
**Recommandations du Comité d'Evaluation
du Traitement de la maladie de Pompe**

**Modalités de l'utilisation
de l'alpha-glucosidase recombinante humaine (Myozyme™)
et du suivi des patients adultes**

(Etablies par : Pr D. Annane, Dr C. Caillaud, Dr P. Laforêt,
Dr I. Maire, Pr M. Nicolino, Dr D. Orlikowski)

PROTOCOLE DE SUIVI DE LA FORME ADULTE DE LA MALADIE DE POMPE

Avant toute prise en charge thérapeutique, le diagnostic doit être documenté par le dosage de l'activité enzymatique résiduelle de l'alpha-glucosidase acide au niveau d'un laboratoire de référence (cf Annexe 1), sur un prélèvement sanguin et/ou tissulaire (*muscle, fibroblastes cutanés*). L'identification des mutations du gène de l'alpha-glucosidase est souhaitable.

Tous les patients qui recevront un traitement par Myozyme™ doivent être suivis **tous les 6 mois au sein de l'un des centres de référence** Français de maladies neuromusculaires ou métaboliques (cf Annexe 7), afin de garantir la qualité de l'évaluation clinique et du suivi de la tolérance du produit et de la collecte des données :

La visite initiale (dans les 30 jours précédant la 1^{ère} perfusion) et la visite annuelle comprendront une évaluation musculaire et respiratoire exhaustive, standardisée et validée (cf page 2).

Entre deux évaluations annuelles une visite médicale devra également avoir lieu à 6 mois dans le centre de référence avec un bilan minimum comportant des épreuves respiratoires classiques, une mesure de la fonction motrice et un test de marche de 6 minutes pour les patients ambulatoires.

Dans le centre de suivi du patient, les visites auront lieu tous les 2 semaines (à chaque perfusion) et comprendront au minimum les évaluations suivantes : examen clinique, mesure du pouls et de la pression artérielle.

INFORMATIONS A COLLECTER ET EXAMENS A PRATIQUER INITIALEMENT PUIS TOUS LES 6 MOIS OU ANNUELLEMENT PAR LE CENTRE DE REFERENCE :

- Historique médical/chirurgical (cf. base de données informatisée)
- Biopsie cutanée pour culture de fibroblastes
- Extraction d'ADN pour recherche de mutations (cf. annexes 1&2)
- Examen clinique

Bilan biologique :

- Sérothèque
- Bilan biologique standard :
 - ❖ NFS, Ionogramme, créatininémie, CPK, transaminases, Bilirubine
- Bandelette urinaire : protéinurie
- Recherche d'anticorps anti-RhGAA
- Dosage du Glc4 urinaire sur urines congelées (cf. annexe 2)

Evaluation musculaire :

- Evaluation de la force musculaire avec cotation par testing manuel, QMT (quantify muscle testing)
- Evaluation de la fonction motrice : tests fonctionnels et échelle de mesure de la fonction motrice (échelle MFM cf annexe 3), enregistrement d'un film vidéo si possible (échelles spécifiques-cf annexe 3)
- Testing musculaire par Biodex (facultatif)
- Test de marche de 6 minutes, enregistrement d'un film vidéo
- Echelles de Walton, de Brooke et Vignos, échelle de handicap de Rotterdam
- Tomodensitométrie ou IRM des muscles squelettiques
- Spectroscopie par résonance magnétique du C13 (facultatif)

Evaluation respiratoire :

- Explorations fonctionnelles respiratoires: (cf annexe 4)
 - ❖ mesures volitionnelles non invasives : CV en position assise et couchée, Pi max et Pe max
 - ❖ mesure volitionnelle invasive : pression transdiaphragmatique (pdi)
 - ❖ mesure non volitionnelle: mesure des pdi avec stimulation magnétique cervicale (twitch pdi)
- Echelle de dyspnée (échelle de BORG) et EVA, mesurée en position assise et couchée en respiration libre. (cf annexe 4)
- Gaz du sang
- Temps de déventilation (pour les patients ventilés), signes cliniques et mesure de la PCO2 transcutanée en continu au débranchement et mesure du temps de déventilation effectif jusqu'à l'apparition d'une hypercapnie (cf. annexe)
- Radiographie du thorax de face

