



# Etude des mucopolysaccharidoses en France : constitution de la cohorte RaDiCo-MPS

B. Héron<sup>1</sup>, T. Billette de Villemeur<sup>2</sup>, I. Dufaure-Garé<sup>3</sup>, A. Brassier<sup>4</sup>, B. Chabrol<sup>5</sup>, S. Pichard<sup>4,6</sup>, F. Feillet<sup>7</sup>, AS. Guemann<sup>8</sup>, M. Barth<sup>9</sup>, M. Tardieu<sup>10</sup>, Y. Nadjar<sup>11</sup>, N. Belmatoug<sup>12</sup>, E. Sacaze<sup>13</sup>, A. Roubertie<sup>14</sup>, B. Cadot<sup>15</sup>, P. Beze-Beyrie<sup>16</sup>, E. Klising<sup>3</sup>, S. Guéguen<sup>3</sup>, S. Amselem<sup>3</sup> et l'équipe RaDiCo.

<sup>1</sup> AP-HP - A. Trousseau; <sup>2</sup> AP-HP - A. Trousseau / Inserm U1141; <sup>3</sup> RaDiCo; <sup>4</sup> AP-HP - Necker-Enfants Malades; <sup>5</sup> AP-HM - la Timone; <sup>6</sup> AP-HP - Robert-Debré; <sup>7</sup> CHU Nancy - Brabois; <sup>8</sup> CHU Lille - J. de Flandre; <sup>9</sup> CHU Angers; <sup>10</sup> CHRU Tours - Clocheville; <sup>11</sup> AP-HP - Pitié-Salpêtrière; <sup>12</sup> AP-HP - Beaujon; <sup>13</sup> CHRU Brest - Morvan; <sup>14</sup> CHU Montpellier - G. de Chaullac; <sup>15</sup> CHU Rennes - Pontchaillou; <sup>16</sup> CH Pau

## Contexte

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomale. Il s'agit de maladies génétiques rares (1/ 25 000 à 30 000 naissances), d'évolution chronique, progressive et multisystémique avec des symptômes pouvant débuter dès la petite enfance, voire avant la naissance. L'espérance de vie des patients atteints est raccourcie [1]. Le développement de traitements spécifiques pour certains types de MPS a permis d'améliorer les perspectives d'évolution des patients [3].

La cohorte RaDiCo-MPS porte sur les différents types de MPS : MPS-I, MPS-II, MPS-III, MPS-IV, MPS-VI, MPS-VII, MPS-IX et DMS (maladie d'Austin). Elle est soutenue par la plateforme RaDiCo, un programme national du Plan d'investissement d'Avenir, développé à l'INSERM U933, financé par l'ANR et dédié à la construction et à l'analyse de cohortes longitudinales de patients atteints de maladies rares. Depuis 2015, en partenariat avec les centres de compétences, de références et les filières de santé maladies rares, RaDiCo construit, enrichit et analyse des collections de données en vie réelle et ce dans l'objectif de constituer des bases de données prospectives et rétrospectives s'inscrivant dans la recherche de l'amélioration de la prise en charge et de l'organisation des soins [2].

## Objectif

L'objectif de RaDiCo-MPS est de caractériser l'épidémiologie et l'histoire naturelle des Mucopolysaccharidoses et du déficit multiple en sulfatases (DMS).

En partenariat avec la cohorte, un projet de recherche spécifique portant sur l'effet de l'enzymothérapie chez les patients atteints de MPS-II est en cours.

## Méthode

RaDiCo-MPS est une étude non interventionnelle nationale, multicentrique, concernant tout patient (adulte ou enfant) avec un diagnostic confirmé de MPS ou de DMS, ayant un consentement éclairé signé (ou une non-opposition des parents dans le cas de mineurs décédés) et suivis dans des Centres de Références ou de Compétences Maladies Rares de la filière G2M (Maladies Héritaires du Métabolisme).

Les données sont collectées de manière anonymisée sur la plateforme Inserm RaDiCo, RGPD compatible, via l'application web sécurisée REDcap [4].

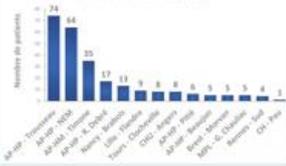
La période de recrutement est prévue pour durer 2 ans et le suivi 5 ans.

Les résultats présentés proviennent d'une extraction de la base de données du 27/01/2021.

## Résultats

➤ Au total, 254 patients MPS ont été recrutés depuis décembre 2017 par 14 centres dont 55% des patients par 3 centres (Trousseau-APHP, Necker-APHP et La Timone-APHM) (Fig. 1).

Fig. 1 : Recrutement des patients MPS (toutes pathologies) par centre recruteur (N=254)



➤ Parmi les patients recrutés, 24% concernaient des dossiers rétrospectifs de patients décédés.

