

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Alpha-mannosidose

### Centre de Référence des Maladies Lysosomales

*CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP*



### Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et Glycoprotéinoses (CETMPS/GP)

### Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

### Filière de santé Maladies rares Héréditaires du Métabolisme (G2M)



**Décembre 2024**

# **SOMMAIRE**

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>                             | <b>3</b>  |
| <b>Synthèse à destination du médecin traitant (MT) .....</b>    | <b>5</b>  |
| <b>1     Caractéristiques de la maladie .....</b>               | <b>5</b>  |
| <b>2     Diagnostic.....</b>                                    | <b>6</b>  |
| <b>3     Prise en charge et suivi .....</b>                     | <b>7</b>  |
| <b>4     Rôle du médecin traitant.....</b>                      | <b>7</b>  |
| <b>5     Informations utiles .....</b>                          | <b>8</b>  |
| <b>TEXTE DU PNDS.....</b>                                       | <b>9</b>  |
| <b>1     Introduction .....</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>2     Diagnostic et évaluation initiale .....</b>            | <b>11</b> |
| 2.1   Objectifs                                                 | 11        |
| 2.2   Professionnels impliqués                                  | 11        |
| 2.3   Définition / Circonstances de découverte                  | 12        |
| 2.4   Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel      | 14        |
| 2.4.1   Confirmation du diagnostic                              | 14        |
| 2.4.2   Diagnostic différentiel                                 | 14        |
| 2.4.3   Diagnostic biologique                                   | 15        |
| 2.4.4   Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire | 15        |
| <b>3     Prise en charge .....</b>                              | <b>16</b> |
| 3.1   Objectifs principaux                                      | 16        |
| 3.2   Professionnels impliqués et modalités de coordination     | 16        |
| 3.3   Thérapeutiques spécifiques                                | 18        |
| 3.3.1   Transplantation de cellules souches hématopoïétiques    | 18        |
| 3.3.2   Enzymothérapie substitutive                             | 19        |
| 3.3.3   TES à domicile                                          | 20        |
| 3.3.4   Programme d'éducation thérapeutique : ETP « Enzy-Moi »  | 21        |
| 3.4   Thérapeutiques non spécifiques                            | 21        |
| 3.4.1   Traitements médicamenteux                               | 21        |
| 3.4.2   Traitements chirurgicaux                                | 22        |
| 3.4.3   Autres mesures thérapeutiques et rééducatives           | 23        |
| 3.5   Information des patients                                  | 24        |
| <b>4     Suivi .....</b>                                        | <b>24</b> |
| 4.1   Objectifs et moyens                                       | 24        |
| 4.2   Rythme et contenu des consultations                       | 26        |
| 4.2.1   Examen clinique                                         | 26        |
| 4.2.2   Examens complémentaires                                 | 27        |
| <b>5     Prise en charge sociale du handicap.....</b>           | <b>29</b> |
| 5.1   Aides financières et sociales                             | 29        |
| 5.2   Scolarisation                                             | 30        |
| 5.3   Vie professionnelle                                       | 31        |
| 5.4   Recours aux associations de patients                      | 31        |

|                     |                                                                                                                                                                       |           |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>6</b>            | <b>Situations particulières.....</b>                                                                                                                                  | <b>32</b> |
| 6.1                 | Transition enfant-adulte                                                                                                                                              | 32        |
| 6.2                 | Fertilité et grossesse                                                                                                                                                | 33        |
| 6.3                 | Soins de support, soins palliatifs, accompagnement de fin de vie                                                                                                      | 33        |
| <b>7</b>            | <b>Références Bibliographiques.....</b>                                                                                                                               | <b>34</b> |
| <b>ANNEXES.....</b> |                                                                                                                                                                       | <b>42</b> |
| Annexe 1.           | Rédacteurs et relecteurs du PNDS                                                                                                                                      | 42        |
| Annexe 2.           | Laboratoires de biologie médicale de référence                                                                                                                        | 43        |
| Annexe 3.           | Conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion                                                                                                                    | 45        |
| 3.1                 | Propositions pour le traitement des réactions associées aux perfusions                                                                                                | 45        |
| 3.2                 | <i>Recommandations pour la prévention des réactions associées aux perfusions</i>                                                                                      | 50        |
| Annexe 4.           | Programme d'éducation thérapeutique : Enzy-Moi                                                                                                                        | 51        |
| Annexe 5.           | Exemple de fiche guidant le suivi clinique et paraclinique du patient lors de son évaluation annuelle ou bisannuelle                                                  | 52        |
| Annexe 6.           | Coordonnées des Centres de Référence des Maladies Lysosomales, des Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme et de l'association de patients VML. | 55        |
| Annexe 7.           | Carte de soins et d'urgence                                                                                                                                           | 57        |
| Annexe 8.           | Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)                                                                                                                 | 58        |
| Annexe 9.           | Transition maladies rares                                                                                                                                             | 59        |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                  |                                                                                 |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AAH</b>       | Allocation Adulte Handicapé                                                     |
| <b>Ac</b>        | Anticorps                                                                       |
| <b>ACS</b>       | Aide à la Complémentaire Santé                                                  |
| <b>ADN</b>       | Acide DésoxyriboNucléique                                                       |
| <b>AEEH</b>      | Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé                                    |
| <b>AESH</b>      | Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap                                  |
| <b>AJPA</b>      | Allocation Journalière de Proche Aidant                                         |
| <b>AJPP</b>      | Allocation Journalière de Présence Parentale                                    |
| <b>ALD</b>       | Affection de Longue Durée                                                       |
| <b>α-Man</b>     | Alpha-Mannosidose                                                               |
| <b>AME</b>       | Aide Médicale d'Etat                                                            |
| <b>AMM</b>       | Autorisation de Mise sur le Marché                                              |
| <b>ANSM</b>      | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé             |
| <b>CAF</b>       | Caisse d'Allocations Familiales                                                 |
| <b>CAMSP</b>     | Centre d'Action Médico-Sociale Précoce                                          |
| <b>CCMHM</b>     | Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme                   |
| <b>CCMR</b>      | Centre de Compétence Maladies Rares                                             |
| <b>CETL</b>      | Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales                              |
| <b>CETMPS-GP</b> | Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et Glycoprotéinoses |
| <b>CMD</b>       | Consultation MultiDisciplinaire                                                 |
| <b>CMI</b>       | Carte Mobilité Inclusion                                                        |
| <b>CMP</b>       | Centre Médico-Psychologique                                                     |
| <b>CMPP</b>      | Centre Médico-Psycho-Pédagogique                                                |
| <b>CPA</b>       | Congé du Proche Aidant                                                          |
| <b>CPP</b>       | Congé de Présence Parentale                                                     |
| <b>CRMHM</b>     | Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme                    |
| <b>CRML</b>      | Centre de Référence des Maladies Lysosomales                                    |
| <b>CRMHR</b>     | Centre de Référence Maladies Rares                                              |
| <b>CSS</b>       | Complémentaire Santé Solidaire                                                  |
| <b>DPI</b>       | Diagnostic Pré-Implantatoire                                                    |
| <b>DPN</b>       | Diagnostic PréNatal                                                             |
| <b>ECG</b>       | ElectroCardioGramme                                                             |
| <b>EEAP</b>      | Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés                        |
| <b>EEG</b>       | Electro-EncéphaloGramme                                                         |
| <b>EFR</b>       | Explorations Fonctionnelles Respiratoires                                       |
| <b>EMA</b>       | Agence Européenne du Médicament                                                 |
| <b>ENMG</b>      | ElectroNeuroMyoGramme                                                           |
| <b>ERG</b>       | ElectroRétinoGramme                                                             |
| <b>ERHR</b>      | Equipe Relais Handicaps Rares                                                   |
| <b>ESAT</b>      | Etablissement et Service d'Aide par le Travail                                  |
| <b>ETP</b>       | Education Thérapeutique du Patient                                              |
| <b>FAM</b>       | Foyer d'Accueil Médicalisé                                                      |
| <b>FO</b>        | Fond d'Oeil                                                                     |
| <b>G2M</b>       | Filière de Santé Maladies Rares dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme |
| <b>HAD</b>       | Hospitalisation A Domicile                                                      |
| <b>HAS</b>       | Haute Autorité de Santé                                                         |
| <b>IEM</b>       | Institut d'Éducation Motrice                                                    |
| <b>IgG</b>       | Immunoglobulines G                                                              |
| <b>IMC</b>       | Indice de Masse Corporelle                                                      |
| <b>IME</b>       | Institut Médico-Educatif                                                        |

|               |                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| <b>IMG</b>    | Interruption Médicale de Grossesse                     |
| <b>IL-2</b>   | InterLeukine 2                                         |
| <b>IRM</b>    | Imagerie par Résonance Magnétique                      |
| <b>LAF</b>    | Examen à la Lampe à Fente                              |
| <b>LBMR</b>   | Laboratoire de Biologie Médicale de Référence          |
| <b>MAS</b>    | Maison d'Accueil Spécialisé                            |
| <b>MDPH</b>   | Maison Départementale des Personnes Handicapées        |
| <b>MHM</b>    | Maladies Héréditaires du Métabolisme                   |
| <b>MPR</b>    | Médecin de Médecine Physique et Réadaptation           |
| <b>MT</b>     | Médecin Traitant                                       |
| <b>NFS</b>    | Numération Formule Sanguine                            |
| <b>NGS</b>    | Séquençage de Nouvelle Génération                      |
| <b>OSu</b>    | Oligosaccharides urinaires                             |
| <b>OMS</b>    | Organisation Mondiale de la Santé                      |
| <b>ORL</b>    | Oto-Rhino-Laryngologiste                               |
| <b>PCH</b>    | Prestation de Compensation du Handicap                 |
| <b>PEA</b>    | Potentiels Evoqués Auditifs                            |
| <b>PEM</b>    | Potentiels Evoqués Moteurs                             |
| <b>PES</b>    | Potentiels Evoqués Sensitifs                           |
| <b>PEV</b>    | Potentiels Evoqués Visuels                             |
| <b>PNDS</b>   | Protocole National de Diagnostic et de Soins           |
| <b>PNN</b>    | Polynucléaires Neutrophiles                            |
| <b>PAI</b>    | Projet d'Accueil Individualisé                         |
| <b>PAP</b>    | Plan d'Accompagnement Personnalisé                     |
| <b>PPRE</b>   | Programme Personnalisé de Réussite Educative           |
| <b>PPS</b>    | Projet Personnalisé de Scolarisation                   |
| <b>PUMa</b>   | Prestation Universelle Maladie                         |
| <b>PUT</b>    | Protocole d'Utilisation Thérapeutique                  |
| <b>RAP</b>    | Réaction Associée à la Perfusion                       |
| <b>RCP</b>    | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire             |
| <b>RCPs</b>   | Résumé des Caractéristiques des Produits de santé      |
| <b>RGO</b>    | Reflux Gastro-Oesophagien                              |
| <b>RQTH</b>   | Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé  |
| <b>SA</b>     | Semaines d'Aménorrhée                                  |
| <b>SESSAD</b> | Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile |
| <b>SSR</b>    | Soins de Suite et de Réadaptation                      |
| <b>TCSH</b>   | Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques   |
| <b>TES</b>    | Traitement Enzymatique Substitutif                     |
| <b>TLCO</b>   | Capacité de Tranfert pulmonaire du CO                  |
| <b>TOGD</b>   | Transit Oeso-Gastro-Duodéal                            |
| <b>VCN</b>    | Vitesses de Conduction Nerveuse                        |
| <b>VML</b>    | Vaincre les Maladies Lysosomales                       |
| <b>VNI</b>    | Ventilation Non Invasive                               |

# Synthèse à destination du médecin traitant (MT)

Ce document de synthèse a été élaboré à partir du PNDS, disponible sur les sites de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL).

## **1 Caractéristiques de la maladie**

L'alpha-mannosidose ( $\alpha$ -Man) est une maladie de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des glycoprotéinoses.

Très rare, d'incidence 1/500 000 naissances, elle est due au déficit d'activité de l' $\alpha$ -D-mannosidase, enzyme codée par le gène *MAN2B1*, responsable d'une accumulation d'oligosaccharides riches en mannose dans de nombreux organes, et de leur excrétion dans les urines.

L' $\alpha$ -Man est une maladie multi-systémique progressive de sévérité variable, associant une surdité neurosensorielle ou mixte, des traits épais, une atteinte ostéo-articulaire, des infections ORL et pulmonaires fréquentes, un asthme, une maladresse motrice avec hypotonie puis ataxie cérébelleuse, une déficience intellectuelle, puis des troubles psychiatriques, une viscéromégalie, des hernies, des valvulopathies et des signes ophtalmologiques plus rares (opacités cornéennes, cataracte, rétinopathie).

Le phénotype clinique varie selon l'âge de début des signes.

Historiquement, trois phénotypes ont été décrits par Malm :

- **Type 3** : sévère, débutant dans les premiers mois de vie, rapidement progressive avec décès précoce du fait de la détérioration neurologique ou d'une myopathie
- **Type 2** : modéré, diagnostiqué avant l'âge de 10 ans avec des atteintes squelettiques, une aggravation plus lente et une ataxie entre 20 et 30 ans
- **Type 1** : léger, diagnostiqué après l'âge de 10 ans sans anomalie squelettique et lentement évolutive.

En pratique, il est difficile de classer les patients débutant après l'âge de 1 an, on distingue donc 1) la forme sévère rare avec décès anténatal ou précoce par atteinte neurologique ou infections graves et 2) les formes atténuées, plus hétérogènes, qui associent à un degré variable :

\*Des signes précoces

- Surdité neurosensorielle quasi constante et souvent révélatrice

- Strabisme et hypermétropie
- Traits épais et dysostose multiple modérée, genu valgum fréquent
- Infections bactériennes ORL et respiratoires plus fréquentes dans les 10 premières années de vie, favorisées par un déficit immunitaire avec déficit en IgG
- Asthme parfois sévère
- Développement psycho-moteur initial généralement normal
- Maladresse, troubles de l'équilibre et de la coordination, hypotonie et faiblesse musculaire globale voire hyperlaxité
- Difficultés scolaires, déficience intellectuelle de sévérité variable (souvent le QI est entre 60 et 80), fixée ou lentement progressive avec régression cognitive

\*Des signes généralement plus tardifs

- Complications ostéo-articulaires avec ostéonécrose, polyarthropathie destructrice, ostéoporose, parfois syndrome du canal carpien
- Valvulopathie cardiaque, myocardiopathie
- Syndrome cérébello-spastique
- Manifestations psychiatriques dans 25% des cas débutant généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune (bouffées délirantes aiguës, hallucinations, anxiété marquée, dépression)
- Opacités cornéennes, glaucome possible, rétinopathie se développant chez l'adulte
- Insuffisance respiratoire restrictive
- Syndrome d'apnée du sommeil

## **2 Diagnostic**

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques :

- L'étude de l'audition révèle une surdité neurosensorielle ou mixte.
- La mise en évidence de lymphocytes vacuolés au frottis sanguin est possible.
- Les radiographies du squelette peuvent retrouver des signes de dysostose multiple, parfois compliquée d'arthropathies destructrices, une cypho-scoliose.
- L'IRM cérébrale peut montrer un épaississement de la diploe, un foramen magnum étroit, et parfois une syringomyélie cervicale, des espaces de Virchow Robin élargis, une hydrocéphalie, des anomalies non spécifiques de la substance blanche sustentorielle, ainsi qu'une atrophie cérébelleuse.
- L'échocardiographie peut mettre en évidence une valvulopathie.
- Une rétinopathie est parfois notée au fond d'œil (FO) ou à l'électrorétinogramme (ERG).