Evaluation cardio-vasculaire :

- Electrocardiogramme et échocardiographie
- Angio-scanner ou angio-IRM cérébrale : recherche de malformation vasculaire ou d'anévrisme (facultatif)

Divers :

- Audiogramme
- Examen ophtalmologique
- Questionnaire de qualité de vie SF36, Echelle de fatigue FSS (Fatigue Severity Scale)

PLAN DE SUIVI DES PATIENTS (schéma présenté sur 1 an)

J0 : 1^{ère} perfusion

TEST ou PROCEDURE	EVALUATION INITIALE	M6	M12
Historique médico/chirurgical	+		
Examen clinique	A chaque visite toutes les 2 semaines		
Biopsie cutanée ¹	+		
Activité α -glucosidase acide (sang) ¹	+		
Etude génétique ¹	+		
Sérothèque (Ac anti-rhGAA)	La recherche d'Ac anti-rhGAA est recommandée avant la 1 ^{ère} perfusion puis tous les 3 mois		
Biologie standard	+	+	+
Glc4 urinaire	+	+	+
Evaluation musculaire			
Test de marche de 6 minutes, Echelle de fonction motrice (MFM) Tests chronométrés	+	+	+
Testing manuel, QMT, Biodex	+		+
Echelles de Walton, de Brooke et Vignos Echelle SF36	+		+
Echelle de Handicap de Rotterdam Echelle FSS	+	+	+
TDM ou IRM musculaire	+		+
Spectroscopie RMN du C13	+		+
Evaluation respiratoire			
CV assis et couché	+	+	+
Pressions transdiaphragmatiques	+		+
Gaz du sang	+		+
Temps total de déventilation & mesure de PCO2 transcutanée	+		+
Radiographie du thorax	+		(+))
Evaluation cardio-vasculaire			
ECG	+		+
Echocardiographie	+		(+))
Imagerie cérébrale	(+))		(+))
Divers			
Audiogramme	+		(+))
Examen ophtalmologique	(+))		(+))
Médication ou assistance respiratoire concomitante ; complications ; effets indésirables (réactions)	Enregistrés à chaque visite toutes les 2 semaines		

() : A l'appréciation du médecin responsable, 1: Si non fait auparavant

En cas de décès, quelles que soient les circonstances, proposer une autopsie

ADMINISTRATION DU PRODUIT

Le stockage du Myozyme non reconstitué doit être effectué entre 2 et 8°, à l'abri de la lumière, dans un réfrigérateur fermé à clé avec un système de contrôle extérieur de la température

1) Posologie :

Peser le patient si possible avant chaque perfusion

La posologie recommandée de Myozyme™ est de 20 mg/kg en perfusion I.V., administrée toutes les 2 semaines. Le nombre de flacons de 50 mg requis est calculé en fonction du poids corporel du patient et de la dose prescrite.

Calcul de la dose nécessaire

Poids corporel du patient (en kg) X dose de 20 mg/kg = dose (mg) de Myozyme™ reconstitué qui sera administrée au patient.

En fonction de la dose à administrer au patient (en mg), déterminer le nombre de flacons de 50mg nécessaires en divisant la dose à administrer au patient (en mg) par 50 mg (dose par flacon).

2) Mode de reconstitution et d'administration :

- Déterminer le nombre de flacons à reconstituer sur la base du poids du patient (voir encadré ci-dessus).
- Les retirer du réfrigérateur afin qu'ils puissent parvenir à température ambiante (attendre environ 30 min). Chaque flacon de Myozyme™ est destiné à une administration unique.
- Préparer une surface de travail propre et organiser le matériel et l'équipement nécessaires à la préparation et à l'administration de la perfusion.

