

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Mucopolysaccharidoses**

Filières de Santé Maladies Rares

**G2M**



Groupement  
Maladies Héréditaires du  
Métabolisme

**Juillet 2016**

# SOMMAIRE

<b>PRÉAMBULE</b>	<b>p. 08</b>
<b>1. Objectifs du PNDS</b>	<b>p. 08</b>
<b>2. Méthode</b>	<b>p. 08</b>
<b>3. Liens d'intérêt</b>	<b>p. 09</b>
<b>I. SYNTHÈSE DESTINÉE AU MÉDECIN TRAITANT</b>	<b>p. 10</b>
<b>II. INTRODUCTION</b>	<b>p. 11</b>
<b>III. DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE</b>	<b>p. 12</b>
<b>1. Objectifs principaux</b>	<b>p. 12</b>
<b>2. Tableau clinique et paraclinique</b>	<b>p. 12</b>
a. Clinique	p. 12
b. Spécificités en fonction du type de mucopolysaccharidose	p. 14
c. Tableau récapitulatif des manifestations cliniques	p. 16
<b>3. Confirmation du diagnostic</b>	<b>p. 16</b>
a. Orientation biologique	p. 16
b. Confirmation biochimique du diagnostic	p. 16
c. Confirmation génétique du diagnostic	p. 16
<b>4. Annonce diagnostique et informations données au patient et/ou aux parents</b>	<b>p. 18</b>
<b>5. Conseil génétique et diagnostic prénatal</b>	<b>p. 18</b>
<b>6. Evaluation initiale de la maladie : 1<sup>er</sup> Bilan</b>	<b>p. 18</b>
<b>IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE</b>	<b>p. 20</b>
<b>1. Objectifs principaux</b>	<b>p. 20</b>
<b>2. Professionnels impliqués et modalités de coordination</b>	<b>p. 20</b>
<b>3. Thérapeutiques spécifiques</b>	<b>p. 22</b>
a. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)	p. 22
⇒ Définition	
⇒ Indications	
⇒ Efficacité et Limites	
b. L'enzymothérapie substitutive (TES)	p. 22

- ⇒ *Définition*
- ⇒ *Indications et posologie*
- ⇒ *Efficacité et limites*
- ⇒ *Effets indésirables et immunogénicité*
- ⇒ *Situations d'arrêt de la TES*
- ⇒ *TES en hospitalisation à domicile (HAD)*

#### **4. Thérapeutiques non spécifiques** p. 24

**a. Traitements médicamenteux** p. 24

**b. Traitements chirurgicaux** p. 25

⇒ *Anesthésie*

⇒ *ORL*

⇒ *Ophthalmologique*

⇒ *Odontologique*

⇒ *Neurochirurgie*

⇒ *Orthopédique*

⇒ *Viscérale*

**c. Autres traitements** p. 26

#### **5. Information aux patients** p. 26

### **V. ORGANISATION DU SUIVI DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES** p. 27

**1. Objectifs et moyens** p. 27

**2. Rythme et contenu des consultations** p. 28

**a. Examen clinique** p. 28

**b. Examens complémentaires** p. 28

### **VI. COHORTE MALADIE RARE DÉDIÉE AUX MUCOPOLYSACCHARIDOSES (RADICO-MPS)** p. 29

### **VII. PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS PARTICULIÈRES** p. 30

**1. Transition enfant-adulte** p. 30

**2. La grossesse** p. 30

**3. Prise en charge du handicap** p. 31

**a. Scolarisation** p. 31

**b. Vie professionnelle** p. 31

**c. Aides financières et sociales** p. 31

**4. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie** p. 32

### **VII. ANNEXES** p. 33

**1. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence** p. 33

<b>2. Adresses, site web utile</b>	<b>p. 35</b>
<b>3. Bibliographie</b>	<b>p. 36</b>
<b>4. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque enzymothérapie substitutive</b>	<b>p. 40</b>
<b>5. Liste des laboratoires de diagnostic</b>	<b>p. 42</b>

## **Liste des abréviations**

<b>Ac</b>	Anticorps
<b>AEEH</b>	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
<b>AAH</b>	Allocation Adulte Handicapé
<b>ACS</b>	Aide à la Complémentaire Santé
<b>AH</b>	Acide hyaluronique
<b>AESH</b>	Accompagnant d'élèves en Situation de Handicap
<b>AJPP</b>	Allocation journalière de présence parentale
<b>ALD</b>	Affection de Longue Durée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>CAF</b>	Caisse d'Allocations Familiales
<b>CDAPH</b>	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
<b>CETMPS</b>	Comité d'Evaluation du Traitement des MucoPolySaccharidoses
<b>CCMHM</b>	Centre de Compétence en Maladies Héréditaires du Métabolisme
<b>CRMHM</b>	Centre de Référence en Maladies Héréditaires du Métabolisme
<b>CRML</b>	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
<b>CRMOC</b>	Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles
<b>CS</b>	Chondroïtine Sulfate
<b>DS</b>	Dermatane Sulfate
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EEG</b>	Electro-encéphalogramme
<b>EFR</b>	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>EMG</b>	Electromyogramme
<b>ESAT</b>	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient
<b>FAM</b>	Foyer d'Accueil Médicalisé
<b>GAGs</b>	GlycosAminoGlycanes

<b>G2M</b>	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
<b>GDS</b>	Gaz Du Sang
<b>HAD</b>	Hospitalisation A Domicile
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HS</b>	Héparane Sulfate
<b>HTA</b>	HyperTension Artérielle
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>KS</b>	Kératane Sulfate
<b>MAS</b>	Maison d'Accueil Spécialisée
<b>MDPH</b>	Maison départementale des Personnes Handicapées
<b>MHM</b>	Maladies Héréditaires du Métabolisme
<b>MPS</b>	MucoPolySaccharidose
<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PC</b>	Périmètre Cranien
<b>PCH</b>	Prestation de Compensation du Handicap
<b>PEA</b>	Potentiels Evoqués Auditifs
<b>PEM</b>	Potentiels Evoqués Moteurs
<b>PES</b>	Potentiels Evoqués Sensitifs
<b>PEV</b>	Potentiels Evoqués Visuels
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de Soins
<b>PPS</b>	Projet Personnalisé de Soins
<b>QI/QD</b>	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
<b>RAP</b>	Réaction Associée à la Perfusion
<b>RGO</b>	Reflux Gastro-Oesophagien
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>SESSAD</b>	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
<b>TES</b>	Traitement Enzymatique Substitutif

**TCSH** Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques

**VCN** Vitesses de Conduction Nerveuse

**VML** Vaincre les Maladies Lysosomales

## PRÉAMBULE

### 1. Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de mucopolysaccharidose (MPS), admis en affection longue durée au titre de l'ALD 17 (maladies héréditaires du métabolisme nécessitant un traitement prolongé spécialisé). Ce PNDS contrairement à celui de 2007 n'est plus limité à la mucopolysaccharidose de type I (MPS I) ou maladie de Hurler/Scheie mais concerne également la mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou maladie de Hunter, la mucopolysaccharidose de type III (MPS III) ou maladie de Sanfilippo, la mucopolysaccharidose de type IV (MPS IV A et B) ou maladie de Morquio, la mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) ou maladie de Maroteaux-Lamy, la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII) ou maladie de Sly et la mucopolysaccharidose de type IX (MPS IX).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste.

Le PNDS ne peut revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Il reflète l'essentiel de la démarche diagnostique et de la prise en charge d'un patient atteint de MPS en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

### 2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M en lien avec le Comité d'Évaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses (CETMPS) en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

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

#### Coordonnateurs et rédacteurs :

- Dr S. PICHARD (Pédiatre – CRMR Hôpital Robert Debré – Paris).
- Dr A. GARROS (Neuropédiatre – Filière Santé Maladies Rares G2M - Marseille).
- Pr B. CHABROL (Neuropédiatre – Coordinatrice CRMR Hôpital La Timone – Marseille).

#### Rédacteurs :

- Dr A. BRASSIER (Pédiatre – CRMR Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).

- Dr B. HERON (Neuropédiatre – CR Maladies Lysosomales Hôpital Trousseau – Paris).
- Dr E. NOEL (Médecin d'adulte- Médecine Interne Hôpital Universitaires de Strasbourg).
- Dr K. MAZODIER (Médecin d'adulte - Médecine Interne Hôpital La Timone – Marseille).
- Dr G. BAUJAT (Généticien- Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).
- Dr D. DOBBELAERE (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital Jeanne de Flandres – Lille).
- Pr F. FEILLET (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital Brabois – Nancy).
- Pr F. LABARTHE (Pédiatre – Coordonnateur CRMH Hôpital de Clocheville – Tours).
- Pr D.P. GERMAIN (Médecin d'Adulte – Coordonnateur CR Maladie de Fabry et Maladies Héritaires du tissu conjonctif à expression cutané articulaire Hôpital Raymond Poincaré – Paris).

