

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Alpha-Mannosidose

Argumentaire

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

Cet argumentaire a été élaboré par
le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)
et le Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et
Glycoprotéinoses.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS de l'Alpha-Mannosidose.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence
www.cetl.net

Sommaire

<i>Liste des abréviations</i>	<i>4</i>
<i>Préambule</i>	<i>5</i>
<i>Argumentaire</i>	<i>6</i>
<i>1 Tableau 1. Recommandations de bonne pratique.....</i>	<i>6</i>
<i>2 Tableau 2. Revues systématiques de la littérature.....</i>	<i>7</i>
<i>3 Tableau 3. Etudes thérapeutiques.....</i>	<i>10</i>
<i>4 Tableau 4. Etudes cliniques.....</i>	<i>16</i>
<i>5 Tableau 5. Etudes pré-cliniques ou chez l'animal</i>	<i>26</i>
<i>Annexe 1. Liste des participants</i>	<i>36</i>
<i>Références bibliographiques</i>	<i>37</i>

Liste des abréviations

AM	Alpha-Mannosidose
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AAV1	Adeno-Associated Virus type 1
BOT-2	Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Second Edition
CNS	Système nerveux central (Central Nervous System)
CNV	Copy Number Variant
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DTP	Diphtérie Tétanos Poliomyélite
EFR	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
EMA	European Medicines Agency
EMG	ElectroMyogramme
fMANB	Version (féline) du gène de l'alpha-mannosidase chez le chat
GHV	Réaction du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host (reaction))
GM1, GM2	Types de gangliosides et de gangliosidoses
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IgG, IgA	Immunoglobulines G, immunoglobulines A
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAN2B1	Gène codant pour l'alpha-mannosidase
MPS	MucoPolySaccharidose(s)
MS/MS	Spectrométrie de Masse en tandem
NGC	Noyaux Gris Centraux
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
rhLAMAN	Recombinant Human Alpha-mannosidase (Alpha-mannosidase recombinante humaine)
3MSCT	3-Minute Stair Climb Test (test de montée des escaliers de 3 minutes)
6MWT	6-Minute Walk Test (test de marche de 6 minutes)

Préambule

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

Argumentaire

1 Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques étudiées	Résultats
Malm D, 2001, (1), Norvège	Alpha-mannosidosis	Recommandations de bonne pratique	Non	Oui	Non	Patients atteints d'AM (phénotype 1, 2 ou 3)	Description clinique, modalités diagnostiques, bilan initial et suivi, grandes lignes de traitement, conseil génétique
Guffon N, 2024, (2), International	Monitoring and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis : A global Delphi consensus study	Recommandations de suivi et de coordination de prise en charge des patients AM	Non	Oui	Non	Méthode Delphi pour recueil de consensus international d'experts (20 médecins issus de 12 pays : pédiatres, métaboliciens, généticiens, pharmaciens, internistes) ayant pris en charge 225 patients AM au total	Recommandations en 60 items, sur l'évaluation initiale, le suivi de routine et le suivi sous traitement

2 Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence	Titre de la publication	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
DeFriend DE, 2000, (3), Royaume-Uni	Mannosidosis: an unusual cause of a deforming arthropathy	Cas clinique et revue de la littérature sur les arthropathies dans l'AM	Non	Description de l'atteinte articulaire	Patients atteints d'AM avec description d'une atteinte articulaire	Non	Arthropathies destructrices rares. Mécanisme peu clair. Dysostose multiple modérée, variable selon la sévérité de la pathologie (phénotype infantile I plus sévère que le phénotype juvénile-adulte II).
Malm D, 2001, (1), Norvège	Alpha-Mannosidosis	Description de l'histoire naturelle, modalités diagnostiques, traitement symptomatique, traitement spécifique : allogreffe de moelle osseuse, enzymothérapie substitutive	Oui	Description de l'histoire naturelle, diagnostic et traitement	Patients atteints d'AM	N/A	Description clinique, des différentes formes de sévérité de la maladie, du faciès grossier ; diagnostic biologique (enzymatique et moléculaire) ; pas de franche corrélation génotype - phénotype à ce jour ; prise en charge symptomatique multi-disciplinaire ; historique et rationnel de l'allogreffe de moelle osseuse ; résultats préliminaires de l'enzymothérapie substitutive sur la souris versus sur le cobaye (efficacité discordante, amélioration de la surcharge en oligosaccharides au niveau cérébral seulement chez la souris) et sur l'homme (projet européen HUE-MAN)
Ceccarini MR, 2018, (4), Italie	Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies	Thérapeutiques spécifiques (enzymothérapie, allogreffe de moelle osseuse)	Oui	Etudes interventionnelles (enzymothérapie, allogreffe de moelle osseuse)	Patients atteints d'AM	Tests cliniques, surcharge tissulaire en oligosaccharides	Base de données Amamutdb.no collige tous les variants génétiques du gène MAN2B1 (155 variants chez 191 patients recensés) et les phénotypes associés ; allogreffe (cf. étude de Mynarek et al. sur 17 patients, les autres cohortes étant très restreintes (max 4 patients) ; globalement bénéfice constant sur le neurodéveloppement, amélioration auditive partielle inconstante ; stabilisation inconstante de la dysostose ; enzymothérapie substitutive : Velmanase alfa (Lamzede, rhLAMAN) AMM en 2018 par l'EMA chez les formes mineures à modérées de l'enfant et de l'adulte, enzymothérapie ne franchissant pas la barrière hémato-méningée ; modèle murin : rhLAMAN réduit nettement la surcharge en oligosaccharides dans foie (++), rein, coeur, cerveau (25 % de réduction, voire 50% à très forte posologie

							(500 UI/kg, versus 25 UI/kg pour réduire la surcharge viscérale)) ; mécanisme d'accès de l'enzymothérapie au CNS non élucidé ; essai de phase I-II chez 10 patients (essai Zymenex, 2012) : sûreté de l'administration à 25 - 50 UI/kg, diminution du taux d'oligosaccharides sur LCR, amélioration significative du test de montée d'escaliers, pas d'amélioration auditive ; essai phase III sur 14 patients : nette diminution du taux sérique d'oligosaccharides, stabilisation voire amélioration motrice, diminution de la douleur ; étude de l'efficacité à long terme (phase I-III) chez 33 patients : amélioration partielle de l'habileté motrice fine et globale, davantage d'amélioration de la dextérité et de la coordination motrice sur cohorte pédiatrique (versus adulte) ; pas de preuve clinique de passage neuroméningé de l'enzymothérapie substitutive ni de démonstration d'un bénéfice cognitif, pas d'indication pour les atteintes neurologiques. Intérêt de développer des chaperons pharmacologiques ? (cf. maladie de Fabry)
Abdul Ghani S, 2023, (5), Pakistan	Can velmanase alfa be the next widespread potential therapy for alpha-mannosidosis?	Description des résultats de 3 essais cliniques de la Velmanase alfa	Non	Essais cliniques étudiant la Velmanase alfa dans l'AM	Patients atteints d'AM	Dosage d'oligosaccharides sanguins et urinaires, test cliniques	Diminution du taux d'oligosaccharides sanguins et urinaires, amélioration des tests moteurs et cognitifs
Naumchik BM, 2020, (6), Etats-Unis	The Role of Hematopoietic Cell Transplant in the Glycoprotein Diseases	Effets de l'allogreffe de CSH dans les glycoprotéinoses dont l'AM ainsi que de l'enzymothérapie substitutive dans l'AM	Non	Essais cliniques étudiant l'allogreffe de CSH et l'enzymothérapie par Velmanase alfa dans l'AM	Patients atteints d'AM et d'autres glycoprotéinoses	Critères biologiques et cliniques	Faible mortalité péri/post-allogreffe (12%). Post-allogreffe : normalisation de l'activité de l'alpha-mannosidase post-allogreffe, amélioration développementale constante, pas de régression des acquis, amélioration auditive variable, stabilisation ou amélioration des atteintes osseuses, amélioration du profil spectroscopique cérébral post-allogreffe, probable atténuation des processus neuropathologiques (démýélinisation, gliose, leucopathie). Sous enzymothérapie : diminution nette des oligosaccharides sériques et urinaires, amélioration des tests moteurs, d'endurance et de capacité pulmonaire, amélioration de la qualité de vie.

Sun H, 2001, (7), Chine	Recent progress in lysosomal alpha-mannosidase and its deficiency	Actualisation des connaissances sur l'AM	Non	Description de l'histoire naturelle, diagnostic et traitement	Patients atteints d'AM	N/A	Description clinique, diagnostique et thérapeutique ainsi que des caractéristiques du gène MAN2B1
Borgwardt L, 2014, (8), Danemark	Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment	Description clinique, diagnostique et thérapeutique	Non	Description de l'histoire naturelle, diagnostic et traitement	Patients atteints d'AM	Critères biologiques et cliniques	Description clinique, diagnostique et thérapeutique
Santoro L, 2024, (9), Italie	Diagnosis of alpha-Mannosidosis: Practical approaches to reducing diagnostic delays in this ultra-rare disease	Description clinique et algorithme diagnostique pour l'AM	Non	Description de l'histoire naturelle, diagnostic	Patients atteints d'AM	N/A	Synthèse des atteintes cliniques, tableau comparatif clinique entre AM, mucopolysaccharidoses, gangliosidose à GM1 et mucopolipidoses ; algorithme diagnostique (sujet < 10 ans ; > 10 ans)