Le diagnostic de confirmation repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité de l' $\alpha$ -mannosidase, classiquement mesurée dans les leucocytes, et une excrétion anormale d'oligosaccharides urinaires (OSu) riches en mannose par un laboratoire de biologie médicale de référence (Annexe 2). Le séquençage du gène *MAN2B1* permet d'identifier les variants pathogènes.

### **3 Prise en charge et suivi**

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie.

Il existe une enzymothérapie substitutive (TES), la velmanase alpha (LAMZEDE®) administrée par voie intraveineuse de manière hebdomadaire, traitant surtout les manifestations non neurologiques de la maladie (voir dossier de RCPs : [Lien commission européenne](#)).

La prise en charge doit être globale, incluant la prise en charge sociale. Elle repose sur les traitements symptomatiques, notamment des troubles sensoriels, neuromoteurs et orthopédiques (kinésithérapie, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages, chirurgie), des troubles psychiatriques, et du retentissement nutritionnel, respiratoire, cardiaque et psycho-affectif de la maladie (Annexe 5).

Le suivi des patients atteints d' $\alpha$ -Man doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre/métabolicien) d'un centre de référence ou de compétence (Annexe 6). Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire (CMD) associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à la prise en charge.

### **4 Rôle du médecin traitant**

- Adresser auprès d'un neuropédiatre/neurologue, métabolicien ou généticien pour la démarche diagnostique :

1) tout nourrisson/enfant ayant une surdité associée à des infections récurrentes et/ou un déficit en IgG et/ou à une macrocéphalie ou dysmorphie et/ou à des troubles de l'équilibre et de la coordination et/ou à des difficultés scolaires

2) tout adolescent/adulte ayant un déficit cognitif léger à modéré associé à une surdité et/ou des troubles psychiatriques et/ou des problèmes ostéo-articulaires et/ou une dysmorphie même légère.



- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le centre de référence ou compétence expert pour cette maladie (Annexe 6), une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses parents/aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.

## **5 Informations utiles**

- Site CETL : [www.cetl.net](http://www.cetl.net)
- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : [www.vml-asso.org](http://www.vml-asso.org)
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

# TEXTE DU PNDS

## 1 Introduction

### Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'alpha-mannosidose ( $\alpha$ -Man). 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. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d' $\alpha$ -Man. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)), conformément aux préconisations de la filière de santé maladies rares G2M - Maladies Héréditaires du Métabolisme, établies en 2020.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est également disponible sur le site de la HAS.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (Annexe 1) coordonné par le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML), le

Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et Glycoprotéinoses (CETMPS-GP), en lien avec la filière de santé maladies rares G2M en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETMPS-GP. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

La plupart des membres du CETMPS-GP ont, en qualité d'experts de l' $\alpha$ -Man, des relations avec l'industrie pharmaceutique (invitations à des congrès, interventions comme orateurs, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec un industriel concerné. Aucun membre de l'industrie pharmaceutique n'a participé à la rédaction ou à la relecture du PNDS.

### **Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Lysosomales en France**

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le CRML a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différentes spécialités (cliniciens, biochimistes, généticiens, associations de patients) pouvant être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et les CRML constitutifs et les autres CRMR métaboliques (CRMHM) (Annexe 6) participent au Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié. Le sous-groupe dédié aux mucopolysaccharidoses et glycoprotéinoses incluant l' $\alpha$ -Man, se nomme CETMPS-GP. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une  $\alpha$ -Man, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à l' $\alpha$ -Man exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les CRMR et CCMR. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires

nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseaux ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

## **2 Diagnostic et évaluation initiale**

### **2.1 Objectifs**

- Donner les critères diagnostiques.
- Evoquer les diagnostics différentiels
- Donner les éléments concernant le pronostic

### **2.2 Professionnels impliqués**

En fonction du type et de l'âge des premiers symptômes, les professionnels impliqués seront :

- Biologiste Médical
- Cardiologue
- Généticien
- Interniste
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)
- Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- Métabolicien
- Neurologue
- Neuropédiatre
- Ophtalmologue
- Oto-rhino-laryngologiste (ORL)
- Orthopédiste
- Pédopsychiatre
- Psychiatre
- Pneumologue
- Pneumopédiatre

La confirmation et l'annonce du diagnostic seront effectuées par un neuropédiatre, un neurologue spécialisé (souvent hospitalier), métabolicien ou un généticien devant la présentation clinique et les résultats des examens complémentaires.

### 2.3 Définition / Circonstances de découverte

L' $\alpha$ -Man est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des glycoprotéinoses.

Très rare, d'incidence 1/500 000 naissances, de transmission autosomique récessive, elle est due au déficit en  $\alpha$ -D-mannosidase, codée par le gène *MAN2B1*, localisé en 19p13.2-q12. L' $\alpha$ -D-mannosidase est une exoglycosidase clivant les liaisons  $\alpha$ -1,2,  $\alpha$ -1,3 et  $\alpha$ -1,6 mannose des oligosaccharides, son déficit entraîne une accumulation d'oligosaccharides riches en mannose dans de nombreux organes, et leur excrétion anormale dans les urines.

L' $\alpha$ -Man est une maladie multi-systémique progressive de sévérité variable, associant une surdité neurosensorielle ou mixte, des traits épais, une atteinte ostéo-articulaire, des infections ORL et pulmonaires fréquentes, un asthme, une maladresse motrice avec hypotonie puis ataxie cérébelleuse, une déficience intellectuelle, puis des troubles psychiatriques, une viscéromégalie, des hernies, des valvulopathies et des signes ophtalmologiques plus rares (opacités cornéennes, cataracte, rétinopathie).

Le phénotype clinique varie selon l'âge de début des signes. On distingue trois phénotypes cliniques principaux associant dans 90 % des cas une triade de symptômes : surdité, traits épaissis, déficience intellectuelle :

- **Type 3** : forme sévère du nourrisson qui débute entre 3 mois et 1 an, rapidement évolutive, avec un décès dans les premières années de vie. Il existe parfois dès la naissance des pieds équins. Des infections bactériennes sont au premier plan, favorisées par une anomalie du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et de la phagocytose et un déficit en IgG. Il existe des signes morphologiques marqués avec des traits épais et une infiltration cutanée, une hypertrophie gingivale avec macroglossie, une hépatosplénomégalie, une dysostose multiple, une atteinte sensorielle : surdité, opacités cornéennes, cataracte, et une stagnation puis régression psychomotrice. Une hydrocéphalie peut compliquer l'évolution dès la première année de vie. Le décès survient dans la plupart des cas dans la première décennie le plus souvent par infection bactérienne ou insuffisance respiratoire.
- **Type 2** : forme plus modérée d'évolution lente, avec un début par un retard de langage et une surdité entre 1 et 4 ans, en tout cas avant 10 ans, et dont la survie une survie à l'âge adulte.
- **Type 1** : forme diagnostiquée après l'âge de 10 ans et révélée par des troubles cognitifs ou psychiatriques au premier plan, associés à une surdité pré-existante.

En pratique, il est difficile de classer les patients débutant après l'âge de 1 an, on distingue donc 1) la forme sévère rare avec décès anténatal ou précoce par atteinte neurologique ou infections graves et 2) les formes atténuées, plus hétérogènes.

De manière plus détaillée, les symptômes observés sont :

- La surdité neuro-sensorielle ou mixte, particulièrement fréquente, souvent révélatrice.
- Des infections bactériennes, fréquentes dans les 10 premières années de vie, notamment ORL et respiratoires dues à un déficit en immunoglobuline G, un défaut de production des anticorps spécifiques, un défaut du chimiotactisme des PNN et de la phagocytose. Les oligosaccharides accumulés dans le plasma se lient aux récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) ce qui peut activer les cellules T, B et NK perturbant ainsi les réponses dépendantes de l'IL-2. On peut donc supposer que le blocage de ce récepteur est à l'origine du déficit immunitaire observé dans l'alpha-mannosidose.
- Une hypotonie et une maladresse motrice globale et fine, et un retard de langage, favorisé par la surdité, révèlent une déficience intellectuelle de sévérité variable. Ces troubles sont d'allure fixée ou très lentement progressifs.
- Une ataxie cérébelleuse, une atteinte pyramidale peuvent se développer avec le temps.
- Les signes morphologiques évocateurs, mais inconstants dans les formes tardives, sont une macrocéphalie avec un front proéminent, une ensellure nasale aplatie, une macroglossie, des dents écartées, un prognathisme, des sourcils arqués, un cou court.
- Au niveau respiratoire, les patients peuvent présenter un syndrome restrictif, obstructif avec parfois un asthme grave, un syndrome d'apnée du sommeil.
- La viscéromégalie peut être modérée.
- Les hernies ombilicales et inguinales sont assez fréquentes.
- Les signes ostéo-articulaires comportent généralement : genu valgum, déformation du sternum, vertèbre en rostre, dysostose radiologique souvent modeste. Des raideurs articulaires proximales au niveau des épaules et des hanches peuvent s'installer, et des complications plus invalidantes peuvent survenir : arthropathie inflammatoire avec déformation ou destruction articulaire essentiellement des genoux et hanches, des coudes et poignets, ostéonécrose aseptique, cyphoscoliose, syndrome du canal carpien, compression médullaire lente.
- Un strabisme et une hypermétropie sont fréquents ; une dystrophie cornéenne avec de fines opacités, une cataracte ou une rétinopathie, un glaucome sont plus rares.
- Des valvulopathies cardiaques sont décrites.

- Des troubles psychiatriques sont présents dans 25% des cas et apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte jeune.

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques :

- L'étude de l'audition révèle très fréquemment une surdité neurosensorielle ou mixte.
- La mise en évidence de lymphocytes vacuolés au frottis sanguin est possible.
- Les radiographies du squelette peuvent montrer une dysostose multiple, parfois compliquée d'arthropathies destructrices, des dysplasies vertébrales avec cypho-scoliose.
- L'IRM cérébro-médullaire peut montrer un épaississement de la diploe, un foramen magnum étroit, et parfois une syringomyélie cervicale, des espaces de Virchow Robin élargis, une hydrocéphalie dans les formes infantiles, des anomalies non spécifiques de la substance blanche sustentorielle, et une atrophie cérébelleuse dans les formes évoluées de l'adulte.
- L'échocardiographie peut mettre en évidence une valvulopathie.
- Une rétinopathie est parfois notée au FO ou à l'ERG. L'examen à la lampe à fente (LAF) peut révéler des opacités cornéennes.

## **2.4 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel**

### **2.4.1 Confirmation du diagnostic**

Il repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -mannosidase leucocytaire (ou sur fibroblastes ou chorioamniocytes) accompagnée d'une excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides riches en mannose. Le séquençage du gène *MAN2B1* permet d'identifier les variants pathogènes à l'état biallélique.

### **2.4.2 Diagnostic différentiel**

- Déficiences intellectuelles surtout avec surdité
- Particulièrement lorsqu'il existe des signes cliniques de maladie de surcharge :
  - Mucopolysaccharidoses
  - Mucolipidoses
  - $\beta$ -mannosidose : exceptionnelle, autosomique récessive, elle est due au déficit en  $\beta$ -mannosidase, responsable de l'accumulation de mannosyl(1-4)N-acétylglucosamine. Moins de 20 patients sont rapportés. Les signes cliniques comprennent un retard de langage isolé ou un retard mental, des troubles de l'audition, une dysmorphie et des infections respiratoires et cutanées. Les signes neurologiques sont plus marqués dans les formes sévères du nourrisson : retard

psychomoteur précoce, tétraparésie spastique, épilepsie. Une excrétion anormale de mannosyl(1-4)N-acétylglucosamine est retrouvée dans les urines. L'activité de la  $\beta$ -mannosidase est effondrée. Le diagnostic prénatal est possible. Il n'existe pas de traitement spécifique mais la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être discutée dans les formes atténuées.

- Autres glycoprotéinoses (fucosidose, sialidose, aspartylglucosaminurie...).

### 2.4.3 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de l' $\alpha$ -Man repose sur la mise en évidence d'une activité déficitaire de l' $\alpha$ -mannosidase. Cette activité est classiquement mesurée dans les leucocytes sanguins, mais elle peut l'être également sur taches de sang (papier buvard) ou fibroblastes en culture. L'étude des oligosaccharides urinaires (OSu) peut orienter préalablement le diagnostic en montrant une excrétion anormale d'OSu riches en mannose. Ces tests biochimiques doivent être effectués dans un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) (Annexe 2).

Le séquençage du gène *MAN2B1* sera réalisé afin de caractériser le/les variant(s) pathogène(s) responsable(s) de la maladie. Cette étude est généralement faite par séquençage à haut débit (NGS) dans le cadre de panels dédiés aux maladies lysosomales ou de panels ciblés sur d'autres pathologies (surdité, d ficiency intellectuelle...), plus rarement par exome ou génome. Lorsque le diagnostic d' $\alpha$ -Man est porté initialement par NGS, il devra absolument être confirmé par la mesure de l'activité de l' $\alpha$ -mannosidase (test fonctionnel). A ce jour, plus de 180 variants pathogènes ont été rapportés sur le gène *MAN2B1*, dont une centaine sont des mutations ponctuelles. L'étude moléculaire des parents est indispensable afin de vérifier la ségrégation des allèles et de confirmer définitivement le génotype de l'enfant.

### 2.4.4 Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire

Il est recommandé d'adresser le patient (ou les parents, s'il s'agit d'un enfant)   un généticien qui pourra assurer au mieux le conseil génétique intra-familial.

- Si le couple parental souhaite avoir accès à un diagnostic prénatal (DPN) pour une grossesse future, celui-ci sera discuté dans le cadre d'une consultation de conseil génétique dédiée. Ce DPN sera réalisé soit par prélèvement de villosités choriales vers 11-13 semaines d'aménorrhée (SA), soit par amniocentèse vers 15-17 SA. Il visera à rechercher les variants parentaux sur l'ADN extrait des villosités choriales ou des cellules amniotiques (fraîches ou cultivées) +/- mesurer l'activité de l'alpha-mannosidase. En cas de fœtus atteint, le couple pourra avoir recours à une interruption médicale de grossesse (IMG). Si le couple n'envisage pas d'IMG, un diagnostic préimplantatoire (DPI) pourra être discuté, sachant que



cette démarche peut être longue et parfois infructueuse, car elle repose sur une fécondation in vitro (succès de l'ordre de 30%).

- Concernant les apparentés d'un patient atteint d' $\alpha$ -Man, ils doivent être informés du risque potentiel pour eux d'être hétérozygote (porteur sain), compte tenu de l'obligation légale de l'information de la parentèle. Un dépistage d'hétérozygote basé sur la recherche du variant familial pourra leur être proposé, s'ils le souhaitent. Cependant, compte tenu de la rareté de la maladie, le risque pour leur conjoint d'être lui même porteur est très faible s'il ne lui est pas apparenté : le conseil génétique sera plutôt rassurant quant au risque pour leur descendance, sauf en cas de consanguinité où un dépistage du conjoint sera proposé.

## **3 Prise en charge**

### **3.1 Objectifs principaux**

- Améliorer ou ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie et l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.
- Informer le patient et la famille, sur la maladie, ses complications et sa prise en charge.

### **3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination**

L'évaluation initiale et le suivi du patient ayant une  $\alpha$ -Man sont multidisciplinaires et doivent être coordonnés par un médecin hospitalier. Ils ont lieu dans un Centre de référence ou de compétence dédié aux Maladies Héréditaires du Métabolisme (MHM), aux maladies lysosomales ou aux maladies osseuses constitutionnelles.