- Reconstituer la poudre avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables (eau PPI) avec une **aiguille 22G/30 mm**. Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables sur la paroi interne du flacon en évitant tout impact direct de l'eau PPI sur la poudre. Laisser reposer 15 mn puis incliner le flacon de façon à ce que la solution entre en contact avec la paroi pour dissoudre le reste de la poudre. Ne pas inverser, retourner ou secouer le flacon.

- Inspecter visuellement le contenu des flacons reconstitués. La solution reconstituée contenant 5 mg/ml de rhGAA est limpide, incolore à jaune pâle et peut contenir des particules en forme de filaments de protéines translucides ou blancs. Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant une coloration anormale. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

- Préparer une poche de solution pour perfusion de chlorure de sodium 0,9% de taille appropriée, en éliminant un volume égal au volume total de Myozyme™ à ajouter. La concentration finale de Myozyme™ dans la poche à perfusion est comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Le tableau ci-dessous présente les volumes de perfusion utilisés dans le cadre des essais cliniques. Le volume total préparé devra prendre en compte le risque d'insuffisance cardio-respiratoire aiguë dû à la surcharge de volume chez les enfants présentant une hypertrophie cardiaque sous-jacente. Retirer l'air contenu à l'intérieur de la poche de perfusion. Cette opération s'est en effet montré efficace pour réduire l'agitation et minimiser la formation des particules protéiques.

Poids du patient (en kg)	Volume de perfusion recommandé (en ml)
1,25 – 10	50
10,1 – 20	100
20,1 – 30	150
30,1 – 35	200
35,1 – 50	250
50,1 – 60	300
60,1 – 100	500
100,1 – 120	600

- Après reconstitution de Myozyme™, prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon en évitant la formation de mousse à l'intérieur de la seringue (l'extrémité de l'aiguille doit rester dans la solution, et éviter tout mouvement d'aspiration dans l'air). Cette solution doit ensuite être de nouveau diluée immédiatement dans la poche directement dans la solution de chlorure de sodium à 0,9% et non dans l'air éventuellement resté à l'intérieur de la poche, dans des conditions aseptiques. Homogénéiser délicatement la solution diluée en évitant l'apparition de mousse. Masser doucement la poche à perfusion afin d'homogénéiser la solution diluée. Eviter de la secouer ou de l'agiter excessivement afin de minimiser la formation de particules. Inspecter visuellement la solution pour perfusion. **Changer d'aiguille tous les 10 flacons au maximum.** La solution doit être limpide et incolore, mais peut toutefois contenir quelques particules protéiques sous forme de brins fins de couleur blanche ou de filaments translucides. Ne jamais utiliser une solution pour perfusion contenant des particules étrangères ou présentant une coloration anormale. Remettre la poche à l'utilisateur en mains propres. Ne pas utiliser de système de transmission pneumatique.

La solution diluée est stable 24h entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière.

Poser une voie d'abord veineuse centrale ou périphérique avec une solution de NaCl 0,9% raccordé à une tubulure munie d'un robinet à trois voies et d'un filtre de 0,2 µm à faible pouvoir de combinaison protéique. L'utilisation d'un filtre en ligne permet d'éliminer les particules protéiques visibles éventuellement présentes dans la solution finale sans entraîner la perte apparente de protéines ni d'activité.

Conformez-vous aux procédures en vigueur au sein de votre établissement en matière de pose de perfusion intraveineuse et de perfusion médicamenteuse.

Le dispositif à trois voies permet :

- de poser en parallèle la solution diluée de Myozyme™ une fois la voie d'abord assurée;
- de disposer d'une voie d'administration réservée aux traitements en cas de réactions associées à la perfusion (RAP);
- de rincer avec une solution de chlorure de sodium 0,9% la tubulure à la fin de la perfusion de Myozyme™ au débit final.

3) Posologie et mode d'administration :

Les perfusions seront administrées par paliers successifs. L'utilisation d'une pompe à perfusion permettra d'obtenir des débits de perfusion plus précis.

Il est recommandé de démarrer la perfusion à un débit initial de 1 mg/kg/h. Ensuite, s'il n'existe pas de réactions associées à la perfusion (RAP), le débit sera graduellement augmenté de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h.

