

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Alpha-mannosidose

Novembre 2024

**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 Héritaires du Métabolisme

Filière de santé Maladies rares Héritaires du Métabolisme (G2M)

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques de la maladie	3
2. Diagnostic.....	4
3. Prise en charge et suivi	4
4. Rôle du médecin traitant.....	5
5. Informations utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

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

1. Caractéristiques de la maladie

L'alpha-mannosidose (α -Man) est une maladie de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des glycoprotéinoses. Très rare, d'incidence 1/500 000 naissances, elle est due au déficit d'activité de l' α -D mannosidase, enzyme codée par le gène MAN2B1, responsable d'une accumulation d'oligosaccharides riches en mannose dans de nombreux organes, et de leur excrétion dans les urines.

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

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

Historiquement, trois phénotypes ont été décrits par Malm :

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

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

- Des signes précoces
 - Surdité neurosensorielle quasi constante et souvent révélatrice
 - Strabisme et hypermétropie
 - Traits épais et dysostose multiple modérée, genu valgum fréquent
 - Infections bactériennes ORL et respiratoires plus fréquentes dans les 10 premières années de vie, favorisées par un déficit immunitaire avec déficit en IgG
 - Asthme parfois sévère
 - Développement psycho-moteur initial généralement normal
 - Maladresse, troubles de l'équilibre et de la coordination, hypotonie et faiblesse musculaire globale voire hyperlaxité
 - Difficultés scolaires, déficience intellectuelle de sévérité variable (souvent le QI est entre 60 et 80), fixée ou lentement progressive avec régression cognitive
- Des signes généralement plus tardifs
 - Complications ostéo-articulaires avec ostéonécrose, polyarthropathie destructrice, ostéoporose, parfois syndrome du canal carpien
 - Valvulopathie cardiaque, myocardiopathie
 - Syndrome cérébello-spastique

- Manifestations psychiatriques dans 25% des cas débutant généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune (bouffées délirantes aiguës, hallucinations, anxiété marquée, dépression)
- Opacités cornéennes, glaucome possible, rétinopathie se développant chez l'adulte
- Insuffisance respiratoire restrictive
- Syndrome d'apnée du sommeil

2. Diagnostic

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

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

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

3. Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie. Il existe une enzymothérapie substitutive (TES), la velmanase alpha (LAMZEDE®) administrée par voie intraveineuse de manière hebdomadaire, traitant surtout les manifestations non neurologiques de la maladie (voir dossier de RCPs : [Lien commission européenne](#)).

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

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

4. Rôle du médecin traitant

- Adresser auprès d'un neuropédiatre/neurologue, métabolicien ou généticien pour la démarche diagnostique :
 1. tout nourrisson/enfant ayant une surdité associée à des infections récurrentes et/ou un déficit en IgG et/ou à une macrocéphalie ou dysmorphie et/ou à des troubles de l'équilibre et de la coordination et/ou à des difficultés scolaires
 2. tout adolescent/adulte ayant un déficit cognitif léger à modéré associé à une surdité et/ou des troubles psychiatriques et/ou des problèmes ostéo-articulaires et/ou une dysmorphie même légère.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le centre de référence ou compétence expert pour cette maladie (Annexe 6), une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses parents/aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.

5. Informations utiles

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