*date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

3 Tableau 3. Etudes thérapeutiques

Auteur, année, référence, pays	Titre de la publication	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Albert MH, 2003, (10), Allemagne	T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis	1ère description clinique post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques périphériques déplétée en lymphocytes T chez un enfant de 24 mois	Rapport de cas	1 enfant greffé à 24 mois (diagnostiqué à 14 mois)	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) périphériques HLA identique déplétée en lymphocytes T par sélection des cellules CD34+ (greffon d'origine maternelle, porteuse hétérozygote de la mutation)	Evolution clinique, du profil d'oligosaccharides urinaires, de la dysostose à la radio, de l'IRM cérébrale post-allogreffe	Pas de complication notable post-greffe, prise de greffe à J10. Pas de GVH aiguë. Chimérisme 50-60% donneur stable à 27 mois post-allogreffe. Normalisation du retard de myélinisation à l'IRM à 12 mois post-allogreffe, amélioration de la dysostose, pas de récurrence d'otite. Progrès développementaux significatifs à 27 mois post-allogreffe. Profil des oligosaccharides urinaires quasi normalisé à 13 mois post-allogreffe, disparition des lymphocytes vacuolés.
Broomfield AA, 2010, (11), Royaume-Uni	The effects of early and late bone marrow transplantation in siblings with alpha-mannosidosis. Is early haematopoietic cell transplantation the preferred treatment option?	Etude de l'impact de la précocité de l'allogreffe de moelle	Analyse à 3 ans et 6 ans post allogreffe de moelle de 2 frères AM	2 frères AM, parents consanguins	Allogreffe de CSH, aîné greffé à 13 ans avec donneur intra-familial HLA compatible, plus jeune greffé à 6 mois de vie	Analyse de l'évolution clinique à 3 ans et 6 ans	Aîné greffé à 13 ans : à 3 mois, amélioration nette de l'expression verbale et de la concentration, augmentation du volume cérébral et du cervelet, 1 seule épisode de détresse respiratoire sur bronchiolite oblitérante suspectée à 1 an, sans récurrence, pas d'amélioration de la scoliose, infections respiratoires occasionnelles; régression des diarrhées et diminution des gingivites récurrentes ; plus jeune, greffé à 6 mois en pré-symptomatique : très peu de complications post-greffe; léger retard d'acquisition du langage et des gestes fins, résolus à 6 ans ; dysostose mineure : atteinte vertébrale L1 débutante, pectus carinatum modéré, discret genu valgum, perte de la

							lordose cervicale et lombaire ; hyperréflexie modérée aux membres inférieurs
Mynarek M, 2012, (12), Allemagne	Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients	Impact de l'allogreffe de moelle osseuse	Etude de cohorte	17 patients (âge médian au diagnostic : 2,5 ans ; âge médian à la greffe : 3,6 ans)	Allogreffe de CSH	Audiométrie, neuro-développement, IRM cérébrale, suivi osseux (dysostose)	Suivi médian de 5,5 ans ; 2 décès dans les 5 premiers mois post-allogreffe ; 2 GVH aiguës sévères (grade ≥ 2) ; 3 greffés car échec de prise de greffe ; 15 prises de greffe stables ; normalisation de l'activité enzymatique alpha-mannosidase chez les 8 patients testés ; poursuite du neuro-développement post-allogreffe constante, pas de perte des acquis pré-allogreffe ; pas de normalisation complète ; amélioration auditive inconstante ; trouble du neurodéveloppement au moins en partie imputable à la déficience auditive neurosensorielle ; arrêt de la progression de la dysostose multiple chez 3 patients sur 15 ; évolution de l'atteinte cérébrale à l'IRM très variable, au mieux stabilisation ou discrète amélioration ; impact défavorable des effets secondaires de la greffe sur le neuro-développement et l'intégration sociale
Borgwardt L, 2016, (13), Danemark	Alpha-mannosidosis: characterization of CNS pathology and correlation between CNS pathology and cognitive function	Etude de corrélation entre atteinte cognitive et anomalies à l'IRM cérébrale spectroscopique et à la ponction lombaire	Etude cas-témoin	34 patients atteints d'AM (6 - 35 ans), 13 sujets sains contrôles pour l'analyse de l'IRM cérébrale spectroscopique	IRM cérébrale spectroscopique ; ponction lombaire	IRM cérébrale spectroscopique (leucodystrophie, démyélinisation) ; ponction lombaire (dosage oligosaccharides, protéine tau, et autres biomarqueurs de neurodégénérescence)	Leucodystrophie occipitale (5/10 patients), myélinisation anormale (6/10 patients). Augmentation du complexe mannose à l'IRM spectroscopique dans la substance blanche et la substance grise. Corrélation entre le taux des biomarqueurs de neurodégénérescence et des oligosaccharides dans le LCR et la sévérité de l'atteinte cognitive.

Danielsen ER, 2012, (14), Allemagne	Cerebral Magnetic Resonance Spectroscopy Demonstrates Long-Term Effect of Bone Marrow Transplantation in α -Mannosidosis	Suivi de l'efficacité de l'allogreffe de moelle osseuse au niveau cérébral	Cas clinique	1 enfant greffé de moelle osseuse à 2 ans et 11 mois	Greffe de moelle osseuse avec frère haploidentique non porteur	IRM spectroscopique cérébrale : accumulation d'oligosaccharides contenant du mannose	Disparition de la surcharge en oligosaccharides contenant du mannose à l'IRM spectroscopique cérébrale dès 9 mois et demi post-allogreffe, persistance de l'effet au suivi régulier jusqu'à 5 ans et demi post-allogreffe. IRM spectroscopique cérébrale potentiel biomarqueur de l'activité de la maladie en post-allogreffe.
Lund AM, 2018, (15), Danemark	Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa)	Essai clinique en ouvert	33 patients atteints d'alpha-mannosidose (14 adultes, 19 enfants), ayant participé aux essais de phase I, II ou III	Enzymothérapie recombinante, Velmanase alfa	Taux sérique d'oligosaccharides, Test moteur (3 min de montée d'escaliers (3MSCT))	Diminution significative des taux sériques d'oligosaccharides à 12 mois (-72% en médiane, $p < 0,001$), amélioration significative du test moteur à 12 mois (+9%, $p = 0,013$) plus marquée chez les enfants. Pas d'effet indésirable ayant imposé l'arrêt définitif du traitement
Grewal SS, 2004, (16), Etats-Unis	Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Etude de l'efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Rapport de cas	4 patients AM (3 greffés avant 7 ans, 1 à 23 ans)	Allogreffe de CSH	Etat cognitif, moteur, audition, atteinte osseuse	Suivi 1 - 6 ans post-allogreffe. Normalisation de l'activité enzymatique intraleucocytaire, stabilisation fonctions cognitives, amélioration des capacités d'adaptation et de la mémoire verbale, quasi normalisation de l'hypoacousie, pas de nouvelle atteinte osseuse
Borgwardt L, 2018, (17), Danemark	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 multi-centre, double-	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa) chez des patients AM	Essai clinique de phase III multi-centrique randomisé en double aveugle contre placebo	25 patients AM randomisés	Enzymothérapie recombinante, Velmanase alfa, 1 mg/kg/semaine vs placebo, 52 semaines	Taux sérique d'oligosaccharides, Test moteur (3 min de montée d'escaliers (3MSCT))	Diminution significative des taux sériques d'oligosaccharides à 12 mois (-78% en médiane), amélioration du test moteur plus lente (identifié lors de l'extension du suivi > 1 an). Age lors de la greffe, principal facteur prédictif de l'efficacité du traitement (allogreffe plus efficace si précoce)

	blind, randomised, placebo-controlled trial						
Borgwardt L, 2013, (18), Danemark	Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa) chez des patients AM	Essai clinique de phase I-II randomisé monocentrique	10 patients AM (7 - 17 ans)	Enzymothérapie recombinante humaine (rhLAMAN) en escalade de doses (max 50 UI/kg)	Taux d'oligosaccharides (sérum, urine, LCR), protéines Tau et GFA sur LCR, Test moteur (3 min de montée d'escaliers (3MSCT), test marche de 6 min (6MWT), et test de Bruininks-Oseretsky (BOT-2)), test cognitif (Leiter-R)	Diminution significative du taux d'oligosaccharides (sérum, urine, LCR), diminution significative protéines Tau et GFA, amélioration significative du 3MSCT (amélioration non significative pour le 6MWT), amélioration test Leiter-R mais non significative
Harmatz P, 2018, (19), Etats-Unis	Enzyme replacement therapy with Velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis	Etude de la réponse globale à l'enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa) chez des patients AM	Analyse post-hoc à partir des données d'essai clinique de phase III (rhLAMAN-05) et du programme de développement clinique au long cours (rhLAMAN-10)	Patients AM des essais cliniques	Enzymothérapie recombinante humaine (rhLAMAN)	Critère composite de réponse globale au traitement (taux sérique oligosaccharides, fonctionnel (3MSCT, 6MWT, ...), qualité de vie)	87% de réponse globale au traitement à 12 mois sous Velmanase alfa (15 patients) vs 30% sous placebo (10 patients). 88% de réponse globale au long cours (100% de réponse chez les 19 patients pédiatriques, 71% chez les 14 patients adultes)
Santoro L, 2023, (20), Italie	First experience of combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in alpha-mannosidosis	Etude de l'efficacité de la combinaison de traitement par enzymothérapie substitutive et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Rapport de cas	1 patient diagnostiqué à 5 mois de vie	8 perfusions d'enzymothérapie puis allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, poursuite de l'enzymothérapie jusqu'à prise complète de greffe	Taux d'oligosaccharides (sérum, urine), tests cliniques, suivi à 3 ans post allogreffe	Amélioration des traits du visage, régression de l'hépatosplénomégalie, stabilisation de l'IRM cérébrale, développement psychomoteur correct, normalisation de l'hypoacousie de transmission bilatérale, normalisation des taux sériques d'IgG et IgA