#### **Relecteurs :**

- Dr C. BOULAY (Médecin rééducateur pédiatre- Hôpital La Timone – Marseille).
- Dr C. CAILLAUD (Généticien- Hôpital Necker Enfants Malade – Paris).
- Dr L. CALVEL (Médecin d'adulte – Soins palliatifs Hôpital Universitaires – Strasbourg).
- Dr V. COULOIGNER (chirurgien ORL Pédiatre- Hôpital Necker Enfants Malades – Paris).
- Dr A. FOUILHOUX (Pédiatre- Hospices Civils de Lyon).
- Dr R. FROISSART (Biologiste- Hospices Civils de Lyon).
- Dr G. GELWANE (Pédiatre- Hôpital Robert Debré – Paris).
- Mme D. GENEVAZ (Responsable Scientifique Association VML).
- Pr P. JOURNEAU (chirurgien Orthopédiste pédiatre - CHU Brabois – Nancy).
- Pr T. LEVADE (Médecin- Biochimie et biologie moléculaire CHU – Toulouse).
- Pr F. MAILLOT (Médecin d'adulte – Médecine Interne Hôpital de Clocheville – Tours).
- Dr M. OUACHEE (Pédiatre Hématologue- Hôpital Robert Debré – Paris).
- Pr A. VERLOES (Généticien- Hôpital Robert Debré – Paris).

### **3. Liens d'intérêt**

La plupart des membres du CETMPS ont, en tant qu'experts des MPS, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concerné. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts » que le coordonnateur tient à disposition.

## I. Synthèse destinée au médecin traitant

Les MPS sont des maladies de surcharge lysosomale dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAGs). Les principales molécules accumulées sont : le dermatane sulfate, constituant principal des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principal constituant de la membrane cellulaire, le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée. Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques.

Les MPS sont des maladies rares, ayant une incidence cumulée de 1:25 000 à 1:30 000 naissances.

La transmission génétique de ces maladies est autosomique récessive à l'exception de la MPS II qui est liée à l'X. A ce jour, onze déficits enzymatiques, responsables des différents groupes de MPS (MPS I-IV, VI, VII et IX) ont été identifiés. Les gènes mutés pour ces déficits enzymatiques sont tous connus.

**1-** MPS I (déficit en alpha-L-iduronidase). Elle présente un continuum phénotypique dans lequel on peut identifier 3 entités bien décrites: la maladie de Hurler ou MPS I-H est la forme la plus sévère, avec une atteinte multiviscérale et neurologique progressive ; la maladie de Scheie ou MPS I-S, la moins sévère, n'a pas d'atteinte cognitive progressive ; la maladie de Hurler-Scheie ou MPS I-HS est une forme intermédiaire. L'incidence est estimée à 1:100 000 naissances. Des formes intermédiaires entre ces 3 entités sont observées.

**2-** MPS II (déficit en iduronate sulfatase) ou maladie de Hunter. On distingue 2 sous-types : MPS IIA, où existe une atteinte viscérale et neurodégénérative et MPS IIB, sans atteinte neurodégénérative. L'incidence est estimée à 1:80 000 garçons. De très rares cas de MPS II ont été décrits chez des filles.

**3-** MPS III ou maladie de Sanfilippo. Elle est due à 4 déficits enzymatiques différents, responsables de symptômes cliniques similaires, principalement neurologiques, (MPS IIIA : déficit en héparane-N-sulfatase ; MPS III-B : déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase ; MPS III-C : déficit en acétyl-CoA:alpha-glucosamine-N-acétyltransférase ; MPS III-D : déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase). L'incidence globale est estimée à 1:147 000 naissances, le type A étant le plus fréquent en France.

**4-** MPS IV ou maladie de Morquio. On en distingue 2 formes : MPS IVA ou maladie de Morquio A (déficit en galactose-6-sulfate sulfatase), forme la plus fréquente, dont l'incidence est estimée à 1:300 000 naissances ; MPS IVB ou maladie de Morquio B (déficit en bêta galactosidase). Les manifestations ostéoarticulaires sont au premier plan.

**5-** MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy (déficit en arylsulfatase B). Son incidence est estimée à 1:600 000 naissances. Comme dans la MPS I, les présentations cliniques varient à travers un continuum phénotypique, d'une forme rapidement progressive au sein de laquelle prédominent la petite taille et une atteinte multiviscérale sévère jusqu'à une forme lentement progressive dans laquelle le tableau est dominé par une atteinte ostéoarticulaire, cardiopulmonaire et ophtalmologique alors que la taille peut être normale.

**6-** MPS VII ou maladie de Sly (déficit en bêta-glucuronidase). C'est une affection très rare, la plupart des cas étant diagnostiqués en période anténatale . Seulement quelques patients sont actuellement vivants en France.

**7-** MPS IX (déficit en hyaluronidase) ; Décrite pour la première fois en 1996, c'est une affection exceptionnelle, aucun cas n'a été diagnostiqué en France à ce jour.

Dans toutes ces types de MPS, existe un continuum entre les formes sévères et modérées.

Les MPS sont des maladies chroniques, progressives et multiviscérales. L'âge des premiers symptômes est fonction de la sévérité de la maladie : les signes sont souvent observés dès les premiers mois de vie. Les formes les plus sévères peuvent avoir un début anténatal.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'étude biochimique (dosage des GAGs urinaires et de l'activité enzymatique). L'analyse en biologie moléculaire précise le génotype et permet le conseil génétique.

Différentes lignes de traitement spécifique sont utilisées ou en cours d'essai thérapeutique pour les MPS. Actuellement deux de ces traitements ont prouvé leur efficacité et sont validés pour certaines de ces maladies :

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) (efficace essentiellement pour la MPS I).
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) par voie intraveineuse (MPS I, II, IV, VI).

Dans ce PNDS sont discutées plus spécifiquement les MPS qui relèvent de traitements spécifiques et validés.

## **II. Introduction**

Les MPS constituent un groupe de pathologies rares appartenant aux erreurs innées du métabolisme. Elles sont dues à un déficit de l'activité d'une des enzymes lysosomales, impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs). Les GAGs sont un constituant du tissu conjonctif y compris les cartilages. Le blocage de ce métabolisme entraîne l'accumulation de GAGs dans divers organes et tissus des patients, entraînant une atteinte multisystémique (système ostéo-articulaire, cœur, poumons, yeux, foie, rate, sphère ORL), progressive et dans certains cas une atteinte cérébrale. A ce jour, onze déficits enzymatiques ont été décrits, responsables de sept types de MPS. Les MPS sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS de type II qui est liée à l'X.

Le diagnostic repose sur l'identification et le dosage des produits accumulés dans l'urine (GAGs) puis sur la mise en évidence du déficit enzymatique spécifique dans le sang (leucocytes et éventuellement sérum) en fonction du type de GAGs excrétés. L'étude en biologie moléculaire permet de proposer un diagnostic prénatal aux parents d'un enfant déjà atteint, et de préciser le pronostic en intégrant les corrélations génotype-phénotype. Depuis 1980, la TCSH par cellules de moelle osseuse ou cellules de sang de cordon utilisée dans certains types de MPS (initialement MPS I) a pour objectif de rétablir la fonction enzymatique dans le tissu hématopoïétique et par contiguïté dans les autres tissus avec des degrés de correction variables. Plus récemment depuis 2003, ont été développés des traitements par enzymothérapie substitutive (TES) pour les MPS I (2003), VI (2006), II (2007) et IV (2014): l'enzyme manquante est administrée par voie veineuse lors de perfusions hebdomadaires. La thérapie génique par le rétablissement de l'activité normale du gène grâce aux vecteurs viraux est le challenge des futures années pour le traitement de ces maladies, notamment celles avec atteinte cérébrale.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque type de MPS et à chaque patient.

### III. Diagnostic et évaluation initiale

#### 1. Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de MPS
- Définir la forme et les atteintes clinique de la MPS
- Effectuer un bilan initial afin de préciser le degré de l'atteinte systémique
- Poser les indications thérapeutiques
- Identifier les professionnels impliqués dans la prise en charge et le suivi du patient
- Établir un schéma de traitement et de suivi
- Guider les patients et leurs familles dès le début du parcours de soins

#### 2. Tableau clinique et paraclinique

##### a. Clinique : symptomatologie commune à la plupart des MPS

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS, avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS : on décrit ainsi un continuum allant d'une forme très sévère dont les symptômes peuvent débuter dès la période anténatale à une forme très modérée diagnostiquée à l'âge adulte.