- ≈ 1 mg/kg/h = palier 1 pendant 30 minutes, en cas de bonne tolérance, augmenter la perfusion à
- ≈ 3 mg/kg/h = palier 2 pendant 30 minutes, en cas de bonne tolérance, augmenter la perfusion à
- ≈ 5 mg/kg/h = palier 3 pendant 30 minutes, en cas de bonne tolérance, augmenter la perfusion à
- ≈ 7 mg/kg/h = palier final jusqu'à la fin de la perfusion si Myozyme™ est bien toléré.

Le passage d'un palier au suivant n'est autorisé qu'en absence de réaction associée à la perfusion.

La durée de la perfusion dépendra de la dose. Pour une dose de 20 mg/kg, la durée de la perfusion est de 3,5 à 4h.

Débits de perfusion (ml/h) pour une dose de 20 mg/kg diluée dans un volume de NaCl 0,9% variant suivant le poids du patient :

Poids/ Volume total	20-30 kg 150 ml	31-40 kg 200 ml	41-50 kg 250 ml	51-60 kg 300 ml	61 -100 kg 500 ml	101-120 kg 600 ml
Débit 1	7,5 ml/h	10.0 ml/h	12.5 ml/h	15.0 ml/h	25.0 ml/h	30.0 ml/h
Débit 2	22.5 ml/h	30.0 ml/h	37.5 ml/h	45.0 ml/h	75.0 ml/h	90.0 ml/h
Débit 3	37.5 ml/h	50.0 ml/h	62.5 ml/h	75.0 ml/h	125.0 ml/h	150.0 ml/h
Débit final	52.5 ml/h	70.0 ml/h	87.5 ml/h	105.0 ml/h	175.0 ml/h	210.0 ml/h

Il convient d'accorder une attention particulière à l'état clinique du patient préalablement à l'administration du produit, ainsi que d'expliquer la procédure au patient et au soignant.

Le patient doit être étroitement surveillé tout au long de la perfusion de Myozyme™.

Les patients continueront à être surveillés après chaque perfusion afin de détecter l'apparition éventuelle d'effets indésirables. La durée appropriée de surveillance doit être déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique du patient et des perfusions antérieures. Un délai de 2 heures est habituellement recommandé.

Pour les modalités de stockage et de préparation du produit par la pharmacie de l'hôpital, se reporter au guide de bon usage de Myozyme™ ou se mettre en rapport avec Genzyme SAS (Tél. : 0825 801 403).

Le produit restant dans la tubulure sera administré en effectuant un rinçage au sérum physiologique toujours au débit final.

La mise en place d'une voie veineuse centrale est laissée à l'appréciation du médecin responsable.

4) Mises en garde particulières et précautions d'emploi (se référer au paragraphe 4.4 du RCP et au chapitre « surveillance de la perfusion » du Guide de bon usage).

Les patients traités par Myozyme™ peuvent développer des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion. Certaines de ces RAP peuvent être sévères. Des réactions anaphylactiques avec menace du pronostic vital, dont un choc anaphylactique, ont été observées chez quelques patients.

En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme™ est administré. Si des réactions anaphylactiques ou sévères se produisent, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme™ doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées.

Les patients atteints d'une maladie sous-jacente aiguë semblent présenter un risque plus élevé de RAP. Une attention particulière doit être accordée à l'état du patient avant l'administration de Myozyme™.

Les patients traités par Myozyme™ doivent être étroitement surveillés : les signes vitaux (pression artérielle (PA), fréquence cardiaque, température) doivent être enregistrés immédiatement avant la perfusion, à chaque modification de débit de la perfusion (au minimum toutes les 30 minutes), jusqu'à ce que le débit maximal soit atteint, puis 30 minutes après la fin de la perfusion.

Il est recommandé de garder le patient en observation après la fin de la perfusion. La durée appropriée de surveillance post-perfusion doit être déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique du patient et des perfusions antérieures. Un délai de 2 heures est habituellement recommandé.