Guffon N, 2023, (21), France	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	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa) chez l'enfant < 6 ans	Essai clinique de phase II multicentrique en ouvert	5 patients âgés de moins de 6 ans	Enzymothérapie recombinante, Velmanase alfa, 1 injection/semaine pendant au moins 2 ans	Evénements indésirables, allo-immunisation contre l'enzymothérapie, critères d'efficacité cliniques (capacités fonctionnelles et motrices, audition, qualité de vie) et biologiques (taux sérique d'oligosaccharides, profil immunologique)	Aucun effet indésirable ayant imposé l'arrêt du traitement. 99,5% des effets secondaires discrets ou modérés. Apparition d'anticorps contre l'enzymothérapie chez 4 enfants sur 5 (neutralisants chez 3 enfants). Amélioration d'un ou plusieurs paramètres cliniques ou biologiques parmi : taux sérique d'oligosaccharides, hypoacousie, profil biologique immunologique, qualité de vie) chez l'ensemble des patients.
Borgwardt LG, 2023, (22), Danemark	Relationship between MAN2B1 genotype/subcellular localization subgroups, anti-drug antibody detection, and long-term velmanase alfa treatment outcomes in patients with alpha-mannosidosis	Recherche de lien entre génotype, développement d'anticorps anti-Velmanase alfa et effets indésirables liés à la perfusion	Etude de cohorte rétrospective	33 patients AM traités par Velmanase alfa (issus des essais cliniques de phase I, II et III et des phases d'extension)	Enzymothérapie recombinante humaine (rhLAMAN)	Anticorps anti-enzyme, effets indésirables	Anticorps anti-Velmanase alfa chez 10/33 patients, prédominant pour les sous-groupes de patients avec localisation subcellulaire enzymatique de type G1 et G2. Effets indésirables seulement chez 2 patients avec taux d'anticorps élevés. Pas de modification significative du taux d'oligosaccharides sériques ni des test fonctionnels moteurs (6MWT, 3MSCT) selon présence ou non d'anticorps.
Yesilipek AM, 2012, (23), Turquie	Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis	Impact de l'allogreffe de moelle osseuse	Rapport de cas et revue de la littérature	1 frère (8 ans) et 1 sœur (11 ans) AM	Allogreffe de CSH de donneurs non apparentés	Taux sérique d'alpha-mannosidase post-allogreffe, modification des signes cliniques	Excellente prise de greffe. Post-allogreffe (6 mois) : normalisation des taux d'alpha-mannosidase sérique, amélioration troubles de la communication et des traits du visage
Hennermann JB, 2020, (24), international	The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis	Conception d'un registre de suivi clinico-biologique protocolisé de l'AM (avec ou sans enzymothérapie), évaluation de l'efficacité et	Etude de cohorte observationnelle prospective multicentrique	Patients AM avec traitement spécifique ou non	Suivi clinico-biologique protocolisé pendant 15 ans (à partir de 2020) sous traitement spécifique ou non	Effets indésirables sous traitement. Critère composite de réponse globale au traitement (pharmacodynamique, tests fonctionnels, qualité de vie)	Attente des résultats des inclusions de patients à venir

		de la tolérance de Velmanase alfa					
Phillips D, 2020, (25), International	Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency (BOT-2) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis	Validation d'un test de performance motrice (Test de Bruininks-Oseretsky, BOT-2) pour évaluer l'efficacité de Velmanase alfa dans l'AM	Essai clinique multicentrique en ouvert (phase d'extension post AMM)	14 adultes et 18 enfants traités pendant 4 ans par Velmanase alfa	Enzymothérapie recombinante humaine (rhLAMAN) ; test moteur	Test moteur BOT-2	Amélioration du BOT-2 en population pédiatrique (augmentation moyenne de 23% du score total) par comparaison aux adultes.
Santoro L, 2020, (26), Italie	Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis	Etude de l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive	Cas clinique	1 enfant AM de 7 mois	Enzymothérapie recombinante humaine (Velmanase alfa) (traitement d'attente pré-allogreffe de CSH)	Dosage des oligosaccharides sanguins et urinaires, activité enzymatique	Diminution de 3 différents mannosyl-oligosaccharides (-67% dans les urines, -53% dans le sérum), activité enzymatique sérique sous enzymothérapie 4 fois supérieure à la normale, constante. Suivi clinique à 2 mois seulement trop précoce pour apprécier des changements significatifs.
AlAnzi T, 2024, (27), Arabie Saoudite	Prenatal Diagnosis of c.437-1G>A Mutation in the MAN2B1 Gene in a Family With AlphaManosidosis: Unraveling Clinical Presentation and Treatment Outcomes in a Novel Prenatal Case	Description de l'impact d'une enzymothérapie présymptomatique	Cas clinique	1 enfant AM diagnostiqué en prénatal (dépistage familial, cas index diagnostiqué à 7 ans)	Enzymothérapie recombinante humaine débutée en pré-symptomatique dès la 5ème semaine de vie	Etude du neurodéveloppement sous enzymothérapie	Dysostose multiple, hépatomégalie et insuffisance tricuspide modérées à la naissance. A 11 mois, sous enzymothérapie débutée à la semaine 5, neurodéveloppement normal, tient assis et marche quelque pas. Pas d'hypogammaglobulinémie à 11 mois. Intérêt d'un traitement précoce mais recul encore faible sur l'impact de l'enzymothérapie sur l'histoire naturelle de l'AM.

4 Tableau 4. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Titre de la publication	Objectif	Méthodologie	Population	Résultats
Malm D, 2000, (28), Norvège	Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes	Décrire le déficit immunitaire associé à l'AM	Etude cas-témoin	6 patients atteints d'AM versus 6 sujets contrôles appariés	Réponse post-vaccinale (DTP) significativement diminuée chez les AM. Diminution des capacités de phagocytose des monocytes et neutrophiles (impact supposé d'un facteur présent dans le sérum). Pas de différence quantitative sur le nombre de leucocytes circulants, dont les lymphocytes B, ni dans le dosage des immunoglobulines ou dans les sous-classes d'IgG.
Vite CH, 2001, (29), Etats-Unis	Histopathology, electrodiagnostic testing, and magnetic resonance imaging show significant peripheral and central nervous system myelin(30) abnormalities in the cat model of alpha-mannosidosis	Etude de l'atteinte du système nerveux central et périphérique sur modèle de chat AM	Etude cas-témoin	3 chats avec mutation uniforme du gène de l'AM versus 3 chats sains	Tremblements, ataxie, nystagmus. Diminution de la vitesse de conduction et allongement de la latence de l'onde F. Signes EMG de démyélinisation/remyélinisation des fibres nerveuses. Augmentation des ratios G moyens. Anomalies diffuses de la substance blanche à l'IRM, altération de la myélinisation, confirmée histologiquement au niveau cérébral et cérébelleux.
Patlas M, 2001, (31), Israël	MRI of Mannosidosis	Décrire l'atteinte cérébrale de 3 patients AM	Cas clinique	2 enfants de 7 ans et 1 enfant de 2 ans et demi	Anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire (hypersignal T2), élargissement des espaces de Virchow-Robin et des espaces péri-optiques et de la citerne suprasellaire. Rétrécissement du foramen magnum et de la fosse postérieure. Pas d'épaississement méningé.
Olmez A, 2003, (30), Turquie	Alpha-mannosidosis and mutational analysis in a Turkish patient	Description clinique et génétique (mutation S453Y)	Cas clinique	1 enfant de 3 ans	Description clinique au diagnostic. Frottis sanguin : vacuoles au sein des lymphocytes, monocytes. Granulations cytoplasmiques au sein des neutrophiles et de quelques lymphocytes, ressemblant à des corps de Reilly (MPS),
Ahmed AU, 2003, (32), Royaume-Uni	Hearing loss due to mannosidosis and otitis media with effusion. A case report and review of audiological assessments	Evaluer la place de l'évaluation audiométrique dans les otites moyennes séreuses chez les patients AM	Cas clinique	1 enfant de 12 mois	Importance de l'évaluation audiométrique avant et après prise en charge chirurgicale des otites moyennes séreuses. Ne pas se limiter à l'histoire clinique, à l'aspect otoscopique et à un tympanogramme plat.

	in children with otitis media with effusion				
Malm D, 2005, (33), Norvège	Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis.	Décrire les troubles psychiatriques dans l'AM	Questionnaire aux familles de patients AM	Patients AM membres d'une association internationale de patients. 70 questionnaires remplis sur 140 familles recrutées ; 45 patients âgés > 15 ans	Symptômes psychiatriques (dépression, troubles du comportement, signes psychotiques fréquents) jusqu'à 25% des patients AM. Début classiquement à la puberté - début de l'adolescence. Episodes fréquemment récurrents, de durée spontanément imitée (1 - 3 mois).
Hale SS, 2006, (34), Etats-Unis	Bilateral patellar dislocation associated with alpha-mannosidase deficiency	Cas clinique d'atteinte osseuse	Cas clinique	1 patiente de 9 ans	Laxité articulaire, luxation bilatérale de la rotule sur fond d'hypertrophie synoviale histiocytaire destructrice sévère avec épanchement articulaire et hémarthrose, élargissement de l'encoche inter-condylienne. Ostéonécrose aseptique des têtes fémorales et des coudes, ostéoporose, scoliose débutante
Malm D, 2014, (35), Norvège	The natural course and complications of alpha-mannosidosis--a retrospective and descriptive study	Description de l'histoire naturelle de l'alpha-mannosidose	Questionnaire aux patients	125 patients issus de <i>International Society for Mannosidosis and Related Diseases</i>	retard d'acquisition de la marche, maladresse, ataxie : caractéristique principale (atrophie cérébelleuse) ; atteinte articulaire, myopathie (déclin moteur progressif après 1ère décennie), hypotonie ; arthrose (> 50%, augmente avec l'âge) ; déficience intellectuelle (> 96%, le plus souvent dès 1ère décennie, constante au-delà de 30 ans, moindre pour les formes à début adulte) ; retard d'acquisition du langage (parfois 2ème décennie) ; faciès grossier (93%) ; cyphose ou scoliose > 85% après 30 ans ; ostéopénie, lésions focales lytiques ou sclérosantes, ostéonécrose, dysostose multiple (90%, importantes variations intra-familiales) ; surdité (> 97%) ; troubles du comportement (prévalence augmente avec l'âge (20% chez < 10 ans, 70 % après 30 ans) ; troubles psychiatriques (45%) débutant à l'adolescence, épisodes récurrents (confusion, hallucination, dépression...), de durée limitée 1 - 3