L'atteinte est généralement multisystémique et progressive. Nous décrivons ici les signes d'alerte, la présence d'un ou plusieurs de ces signes devant faire évoquer le diagnostic :

- Altération de la croissance : une avance staturo-pondérale est habituelle au cours des 2 ou 3 premières années de vie, puis apparaît une cassure de la courbe de la croissance staturale. Dans les MPS IVA et MPS VI, il existe plutôt un infléchissement précoce de la courbe staturale. La courbe du périmètre crânien (PC) montre souvent une macrocéphalie progressive.
- Atteintes osseuses : les anomalies squelettiques sont précoces et dominant souvent le tableau clinique. Les premiers signes peuvent être une cyphose (dont la localisation thoraco-lombaire est très évocatrice), une déformation du sternum (pectus carinatum dans la MPS IV ou excavatum dans la MPS I), un genu valgum, un cou court. Au niveau des extrémités, il existe un enraidissement progressif des articulations, avec une camptodactylie (« main en griffe ») dans les MPS I, MPS II et MPS VI et au contraire une hyperlaxité distale dans la MPS IV. Le syndrome du canal carpien (ou du canal ulnaire beaucoup plus rare) est très fréquent, et peut apparaître à un âge variable : il est très évocateur du diagnostic lorsqu'il existe chez un enfant. Les modifications radiologiques sont multiples : aplatissement vertébral (platyspondylie), cols fémoraux longs en valgus (coxa valga), toits acétabulaires évasés ou aplatis, perte du modelage des os longs (dysostose multiple), altérations épiphysaires. Rapidement apparaissent des déformations vertébrales (rostre et vertèbres ovoïdes) et un aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens.
- Atteinte cutanée : les taches mongoloïdes étendues sont un signe classique des MPS I, MPS II et MPS VI. On peut noter un aspect particulier en peau d'orange « granité » sur les omoplates ou les cuisses dans la MPS II.

- Atteinte morphologique : une dysmorphie faciale existe dans la plupart des MPS, s'accroissant avec l'âge. Elle associe des traits épais, une saillie des bosses frontales, une macrocrairie, une ensellure nasale marquée avec des narines larges et antéversées, une macroglossie, des cheveux drus, une hypertrichose etc.

- Atteinte ORL et pulmonaire : notés dès les premiers mois de vie, un encombrement rhinopharyngé chronique et des infections ORL et bronchiques à répétition peuvent être les premiers signes de certaines MPS. La surdité de transmission et de perception est fréquente dans tous les types de MPS. Les patients atteints de formes les plus sévères peuvent développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

L'atteinte pulmonaire peut être obstructive et/ou restrictive. Des infections pulmonaires à répétition peuvent exister.

- Atteinte ophtalmologique : les opacités cornéennes sont fréquentes et évocatrices du diagnostic. Il peut également exister une atteinte de la rétine, un glaucome et des troubles de la réfraction tels une hyperm tropicie, une myopie ou un astigmatisme.

- Atteinte viscérale et digestive : l'hépatosplénomégalie est présente dans la majorité des MPS. Sont également observées des hernies inguinales et/ou ombilicales volumineuses, dont la caractéristique est la récidive après leur cure chirurgicale. La présence d'une hernie inguinale chez un nourrisson, en l'absence de prématurité, doit faire évoquer le diagnostic et faire rechercher d'autres signes de MPS. Les troubles du transit sont fréquents (diarrhées, constipation).

- Atteinte stomatologique et dentaire : le retard d'éruption, une anomalie de l'émail dentaire, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale, une macroglossie, des kystes ou des abcès dentaires sont autant de signes évocateurs, bien que non exclusifs.

- Atteinte cardiaque : la valvulopathie est quasi-constante dans les MPS I, II et VI, associée parfois à une cardiomyopathie, à une hypertension artérielle par sténose vasculaire, plus rarement à une coronaropathie.

- Atteinte neurologique : Elle est présente de façon variable selon le type de MPS, débutant par un retard des acquisitions psychomotrices, pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers, associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices. Chez certains patients, des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), des troubles du spectre autistique ou des troubles du sommeil sont observés. Une hydrocéphalie peut compliquer l'évolution. Une compression médullaire progressive est souvent présente à différents niveaux du rachis et peut être révélatrice de la maladie, en particulier chez l'adulte. L'instabilité de la charnière occipito-cervicale conjuguée au rétrécissement du canal médullaire au même niveau, souvent observés dans la MPSIVA, peut être à l'origine de compression médullaire aiguë, entraînant tétraplégie, paralysie diaphragmatique et respiratoire mettant en jeu le pronostic vital.

Un pluri-handicap apparaît de façon progressive dans la majorité des cas, voire un poly-handicap s'il y a une atteinte neurodégénérative.

### **b. Spécificités en fonction du type de MPS**

Bien qu'il existe un spectre clinique commun à tous les types de MPS, chacun présente des particularités bien spécifiques.

## **MPS I**

Type I-H : les enfants sont normaux à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les 1ers mois de vie et un âge de diagnostic entre 4 et 18 mois devant des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoracolumbaire, enraidissement articulaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique). Le tableau s'enrichit progressivement vers une atteinte multiviscérale et neurodégénérative.

Type I-S : les 1<sup>ers</sup> signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent dans la 2ème ou parfois la 3ème décennie devant un enraidissement polyarticulaire invalidant, un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire.

Type I-HS : forme de gravité intermédiaire où les patients sont possiblement atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S.

## **MPS II**

Type II-A : le tableau est proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative au 1<sup>er</sup> plan (troubles comportementaux importants dès la 1<sup>ère</sup> année de vie) et des atteintes viscérales et orthopédiques proportionnellement moins marquées. Le diagnostic est habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Le tableau neurocognitif est proche de celui de la MPS III avec une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée caractéristique est possible avec des lésions nodulaires de couleur ivoire situées au niveau de la région sacrée, des fesses et des membres supérieurs.

Type II-B : il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative bien qu'une atteinte intellectuelle modérée et fixée puisse être présente. L'atteinte viscérale et ostéoarticulaire peut être aussi importante que dans la forme neurodégénérative.

Il n'y a pas d'opacités cornéennes dans la MPS II.

## **MPS III**

L'atteinte du système nerveux central domine le tableau avec une atteinte somatique plus tardive. Des accès de cris ou pleurs inexplicables peuvent survenir chez le nourrisson dès le 1<sup>er</sup> mois de vie. Il existe une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal et extra-pyramidal associé à une épilepsie conduisant à une perte de l'autonomie progressive et un état grabataire avec démence au cours de la deuxième décennie. Certains patients, notamment ceux porteurs des types C et D ont un phénotype plus atténué et des altérations morphologiques plus discrètes. L'hépatosplénomégalie est inconstante et tardive par rapport aux signes de régression neurodéveloppementale.

## **MPS IV**

Type IV-A : il existe des formes sévères dont les premiers signes peuvent être visibles avant l'âge de 1 an, voire en anténatal à type d'anasarque foetoplacentaire, des formes intermédiaires (1-5 ans), des formes à progression lente dont les premiers signes peuvent apparaître au-delà de l'âge de 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est 5 ans. L'atteinte orthopédique est au 1er plan avec une dysostose multiple, un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoracolumbaire, une micromélie, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissantes, et un genu valgum marqué. Il existe un risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement majeur de la filière cervicale occipito-atloïdo-axoïdienne.

Type IV-B : atteinte essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. L'enfant est normal à la naissance et les symptômes débutent entre 1 et 3 ans : démarche dandinante, chutes fréquentes et genu valgum, puis apparition d'un thorax en carène. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni d'opacité cornéenne. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie.

**MPS VI** : dans les formes sévères, le diagnostic se fait en général avant l'âge de 2 ans devant une diminution de la vitesse de croissance, des déformations squelettiques, des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Les formes cliniques rappellent la MPS-I mais il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie. Des formes lentement progressives avec atteintes essentiellement ostéo-articulaire et cardiopulmonaire ont été décrites.

**MPS VII** : l'âge de révélation est le plus souvent anténatal par un anasarque foeto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance.

**MPS IX** : dernière MPS décrite et exceptionnelle, elle se manifeste par de multiples masses périarticulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux.