### Caractéristiques de la population incluse – Age au diagnostic et âge de décès :

➤ L'ensemble des moyennes et des médianes de l'âge au diagnostic était inférieur à 10 ans, indiquant que, globalement, il s'agit plus souvent de maladies débutant dans l'enfance (Fig. 4).

➤ Pour les patients rétrospectifs, l'âge moyen de décès était compris entre 8,8 ± 5,8 ans (MPS-I) et 24,2 ± 3,8 ans (DMS) (Fig. 5).

Fig. 4 : Age au diagnostic par type de MPS (N=254)

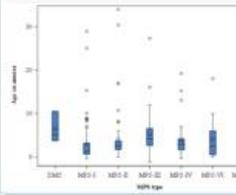
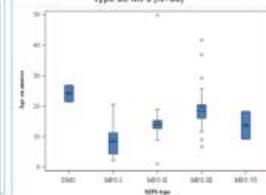


Fig. 5 : Age de décès des patients inclus décédés par type de MPS (N=60)

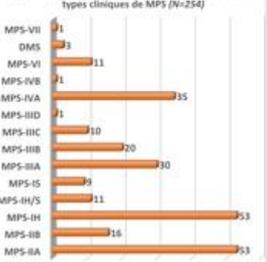


### Caractéristiques de la population incluse – Type de MPS et genre :

➤ Les trois-quarts des patients étaient de type MPS-I, MPS-II ou MPS-III et aucun patient MPS-IX n'avait été inclus (Fig. 2 et Fig. 3).



Fig. 3 : Répartition des patients selon les types et sous-types cliniques de MPS (N=254)



➤ Parmi les 69 patients atteints de MPS-II, un seul patient était de sexe féminin (1%) (Tab. 1).

Tab. 1 : Répartition des patients selon le sexe par type de MPS

Sexe	MPS I (N=72)	MPS-II (N=69)	MPS-III (N=81)	MPS-IV (N=36)	MPS-VI (N=11)	MPS-VII (N=1)	DMS (N=3)	Total (N=254)
Masculin	43 (59%)	68 (99%)	35 (57%)	19 (53%)	6 (55%)	-	2 (67%)	173 (68%)
Féminin	30 (41%)	1 (1%)	26 (43%)	17 (47%)	5 (45%)	1 (100%)	1 (33%)	81 (32%)

### Caractéristiques de la population incluse – Prise de traitement spécifique :

➤ La moitié des patients (52%, n=132) avait reçu au moins une fois pendant l'étude un traitement spécifique de correction de déficits enzymatiques (58% MPS-I, 77% MPS-II, 7% MPS-III, 83% MPS-IV et 27% MPS-VI) (Tab.2).

Tab.2 : Traitement spécifique du déficit enzymatique par type de MPS

Traitement spécifique	MPS I (N=72)	MPS-II (N=69)	MPS-III (N=81)	MPS-IV (N=36)	MPS-VI (N=11)	MPS-VII (N=1)	DMS (N=3)	Total (N=254)
Sans	31	16	57	6	8	1	3	122
Avec	42	53	4	30	3	0	0	132
% Enzymothérapie	26 (62%)	51 (96%)	1 (25%)	30 (100%)	3 (100%)	-	-	111 (84%)
% Transp. c. souches*	16 (38%)	2 (4%)	-	-	-	-	-	18 (14%)
% Thérapie génique	-	-	2 (50%)	-	-	-	-	2 (2%)
% Autre	-	-	1 (25%)	-	-	-	-	1 (1%)

\* Transplantation de cellules souches

## Discussion / Conclusion

Le suivi des patients n'étant pas achevé, les résultats présentés sont préliminaires et partiels.

Bien que les MPS soient des maladies rares, l'organisation en centres de références et de compétences a permis d'inclure pratiquement tous les types de MPS selon une répartition en accord avec celle décrite en France [5]. Toutefois, une légère sur-représentation des patients MPS-II s'explique par un partenariat avec un industriel sur cette pathologie.

La participation des centres étant basée sur le volontariat, la population d'étude est cependant non exhaustive (absence de participation du centre de référence de Lyon).

RaDiCo-MPS est une opportunité unique d'acquérir une meilleure connaissance des différents types de MPS, de leur histoire naturelle aux effets des traitements spécifiques, ainsi que de la qualité de vie des patients et de leurs aidants. C'est une base indispensable dans l'optique de thérapies innovantes.

## Bibliographie

- [1] R. Y. Wang et al. Genet Med. 2011 May;13(5):457-84.
- [2] <https://www.radi.co.fr/>
- [3] D. Concolino, F. Deodato et R. Parisi. Ital J Pediatr. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):120.
- [4] <https://openaccess.cerf-science.com/data/program/20191220medique.pdf>
- [5] HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soin (PND) – Mucopolysaccharidoses. Juillet 2016.

## Remerciements

Projet promu par l'Inserm, financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-10-COHO-0003).