					mois suivis de période de somnolence et d'asthénie) ; auto-immunité (lupus systémique, cytopénies, hypothyroïdie, cirrhose biliaire primitive) ; infections à répétition (1ère décennie (pneumopathie, infections respiratoires virales, otite séreuse, gastroentérites), diminution avec l'âge) ; hydrocéphalie aiguë
Gowda VK, 2021, (36), Inde	Alpha-Mannosidosis from India due to a Novel Pathogenic Variant in MAN2B1 Gene	Description d'une nouvelle mutation	Cas clinique	Patiente de 7 ans	Diagnostic à 7 ans, hypoacousie (depuis âge de 2 ans), retard de développement, épilepsie, ataxie, retard du langage. Ostéopénie sans dysostose, pas d'hépatosplénomégalie
Mkaouar R, 2021, (38), Tunisie	Alpha-mannosidosis in Tunisian consanguineous families: Potential involvement of variants in GHR and SLC19A3 genes in the variable expressivity of cognitive impairment	Description des mutations familiales causales ; Analyse d'exome chez 1 patiente pour tenter d'expliquer son atteinte cognitive plus marquée	Etude de cas	2 familles de patients tunisiennes, 6 patients atteints d'alpha-mannosidose au total (mutations familiales différentes)	Découverte de mutations probablement pathogènes du gène GHR (récepteur de l'hormone de croissance) et de SLC193 (transporteur membranaire de la thiamine)
Malaquias MJ, 2022, (39), Portugal	Alpha-Mannosidosis : A Novel Cause of Bilateral Thalamic and Dentate Nuclei Hyperintensity	Description d'une atteinte cérébrale à l'IRM non classique, revue de la littérature des anomalies de l'IRM cérébrale	Cas clinique	Patiente diagnostiquée AM à 49 ans	Régression psychomotrice dès 7 ans, épilepsie dès 14 ans, détérioration neurologique, cognitive et comportementale progressive à l'âge adulte. Hyper-signal T2 symétrique des thalami et du noyau dentelé du cervelet. Pas d'atrophie cérébelleuse. Revue de la littérature des atteintes IRM classiques dans l'AM
Govender R, 2014, (40), Afrique du Sud	Alpha-mannosidosis: a report of 2 siblings and review of the literature	Description de 2 cas pédiatriques apparentés	Cas clinique	1 frère et 1 sœur atteints, diagnostiqués en âge pédiatrique (2 ans et 15 mois)	Description clinico-biologique et radiologique. Décès de la sœur à 3 ans d'une pneumopathie.
Borgwardt L, 2015, (41), Danemark	Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation	Etude de corrélation génotype - phénotype	Etude observationnelle rétrospective	66 patients AM, répartis en 3 sous-groupes selon localisation intracellulaire de l'alpha-mannosidase mutée	Phénotype clinique moins sévère chez les patients dont la mutation de l'alpha-mannosidase n'empêche pas l'enzyme de se localiser au sein du lysosome

Iwanicka-Pronicka K, 2023, (42), Pologne	Audiological and radiological study of eight polish patients with alpha-mannosidosis	Description de l'atteinte auditive et de son origine dans l'AM	Etude de cas et revue de la littérature	8 patients AM (6 hommes, 2 femmes, 2,5 - 37 ans)	Perte auditive (6 des 8 patients, dès la 1ère décennie de vie) par atteinte neurosensorielle d'origine cochléaire, non liée à des otites récurrentes.
Verrecchia E, 2021, (43), Italie	Caregivers' and Physicians' Perspectives on Alpha-Mannosidosis: A Report from Italy	Comprendre les défis pour les patients et leurs aidants avant et après le diagnostic d'AM	Etude de cas	2 patients adultes (35 ans et 40 ans) diagnostiqués dans l'enfance	Parcours diagnostic très long car maladie peu connue, nécessité de davantage de soutien pour patients et aidants après le diagnostic
Borgwardt L, 2015, (44), Danemark	Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis	Evaluation des performances cognitives et de l'autonomie des patients	Etude observationnelle prospective, Test Leiter-R (cognitif), échelles de qualité de vie (CHAQ, EQ-5D-5 L)	35 patients AM (6 - 35 ans)	QI moyen 30 - 81 ; développement intellectuel progressif jusqu'à l'âge de 10-12 ans puis stagnation cognitive (âge mental équivalent plafonné en moyenne à 10 ans max) ; ensemble des patients incapables de s'assumer complètement au quotidien, degrés de dépendance variables
Lugowska A, 2021, (45), Pologne	Elevated Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) Activity in Plasma from Patients with Various Lysosomal Diseases	Dosage de l'activité enzymatique de la DPP-IV dans le sérum de patients atteints de maladies de surcharge lysosomale	Etude cas-témoins	307 patients atteints de 24 maladies de surcharge lysosomale différentes ; 75 sujets sains contrôles	Augmentation statistiquement significative de l'activité DPP-IV sérique dans l'AM, mucopolipidose II/III, mucopolysaccharidoses I, II et III
Riise Stensland HMF, 2015, (46), Norvège	Amamutdb.no: A relational database for MAN2B1 allelic variants that compiles genotypes, clinical phenotypes, and biochemical and structural data of mutant MAN2B1 in α -mannosidosis	Construction d'un modèle de base de données pour l'étude de corrélation génotype - phénotype pour les variants du gène MAN2B1 (codant pour l'alpha-mannosidase), extensible à d'autres pathologies monogéniques	Base de données publique génotype - phénotype	Patients avec variants du gène MAN2B1	Description de l'architecture de la base de données
Sbaragli M, 2005, (47), Italie	Identification and characterization of five novel MAN2B1 mutations in Italian patients with alpha-mannosidosis	Identification de nouvelles mutations pathogènes de MAN2B1	Etude de cas	6 familles italiennes avec patients AM	5 nouvelles mutations considérées pathogènes de MAN2B1 (comparaison inter-espèces des séquences de MAN2B1, étude in vitro d'expression enzymatique, modélisation 3D de la protéine mutée)

Riise Stensland HMF, 2012, (48), Norvège	Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: functional analysis of MAN2B1 missense mutations	Identification de nouveaux variants de MAN2B1	Etude de cohorte	145 patients AM (130 familles non apparentées) de 30 pays différents (nette prédominance européenne)	96 variants identifiés au total, dont 83 nouveaux (125 variants pathogènes actuellement connus), la plupart propres à chaque famille. Variant c2248C>T retrouvé chez 50 patients de 16 pays (27% des allèles pathogènes). Etude d'expression génique in vitro : absence d'activité enzymatique pour la plupart des mutations faux-sens.
Springer C, 2005, (49), Allemagne	Late-onset retinal dystrophy in alpha-mannosidosis	Description de l'atteinte oculaire (rétinienne notamment)	Rapport de cas et revue de la littérature	2 frères AM (32 ans et 38 ans)	Dystrophie rétinienne à début tardif (sans atteinte du cristallin) avec nystagmus vertical saccadé, détectés 7 ans avant le diagnostic d'AM. Littérature : opacités cristalliniennes, cataracte.
Bertolini A, 2024, (50), Italie	Long-term outcome of a cohort of Italian patients affected with alpha-Mannosidosis	Suivi clinique à long terme	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	9 patients AM suivis dans 1 seul centre italien (6 hommes, 3 femmes), suivi médian 19 ans	Sévérité phénotypique variable entre les patients. Délai diagnostique médian de 11 ans. Majoration globale et lentement progressive des atteintes d'organes au fil des décennies. Atteinte psychiatrique chez 100% des patients. 10 cures de hernies (ombilicale et inguinale) (chirurgie la + fréquente), 2 chirurgies de canal carpien bilatéral
Lipiński P, 2022, (51), Pologne	Long-term outcome of patients with alpha-mannosidosis - A single center study	Description de l'histoire naturelle de l'AM sur cohorte suivie au long cours	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	12 patients AM polonais, suivi médian de 14 ans (suivi max : 26 ans)	Hypoacousie neurosensorielle : 1 des 1ers symptômes constatés, sans progression clinique. Exacerbation progressive de la déficience intellectuelle, sans régression développementale. Ataxie détectée tardivement (15-20 ans) chez 50% des patients, évolution variable.
Kuokkanen E, 2011, (52), Finlande	Molecular and cellular characterization of novel alpha-mannosidosis mutations	Etude de l'impact de 35 variants de MAN2B1 sur le devenir de l'enzyme alpha-mannosidase à l'échelle subcellulaire et moléculaire	Etude de biologie cellulaire et moléculaire	Cultures cellulaires	Définition de 4 catégories de mutations faux-sens selon leur impact sur le processing intracellulaire, le transport et la sécrétion de l'enzyme (alpha-mannosidase). Etude de la pathogénicité de la mutation selon la région protéique affectée. Intérêt pour développer des molécules chaperonnes.
Hennermann JB, 2022, (53), International	Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature	Etude de l'espérance de vie et des causes de mortalité chez les patients AM sans traitement spécifique	Etude rétrospective multicentrique et revue de la littérature	15 patients (cliniciens et associations de patients de 33 pays sollicités), et 7 patients rapportés dans la littérature	Age médian au décès : 45 ans. Rarement avant 30 ans (1/15). Causes de décès : pneumopathie (7/15), cancer (3/15). Cas de la littérature (7 cas) : âge médian au décès : 4 ans, 4 cas décédés dans leur 1ère année de vie. 3/7 de bactériémie, 2/7 d'insuffisance respiratoire, 1 de pneumopathie d'inhalation.

Beck M, 2013, (54), Europe	Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study	Description de l'histoire naturelle de l'AM	Etude de cohorte longitudinale monocentrique	43 patients de 4 pays européens	Description des différentes atteintes d'organes, mesure taux d'oligosaccharides (sang, urine), EFR, tests fonctionnels moteurs. Corrélation entre taux d'oligosaccharides (sang, urine) et tests fonctionnels (test de marche des 6 min, test de montée d'escaliers de 3 min)
Zoons E, 2012, (37), Pays-Bas	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation on MRI: An Adult Case of α -Mannosidosis	Description d'un patient AM avec signes IRM évocateurs de neurodégénérescence avec accumulation cérébrale de fer	Cas clinique	1 patiente AM de 34 ans	Diagnostic d'AM tardif malgré clinique typique, devant des signes IRM évocateurs de neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer ou stigmata de surcharge lysosomale (hyposignaux T2 des noyaux gris centraux, atrophie cérébrale et cérébelleuse) et élargissement de la diploé frontale. Hyposignaux T2 des NGC également dans fucosidose et mucopolidose.
Xia B, 2013, (55), Etats-Unis	Oligosaccharide analysis in urine by maldi-tof mass spectrometry for the diagnosis of lysosomal storage diseases	Amélioration de la recherche d'oligosaccharides urinaires par spectrométrie de masse pour le diagnostic de pathologies de surcharge lysosomale	Etude cas-témoins	Urines de patients atteints de 10 pathologies lysosomales et urines de sujets sains contrôles	Définition de profils urinaires d'oligosaccharides et de glycopeptides pour le diagnostic de 10 pathologies lysosomales, dont l'AM, par spectrométrie de masse (MALDI-TOF/TOF)
Nir V, 2020, (56), Israël	Comprehensive cardio-pulmonary assessment in α mannosidosis	Etude de l'atteinte cardiorespiratoire	Etude de cas monocentrique	5 patients AM de 11 - 28 ans symptomatiques sur le plan pulmonaire, sous thérapie inhalée. 3 traités par allogreffe de CSH	Atteinte pulmonaire scannographique chez 3/5. EFR pathologique (5 patients/5), avec syndrome ventilatoire obstructif ou restrictif. VO2max diminuée (5 patients/5). Pas de comparaison entre patients traités ou non par allogreffe de CSH car faibles effectifs
Avenarius DFM, 2011, (57), Norvège	Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic detection of oligomannosidic n glycans in alpha-mannosidosis: a method of monitoring treatment	Utilisation de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire pour monitorer la surcharge cérébrale en oligosaccharides	Etude de cas	2 patients AM non traités (36 et 20 ans) et 1 patient AM (16 ans) traité par allogreffe de CSH à 10 ans	Identification d'un pic anormal en spectroscopie cérébrale présent uniquement chez les 2 patients AM non traités, pic semblant superposable à celui des oligosaccharides urinaires en spectrométrie de masse chez les patients AM.
Matlach J, 2018, (58), Allemagne	Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis	Description des atteintes ophtalmologiques dans l'AM	Etude de cas	32 patients AM	Dégénérescence rétinienne (9%), atrophie optique (19%), opacité cornéenne (6%), cataracte (6%), strabisme (19%), nystagmus (12%), atteinte oculomotrice (poursuite oculaire) (16%)