### c. Tableau récapitulatif des manifestations cliniques

Type de MPS	Traits du visage épais	Atteinte orthopédique	Rétractions articulaires	Hépatosplénomégalie	Atteinte neuro-dégénérative	Opacités cornéennes	Atteinte cardiaque	Atteinte ORL
I-H/I-S	++/(+)	+++	++	++	++/0	++	++	+++
II	++	++	++	++	++/0	0	++	+++
III	+	+	(+)	(+)	+++	0	+	++
IV		+++	Hyperlaxité	(+)	0	+++	+	+
VI	++	+++	++	++	0	++	++	+++
VII	+	+	+	+	+	++	+	++
IX	+							

+++ trait majeur    ++ souvent présent    +parfois présent    (+) rare    0 absent

### 3. Confirmation du diagnostic

Ces analyses doivent être réalisées dans un laboratoire spécialisé.

#### a. Orientation biologique

L'étude des GAGs quantitative et qualitative permet d'orienter les activités enzymatiques à étudier. Dans les formes cliniques modérées, notamment chez l'adulte, les taux urinaires de GAGs peuvent être normaux ou peu augmentés.

#### b. Confirmation biochimique du diagnostic

Elle repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique profond dans les leucocytes (et éventuellement le sérum pour les MPS I, MPS II, MPS III B et MPS VII). Cette activité enzymatique peut aussi être mesurée dans les fibroblastes, les amniocytes en culture et les villosités chorales.

La valeur de l'activité enzymatique, mesurée classiquement avec les substrats synthétiques, ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées.

En cas de déficit d'une sulfatase, il est impératif de mesurer l'activité d'une deuxième sulfatase pour éliminer un déficit multiple en sulfatases (maladie d'Austin).

#### c. Confirmation génétique du diagnostic

La recherche de mutations du gène codant pour l'enzyme déficitaire est systématiquement proposée et permet dans certains cas de prédire la sévérité du phénotype.

Dans la perspective d'un diagnostic prénatal, l'étude des parents est indispensable pour préciser la ségrégation des allèles.

MPS	Nom	Enzyme déficiente	GAGs accumulés	Nom du gène	Localisation du gène
I	Hurler/Scheie	alpha-L-iduronidase	DS et HS	<i>IDUA</i>	4p16.3
II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	DS et HS	<i>IDS</i>	Xq28
IIIA	Sanfilippo A	Héparane-N-sulfatase	HS	<i>SGSH</i>	17q25.3
IIIB	Sanfilippo B	alpha-N-acétylglucosaminidase	HS	<i>NAGLU</i>	17q21
IIIC	Sanfilippo C	acétyl-CoA :alpha-glucosamine-N-acétyltransférase	HS	<i>HGSNAT</i>	8p11.1
IIID	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase	HS	<i>GNS</i>	12q14
IVA	Morquio A	Galactose-6-sulfatase (N-acétylgalactosamine 6-sulfatase)	KS et CS	<i>GALNS</i>	16q24.3
IVB	Morquio B	Bêta-galactosidase	KS	<i>GLB1</i>	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	DS et CS	<i>ARSB</i>	5q11.q13
VII	Sly	Bêta-glucuronidase	DS, HS et CS	<i>GUSB</i>	7q21.11
IX		Hyaluronidase	AH	<i>HYAL1</i>	3p21.3-p21.2

DS : Dermatane sulfate

HS : Héparane sulfate

CS : Chondroïtine sulfate

KS : Kératane sulfate

AH : Acide hyaluronique

#### 4. Annonce diagnostique et informations données au patient et/ou aux parents

Dès que le diagnostic est posé, une consultation d'annonce du diagnostic permet d'expliquer la maladie. L'annonce diagnostique doit être réalisée par un médecin spécialiste (appartenant à un centre de référence ou de compétence MHM ou maladies lysosomales ou maladies osseuses constitutionnelles) afin de livrer une information juste, éclairée, sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites.

Les grands principes de la prise en charge pluridisciplinaire sont expliqués. L'information porte sur les différentes thérapeutiques possibles, leurs implications et leur réévaluation en fonction de l'évolution de la maladie dont le suivi se fait au minimum annuellement.

Des possibilités de prise en charge et de soutien dès l'annonce nécessitent d'être mises en place. Dans tous les cas, il faut savoir faire preuve d'une grande disponibilité.

Une information sur l'existence d'associations de patients doit être donnée.

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

#### 5. Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique est effectué dans le cadre d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité de la MPS, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse et sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou un diagnostic pré-implantatoire. Lors de la consultation il faut réaliser un arbre généalogique. Pour la MPS II dont la transmission est liée à l'X, il est important d'établir un arbre généalogique étendu et d'y rechercher les femmes conductrices potentielles. Lorsque les mutations responsables d'une MPS ont été identifiées, le diagnostic des apparentés hétérozygotes est fait par la recherche directe de la mutation causale.

L'information de la parentèle est désormais une obligation légale (décret n° 2013-527 du 20 juin 2013). Elle est réalisée par les parents ou le patient adulte : elle doit être expliquée et accompagnée par le généticien et/ou le conseiller en génétique avec proposition de consultation de génétique pour la parentèle.

Le diagnostic prénatal est réalisé par biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées ou éventuellement par étude enzymatique. Le diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosité choriales (biopsie de trophoblaste : de 11 à 13 semaines d'aménorrhée), soit, à partir de 15 ou 16 semaines d'aménorrhée, par amniocentèse. Dans le cas de la MPS II, récessive liée à l'X, un diagnostic de sexe fœtal sur le sang maternel peut être proposé dès 9 semaines d'aménorrhée, pour éviter un diagnostic prénatal invasif aux femmes porteuses d'un fœtus de sexe féminin. En cas d'atteinte du fœtus, une interruption médicale de grossesse peut être proposée.

#### 6. Evaluation initiale de la maladie : 1<sup>er</sup> Bilan

L'évaluation initiale de la maladie dépend du type de MPS. Elle repose sur des consultations spécialisées et des examens complémentaires adaptés :

- Bilan orthopédique
  - Radiographies
    - Bassin de face (*coxa valga*, dysplasie fémorale, dysplasie acétabulaire)
    - Rachis entier avec les 2 têtes fémorales de face et de profil (vertèbres en rostre au niveau de T12, L1 ou L2, vertèbres ovoïdes, cyphose thoraco-lombaire et scoliose)

- Rachis cervical de face et de profil avec clichés dynamiques en flexion et extension actives (pour dépister une instabilité, mais après la réalisation d'une IRM médullaire cervicale en raison du risque de rétrécissement canalaire)
- Main gauche de face (aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens)

L'irradiation est moindre avec le système EOS, il est donc à privilégier quand cela est possible chez ces patients qui auront beaucoup de radiographies dans leur suivi.

- Bilan fonctionnel et articulaire

- Test de marche de 6 min si traitement spécifique

- Bilan viscéral

- Échographie abdominale (détecter et mesurer une organomégalie)

- Bilan neurologique

- IRM cérébrale (hydrocéphalie, dilatation des espaces de Virchow-Robin, atrophie cérébrale avec dilatation des sillons corticaux et des ventricules, anomalies de la substance blanche)
- IRM médullaire (calibre du canal médullaire sur toute sa hauteur, évaluation d'une éventuelle compression médullaire)
- Electroneuromyogramme (ENMG) associant les mesures des vitesses de conduction nerveuse (VCN) motrices et sensitives ainsi que les latences distales et proximales : systématique pour le nerf médian, et sur l'existence de signes cliniques pour le nerf ulnaire. L'ENMG de détection à l'aiguille peut compléter l'examen afin d'évaluer les conséquences d'une atteinte tronculaire du médian et/ou de l'ulnaire.
- Potentiels évoqués sensitifs (PES) ou moteurs (PEM) en cas de suspicion clinique et/ou IRM de compression médullaire
- Electro-encéphalogramme (EEG) en cas de suspicion de crise convulsive

- Évaluation neuropsychologique : tests psychométriques (QD, QI) adaptés à l'âge ; l'évaluation neuropsychologique est souvent difficile, en raison des atteintes associées interférant avec la communication. Ces évaluations doivent faire appel à des professionnels expérimentés dans la pathologie.

- Bilan ophtalmologique

- Examen de la vision binoculaire : dépistage d'une baisse d'acuité visuelle
- Fond d'œil : recherche d'un œdème papillaire bilatéral
- Examen à la lampe à fente : recherche de dépôts cornéens
- Mesure de la tension intraoculaire
- En fonction des constatations ophtalmologiques, d'autres examens tels qu'un électrorétinogramme ou Optical Coherence Tomography (OCT), un champ visuel, et des potentiels évoqués visuels (PEV) sont parfois nécessaires.