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- Pédiatre
- Médecin interniste, rhumatologue, neurologue ou MPR chez les adultes

La prise en charge symptomatique est réalisée par les spécialistes dont la compétence est nécessaire en fonction de l'atteinte clinique :

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue
- Chirurgien maxillofacial et/ou odontologue
- Chirurgien orthopédique
- Chirurgien viscéral
- Gastro-entérologue

- Généticien
- Hématologue
- MPR
- Neurochirurgien
- Neurologue
- Ophtalmologue
- ORL
- Pneumologue
- Psychiatre
- Radiologue
- Rhumatologue

D'autres soignants jouent également un rôle essentiel dans la prise en charge :

- Audioprothésistes
- Ergothérapeute
- Kinésithérapeute
- Neuro-psychologue
- Orthophoniste
- Ortho-prothésiste
- Psychologue
- Psychomotricien

De même les travailleurs sociaux et les réseaux de prise en charge du handicap :

- Assistant.e de service social
- Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et Prestations : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP), Allocation Adulte Handicapé (AAH), Prestation de Compensation du Handicap (PCH).
- Réseaux de prise en charge du polyhandicap : Equipe Relais Handicap rares (ERHR).
- Structures de rééducation : Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), Institut d'Éducation Motrice (IEM), Instituts Médico-Educatifs (IME), Services d'Education Spéciale et de Soins à domicile (Sessad), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), Centre Médico-Psychologique (CMP), Centres Médico-Psycho-Pédagogiques (CMPP) etc.

### **3.3 Thérapeutiques spécifiques**

Actuellement, deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles : la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et le traitement enzymatique substitutif (TES). Le choix du traitement dépend du phénotype, de l'âge et de l'état neurologique du patient.

Nous abordons ici seulement les thérapeutiques disponibles à ce jour et validées. Les thérapeutiques à l'étude ne sont pas mentionnées.

#### **3.3.1 Transplantation de cellules souches hématopoïétiques**

##### Définition

La TCSH consiste à administrer par voie intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques (de moelle osseuse ou sang de cordon ombilical) à un patient préalablement soumis à une myéloablation. Les cellules injectées deviennent une source de production de l'enzyme manquante non seulement au niveau de la moelle osseuse mais également au niveau du système nerveux central par le biais des cellules microgliales.

##### Indications

La TCSH concerne le plus souvent les patients atteints de forme sévère, pédiatrique. Elle doit être évoquée en particulier pour les patients âgés de moins de 6 ans. Les indications doivent être discutées au cas par cas quand le diagnostic est précoce, voire néonatal, au sein du CETMPS-GP (Annexe 8), ainsi qu'en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale dédiée à la greffe de moelle osseuse chez ces patients et organisée à la demande.

La TCSH peut être encadrée par un TES débuté dès le diagnostic, avant la greffe et poursuivie jusqu'à récupération d'une activité enzymatique satisfaisante (durant au moins trois mois post greffe). L'indication du TES en péri-greffe doit être également discutée au sein du CETMPS-GP. Elle pourrait améliorer l'état du patient en périgreffe, tant sur le plan cardiorespiratoire qu'infectieux et immunologique.

##### Efficacité et Limites

Peu de cas sont rapportés comme ayant été traités par TCSH.

Cette approche thérapeutique est une approche à visée curative : elle réduit la surcharge au niveau des tissus et l'excrétion des oligosaccharides dans les urines.

La mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables même avec la technique actuellement recommandée de greffe de sang de cordon.

Les manifestations cliniques continuent d'évoluer dans la majorité des cas malgré la TCSH, avec une pente de dégradation plus modérée, notamment au niveau squelettique, ORL et neurologique. Une stabilisation de l'audition et des fonctions cognitives est possible.

Un bilan cardiaque avec notamment holter-ECG avant la mise en place du traitement myéloablatif est fortement conseillé (recherche de trouble du rythme préalable aux traitements).

### **3.3.2 Enzymothérapie substitutive**

#### Définition

Le TES consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie.

Le TES doit être instauré dans un CRMHM ou CCMHM, CRML ou CCML.

#### Indications et posologie

Le TES par velmanase alpha (LAMZEDE®) bénéficie d'une AMM et est remboursé par la sécurité sociale. Il est délivré par les pharmacies hospitalières (perfusions en service d'hospitalisation de jour ou d'hospitalisation à domicile), et est disponible en rétrocession en officine de ville depuis juin 2024, permettant la réalisation des perfusions à domicile par une infirmière formée.

#### Modalités de perfusion

Les perfusions initiales sont administrées en milieu hospitalier soit sur une veine périphérique soit sur une chambre implantable. Le Résumé des Caractéristiques du Produit de santé (RCPs) est accessible sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes : la perfusion est administrée de manière hebdomadaire à la posologie d'1mg/kg/semaine selon le protocole recommandé par le dossier de RCPs ([Lien commission européenne](#)).

#### Efficacité et limites

Outre la diminution des oligosaccharides dans le sérum, le TES améliore l'immunité, les capacités fonctionnelles et physiques, et parfois l'audition, les capacités neurodéveloppementales et sociales, et la qualité de vie.

Il n'y a pas d'effet direct sur le système nerveux central en raison de la très faible capacité de l'enzyme à franchir la barrière hémato-méningée.

Le TES semble d'autant plus efficace qu'il est débuté chez le patient jeune, avant 18 ans et surtout avant l'âge de 6 ans.

#### Effets indésirables et leur gestion, immunogénicité

L'administration du TES doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel nécessaire au traitement des urgences médicales, en raison du risque de réaction associée à la perfusion (RAP) parfois grave (choc anaphylactique).

La majorité des effets secondaires rapportés au TES ont néanmoins été classés peu sévères à modérés et peu de cas d'arrêt du TES sur une mauvaise tolérance ont été rapportés.

Les RAP comprennent des céphalées, fièvre, érythème, flush, urticaire, prurit, oedèmes, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, malaise, HTA, tachycardie, hypotension, choc anaphylactique, dyspnée, bronchospasme, oedème de Quincke.

Ce risque de RAP est limité par une vitesse lente de perfusion de TES. Néanmoins si un effet indésirable rapporté à la perfusion survient, il peut être contrôlé par une baisse du débit de la perfusion, un arrêt momentané ou prolongé de la perfusion, et des traitements spécifiques par paracétamol, anti-histaminiques et/ou corticostéroïdes, voire adrénaline, nébulisations de béta2-stimulants, (selon le degré de gravité de l'évènement indésirable d'origine allergique) (Annexe 3).

Pour les perfusions suivantes, une prémédication avec l'administration de paracétamol et/ou d'anti-histaminiques et/ou des corticostéroïdes avant la perfusion doit être discutée.

Ce risque de RAP est majoré en cas d'épisode infectieux intercurrent notamment respiratoire, ou d'antécédent allergique. C'est pourquoi il est conseillé de ne pas administrer la perfusion en cas de fièvre intercurrente.

Ce risque est surtout important entre les 6<sup>e</sup> et 15<sup>e</sup> perfusions, mais peut survenir après des mois ou années de TES.

La production par les patients d'anticorps (Ac) contre l'enzyme perfusée est rapportée. Le taux de ces Ac ne s'accompagne pas de manière significative d'une perte d'efficacité biologique (taux d'oligosaccharides plasmatiques) ni d'une dégradation fonctionnelle (altération du test de marche, ...). L'effet de l'apparition d'Ac dits « neutralisants » n'a pas été étudié.

#### Situations d'arrêt du TES

Dans certains cas se pose la question d'arrêter le TES, notamment face à la gravité et la progression de l'atteinte neurologique, lorsque le bénéfice apporté par le TES n'est plus celui attendu ou que le risque lié à la perfusion d'enzyme est trop important. Ainsi les RAP mal contrôlées par les anti-histaminiques et les corticoïdes peuvent conduire à l'arrêt du TES.

Dans ces situations, un avis auprès du CETMPS-GP permet de prendre une décision collégiale qui peut servir d'appui à la décision dont le vécu est parfois complexe pour le patient et sa famille.

### **3.3.3 TES à domicile**

C'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui définit les conditions de prescription du TES. Depuis 2010, la licence autorisait son utilisation à domicile dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD). Depuis juin 2024, le traitement par velmanase alpha est en rétrocession en officine de ville et permet son administration par des infirmières libérales avec intervention d'un prestataire de service. Dans tous les cas, la perfusion à domicile doit être encadrée par un protocole strict pour garantir la sécurité, après une période d'au moins

3 à 6 mois d'administration du TES à l'hôpital, sous réserve qu'il n'y ait pas eu de RAP dans les 2 à 8 semaines précédentes et que le patient ne présente pas une atteinte pulmonaire ou obstructive majeure (capacité vitale < 40%).

### **3.3.4 Programme d'éducation thérapeutique : ETP « Enzy-Moi »**

Avec la filière G2M et le soutien de l'association de patients VML, un programme d'ETP pour les patients atteints de maladies lysosomales traitables par TES est dispensé à distance avec 10 ateliers au choix du médecin coordinateur et du patient (Annexe 4).

## **3.4 Thérapeutiques non spécifiques**

Pour des raisons de simplicité, les PNDs citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM.

Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différentes atteintes d'organes.

Chez les patients adultes de petit poids, les posologies sont adaptées à la corpulence et pour les patients obèses, au poids théorique idéal (admettant un IMC normal) par rapport à la taille.

### **3.4.1 Traitements médicamenteux**

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement : neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques, méthylphénidate (y compris médicaments hors AMM avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique (notamment pour l'endocardite infectieuse)
- Antibiothérapie curative
- Traitement des troubles du transit intestinal et du reflux gastro-oesophagien (RGO)
- Traitement des troubles du sommeil
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Traitement médicamenteux d'un glaucome
- Traitements anti-arythmique, anti-hypertenseur et de l'insuffisance cardiaque
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal, ainsi que la vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique.

- Compléments nutritionnels oraux et vitamines.
- Traitements immunosuppresseurs chez les patients greffés
- Traitements hormonaux

### **3.4.2 Traitements chirurgicaux**

#### Anesthésie

Toute anesthésie programmée doit être pratiquée dans un centre spécialisé en présence d'un anesthésiste et d'un ORL ayant l'expérience de ces patients. L'intubation est délicate et peut nécessiter une intubation sous contrôle endoscopique.

L'extubation elle-même peut être difficile : après l'extubation, le patient doit être surveillé en soins intensifs car il existe un risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'œdème pulmonaire, laryngé ou lingual, y compris à distance de l'extubation.

Ces risques doivent être expliqués aux familles au préalable.

Il est recommandé de regrouper plusieurs gestes chirurgicaux lors d'une même anesthésie (avis du CETMPS-GP) et de se poser autant que possible la question de l'anesthésie loco-régionale (par exemple pour le syndrome du canal carpien). Le temps d'intervention doit être réduit au maximum.

Un bilan préchirurgical en cas d'anesthésie générale doit être réalisé avec consultation auprès d'un ORL sensibilisé aux maladies lysosomales, scanner trachéobronchique, évaluation de la fonction respiratoire récente (explorations fonctionnelles respiratoire (EFR) si possible, éventuellement polysomnographie) et échocardiographie.

#### ORL

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Tympanoplastie
- Implants cochléaires

#### Ophtalmologique

- Greffe de cornée
- Traitement de la cataracte
- Traitement du glaucome

#### Chirurgie maxillo-faciale et Odontologique

- Soins et extractions dentaires si nécessaire dans le cadre de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse
- Traitement chirurgical de kystes folliculaires
- Traitements odontologiques et greffe osseuse

### Neurochirurgie

- Dérivation d'une hydrocéphalie
- Décompression médullaire et arthrodèse vertébrale

### Orthopédique

- Décompression du nerf médian, parfois du nerf ulnaire
- Chirurgie de la main (doigts à ressaut)
- Chirurgie du rachis (cyphoscoliose thoraco-lombaire, instabilité cervicale)
- Chirurgie de la hanche, y compris arthroplasties prothétiques sur mesure
- Chirurgie du genu valgum
- Chirurgie des pieds (hallux valgus)

### Viscérale

- Cure de hernie inguinale, ombilicale
- Gastrostomie
- Cathéter central / chambre implantable, si besoin

### **3.4.3 Autres mesures thérapeutiques et rééducatives**

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation de la motricité bucco-faciale
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Correction auditive : appareillage auditif éventuellement complété par de la rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire ; nécessité d'une paire avec des verres normaux et d'une paire avec des verres teintés du fait de la photophobie en cas d'opacités cornéennes ; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
- Ventilation mécanique, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Nutrition entérale
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets, etc.
- Brosses à dents spécifiques, traitement orthodontique
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel ou aide technique liés aux limitations fonctionnelles à l'origine d'une situation de handicap.



### 3.5 Information des patients

L'information doit porter sur :

- La connaissance de la maladie, ses symptômes, les circonstances de diagnostic, son évolution, les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation : des explications claires sur l' $\alpha$ -Man sont fournies au patient et à ses parents/aidants
- Les thérapeutiques prescrites, leurs modalités d'administration et les effets indésirables possibles du (des) traitement(s)
- L'anticipation nécessaire de plusieurs semaines ou mois lors des départs en vacances, voyages professionnels à l'étranger (stage, études), afin d'adapter le TES et le suivi
- Le suivi annuel avec planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles
- La nécessaire observance tout au long du traitement
- La proposition systématique d'une consultation de génétique, y compris pour la famille élargie si besoin, afin d'expliquer le mode de transmission génétique de la maladie, le risque d'être porteur ainsi que les conséquences pour la descendance et les modalités de l'information de la parentèle
- L'intérêt des vaccinations (celles recommandées par le calendrier vaccinal et antigrippale, antipneumococcique notamment)
- La nécessité d'un suivi particulier en cas de grossesse
- La coordination de la prise en charge avec les médecins libéraux et les personnels paramédicaux de ville
- Les associations de patients : Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)
- Les sites institutionnels et Orphanet
- L'information sur le programme d'ETP Enzy-Moi
- Le(s) registre(s) spécifique(s) de la maladie

## 4 Suivi

### 4.1 Objectifs et moyens

Le suivi évolutif est indispensable pour prévenir les complications, les anticiper et les prendre en charge au mieux. Il permet aussi de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie ou l'évolution sous traitement spécifique.

**L'approche multidisciplinaire** est nécessaire du fait de la multiplicité des atteintes chez les patients atteints d' $\alpha$ -Man. Elle peut se faire lors de consultations dédiées spécifiques ou en hôpital de jour regroupant consultations spécialisées et examens complémentaires.

Le rythme du suivi est d'une à deux fois par an, variable selon le patient, sa maladie et le stade évolutif, d'où l'importance du pédiatre ou du spécialiste adulte comme coordonnateur et d'une équipe référente, garants du « savoir partagé » actualisé à tout moment. Ces consultations constituent également le lieu privilégié pour évaluer les possibilités de proposer un essai thérapeutique au patient.

**L'ETP** vise, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Elle comprend des activités organisées, y compris des activités psychosociales, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge pour les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une ETP.

Le **programme d'ETP Enzy-moi** est un programme destiné aux patients de plus de 12 ans et/ou parents-aidants d'enfants atteints d'une maladie lysosomale traitée ou non par enzymothérapie substitutive intra-veineuse. Il comporte 10 ateliers qui peuvent être dispensés en distanciel grâce à une plate forme spécialisée dans l'e-ETP. Certains ateliers sont disponibles également en présentiel. L'inscription peut se faire par le patient lui-même ou par son médecin référent avec un formulaire d'inscription disponible sur le site internet de la filière G2M ([www.filiere-g2m.fr](http://www.filiere-g2m.fr)), dans la rubrique « Education Thérapeutique du Patient ». Les 10 ateliers sont présentés sur la brochure jointe en annexe (Annexe 4). Après l'inscription du patient, un bilan éducatif partagé est réalisé par un des membres de l'équipe dispensatrice du programme, le patient est alors inscrit aux différents ateliers en fonction de ses besoins.

