régime, tes soins, l'objectif n'est pas d'être dans un changement brutal mais au contraire dans la **continuité.**

Les soignants en médecine d'adultes voudront te recevoir **seul** au moins une partie de la consultation, comme cela peut se faire aussi en pédiatrie.

Pour te familiariser avec le vouvoiement, le reste de ce document s'adressera à toi en utilisant le « vous ».

POURQUOI CHANGER D'ÉQUIPE SOIGNANTE ?

Vous devenez adulte, et il n'est donc plus adapté de rester en pédiatrie, même si cela peut vous paraître plus facile car vous y avez vos habitudes et vous connaissez bien l'équipe soignante.

Passer dans le service d'adultes est une étape obligatoire pour vous, ne serait-ce que pour **une question d'âge.**

Vous avez une maladie qui nécessite des soins à vie, et les services d'adultes seront là pour ça.

Par ailleurs, il est important de se sentir bien entouré par sa famille et ses amis. Vous pourrez également trouver de nouveaux soutiens : professionnels de santé, services sociaux, associations de patients.

(cf quelques contacts utiles pages 10-11).

QUI S'OCCUPERA DE MOI APRÈS LA PÉDIATRIE ?

C'est une équipe médicale prenant en charge les patients adultes et **spécialisée dans votre maladie** qui assurera votre suivi. Cette équipe médicale pour adultes sera bien sûr en lien avec votre équipe pédiatrique actuelle.

QUAND CHANGER ?

La transition se prépare longtemps à l'avance. Il n'y a pas d'âge indicatif, car la transition se fait **quand vous serez prêt.** C'est une décision qui sera prise en fonction de votre avis, celui de vos parents, celui de vos soignants, et si besoin celui du médecin traitant.

2. COMMENT VA SE DÉROULER LA TRANSITION ?

1 AVEC UNE CONSULTATION COMMUNE DE TRANSITION

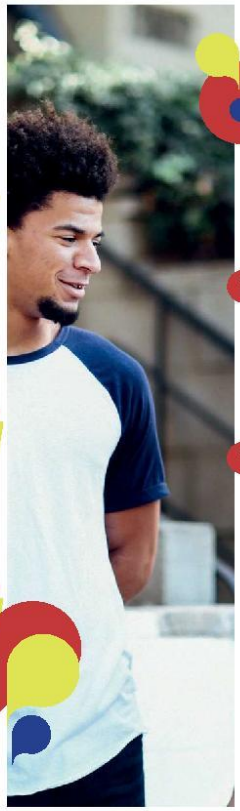
La consultation commune, ou plutôt les consultations communes, se font durant la préparation au passage en médecine d'adultes. Elles vous permettront de **rencontrer votre nouvelle équipe soignante** avant le transfert. Elles réunissent le/la diététicien(ne) d'enfant et le/la diététicien(ne) d'adultes, le/la pédiatre et le médecin d'adultes, vous et votre famille. **Tout le monde est mobilisé pour la réussite de votre transfert.**

2 AVEC UNE BONNE COMMUNICATION ENTRE LES ÉQUIPES DE PÉDIATRIE ET DE MÉDECINE POUR ADULTES

Le pédiatre vous orientera vers un réseau de médecins et de services spécialisés. Il s'assurera de la **coordination** avec le médecin d'adultes et du **transfert de votre dossier médical complet** au médecin d'adultes.

3 EST-CE QUE TOUS LES ASPECTS DE MA VIE D'ADULTE POURRONT ÊTRE ABORDÉS ?

Vous pourrez être amené à rencontrer d'autres professionnels pour échanger sur d'autres thématiques comme la sexualité, la contraception, le monde du travail, les relations avec les autres...



QUELQUES QUESTIONS QUE VOUS POURRIEZ VOUS POSER

Mes parents pourront-ils m'accompagner à mes premières consultations «adultes» ?

En général, lors des consultations communes de transition, **un temps est réservé aux parents.** Il est important qu'ils puissent participer à ces consultations communes, ou au moins à une partie, car leur présence est **un soutien** pour vous, ainsi qu'**une aide précieuse pour l'équipe médicale.**

Pourrai-je recontacter l'équipe de pédiatrie ?

Bien sûr, il est **possible de garder un contact** avec vos soignants en pédiatrie, qui resteront toujours en lien avec l'équipe médicale pour adultes, responsable maintenant de vos soins.

3.LES ÉTAPES DE LA TRANSITION DES SOINS ENFANTS VERS LES SOINS ADULTES

Communication continue entre service pédiatrique et service d'adultes.

