

ORIGINAL ARTICLE**Mucopolysaccharidoses at Bab-el-Oued University Hospital: management, evolution and budgetary impact**

Sarah IGUEBLAENE, Loubna HOUCINAT, Souhila MELZI, Zair BOUZERAR, Fatima-Zohra HADJADJ-AOUL

Centre hospitalo-universitaire de Bab El Oued, Service Pharmacie Centrale, Alger – Algérie

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare genetic diseases, called “lysosomal overload diseases” due to enzymatic deficiencies responsible for the accumulation of mucopolysaccharides or glycosaminoglycans (GAGs) in different tissues. MPS causes multiple symptoms, the spectrum of severity and the organs affected vary from one child to another, depending on the type of MPS. At Bab el Oued University Hospital, the first patient with MPS was treated in 2017. Since then, several children have been diagnosed and followed for MPS of different types. Our work was carried out with the objective of taking stock of the situation on the types of MPS supported, the number of patients treated and the evolution of treatment while assessing the budgetary impact. **Material and methods:** This is a retrospective study carried out on all patients diagnosed with MPS whatever the type, and treated at the university hospital. **Results and discussions:** several patients were diagnosed but only four with MPS I and VI were treated with Laronidase and Galsulfase. For an MPS I patient, symptoms progressed despite adherence to treatment. After 6 years, he experienced an anaphylactic reaction which required the treatment to be stopped. A poor clinical outcome was noted in an MPS VI patient due to late diagnosis and repetitive interruptions of treatment. The other two MPS I patients have shown good progress so far. Concerning the budgetary evaluation of this disease, the amount of annual care for the four patients represented 9.42% of the budgetary allocation of the hospital. **Conclusion:** benefits have been observed from the treatments implemented but early treatment is recommended to avoid irreversible complications. To deal with the delay in diagnosis and treatment, the creation of dedicated reference centers with a specific budget is one of the recommendations which constitute a first and big step towards improving the situation.

ARTICLE HISTORYReceived 28 Mar 2024
Accepted 15 May 2024**KEYWORDS**Mucopolysaccharidoses,
Laronidase, Galsulfase,
budgetary evaluation.**CORRESPONDING AUTHOR**Sarah IGUEBLAENE
sarahigueblalene@gmail.com**1. INTRODUCTION**

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies génétiques rares qui font partie d'un groupe cliniquement hétérogène de maladies connues sous le nom de troubles du stockage lysosomal (LSD), dont il existe plus de 60 types différents [1, 2]. Les MPS sont dues à des carences en enzymes impliquées dans la dégradation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycans (GAGs). Les GAGs sont une famille hétérogène de polysaccharides linéaires hautement sulfatés, complexes,

composés d'unités disaccharides répétitives et présents dans tous les tissus de mammifères [3]. Onze enzymes différentes sont responsables de la dégradation progressive des GAGs, dont les déficiences sont responsables de sept types différents de MPS [4]. Les patients atteints de MPS semblent généralement en bonne santé à la naissance, mais les symptômes apparaissent généralement au cours de la petite enfance, à mesure que la concentration de GAGs dans les cellules augmente. L'effet qui en

résulte sur les tissus et les organes entraîne une morbidité grave et une espérance de vie réduite [5,6]. Les manifestations cliniques peuvent varier selon le type de MPS et au sein même d'un type de MPS mais les organomégalies, les anomalies squelettiques et articulaires, les dysfonctionnements de la vision et de l'audition et les problèmes cardio-respiratoires sont communs à tous les sous-types de MPS [7,8].