- Bilan ORL

- Otoscopie et exploration de l'audition : audiogramme, impédancemétrie, potentiels évoqués auditifs (PEA)
- Exploration des voies aériennes supérieures : examen buccal et oropharyngé à l'abaisse-langue ; fibroscopie vigile nasale et pharyngo-laryngée

- Bilan cardiaque

- ECG (signes d'hypertrophie ventriculaire, troubles du rythme ou de la conduction, signes d'ischémie myocardique)

- Échocardiographie-Doppler : atteinte valvulaire (épaississement, insuffisance, rétrécissement), le plus souvent mitrale et/ou aortique, hypertrophie et/ou dilatation des parois cardiaques, hypertension artérielle pulmonaire.

En fonction des constatations cardiologiques, sont parfois indiqués :

- IRM cardiaque pour visualiser les parois et les cavités cardiaques et les gros vaisseaux
- Coronarographie en cas de suspicion d'atteinte coronarienne
- Holter ECG en cas de troubles du rythme
- Bilan pulmonaire
  - Radiographie du thorax
  - Explorations fonctionnelles respiratoires (selon l'âge et l'état de coopération du patient) : évaluation d'un syndrome obstructif et/ou restrictif, ou d'un trouble de la diffusion de l'oxygène
  - Polysomnographie ou au minimum une oxymétrie nocturne (recherche d'apnées du sommeil ou d'une désaturation nocturne ou d'une hypercapnie)
- Bilan odonto-stomatologique
  - Consultation odontologique ou stomatologique
  - Orthopantomogramme si nécessaire

Au terme du bilan initial, est prise une décision thérapeutique adaptée à chaque cas.

#### **IV. Prise en charge thérapeutique**

##### **1. Objectifs principaux**

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

##### **2. Professionnels impliqués et modalités de coordination**

L'évaluation initiale et le suivi du patient ayant une MPS sont multidisciplinaires et doivent être coordonnés par un médecin hospitalier. Ils ont lieu dans un Centre de référence ou de compétence dédié aux MHM, aux maladies lysosomales ou aux maladies osseuses constitutionnelles.

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :

- Pédiatre
- Médecin interniste, rhumatologue, neurologue ou médecin physique et de réadaptation (MPR) chez les adultes

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

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue

- Chirurgien orthopédique
- Chirurgien viscéral
- Gastro-entérologue
- Généticien
- Hématologue
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Neurochirurgien
- Neurologue
- Odontologue
- Oto-rhino-laryngologiste
- Ophtalmologue
- Pneumologue
- Psychiatre
- Radiologue
- Rhumatologue
- Stomatologue

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

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

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

- Assistant(e) social(e)
- MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées et Prestations (AEEH : Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé, AJPP : allocation journalière de présence parentale, AAH : Allocation Adulte Handicapé, PCH : Prestation de Compensation du Handicap).
- Réseaux de prise en charge du polyhandicap : Equipe Relais Handicap rares (ERHR).

### 3. Thérapeutiques spécifiques

Actuellement, deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles: la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) et le traitement enzymatique substitutif (TES). Le choix du traitement dépend du type de MPS, du phénotype, de l'âge et de l'état neurologique du patient. Nous abordons ici seulement les thérapeutiques disponibles à ce jour et validées. Les autres thérapeutiques à l'étude ne sont pas mentionnées.

#### a. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)

##### ⇒ *Définition*

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

##### ⇒ *Indications*

La TCSH concerne le plus souvent les patients atteints de MPS I de forme sévère (maladie de Hurler). Pour les autres types de MPS I, MPS II, MPS IV voire MPS VI, les indications peuvent se discuter au cas par cas quand le diagnostic est très précoce, voire néonatal, au sein du CETMPS (Comité d'Évaluation Thérapeutique des Mucopolysaccharidoses).

La TCSH peut être encadrée par une enzymothérapie substitutive débutée dès le diagnostic, avant la greffe et poursuivie jusqu'à récupération d'une activité enzymatique satisfaisante.

##### ⇒ *Efficacité et Limites*

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

Par ailleurs, elle stabilise l'atteinte neurologique des patients, même si des difficultés cognitives persistent.

Plus la TCSH est réalisée tôt, meilleurs sont les résultats, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Elle n'est indiquée dans la MPS I que pour les patients atteints d'une forme sévère, âgés de moins de deux ans et demi et avec un QD supérieur à 70.

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

Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la TCSH, notamment au niveau squelettique, cardiaque, oculaire, ORL et neurologique.

#### b. L'enzymothérapie substitutive (TES)

##### ⇒ *Définition*

Le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie.

Le TES doit être instauré dans un Centre de Référence ou de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme ou Lysosomales.

### ⇒ **Indications et posologie**

Plusieurs enzymothérapies sont actuellement disponibles. Ces traitements ne sont pas systématiques et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre labellisé de référence ou de compétence, selon le type de MPS :

- MPS I : La laronidase (Aldurazyme®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS I pour le traitement des symptômes non neurologiques de la maladie. La posologie recommandée est de 100 UI/kg/semaine.
- MPS II : L'idursulfase (Elaprase®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS II. La posologie recommandée est de 0,5mg/kg/semaine.
- MPS IV : L'elosulfase alpha (Vimizim®) est indiquée chez certains patients présentant un diagnostic de MPS IV A. La posologie recommandée est de 2mg/kg/semaine. Elle doit être réservée aux patients marchants et son indication dans les formes modérées doit être discutée au CETMPS.
- MPS VI : La galsulfase (Naglazyme®) est indiquée chez les patients présentant un diagnostic de MPS VI. La posologie recommandée est de 1mg/kg/semaine.

### **Modalités de perfusion (cf annexe)**

Les perfusions initiales sont administrées en milieu hospitalier soit sur une veine périphérique soit sur une chambre implantable. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) en France sont accessibles sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes (cf annexe).

### ⇒ **Efficacité et limites**

- Laronidase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée, des apnées du sommeil, de la viscéromégalie, de la myocardiopathie, de l'excrétion urinaire des GAGs. Cependant il n'y a pas d'efficacité au niveau du système nerveux central en raison de l'incapacité de l'enzyme à franchir la barrière hémato-méningée.
- Idursulfase : son efficacité a été montrée sur le test de marche de 6 minutes, la réduction du volume de la rate et du foie, la fréquence des infections respiratoires et la diminution de l'excrétion urinaire des GAGs. Par contre, il n'y a pas de passage de l'enzyme à travers la barrière hémato-méningée, empêchant son action au niveau neurologique avec aggravation progressive des troubles neurologiques, du handicap mental et des troubles du comportement qui sont souvent sévères.
- Elosulfase alpha : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée et de l'excrétion urinaire des GAGs.
- Galsulfase : son efficacité a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 12 minutes et de l'excrétion urinaire des GAGs. Elle apporte également un bénéfice au niveau de la fonction pulmonaire, mais aussi sur la croissance chez les jeunes patients.

### ⇒ **Effets indésirables et leur gestion, immunogénicité**

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

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

Ce risque de RAP est limité par une vitesse lente de perfusion de TES et la prémédication avec des corticostéroïdes et/ou anti-histaminiques, anti-thermiques et nébulisations de béta2 stimulants avant la perfusion. Ce risque de RAP est majoré en cas d'épisode infectieux intercurrent notamment respiratoire, ou d'antécédent allergique.

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

La production par les patients d'anticorps (Ac) contre l'enzyme perfusée est fréquente. Le taux de ces Ac n'est pas corrélé à une altération du test de marche ou à l'excrétion urinaire des GAGs. Certains Ac dits « neutralisants » peuvent impacter le bénéfice attendu de l'enzymothérapie.

#### ⇒ **Situations d'arrêt du TES**

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

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

#### ⇒ **Le TES en hospitalisation à domicile (HAD)**

C'est l'agence du médicament au niveau européen (EMA) qui définit les conditions de prescription du TES. En 2010, la license pour certaines enzymes (Idursulfase) autorise leur utilisation à domicile dans le cadre d'une HAD. Cette utilisation doit s'accompagner de protocoles stricts pour garantir la sécurité, après une période d'au moins 3 à 6 mois d'administration du TES à l'hôpital, et sous réserve qu'il n'y ait pas eu de RAP dans les 2 à 8 semaines précédentes et que le patient ne présente pas une atteinte pulmonaire ou obstructive majeure (capacité vitale < 40%).

### **4. Thérapeutiques non spécifiques**

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différentes atteintes d'organe.

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

#### **a. Traitement médicamenteux**

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement médicamenteux du glaucome et des autres atteintes de la chambre antérieure
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques

- Antibiothérapie prophylactique (notamment pour l'endocardite infectieuse)
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitement des troubles du sommeil
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Traitements anti-arythmique, anti-hypertenseur et de l'insuffisance cardiaque
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippe et antipneumocoque
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Traitements immunosuppresseurs chez les patients greffés
- Traitements hormonaux
- Autres

## **b. Traitements chirurgicaux**

### **⇒ Anesthésie**

Toute anesthésie programmée doit être pratiquée dans un centre spécialisé en présence d'un anesthésiste et d'un ORL ayant l'expérience de ces patients. L'intubation est délicate et peut nécessiter une intubation sous contrôle endoscopique et parfois une trachéotomie en urgence dont la famille doit être prévenue avant le geste.

