

# Epidémiologie et histoire naturelle des maladies de Sanfilippo en France

*Docteur Bénédicte Héron*

*Hôpital Trousseau, AP-HP*

*Centre Référence des maladies lysosomales*

*Professeur Marc Tardieu*

*Hôpital Bicêtre*

# Maladie de Sanfilippo

## MucoPolySaccharidoses type III

Autosomique récessive

Enzymes de dégradation de l'héparane sulfate

<b>A</b> héparane sulfamidase	17q25.3
<b>B</b> $\alpha$ -N-acétylglucosaminidase	17q21.1
<b>C</b> acétyl-CoA $\alpha$ -glucosaminide-N-acétyltransférase	8p11-q11
<b>D</b> N-acétylglucosamine-6-sulfatase	12q14

<b>Incidence</b>	1/60 000	(1/58 000 à 1/280 000)
<b>Fréquence des types</b>	A>B>C>D	

# Maladies Lysosomales à expression neurologique

*Phénotype*

**Cognitif - Comportemental**

**Morphologique**

# Symptômes MPS III

Retard de langage, infections ORL

Avance staturo-pondérale, macrocéphalie

**Troubles du comportement et du sommeil**

Hirsutisme, dysmorphie

*HSM*

*valvulopathie*

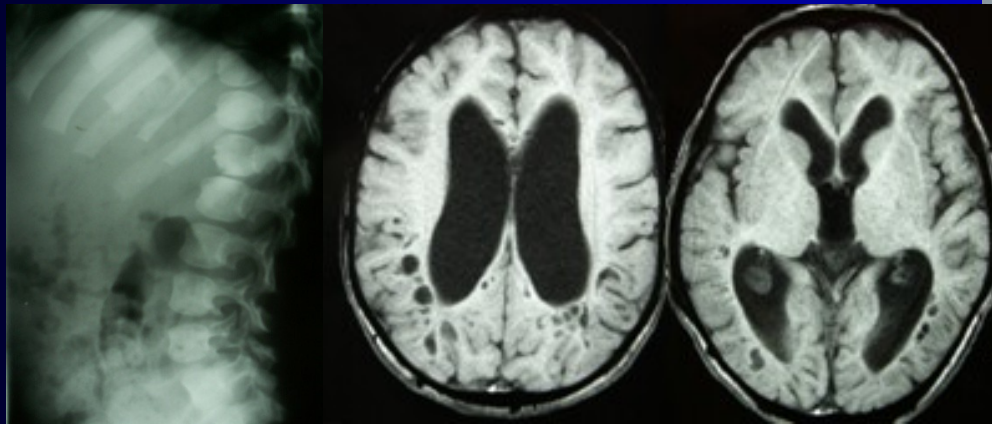
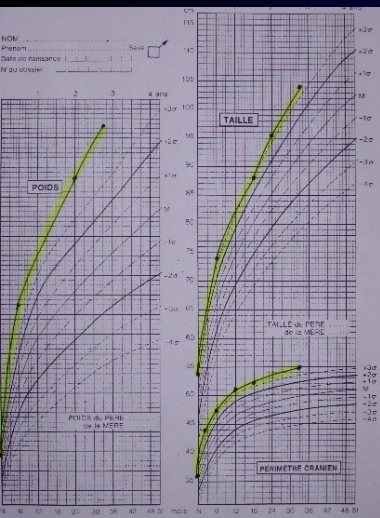
*Dysostose, cyphoscoliose, ostéochondrite*

Neuropathie périphérique,  
rétinopathie

**Régression neuropsychique**

Epilepsie

Atteinte extra-pyramidale et pyramidale



# Etude Histoire naturelle des MPSIII en France

- **Projet**

- demandé par experts internationaux à  
Marc Tardieu et Jean-Michel Heard
- Promoteur Institut Pasteur
- Participants AFM, Inserm
- soutien du CETL  
médecin coordonnateur : Bénédicte Héron

# Etude rétrospective française des MPSIII

- Objectifs :
  - 1) préciser l'épidémiologie en France
  - 2) décrire l'histoire naturelle
  - 3) évaluer de nouvelles thérapies dont les thérapies géniques intracérébrales (A, B)

# Description de l'Histoire naturelle de la maladie de SanFilippo

- **Méthode**

- Etude rétrospective observationnelle

- **Critères d'inclusion**

- patients MPSIII A, B, C et D
- diagnostiqués entre 01/01/1990 et 31/12/2006
- vivant en France au moins 1 an avant le DG
- DG par dosage activité enzymatique

# Etude Française des MPSIII

- Exhaustivité
  - 3 laboratoires de Dg
  - Courriers aux médecins référents
  - Courriels aux membres de SFEIM / SFNP
  - Associations VML et Alliance Sanfilippo



# Déroulement

- Dépôt CNIL Août 2007
- Inclusions 11/2007 à 06/2009
- Analyse des données en 2009
  
- Collaborations européennes en cours

# 1990-2006 (17 ans)

## 128 diagnostics biochimiques

- **Types**                    **A = 87 (68%) B = 18 (14%)**  
                                  **C = 17 (13%) D = 6 (5%)**
- **15,3%**                    **Famille multiplex        (15/98)**
- **7,5**                        **diagnostics/an**
- **Sexe**                      **62 F / 66 M**