## 4.2 Rythme et contenu des consultations

### 4.2.1 Examen clinique

La consultation de suivi est identique à celle réalisée lors de l'évaluation initiale. Elle sert à dépister les complications liées à la maladie et celles liées au traitement et fait appel à une équipe multidisciplinaire (Tableau 1).

En l'absence de complications et de traitement spécifique, une consultation annuelle est recommandée lorsque le patient est à l'âge adulte, une consultation tous les 6 mois lorsque le patient est suivi par un pédiatre, et ce jusqu'à la fin de sa croissance.

En cas de traitement spécifique, les consultations auront lieu tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois à 1 an, selon l'évolution.

Au cours des consultations, il est important d'évaluer la qualité de vie des patients et leurs plaintes douloureuses par des échelles dédiées.

| Tableau 1                                                      | Patients pédiatriques<br>(jusqu'à la fin de la puberté)                                                                                                                           | Patients adultes                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consultation médecin référent en maladies lysosomales          | Au diagnostic puis tous les 6 mois à 1 an                                                                                                                                         | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec neurologue                                   | Si signe d'appel                                                                                                                                                                  | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec ORL spécialiste de l'audition                | Au diagnostic puis 1 à 2 fois par an jusqu'à l'acquisition du langage puis 1 fois par an                                                                                          | 1 fois par an                                                                                                                                                                     |
| Consultation avec ORL spécialiste de la filière ORL (trachée)  | Au diagnostic puis si chirurgie et si dyspnée                                                                                                                                     | Si point d'appel et avant chirurgie nécessitant une anesthésie générale                                                                                                           |
| Consultation ophtalmologique                                   | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                             | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec médecin orthopédiste                         | Au diagnostic puis tous les 5 ans, ou si point d'appel                                                                                                                            | Si point d'appel                                                                                                                                                                  |
| Chirurgien viscéral                                            | Si signe d'appel et pour mise en place d'une chambre implantable si enzymothérapie (PAC).<br>Si PAC, consultation tous les 5 ans pour discuter du changement systématique du PAC. | Si signe d'appel et pour mise en place d'une chambre implantable si enzymothérapie (PAC).<br>Si PAC, consultation tous les 5 ans pour discuter du changement systématique du PAC. |
| Consultation avec médecin Médecine physique et de réadaptation | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                             | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec chirurgien maxillofacial                     | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                             | Si point d'appel                                                                                                                                                                  |
| Consultation dentaire                                          | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                             | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec pneumologue                                  | Si point d'appel                                                                                                                                                                  | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |
| Consultation avec cardiologue                                  | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                             | Tous les 1 à 2 ans                                                                                                                                                                |

|                                                                    |                                                              |                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Consultation avec hématologue</b>                               | Si point d'appel et si projet de greffe puis suivi de greffe | Si point d'appel et si suivi de greffe                     |
| <b>Consultation avec gynécologue</b>                               | Si point d'appel                                             | Tous les 1 à 2 ans                                         |
| <b>Consultation avec l'endocrinologue</b>                          | Si point d'appel (croissance)                                | Si point d'appel                                           |
| <b>Consultation avec rhumatologue</b>                              | Si point d'appel                                             | Si ostéoporose avec douleurs ou fractures sans traumatisme |
| <b>Consultations avec le psychiatre</b>                            | Si point d'appel                                             | Si point d'appel                                           |
| <b>Consultation douleur</b>                                        | Si point d'appel                                             | Si point d'appel                                           |
| <b>Consultation avec le psychologue pour examen psychométrique</b> | Au diagnostic puis tous les 1 à 2 ans                        | Si point d'appel                                           |

#### 4.2.2 Examens complémentaires

Les différents examens sont à faire lors du bilan initial pour évaluer la sévérité de la maladie.

Par la suite, leur planification et le rythme sont résumés dans le tableau 2 : la plupart sont faits de façon systématique, mais doivent être rapprochés en fonction de l'examen clinique guidé par les plaintes fonctionnelles du patient mais également lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée.

Des recommandations internationales récentes concernant le suivi des patients atteints d' $\alpha$ -Man sont publiées. A la lumière de la littérature actuelle et de l'histoire naturelle de la pathologie, nous proposons les examens suivants :

| <b>Tableau 2</b>         | <b>Patients pédiatriques<br/>(jusqu'à la fin de la puberté)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Patients adultes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biologie sanguine</b> | <input type="checkbox"/> NFS plaquettes tous les ans<br><input type="checkbox"/> Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, TP, facteur V tous les ans<br><input type="checkbox"/> IGF1, cortisol à 8h, TSH tous les ans<br><input type="checkbox"/> Ionogramme sanguin, urée, créatinémie, calcium, phosphore, PTH, albumine tous les ans<br><input type="checkbox"/> 25 OH vitamine D, ferritinémie tous les ans<br><input type="checkbox"/> Dosage pondéral des Ig au diagnostic puis si normal tous les 3 ans en l'absence de point d'appel<br><input type="checkbox"/> Chimérisme, mesure de l'activité enzymatique si greffe : la première année puis tous les ans *<br><input type="checkbox"/> TSH, T3L, T4L, Ac antiTPO et antithyroperoxydase, si greffe, tous les ans | <input type="checkbox"/> NFS plaquettes tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine, TP, facteur V tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> IGF1, cortisol à 8h, TSH tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> Ionogramme sanguin, urée, créatinémie, calcium, phosphore, PTH, albumine tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> 25 OH vitamine D, ferritinémie tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> LDL, HDL cholestérol, triglycérides, Hb1Ac tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> Bilan des hormones sexuelles selon point d'appel<br><input type="checkbox"/> Chimérisme, mesure de l'activité enzymatique si greffe, tous les 2 ans<br><input type="checkbox"/> TSH, T3L, T4L, AC antiTPO et antithyroperoxydase, si greffe, tous les 2 ans |

|                                                              |                                                                                                                       |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oligoligosaccharides urinaires</b>                        | Au diagnostic                                                                                                         | Au diagnostic                                                                        |
| <b>Taux d'Ac si TES</b>                                      | En cas de RAP de type allergique                                                                                      | En cas de RAP de type allergique                                                     |
| <b>Radiographie du thorax</b>                                | Au diagnostic et si infection de type pneumopathie aigue ou à germes intra cellulaires                                | Tous les 5 ans (recherche d'images en verre dépoli)                                  |
| <b>Scanner des voies aériennes supérieures et thoracique</b> | Au diagnostic puis si chirurgie et si dyspnée                                                                         | si chirurgie et si dyspnée                                                           |
| <b>Radiographies osseuses (EOS recommandée)</b>              | Si point d'appel clinique                                                                                             | Tous les 5 ans                                                                       |
| <b>Ostéodensitométrie</b>                                    | A partir de l'âge de 5 ans puis tous les 5 ans                                                                        | Tous les 5 ans                                                                       |
| <b>IRM cérébrale**</b>                                       | Au diagnostic puis tous les 5 ans                                                                                     | Tous les 5 ans si l'état neurologique du patient le permet                           |
| <b>IRM médullaire**<br/>+/- PES/PEM</b>                      | Au diagnostic puis tous les 5 ans                                                                                     | Tous les 5 ans si l'état neurologique du patient le permet                           |
| <b>ENMG / VCN</b>                                            | Au diagnostic puis tous les 3 ans et si signe d'appel                                                                 | Tous les 2 ans et si signe d'appel                                                   |
| <b>EEG</b>                                                   | Si signe d'appel                                                                                                      | Si signe d'appel                                                                     |
| <b>ECG +/- holter, échographie cardiaque</b>                 | Au diagnostic puis tous les ans                                                                                       | Tous les 2 ans                                                                       |
| <b>Echographie abdominorénale</b>                            | Au diagnostic puis tous les 2 ans                                                                                     | Tous les 2 à 3 ans                                                                   |
| <b>EFR, spirométrie, TLCO, GDS</b>                           | Au diagnostic puis tous les ans                                                                                       | Tous les 2 ans                                                                       |
| <b>Polysomnographie ou polygraphie</b>                       | Au bilan initial puis tous les 5 ans. A rapprocher tous les ans si le patient est traité par ventilation non invasive | Tous les 3 ans ou tous les ans si le patient est traité par ventilation non invasive |
| <b>Examen ophtalmologique (FO, LAF +/- ERG, PEV)</b>         | Au bilan initial puis tous les ans à tous les 2 ans selon la symptomatologie                                          | Tous les 2 ans                                                                       |
| <b>Audiométrie /PEA</b>                                      | Au minimum tous les ans, voire tous les 6 mois                                                                        | Tous les ans                                                                         |
| <b>Test de marche de 6 mn</b>                                | Au diagnostic puis tous les 2 ans                                                                                     | Tous les 2 ans                                                                       |
| <b>Examen dentaire</b>                                       | Au diagnostic puis tous les ans                                                                                       | Tous les 2 ans                                                                       |

\* Si patient greffé, surveillance fréquente après greffe puis une fois par an du chimérisme et de la mesure de l'activité  $\alpha$ -mannosidase

\*\*Si une anesthésie générale est nécessaire pour réaliser l'IRM, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque.

Une fiche clinique et paraclinique pour le suivi annuel ou bisannuel des patients ayant une  $\alpha$ -Man est proposée en Annexe 5.

## 5 Prise en charge sociale du handicap

La vie des patients et de leur famille tant sur le plan social, que scolaire ou professionnel, est profondément bouleversée par l'α-Man. L'information et l'accompagnement des patients et de leur famille sur leurs droits, les aides possibles, et le cas échéant l'orientation vers des structures et institutions appropriées contribuent à l'amélioration de leur qualité de vie. Il est important de rencontrer régulièrement un.e assistant.e de service social pour mettre à jour les possibilités d'aide en fonction de ses besoins, évaluer la demande de protection des droits de la personne handicapée et envisager une tutelle, curatelle ou curatelle renforcée selon la situation.

### 5.1 Aides financières et sociales

#### Par la sécurité sociale

Les patients atteints d'α-Man bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec une prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la pathologie au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD 17). Il reste nécessaire que le patient bénéficie d'une couverture santé de base (PUMa, CSS, AME...) ainsi que d'une complémentaire santé car le forfait journalier ou les spécialités (comme les hôpitaux de jour) ne sont pas couverts à 100%. Selon les ressources familiales, des aides financières peuvent être attribuées pour financer une mutuelle par exemple la complémentaire santé solidaire (CSS).

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge sous condition d'avoir déposé, en amont des rendez-vous (sauf situation d'urgence), une demande d'entente préalable sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence. La sécurité sociale doit avoir notifié son acceptation. Le centre de référence/compétence doit être celui le plus proche du domicile du patient, sous risque de refus et nécessité de fournir une justification lors du recours.

#### Par la Caisse d'Allocations Familiales (CAF)

Les parents de patients mineurs peuvent bénéficier d'un paiement de 5 jours de travail pour annonce de forme grave des affections neurologiques.

Ceux qui doivent adapter leur vie professionnelle à la prise en charge médicale de l'enfant peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absence (CPP) qui pourra être indemnisée par des AJPP sur demande auprès de la CAF, appuyée par un certificat médical : ce dispositif est souple, peut être utilisé par ½ journée selon les besoins, sur une période ouverte maximale à 3 ans (renouvelable en cas de soins contraignants toujours

nécessaires). Durant cette période, le parent a le droit à 310 jours d'absence, en ne dépassant pas 22 jours par mois. Les indemnités de l'AJPP ne sont pas cumulables avec certaines autres prestations.

Les congés du proche aidant (CPA) permettent aux salariés de bénéficier, sous certaines conditions, d'une indemnisation (AJPA) pour compenser une partie de la perte de salaire en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient  $\alpha$ -Man (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Ce dispositif est également accessible à d'autres catégories de personnes ayant une rémunération (demandeurs d'emploi indemnisés, travailleurs indépendants, personne en formation professionnelle rémunérée...). Sa durée maximale est de 3 mois (66 jours ou 132 demi-journées), fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

#### Par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), ou par l'Allocation Adulte Handicap (AAH), qui peuvent être complétées par la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial que le médecin remplisse le certificat médical pour le dossier MDPH avec le maximum de détails, le médecin de la MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de ces maladies rares.

Lorsque le taux d'incapacité du malade est égal ou supérieur à 80%, une carte mobilité inclusion (CMI) option invalidité peut être attribuée par la MDPH sur demande. Plusieurs avantages sont liés à cette carte : gratuité des transports pour l'accompagnant, exonération partielle des cotisations patronales aides à domicile, avantages fiscaux... Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également demander à bénéficier d'une CMI option stationnement.

Les aides humaines, les aménagements du domicile, du véhicule, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale.

Pour les adultes, lorsque la maladie rend plus difficile les conditions de travail, il peut être important de faire une demande de Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH). Cela permet d'obtenir un aménagement de poste, ce que ne permet pas la CMI invalidité.

## **5.2 Scolarisation**

Selon le degré de handicap et les difficultés rencontrées par l'enfant malade, sa scolarisation dans un établissement ordinaire peut nécessiter des adaptations. Différentes

possibilités d'appui à la scolarité en milieu ordinaire sont possibles (PPRE, PPS, PAI, PAP...). Selon les possibilités, il peut y avoir un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), un emploi du temps adapté, du matériel adapté, un tiers temps pour les examens, le passage d'une infirmière pour donner des traitements...

Dans certaines situations, avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap peut se faire en lien avec le CAMSP de proximité, sans orientation par la MDPH préalable. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant. A tout âge, le patient peut aussi bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale (IME, IEM) ou un établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés (EEAP) dans lequel une scolarisation ou une éducation adaptée pourra être mise en place. Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH pour la majeure partie. Il est nécessaire d'anticiper les demandes car les délais d'attente dans leur traitement sont généralement longs (plusieurs mois).

### **5.3 Vie professionnelle**

Selon la sévérité des atteintes, les patients adultes atteints d' $\alpha$ -Man peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en ESAT. En milieu ordinaire, si cela est nécessaire, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. En effet, la RQTH ouvre des droits d'accès/de maintien à l'emploi et des aides pour l'aménagement des conditions de travail.

Pour les adultes qui ne peuvent pas/plus être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisé (MAS) peut être indiquée.

### **5.4 Recours aux associations de patients**

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'associations de patients (information disponible notamment via la filière de soin G2M ou Orphanet). Ils peuvent y trouver soutien et informations. Les associations ayant des certifications peuvent rassurer sur la transparence et les bonnes pratiques de leur gouvernance.

L'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), reconnue d'utilité publique, accueille toutes les personnes concernées par une maladie de surcharge lysosomale.



Il existe aussi deux sociétés internationales :

- l'ISMRD pour l'alpha-mannosidose (international society for mannosidosis and related disorders : <https://ismrd.org>)
- la MPS-Society pour les mucopolysaccharidoses et maladies proches incluant les mannosidoses (<https://mpssociety.org>)

## 6 Situations particulières

### 6.1 Transition enfant-adulte

Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant la transition de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints d' $\alpha$ -Man doit être anticipée, organisée et prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes est essentielle.

Les modalités de cette transition peuvent comporter une 1ère consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle est transmis un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte lors de laquelle peuvent être définies les modalités de suivi à venir en milieu adulte.