Krchnak M, 2023, (59), Slovaquie	The Application of HPLC-FLD and NMR in the Monitoring of Therapy Efficacy in Alpha-Mannosidosis	Evaluation de l'efficacité biologique (taux d'oligosaccharides urinaires) de l'enzymothérapie substitutive par chromatographie, spectrométrie de masse et spectroscopie	Etude de cas	1 patient traité par Velmanase alfa	Taux pré-thérapeutique d'oligosaccharides urinaires divisé par 2 après 1 mois d'enzymothérapie substitutive et divisé par 10 après 4 mois de traitement
Majovska J, 2021, (60), République tchèque	White matter alteration and cerebellar atrophy are hallmarks of brain MRI in alpha-mannosidosis	Description de l'atteinte cérébrale à l'IRM	Etude cas-témoins	13 patients AM non traités (âge médian 17 ans ; 22 IRM cérébrales), 16 sujets sains contrôles	Elargissement de la diploé (100%), hypersignaux diffus/focaux de la substance blanche (85%), atrophie cérébelleuse (62%), atrophie corticale (62%), élargissement de la grande citerne (85%), des espaces périvasculaires (38%), périoptiques (62%) ; amincissement du corps calleux (23%). Hyposignal T2 apparent des noyaux gris centraux et du thalamus (61%) trompeur, plutôt en lien avec hypersignal des structures adjacentes dans l'AM. Epaissement muqueux et hypoplasie sinusienne.
Wiesinger T, 2020, (61), Autriche	α-Mannosidosis - An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an 'MPS-like' phenotype	Evaluation de la proportion d'alpha-mannosidose parmi les screenings de MPS (mucopolysaccharidoses)	Etude de cohorte rétrospective monocentrique	1010 patients suspects de MPS	Confirmation génétique de MPS pour 158/1010 patients. Identification (par spectrométrie de masse et confirmation génétique par NGS) de 4 AM parmi les 835 patients ne présentant pas une MPS. AM à ne pas méconnaître en cas de suspicion clinique de MPS.
Hagemeijer MC, 2023, (62), Pays-Bas	Analysis of urinary oligosaccharide excretion patterns by UHPLC/HRAM mass spectrometry for screening of lysosomal storage disorders	Optimisation du diagnostic de pathologies de surcharge lysosomale par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse et modèle bioinformatique	Etude biochimique sur cohorte	Cohorte de patients avec diverses pathologies de surcharge lysosomale	Profil spécifique d'oligosaccharides urinaires propre à l'AM, détectable par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse
Urushihara M, 2004, (63), Japon	Sisters with alpha-mannosidosis and systemic lupus erythematosus	Description de 2 cas d'AM associé à un lupus	Cas cliniques	2 patientes AM, diagnostic d'AM à l'adolescence (11 et 14 ans) et de lupus systémique à l'âge adulte (22 et 25 ans)	1ers cas décrits d'association lupus - AM. Hypothèse physiopathologique de lien éventuel entre pathologie auto-immune et AM. Pas d'anti-nucléaires détectés chez 5 autres patients AM screenés

Seidl U, 2005, (64), Allemagne	Unusual course of alpha-mannosidosis with symptoms of paranoid-hallucinatory psychosis	Description d'une patiente avec atteinte neuro-psychiatrique prédominante	Cas clinique	1 patient diagnostiquée d'AM devant des troubles psychiatriques	Psychose schizophrénique révélant tardivement une AM (1er épisode hallucinatoire à 17 ans, puis récurrents, catatonie, évolution démentielle à 27 ans, latence diagnostique de 10 ans ; par ailleurs signes ORL, osseux et infectieux).
Wu X, 2014, (65), Chine	Molecular diagnosis of a Chinese pedigree with α -mannosidosis and identification of a novel missense mutation	Description d'une nouvelle mutation faux sens	Cas clinique	1 patiente AM de 3 ans avec signes auditifs, osseux et troubles de la marche	Patiente hétérozygote composite, incluant une nouvelle mutation de MANB1 (p.E286K)
Beccari T, 2003, (66), Italie	Two novel mutations in the gene for human alpha-mannosidase that cause alpha-mannosidosis	Description de 2 nouvelles mutations	Cas cliniques	2 patients AM non traités (36 et 20 ans) et 1 patient AM (16 ans) traité par allogreffe de CSH à 10 ans	Mutations IVS20 - 2A>G and 322-323insA.
Mulrooney DA, 2003, (67), Etats-Unis	Late occurrence of chronic immune-mediated axonal polyneuropathy following bone marrow transplant for juvenile-onset alpha-mannosidosis	Description d'une polyneuropathie immuno-médiée post-allogreffe de moelle osseuse	Cas clinique	1 patiente de 23 ans allogreffée de CSH avec donneur non apparenté	Apparition d'une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice, 19 mois post-allogreffe, à distance de l'arrêt du traitement immunosuppresseur et de la résolution d'une GVH chronique, avec synthèse intra-thécale d'IgG et gammopathie IgM sanguine, d'évolution progressivement favorable sur 12 mois après 1 série de 5 séances d'échanges plasmatiques
Gerards AH, 2004, (68), Pays-Bas	Destructive joint disease in alpha-mannosidosis. A case report and review of the literature	Description de l'atteinte ostéo-articulaire	Cas clinique et revue de la littérature	1 patiente de 19 ans, diagnostiquée AM à 6 ans	Douleur unilatérale de hanche d'aggravation progressive sur 6 mois avec impotence fonctionnelle complète. Epanchement articulaire de hanche avec synovite majeure, perte osseuse et destruction architecturale (fémur, ilion, acetabulum). Prothèse totale de hanche avec greffe osseuse autologue. Reprise de l'appui total sans douleur à 3 mois.
Gutschalk A, 2004, (69), Allemagne	Adult alpha-mannosidosis: clinical progression in the absence of demyelination	Description de l'atteinte cérébrale à l'IRM	Etude de cas	2 frères et 1 sœur AM adultes (38, 45 et 47 ans)	Atrophie cérébelleuse, atrophie cérébrale modérée, élargissement des espaces de Virchow-Robin et des espaces diploïques. Hypersignaux T2 substance blanche périventriculaire. Pas de signe IRM de démyélinisation ni de modification des ratios métaboliques en spectroscopie (choline, lactate, myoinositol, lipides).

Kalsi JS, 2012, (70), Royaume-Uni	Severe periodontal destruction in alpha-mannosidosis: a case series	Description de l'atteinte odontologique de l'AM	Etude de cas et revue de la littérature	1 frère et 1 sœur AM (13 et 11 ans)	Périodontite et destruction péri-odontales sévères chez les 2 enfants. Amélioration de la forme la moins sévère (sœur) moyennant une meilleure hygiène buccodentaire. Poursuite inexorable de la perte osseuse et aggravation de l'atteinte périodontale chez le frère. Autres atteintes odontologiques de l'AM : rétrognathisme, prognathisme, espace-ment interdentaire, macroglossie, hyperplasie/hypertrophie gingivale,
Sandal S, 2021, (71), Inde	Alpha-mannosidosis in a family: natural history with an uncommon retinal dystrophy	Description clinique et notamment d'une dystrophie rétinienne	Etudes de cas	1 frère et 1 sœur AM (Inde)	Dystrophie rétinienne et atrophie optique, en plus de signes classiques d'AM
Desai AS, 2009, (72), Royaume-Uni	Cemented total hip arthroplasty in a patient with alpha-mannosidosis: a case report	Description de l'atteinte ostéo-articulaire	Cas clinique	1 patient AM de 27 ans	Ostéo-arthropathie destructrice de hanche, pose de prothèse totale de hanche
Kose E, 2024, (73), Turquie	Long-term clinical evaluation of patients with alpha-mannosidosis – A multicenter study	Description de l'histoire naturelle de l'AM	Etude de cohorte multicentrique	16 patients AM, 4 centres en Turquie	Description exhaustive clinico-biologique, génétique, radiologique et thérapeutique des 16 patients, des 1ers signes cliniques (et de leur prévalence respective)
Hashmi JA, 2024, (74), Arabie Saoudite	Exome sequence analysis identifies a homozygous, pathogenic, frameshift variant in the MAN2B1 gene underlying clinical variant of α -mannosidosis	Description de 2 nouveaux variants de MAN2B1 avec phénotype clinique partiel ou atypique d'AM	Etude de cas	2 familles saoudiennes (3 patients et 2 patients respectivement) avec mutations homozygotes de MAN2B1 sur étude d'exome complet	1 famille avec retard de langage, surdité et crâniosténose, l'autre famille avec glaucome, pieds-bots, hernie ombilicale (et crâniosténose et possiblement pieds-bots imputables à un syndrome Frank-Ter Haar associé génétiquement documenté)
Uguen K, 2024, (75), France	An unusual diagnosis of alpha-mannosidosis with ocular anomalies: Behind the scenes of a hidden copy number variation	Découverte d'un nouveau variant pathogène (CNV)	Etude de cas	1 patient analysé génétiquement pour déficience intellectuelle présumée syndromique et rétinopathie	Variant de signification indéterminée dépisté initialement. Analyse génétique affinée après confrontation au phénotype complet (typique d'AM) ayant permis la détection d'un CNV non signalé initialement. Confirmation du caractère pathogène par dosage des oligosaccharides urinaires (augmentés) et de l'activité enzymatique (altérée). Présence