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

Ces risques doivent être expliqués aux familles au préalable.

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

### **⇒ ORL**

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Tympanoplastie
- Trachéotomie

### **⇒ Ophtalmologique**

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

### **⇒ Odontologique**

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

- Traitement chirurgical des limitations de l'ouverture buccale

⇒ **Neurochirurgie**

- Dérivation pour hydrocéphalie
- Décompression médullaire et arthrolyse

⇒ **Orthopédique**

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

⇒ **Viscérale**

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

**c. Autres traitements**

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

## 5. Informations aux patients

L'information doit porter sur:

- La connaissance de la maladie, ses symptômes, son évolution, les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation : des explications claires sur la MPS sont fournies au patient et à ses parents s'il s'agit d'un enfant.

- Les thérapeutiques prescrites, leurs modalités d'administration et les effets indésirables possibles du (des) traitement(s).
- L'anticipation nécessaire de plusieurs semaines ou mois des départs en vacances, des voyages professionnels à l'étranger (stage, études), afin d'adapter en particulier le traitement enzymatique substitutif.
- La planification et les résultats des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles.
- L'existence de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).
- La nécessaire observance tout au long du traitement (motivation) et le suivi évolutif annuel.
- La proposition systématique d'une consultation de génétique, y compris pour la famille élargie si besoin, afin d'expliquer le mode de transmission génétique de la maladie, le risque d'être porteur ainsi que les conséquences pour la descendance et les modalités de l'information de la parentèle.
- L'intérêt des vaccinations (antigrippale, antipneumococcique).
- La nécessité d'un suivi particulier en cas de grossesse.
- La coordination de la prise en charge avec les médecins libéraux et les personnels paramédicaux de ville.
- Les associations de patients (Vaincre les Maladies Lysosomales, VML), les sites institutionnels et Orphanet.

## **V. Organisation du suivi des MPS**

### **1. Objectifs et moyens**

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

Une approche multidisciplinaire est nécessaire du fait de la multiplicité des atteintes dans les MPS. Elle peut se faire lors de consultations dédiées spécifiques ou en hôpital de jour regroupant consultations spécialisées et examens complémentaires.

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

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

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

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

Des programmes d'ETP sont à développer dans les MPS.

## 2. Rythme et contenu des consultations

### a. Examen clinique

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

En l'absence de complications et de traitement spécifique, une consultation annuelle est recommandée.

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

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

### b. Examens complémentaires

Les différents examens sont à faire lors du bilan initial pour évaluer la sévérité de la maladie. Par la suite, leur planification et le rythme sont résumés dans le tableau ci-dessous : ceux-ci varient en fonction du type de MPS ; la plupart sont faits de façon systématique, mais doivent être rapprochés en fonction de l'examen clinique guidé par les plaintes fonctionnelles du patient mais également lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée.

Les recommandations varient selon les pays. A la lumière de la littérature, nous proposons les examens suivants en fonction du type de MPS et d'un éventuel traitement spécifique :

Examens	MPSI	MPSII	MPSIII	MPSIVA	MPSVI	MPSVII
<b>GAGs urinaires</b>	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an		Si traité : /6 mois la première année, puis / an	Si traité : /6 mois la première année, puis / an	
<b>Taux d'Ac pour TES</b>	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable	/6mois la première année puis /an pendant 5 ans puis si effet indésirable		Si effet indésirable lié à la perfusion	Si effet indésirable lié à la perfusion	
<b>Mesure activité enzymatique dans les leucocytes et étude du chimérisme</b>	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an		Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an	Pour les patients greffés : /6mois la première année puis /an
<b>Radiographie de thorax</b>	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	Si problème respiratoire
<b>Radiographies osseuses</b>	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
<b>IRM cérébrale</b>	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel	Si signe d'appel
<b>IRM médullaire +/-</b>	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2		Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2	Tous les 1 à 3 ans après

<b>PES</b>	ou si signes neurologiques *	ans ou si signes neurologiques		ans ou si signes neurologiques	ans ou si signes neurologiques	l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
<b>ENMG / VCN</b>	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques			Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
<b>ECG +/- holter, échographie cardiaque</b>	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
<b>EFR, spirométrie, TLCO, GDS</b>	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel		Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
<b>Polysomnographie ou polygraphie</b>	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel	Selon coopération Tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
<b>Examen spécifique ophtalmologique</b>	Tous les ans	Tous les ans	Selon coopération	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans
<b>Audiométrie ou PEA</b>	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Selon orientation clinique	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans	Tous les 1 à 2 ans
<b>Test de marche de 6'</b>	Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique		Tous les ans sous traitement spécifique	Tous les ans sous traitement spécifique	
<b>Examen dentaire</b>	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

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

\*\* Si patients greffés, surveillance fréquente après greffe puis une fois par an du chimérisme et de la mesure de l'activité enzymatique.

## VI. Cohorte maladie rare dédiée aux MPS (RaDiCo-MPS)

Dans le cadre du programme National d'établissement de cohortes pour les maladies rares (Rare Disease Cohort), une cohorte de suivi de toutes les MPS est mise en place. Elle a pour buts de mieux connaître l'épidémiologie et l'histoire naturelle des MPS, de décrire les bénéfices des traitements spécifiques, de collecter des données socio-économiques, afin d'améliorer la prise en charge et l'organisation des soins pour les patients atteints de MPS sur tout le territoire français.

La cohorte RaDiCo-MPS a pour promoteur l'INSERM.

Le comité scientifique est constitué de représentants des Centres de Référence et de Compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme, du Centre de Référence des Maladies Lysosomales, du

Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, de l'Association Vaincre les Maladies Lysosomales et de l'équipe RaDiCo.

Proposer au patient de participer à cette cohorte est une des actions qui répond au plan Maladies Rares et améliore les connaissances sur ces maladies et leur prise en charge. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ou de ses représentants légaux.

## **VII. Prise en charge des situations particulières**

### **1. Transition enfant-adulte**

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

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de MPS doit être anticipée, organisée et prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

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

Les modalités de cette transition pourraient comporter une 1<sup>ère</sup> consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle serait transmis un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

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

### **2. La grossesse**

Il y a peu de données dans la littérature concernant la fertilité et la grossesse chez les patientes atteintes de MPS.

Les patientes qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont eu au préalable une chimiothérapie myéloablatrice avec un risque d'altération prématurée de leur fertilité. Il est conseillé de réaliser une cryoconservation d'ovocytes en prégreffe en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation.

Des femmes atteintes d'une forme modérée de MPS I, MPS IV et MPS VI ont pu mener à terme leur grossesse sans complication.

Le traitement par TES ne contre-indique pas la grossesse chez les femmes atteintes de MPS. Il a également été décrit un cas de grossesse chez une patiente atteinte de MPS I traitée par TES sans aucun effet secondaire, et dont l'allaitement sous TES n'a eu aucun effet indésirable sur le nourrisson.

Une grande difficulté réside dans les complications de l'accouchement dues aux déformations orthopédiques. Il est conseillé de privilégier l'accouchement par césarienne dans ces conditions. Du fait des risques liés à l'accouchement, ces grossesses doivent être suivies dans des maternités de niveau III.

### 3. Prise en charge du handicap

#### a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de MPS est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la CDAPH. A côté du PPS, l'enfant atteint de MPS doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficiaire d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. En complément, le patient peut bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH.

#### b. Vie professionnelle

Les patients atteints de MPS avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en ESAT. En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé peut être importante à demander à la MDPH..

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

#### c. Aides financières et sociales

##### Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de MPS bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

##### Par la CAF :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des AJPP (Allocations Journalières de Présence Parentale).

##### Par la MDPH :

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

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

#### **4. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie**

Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui sont nécessaires tout au long de la prise en charge du patient. Ils sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

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

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

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

## **VII. Annexes**

### **1. Liste des coordonnées des Centres de Référence et de Compétence**

#### **Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme**

Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL  
AP-HM hôpital des enfants de la Timone  
Unité de Médecine infantile  
264 Rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex 5

#### **Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme**

Coordonnateur : Pr Pascale DE LONLAY  
AP-HP Hôpital Necker - Enfants malades  
Service de génétique médicale  
149 rue de Sèvres  
75743 Paris cedex 15

#### **Centre de référence des maladies rénales rares et des maladies métaboliques héréditaires**

Coordonnateur : Dr Nathalie GUFFON  
HCL Hôpital Femme Mère Enfant  
Département de pédiatrie  
59 Boulevard Pinel  
69677 Bron cedex

#### **Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme Multi Sites (Nancy – Strasbourg – Reims – Besançon – Dijon)**

Coordonnateur : Pr François FEILLET  
CHU de Nancy Hôpital Brabois enfants  
Service de médecine infantile 3 et de génétique clinique  
5 allée du Morvan  
54500 Vandoeuvre lès Nancy

#### **Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme**

Coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE  
CHRU de Lille Hôpital Jeanne-de-Flandre  
Clinique de Pédiatrie – Unité des maladies héréditaires du métabolisme  
Avenue Eugène Avinée  
59037 Lille Cedex

#### **Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme**

Coordonnateur : Dr Manuel SCHIFF  
AP-HP Hôpital Robert Debré  
Service de neurologie pédiatrique et maladies métaboliques  
48 boulevard Sérurier  
75935 Paris cedex 19

#### **Centre de référence des maladies lysosomales**

Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG  
AP-HP Hôpital Beaujon  
Service de médecine interne  
100 boulevard du Général Leclerc  
92110 Clichy

**Centre de référence de la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire**

Coordonnateur : Pr Dominique-Paul GERMAIN  
AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré  
Service de génétique  
104 boulevard Raymond Poincaré  
92380 Garches

**Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Tours-Angers-Poitiers**

Coordonnateur : P<sup>f</sup> François LABARTHE  
CHRU de Tours  
2 boulevard Tonnelle  
37044 Tours Cedex 9

**Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Toulouse-Bordeaux-Montpellier**

Coordonnateur : Dr Pierre BROUE  
CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants  
330, avenue de Grande Bretagne  
TSA 70034 – 31059 Toulouse Cedex 9

**Centre de compétence des des Maladies Héréditaires du Métabolisme Multi Sites de Brest-Nantes-Rennes**

Coordonnateur : P<sup>f</sup> Loic de PARSCAU  
CHU Brest Hôpital Morvan  
2, avenue Foch-  
29609 Brest Cedex

## 2. Adresses, site web utile

Comité d'Évaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL)  
<http://www.cetl.net>

### **Association de patients**

Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)  
Présidente : Mme Anne-Sophie LAPOINTE  
2 ter avenue de France  
91300 MASSY  
Tel : 01 69 75 40 30  
<http://www.vml-asso.org/>

### **Informations générales**

Orphanet : <http://www.orpha.net/>  
HAS : <http://www.has-sante.fr>  
RaDiCo-MPS : <http://www.radico.fr/fr/connaitre-radico/nos-cohortes-et-autres-programmes-associes/80-radico/153-radico-mps>

### **Autorités compétentes du médicament françaises et européennes**

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>  
<http://www.ansm.sante.fr>  
<http://www.ema.europa.eu>

### **RCP des enzymes**

#### **ELAPRASE® (Idursulfase)**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000700/WC500023008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000700/WC500023008.pdf)

#### **ALDURAZYME® (Laronidase)**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000477/WC500023378.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000477/WC500023378.pdf)

#### **VIMIZIM® (elosulfase alfa)**

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx\\_128420\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_it.pdf)

#### **NAGLAZYME® (galsulfase)**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000640/WC500024289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf)

### 3. Bibliographie

- 1-Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125:2164-72.
- 2-Aldenhoven M, Kurtzberg J. Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions. *Cytotherapy*. 2015;17:765-74.
- 3- Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:225-33.
- 4-Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013;121:3981-7.
- 5 -Boulay C, Lemoine M, Chabrol B. [Global functional management of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie*. 2014;21 Suppl 1:S46-9.
- 6- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:1183-97.
- 7-Caillaud C. [Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie* 2014;21 Suppl 1:S39-45.
- 8-Castorina M, Antuzzi D, Richards SM, Cox GF, Xue Y. Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement. *therapy*. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42:108-13.
- 9- Coman DJ, Hayes IM, Collins V, Sahhar M, Wraith JE, Delatycki MB. Enzyme replacement therapy and extended newborn screening for mucopolysaccharidoses: opinions of treating physicians. *JIMD Rep*. 2011;1:9-15.
- 10- Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325.
- 11- Cox-Brinkman J, Boelens J-J, Wraith JE, O'meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:17-21.
- 12- D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171:911-9.
- 13- De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55.

- 14-Froissart R, Bekri S. [Laboratory diagnosis and follow up of mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S27-31.
- 15-Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol. 2010;33:589-604.
- 16-Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120:405-18.
- 17-Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. Am J Med Genet A. 2014;164A:1953-64.
- 18-Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:43.
- 19-Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? Clin Ther. 2015;37:2130-4.
- 20-Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. J Inherit Metab Dis. 2014;37:277-87.
- 21-Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab. 2008;94:469-75.
- 22-Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab. 2013;110:54-64.
- 23-Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis. 2013;36:309-22.
- 24-Hendriksz CJ, Moss GM, Wraith JE. Pregnancy in a patient with mucopolysaccharidosis type IH homozygous for the W402X mutation. J Inherit Metab Dis. 2004;27:685-6.
- 25-Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). J Inherit Metab Dis. 2013;36:373-84.
- 26-Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. Am J Med Genet A. 2015;167A:11-25.
- 27-Héron B. [Neurologic manifestations in mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S14-21.
- 28-Journeau P, Garin C, Polirsztok E, Jouve J-L. [Bone dysplasia in mucopolysaccharidoses]. Arch Pédiatrie 2014;21 Suppl 1:S4-13.

- 29-Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001;344:182-8.
- 30-Kishnani PS, Dickson PI, Muldowney L, Lee JJ, Rosenberg A, Abichandani R, et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab.* 2016 ;117:66-83.
- 31-Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Paediatr Anaesth.* 2012;22:745-51.
- 32-Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin D-K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014;43:359-69.
- 33-Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3:109-18.
- 34-Lacombe D, Germain DP. [Genetic aspects of mucopolysaccharidoses]. *Arch Pédiatrie* 2014;21 Suppl 1:S22-6.
- 35-Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DDG, et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD Rep.* 2014;14:99-113.
- 36- Lampe C, Bosserhoff A-K, Burton BK, Giugliani R, de Souza CF, Bittar C, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:823-9.
- 37-Lawrence R, Brown JR, Lorey F, Dickson PI, Crawford BE, Esko JD. Glycan-based biomarkers for mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111:73-83.
- 38-Montaño AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R, Pineda M, Gonzalez-Meneses A, Çoker M, Bartholomew D, Sands MS, Wang R, Giugliani R, Macaya A, Pastores G, Ketko AK, Ezgü F, Tanaka A, Arash L, Beck M, Falk RE, Bhattacharya K, Franco J, White KK, Mitchell GA, Cimbalistiene L, Holtz M, Sly WS. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J MedGenet.* 2016 Feb 23.
- 38-Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *Eur J Pediatr.* 2012;171:181-8.
- 39-Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111:63-72.
- 40-Pal AR, Langereis EJ, Saif MA, Mercer J, Church HJ, Tylee KL, et al. Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:42.
- 41-Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2014;76:747-53.

42-Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.

43-Tomatsu S, Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1937-53.

44-Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011;102:111-5.

45-Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50 Suppl 5:v49-59.

#### 4. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque enzymothérapie substitutive

##### A- Préparation et administration de l'ELAPRASE® (Idursulfase)

###### 1- Reconstitution et dilution du produit

###### *Après validation du médecin et en présence du patient*

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir les flacons du réfrigérateur (température entre 2-8°) pour une posologie recommandée de 0.5mg/kg/semaine ;
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration) ;**
- Prélever la quantité d'idursulfase nécessaire dans les flacons (2mg/ml soit 1 flacon contient 6 mg d'idursulfase) ;
- Diluer le volume total d'idursulfase dans une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0.9%) pour un volume total de 100 ml. Le volume de NaCl à 0.9% équivalent à celui de l'enzyme prélevé dans le flacon doit donc être retiré de la poche ;
- Mélanger doucement en retournant la poche dans des conditions aseptiques.

###### 2- Modalités de perfusion

###### *Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale*

- Connecter la perfusion à la voie d'abord veineuse (centrale ou périphérique) ;
- Faire un bolus de 1 ml de purge puis débiter la perfusion au 1<sup>er</sup> débit prescrit ;
- Perfusion lente intraveineuse (IV) de 3 h pouvant être ramenée à 1 h si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée ;
- A la fin de la perfusion rinçage avec une poche de NaCl 0.9% de 50ml au même débit.

##### B- Préparation et administration de l'ALDURAZYME® (Laronidase)

###### 1- Reconstitution et dilution du produit

###### *Après validation du médecin et en présence du patient*

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur (T°entre 2 et 8°) environ 20 min à l'avance pour une posologie recommandée de 100 U/kg/semaine
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité de laronidase nécessaire (100 U/ml soit 1 flacon contient 500 U de laronidase) ;
- Diluer le volume total de laronidase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques si poids < 25 kg, sinon dans 250 ml si poids > 25kg.

###### 2- Modalités de perfusion

###### *Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale*

- Il est recommandé d'administrer la solution diluée à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0.2µm ;
- La vitesse de perfusion initiale est de 2U/kg/h qui peut être progressivement augmentée toutes les 15 min si la perfusion est bien tolérée jusqu'à un débit maximum de 43 U/kg/h pour un volume total délivré en 3-4 h ;
- En pratique les débits varient en fonction du volume total de perfusion

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60 min jusqu'à La fin de perfusion
< 25	100	2	4	8	16	32
≥ 25	250	5	10	20	40	110

## C- Préparation et administration du VIMIZIM® (elosulfase alfa)

### 1- Reconstitution et dilution du produit

Après validation du médecin et en présence du patient

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur T° entre 2 et 8°) pour une posologie recommandée de 2mg/kg/semaine
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité d'elosulfase alfa nécessaire (1mg/ml soit 5mg d'edosulfase par flacon)
- Diluer le volume total d'elosulfase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques si poids<25kgs, et dans 250ml si poids>25kgs

### 2- Modalités de perfusion

**Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale**

La vitesse de perfusion dépend du volume utilisé, pour les patients de moins de 25kgs, volume total de 100ml alors que pour les patients de plus de 25kgs le volume total sera de 250ml.

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60-75 Min (ml/h)	Phase 6 75-90 Min (ml/h)	Phase 7 90 min jusqu'à la fin de perfusion (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

## D- Préparation et administration de NAGLAZYME® (galsulfase)

### 1- Reconstitution et dilution du produit

**Après validation du médecin et en présence du patient**

- Déterminer le nombre de flacons à diluer et sortir du réfrigérateur (T° entre 2 et 8°) environ 20 min à l'avance pour une posologie recommandée de 1mg/kg/semaine ;
- **Ne pas secouer les flacons et bien les inspecter (sans dépôt ou coloration)**
- Prélever la quantité de galsulfase nécessaire (1mg/ml soit 5 mg de galsulfase par flacon) ;
- Diluer le volume total de galsulfase dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9mg/ml (0.9%) dans des conditions aseptiques.

### 2- Modalités de perfusion

**Certains patients doivent recevoir une prémédication avant la perfusion selon la prescription médicale**

Le débit de perfusion initial est réglé de façon à perfuser environ 2.5 % du volume total de solution pendant la 1<sup>ère</sup> heure, le volume restant (environ 97,5%) étant administré au cours des 3h suivantes.

Volume total de perfusion (ml)	Phase 1 Vitesse de perfusion initiale 0-15 min (ml/h)	Phase 2 15-30 min (ml/h)	Phase 3 30-45 min (ml/h)	Phase 4 45-60 min (ml/h)	Phase 5 60 min jusqu'à la fin de la perfusion
100	5	8	16	32	48

## 5. Liste des laboratoires de diagnostic

<u>Maladie lysosomale</u>	<u>Examen pratiqué</u>	<u>Nom du laboratoire</u>	<u>Coordonnées</u>	<u>Renseignements à donner</u>	<u>Modalités de prélèvement</u>	<u>Modalités d'envoi</u>
<b>Mucopolysaccharidose I</b> <b>Maladie de Hurler (forme précoce)</b> <b>Maladie de Scheie (forme tardive)</b>	Enzyme déficiente : $\alpha$ -L-iduronidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	Sang séché sur papier buvard conservé dans un sachet thermique contenant un dessicant	Envoi par courrier à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85  rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		

	Mutation du gène IDUA	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
	Mutation du gène IDUA	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang total EDTA (mauve)	T° ambiante
<b>Mucopolysaccharidose II (Maladie de Hunter)</b>	Enzyme déficiente : Iduronate sulfatase	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu- toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
	Mutation du gène IDS	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Consentement indispensable signé par le patient ou ses parents (enfant mineur). Prescription génétique avec renseignements cliniques et familiaux	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger

		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
<b>Mucopolysaccharidose III A (Maladie de Sanfilippo A)</b>	Enzyme déficiente : héparane sulfamidase	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85  rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
	Mutation du gène SGSH	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante

		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux.	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
<b>Mucopolysaccharidose III B (Maladie de Sanfilippo IIIB)</b>	Enzyme déficiente : α-Nacétylglucosaminidase	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85  rm.rodriguez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total hépariné (vert) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 7 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		

	Mutation du gène NAGLU	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 86 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur). Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux	Sang Total EDTA (violet) 5 ml	T° ambiante
		Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
<b>Mucopolysaccharidose III C (Maladie de Sanfilippo C)</b>	Enzyme déficiente : Acétyl-CoA glucosaminide transférase	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
	Mutation du gène HGSNAT	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
<b>Mucopolysaccharidose III D (Sanfilippo D)</b>	Enzyme déficiente : α-N-acetylglucosamine-6-sulfate	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié

		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
	Mutation du gène GNS	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
<b>Mucopolysaccharidose IVA (Morquio IVA)</b>	Enzyme déficiente : Galactose 6 sulfatase	Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié	
	Mutation du gène GALNS	Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	<u>Consentement éclairé signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).</u> <u>Prescription d'analyse génétique avec renseignements cliniques et/ou familiaux</u>	<b>Sang Total sur EDTA (violet) 5 ml</b>	<b>T° ambiante</b>

<b>Mucopolysaccharidose IVB (Morquio B)</b>	Enzyme déficiente : β-Galactosidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr			
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température 4°C Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à 4°C dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
	Mutation du gène GLB1	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante

<b>Mucopolysaccharidose VI (Maladie de Maroteaux-Lamy)</b>	Enzyme déficiente : Arylsulfatase B	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL	Envoi rapide à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 12ml à 15ml Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié
		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85  rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à température ambiante dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
		Institut de biochimie et biologie moléculaire UAM de glycopathologie Centre de Biologie et Pathologie Boulevard du professeur jules leclercq CS70001-59037 Lille Cedex	<b>Dr Klein André</b> Tel : 03 20 44 49 55 Fax : 03 20 44 49 57 a-klein@chru-lille.fr	A noter sur papier libre	5 mL EDTA violet acheminé à température ambiante	

		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
	Mutation du gène ARSB	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques + <b>Consentement INDISPENSABLE</b> signé par le patient ou les parents (dans le cas d'un enfant mineur).	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL ou ADN	Envoi rapide à température ambiante
<b>Mucopolysaccharidose VII (Maladie de Sly)</b>	Enzyme déficiente : β glucuronidase	Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen	<b>Pr Bekri Soumeya</b> Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr	Renseignements cliniques	2 tubes EDTA (violet) de 5 mL	Envoi rapide à température ambiante
		Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique Hôpital Necker Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris	<b>Dr Caillaud Catherine</b> Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@inserm.fr	Renseignements cliniques sur papier libre	Sang total sur EDTA (violet) 5-10 ml Envoi à température ambiante en 24 à 48 h	Eviter les envois en fin de semaine. Transport rapide type Chronopost en France ou type Fedex/DXL depuis l'étranger
		Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		
		Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON Cedex	<b>Dr Froissart Roseline</b> Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20  roseline.froissart@chu-lyon.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://biobook.chu-lyon.fr">http://biobook.chu-lyon.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 10ml. Envoi par transport rapide (24h à 48h max) à T° ambiante.	Eviter les envois en fin de semaine. Ne jamais envoyer un Vendredi ni une veille de jour férié

		Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy	<b>Pr Guéant Jean-Louis</b> <b>Pr Guéant-Rodriguez Rosa- Maria</b> <b>Dr Jeannesson-Thivisol Elise</b> Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85  rm.rodriquez@chu-nancy.fr	Fiche de renseignements cliniques à télécharger ( <a href="http://chu-nancy.manuelprelevement.fr">http://chu- nancy.manuelprelevement.fr</a> )	Sang total EDTA (violet) 2 tubes bien remplis Température AMBIANTE Ne pas centrifuger	Envoi par Chronopost depuis Province Envoi par DHL ou FED EX depuis l'Etranger. Envoi à +4°C dans les 24 heures Le prélèvement doit arriver au Laboratoire du lundi 08 heures au vendredi 12 heures exclusivement.
	Mutation du gène GUSB	Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9	<b>Pr Levade Thierry</b> Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr	<a href="http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/">http://chu- toulouse.manuelprelevement.fr/</a>		