Ainsi classiquement, on aborde et on prévoit :

- La réalisation d'un bilan global en milieu adulte. Ce bilan n'est pas différent de celui proposé en pédiatrie. Néanmoins, on attire l'attention sur les fréquentes manifestations laryngo-trachéales (malacie, sténose, compression) parfois pauci- voire asymptomatiques au repos dont le dépistage est primordial avant toute intubation chez l'adulte. La réalisation d'un scanner cervico-thoracique avec étude spécifique de la trachée, ainsi que des EFR avec mesures inspiratoires (VIMS et sniff test) est à envisager lors de la transition enfant-adulte.
- La transition correspond au changement des différents interlocuteurs : la transition comprend à la fois le passage de relai du pédiatre au médecin d'adulte référent mais également celui de la plupart des autres intervenants médicaux spécialistes d'organes et paramédicaux. Elle précisera les modalités de poursuite du traitement quand il y a lieu : changement d'hôpital de jour, HAD, domicile avec infirmière libérale etc.
- Une information concernant les risques anesthésiques est transmise au patient/ses aidants afin de pouvoir anticiper au mieux tout geste anesthésique ou réanimatoire. Avant une anesthésie un contact avec l'équipe référente du patient est encouragée.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

L'intérêt des filières de santé pour les maladies rares est d'établir un réseau, une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs autour de la sécurité médicale, l'autonomisation et la socialisation des jeunes adultes (Annexe 9).

## **6.2 Fertilité et grossesse**

En cas de traitement par TCSH, la chimiothérapie myélo-ablative comporte un risque d'altération prématurée de la fertilité. Il est conseillé de réaliser une cryoconservation d'ovocytes chez la femme / de spermatozoïdes chez l'homme en prégreffe en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation.

Le traitement par TES ne contre-indique pas la grossesse chez les femmes atteintes d' $\alpha$ -Man. Il y a peu de données dans la littérature concernant la fertilité et la grossesse chez les patientes atteintes d' $\alpha$ -Man : des femmes atteintes de forme modérée d' $\alpha$ -Man ont pu mener à terme leur grossesse sans complication. Une difficulté réside dans les complications de l'accouchement dues aux déformations orthopédiques. Il est conseillé de privilégier l'accouchement par césarienne dans ces conditions. En cas de grossesse, le lieu optimal de suivi et d'accouchement sera choisi en fonction de la symptomatologie de la patiente et du potentiel risque de prématurité. Cependant, le type de maternité sera choisi en privilégiant le suivi maternel et les compétences de l'obstétricien en termes de maladie de surcharge. La consultation d'anesthésie doit avoir lieu tôt dans la grossesse et les difficultés d'intubation doivent être évaluées.

Une contraception orale par oestroprogestatif ou par stérilet est à discuter au cas par cas.

## **6.3 Soins de support, soins palliatifs, accompagnement de fin de vie**

La sollicitation d'une équipe des soins de support et soins palliatifs est souhaitable de manière précoce pour permettre un accompagnement et la mise en place de réels soins de support qui sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

Avec les progrès de la prise en charge et des thérapeutiques, le décès survient actuellement plus souvent à l'âge adulte qu'à l'âge pédiatrique.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, notamment en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leur enfant malade lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

## 7 Références Bibliographiques

1. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001.
2. Guffon N, Burton BK, Ficicioglu C, Magner M, Gil-Campos M, Lopez-Rodriguez MA, et al. Monitoring and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis: A global Delphi consensus study. *Mol Genet Metab*. 2024 Aug;142(4):108519.
3. DeFriend DE, Brown AE, Hutton CW, Hughes PM. Mannosidosis: an unusual cause of a deforming arthropathy. *Skeletal Radiol*. 2000 Jun;29(6):358–61.
4. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, Patria F, Cataldi S, Bertelli M, et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 May 17;19(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19051500>
5. Abdul Ghani S, Burney S, Ul Hussain H, Abdul Wahid M, Mumtaz H. Can velmanase alfa be the next widespread potential therapy for alpha-mannosidosis? *Int J Surg*. 2023 Sep 1;109(9):2882–5.
6. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, Steet RA, Cathey SS, Orchard PJ, et al. The Role of Hematopoietic Cell Transplant in the Glycoprotein Diseases. *Cells* [Internet]. 2020 Jun 5;9(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9061411>
7. Sun H, Wolfe JH. Recent progress in lysosomal alpha-mannosidase and its deficiency. *Exp Mol Med*. 2001 Mar 31;33(1):1–7.
8. Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Sep;12 Suppl 1:185–91.
9. Santoro L, Cefalo G, Canalini F, Rossi S, Scarpa M. Diagnosis of alpha-Mannosidosis: Practical approaches to reducing diagnostic delays in this ultra-rare disease. *Mol Genet Metab*. 2024 May;142(1):108444.
10. Albert MH, Schuster F, Peters C, Schulze S, Pontz BF, Muntau AC, et al. T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Aug;32(4):443–6.
11. Broomfield AA, Chakrapani A, Wraith JE. The effects of early and late bone marrow transplantation in siblings with alpha-mannosidosis. Is early haematopoietic cell transplantation the preferred treatment option? *J Inher Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S123-7.
12. 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*. 2012 Mar;47(3):352–9.
13. Borgwardt L, Danielsen ER, Thomsen C, Månsson JE, Taouatas N, Thuesen AM, et al. Alpha-mannosidosis: characterization of CNS pathology and correlation between CNS pathology and cognitive function. *Clin Genet*. 2016 Apr;89(4):489–94.
14. Danielsen ER, Lund AM, Thomsen C. Cerebral Magnetic Resonance Spectroscopy Demonstrates Long-Term Effect of Bone Marrow Transplantation in  $\alpha$ -Mannosidosis. *JIMD Rep*. 2013 Apr 24;11:49–52.
15. 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.* 2018 Nov;41(6):1225–33.
16. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, et al. Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr.* 2004 May;144(5):569–73.
  17. 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.* 2018 Nov;41(6):1215–23.
  18. Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Månsson JE, Olsen KJ, Beck HC, et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Nov;36(6):1015–24.
  19. Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):152–60.
  20. Santoro L, Monachesi C, Zampini L, Padella L, Galeazzi T, Santori E, et al. First experience of combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in alpha-mannosidosis. *Am J Med Genet A.* 2023 Jul;191(7):1948–52.
  21. Guffon N, Konstantopoulou V, Hennermann JB, Muschol N, Bruno I, Tummolo A, et al. Long-term safety and efficacy of velmanase alfa treatment in children under 6 years of age with alpha-mannosidosis: A phase 2, open label, multicenter study. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Jul;46(4):705–19.
  22. Borgwardt LG, Ceravolo F, Zardi G, Ballabeni A, Lund AM. Relationship between MAN2B1 genotype/subcellular localization subgroups, antidrug antibody detection, and long-term velmanase alfa treatment outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2023 Mar;64(2):187–98.
  23. Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G, Uygun V, Kupesiz A, Hazar V. Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatr Transplant.* 2012 Nov;16(7):779–82.
  24. 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.* 2020 Sep 29;15(1):271.
  25. 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. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Jun;23:100586.
  26. Santoro L, Zampini L, Padella L, Monachesi C, Zampieri S, Dardis A, et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep.* 2020 Sep;55(1):15–21.
  27. AlAnzi T, Mohamed S, AlHashem A, AlRukban H. Prenatal diagnosis of c.437-1G>A mutation in the MAN2B1 gene in a family with alpha-mannosidosis: Unraveling clinical presentation and treatment outcomes in a novel prenatal case. *Cureus.* 2024 Apr 24;16(4):e58922.
  28. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors,

- receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr*. 2000 Sep;159(9):699–703.
29. Vite CH, McGowan JC, Braund KG, Drobatz KJ, Glickson JD, Wolfe JH, et al. Histopathology, electrodiagnostic testing, and magnetic resonance imaging show significant peripheral and central nervous system myelin abnormalities in the cat model of alpha-mannosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 Aug;60(8):817–28.
  30. Olmez A, Nilssen O, Coşkun T, Klenow H. Alpha-mannosidosis and mutational analysis in a Turkish patient. *Turk J Pediatr*. 2003 Jan-Mar;45(1):46–50.
  31. Patlas M, Shapira MY, Nagler A, Sheffer R, Gomori JM. MRI of mannosidosis. *Neuroradiology*. 2001 Nov;43(11):941–3.
  32. Ahmmed AU, O'Halloran SM, Roland NJ, Starkey M, Wraith JE. Hearing loss due to mannosidosis and otitis media with effusion. A case report and review of audiological assessments in children with otitis media with effusion. *J Laryngol Otol*. 2003 Apr;117(4):307–9.
  33. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res*. 2005 Nov;49(Pt 11):865–71.
  34. Hale SS, Bales JG, Rosenzweig S, Daroca P, Bennett JT. Bilateral patellar dislocation associated with alpha-mannosidase deficiency. *J Pediatr Orthop B*. 2006 May;15(3):215–9.
  35. 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*. 2014 Jan;37(1):79–82.
  36. Gowda VK, Srinivasan VM, Sardesai AV, Shivappa SK. Alpha-Mannosidosis from India due to a Novel Pathogenic Variant in MAN2B1 Gene. *J Pediatr Neurosci*. 2021 Jul 12;16(3):249–51.
  37. Zoons E, de Koning TJ, Abeling NGGM, Tijssen MAJ. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation on MRI: An Adult Case of  $\alpha$ -Mannosidosis. *JIMD Rep*. 2012;4:99–102.
  38. Mkaouer R, Riahi Z, Charfeddine C, Chelly I, Boudabbous H, Dallali H, et al. Alpha-mannosidosis in Tunisian consanguineous families: Potential involvement of variants in GHR and SLC19A3 genes in the variable expressivity of cognitive impairment. *PLoS One*. 2021 Oct 6;16(10):e0258202.
  39. Malaquias MJ, Pinto E, Oliveira J, Freixo JP, Caseiro C, Magalhães M. Alpha-Mannosidosis: A Novel Cause of Bilateral Thalamic and Dentate Nuclei Hyperintensity. *Can J Neurol Sci*. 2022 Sep;49(5):704–5.
  40. Govender R, Mubaiwa L. Alpha-mannosidosis: a report of 2 siblings and review of the literature. *J Child Neurol*. 2014 Jan;29(1):131–4.
  41. Borgwardt L, Stensland HMFR, Olsen KJ, Wibrand F, Klenow HB, Beck M, et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jun 6;10:70.
  42. Iwanicka-Pronicka K, Guzek A, Sarnecki J, Tyłki-Szymańska A. Audiological and radiological study of eight polish patients with alpha-mannosidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023 Jun;169:111556.

43. 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. *Adv Ther*. 2021 Jan;38(1):1–10.
44. 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*. 2015 Nov;38(6):1119–27.
45. Ługowska A, Baydakova G, Ilyushkina A, Zakharova E, Mierzevska H, Szymańska K, et al. Elevated Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) Activity in Plasma from Patients with Various Lysosomal Diseases. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 Feb 16;11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11020320>
46. 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  $\alpha$ -mannosidosis. *Hum Mutat*. 2015 Jun;36(6):581–6.
47. Sbaragli M, Bibi L, Pittis MG, Balducci C, Heikinheimo P, Ricci R, et al. Identification and characterization of five novel MAN2B1 mutations in Italian patients with alpha-mannosidosis. *Hum Mutat*. 2005 Mar;25(3):320.
48. Riise Stensland HMF, Klenow HB, Van Nguyen L, Hansen GM, Malm D, Nilssen Ø. Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: functional analysis of MAN2B1 missense mutations. *Hum Mutat*. 2012 Mar;33(3):511–20.
49. Springer C, Gutschalk A, Meinck H-M, Rohrschneider K. Late-onset retinal dystrophy in alpha-mannosidosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Dec;243(12):1277–9.
50. Bertolini A, Rigoldi M, Cianflone A, Mariani R, Piperno A, Canonico F, et al. Long-term outcome of a cohort of Italian patients affected with alpha-Mannosidosis. *Clin Dysmorphol*. 2024 Jan 1;33(1):1–8.
51. Lipiński P, Rózdżyńska-Świątkowska A, Iwanicka-Pronicka K, Perkowska B, Pokora P, Tylki-Szymańska A. Long-term outcome of patients with alpha-mannosidosis - A single center study. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Mar;30:100826.
52. Kuokkanen E, Riise Stensland HMF, Smith W, Kjeldsen Buvang E, Van Nguyen L, Nilssen Ø, et al. Molecular and cellular characterization of novel {alpha}-mannosidosis mutations. *Hum Mol Genet*. 2011 Jul 1;20(13):2651–61.
53. Hennermann JB, Raebel EM, Donà F, Jacquemont M-L, Cefalo G, Ballabeni A, et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 23;17(1):287.
54. 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 Jun 20;8:88.
55. Xia B, Asif G, Arthur L, Pervaiz MA, Li X, Liu R, et al. Oligosaccharide analysis in urine by maldi-tof mass spectrometry for the diagnosis of lysosomal storage diseases. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1357–68.
56. Nir V, Bentur L, Tal G, Gur M, Gut G, Ilivitzki A, et al. Comprehensive cardiopulmonary assessment in  $\alpha$  mannosidosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep;55(9):2348–53.
57. Avenarius DFM, Svendsen J-S, Malm D. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic detection of oligomannosidic n glycans in alpha-mannosidosis: a method of monitoring treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1023–7.



58. Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, Hennermann JB, Pitz S. Retinal and optic nerve degeneration in  $\alpha$ -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 1;13(1):88.
59. Krchňák M, Kodríková R, Matulová M, Nemčovič M, Uhliaríková I, Katrlík J, et al. The Application of HPLC-FLD and NMR in the Monitoring of Therapy Efficacy in Alpha-Mannosidosis. *Front Biosci*. 2023 Feb 28;28(2):39.
60. 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. *Mol Genet Metab*. 2021 Mar;132(3):189–97.
61. Wiesinger T, Schwarz M, Mechtler TP, Liebmann-Reindl S, Streubel B, Kasper DC.  $\alpha$ -Mannosidosis - An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an “MPS-like” phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020 Jun;130(2):149–52.
62. Hagemeyer MC, van den Bosch JC, Bongaerts M, Jacobs EH, van den Hout JMP, Oussoren E, et al. Analysis of urinary oligosaccharide excretion patterns by UHPLC/HRAM mass spectrometry for screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2023 Mar;46(2):206–19.
63. Urushihara M, Kagami S, Yasutomo K, Ito M, Kondo S, Kitamura A, et al. Sisters with alpha-mannosidosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr*. 2004 Apr;163(4–5):192–5.
64. Seidl U, Giesel FL, Cantz M, Schmidbauer M, Schröder J, Pantel J. [Unusual course of alpha-mannosidosis with symptoms of paranoid-hallucinatory psychosis]. *Nervenarzt*. 2005 Mar;76(3):335–8.
65. Wu X, Pan J, Guo Y, Guo C, Jiang W, Li R, et al. Molecular diagnosis of a Chinese pedigree with  $\alpha$ -mannosidosis and identification of a novel missense mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 May;27(5–6):491–5.
66. Beccari T, Bibi L, Ricci R, Antuzzi D, Burgalossi A, Costanzi E, et al. Two novel mutations in the gene for human alpha-mannosidase that cause alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(8):819–20.
67. Mulrooney DA, Davies SM, Walk D, Charnas LR. Late occurrence of chronic immune-mediated axonal polyneuropathy following bone marrow transplant for juvenile-onset alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Nov;32(9):953–5.
68. Gerards AH, Winia WPCA, Westerga J, Dijkmans BAC, van Soesbergen RM. Destructive joint disease in alpha-mannosidosis. A case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2004 Feb;23(1):40–2.
69. Gutschalk A, Harting I, Cantz M, Springer C, Rohrschneider K, Meinck H-M. Adult alpha-mannosidosis: clinical progression in the absence of demyelination. *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9):1744–6.
70. Kalsi JS, Auplish G, Johnson AR, Darbar UR. Severe periodontal destruction in alpha-mannosidosis: a case series. *Pediatr Dent*. 2012 Sep-Oct;34(5):140–3.
71. Sandal S, Razdan TB, Verma J, Dubey S, Ghosh A, Saxena R, et al. Alpha-mannosidosis in a family: natural history with an uncommon retinal dystrophy. *Clin Dysmorphol*. 2021 Apr 1;30(2):110–4.
72. Desai AS, Dramis A, Board TN, Kay PR. Cemented total hip arthroplasty in a patient with alpha-mannosidosis: a case report. *Hip Int*. 2009 Apr-Jun;19(2):151–4.