# 111/128 dossiers revus (87%) (juin 2009)

- **A= 76/87      B=16/18      C= 13/17      D=6/6**

- **Activité enzymatique sur leuco ou fibro**

**46% ont une activité enzymatique résiduelle**

**type A = 47/76    soit 62%**

**type B = 0**

**type C = 1/13**

**type D = 3/6**

# 1990-2006 (17 ans)

## 128 diagnostics biochimiques

- 1985 à 1994

- 750 000 Naissances/an INSEE

- 5,5 cas MPSIII /année naissance

- 4 types A/an et 1 type B/an

- 1 type C-D /2ans

- Incidence en France 0,73/100 000

- soit 1/137 000 naissances vivantes

# Age au diagnostic

## Tous types

<5 ans	46,8%
5-10 ans	34,7%
10-15 ans	9,2%
>15 ans	9,3 %

## Age médian au DG

5,3 ans (0 à 27 ans)

	A	B	C+D
Médiane (extrêmes)	4,9 (0-25)	4,4 (0,2-19)	10,7 (3,4-27)

# Signes au diagnostic

(% présence)

Types MPSIII	tous	A/B	C/D
Morphologie visage	91,5	92	89
Hépatomégalie	50	52	36
Retard de langage	91	95	84
Agitation	75	74	79
Traits autistiques	24	27	10
Crises convulsives	16	16	15

# Evolution psychomotrice

## âge acquisitions

	moyen	extrêmes
• Marche	16m	10m - 4a
• Mots isolés	2a6m	10m - 9a
• Mots associés (60%)	3a2m	14m - 6a

### • Scolarisation

Types MPSIII	tous (100)	A/B (85)	C/D (15)
Absente	26%	26%	27%
PS	25%	27%	13%
MS	18%	21%	0
GS	28%	25%	47%
CP	(3)	(1)	(2)
Écrit prénom	(6)	(1)	(5)

# Evolution psychomotrice

## âge moyen perte (ans)

Types MPSIII	tous	A/B	C/D
● <i>Cognitive</i>	3,7	3,5	5,3
● Mots	6,3	5,5	10,8
<i>extrêmes</i>	4-20	4-12	5-20
● Marche	9,2	8,2	14,5
<i>extrêmes</i>	6,5-27	6,5-19,3	14,7-27
● Intérêt	11,2	10,5	16



# Evolution

(% présence)

<b>Types MPSIII</b>	<b>tous</b>	<b>A/B</b>	<b>C/D</b>
Accident domestique (brûlures, défenestration, fugues, trauma...)	16	20	0
Surdité « objectivée »	40	41	26
Epilepsie	38	41	26

# 26 patients décédés /111

<b>Types MPSIII</b>	<b>tous</b>	<b>A/B</b>	<b>C/D</b>
<b>Age de décès (ans)</b>			
<b>Médiane</b>	<b>16</b>	<b>15,5</b>	<b>20</b>
<b>étendue</b>	<b>5,6-35</b>	<b>5,6-20</b>	<b>14-35</b>

# Vivants > 20 ans

<b>Types MPSIII</b>	<b>tous</b>	<b>A/B</b>	<b>C/D</b>
<b>Nombre</b>	<b>16</b>	<b>10/1</b>	<b>5/0</b>
<b>Age</b>	<b>20-37</b>	<b>20-27</b>	<b>20-37</b>

# MPSIII type A

Activité Résiduelle =0 / Activité Résiduelle >0

– Pas de différence significative

- Age marche
- Age agitation
- Mots isolés/associés
- Perte cognitive
- Perte interactions

– Age décès

	AR= 0	AR+
N	5/28	11/46
âge moyen	13 ans	16 ans
extrêmes	6-20 ans	11-20 ans

# Etude allemande MPSIII

**A=80%; B=16%; C=4%**

**(57% participation)**

**71 patients MPSIIIA (89 A+B+C)**

Premiers symptômes	<1 a	67%
	7m	(0-4,5 a)
Age au diagnostic	4,5 a	(3m-14a)
	>5a	33%
Perte langage	8,2 a	
Epilepsie	10,9 a	(74% >15ans)
Perte motrice	12,4 a	
Décès	15,2 a	(8,4-25,5)
Evolution « lente »	9,9%	

# Etude néerlandaise MPSIII (1967-2008)

**A=109/189 MPSIIIA**

<b>Vivants</b>	<b>34</b>
<b>Décédés</b>	<b>66</b>
<b>Perdus</b>	<b>9</b>

<b>Survie moyenne</b>	<b>18 ans</b>
<b>Perte de la marche</b>	<b>14 ans</b>
<b>Perte du langage</b>	<b>8 ans</b>

## **Formes atténuées**

<b>mutation S298P/commune</b>
<b>mutation P180L/R245H</b>

<b>survie</b>
<b>QI</b>

<b>45a / 15A</b>
<b>3a-9a / 3m</b>

# Conclusion

- **Variabilité évolutive**
  - Gravité des types A et B
  - Evolution plus lente type C
  - D hétérogène ?
- **Diagnostic tardif**
- **Incidence**

<b>Australie</b>	<b>1/58.000</b>
<b>Allemagne</b>	<b>1/63.700</b>
<b>France</b>	<b>1/137.000</b>
<b>Irlande</b>	<b>1/280.000</b>

# **Avec la participation**

**Le comité d'évaluation et de traitement des  
mucopolysaccharidoses**

**La société française de neuropédiatrie**

**La société française des erreurs innées du métabolisme**

**Association vaincre les maladies lysosomales**

**Alliance Sanfilippo**

*MERCI*