En cas de réaction anaphylactique ou de réaction sévère, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme™ doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. En cas d'épisode aigu d'hyperthermie et/ou de décompensation de la maladie, la perfusion est temporairement interrompue, du fait du risque augmenté de réaction d'hypersensibilité.

Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sévères sont possibles.

RECUEIL DES DONNEES LE JOUR DES PERFUSIONS

(cf. annexe 6)

Les signes vitaux (TA, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire et saturation avec oxymètre de pouls) sont enregistrés immédiatement avant la perfusion, à chaque modification du rythme de la perfusion (au minimum toutes les 30 minutes), jusqu'à ce que le rythme maximal soit atteint, puis 2 heures après la fin de la perfusion.

Les patients atteints d'une maladie sous-jacente aiguë semblent présenter un risque plus élevé de RAP. Une attention particulière doit être accordée à l'état du patient avant l'administration de Myozyme™.

Il est préférable d'effectuer la perfusion sous monitoring cardio-respiratoire avec mesure de la TA.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE AU COURS DE L'ADMINISTRATION DU PRODUIT :

1. Réaction mineure (sensation de chaleur, congestion nasale, larmoiement, réaction locale, picotement) :

- Diminuer de 50 % le débit de perfusion
- Administrer Polaramine[®] 5 mg IV + Solumedrol 120 mg IVL
- O² lunettes nasales : 2l/mn

Si les signes disparaissent :

- rétablir la vitesse de perfusion à 50 % du débit auquel la réaction était survenue pendant 30 minutes,
- puis augmenter le débit de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes.
- en l'absence de réapparition des symptômes, revenir au débit de perfusion auquel la réaction était survenue et continuer à augmenter le débit conformément aux recommandations établies dans le RCP de Myozyme[™].

Arrêter la perfusion si les symptômes augmentent en sévérité.

Si les symptômes persistent malgré l'arrêt temporaire de la perfusion, il est conseillé d'attendre au moins 30 minutes, dans l'éventualité où les symptômes disparaîtraient, avant de décider d'arrêter la perfusion pendant le reste de la journée.

2. Réaction modérée (dyspnée modérée, toux, wheezing, urticaire ou éruption généralisée, nausées, vomissements, frissons, tachycardie, agitation, anxiété, flush, oedèmes) :

- Arrêter la perfusion
- Prévenir le réanimateur et amener le chariot d'urgence dans la chambre
- Administrer de l'oxygène à 6 l/mn au moyen d'un masque Haute Concentration
- Administrer Polaramine[®] 5 mg IV + Solumédrol[®] 120 mg IVL
- Si présence de signes respiratoires (bronchospasme, baisse de la saturation en oxygène, cyanose, dyspnée ou respiration sifflante) administrer Ventoline[®] 2 bouffées en inhalation.
- Si aggravation des symptômes (bronchopasme, choc) : administrer Adrénaline 1 mg SC
- Contrôler le volume liquidien par la perfusion de solutés IV.

3. Réactions sévères telles que des réactions anaphylactiques (détresse respiratoire, arythmie, collapsus cardio-vasculaire) :

- Arrêter immédiatement la perfusion
- Appeler le réanimateur

- Assister la respiration avec de l'oxygène à 6 l/mn au moyen d'un masque de ventilation et d'un ballon de ventilation souple
- Administrer Adrénaline 1 mg SC + Polaramine® 5 mg IV + Solumédrol® 120 mg IVL
- Manœuvres de secourisme (massage cardiaque si perte de conscience avec absence de pouls...)
- Contrôler le volume liquidien par la perfusion de solutés IV.
- Envisager le transfert en service de réanimation

DOSAGES IMMUNOLOGIQUES EN CAS DE REACTIONS A LA PERFUSION

Il est souhaitable de procéder à des dosages d'anticorps IgE, du complément activé et/ou de la tryptase sérique chez les patients développant une réaction associée à la perfusion d'intensité modérée à sévère ou récurrente pour laquelle une réaction d'hypersensibilité est suspectée. Les échantillons destinés au dosage du complément activé et de la tryptase sérique doivent être prélevés dans les 1 à 2 heures ayant suivi l'apparition de la réaction.