73. Köse E, Kasapkara ÇS, İnci A, Yıldız Y, Sürücü Kara İ, Kahraman AB, et al. Long-term clinical evaluation of patients with alpha-mannosidosis - A multicenter study. *Eur J Med Genet*. 2024 Apr;68(104927):104927.
74. Hashmi JA, Latif M, Balahmar RM, Ali MZ, Alfadhli F, Khan MA, et al. Exome sequence analysis identifies a homozygous, pathogenic, frameshift variant in the MAN2B1 gene underlying clinical variant of  $\alpha$ -mannosidosis. *Front Genet*. 2024 Aug 30;15:1421943.
75. Uguen K, Redon S, Rouault K, Pensec M, Benech C, Schutz S, et al. An unusual diagnosis of alpha-mannosidosis with ocular anomalies: Behind the scenes of a hidden copy number variation. *Am J Med Genet A*. 2024 May;194(5):e63532.
76. Castelnovo G, Levade T, Riise Stensland HMF, Nonnon MJ, Berges MA, Tollersrud OK, et al. [Adult leukoencephalopathy caused by alpha-mannosidosis deficiency]. *Rev Neurol*. 2007 Mar;163(3):359–61.
77. Ramsay SL, Meikle PJ, Hopwood JJ, Clements PR. Profiling oligosaccharidurias by electrospray tandem mass spectrometry: quantifying reducing oligosaccharides. *Anal Biochem*. 2005 Oct 1;345(1):30–46.
78. Semeraro M, Sacchetti E, Deodato F, Coşkun T, Lay I, Catesini G, et al. A new UHPLC-MS/MS method for the screening of urinary oligosaccharides expands the detection of storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jan 9;16(1):24.
79. Bruggink C, Poorthuis BJHM, Deelder AM, Wuhler M. Analysis of urinary oligosaccharides in lysosomal storage disorders by capillary high-performance anion-exchange chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2012 Jun;403(6):1671–83.
80. Crawley AC, King B, Berg T, Meikle PJ, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis guinea-pigs. *Mol Genet Metab*. 2006 Jun 27;89(1–2):48–57.
81. Bedin M, Moleta Colodel E, Viapiana M, Matte U, Driemeier D, Giugliani R. Alpha-mannosidase activity in goats fed with *Sida carpinifolia*. *Exp Toxicol Pathol*. 2010 Mar;62(2):191–5.
82. Vite CH, Magnitsky S, Aleman D, O'Donnell P, Cullen K, Ding W, et al. Apparent diffusion coefficient reveals gray and white matter disease, and T2 mapping detects white matter disease in the brain in feline alpha-mannosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Feb;29(2):308–13.
83. Robinson AJ, Crawley AC, Auclair D, Weston PF, Hirte C, Hemsley KM, et al. Behavioural characterisation of the alpha-mannosidosis guinea pig. *Behav Brain Res*. 2008 Jan 25;186(2):176–84.
84. Crawley AC, Walkley SU. Developmental analysis of CNS pathology in the lysosomal storage disease alpha-mannosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Aug;66(8):687–97.
85. Faid V, Evjen G, Tollersrud O-K, Michalski J-C, Morelle W. Site-specific glycosylation analysis of the bovine lysosomal alpha-mannosidase. *Glycobiology*. 2006 May;16(5):440–61.
86. Khan JM, Ranganathan S. A multi-species comparative structural bioinformatics analysis of inherited mutations in alpha-D-mannosidase reveals strong genotype-phenotype correlation. *BMC Genomics*. 2009 Dec 3;10 Suppl 3(Suppl 3):S33.



87. Mendonça FS, Albuquerque RF, Evêncio-Neto J, Freitas SH, Dória RGS, Boabaid FM, et al. Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-containing plant *Ipomoea verbascoidea*. *J Vet Diagn Invest*. 2012 Jan;24(1):90–5.
88. Berg T, Hopwood JJ. alpha-Mannosidosis in the guinea pig: cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a missense mutation causing alpha-mannosidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Mar 16;1586(2):169–76.
89. Wang Y, Zhang J-Y, Teng J-Y, Xiong H-F, Li Q-F. Biochemical characteristics of point mutated *Capra hircus* lysosome  $\alpha$ -mannosidase. *J Vet Med Sci*. 2023 Feb 21;85(2):244–51.
90. Damme M, Stroobants S, Walkley SU, Lüllmann-Rauch R, D’Hooge R, Fogh J, et al. Cerebellar alterations and gait defects as therapeutic outcome measures for enzyme replacement therapy in  $\alpha$ -mannosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Jan;70(1):83–94.
91. Damme M, Stroobants S, Lüdemann M, Rothaug M, Lüllmann-Rauch R, Beck HC, et al. Chronic enzyme replacement therapy ameliorates neuropathology in alpha-mannosidosis mice. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Nov;2(11):987–1001.
92. Yoon SY, Bagel JH, O’Donnell PA, Vite CH, Wolfe JH. Clinical Improvement of Alpha-mannosidosis Cat Following a Single Cisterna Magna Infusion of AAV1. *Mol Ther*. 2016 Feb;24(1):26–33.
93. Kumar M, Duda JT, Yoon SY, Bagel J, O’Donnell P, Vite C, et al. Diffusion Tensor Imaging for Assessing Brain Gray and White Matter Abnormalities in a Feline Model of  $\alpha$ -Mannosidosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016 Jan;75(1):35–43.
94. Roces DP, Lüllmann-Rauch R, Peng J, Balducci C, Andersson C, Tollersrud O, et al. Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study. *Hum Mol Genet*. 2004 Sep 15;13(18):1979–88.
95. Yoon SY, Hunter JE, Chawla S, Clarke DL, Molony C, O’Donnell PA, et al. Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy. *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):2058–72.
96. De Marchis F, Balducci C, Pompa A, Riise Stensland HMF, Guaragno M, Pagiotti R, et al. Human  $\alpha$ -mannosidase produced in transgenic tobacco plants is processed in human  $\alpha$ -mannosidosis cell lines. *Plant Biotechnol J*. 2011 Dec;9(9):1061–73.
97. Damme M, Morelle W, Schmidt B, Andersson C, Fogh J, Michalski J-C, et al. Impaired lysosomal trimming of N-linked oligosaccharides leads to hyperglycosylation of native lysosomal proteins in mice with alpha-mannosidosis. *Mol Cell Biol*. 2010 Jan;30(1):273–83.
98. Abkowitz JL, Sabo KM, Yang Z, Vite CH, Shields LE, Haskins ME. In utero transplantation of monocytic cells in cats with alpha-mannosidosis. *Transplantation*. 2009 Aug 15;88(3):323–9.
99. Hansen G, Berg T, Riise Stensland HMF, Heikinheimo P, Klenow H, Evjen G, et al. Intracellular transport of human lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis-related mutants. *Biochem J*. 2004 Jul 15;381(Pt 2):537–46.
100. Magnitsky S, Vite CH, Delikatny EJ, Pickup S, Wehrli S, Wolfe JH, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the occipital cortex and the cerebellar vermis distinguishes individual cats affected with alpha-mannosidosis from normal cats. *NMR Biomed*. 2010 Jan;23(1):74–9.

101. Auclair D, Hopwood JJ. Morphopathological features in tissues of alpha-mannosidosis guinea pigs at different gestational ages. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Oct;33(5):572–85.
102. Caeyenberghs K, Balschun D, Roces DP, Schwake M, Saftig P, D’Hooge R. Multivariate neurocognitive and emotional profile of a mannosidosis murine model for therapy assessment. *Neurobiol Dis.* 2006 Aug;23(2):422–32.
103. Robinson AJ, Crawley AC, Hopwood JJ. Over-expression of human lysosomal alpha-mannosidase in mouse embryonic stem cells. *Mol Genet Metab.* 2005 Jul;85(3):203–12.
104. Blanz J, Stroobants S, Lüllmann-Rauch R, Morelle W, Lüdemann M, D’Hooge R, et al. Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice. *Hum Mol Genet.* 2008 Nov 15;17(22):3437–45.
105. Cholich LA, Gimeno EJ, Teibler PG, Jorge NL, Acosta de Pérez OC. The guinea pig as an animal model for Ipomoea carnea induced alpha-mannosidosis. *Toxicon.* 2009 Sep 1;54(3):276–82.
106. D’Hooge R, Lüllmann-Rauch R, Beckers T, Balschun D, Schwake M, Reiss K, et al. Neurocognitive and psychotiform behavioral alterations and enhanced hippocampal long-term potentiation in transgenic mice displaying neuropathological features of human alpha-mannosidosis. *J Neurosci.* 2005 Jul 13;25(28):6539–49.
107. Pittis MG, Montalvo ALE, Heikinheimo P, Sbaragli M, Balducci C, Persichetti E, et al. Functional characterization of four novel MAN2B1 mutations causing juvenile onset alpha-mannosidosis. *Clin Chim Acta.* 2007 Jan;375(1–2):136–9.
108. Hunter JE, Molony CM, Bagel JH, O’Donnell P, Vite CH, Chawla S, et al. Widespread correction of brain pathology in feline alpha-mannosidosis by dose escalation of intracisternal AAV vector injection. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2024 Jun 13;32(2):101272.
109. Prise en charge de l’anaphylaxie en médecine d’urgence. Recommandations de la Société française de médecine d’urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d’allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d’urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d’allergologie (SP2 A). A. Gloaguen, E Cesareo, J. Vaux, G. Valdenaire, O. Ganansia, S. Renolleau, G. Pouessel, E. Beaudouin, H. Lefort, C. Meininger les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2 A. *Ann. Fr. Med. Urgence* (2016) 6:342-364.

# ANNEXES

## Annexe 1. Rédacteurs et relecteurs du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Bénédicte HERON, Neuropédiatre, CR Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Dr Catherine CAILLAUD, généticien biologiste, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

Dr Roseline FROISSART, biologiste, Hospices Civils de Lyon.

Mme Delphine GENEVAZ, responsable scientifique, association VML, Massy.

Dr Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre, CR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Jeanne de Flandres, Lille.

Dr Yann NADJAR, neurologue, CR Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris.

Dr Esther NOEL, interniste, Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Strasbourg.

Dr Jean-Edouard TERRADE, interniste, Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Strasbourg.

### Relecteurs

Dr Francis GACHES, interniste, Centre hospitalier d'Auch.

Dr Fanny GAUVRIT, ORL, CHU de Lille.

Dr Nathalie GUFFON, pédiatre, CR Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU de Lyon.

Dr Cécile LAROCHE-RAYNAUD, pédiatre, CR Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Mère-Enfants, Limoges.

Mme Marie-Paule LECOQ, Assistante sociale, CR Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris.

Pr Thierry LEVADE, biochimiste, CHU de Toulouse.

Dr Samia PICHARD, pédiatre, CR Maladies Lysosomales, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Dr WICKER Camille, pédiatre, Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Strasbourg.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

## Annexe 2. Laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR) en France

| Laboratoire                                                                                                                                                                                                                                               | Contacts                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Examens réalisés                                                                                                | Lien vers le catalogue des examens    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire</b><br>UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge<br><b>Hospices Civils de Lyon</b><br>Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est<br>59 Boulevard Pinel<br>69677 Bron Cedex | <b>Dr Roseline FROISSART</b><br><b>Dr Magali PETTAZZONI</b><br>Tel : 04 72 12 96 32<br>Fax : 04 72 12 97 20<br>E-mail : <a href="mailto:roseline.froissart@chu-lyon.fr">roseline.froissart@chu-lyon.fr</a><br><a href="mailto:magali.pettazzoni@chu-lyon.fr">magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</a> | Profil des oligosaccharides urinaires<br><br>Activité alpha-mannosidase<br><br>Séquençage du gène <i>MAN2B1</i> | <a href="#">catalogue CHU LYON</a>    |
| <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b><br><b>Hôpital Necker - Enfants Malades (AP-HP)</b><br>Tour Lavoisier, 4 <sup>ème</sup> étage<br>149 rue de Sèvres<br>75015 Paris                                                                              | <b>Dr Catherine CAILLAUD</b><br><b>Dr Edouard LE GUILLLOU</b><br>Tel : 01 44 49 58 58<br>Fax : 01 44 49 51 30<br>E-mail : <a href="mailto:catherine.caillaud@aphp.fr">catherine.caillaud@aphp.fr</a><br><a href="mailto:edouard.leguillou@aphp.fr">edouard.leguillou@aphp.fr</a>               | Profil des oligosaccharides urinaires<br><br>Activité alpha-mannosidase<br><br>Séquençage du gène <i>MAN2B1</i> | <a href="#">catalogue APHP NECKER</a> |
| <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b><br><b>CHU de Rouen</b><br>1 rue de Germont<br>76000 Rouen                                                                                                                                                     | <b>Pr Soumeya BEKRI</b><br><b>Pr Abdellah TEBANI</b><br>Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24<br>Fax : 02 32 88 83 41<br>E-mail : <a href="mailto:soumeya.bekri@chu-rouen.fr">soumeya.bekri@chu-rouen.fr</a><br><a href="mailto:abdellah.tebani@chu-rouen.fr">abdellah.tebani@chu-rouen.fr</a>          | Activité alpha-mannosidase<br><br>Séquençage du gène <i>MAN2B1</i>                                              | <a href="#">catalogue CHU ROUEN</a>   |

| Laboratoire                                                                                                                                                                                                                   | Contacts                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Examens réalisés                                                                                                | Lien vers le catalogue des examens     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b><br><b>CHU de Toulouse</b><br>Institut Fédératif de Biologie - Hôpital Purpan<br>330 Avenue de Grande-Bretagne<br>TSA 40031<br>31059 Toulouse Cedex 9                              | <b>Pr Thierry LEVADE</b><br><b>Pr Jérôme AUSSEIL</b><br>Tel : 05 67 69 04 81<br>Fax : 05 67 69 03 77<br>E-mail : <a href="mailto:levade.t@chu-toulouse.fr">levade.t@chu-toulouse.fr</a><br><a href="mailto:ausseil.j@chu-toulouse.fr">ausseil.j@chu-toulouse.fr</a>                                        | Profil des oligosaccharides urinaires<br><br>Activité alpha-mannosidase<br><br>Séquençage du gène <i>MAN2B1</i> | <a href="#">catalogue CHU TOULOUSE</a> |
| <b>Laboratoire des Maladies Héréditaires Enzymatiques Rares</b><br><b>CHU de Grenoble Alpes</b><br>SB2TE - IBP<br>CS 10217<br>38043 Grenoble Cedex 9                                                                          | <b>Dr Sabrina VERGNAUD</b><br><b>Pr Bertrand TOUSSAINT</b><br>Tel : 04 76 76 54 83 ou 59 05<br>Fax : 04 76 76 56 08<br>E-mail : <a href="mailto:svergnaud@chu-grenoble.fr">svergnaud@chu-grenoble.fr</a><br><a href="mailto:btoussaint@chu-grenoble.fr">btoussaint@chu-grenoble.fr</a>                     | Profil des oligosaccharides urinaires<br><br>Activité alpha-mannosidase                                         | <a href="#">catalogue CHU GRENOBLE</a> |
| <b>Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Nutrition et Métabolisme</b><br><b>CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois</b><br>Allée du Morvan<br>54511 Vandoeuvre-lès-Nancy                                                | <b>Pr Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ</b><br><b>Dr Elise JEANNESSON-THIVISOL</b><br>Tel : 03 83 65 61 71 ou 61 53<br>Fax : 03 83 65 61 07<br>E-mail : <a href="mailto:rm.rodriguez@chru-nancy.fr">rm.rodriguez@chru-nancy.fr</a><br><a href="mailto:e.jeannesson@chru-nancy.fr">e.jeannesson@chru-nancy.fr</a> | Profil des oligosaccharides urinaires<br><br>Séquençage du gène <i>MAN2B1</i>                                   | <a href="#">catalogue CHU NANCY</a>    |
| <b>Institut de Biochimie et biologie moléculaire</b><br><b>CHU de Lille</b><br>UAM Métabolisme général et maladies rares<br>UAM de glycopathologie<br>Boulevard du professeur Jules Leclercq<br>CS 70001<br>59037 Lille Cedex | <b>Dr Estelle ROLAND</b><br>Tel : 03 20 44 69 00 / 03 20 44 49 87<br>Fax : 03 20 44 68 68<br>E-mail : <a href="mailto:estelle.roland@chu-lille.fr">estelle.roland@chu-lille.fr</a>                                                                                                                         | Profil des oligosaccharides urinaires                                                                           | <a href="#">catalogue CHU Lille</a>    |

## Annexe 3 : Conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion :

### 3.1 Propositions pour le traitement des réactions associées aux perfusions

Si le patient ressent des symptômes faisant penser à une réaction associée à la perfusion de la solution d'enzymothérapie, il devra être pris en charge et recevoir le traitement approprié.