					d'une maculopathie et rétinopathie cônes-bâtonnets.
Castelnovo G, 2007, (76), France	Adult leukoencephalopathy caused by alpha-mannosidosis deficiency	Décrire les atteintes neuro-radiologiques	Cas clinique et revue de la littérature	1 homme diagnostiqué à 55 ans devant une paraparésie spastique	Rares formes tardives de l'adulte, début des symptômes après 25 ans (développement psychomoteur normal ; paraparésie spastique, troubles de la sensibilité épicrotique, ataxie cérébelleuse ... sans forcément de dysmorphie ni d'atteinte auditive ou visuelle) atrophie corticale, cérébelleuse, leucodystrophie (substance blanche périventriculaire, sans signe de démyélinisation)
Ramsay SL, 2005, (77), Australie	Profiling oligosaccharidurias by electrospray tandem mass spectrometry: quantifying reducing oligosaccharides	Technique de dosage des oligosaccharides urinaires	Etude cas-témoin	Prélèvements urinaires de patients adressés pour diagnostic de pathologies lysosomales et prélèvements urinaires de sujets sains contrôles	Nouvelle méthode de dosage semiquantitatif d'oligosaccharides urinaires par spectrométrie de masse en tandem par ionisation par électrospray (ESI-MS/MS)
Semeraro M, 2021, (78), Italie	A new UHPLC-MS/MS method for the screening of urinary oligosaccharides expands the detection of storage disorders	Mise au point d'une technique de screening des oligosaccharides urinaires en spectrométrie de masse	Etude cas-témoin	Identification de marqueurs biologiques urinaires discriminants par spectrométrie de masse entre sujets sains et malades	Diagnostic rapide (< 30 min) des oligosaccharidoses (dont alpha-mannosidose), gangliosidoses à GM1, GM2 ; élévation du tétrasaccharide Glc4 augmentés dans autres troubles de l'autophagie (Danon, ...) ; très bonne discrimination entre résultats des patients et des contrôles sur urines et urine séchée
Bruggink C, 2012, (79), Pays-Bas	Analysis of urinary oligosaccharides in lysosomal storage disorders by capillary high-performance anion-exchange chromatography-mass spectrometry	Description de l'intérêt de la chromatographie capillaire à échange d'ions de haute performance (HPAEC) couplée à de la spectrométrie de masse pour le dosage des oligosaccharides urinaires et le diagnostic de maladies lysosomales	Etude observationnelle	Identification d'un profil d'oligosaccharides urinaires en spectrométrie de masse spécifique de chaque maladie lysosomale (3 atteints d'AM)	Identification de 17 produits de clivage de l'endo- β -N-acétylglucosaminidase spécifiques dans les urines des 3 patients atteints d'alpha-mannosidose

5 Tableau 5. Etudes pré-cliniques ou chez l'animal

Auteur, année, référence, pays	Titre de la publication	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Crawley AC, 2006, (80), Australie	Enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis guinea-pigs	Etude de l'enzymothérapie substitutive chez le hamster, à 1 mg/kg/j, 10 mg/kg/j	Etude cas-témoin chez le cobaye	Modèle d'alpha-mannosidose chez le cobaye	Injection IV d'alpha-mannosidase recombinante humaine 1 mg/kg/j versus 10 mg/kg/j, initiée dans les 30 premiers jours de vie	Dosage de substrats accumulés dans les tissus en spectrométrie de masse	Diminution des substrats stockés dans les tissus périphériques aux 2 doses, diminution de 39 % dans le cerveau sous 10 mg/kg/j, par rapport aux sujets non traités ; diminution de la vacuolisation lysosomale (foie, rate, rein, pancréas, ganglions nerveux trigéminal (seulement à haute posologie)) ; réponse immunitaire contre l'enzyme recombinante humaine
Bedin M, 2010, (81), Brésil	Alpha-mannosidase activity in goats fed with <i>Sida carpinifolia</i>	Impact d'un alcaloïde végétal sur l'alpha-mannosidase	Essais en ouvert	2 essais chez des chèvres (1er : 6 mâles, 2ème : 3 femelles)	Apport de <i>Sida carpinifolia</i> dans l'alimentation de chèvres	Dosage de l'activité alpha-mannosidase et des oligosaccharides urinaires ; dosage contrôle d'autres enzymes lysosomales (bêta-mannosidase, bêta-galactosidase et bêta-glucuronidase)	<i>Sida carpinifolia</i> contient un alcaloïde (swainsonine) responsable du locoïsme (pathologie neurologique) chez le bétail ; après consommation forcée de la plante : augmentation précoce de l'excrétion d'oligosaccharides urinaires, diminution de l'activité plasmatique de l'alpha-mannosidase, apparition de signes neurologiques (vers J37) s'améliorant à l'arrêt de la consommation de la plante ; vacuolisation de cellules hépatocytaires, de cellules pancréatiques, de neurones (en particulier les cellules de Purkinje dans le cervelet) ; contraste avec l'augmentation de l'activité intra-leucocytaire de l'alpha-mannosidase (effet d'un autre composé présent

							dans Sida carpinifolia ? usage thérapeutique éventuel ?) ; pas d'impact de la consommation de cette plante sur l'activité des autres enzymes lysosomales étudiées
Vite CH, 2008, (82), Etats-Unis	Apparent diffusion coefficient reveals gray and white matter disease, and T2 mapping detects white matter disease in the brain in feline alpha-mannosidosis	Détecter la vacuolisation cytoplasmique, l'oedème cellulaire, la démyélinisation et l'astrogliose dans le modèle félin de l'alpha-mannosidosis à l'IRM	Etude cas-témoin	5 chats mutés, 5 chats sains	IRM cérébrale sur chats anesthésiés ; autopsie pour analyse histopathologique du parenchyme cérébral	Etudes du coefficient de diffusion et du signal T2 au niveau cérébral	Diminution du coefficient de diffusion de la substance grise et de la substance blanche chez les chats atteints d'alpha-mannosidose et augmentation du signal T2 ; à l'autopsie : vacuolisation cytoplasmique, distension neuronale (cellules de Purkinje notamment) et gliale et des cellules endothéliales de la substance grise ainsi que de la substance blanche, astrogliose diffuse en l'absence de mort neuronale significative, utilisation de ces paramètres IRM comme marqueurs de substitution de la vacuolisation cellulaire, de l'œdème neuronal et glial, de l'altération de la myéline et de l'astrogliose
Robinson AJ, 2008, (83), Australie	Behavioural characterisation of the alpha-mannosidosis guinea pig	Caractérisation de la neuro-dégénérescence dans l'AM sur un modèle de cobaye	Etude cas-témoin chez le cobaye	Cobayes atteints d'alpha-mannosidose (homozygotes) et cobayes sains (non mutés ou hétérozygotes)	1 groupe de cobayes atteints (avec contrôles sains) soumis aux examens cliniques neurologiques ; 2ème groupe de cobayes atteints (avec contrôles sains) uniquement soumis aux potentiels évoqués somesthésiques et auditifs (tronc cérébral)	Détection d'anomalies à l'examen clinique neurologique standardisé et aux potentiels évoqués somesthésiques et auditifs	Altération neurologique cliniquement perceptible dès 1 mois de vie, troubles de la marche dès 2ème mois, déclin cognitif dès 3ème mois (mémoire, apprentissage). Potentiels évoqués somesthésiques altérés dès 2 mois de vie, potentiels évoqués auditifs altérés dès 2ème mois de vie

Crawley AC, 2007, (84), Australie	Developmental analysis of CNS pathology in the lysosomal storage disease alpha-mannosidosis	Etude de la neuro-dégénérescence de la naissance à la phase terminale sur un modèle d'alpha-mannosidose chez le cobaye	Etude cas-témoin chez le cobaye	23 cobayes AM appariés à des cobayes sains de même âge	Suivi clinique (comportement, démarche, réactivité...), analyse histopathologique cérébrale de la naissance jusqu'à la phase terminale de la maladie	Signes cliniques, histologie cérébrale	Modifications histologiques cérébrales détectables avant les signes cliniques (précocement : vacuolisation neuronale diffuse, accumulation de GM3, diminution de la myélinisation, sphéroïdes axonaux diffus ; aggravation secondaire avec accumulation de ganglioside GM2 et de cholestérol, astroglie, perte neuronale en particulier cérébelleuse, activation de la microglie et infiltration du SNC par les macrophages), 1ers signes cliniques vers 2 mois, phase terminale à partir de 10 mois
Faid V, 2006, (85), France	Site-specific glycosylation analysis of the bovine lysosomal alpha-mannosidase	Etude des profils de N-glycosylation de l'alpha-mannosidase bovine, impact sur sa fonctionnalité	Etude moléculaire in vitro	Alpha-mannosidase bovine	Etude par spectrométrie de masse de la structure de la glycoprotéine après digestions enzymatiques et dérivations chimiques	N/A	Description de la structure des N-glycanes sur 6 des 8 sites de N-glycosylation de l'alpha-mannosidase bovine
Khan JM, 2009, (86), Australie	A multi-species comparative structural bioinformatics analysis of inherited mutations in alpha-D-mannosidase reveals strong genotype-phenotype correlation	Etude de corrélation génotype - phénotype	Modèle mathématique	Modèle informatique de l'alpha-mannosidase chez l'homme, vache, chat, cobaye	Etude de l'impact du site de mutation sur la conformation de la glycoprotéine	N/A	Mutations affectant des régions protéiques à proximité du site actif enzymatique ou déstabilisant la conformation spatiale de la protéine conduisant à des phénotypes sévères voire létaux : identification de 5 points chauds de mutations du gène MAN2B1 ; prédictibilité de la sévérité phénotypique à partir du génotype
Mendonça FS, 2012, (87), Brésil	Alpha-mannosidosis in goats caused by the swainsonine-con-	Description d'AM par intoxication à <i>Ipomoea verbascoïda</i> chez la chèvre	Etude cas-témoin	3 chèvres nourries avec supplément d' <i>Ipomoea verbascoïda</i>	Supplément alimentaire par ration quotidienne d' <i>Ipomoea verbascoïda</i>	Apparition de signes neurologiques	Epidémie de troubles neurologiques létaux dans plusieurs élevages de chèvres au Brésil. <i>Ipomoea verbascoïda</i> (plante) imputée. Contient