Les échantillons destinés au dosage des IgE ne doivent pas être prélevés avant 3 jours après l'apparition de la réaction. Il faut garder à l'esprit que le traitement réel des échantillons destinés aux dosages des IgE, du complément activé et de la tryptase sérique doit être coordonné par le biais du département de pharmacovigilance de Genzyme. Appeler le département de pharmacovigilance de Genzyme au : 0825 801 051

La réalisation de tests cutanés peut dans certains cas se discuter

PREVENTION DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RECURRENTES

Ne pas réintroduire le traitement en cas d'effet secondaire sévère

- En cas de réaction précédente mineure :
- Administrer 1 heure avant la perfusion Atarax 100 mg 1cp et Medrol 16 mg 1 cp
- Prolonger en 2 parties le palier de débit au cours duquel s'est déjà produite la réaction (en général, le 1^{er} palier) ; soit 1,5 ml /h pendant 1 heure au lieu de 3 ml/h pendant 30 minutes

ANNEXE 1
Contacts pour informations complémentaires

NOM / TITRE	COORDONNEES
Pascal LAFORET Neurologue	Institut de Myologie Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83 Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13 Tél. : 01 42 16 37 76 ou 37 91 Fax. : 01 42 16 37 93 Email : pascal.laforet@psl.ap-hop-paris.fr
David ORLIKOWSKI Neurologue	Service de réanimation médicale Hôpital Raymond-Poincaré 104, boulevard Raymond-Poincaré 92380 Garches - France Tél.: 01 47 10 77 78 Fax : 01 47 10 77 83 Email : david.orlikowski@rpc.ap-hop-paris.fr
Nadine PELLEGRINI Médecin de rééducation	Service de réanimation médicale Hôpital Raymond-Poincaré Tél.: 01 47 10 77 78 Fax : 01 47 10 77 83 Email : nadine.pellegrini@ch-vexin.fr
Jean-Yves HOGREL Evaluation fonctionnelle neuro-musculaire	Institut de Myologie Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière Tél. : 01 42 16 58 80 Fax. : 01 42 16 37 93 Email : jy.hogrel@institut-myologie.org
Gwenn OLLIVIER Kinésithérapeute	Institut de Myologie Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière Tél : 01-42-16-58-76 Email : g.ollivier@institut-myologie.org
Frédéric LOFASO Pneumologue	Service de physiologie et d'explorations fonctionnelles Hôpital Raymond-Poincaré Tél.: 01 47 10 79 40 Fax : 01 47 10 79 43 Email : f.lofaso@rpc.ap-hop-paris.fr
Roseline FROISSART Biologiste	Laboratoire de Biochimie Service Maladies Héritaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal. Aile A3. Centre de Biologie et de Pathologie Est. Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 BRON cedex Tél. : 04 72 12 96 86 Fax. : 04 72 12 97 20 Email : roseline.froissart@chu-lyon.fr
Catherine CAILLAUD Généticien	Laboratoire de Biochimie Génétique Secteur « Maladies métaboliques » Faculté de Médecine Cochin Port-Royal 24, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris Tel. : 01 44 41 24 02 Fax : 01 44 41 24 46 Email : caillaud@cochin.inserm.fr
Thierry LEVADE Biologiste	Laboratoire de Biochimie Pôle Biologie Institut Fédératif de Biologie (IFB) – Hôpital Purpan

	330 Avenue de Grande-Bretagne - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9 Email : levade@toulouse.inserm.fr
Christine PAYAN Méthodologiste-Registre	Institut de Myologie Bâtiment Babinski, Hôpital Pitié-Salpêtrière Tél. : 01 42 16 16 67 ou 06 64 00 60 28 Email :c.payan@institut-myologie.org

ANNEXE 2 Analyses biologiques

Prélèvements à effectuer avant traitement :

Chaque envoi d'échantillon doit être accompagné de renseignements cliniques sur le patient. La prise de rendez-vous n'est pas obligatoire, sauf pour l'envoi d'une biopsie cutanée. Eviter les envois le vendredi et la veille de jours fériés.