Cela peut inclure certaines ou toutes les interventions suivantes, selon la sévérité de la réaction.

- ❖ Réduction de la vitesse de la perfusion 1 interruption de la perfusion,
- ❖ Administration d'anti-histaminiques,
- ❖ Administration de corticostéroïdes,
- ❖ Administration d'adrénaline (si la vie du patient est en danger) +/- autre médication appropriée.

#### A- Réactions peu sévères

En cas de réactions peu sévères telles que:

- picotements périphériques,
- sensation de chaleur,
- yeux larmoyants, congestion nasale, éternuements.
- nausées peu sévères,
- urticaire mineur, démangeaison localisée ou démangeaison générale peu sévère,

Après avis médical, il convient de:

- ❖ **ralentir de 50 %** la vitesse de la perfusion (enregistrer le changement de vitesse et l'heure du changement) ;
- ❖ si les symptômes s'apaisent, **reprendre la vitesse de perfusion précédente en augmentant de 50 %** la vitesse pendant une durée de 15 à 30 minutes. Si aucun symptôme ne réapparaît, augmenter le débit de la perfusion et envisager l'augmentation de la vitesse de perfusion conformément aux recommandations pour le protocole de perfusion.

*Se référer au tableau 7 pour la prémédication recommandée pour les perfusions suivantes.*

#### B- Réactions modérées

En cas de réactions modérées telles que:

- urticaire, œdème local, démangeaison modérée/généralisée
- nausées modérées/sévères, vomissement,
- tachycardie (125-140 battements par minute), hypertension artérielle
- frissons, bouffées de chaleur, anxiété,
- dyspnée peu sévère/modérée, toux, asthme peu sévère,

Il convient de :

- ❖ **Ralentir de 50 %** la vitesse de la perfusion (enregistrer le changement de débit et l'heure du changement).
- ❖ **Administer une dose d'antihistaminiques en fonction de l'âge** (voir tableau 1 pour les doses recommandées et les limites journalières).

*Se référer au Tableau 7 pour la prémédication recommandée pour les perfusions suivantes.*

- ❖ Si les symptômes s'apaisent, **reprendre la vitesse de perfusion précédente** en augmentant de 50 % cette vitesse pendant une durée de 30 minutes. Si aucun symptôme ne réapparaît, augmenter la vitesse de la perfusion et envisager l'augmentation de la vitesse de perfusion conformément aux recommandations pour le protocole de perfusion
- ❖ si les symptômes respiratoires **persistent ou si la sévérité le justifie**, il convient de suivre les recommandations qui sont données pour le traitement des réactions sévères.

*Si une perfusion est temporairement interrompue pour une réaction peu sévère ou modérée, attendre au moins 30 minutes pour observer une éventuelle disparition de la réaction avant de prendre la décision d'interrompre ou non la perfusion pour le reste de la journée.*

### C. Réactions sévères : anaphylaxie ( tableaux 3 à 6)

En cas de réactions telles que:

- bronchospasme
- œdème de Quincke
- tachycardie (> 140 battements par minute),
- arythmie
- hypotension,
- dyspnée sévère,
- collapsus cardiovasculaire

Il faut :

- ❖ **Arrêter immédiatement la perfusion et**
- ❖ **Administrer de l'adrénaline en IM (Tableaux 4 et 5 ci dessous)**

- ❖ Autres traitements selon les symptômes
  - Pour les **symptômes respiratoires**, **administrer des bêta-2 mimétiques** avec un inhalateur (VENTOLINE),
  - **Corticostéroïde IV** (voir le tableau 2 pour les posologies journalières recommandées),
  - Pour une dyspnée significative hypoxémiante (cyanose, râles), administrer de **l'oxygène à un débit modéré** ou haut débit par masque ou sonde nasale,
  - Contrôler l'équilibre hydro-électrolytique,
  - Instituer des mesures de réanimation cardio-respiratoire, si nécessaire
  - Réaliser un bilan sanguin si besoin.

**Tableau 1 : Recommandations pour l'administration des antihistaminiques en urgence**

| Medicament DCI                                                                           | Voie  | Posologie recommandée                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dexchlorpheniramine<br>=POLARAMINE®<br>(ou antihistaminique, équivalent à action rapide) | IV/IM | Enfants > 30 mois et adultes :<br>1 ampoule de 5 mg à renouveler<br>Enfants < 30 mois<br>0,1 mg/kg à renouveler |

**Tableau 2 : Recommandations pour l'administration de corticostéroïdes en urgence**

| Médicament DCI                     | Voie        | Posologie                                                                                       |
|------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Méthylprednisolone<br>=SOLUMEDROL® | IV ou<br>IM | Enfants: 1 à 3 mg/kg/jour<br>Adultes : 20-60 mg, à répéter 2 à 3 fois par<br>jour si nécessaire |

**Tableaux 3 à 6 : Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence, Recommandations françaises de 2016 (Réf : 109)****Tableau 3 : Anaphylaxie - Symptômes et fréquence**

*Les signes cutanéomuqueux sont fréquents (84 %) et évocateurs. Ils peuvent être absents, en particulier lors du collapsus inaugural de l'adulte et dans environ 15 % des anaphylaxies de l'enfant.*

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Signes subjectifs<br>prodromiques et autres | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente</li> <li>• Goût métallique dans la bouche</li> <li>• Prurit palmoplantaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Signes cutanéomuqueux<br>(84 % des cas)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Érythème ou rash cutané</li> <li>• Éruption maculopapuleuse, urticaire superficielle</li> <li>• Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles)</li> <li>• Paresthésies de l'oropharynx</li> <li>• Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette</li> <li>• Larmoiement, hyperhémie conjonctivale</li> </ul>                 |
| Signes cardiovasculaires<br>(72 % des cas)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachycardie, bradycardie (réflexe de Bezold-Jarisch), arythmie, palpitations</li> <li>• Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance</li> <li>• Douleur thoracique, troubles de la repolarisation</li> <li>• Troubles de conduction</li> <li>• Arrêt cardiaque</li> </ul>                                                                                                              |
| Signes respiratoires<br>(68 % des cas)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor</li> <li>• Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler</li> <li>• Cyanose, arrêt respiratoire</li> </ul> |
| Signes digestifs<br>(45 % des cas)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie</li> <li>• Régurgitations chez le nourrisson</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Signes neurologiques<br>(15 % des cas)      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées</li> <li>• Agitation, vertige</li> <li>• Somnolence, léthargie chez le nourrisson</li> <li>• Altération de la vigilance, convulsions</li> </ul>                                                                                                                                                                              |



**Tableau 4** : Critères de Sampson. Une anaphylaxie est probable quand l'une de ces trois situations apparaît brutalement :

1. Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne<sup>a</sup> ET au moins un des éléments suivants :

- Atteinte respiratoire<sup>b</sup>
- Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes<sup>c</sup>

2. Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) :

- Atteinte cutanéomuqueuse<sup>a</sup>
- Atteinte respiratoire<sup>b</sup>
- Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes<sup>c</sup>
- Signes gastro-intestinaux persistants<sup>d</sup> (douleurs abdominales, vomissements, etc...)

3. Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) :

- De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg
- De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg
- De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg
- Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle

PAS = pression artérielle systolique.

a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc.

b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc.

c Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence.

d Le groupe propose d'entendre par «persistant» une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.

**Tableau 5** Adrénaline dans la prise en charge de l'anaphylaxie de l'enfant

|                                  | Posologie                                            | Modalités pratiques                              | Délai de réadministration selon la réponse clinique |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Intramusculaire                  | AIA 7,5 à 25 kg : 150 µg<br>AIA > 25 kg : 300 µg     |                                                  | 5 à 10 minutes                                      |
|                                  | 0,01mg·kg <sup>-1</sup><br>maximum 0,5 mg            | Non dilué<br>seringue de 1 mL = 1 mg             |                                                     |
| Intraveineuse (IV) directe       | Bolus de 1 µg·kg <sup>-1</sup>                       | 0,1 mg dilué dans 10 mL = 10 µg·mL <sup>-1</sup> | 1 à 2 minutes                                       |
| IV au pousse-seringue électrique | 0,1 µg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>           |                                                  | Adapter le débit                                    |
| Aérosol                          | Minimum 0,1 mg·kg <sup>-1</sup><br>1<br>maximum 5 mg | Hors AMM<br>SSI qsp 5 mL                         | 20 minutes                                          |

AIA : auto-injecteurs d'adrénaline en France : Anapen®, EpiPen®, Jext® ;

AMM : autorisation de mise sur le marché ;

SSI qsp : sérum salé isotonique quantité suffisante pour

**Tableau 6** Adrénaline dans la prise en charge de l'anaphylaxie de l'adulte

|                                                                                                                                                                                             | Posologie                                         | Modalités pratiques                            | Délai de réadministration selon la réponse clinique |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Intramusculaire                                                                                                                                                                             | AIA > 25 kg : 300 µg                              |                                                | 5 à 10 minutes                                      |
|                                                                                                                                                                                             | 0,01mg·kg <sup>-1</sup><br>maximum 0,5 mg         | Non dilué<br>seringue de 1 mL = 1 mg           |                                                     |
| Intraveineuse (IV) directe                                                                                                                                                                  | Bolus de 50 µg                                    | 1 mg dilué dans 20 mL = 50 µg·mL <sup>-1</sup> | 1 à 2 minutes                                       |
| IV au pousse-seringue électrique                                                                                                                                                            | 0,05 à 0,1 µg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> |                                                | Adapter le débit                                    |
| Aérosol                                                                                                                                                                                     | 2 à 5 mg                                          | Hors AMM<br>SSI qsp 5 mL                       | 20 minutes                                          |
| <i>AIA : auto-injecteurs d'adrénaline en France : Anapen®, EpiPen®, Jext® ;<br/>AMM : autorisation de mise sur le marché ;<br/>SSI qsp : sérum salé isotonique quantité suffisante pour</i> |                                                   |                                                |                                                     |

### 3.2 *Recommandations pour la prévention des réactions associées aux perfusions*

**Tableau 7 : Recommandations de prémédication**

| Prémédication standard pour tous les patients                                                                                                                                                                                                                                        | Prémédication pour un seul effet peu sévère ou modéré OU effet peu sévère récurrent                                                                                                                                                                                                   | Prémédication pour un seul effet sévère ou un effet récurrent sévère OU effet récurrent modéré                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1 heure avant la perfusion</p> <p><b>*Hydroxyzine:</b> 50mg PO (enfants de 6 à 15 ans: 1mg/kg, ne pas dépasser 50mg)</p> <p>PLUS</p> <p><b>*Paracetamol:</b> 500 à 1000 mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg)</p> <p>OU</p> <p><b>*Ibuprofene:</b> 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)</p> | <p>1 heure avant la perfusion</p> <p><b>* Hydroxyzine:</b> 50mg PO (enfants de 6 à 15 ans: 1mg/kg, ne pas dépasser 50mg)</p> <p>PLUS</p> <p><b>* Paracetamol:</b> 500 à 1000mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg)</p> <p>OU</p> <p><b>*Ibuprofene:</b> 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)</p> | <p>12 heures avant la perfusion</p> <p><b>*Prednisone/prednisolone:</b> 0.4mg/kg PO</p> <p>OU</p> <p><b>*Methylprednisolone:</b> 20 à 40mg PO/ IV (enfants: 2mg/kg)</p> <p>OU</p> <p><b>*Hydrocortisone:</b> 50mg IV (enfants: ne pas dépasser 1.5mg/kg)</p> <p>4 heures avant la perfusion:</p> <p>* Répéter la dose ci-dessus de corticostéroïdes</p> <p>1 heure avant la perfusion:</p> <p><b>* Hydroxyzine:</b> 50mg PO (enfants 6 à 15 ans: 1mg/kg, ne pas dépasser 50mg)</p> <p>PLUS</p> <p><b>* Paracetamol:</b> 500 à 1000mg PO/PR. (enfants: 10 à 15mg/kg)</p> <p>OU</p> <p><b>*Ibuprofene:</b> 200 à 400mg (enfants: 10mg/kg)</p> |

## Annexe 4. Programme d'éducation thérapeutique : Enzy-Moi

### COMMENT PARTICIPER ET S'INSCRIRE ?

 Vous pouvez être informé de l'existence du programme ENZY-MOI par les médecins, l'équipe prenant en charge votre maladie, l'association de patients Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), la filière G2m. Une fois informé, vous en discutez avec votre médecin prenant en charge votre maladie, vous décidez d'y participer ou non.

 Si vous souhaitez, vous pouvez prendre contact auprès de la chargée de mission de la filière G2m [aude.pion@aphp.fr](mailto:aude.pion@aphp.fr) qui pourra répondre à vos questions.

 Les séances éducatives sont limitées à 4 personnes et se déroulent en distanciel sur la plateforme numérique sécurisée « Stimul ».

 Pour vous inscrire, vous remplissez le formulaire d'inscription sur le site internet de la filière G2m, [www.filiere-g2m.fr](http://www.filiere-g2m.fr), dans la rubrique « Education Thérapeutique du Patient » ou scanner le QR code d'inscription



mail de contact : [aude.pion@aphp.fr](mailto:aude.pion@aphp.fr)



LE PROGRAMME ENZY-MOI A ÉTÉ ELABORÉ PAR UN GROUPE D'EXPERTS EN LIEN AVEC L'ASSOCIATION VML, AVEC LE SOUTIEN D'ÉDUSANTÉ ET LE FINANCEMENT DE LA DGOS



Programme d'éducation thérapeutique  
destiné aux patients pouvant être traités  
par enzymothérapie substitutive



### UN PROGRAMME PERSONNALISÉ

#### Pour qui ?

Enzy-moi est un programme destiné aux patients de plus de 12 ans et/ou parents-aidants d'enfants atteints d'une maladie lysosomale traitée ou non par enzymothérapie substitutive intra-veineuse

L'**enzymothérapie de substitution** est un traitement qui consiste à administrer une enzyme fabriquée artificiellement pour remplacer l'enzyme naturelle manquante (du fait d'une maladie génétique). Ce traitement de substitution a pour but de prévenir l'apparition des symptômes qui résultent de l'absence de l'enzyme naturelle dans l'organisme.