L'incidence des MPS est estimée entre 1/25 000 et 1/30 000 naissances en France. En Algérie, aucune donnée statistique n'a été retrouvée. La MPS de type I est la plus fréquente des MPS. L'hétérogénéité clinique et le phénotype atténué d'évolution progressive font qu'elles sont probablement sous-diagnostiquées chez l'adulte [8]. Pour le diagnostic de MPS, la quantification et l'identification des métabolites accumulés permettent une première orientation. Le diagnostic est établi par la mise en évidence du déficit enzymatique. L'analyse des altérations géniques permet d'entreprendre une enquête familiale et de suggérer, le cas échéant, un diagnostic prénatal [9]. La stratégie thérapeutique repose sur la thérapie substitutive, impliquant l'administration intraveineuse d'une molécule recombinante fournissant l'enzyme déficiente [10]. En Algérie, l'arrêté du 6 Février 2013 fixant les listes des maladies rares et des pathologies à pronostic vital ainsi que les produits pharmaceutiques destinés à leur traitement, précise trois molécules pour la prise en charge des MPS, à savoir Laronidase, Idursulfase et Galsulfase, ce qui correspond respectivement aux MPS I, II et VI. Au niveau du CHU Bab-El-Oued (CHU BEO), le premier patient atteint de MPS a été pris en charge en 2017. Depuis, plusieurs enfants sont diagnostiqués et suivis pour des MPS de différents types. Notre travail a été mené dans l'objectif de faire un point de situation sur les types de MPS prises en charge à BEO, le nombre de patients et l'évolution du traitement tout en évaluant l'impact budgétaire.

2. MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au niveau de la pharmacie centrale du CHU BEO sur tous les malades diagnostiqués d'une MPS quel que soit le type, et traités au niveau du CHU.

La récolte des données est faite à partir du registre des maladies rares de l'unité « Biothérapie » ainsi que le logiciel de gestion de stock du service de la Pharmacie Centrale. L'évolution du traitement a été examinée à partir de fiches élaborées conjointement avec les services de pédiatrie et d'endocrinologie. L'évaluation clinique du traitement est portée principalement sur l'évaluation des manifestations systémiques, telles que l'hépatomégalie, les raideurs articulaires, les troubles ventilatoires restrictifs, l'obstruction des voies aériennes supérieures, les lésions oculaires, l'endurance, la mobilité articulaire et la dextérité manuelle. La mesure du fonctionnement du poumon par la capacité vitale forcée (CVF) et

la mesure de la distance moyenne parcourue par le patient en six ou douze minutes sont aussi des critères d'évaluation à côté du dosage urinaire des GAGs [11, 12]. L'étude de l'impact budgétaire est réalisée sous forme d'une estimation du coût annuel d'une prise en charge médicamenteuse d'un malade diagnostiqué MPS en se basant sur le prix unitaire du médicament et sur la posologie moyenne par semaine.

3. RESULTATS

Lors de notre étude, il a été constaté que dix patients ont été diagnostiqués au niveau du CHU BEO mais au final, 04 enfants seulement ont été mis sous traitement. 02 en pédiatrie et 02 en endocrinologie. Sur les quatre patients, trois sont diagnostiqués porteurs d'une MPS I et un d'une MPS VI. Toutes les MPS I sont de phénotype intermédiaire (Hurler Sheie). L'âge médian au moment du diagnostic est de six ans et l'âge médian à l'instauration du traitement est de sept ans. Le sexe ratio est de 1 :1. La durée moyenne du traitement au moment de l'étude est estimée à 30 mois. Les patients MPS I sont traités par Laronidase en suivant un schéma posologique de 100U/Kg/semaine. Galsulfase, à la dose de 1mg/Kg/semaine, a été prescrite pour le patient MPS VI.

Nous disposons d'une évolution que pour les patients suivis en pédiatrie. Un patient MPS I a été diagnostiqué à l'âge de deux ans et la mise sous traitement s'est fait 02 ans plus tard. Il avait un tableau clinique dominé initialement, en dehors des traits épais du visage, par une hépatosplénomégalie, une hernie ombilicale et une rétraction tendineuse bilatérale des articulations interphalangiennes du 5ème doigt. Sur le plan cardiaque, on notait la présence d'une fuite mitrale grade I avec un aspect de valves épaisses. Sur le plan neurologique, il y avait déjà des anomalies de la substance blanche profonde para ventriculaire bilatérale, et une hydrocéphalie tétra ventriculaire communicante. Le taux de GAGs urinaires était de 370 mg/g de créatinine. Après 6 ans de traitement, l'hépatomégalie a disparue mais il reste une splénomégalie de type 2. L'enfant présente un thorax en bréchet, une rétraction tendineuse des doigts donnant un aspect des mains en griffes avec des difficultés de la préhension. Des déformations articulaires, des pieds en équins associés à une marche dandinant réduisent le périmètre de marche de façon considérable. Des troubles visuels sont notés par atteinte dystrophique cornéenne. L'atteinte neurologique est restée stationnaire sans signe de compression médullaire. Sur le plan cardiaque, il y a aggravation de l'insuffisance mitrale au grade II avec un défaut de relaxation. Les GAGs urinaires sont passés à 77 mg/g de créatinine. Cependant, il a présenté une réaction anaphylactique qui a imposé l'arrêt de Laronidase après six années de traitement.

Pour le seul patient porteur d'une MPS VI, le diagnostic par confirmation génétique n'a pu être fait qu'à l'âge de 10 ans et le

traitement a été instauré à 14 ans. Après deux ans de traitement, le taux de GAGs passe de 175,87 à 16,49 mg/g créatinine mais l'évolution s'est fait vers l'aggravation. L'atteinte hépatique, l'atteinte articulaire et cardiaque ont continué à progresser. Le handicap s'est installé avec limitation presque totale de l'activité motrice. Le tableau clinique est majoré par la présence d'un thorax en bréchet et une scoliose.

Pour les deux autres cas MPS I, les données cliniques initiales ne sont pas disponibles. L'évaluation du traitement n'est pas encore réalisée. Elle est programmée après une année. Cependant, après 11 mois de traitement, il a été constaté que les raideurs articulaires à la main gauche avaient disparues, l'écoulement nasal a cessé, l'Echocoeur est stable et le périmètre de marche s'est amélioré. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Pour tous les patients le CVF n'a pas été réalisé.

Concernant l'impact budgétaire, la prise en charge d'un patient ayant un poids moyen de 20kg a été estimée à 18 738 098.1 DA/AN pour Laronidase. Pour la Galsulfase et pour un patient ayant un poids moyen de 25kg, l'estimation s'élève à 48 298 871.4 DA/AN. Pour notre CHU, la prise en charge des 4 patients MPS représente 9.42% de la dotation budgétaire attribuée par le ministère. La MPS contribuent à hauteur de 27,00 % du coût global des maladies rares.

4. DISCUSSION

Les enfants pris en charge pour MPS reçoivent leur traitement dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales. Une prémédication adéquate est instaurée pour prévenir tout incident allergique. Le traitement est supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS ou d'une autre maladie métabolique héréditaire [11, 12].

La MPS I est la plus fréquente au CHU BEO avec 75 % des patients, ceci est en accord avec les chiffres retrouvés en France. [8]. Dans la MPS I, les GAGs sont normalement dégradés dans des lysosomes par une enzyme, α -L-iduronidase, une hydrolase lysosomale des résidus α -L-iduroniques. Leur accumulation dans plusieurs types de cellules et tissus est le résultat d'une activité réduite ou nulle de cette enzyme [13]. Le phénotype Hurler Scheie est le seul relevé dans cette étude, c'est la forme intermédiaire de MPS I. A la différence de la forme sévère (maladie de Hurler) et de la forme atténuée (maladie de Scheie), elle est caractérisée par une variabilité importante des symptômes et du handicap qui en découle. La MPS I atteint aussi bien les garçons que les filles [14]. La MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive [2]. Elle se caractérise par un déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase. La diminution ou l'absence d'activité de cette enzyme se traduit par l'accumulation de dermatane sulfate dans de nombreux types cellulaires et tissus [12].

La prise en charge thérapeutique de ces deux MPS repose sur la thérapie enzymatique substitutive (Enzyme replacement therapy ERT). Cette dernière, basée sur l'administration intraveineuse périodique d'enzymes spécifiques produites grâce à la technologie de l'ADN recombinant, est actuellement la thérapie disponible la plus appropriée pour plusieurs troubles du stockage lysosomal dont les MPS. Ces enzymes recombinantes, comme la Laronidase et la Galsulfase, sont produites dans des lignées cellulaires de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et sont une forme purifiée des enzymes lysosomales. La MPS I (syndrome de Hurler, Hurler-Scheie, Scheie) a été le premier type de MPS traité par ERT; par la suite, le traitement est devenu disponible pour la MPS VI, la MPS II (syndrome de Hunter) et la MPS IVA (syndrome de Morquio). Dernièrement, l'enzyme recombinante β glucuronidase a été testée pour les patients atteints de MPS VII (syndrome de Sly) [15].

Laronidase est la forme recombinante de l' α -L-iduronidase humaine indiquée dans la MPS I afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie. La Galsulfase est la forme recombinante de la N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine. Pour tous les patients, le schéma posologique adopté est celui recommandé dans le résumé des caractéristiques (RCP) des deux produits [11, 12].

L'enzymothérapie substitutive a démontré une efficacité par une diminution rapide et impressionnante de l'excrétion urinaire des GAGs. Une réduction de 85% en moyenne a été observée ce qui concorde avec les données de la littérature. L'hépatomégalie a disparu. D'un point de vue clinique, une réduction des volumes du foie et de la rate a été observée après quelques mois de traitement, qui se maintient ensuite [13, 16]. Cet effet était d'une manière ou d'une autre attendu dès le début, étant donné que les études de distribution tissulaire chez les animaux [17, 18] avaient montré une absorption très élevée de l'enzyme recombinante dans le foie et la rate. Une réduction du volume du foie aurait un impact positif sur le patient en améliorant directement la fonction respiratoire grâce à une facilitation des mouvements du diaphragme. Cependant, pour nos patients l'atteinte respiratoire est secondaire à l'atteinte osseuse. La capacité vitale forcée n'a pas été réalisée par incapacité des patients à effectuer un test d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Aussi, pour le 1er cas MPS I, malgré une observance assidue au traitement, la symptomatologie a progressé sur différents plans et après 06 ans, l'arrêt du traitement a été imposé par une réaction anaphylactique de type détresse respiratoire. Ceci a fait supposer que le patient a développé des anticorps anti-Laronidase qui ne peuvent être dosés en raison de la non disponibilité de ce test. De plus, il n'est pas encore clair si des titres d'anticorps élevés pourraient influencer l'efficacité du traitement [19].

Pour le cas MPS VI, malgré un tableau clinique évocateur d'une maladie de surcharge, le diagnostic génétique n'a pu être fait que

tardivement à l'âge de dix ans. La prise en charge thérapeutique était aussi tardive et discontinue. Plus tard, l'administration du traitement de façon régulière pour deux années consécutives a permis de contrôler l'atteinte hépatique et de réduire le taux de GAGs urinaires. Malgré cela, l'atteinte articulaire et l'atteinte cardiaque valvulaire ont continué à progresser et le handicap s'est installé en raison d'une mauvaise diffusion du produit. La littérature rapporte que pour toutes les pathologies lysosomales génétiques, il est essentiel, surtout dans les formes sévères, d'initier le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles de la maladie. Aussi, une enzymothérapie substitutive débutée de manière très précoce et maintenue semble ralentir la progression clinique de la MPS VI [20].

L'évaluation des manifestations systémiques des deux autres patients MPS I a été laissée à une année du début du traitement vu l'instauration récente de ce dernier. L'hépatomégalie bien qu'apparemment diminuée n'a pas été objectivée par une IRM. L'enzymothérapie substitutive semble régler le problème de l'obstruction des voies aériennes supérieures où l'écoulement nasal a cessé et les raideurs articulaires observées à la main gauche en début de traitement ont pu disparaître. L'Echocoeur stable et le périmètre de marche amélioré semblent être des signes de bonne évolution du traitement ajouté à cela la bonne tolérance du traitement. Cependant, les données concernant le taux de GAGs ou le CVF n'ont pas été obtenues.

Dans la littérature, les manifestations des MPS ont initialement été interprétées comme des conséquences directes de l'engorgement lysosomal par des mucopolysaccharides non dégradés. Cependant, ce concept a été remis en question à la lumière de nouvelles données sur les multiples rôles biologiques des GAGs. La physiopathologie des MPS est aujourd'hui envisagée comme le résultat d'une cascade complexe d'événements secondaires conduisant à un dysfonctionnement de plusieurs processus et voies cellulaires. Certains de ces chemins pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques, ouvrant ainsi la voie au développement de traitements novateurs pour ces troubles [21].

Les patients atteints de maladies rares sont souvent confrontés à une errance diagnostique, cela s'explique principalement du fait qu'au début des symptômes, les professionnels ne savent pas qu'ils sont en face d'une maladie rare et orientent d'abord les examens vers des tests généraux [22]. Le diagnostic est souvent tardif par manque de moyen de diagnostic.

En plus, le fardeau financier est un problème majeur dans la prise en charge thérapeutique rapide et correcte des patients car les traitements proposés sont onéreux. Au CHU BEO, presque 10% du budget du CHU est consacré au traitement des 04 patients atteints de MPS. Plusieurs patients diagnostiqués ont été orientés vers des établissements de santé de leur lieu de résidence en vue d'une éventuelle prise en charge. Un nouveau patient a été

diagnostiqué d'une MPS IV-A ou maladie de Morquio A. Il nécessite un traitement par l'Elosulfase alfa, une enzyme recombinante au prix très élevé. Cette MPS IV ne figure pas dans l'arrêté du 06 février 2013. Cet arrêté ne liste pas toutes les MPS et ne prévoit pas le financement du traitement. De plus, le traitement d'autres MPS telle la MPS VII (maladie de Sly) n'est pas encore enregistré en Algérie bien que des cas soient déjà diagnostiqués. En conséquence, la prise en charge des patients atteints de MPS comme toutes les autres maladies rares impose plusieurs défis pour les hôpitaux algériens notamment : le diagnostic précoce, l'accès aux traitements pour tous les patients et leur accompagnement thérapeutique.

Devant ces enjeux, il est crucial de rechercher des solutions visant à optimiser la prise en charge des patients affectés par des maladies rares, dont les MPS. La création de centres de référence dotés de budget spécifique et dédiés uniquement à la prise en charge de ces pathologies est l'une des recommandations pour faire face à la contrainte budgétaire et un premier et grand pas vers l'amélioration de la situation. Ces centres devront rassembler une équipe spécialisée, qualifiée et multidisciplinaire en vue d'une surveillance biologique, clinique et thérapeutique. Une étape essentielle pour le bon fonctionnement de ces centres est la création de registre et le recensement du nombre de malades au niveau national ce qui facilitera leur répartition sur les différents centres et leur garantira une prise en charge optimale. Dans la même vision, l'enregistrement de ce type de traitement dans la nomenclature nationale devrait suivre également une procédure spécifique et accélérée.

5. CONCLUSION

L'expérience avec l'enzymothérapie substitutive dans les MPS I et VI atteint désormais plus de 07 ans, tandis que dans les MPS IVA et VII le traitement n'a pas encore débuté. Comme clairement rapporté dans la littérature, nous avons pu observer les bénéfices de ce traitement chez nos patients en termes de réduction des organomégalies ou du taux de GAGs mais une prise en charge précoce aurait évité une des complications irréversibles. Les patients peuvent développer des anticorps contre l'enzyme recombinante mais leur dosage n'est pas disponible en Algérie. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de cette maladie génétique. Un fond spécial « Maladies rares » serait une meilleure alternative pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de tous les malades MPS en Algérie.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

REFERENCES

1. Arrêté du 25 Rabie El Aouel 1434 correspondant au 6 Février 2013 fixant les listes des maladies rares et des pathologies à pronostic vital ainsi que les produits pharmaceutiques destinés à leur traitement. J Officiel Repub Algérienne. 2013; N° 50.
2. Akyol MU, Alden TD, Amartino H. et al. Recommandations pour la prise en charge de la MPS VI: orientations systématiques fondées sur des données probantes et consensuelles. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:118. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1080-y>.
3. Prydz K. Déterminants de la structure des glycosaminoglycanes (GAG). Biomolécules. 2015 ; 5(3):2003-2022. doi 10.3390/biom5032003.
4. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. Biochem Res Int. 2012; 2012:471325. <https://doi.org/10.1155/2012/471325>.
5. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. Curr Rheumatol Rep. 2014;16:389. DOI: 10.1007/s11926-013-0389-0.
6. Archer LD, Langford-Smith KJ, Bigger BW, Fildes JE. Mucopolysaccharide diseases: a complex interplay between neuroinflammation, microglial activation and adaptive immunity. J Inherit Metab Dis. 2014;37:1–12. DOI : 10.1007/s10545-013-9613-3.
7. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011;50 (Suppl 5):v4–12] DOI : 10.1093/rhumatologie/ker394. PMID: 22210669.
8. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, Ancellin S, Touati G, Levade T, Gaches F. Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? Rev Med Interne. 2020;41(3):180-188. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.11.010>.
9. Froissart R, Bekri S. Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses. Arch Pediatr. 2014; 21:S27-S31. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72256-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72256-0)
10. Chabrol B, Cano A. Les mucopolysaccharidoses : diagnostic et prise en charge. Arch Pediatr. 2014;21: S1-S3. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72252-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72252-3)
11. Genzyme Europe B.V. Aldurazyme® (Laronidase) solution à diluer pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. 2003. Pays-Bas
12. BioMarin International Limited. Naglazyme® (Galsulfase) solution à diluer pour perfusion. Résumé des caractéristiques du produit. 2006. Irlande
13. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R., Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, HuV K, Cox G, Swiedler SJ, Kakkis ED. A follow-up study of MPS I patients treated with Laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007 ; 90 (2):171-180. DOI: 10.1016/j.yimgme.2006.08.007.
14. La mucopolysaccharidose de type I. Encyclopédie Orphanet Grand Public. Octobre 2009. Disponible sur : <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType e1-FRfrPub132v01.pdf>
15. Concolino et al. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. Ital J Radiol. 2018, 44 (Suppl 2):120 <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>.
16. Kılıç M, Dursun A, Coşkun T, Tokatlı A, Özgül RK, Yücel-Yılmaz D, et al. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. Am J Med Genet A. 2017;173(11):2954–67. DOI: 10.1002/ajmg.a.38459.
17. Turner CT, Hopwood JJ, Brooks DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I: altered distribution and targeting of alpha-Liduronidase in immunized rats. Mol Genet Metab. 2000;69:277–85.] DOI : 10.1006/mgme.2000.2979. PMID: 10870845.
18. Kakkis ED, Schuchman E, He X, Wan Q, Kania S, Wiemelt S, et al. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. Mol Genet Metab. 2001; 72:199–208.] DOI: 10.1006/mgme.2000.3140. PMID: 11243725.
19. 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 longterm clinical outcome. Orphanet J Rare Dis 10, 42 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0255-4>.
20. Garcia P, Phillips D, Johnson J, Martin K, Randolph LM, Rosenfeld H, Harmatz P. Long-term outcomes of patients with mucopolysaccharidosis VI treated with galsulfase enzyme replacement therapy since infancy. Mol Genet Metab. 2021 May;133 (1):100-108. DOI: 10.1016/j.yimgme.2021.03.006.
21. Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C, Minopoli N, Parenti G. Pathogenesis of Mucopolysaccharidoses, an Update. Int J Mol Sci. 2020 ; 21(7):2515. <https://doi.org/10.3390/ijms21072515>.
22. Lannoy N, Vincent MF, Lohest F, Hermans C. Innovations maladies rares 2018. Louvain Med 2019; 138 (2): 95-106.