	taining plant <i>Ipomoea verbascoidea</i>			et 2 chèvres contrôles			swainsonine (0,017 % de la masse de feuilles séchées dans cette étude), dont l'intoxication génère phénotype d'alpha-mannosidose. 1ers signes neuro au bout de 22 - 32 jours d'alimentation (ataxie, parésie spastique, hypermétrie, troubles de la marche, tremblements, anorexie, nystagmus...). Autopsies : vacuolisation cytoplasmique (cellules de Purkinje ++, tronc cérébral, ..., cellules des acini pancréatiques, cellules folliculaires thyroïdiennes, hépatocytes, cellules épithéliales tubulaires rénales...).
Berg T, 2002, (88), Norvège	Alpha-Mannosidosis in the guinea pig : cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a missense mutation causing alpha-mannosidosis	Identification d'une mutation faux sens à l'origine de l'alpha-mannosidose chez le cobaye	Etude cas-témoin chez le cobaye	Colonie de cobayes atteints d'AM (> 100 cobayes) comparés à des cobayes sains	Séquençage du gène de l'alpha-mannosidase chez cobayes sains et des cobayes atteints de l'alpha-mannosidose. Découverte d'une mutation faux-sens 679C>T (R227W) pathogène (confirmée par étude enzymatique sur cellules transfectées avec la séquence mutée)	Disparition ou altération de l'activité de l'alpha-mannosidase après introduction expérimentale de la mutation 679C>T (R227W)	Démontre l'imputabilité d'une mutation faux sens (R227W) dans le gène de l'alpha-mannosidase chez le cobaye dans la pathogenèse de l'alpha-mannosidose
Wang Y, 2023, (89), Chine	Biochemical characteristics of point mutated <i>Capra hircus</i> lysosome α -mannosidase	Etude des interactions moléculaires entre la swainsonine et l'alpha-mannosidase d'origine caprine (mutée ou sauvage)	Modèle informatique et étude moléculaire in vitro	N/A	Outil informatique de prédictions des interactions entre swainsonine et alpha-mannosidase pour générer une alpha-mannosidase recombinante	Etude de l'activité de l'alpha-mannosidase recombinante sauvage versus celle de l'enzyme recombinante mutée	Diminution de la sensibilité de l'alpha-mannosidase caprine mutée à la swainsonine par rapport à l'alpha-mannosidase caprine non mutée

					nante mutée et étudier in vitro sa sensibilité à la swainsonine		
Damme M, 2011, (90), Allemagne	Cerebellar alterations and gait defects as therapeutic outcome measures for enzyme replacement therapy in α -mannosidosis	Fournir un modèle animal pour études pré-clinique d'enzymothérapie substitutive	Etude interventionnelle sur modèle murin transgénique	Souris KO pour alpha-mannosidase	Souris KO pour alpha-mannosidase	Histologiques (cerveau), cliniques	Atteinte motrice et troubles de la marche chez la souris ressemble à l'alpha-mannosidose chez l'homme. Sous enzymothérapie, diminution de l'activation des macrophages et des astrocytes, au niveau cérébelleux, sans modification des taux de gangliosides et de cholestérol. Modèle murin utilisable pour tester les effets de l'enzymothérapie
Damme M, 2015, (91), Allemagne	Chronic enzyme replacement therapy ameliorates neuropathology in alpha-mannosidosis mice	Etude de l'enzymothérapie substitutive sur modèle murin	Etude interventionnelle sur modèle murin transgénique	Souris KO pour alpha-mannosidase	Création d'une souris KO pour alpha-mannosidase, immunotolérante vis-à-vis de l'enzymothérapie recombinante humaine (rhLAMAN) pour permettre une enzymothérapie substitutive au long cours	Surcharge tissulaire (dont cérébrale) en oligosaccharides, tests cognitifs et moteurs	Captation de l'enzymothérapie dans les tissus viscéraux et dans différentes cellules du système nerveux, dose-dépendante, variable selon les régions cérébrales (cervelet moins sensible), diminution de la surcharge cérébrale en oligosaccharides, diminution de l'activation de la microglie sous traitement. Amélioration cognitive au long cours.
Yoon SY, 2016, (92), Etats-Unis	Clinical Improvement of Alpha-mannosidosis Cat Following a Single Cisterna Magna Infusion of AAV1	Essai de thérapie génique chez le chat	Essai de thérapie génique chez le chat	Modèle de chat avec alpha-mannosidose : 1 partie reçoit l'injection d'AAV1, l'autre partie non traitée	Injection unique d'adénovirus (AAV1) exprimant le gène de l'alpha-mannosidase féline dans la grande citerne cérébrale	Etude de l'activité enzymatique de l'alpha-mannosidase dans LCR, sérum, clinique, espérance de vie, analyses histologiques cérébrales post-mortem, étude expression génique dans les	Signes neurologiques retardés, espérance de vie allongée dans le groupe traité, disparition de la surcharge cérébrale (vacuolisations) en oligosaccharides. Transduction diffuse du gène dans l'ensemble des régions cérébrales.

						régions cérébrales	
Kumar M, 2016, (93), Etats-Unis	Diffusion Tensor Imaging for Assessing Brain Gray and White Matter Abnormalities in a Feline Model of α -Mannosidosis	Etude des anomalies microstructurales de la substance grise et blanche par IRM et tentative de corrélation histopathologique	IRM cérébrale in vivo et ex vivo en modalité DTI (Diffusion Tensor Imaging) de chats AM	Chats atteints d'alpha-mannosidose versus chats contrôles (sains)	IRM cérébrale (modalité DTI), analyses histopathologiques cérébrales post-mortem	Mesure de l'anisotropie fractionnelle et de la diffusivité de la substance grise et blanche	Diminution globale significative de l'anisotropie fractionnelle et augmentation de la diffusivité (radiale et axiale) dans la substance blanche des chats AM (suggérant augmentation de gliose, neurodégénérescence, démyélinisation), corrélée aux analyses histopathologiques. Intérêt de la DTI pour caractérisation en IRM de l'atteinte neurologique in vivo.
Roces DP, 2004, (94), Allemagne	Efficacy of enzyme replacement therapy in alpha-mannosidosis mice: a preclinical animal study	Etude de l'enzymothérapie substitutive sur modèle murin	Etude interventionnelle sur modèle murin transgénique	Souris AM et souris contrôles saines	Injection d'alpha-mannosidose recombinante humaine, murine et alpha-mannosidose naturelle bovine	Demi-vie de l'enzyme, correction de la surcharge en oligosaccharides	Demi-vie de l'enzymothérapie de substitution (murine > humaine > bovine). Efficacité de l'enzymothérapie (humaine > murine > bovine). Correction de la surcharge viscérale rapide, diminution de 30% de surcharge cérébrale en oligosaccharides (à 250 mU/g de rhLAMAN)
Yoon SY, 2020, (95), Etats-Unis	Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy	Etude de l'efficacité de thérapies géniques par différents sérogroupes d'AAV au niveau cérébral sur des chats atteint d'AM	Essai de thérapie génique chez le chat	Chats atteints d'AM	Injection IV et intra-artérielle de différents sérogroupes d'AAV (9, hu.11, rh8, hu.32) couplés au gène de l'alpha-mannosidase	IRM spectroscopique cérébrale et étude DTI (diffusion tensor imaging), histopathologie cérébrale post-mortem	Efficacité de transduction pancérébrale du gène maximale pour séro groupe AAV hu.32, réversibilité des lésions de la substance grise et blanche à forte posologie (vs faible posologie) à l'IRM et des lésions histologiques cérébrales dans le groupe d'injection intra-artérielle à forte posologie
De Marchis F, 2011, (96), Italie	Human α -mannosidase produced in transgenic tobacco plants is	Etude de production d'alpha-mannosidase recombinante à partir de plants de tabac transgéniques	Etude de transgénèse végétale	Plants de tabac transgéniques (<i>Nicotiana tabacum</i>)		Concentration en enzyme recombinante extraite des plants de tabac, caractéristiques	30-45 U/mg d'enzyme recombinante purifiée extraite, biochimiquement similaire à l'enzyme purifiée à partir de tissus humains, internalisée et

	processed in human α -mannosidosis cell lines					biochimiques de l'enzyme et bio-disponibilité	utilisée in vitro dans des cultures de fibroblastes mutés pour l'alpha-mannosidase
Damme M, 2010, (97), Allemagne	Impaired lysosomal trimming of N-linked oligosaccharides leads to hyperglycosylation of native lysosomal proteins in mice with alpha-mannosidosis	Etude du retentissement de l'alpha-mannosidose sur la glycosylation des protéines lysosomales sur modèle murin	Etude interventionnelle sur modèle murin	Souris AM et souris contrôles saines	Etude de la glycosylation des protéines lysosomales extraites du foie des souris avant et après enzymothérapie substitutive par rhLA-MAN	Paramètres de glycosylation	Hyper-mannosylation des glycoprotéines chez les souris AM avec prédominance de chaînes d'oligosaccharides Man3GlcNAc2. Alpha-mannosidase impliquée dans le catabolisme lysosomal des oligosaccharides libres et dans l'élagage des chaînes d'oligosaccharides liées aux protéines lysosomales par un résidu asparagine (N-glycosylation)
Abkowitz JL, 2009, (98), Etats-Unis	In utero transplantation of monocytic cells in cats with alpha-mannosidosis	Etude de thérapie cellulaire in utero sur modèle animal (chat)	Etude cas-témoin	Fœtus de chats AM et fœtus de chats contrôles (hétérozygotes ou sauvages)	Transplantation intra-péritonéale itérative de cellules monocytaires	Etude de la prise de greffe et de l'impact sur la progression de la maladie, évaluation clinique post-natale, dosage de l'activité tissulaire de l'alpha-mannosidase, étude histopathologique (cérébrale...) post-mortem	Prise de greffe des cellules monocytaires greffées in utero persistante (> 125 jours) dans le cerveau, foie, rate, mais à un niveau infra-thérapeutique. Possible thérapie d'attente avant allogreffe post-natale de cellules souches hématopoïétiques.
Hansen G, 2004, (99), Norvège	Intracellular transport of human lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis-related mutants	Etude des conséquences biochimiques de mutations pathogènes de MAN2B1	Etude de mutagenèse in vitro	Cultures cellulaires animales (rein de singe, ovaire de hamster)	Introduction de mutations pathogènes sur séquence ADN codant pour l'alpha-mannosidase humaine et étude du devenir de la protéine, de son transport vers le lysosome et de son activité	Devenir intracellulaire de l'enzyme mutée	Certains variants aboutissent à un défaut de repliement et à l'arrêt de production de l'alpha-mannosidase dans le réticulum endoplasmique ; d'autres permettent son transport jusqu'au lysosome, avec +/- d'activité enzymatique. Impact prépondérant des mutations interférant avec le site catalytique.