CONSULTATION
«explication de la transition par votre pédiatre»

CONSULTATIONS COMMUNES
Patient/parents/pédiatre/médecin adulte + diététiciens (enfants et adultes) intercalées avec les consultations en service pédiatrique (avec ou sans parents)

1ÈRE CONSULTATION
médecin et diététicien pour adultes (avec ou sans parents)

CONSULTATIONS
médecin et diététicien pour adultes

SERVICE PÉDIATRIQUE (ADOLESCENCE)

SERVICE ADULTES +18 ANS

CHANGEMENT DE SERVICE

4.CONTACTS UTILES

LA FILIÈRE G2M

La filière G2M a pour vocation d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme (MHM) et de favoriser les interactions entre les différents acteurs au service du patient. Elle s'articule pour cela autour de centres de référence, de compétence, de laboratoires ainsi que d'associations de patients atteints de MHM. www.filiere-g2m.fr

LES CENTRES DE RÉFÉRENCE DE MHM

Ville	Adresse	Coordonnateur
Marseille	**Hôpital Timone enfants** 264 rue St Pierre, 13 385 Marseille 04 91 38 68 08	Pr Brigitte Chabrol
Lille	**Hôpital Jeanne de Flandres** Avenue Eugène Avinée, 59 037 Lille cedex 03 20 44 41 49	Dr Dries Dobbelaere
Lyon	**Hôpital Femme, mère, enfant** 59 bd Pinel, 69 677 Bron cedex 04 72 12 95 37	Dr Nathalie Guffon Fouilhoux
Nancy	**Hôpital Brabois enfants** Allée du Morvan, 54 500 Vandoeuvre les Nancy 03 83 15 47 96	Pr François Feillet
Paris	**Hôpital Robert Debré** 48 bd Sérurier, 75 935 Paris cedex 19 01 40 03 40 20	Dr Manuel Schiff
Paris	**Hôpital Necker** 149 rue de Sèvres, 75 743 Paris cedex 15 01 44 49 48 52	Pr Pascale de Lonlay
Paris	**Hôpital Pitié Salpêtrière** 47-83 bd de l'Hôpital, 75 013 Paris 01 57 27 46 78	Dr Fanny Mochel
Toulouse	**Hôpital des Enfants** 330 avenue de Grande Bretagne, 31 059 Toulouse cedex 9 05 34 55 85 66	Dr Pierre Broué
Tours	**Hôpital Clocheville** 49 bd Béranger, 37 044 Tours cedex 9 02 47 47 38 18	Pr François Labarthe

LES ÉQUIPES SOCIALES

ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Différentes associations existent dans les maladies héréditaires du métabolisme. Elles peuvent être spécifiques d'une maladie ou généralistes.

LIENS UTILES :

Ensemble Contre la Tyrosinémie
www.facebook.com/latyrosinemie

Les Feux Follets
www.phenylcetonurie.org

1,2,3 Soleil
www.123soleil-asso.fr

Association Francophone des Glycogénoses
www.glycogenoses.org

Les Enfants du Jardin
www.lesenfantsdujardin.fr

Association des Familles Galactosémiques de France
http://galactosemie.free.fr

AUTEUR : Nom : KEROMNES **Prénom : Sandrine**

Date de Soutenance : 11/06/2021

Titre de la Thèse : SUIVI-AMFRANCE : Etude du parcours de soins des patients atteints d'alpha-mannosidose dans 7 centres hospitaliers français

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Maladies métaboliques

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Alpha-mannosidose, parcours de soins, suivi des patients, recommandations de suivi, PNDS

Contexte : L'alpha-mannosidose est une maladie rare de surcharge lysosomale. Ses atteintes sont multisystémiques et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire lourde. Une coordination du parcours de soins est nécessaire afin d'améliorer la prise en charge et de réduire l'impact de la maladie sur la qualité de vie.

Méthode : Nous avons réalisé en France, une étude descriptive rétrospective multicentrique via un questionnaire médical reprenant le suivi médical et paraclinique, les atteintes cliniques, les traitements symptomatiques et les prises en charge paramédicales des patients atteints d'alpha-mannosidose.

Résultats : Quinze patients ont été inclus, issus de 7 centres hospitaliers français, d'un âge médian de 22 ans [Q^1;Q^3 :17,0 ;38,0]. Les atteintes cliniques principales étaient neurologiques (100%), oto-rhino-laryngologiques (ORL) (93%), squelettiques (87%), ophtalmologiques (73%) et digestives et/ou nutritionnelles (67%). Tous les patients bénéficiaient d'un suivi de l'examen neurologique (100%) et la majorité des patients bénéficiaient d'un suivi ORL (83%), d'un suivi ophtalmologique (77%), ainsi que d'un suivi en médecine physique et de réadaptation (69%). Tous les patients avaient au minimum bénéficié d'une IRM cérébrale de référence, et la majorité des patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire (75%), d'un électroneuromyogramme et/ou vitesses de conduction nerveuse (64%), de radiographies du squelette (85%), d'une polysomnographie (58%), d'explorations fonctionnelles respiratoires (64%) et d'une échographie cardiaque (92%). Cinquante-trois pour cent des patients bénéficiaient de rééducations en kinésithérapie et en orthophonie.

Conclusion : Le suivi des patients atteints d'alpha-mannosidose reste hétérogène. Il est donc nécessaire, au travers de recommandations type Protocoles National de Diagnostic et de Soins, d'harmoniser les pratiques concernant le suivi médical et paraclinique afin d'améliorer la coordination du parcours de soins de ces patients. Nous proposons une trame de bilan au diagnostic et de suivi médical et paraclinique pour ces patients, basée sur les résultats de notre étude et sur les données de la littérature.

Composition du Jury :

Président : Professeur Sylvie NGUYEN THE TICH

Assesseurs : Professeur Vincent TIFFREAU, Docteur Jamal GHOUMID, Docteur Anne-Sophie GUEMANN