Enzymologie :

- sang : dosage de l'alpha-glucosidase acide, 10 ml de sang sur héparine ou EDTA. Envoi immédiat du sang total à température ambiante (doit parvenir au laboratoire en moins de 36h après le prélèvement).

- et/ou dosage d'alpha-glucosidase acide sur fibroblastes en culture (soit biopsie cutanée en sérum physiologique stérile, soit fibroblastes en culture, dans les deux cas : envoi à température ambiante) ou biopsie musculaire (congélation immédiate en azote liquide, envoi en carboglace). Prévoir aussi le dosage du glycogène musculaire sur le fragment de muscle congelé.

Biologie moléculaire :

10 ml de sang sur EDTA avant traitement. **Le consentement signé du patient est indispensable.**

Sérothèque (en vue de recherches ultérieures sur des biomarqueurs) :

5 ml de sang sur tube sec (avec ou sans séparateur de gel). Centrifuger et décanter éventuellement. Congeler et envoyer congelé. Prélever à 1 mois, à 6 mois, puis tous les ans.

Le consentement du patient est indispensable afin de pouvoir stocker son sérum

Recherche d'Ac anti-GAA (tous les 3 mois): les sérums sont conservés sur place et le laboratoire Genzyme s'occupe de l'envoi et de l'analyse aux USA.

Urines (dosage du Glc4) :

2 échantillons de mictions (20 ml environ), si possible 2 jours différents (pour avoir une valeur de base correcte). Congeler **immédiatement** à -20°C et envoyer congelé dans la carboglace.

Laboratoire référent : Dr Irène MAIRE

Service Maladies Héréditaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal. Aile A3.
Centre de Biologie et de Pathologie Est.
Groupement Hospitalier Est
59 Boulevard Pinel
69677 BRON cedex

L'examen doit être réalisé tous les 6 mois.

Pour information : Dosage du Glc4 : B 500

Prise en charge :

- en consultation : 70% (hors mutuelle)
- en hospitalisation de jour : budget hospitalier

ANNEXE 3

Recueil des données musculaires

1) Testing manuel (échelle MRC) :

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant en position assise :

- Abduction de l'épaule
- Flexion du coude
- Flexion du poignet
- Extension du poignet
- Flexion de la hanche
- Extension du genou
- Dorsiflexion de la cheville
- Flexion du tronc

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant placé en décubitus ventral :

- Flexion du genou
- Flexion plantaire de la cheville
- Extension de la hanche

La force des groupes musculaires impliqués dans le mouvement mentionné ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant placé en décubitus latéral :

- Adduction de la hanche

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant placé en décubitus dorsal :

- Extension du coude
- Flexion du cou

Les patients pourront avoir recours à une assistance respiratoire non invasive pendant la réalisation du MMT.

2) Testing musculaire quantifié (QMT):

- Fléchisseurs du coude (biceps)
- Extenseurs du coude (triceps)
- Fléchisseurs du genou (ischio-jambiers)
- Extenseurs du genou (quadriceps)

Les patients pourront avoir recours à une assistance respiratoire non invasive pendant l'épreuve.

3) Echelle de Gardner-Medwin et Walton

- Grade 0 : Pré-clinique. Toutes les activités.
- Grade 1 : Marche normalement. Incapable de courir librement.
- Grade 2 : Anomalie décelable lors du maintien d'une attitude ou à la marche.
Monte les escaliers sans utiliser la rampe.
- Grade 3 : Monte les escaliers uniquement en s'appuyant à la rampe.
- Grade 4 : Marche sans assistance. Incapable de monter les escaliers.
- Grade 5 : Marche sans assistance. Incapable de se lever de sa chaise.
- Grade 6 : Marche uniquement à l'aide d'un appareil orthopédique ou autre.
- Grade 7 : Incapable de marcher. Se tient assis correctement dans un fauteuil.
Capable de faire rouler un fauteuil roulant et de manger et boire normalement.
- Grade 8 : Se tient assis sans soutien dans un fauteuil.
Incapable de faire rouler un fauteuil roulant et de boire au verre sans aide.
- Grade 9 : Incapable de se tenir assis correctement sans soutien ou incapable de manger ou boire sans aide.
- Grade 10 : Alité. A besoin d'aide pour toutes les activités.