Magnitsky S, 2010, (100), Etats-Unis	Magnetic resonance spectroscopy of the occipital cortex and the cerebellar vermis distinguishes individual cats affected with alpha-mannosidosis from normal cats	Identification d'un profil spectral cérébral (spectroscopie par résonance magnétique) pour le diagnostic ou le suivi de patients AM	Etude cas-témoin chez le chat	5 chats AM appariés sur l'âge à 8 chats malades	Spectroscopie par résonance magnétique in vivo (étude profil spectral vermis cérébelleux et cortex occipital)	Identification d'un profil spectral spécifique à l'AM	Identification d'un profil spectral cérébelleux et cortical spécifique aux chats avec AM (dont 1 signal moléculaire non élucidé), par recoupement avec les données de spectroscopie par résonance magnétique d'urine et d'extraits de cerveaux de chats AM
Auclair D, 2007, (101), Australie	Morphopathological features in tissues of alpha-mannosidosis guinea pigs at different gestational ages	Etude de la progression de l'atteinte viscérale et cérébrale de l'AM durant le développement fœtal chez le cobaye	Etude cas-témoin chez le cobaye	85 fœtus de cobayes (17 AM, 39 porteurs hétérozygotes, 29 sains) étudiés à différents âges gestationnels	Extraction fœtale par césarienne à différents âges gestationnels, étude histopathologique cérébrale et viscérale	Etude de la vacuolisation cellulaire (viscérale, cérébrale) et de la myélinisation	Vacuolisation cellulaire (surcharge lysosomale) rare dans la 1ère moitié de la gestation, d'abord au niveau des macrophages, péricytes et cellules endothéliales, puis viscéral (rein, foie, tardivement poumon, rate). Vacuolisation neuronale (Purkinje, microglie ++) surtout dans le dernier quart. Défauts de myélinisation détectables en toute fin de gestation. Dernier quart de gestation chez le cobaye équivalent grossièrement chez l'homme à la période de fin de grossesse jusqu'à 1-2 ans de vie
Caeyenberghs K, 2006, (102), Belgique	Multivariate neurocognitive and emotional profile of a mannosidosis murine model for therapy assessment	Identifier les domaines neurocognitifs et comportementaux les plus fortement affectés sur un modèle murin	Etude cas-témoin sur modèle murin	Modèle murin d'alpha-mannosidose (31 souris AM, 31 souris sauvages)	Tests neurocognitifs, moteurs et comportementaux. Etude de la plasticité synaptique sur coupes histologiques hippocampiques.	21 variables comportementales	2 variables les + discriminantes entre souris saines et souris AM (longueur du chemin parcouru en champ libre, et temps passé dans le quadrant cible dans le labyrinthe aquatique), à privilégier pour tester l'efficacité des thérapies. Altération sévère de la plasticité synaptique pour les souris AM.
Robinson AJ, 2005, (103), Australie	Over-expression of human lysosomal alpha-mannosidase in	Mise au point de cellules souches surexprimant l'alpha-	Etude expérimentale in vitro sur cultures cellulaires	Cellules souches embryonnaires de souris	Manipulations de transgénèse	Obtention d'une lignée cellulaire surexprimant	Lignée de cellules souches embryonnaires murines transfectées surexprimant l'alpha-

	mouse embryonic stem cells	mannosidase humaine recombinante				l'alpha-mannosidase humaine recombinante	mannosidase humaine recombinante, conservant son potentiel de différenciation intact, capables d'entraîner une diminution de la surcharge en oligosaccharides de cultures cellulaires de fibroblastes cutanés humains atteints d'AM (par cross-correction enzymatique). Piste de thérapie par cellules souches transgéniques
Blanz J, 2008, (104), Allemagne	Reversal of peripheral and central neural storage and ataxia after recombinant enzyme replacement therapy in a-mannosidosis mice	Etude de l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive au niveau cérébral sur modèle murin	Essai pré-clinique versus placebo chez la souris	Souris AM et souris contrôles saines	Enzymothérapie substitutive par alpha-mannosidase humaine recombinante	Surcharge tissulaire (dont cérébrale) en oligosaccharides, tests cognitifs et moteurs, histopathologie cérébrale	Efficacité de l'enzymothérapie à faible dose (25 UI/kg) pour l'épuration tissulaire en oligosaccharides. Fortes doses (500 UI/kg) nécessaires pour l'épuration cérébrale, avec passage de la barrière hémato-encéphalique (détection de l'enzyme dans les neurones hippocampiques et disparition quasi complète des vacuoles hippocampiques). Corrélation entre la diminution de la surcharge vacuolaire et l'amélioration des tests neuromoteurs sous traitement.
Cholich LA, 2009, (105), Argentine	The guinea pig as an animal model for <i>Ipomoea carnea</i> induced a-mannosidosis	Description d'un modèle d'AM par intoxication végétale à <i>Ipomoea carnea</i> chez le cobaye	Etude cas-témoin chez le cobaye	4 cobayes nourris avec <i>Ipomoea carnea</i> notamment, 4 cobayes contrôles	Intoxication expérimentale par <i>Ipomoea carnea</i> pendant 45 jours	Histopathologie viscérale et cérébrale post-mortem	Signes cliniques neuromoteurs dès J7 d'intoxication, majorés dès J30, amaigrissement. Vacuolisation cellulaire (pancréas, foie, rein et cérébrale (tronc cérébral, noyaux pontiques)) avec profil histo-chimique superposable à ceux observés dans l'intoxication à <i>Ipomoea carnea</i> chez les ruminants.

D'Hooge R, 2005, (106), Belgique, Allemagne	Neurocognitive and psychotiform behavioral alterations and enhanced hippocampal long-term potentiation in transgenic mice displaying neuropathological features of human alpha-mannosidosis	Description de l'atteinte neurocognitive de modèle murin d'AM	Etude cas-témoin sur modèle murin	17 souris KO pour gène de l'AM comparées à 14 souris sauvages appariées pour l'âge, élevées ensemble	Tests neurocognitifs, moteurs et comportementaux, étude de la potentialisation hippocampique à long terme (LTP) post-mortem, potentiels évoqués auditifs. Histopathologie cérébrale post-mortem.	Profil de potentialisation hippocampique à long terme, étude des capacités d'apprentissage sur batterie de tests...	Altération de certaines facultés d'apprentissage chez les souris AM. Augmentation de la potentialisation de long terme au niveau hippocampique chez les souris AM. Prédominance des anomalies histologiques (vacuolisation) au niveau hippocampique.
Pittis MG, 2007, (107), Italie	Functional characterization of four novel MAN2B1 mutations causing juvenile onset alpha-mannosidosis	Prédiction in vitro et in silico de l'effet de 4 nouvelles mutations du gène de l'AM identifiées chez 2 patients AM non apparentés	Etude expérimentale in vitro sur cultures cellulaires et modèle bioinformatique	Cellules COS-1 transfectées	Transgenèse du gène LAMAN sauvage ou muté sur cultures cellulaires	Activité enzymatique alpha-mannosidase sur cultures cellulaires	Confirmation in vitro de la chute de l'activité enzymatique pour les 4 mutations. Modèle bioinformatique en faveur d'un potentiel délétère de ces mutations.
Hunter JE, 2024, (108), Etats-Unis	Widespread correction of brain pathology in feline alpha-mannosidosis by dose escalation of intracisternal AAV vector injection	Etude d'une thérapie génique intracérébrale sur modèle de chat atteint d'AM	Etude cas-témoin chez le chat	10 chats AM traités par thérapie génique, chats AM non traités et chats sains contrôles	Thérapie génique par vecteur AAV1 du gène fMANB (gène félin codant l'alpha-mannosidase), injecté en intra-cérébral (grande citerne) ; 3 groupes de 3-4 chats avec escalade de doses	Paramètre cliniques et IRM cérébrale pré-mortem, étude histologique cérébrale post-mortem	Activité du gène largement distribuée au niveau cérébral et dose dépendante, corrélée à la longévité. Correction de la surcharge lysosomale (vacuolisation à l'histologie) et de la surcharge en oligosaccharides à l'IRM spectroscopique cérébrale, dose-dépendante, quasi complète à la dose maximale. Allongement de la longévité et signes neurologiques retardés ou absents pour les groupes traités à forte dose.

Annexe 1. Liste des participants

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 sur l'alpha-mannosidose ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence (www.cetl.net)

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

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 Inherit 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 α -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, Uygur 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, Drobacz 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 α -Mannosidosis. *JIMD Rep*. 2012;4:99–102.
 38. Mkaouar 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 α -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 α 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 α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 1;13(1):88.
59. Krchňák M, Kodříková 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, Nestrail 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. α -Mannosidosis - An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an "MPS-like" phenotype. *Mol Genet Metab*. 2020 Jun;130(2):149–52.
62. Hagemijer 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 Inherit 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 α -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 Inherit 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 α -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 α -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 α -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 α -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 α -mannosidase produced in transgenic tobacco plants is processed in human α -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. Cholic 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.