



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I
PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC
ET DE SOINS

Juin 2007

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France - F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Liste des abréviations	5
1. Introduction	6
1.1 Objectif	6
1.2 La mucopolysaccharidose de type I.....	6
2. Évaluation initiale	7
2.1 Objectifs principaux.....	7
2.2 Professionnels impliqués	7
2.3 Évaluation initiale	8
2.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal	13
3. Prise en charge thérapeutique de la mucopolysaccharidose I.....	14
3.1 Objectifs.....	14
3.2 Professionnels impliqués	15
3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	16
3.4 Thérapeutiques spécifiques	17
3.5 Thérapeutiques non spécifiques	21
4. Suivi de la MPS I.....	24
4.1 Objectifs.....	24
4.2 Professionnels impliqués	24
4.3 Rythme et contenu des consultations	25
Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS	28
Groupe de travail	28
Groupe de lecture.....	28
Annexe 2. Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence maladies rares.....	29
Annexe 3. Références	30

Mise à jour des PNDS-ALD

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la mucopolysaccharidose de type I a été élaboré par les centres de référence labellisés, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005-2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les trois ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CETMPS	Comité d'évaluation du traitement des mucopoly-saccharidoses
ECG	Électrocardiogramme
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EI	Endocardite infectieuse
GAG	Glycosaminoglycanes
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTIC	Hypertension intracrânienne
IDUA	Alpha-L-iduronidase
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste d'actes et prestations
MPS I	Mucopolysaccharidose de type I
PDS	Protocole de soins (ex. PIREs)
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PEM	Potentiels évoqués moteurs
PES	Potentiels évoqués sensitifs
PEV	Potentiels évoqués visuels
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
QD	Quotient de développement
QI	Quotient intellectuel
TES	Traitement enzymatique de substitution
TCSH	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
VCN	Vitesse de conduction nerveuse

1. Introduction

1.1 Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade admis en ALD au titre de l'ALD 17 : « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé ». Ce PNDS est limité à la mucopolysaccharidose de type I (MPS I).

C'est un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de MPS I. Il a été élaboré conformément à la méthode publiée par la HAS¹.

1.2 La mucopolysaccharidose de type I

La mucopolysaccharidose de type I est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-L-iduronidase.

L'alpha-L-iduronidase hydrolyse spécifiquement les résidus acides alpha-idurique en position terminale de deux glycosaminoglycanes (ou mucopolysaccharides) : le dermatane sulfate et l'héparane sulfate. Le déficit en alpha-L-iduronidase va donc provoquer l'accumulation lysosomale progressive de ces deux glycosaminoglycanes et entraîner des dysfonctionnements tissulaires et organiques. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations de la MPS I sont multisystémiques. L'incidence estimée de la MPS I varie selon les pays : 0,69/100 000 naissances vivantes en Allemagne, 0,93/100 000 en Australie, 1,19/100 000 aux Pays-Bas, 1,33/100 000 dans le nord du Portugal et 1,66/100 000 (Irlande du Nord). En France, on observe environ 8 à 10 nouveaux cas par an. En l'absence de données épidémiologiques précises, le nombre actuel de patients atteints de MPS I en France est estimé entre 100 et 150.

1. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare.

L'expression clinique de la MPS I est extrêmement variable, même si trois phénotypes sont classiquement distingués :

- forme la plus sévère et la plus fréquente, ou maladie de Hurler : début avant l'âge de un an, dysmorphie, organomégalie, dysostose multiple, atteinte cardio-respiratoire, stagnation puis régression psychomotrice. En l'absence de traitement, le décès survient dans la première décennie ;
- forme intermédiaire ou maladie de Hurler-Scheie : l'atteinte intellectuelle est modérée, il n'y a pas de régression psychomotrice. Sans traitement, l'espérance de vie est inférieure à 30 ans ;
- forme la plus atténuée ou maladie de Scheie : le diagnostic est plus tardif, il n'y a pas d'atteinte intellectuelle. Elle est compatible avec une survie prolongée. Le pronostic vital est conditionné par l'atteinte cardio-respiratoire.

Il existe en fait un continuum entre ces différentes présentations cliniques.

Cette maladie multisystémique nécessite une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient.

Il existe actuellement deux traitements spécifiques pour la MPS I :

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ;
- le traitement enzymatique de substitution (TES).

Le traitement symptomatique revêt une importance certaine pour les patients et leur entourage.

2. Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de MPS I
- Préciser le degré de l'atteinte multisystémique initiale et le phénotype si possible.
- Poser les indications thérapeutiques.

2.2 Professionnels impliqués

L'évaluation initiale du patient ayant une MPS I est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle a lieu dans un centre de référence pour maladies métaboliques ou maladies lysosomales² ou au sein de son réseau de correspondants. Elle est réalisée par :

- les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatre et interniste ;
- le médecin traitant ;

2. Liste des centres en annexe 1

- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.
 - Anesthésiste
 - Biologiste
 - Cardiologue
 - Chirurgien viscéral
 - Gastro-entérologue
 - Généticien
 - Hématologue « TCSH »
 - Neurochirurgien
 - Neurologue
 - Médecin de médecine physique et de réadaptation
 - Odontologiste
 - Orthopédiste
 - Oto-rhino-laryngologiste
 - Pneumologue
 - Psychiatre
 - Radiologue
 - Stomatologue
 - Ophtalmologiste

2.3 Évaluation initiale

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont les suivants.

► Examen clinique : avis du CETMPS

Il comporte un interrogatoire et un examen physique.

– Interrogatoire

- Recherche d'antécédents familiaux de MPS I, de consanguinité.
- Recherche d'antécédents personnels, en particulier difficultés lors d'anesthésies générales.
- Recherche de signes généraux : asthénie, état général, etc.
- Recherche de signes d'atteinte spécifique :
 - ▶ Croissance
 - Avance
 - Cassure
 - Ralentissement
 - Macrocrânie
 - ▶ ORL
 - Écoulement nasal permanent
 - Infections répétées
 - Antécédents chirurgicaux : adénoïdectomie, amygdalectomie, drains transtympaniques
 - Hypoacousie, prothèses auditives, retard de langage
 - Infiltration laryngo-trachéale
 - ▶ Respiratoire
 - Bronchiolite

- Pneumopathies
- Pseudo-asthme
- Dyspnée
- Apnées du sommeil
- Utilisation d'une ventilation non invasive
- Trachéotomie
- ▶ Cardiaque
 - Valvulopathies, remplacement valvulaire
 - Myocardiopathies
 - HTA
 - HTAP
- ▶ Ophtalmologique
 - Photophobie, cécité nocturne, perturbations du champ visuel
 - Opacités cornéennes
 - Glaucome
 - Dégénérescence rétinienne
 - Atrophie optique
 - Œdème papillaire lié à la compression du nerf optique ou à l'hypertension intracrânienne (HTIC)
 - Strabisme
 - Port de lunettes
- ▶ Abdominale
 - Antécédents de chirurgie pour hernies inguinales ou ombilicale
 - Douleurs abdominales
 - Distension abdominale
 - Hépto-splénomégalie
 - Troubles du transit : diarrhée motrice, constipation, alternance diarrhée-constipation
- ▶ Ostéoarticulaire
 - Rétractions articulaires
 - Gêne fonctionnelle : limitations dans les actes de la vie quotidienne
 - Antécédents de chirurgie orthopédique
 - Déformations osseuses
- ▶ Neurologique
 - Atteinte centrale
 - Céphalées
 - Hydrocéphalie dérivée
 - Troubles cognitifs
 - Hyperactivité, troubles du comportement
 - Troubles du sommeil
 - Atteinte médullaire
 - Troubles de la marche
 - Troubles sensitifs
 - Troubles sphinctériens
 - Atteinte périphérique

- Syndromes canaux (canal carpien ou cubital)
- ▶ Odontologique et stomatologique
 - Retard d'éruption dentaire
 - Kystes folliculaires
 - Hypertrophie gingivale
 - Limitation de l'ouverture buccale
 - Macroglossie
 - Mycose chronique
 - Stase ou incontinence salivaire
- Recherche de retentissement aspécifique :
 - ▶ Syndrome douloureux
 - ▶ Retard pubertaire
 - ▶ Retentissement scolaire ou socioprofessionnel
- **Examen physique**

L'examen physique doit être complet, et dans certains cas l'avis d'un autre spécialiste est nécessaire :

- Mesure du poids, de la taille et du périmètre crânien (PC) ; courbes de croissance
- Dymorphie, infiltration cutanée, hirsutisme
- Abdominal
 - ▶ Hernies
 - ▶ Hépatomégalie
 - ▶ Splénomégalie
 - ▶ Douleurs
 - ▶ Troubles du transit
- Cardiaque
 - ▶ Auscultation
 - ▶ Tension artérielle
- Pulmonaire
 - ▶ Auscultation
- ORL
 - ▶ Encombrement rhino-pharyngé
 - ▶ Végétations adénoïdiennes
 - ▶ Amygdales
 - ▶ Otoscopie
 - ▶ Évaluation de la déglutition
- Ophtalmologique
 - ▶ Opacités cornéennes
- Ostéo-articulaire
 - ▶ Rétractions musculo-tendineuses et raideurs articulaires

- ▶ Déformations osseuses : cyphose, cyphoscoliose, *genu valgum*, main en griffe, etc.
- ▶ Douleurs à la mobilisation articulaire et rachidienne
- ▶ Limitation fonctionnelle
- Évaluation fonctionnelle
 - ▶ Mesures des amplitudes articulaires
 - ▶ Test de marche de 6 minutes si possible
- Neurologique
 - ▶ Atteinte centrale
 - Hydrocéphalie
 - HTIC
 - Évaluation du développement psychomoteur et neuropsychologique
 - ▶ Atteinte médullaire
 - Compression médullaire (douleurs, fatigabilité motrice, tétra ou paraplégie spastique, troubles sphinctériens, troubles sensitifs)
 - ▶ Atteinte périphérique
 - Canal carpien ou cubital
- Odontologique et stomatologique
 - ▶ Macroglossie et ses conséquences
 - ▶ Retard d'éruption dentaire
 - ▶ Rétention des dents postérieures à partir des dents de 12 ans ; recherche de kystes folliculaires

▶ **Diagnostic de certitude**

Ces analyses doivent être réalisées dans un laboratoire spécialisé, engagé dans une démarche de contrôle de qualité.

- Orientation biologique

L'étude des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires permet d'orienter le diagnostic biologique en évitant des études enzymatiques inutiles. L'étude doit être à la fois quantitative et qualitative. La technique du *spot test* ne doit pas être utilisée. L'excrétion peut être peu ou pas augmentée chez les patients dont l'atteinte clinique est la plus modérée. L'étude qualitative met en évidence la présence de fractions anormales (classiquement dermatane sulfate et héparane sulfate ; exceptionnellement, dans les formes atténuées, dermatane sulfate seulement).

- Confirmation biologique du diagnostic

Elle repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique profond en alpha-L-iduronidase (IDUA) dans les leucocytes. Cette activité peut également être mesurée sur les fibroblastes en culture si on en dispose. La valeur de l'activité enzymatique mesurée classiquement avec les substrats synthétiques ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées.

- Analyse du gène codant pour l'alpha-L-iduronidase (gène IDUA)

L'étude du gène IDUA sera systématique et permettra de prédire dans certains cas la sévérité du phénotype.

► **Examens paracliniques**

L'évaluation du degré d'atteinte polysystémique initiale doit comprendre la totalité des examens suivants.

- Bilan orthopédique : radiographies
 - Bassin de face (*coxa valga*, dysplasie fémorale, dysplasie cotyloïdienne)
 - Rachis entier face et profil (vertèbre en rostre, cyphose thoracolumbaire et scoliose)
 - Main gauche de face (aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens)
- Bilan viscéral
 - Échographie abdominale (évaluation de l'importance de l'organomégalie)
- Bilan neurologique
 - IRM cérébrale (hydrocéphalie, dilatation des espaces de Virchow-Robin, atrophie cérébrale avec dilatation ventriculaire et anomalies de la substance blanche)
 - IRM médullaire (calibre du canal médullaire sur toute sa hauteur, évaluation d'une éventuelle compression médullaire)
 - Vitesses de conduction nerveuse (VCN) et électromyogramme : systématiquement pour le nerf médian, sur signes cliniques pour le nerf cubital ; l'altération des VCN conditionne l'indication opératoire dès qu'il y a une souffrance nerveuse
 - 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 et les apprentissages moteurs
 - Potentiels évoqués sensitifs (PES) ou moteurs (PEM) en cas de suspicion clinique et/ou IRM de compression médullaire
 - EEG en cas de crise convulsive
- Bilan ophtalmologique
 - Examen de la vision binoculaire
 - Fond d'œil
 - Examen à la lampe à fente
 - Mesure de la tension intraoculaire
 - En fonction des constatations ophtalmologiques, on pourra faire : électrorétinogramme, champ visuel, potentiels évoqués visuels (PEV)
- Bilan ORL

- Exploration de l'audition : audiogramme, potentiels évoqués auditifs (PEA)
- Exploration des voies aériennes supérieures : fibroscopie nasale
- Bilan cardiaque
 - ECG de repos (existence de signes d'hypertrophie ventriculaire, de troubles du rythme ou de la conduction, de signes d'ischémie)
 - 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, seront indiqués :
 - IRM cardiaque pour visualiser les coronaires
 - Coronarographie en cas de suspicion d'atteinte coronarienne
 - Holter en cas de troubles du rythme
 - Scintigraphie d'effort
- Bilan pulmonaire
 - Explorations fonctionnelles respiratoires (si l'état de coopération de l'enfant le permet) : 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)
 - Radiographie du thorax (en cas de signe d'appel)
- Bilan Dentaire
 - Orthopantomogramme dès que possible

Au terme du bilan initial, une décision thérapeutique adaptée devra être prise.

2.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal

► Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs :

- d'informer les couples à risque de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme homozygote, des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission et de la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal.
- de réaliser un arbre généalogique et d'informer les apparentés sur la MPS I et son mode de transmission. Le dosage enzymatique ne permet pas un diagnostic fiable des sujets hétérozygotes. L'identification du génotype du patient permet le dépistage des hétérozygotes intrafamiliaux. Le dépistage des conjoints des sujets hétérozygotes est difficile (incertain par dosage, aléatoire par biologie moléculaire en cas

de mutation privée, voire équivoque du fait de l'existence des polymorphismes). Il n'a d'intérêt qu'en cas de consanguinité.

► **Il est indispensable d'avoir étudié les deux parents avant de réaliser un diagnostic prénatal. Celui-ci est réalisé :**

- par étude enzymatique ou par biologie moléculaire si les mutations du cas index ont été préalablement identifiées ;
- soit précocement après trophocentèse (à partir de 11 semaines d'aménorrhée), soit après amniocentèse (à partir de 15-16 semaines d'aménorrhée).

3. Prise en charge thérapeutique de la mucopolysaccharidose I

- Toute MPS I relève de l'exonération du ticket modérateur.
- Le traitement symptomatique nécessite une prise en charge par une équipe multidisciplinaire.
- Le traitement spécifique repose sur la TCSH et/ou la TES : le choix du traitement dépend du phénotype, de l'âge du patient et de son état neurologique.
- Le Comité d'évaluation du traitement des mucopolysaccharidoses (CETMPS) évalue de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles (Annexe 1).

3.1 Objectifs

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

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence pour maladies métaboliques ou maladies lysosomales.

Elle est réalisée par :

- les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatre, interniste ;
- le médecin traitant ;
- tout autre professionnel de santé dont l'intervention est nécessaire à la prise en charge en fonction du tableau clinique.

▶ **Personnel médical**

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue
- Chirurgien
- Chirurgien maxillo-facial
- Consultation anti-douleur
- Généticien
- Hématologue «TCSH»
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Odontologiste
- Ophtalmologiste
- Orthopédiste
- Oto-rhino-laryngologiste
- Pharmacien hospitalier
- Pneumologue
- Psychiatre
- Radiologue
- Réanimateur
- Stomatologue

▶ **Personnel paramédical**

- Diététicienne
- Ergothérapeute
- Infirmière
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Psychologue
- Psychomotricien

▶ **Travailleurs sociaux**

- Assistante sociale
- Auxiliaire de vie
- Éducateur spécialisé

3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient (et si nécessaire de son entourage) ayant une MPS I.

L'information doit porter :

- sur la MPS I, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les thérapeutiques prescrites, leurs modalités d'administration et les effets indésirables possibles du (des) traitement(s) ;
- sur la planification et les résultats des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles ;
- sur l'existence de la maison départementale de la personne handicapée.

L'éducation thérapeutique devra insister sur les points suivants :

- La connaissance de la maladie : des explications claires sur la MPS I seront fournies au patient et à ses parents s'il s'agit d'un enfant.
- 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 nécessaire observance tout au long du traitement (motivation).
- La proposition systématique d'une consultation de génétique qui aura pour but notamment d'expliquer le mode de transmission génétique de la maladie.
- 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 de ville.

► Les associations de patients

Les professionnels de la santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

3.4 Thérapeutiques spécifiques

Actuellement, deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles : la TCSH et la TES. Le choix du traitement dépend du phénotype, de l'âge et de l'état neurologique du patient.

► Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La première TCSH pour MPS I a été effectuée en 1980 chez un garçon de 1 an avec une forme sévère de MPSI. Actuellement, plus de 400 patients avec une MPS I sévère ont bénéficié d'une transplantation, initialement de moelle osseuse mais de plus en plus en utilisant des cellules souches issues de sang de cordon ombilical.

- Indication
Patient avec MPS I de forme sévère (maladie de Hurler), âgé de moins de 2 ans et avec un QD > 70.
- Efficacité
 - La probabilité d'une prise de greffe à long terme varie de 43 %, en cas de donneurs non apparentés *mismatch*, à 80 %, en cas de donneurs apparentés ou greffes de sang de cordon.
 - Prévention ou amélioration d'un certain nombre de manifestations de l'atteinte multisystémique.
 - Préservation du développement intellectuel.
 - Efficacité partielle sur la surdité.
 - Diminution de l'excrétion urinaire des GAG.
 - Corrélée à la qualité du donneur (histocompatibilité et état hétérozygote) et du greffon, et à la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte.
 - Efficacité variable sur la croissance staturale.
 - Absence d'efficacité sur les systèmes ostéoarticulaire, valvulaire cardiaque et ophtalmologique
- Mortalité et morbidité
La mortalité est de 10 % à 20 % en cas de donneur intrafamilial ou greffe de sang de cordon. Elle peut atteindre 40 % en cas de donneurs *mismatch*.
 - La prise en charge spécifique de la TCSH devra se faire selon le guide ALD relatif aux transplantations d'organe.

► **Thérapeutique médicamenteuse spécifique de la MPS I :
la laronidase**

Ce médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

– **Indication (RCP)**

La laronidase est indiquée en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de MPS I pour le traitement des symptômes non neurologiques de la maladie.

Avis du CETMPS :

La TES doit être prescrite le plus tôt possible.

En cas de TCSH efficace réalisée après avoir débuté la TES, celle-ci pourra être arrêtée.

La TES peut être discutée chez un patient ayant bénéficié d'une TCSH avec efficacité partielle.

– **Contre-indication (RCP)**

Une hypersensibilité sévère au médicament ou à l'un des excipients (ex : réaction anaphylactique) est une contre-indication définitive à l'administration de laronidase.

– **Mode d'administration (RCP)**

L'administration de laronidase doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

- Perfusion par voie intraveineuse (périphérique ou centrale) une fois par semaine.
- La vitesse de perfusion initiale de 2 UI/kg/heure pourra être progressivement augmentée, toutes les 15 minutes, si tolérée, jusqu'à un maximum de 43 UI/kg/heure.
- Durée initiale de 4 heures ; un raccourcissement de la durée de perfusion pourra être envisagé en l'absence d'effets indésirables (en restant supérieure ou égale à 2 heures).

– **Posologie (RCP)**

- La posologie est de 100 UI/kg/semaine.

Avis du CETMPS :

- Elle peut être augmentée à 200 UI/kg/semaine si les patients gardent une excrétion trop élevée de GAG urinaires et après avis du CETMPS.

– **Efficacité**

L'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 GAG.

– **Effets Indésirables (RCP)**

Des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée, peuvent survenir (environ un tiers des patients inclus au cours des essais cliniques) : *flush*, fièvre, frissons, céphalées et *rash*, arthropathie, arthralgie, douleur dorsale, hypotension, douleur abdominale et diarrhée.

Chez l'enfant de moins de 5 ans (étude de phase II), les réactions liées à la perfusion suivantes ont été observées : pyrexie (35 %), frissons (20 %), tachycardie (10 %), augmentation de la pression artérielle (10 %), réduction de la saturation en oxygène (10 %).

Des réactions allergiques graves, bronchospasme, arrêt respiratoire, œdème de Quincke, sont survenues chez des patients présentant une atteinte préexistante grave des voies aériennes supérieures.

Il faudra donc continuer à surveiller de près ces patients en particulier, chez lesquels l'administration de laronidase ne s'effectuera que dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Les patients traités par laronidase doivent être étroitement surveillés, et tous les cas de réactions associées à la perfusion, de réactions retardées ou d'éventuelles réactions immunologiques doivent être rapportés.

En cas de réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée, d'effet indésirable mineur en cours de perfusion : réduction de la vitesse de perfusion, voire interruption temporaire de la perfusion jusqu'à disparition des symptômes, et/ou administration d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques.

Dans le cas d'une seule réaction sévère, la perfusion doit être interrompue jusqu'à disparition des symptômes, et le traitement par antihistaminique et/ou antipyrétique doit être envisagé. La perfusion peut être reprise avec une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou au quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

En cas de survenue de réaction d'hypersensibilité sévère (ex. réactions anaphylactiques), il est recommandé d'interrompre immédiatement et définitivement l'administration de laronidase, et un traitement médical approprié doit être débuté.

En cas d'antécédent de réactions d'intolérance aiguës légères ou modérées ou de nouvelle administration après une seule réaction sévère, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticoïdes, administré *per os* ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion, ainsi qu'une réduction de la vitesse de perfusion peuvent éviter des réactions ultérieures.

Une recherche d'anticorps IgG anti-laronidase doit être effectuée au décours de l'épisode aigu.

– **Immunogénicité (RCP)**

Dans les essais cliniques de phase III, une séroconversion a été observée chez 89 % des patients en moyenne après 51 jours (20 – 259 jours). Ces anticorps ne semblent pas avoir d'impact sur la sécurité ou l'efficacité du traitement, cependant il s'agit d'un domaine incomplètement exploré.

Dans l'essai clinique chez les enfants de moins de 5 ans, une séroconversion a été observée chez tous les patients en moyenne après 25,8 jours. Les anticorps augmentent durant les 20 premières semaines de l'étude pour atteindre un maximum de 102 400.

- En cas d'anticorps < 1600, la réduction de l'excrétion urinaire des GAG est supérieure à 70 %.
- En cas d'anticorps > 1600, la réduction est variable, de 21 à 87 %.

Le dosage régulier des anticorps est recommandé dans le suivi des patients (tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois ensuite), et lorsque survient une réaction modérée à sévère liée à la perfusion ou une réaction allergique (avis du CETMPS).

Il n'est pas possible actuellement de donner des recommandations thérapeutiques en fonction du taux d'anticorps observé.

– **Grossesse et allaitement**

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de laronidase pendant la grossesse. La laronidase ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue (RCP).

En l'absence de données, il est recommandé de ne pas allaiter durant le traitement par laronidase.

Avis du CETMPS :

En cas de grossesse ou de projet de grossesse, un avis auprès d'un centre de référence (voir liste en annexe 1) devra être systématiquement demandé.

► **Combinaison de la TCSH et de la TES**

Quand une TCSH est envisagée, compte tenu de son délai de réalisation habituel, elle doit être encadrée par une TES qui sera alors débutée dès que possible et arrêtée lorsque la TCSH sera fonctionnelle (**avis du CETMPS**).

Une trentaine de patients ont reçu un traitement par laronidase avant TCSH (6 à 24 semaines) et après (4 à 20 semaines). Les patients traités arrivent à la greffe en meilleur état général, l'un d'eux a pu bénéficier de la TCSH après réduction de la cardiomyopathie sous enzymothérapie. Il n'y a pas d'impact sur la mortalité et la prise de greffe bien que les patients soient en meilleur état général au moment de la transplantation.

► **Décision thérapeutique pour les cas difficiles requérant l'avis du CETMPS**

La TES pourra être prescrite chez les patients ayant bénéficié d'une TCSH qui présente une efficacité incomplète.

La TCSH pourra être proposée autour de l'âge de 2 ans pour les patients Hurler, en fonction du contexte.

La posologie peut être augmentée à 200 UI/kg/semaine quand les patients gardent une excrétion trop élevée de GAG urinaires.

Une abstention de thérapeutique spécifique pourra être discutée au cas par cas si l'évolution clinique est trop avancée.

3.5 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). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

► **Traitement médicamenteux**

- Antalgiques classe I, II et III
- Traitement médicamenteux du glaucome et des autres atteintes de la chambre antérieure
- Traitement des bronchites asthmatiformes

- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptique, antidépresseur, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes
- Antiépileptique
- Antibiothérapie prophylactique de l'endocardite infectieuse
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL (rhinite chronique, otite séreuse)
- Traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'HTA
- Vaccinations antigrippe et antipneumococcique (non prises en charge par l'Assurance maladie)
- ▶ **Autres traitements non chirurgicaux**
- Médecine physique et de rééducation
- Kinésithérapie articulaire active, passive et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale.
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Correction auditive
- 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 ; en cas de malvoyance sévère, une prise en charge adaptée est nécessaire avec des 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...)
- 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

► **Traitements chirurgicaux**

– **Anesthésie**

Toute anesthésie programmée doit être pratiquée dans un centre expérimenté en présence d'un anesthésiste et d'un ORL ayant l'habitude de ce type de patients.

L'intubation est délicate et peut nécessiter une réalisation sous contrôle endoscopique ou la pratique d'une trachéotomie en urgence.

Après extubation, le patient doit être surveillé en milieu spécialisé, car il existe un risque d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'œdème pulmonaire y compris à distance de l'extubation.

Il est recommandé de regrouper plusieurs gestes chirurgicaux lors d'une même anesthésie (avis du CETMPS).

– **ORL**

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Trachéotomie

– **Ophthalmologique**

- Greffe de cornées

– **Odontologique**

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

– **Neurochirurgie**

- Dérivation pour hydrocéphalie
- Décompression médullaire

– **Orthopédique**

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

– **Cardiaque**

- Remplacement valvulaire
- Angioplastie transluminale et chirurgie coronaire

4. Suivi de la MPS I

4.1 Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial :
 - Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte lésionnelle antérieurement connue, dépister une atteinte lésionnelle non encore connue).
 - Évaluer l'efficacité et la posologie des traitements.
 - Évaluer la tolérance des traitements.
 - Évaluer l'observance des traitements.
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient ou de sa famille :
 - Évaluer les connaissances du patient concernant la maladie, son traitement, et le conseil génétique.
 - Discussion d'un séjour à l'étranger, d'un projet de grossesse.
- Dépister et traiter une éventuelle comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la MPS I et de son traitement.

4.2 Professionnels impliqués

- Le médecin traitant.
- Le médecin du centre de référence et/ou le médecin spécialiste prenant en charge le patient assure le suivi, en lien avec le médecin traitant.
- Les autres spécialités (cf. 2.2) interviennent généralement à la demande des médecins susmentionnés.

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial, de la thérapeutique mise en œuvre et de l'évolution :

- Centre de référence maladie métabolique ou maladie lysosomale.
- Consultation multidisciplinaire.
- Consultations spécialisées : cf. 2.2.
- Médecins scolaires (projet d'accueil individualisé) et médecins du travail.
- Tout autre professionnel participant à la résolution des problèmes sociaux du patient.

4.3 Rythme et contenu des consultations

► Examen clinique

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

Une consultation multidisciplinaire, au moins une fois par an, est recommandée pour tous les patients.

En cas de TES ou de TCSH, de manière générale et hormis les besoins spécifiques liés à la transplantation médullaire, la fréquence de l'examen clinique est :

- tous les 3 mois au début du traitement ;
- tous les 6 mois à 1 an après 1 an de traitement, selon l'évolution.

► Examens complémentaires

– *Suivi biologique*

Le suivi spécifique en cas de TCSH ou de TES comprend la mesure de l'alpha-L-iduronidase dans les leucocytes, ± le sérum du malade, ainsi que le suivi de l'excrétion urinaire des GAG.

Les GAG sont mesurés juste avant traitement (2 à 3 mesures sont souhaitables puisque leur excrétion urinaire varie d'un jour sur l'autre et diminue avec l'âge). Ensuite, l'activité enzymatique et les GAG sont étudiés au moins au plan quantitatif, si possible au plan qualitatif, à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an, puis 1 fois/an.

En cas de chimérisme insuffisant, des dosages supplémentaires peuvent être nécessaires.

En cas de variation de la posologie de la TES ou de non-réponse à la thérapeutique, des dosages supplémentaires peuvent être nécessaires.

En l'absence de standardisation des méthodes, le suivi par un même laboratoire est préconisé.

Les anticorps anti-laronidase doivent être surveillés (voir LAP 2.2).

– *Évaluation fonctionnelle*

- Test de marche de 6 minutes si possible.
- Bilan articulaire.
- Échelles de qualité de vie.

– *Examens pour la surveillance cardiaque*

- ECG tous les ans : recherche d'hypertrophie ventriculaire, de troubles du rythme ou de la conduction, d'ischémie.
- Échographie cardiaque tous les ans.

- La fréquence peut être tous les 2 ans en absence d'atteinte cardiaque évolutive ou au contraire, plus fréquente, en fonction de la sévérité des symptômes et de l'évolutivité de la maladie.
- D'autres examens peuvent être proposés en fonction de l'orientation clinique : IRM cardiaque, coronarographie, Holter rythmique, scintigraphie d'effort, marqueurs d'insuffisance cardiaque ou d'ischémie myocardique.
 - **Examens pour la surveillance ORL**
- Consultation spécialisée au minimum 1 fois/an (incluant tout examen nécessaire à l'évaluation du patient).
- Audiogramme 1 fois/an, plus fréquemment en cas d'évolutivité ou d'intervention.
- PEA si audiométrie non réalisable.
 - **Examens pour la surveillance pulmonaire**
- Radiographie : recherche de pneumopathie en fonction de la symptomatologie.
- Explorations fonctionnelles respiratoires si la coopération du patient le permet.
- Polysomnographie, ou oxymétrie seule si polysomnographie impossible : tous les 1 à 2 ans en fonction de la symptomatologie.
- Gazométrie au réveil.
- Évaluation de la qualité de la ventilation mécanique lorsqu'elle est indiquée.
 - **Surveillance ophtalmologique**
- Acuité visuelle.
- Fond d'œil.
- Lampe à fente.
- Mesure de la tension intraoculaire.
- D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction des résultats :
 - ▶ électrorétinogramme, potentiels évoqués visuels, champ visuel, IRM du nerf optique, tomographie de l'œil par scannographie à cohérence optique, bilan orthoptique, etc.
- **Surveillance neurologique**
- VCN ± EMG (souffrance des nerfs médians ou cubitiaux).
- Surveillance en fonction de l'évolution.
- IRM cérébrale, IRM médullaire, PES, PEM.

– **Surveillance neuropsychologique**

- Évaluation neuropsychologique.
- Bilan scolaire.
- Bilan psychomoteur.
- Bilan orthophonique.
- Bilan ergothérapeutique.

– **Surveillance orthopédique**

- Examen orthopédique.
- Radiographies du rachis et du bassin.

– **Surveillance en médecine physique et réadaptation**

- Bilan en kinésithérapie.
- Bilan en ergothérapie : bilan des lésions, des capacités fonctionnelles, des situations de handicap dans les activités de la vie quotidienne.

– **Surveillance odontostomatologique**

- Tous les 6 mois après l'âge de 3 ans.
- Orthopantomogramme.
- Prophylaxie de l'endocardite infectieuse.
- Mesures habituelles de prévention fluorée et de brossage.
- Les soins peuvent être faits en ambulatoire ou en milieu spécialisé. Les patients peuvent bénéficier d'anesthésie locale.

Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le D^r Nathalie GUFFON, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, département de pédiatrie, hôpital Édouard-Herriot, Hospices civils de Lyon, en liaison avec le D^r Julien CARRICABURU, chef de projet au service Affections de longue durée et accords conventionnels, et réalisé avec les participants suivants :

Groupe de travail

D^r Catherine CAILLAUD, généticienne, Paris
P^r Brigitte CHABROL, neuro-pédiatre, Marseille
D^r Sébastien DUCOURANT, médecin-conseil RSI, Saint-Denis
P^r François FEILLET, pédiatre, Nancy
D^r Roseline FROISSART, biochimiste, Lyon
D^r Francis GASPARI, médecin-conseil CNAMTS, Paris
M^e Delphine GENEVAZ, association Vaincre les maladies lysosomales, Massy
D^r Murielle JOUSSELIN-PAUTROT, Afssaps, Saint-Denis
D^r Bénédicte HÉRON, neuro-pédiatre, Paris
D^r François LABARTHE, pédiatre, Tours
D^r Martine LEMERRER, généticienne, Paris
D^r Irène MAIRE, biochimiste, Lyon
D^r Hélène OGIER de BAULNY, pédiatre, Paris
D^r Carole PEILLET, pharmacien, Lyon
D^r Guy TOUATI, pédiatre, Paris
D^r Vassili VALAYANNOPOULOS, pédiatre, Paris