#### Pourquoi ?

Ce programme propose 10 ateliers pour répondre à vos questions, vous aider à gérer votre maladie et votre traitement au quotidien et ainsi améliorer votre qualité de vie.

- Pour vous informer sur le traitement de votre maladie
- Pour comprendre l'enzymothérapie substitutive
- Pour répondre à vos interrogations sur le traitement à domicile
- Pour vous aider à mieux concilier vie quotidienne et enzymothérapie
- Pour vous préparer à faire face aux situations inattendues

## ATELIERS ENZY-MOI



Mais qui est Lyse Ozome ? (en présentiel ou distanciel)



L'enzymothérapie substitutive : Qui ? Que ? Quoi ? Qu'est-ce ? (en présentiel ou distanciel)



Suivre ma maladie, c'est mon affaire ? (en présentiel ou distanciel)



Choix de l'administration de mon enzymothérapie : hôpital ou domicile ? (distanciel)



S'organiser pour recevoir son enzymothérapie substitutive (distanciel)



Concilier vie professionnelle ou scolaire et enzymothérapie substitutive (distanciel)



Concilier vie familiale et enzymothérapie substitutive (distanciel)



Tout savoir sur la surveillance du traitement par enzymothérapie Substitutive (distanciel)



Se sortir des situations inattendues (distanciel)



Voyager en France ou à l'étranger, c'est décidé, je bouge ! (distanciel)

## **Annexe 5. Exemple de fiche guidant le suivi clinique et paraclinique du patient lors de son évaluation annuelle ou bisannuelle**

L'α-Man est une maladie de surcharge progressive pluri-systémique nécessitant un suivi pluri- spécialisé, régulier, exhaustif mais adapté à chaque patient.

### **A. Interrogatoire**

1. Atteinte neurologique et sensorielle : ces patients présentent un déclin cognitif progressif. Ils sont également à risque d'hydrocéphalie, d'ataxie progressive, de surdité

- Scolarité/métier
- Difficultés rencontrées
- Recherche de paresthésies ou douleurs
- Recherche de déficit moteur
- Signes d'hypertension intracrânienne
- Surdité/vision
- Marche/chutes
- Crises convulsives

- Atteinte ostéo-articulaire : ces patients présentent un os anormal dans sa forme et sa structure avec des déformations importantes (dysostoses multiples). Ces anomalies peuvent entraîner des douleurs et un handicap au quotidien :

- Déformations, destructions articulaires
- Douleurs dont syndrome du canal carpien
- Fractures
- Appareillages et aides techniques
- Suivi MPR/orthopédiste
- Suivi en kinésithérapie
- Suivi en ergothérapie

2. Atteinte respiratoire : ces patients peuvent présenter une atteinte obstructive liée à l'infiltration trachéale, laryngée et bronchique avec hyper  activit  , mais également une atteinte restrictive par atteinte du poumon, et des apnées centrales dans le sommeil :

- Ronflements la nuit, sueurs
- Apnées nocturnes
- Dyspnée d'effort
- Toux, gêne respiratoire, asthme

3. Atteinte ORL : ces patients présentent très souvent une atteinte ORL infiltrative et obstructive ainsi qu'une surdité. Il existe un risque anesthésique de difficulté d'intubation et d'échec d'extubation chez les patients même traités.

- Ronflements
- G  ne à la respiration
- Apnées
- Dysphagie
- Signes de surdité ou d'acouphènes

4. Atteinte ophtalmologique : les patients peuvent présenter une opacification de la cornée, du cristallin, des troubles de la réfraction, un glaucome, une rétinopathie

- Photophobie, g  ne visuelle...

5. Atteinte cardiovasculaire : ces patients peuvent présenter une cardiomyopathie hypertrophique et une/des valvulopathies.

- Dyspnée d'effort
- Palpitations

6. Atteinte viscérale : en l'absence de traitement, il existe assez souvent une hépatosplénomégalie

- Ballonnement abdominal
- Douleurs
- Hernies ombilicale ou inguinales

7. Atteinte endocrinienne :

- Stade pubertaire
- Ralentissement de la croissance staturale après une phase d'accélération

8. Point social : régulier avec le patient quant aux aides et difficultés rencontrées

- Date de validité d'ALD 17
- Dossier MDPH
- Structures mises en place

9. Traitements spécifique (TES, TCSH) et symptomatiques :

- Tolérance
- Réaction allergique
- Chambre implantable : date de mise en place, douleur, inflammation, fièvre....
- Vacances : anticiper la programmation de la TES

## **B. Examen physique**

10. Neurologique

- Périmètre crânien et sutures crâniennes chez l'enfant (+ fontanelle chez le nourrisson)
- Paires crâniennes
- Réflexes ostéo-tendineux, cutané-abdominaux, crémastériens chez le patient masculin
- Force motrice
- Sensibilité proprioceptive et superficielle
- Marche
- Syndrome cérébelleux
- Ataxie
- Syndrome pyramidal/extrapyrimal

11. Ostéo-articulaire

- Limitations des amplitudes articulaires
- Déformations osseuses
- Cypholordose
- Appareillage

12. Respiratoire

- Dyspnée, polypnée, signes de lutte
- Régularité de la respiration
- Auscultation

13. ORL

- Infiltration de la sphère ORL : amygdales, végétations
- Macroglossie
- Otoscopie

14. Ophtalmologique

- Opacité de la cornée
- Champ visuel au lit du patient

15. Cardiovasculaire

- Recherche des signes d'insuffisance cardiaque
- Auscultation : souffle, régularité du rythme cardiaque
- Tension artérielle

16. Viscéral

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Ballonnement, Masse, globe vésical
- Hernies

17. Etat général, pubertaire, endocrinologie

- Courbes de croissance staturo-pondérale
- Stade de Tanner
- Thyroïde

**C. Suivi médical spécialisé et paraclinique pluridisciplinaire** régulier et adapté à chaque patient :

- Consultation du médecin référent
- Consultation d'un ophtalmologue
- Consultation d'un ORL
- Consultation d'un spécialiste en médecine physique et réadaptation
- Consultation d'un orthopédiste si besoin
- Consultation d'un neurologue si besoin
- Consultation d'un neurochirurgien si besoin
- Consultation d'un psychiatre si besoin
- Consultation d'un chirurgien maxillofacial si besoin
  
- Test de marche de 6 mn et évaluation des amplitudes articulaires par kinésithérapeute
- Echographie abdominale
- Echographie cardiaque
- Radiographies du bassin de face, rachis face et profil, radio thoracique de face
- EFR, Polysomnographie
- Test psychométrique
- IRM cérébrale +/- médullaire
- TDM cervicothoracique
- EEG si besoin
- EMG si besoin
- PES/PEM si besoin

Bilans biochimiques

- NFS, plaquettes, réticulocytes, TP, TCA
- Gaz veineux ou Tc PO<sub>2</sub>/PCO<sub>2</sub> le matin au réveil
- Glycémie, Ionogramme sanguin, calcium, phosphore, albumine, urée, créatinine,
- 25 OH vitamine D, IGF1, PTH, ferritine
- TGO TGP GGT PAL bilirubine libre et totale
- TG HDL et LDL cholestérol
- Dosage pondéral des immunoglobulines

***Vérifier que les résultats de l'activité enzymatique alpha-mannosidase, les oligosaccharides urinaires du diagnostic et les résultats génétiques sont bien disponibles dans le dossier***



## **Annexe 6. Coordonnées des Centres de Référence des Maladies Lysosomales, des Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme et de l'association de patients VML.**

- **Centre de référence des maladies lysosomales (CRML)**

### **Centre Coordonnateur**

**Bénédicte HERON** : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU (AP-HP).

### **Centres Constitutifs**

**Dr Anaïs BRASSIER** : PARIS - GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

**Dr Agnès LEFORT** : CLICHY - GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL BEAUJON (AP-HP).

**Dr Olivier LIDOVE** : PARIS - GROUPE HOSPITALIER DIACONESSES CROIX SAINT SIMON.

**Dr Yann NADJAR** : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

**Dr Stéphanie TORRE** : ROUEN - CHU DE ROUEN.

**Pr Dominique GERMAIN** : GARCHES - GHU UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL RAYMOND POINCARÉ (AP-HP) (*maladie de Fabry*).

### **Centres de Compétence**

**Dr Bérengère CADOR** : RENNES - CHU DE RENNES.

**Dr Francis GACHES** : AUCH, CENTRE HOSPITALIER GENERAL.

**Dr Agathe MASSEAU** : NANTES - CHU DE NANTES.

**Pr Didier LACOMBE** : BORDEAUX - CHU DE BORDEAUX (*maladie de Fabry*).

**Pr Moglie LE QUINTREC** : MONTPELLIER - CHU DE MONTPELLIER (*maladie de Fabry*).

**Pr Karine NGUYEN** : MARSEILLE - HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM) (*maladie de Fabry*).

**Pr Grégory PUGNET** : TOULOUSE - CHU DE TOULOUSE (*maladie de Fabry*).

- **Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme**

### **Centre Coordonnateur**

**Pr Brigitte CHABROL** : MARSEILLE – HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM).

### **Centres Constitutifs**

**Pr Pascale de LONLAY** : PARIS CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

**Dr Dries DOBBELAERE** : LILLE – CHU DE LILLE.

**Pr François FEILLET** : NANCY – CHRU DE NANCY.

**Dr Magali GORCE** : TOULOUSE – CHU DE TOULOUSE.

**Dr Nathalie GUFFON-FOUILHOUX** : LYON – HOSPICES CIVILS DE LYON.

**Pr François LABARTHE** : TOURS – CHU DE TOURS.

**Dr Fanny MOCHEL** : PARIS - SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

**Dr Caroline SEVIN** : LE KREMLIN BICETRE – UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL BICÊTRE (AP-HP).



### **Centres de Compétence**

**Dr Marie-Thérèse ABI-WARDE** : STRASBOURG – HU DE STRASBOURG.

**Dr Cécilia ALTUZARRA** : BESANÇON – CHU DE BESANCON.

**Dr Alina ARION** : CAEN – CHU DE CAEN.

**Dr Magalie BARTH** : ANGERS – CHU d'ANGERS.

**Dr Nathalie BEDNAREK** : REIMS – CHU DE REIMS.

**Pr Marc BERGER** : CLERMONT-FERRAND – CHU DE CLERMONT FERRAND.

**Dr Gérard BESSON** : GRENOBLE – CHU DE GRENOBLE.

**Dr Léna DAMAJ** : RENNES – CHU DE RENNES.

**Pr Claire GAY** : SAINT-ETIENNE – CHU DE SAINT-ETIENNE.

**Pr Frédéric HUET** : DIJON – CHU DE DIJON.

**Dr Delphine LAMIREAU** : BORDEAUX – CHU DE BORDEAUX.

**Dr Cécile LAROCHE** : LIMOGES – CHU DE LIMOGES.

**Dr Gwenaël LE GUYADER** : POITIERS – CHU DE POITIERS.

**Dr Gilles MORIN** : AMIENS – CHU d'AMIENS.

**Dr Christian RICHELME** : NICE – HÔPITAUX PÉDIATRIQUES, CHU LENVAL.

**Dr Agathe ROUBERTIE** : MONTPELLIER – CHU DE MONTPELLIER.

**Dr Elise SACAZE** : BREST – CHRU DE BREST.

**Dr Gaëtan SAUVETRE** : ROUEN – CHU de ROUEN.

- **Association de patients**

### **Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)**

2 Ter Avenue de France, 91300 Massy

Tél : 01 69 75 40 30

**<https://www.vml-asso.org>**

## Annexe 7. Carte de soins et d'urgence

Site internet : [Les cartes d'urgence - Filières de Santé Maladies Rares \(filièresmaladiesrares.fr\)](http://Les cartes d'urgence - Filières de Santé Maladies Rares (filièresmaladiesrares.fr))

**Que sont les cartes d'urgence ?** Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du 1er Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le Ministère de la Santé.

Les cartes d'urgence ne concernent pas toutes les maladies rares, la décision d'en créer une dépend réellement de son utilité. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients.

**Qui les délivre ?** Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en charge et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous.

**Quelles informations dans ces cartes ?** Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, et synthétisent les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence;
- les coordonnées du/des médecin(s);
- les coordonnées du centre qui suit le patient;
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence;
- les sites et liens d'information utiles.

Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de **professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients**.

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir l'utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ                                                                                                                                             | <br><b>CARTE D'URGENCE</b><br>Emergency card | Photo                                                                                                                                                                                           | <b>PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ</b><br>Mme / M. : ..... Tél. : .....<br>Médecin traitant : ..... Tél. : .....<br>Spécialiste traitant : ..... Tél. : ..... |
| <b>En raison d'une maladie lysosomale</b><br>Nom : .....<br>Prénom : .....<br>Date de naissance : .....                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                 | <b>EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :</b><br>Ville : ..... Hôpital : .....<br>Médecin référent : ..... Tél. : .....                                  |
| <b>Informations spécifiques à la pathologie</b><br>Nom de la maladie : .....<br>Signes évocateurs de décompensation : .....<br>- .....<br>- .....<br>Prise en charge spécifique en situation de stress : (anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non |                                                                                                                                 | <b>Informations spécifiques à la pathologie</b><br>Régime diététique spécifique : oui / non<br>Traitements : .....<br>Médicaments contre-indiqués : .....<br>Informations particulières : ..... |                                                                                                                                                                  |

Carte disponible sur le site de la filière G2M : [Urgences \(filiere-g2m.fr\)](http://Urgences (filiere-g2m.fr))

## **Annexe 8. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision la plus adaptée en fonction du patient et de l'état de la science.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale afin d'affiner ou valider le diagnostic, et prendre une décision sur la meilleure prise en charge thérapeutique, après avoir évalué les risques et mesuré les bénéfices.

Les décisions peuvent concerner différents aspects d'un dossier :

- ▶ L'établissement d'une stratégie diagnostique
- ▶ La validation du diagnostic
- ▶ L'établissement d'une stratégie de prise en charge initiale ou secondaire, d'indication ou d'arrêt d'un traitement spécifique,
- ▶ Une décision de stratégie palliative

La décision prise est tracée, puis est transmise et expliquée au patient, à ses parents/aidants.

Les RCP ont lieu sur la plateforme SKEMEET : <https://skemeet.io>

Pour tout renseignements, contacter le secrétariat du CRML

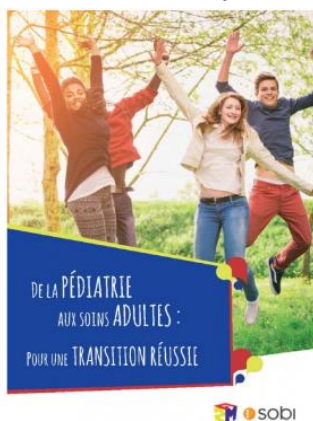
Samira ZEBICHE : [samira.zebiche@aphp.fr](mailto:samira.zebiche@aphp.fr)

## Annexe 9. Transition maladies rares

Informations sur la transition : [LIVRETS & GUIDES – Transition Maladies Rares](#)

Les documents ci-dessous sont disponibles sur le site de la filière G2M : [Transition ado-adulte \(filiere-g2m.fr\)](#)

1. Livret « De la pédiatrie aux soins adultes : pour une transition réussie ».



2. Livret Transition Enfant-Adulte.



3. Livret « Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares »

