

Alpha Mannosidose : résultat d'une étude prospective sur 2 ans

lundi 15 juillet 2013, par [Denis LE BASTARD](#)

Dans le cadre d'un financement européen, le consortium HUE-MAN (constitué de scientifiques, médecins et industriels) a mené durant 2 ans une étude prospective de l'histoire naturelle de l'alpha-mannosidose. Un des **buts de l'étude étaient de pouvoir déterminer quelles sont les signes de la maladie qui évoluent à court terme** (dans une période de 24 mois) afin de choisir les meilleurs critères d'évaluation pour de futurs essais cliniques.

• Modalités de l'étude

Quatre centres investigateurs (Allemagne, Angleterre, Norvège et République Tchèque) ont participé à ce projet et ont évalué chez 43 malades ayant une forme dite modérée de la maladie, les signes cliniques et biologiques. Ces évaluations se sont faites lors de visites prévues en début d'étude, puis à un an, un an et demi et deux ans. Les malades ayant reçu une greffe de moelle, un traitement en évaluation moins de 30 jours avant le début de l'étude ou ayant des troubles cliniques ne leur permettant pas d'être participatif aux tests n'ont pas pu être inclus.

La moyenne d'âge des malades étaient de 19,8 ans avec 2/3 d'homme et 1/3 de femme. L'analyse des résultats s'est faite selon deux groupes, le premier constitué par les malades de moins de 18 ans (20 personnes) et le second par ceux de 18 ans et plus (23 personnes). Les résultats ont révélé une très grande hétérogénéité dans la sévérité de la maladie et son évolution.

• Principaux résultats observés

Les atteintes majeures se situent au niveau musculo-squelettique et neurologique. Les atteintes musculo-squelettiques typiques observées sont la scoliose, le genu valgum (déviation de l'axe des jambes donnant un aspect en X), la dysplasie des hanches (tête fémorale qui sort de l'articulation de la hanche), la déformation des pieds, la macrocéphalie (taille du crâne plus importante que la normale) ou encore les contractures. 62 % des enfants et 92% (94% en fin d'étude) des adultes étaient concernés par l'un ou l'autre de ces symptômes.

Tous les malades exprimaient une **perte auditive** depuis l'enfance. Cette perte était suffisamment conséquente pour nécessiter le port d'un appareil auditif. Le suivi sur 2 ans ne montre pas d'aggravation de l'audition. Les auteurs indiquent un manque de données pour interpréter plus en détail ce résultat.

71% des enfants et 79 % des adultes exprimaient des **troubles neurologiques**, principalement une ataxie (manque de coordination fine des mouvements volontaires), là encore sans constater d'évolution sur les 2 ans. Les autres troubles observés incluaient la dysarthrie (trouble de l'articulation), la dysmétrie (trouble de la coordination du mouvement dans l'espace) et le retard mental. En début d'étude, 52% des malades présentaient des troubles psychologiques. Après une diminution de ce pourcentage observée lors de la seconde visite, ce symptôme était retrouvé chez 79% des malades en fin d'étude.

La **croissance et la taille des malades** est sensiblement identique à la population générale (seul 4 enfants avaient une taille légèrement inférieure). Excepté pour 9 malades en surpoids (2 adolescentes et 7 adultes dont 2 étaient considérés en obésité sévère), le poids des malades se situait dans la moyenne de la population.

Les **investigations ophtalmologiques** ont permis de constater que peu de malades avaient des

atteintes. Celles trouvées consistaient en une opacité de la cornée pour deux malades (14 et 22 ans), une cataracte chez deux autres (30 et 39 ans) et une diminution importante de la vision liée à une dégénérescence pigmentaire de la rétine pour encore deux autres malades (15 et 34 ans).

Les **tests de fonctions pulmonaires** n'ont pu être menés que chez 11 enfants et 9 adultes. La fonction pulmonaire était diminuée chez les malades des deux groupes.

Des **tests d'endurance**, basés sur la distance parcourue durant 6 minutes et le nombre de marches montées en 3 minutes, ont également été réalisés. Des amendements et un arrêt précoce de l'étude n'ont pas permis à tous les malades d'effectuer l'ensemble des tests. La projection et comparaison par un modèle prédictif ont permis d'estimer une diminution de la capacité à la marche par rapport à une population d'âge similaire de l'ordre de 50 à 60% chez les enfants et de 60 à 65% chez les adultes. Cependant la très grande variation individuelle des résultats (de 60 à 500m), ne permet pas d'obtenir une vue d'ensemble cohérente. De façon intéressante, les résultats des tests d'endurance ont pu être corrélés aux taux d'oligosaccharides observés dans les urines et le sérum. Plus le taux d'oligosaccharides était bas plus la distance parcourue et le nombre de marches montées étaient importants. Ce constat amène les auteurs à penser que les taux de sécrétions d'oligosaccharides dépendent plus de la sévérité de la maladie que de l'âge des malades et peut donc être utilisés comme un critère secondaire lors d'essais cliniques.

• **Analyse et conclusion**

Les auteurs concluent que sur les 24 mois de suivi, peu de signes ont évolué et les évolutions étaient légères. Des atteintes neurologiques conséquentes ont cependant été observées (ataxie, dysarthrie) dans cette étude. Or lors des essais de traitements par enzyme de substitution chez des modèles souris développant la maladie, les troubles neuro-moteurs ont pu être améliorés. Ainsi lors de futurs essais cliniques thérapeutiques, il serait intéressant d'inclure des examens neurologiques comme critères d'évaluation d'efficacité ainsi que la mesure des taux d'oligosaccharides urinaires et/ou sériques.

Publication en accès libre : Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. M Beck et al. Orphanet Journal of Rare Disease 2013 (<http://www.ajrd.com/content/8/1/88>)

Delphine GENEVAZ