Groupe de lecture

D^r Jean-François BENOIST, biologiste, Paris
D^r Yves BERTRAND, hématologue, Lyon
D^r Pierre BORDIGONI, hématologue, Nancy
D^r Christophe BOULAY, rééducateur fonctionnel, Marseille
D^r Jean-Marie CUISSET, neuro-pédiatre, Lille
P^r Pierre FARGE, odontologiste, Lyon
D^r Claire GALAMBRUN, hématologue, Marseille
D^r Christophe GARIN, orthopédiste, Lyon
D^r Marie-Noëlle LEFEBVRE, pharmacien, Lille
D^r Brigitte LESCOEUR, hématologue, Paris
P^r Loïc de PARSCAU, pédiatre, Brest

Annexe 2. Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence maladies rares

Le CETMPS [Comité d'évaluation du traitement des mucopolysaccharidoses – site Internet : <http://assoc.cetl.free.fr/> rubrique groupe CETMPS – présidente : D^r Nathalie GUFFON, département de pédiatrie, hôpital Édouard-Herriot, Hospices civils de Lyon] regroupe des experts de la MPS I, dont la plupart sont membres des centres de référence labellisés mentionnés ci-dessous.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme :
Coordonnateur : D^r Nathalie GUFFON, département de pédiatrie, hôpital Édouard Herriot, Hospices civils de Lyon.

Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme regroupant le centre du D^r Guy TOUATI, service des maladies du métabolisme, hôpital Necker - Enfants malades, Assistance publique - Hôpitaux de Paris et le centre du D^r Hélène OGIER DE BAULNY, service de neurologie, maladies métaboliques, hôpital Robert-Debré, Assistance publique - Hôpitaux de Paris.

Centre de référence pour les maladies lysosomales : Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG, service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance publique – Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant :
Coordonnateur : P^r Brigitte CHABROL, service de neurologie pédiatrique, hôpital La Timone, Assistance publique - Hôpitaux de Marseille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme :
Coordonnateur : D^r Dries DOBBELAERE, clinique de pédiatrie (Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition), hôpital Jeanne-de-Flandre, centre hospitalier universitaire de Lille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : P^r François FEILLET, service de médecine infantile, centre hospitalier universitaire de Nancy.

Annexe 3. Références

- Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I [editorial]. *J Pediatr* 2004;144(5):561-2.
- Ard JL, Bekker A, Frempong-Boadu AK. Anesthesia for an adult with mucopolysaccharidosis I. *J Clin Anesth* 2005;17(8):624-6.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51(1):1-17.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye* 2006;20(5):553-63.
- Bach G, Friedman R, Weissmann B, Neufeld EF. The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of alpha-L-Iduronidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69(8):2048-51.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, *et al.* Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28(6):1011-7.
- Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(4):290-6.
- Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, *et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(7):882-6.
- Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60(1):51-3.
- Cox-Brinkman J, Boelens JJ, 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(1):17-21.
- Gardner DG. The oral manifestations of Hurler's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;32(1):46-57.

- Guffon N. La mucopolysaccharidose type I (MPS I) : présentation clinique et traitement actuel. *Méd Thérap Pédiatr* 2003;6(2):91-7.
- Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent* 2006;16(3):207-12.
- Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* 2000;47(1):223-8.
- 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(3):182-8.
- Kohler R, Garin C. Table ronde : les mucopolysaccharidoses. Dépistage et prise en charge des problèmes orthopédiques. In: *Journée SOFOP - Congrès SOFCOT, Paris - Palais des congrès, 8 novembre 2006.*
- Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004;46(8):666-72.
- Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002;91(7):799-804.
- Muenzer J, Wraith JE. Treatment and management guidelines for MPS I [abstract]. *J Inherit Metab Dis* 26(Suppl 2):144.
- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101(3):355-8.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003;123(3):310-3.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
- Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, *et al.* Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998;91(7):2601-8.

- Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(4):229-39.
- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, *et al.* Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12(2):87-92.
- Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. *Clin Chim Acta* 1993;221(1-2):171-81.
- Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, *et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105(1-2):151-6.
- Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-Iduronidase gene. *Genomics* 1992;13(4):1311-3.
- Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(2):233-7.
- Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(5):589-95.
- Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, *et al.* Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1105-17.
- Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, *et al.* Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004;350(19):1960-9.
- Stone JE. Urine analysis in the diagnosis of mucopolysaccharide disorders. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 2):207-25.
- Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2003;5(4):286-94.
- Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *J Pediatr Orthop B* 2005;14(1):42-5.

- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005;94(7):872-7.
- Walker RWM, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13(5):441-7.
- Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome. Long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004;24(1):97-101.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, *et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-Iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 2004;144(5):581-8.
- Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3):489-506.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Guffon N. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidose type I patients less than 5 years old: results of a multinational study of recombinant alpha-L-iduronidase (Laronidase). *Pediatrics* 2007;A paraître.

Achévé d'imprimer en xxxxxx - Imprimerie moderne de l'Est - Dépôt légal Mois aaaa (Corps de
texte 3)



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

CODE Etude (rempli par le service communication