4) Test de marche de six minutes (6MWT) :

Le test de marche de six minutes est un test chronométré consistant à déterminer la distance que le patient est capable de parcourir à pied en six minutes. Le recours à appareillage orthopédique tel qu'une canne ou un déambulateur est autorisé. Avant et après ce test sont effectuées les mesures suivantes: rythme cardiaque, pression artérielle, saturation en oxygène (saturomètre posé sur le doigt),

5) Test de marche de 10 mètres

Pour ce test, le patient doit se tenir au début d'un parcours de 10 mètres ménagé dans un couloir. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais est capable de s'en passer pour marcher, il pourra effectuer le test, selon son choix, avec ou sans cette aide. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais ne peut s'en passer pour marcher, le test sera effectué avec cette assistance. L'examineur pourra marcher à côté du patient pour l'assister en cas de besoin. Il devra toutefois s'abstenir de soutenir le patient ou de fournir une quelconque autre assistance manuelle. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient entame le parcours jusqu'à l'accomplissement des 10 mètres requis.

6) Montée de 4 marches d'escalier

L'évaluation porte sur le gravisement de quatre marches d'escalier standard. Pour ce test, le patient doit se tenir au pied de la partie centrale de la première marche, puis gravir les quatre marches sans se tenir à la rampe ; il doit ensuite s'arrêter et placer ses bras le long du corps. Le patient peut se tenir à la rampe si nécessaire, mais ne doit sauter aucune marche. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient commence l'exercice jusqu'à son arrivée au point final. L'utilisation d'aides de marche n'est pas autorisée pendant le test.

7) Echelle de Brooke et Vignos :

Test d'évaluation de la fonction des bras (Brooke)

Score	Description
1	Ses bras étant initialement placés le long du corps, le patient est capable de les élever en décrivant un cercle complet jusqu'à ce que les dos de ses mains se touchent au-dessus de sa tête.
2	Le patient est capable d'élever ses bras au-dessus de sa tête uniquement en fléchissant les coudes (c'est-à-dire en raccourcissant le cercle décrit) ou en se servant de muscles accessoires.
3	Le patient est incapable d'élever ses bras au-dessus de sa tête, mais il est capable de porter à sa bouche une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau (en se servant des deux mains si nécessaire). Lorsqu'il porte la bouteille à sa bouche, le patient est incapable de fléchir sa tête pour atteindre la bouteille.
4	Le patient peut porter ses mains à sa bouche, mais il est incapable d'y porter une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau.
5	Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche, mais peut utiliser ses mains pour tenir un stylo ou saisir des pièces de monnaie sur une table.
6	Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche et est dans l'incapacité de se servir utilement de ses mains.

Test d'évaluation de la fonction des jambes (Vignos)

Score	Description
1	Marche et gravit des marches d'escalier sans assistance.
2	Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe.
3	Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe et avec lenteur (plus de 12 secondes pour quatre marches standard).
4	Marche sans aide et peut se lever d'une chaise, mais est incapable de gravir des marches d'escalier.
5	Marche sans aide, mais ne peut se lever d'une chaise ni gravir des marches d'escalier.
6	Marche uniquement avec une aide.
7	Se déplace uniquement en fauteuil roulant.
8	Est contraint de demeurer alité.

8) Tests fonctionnels

- Temps de Barré et de Mingazzini
- Temps pour passer de la position allongée à la position debout
- Temps pour passer de la position assise à la position debout
- Amplitudes d'abduction et d'antéimpulsion des épaules

8) Echelle de mesure de la fonction motrice :

L'échelle comporte 32 items cotés selon une échelle de Likert en 4 points. Trois dimensions sont explorées :

- 1) la station debout et les transferts,
- 2) la station assise et la motricité proximale des membres,
- 3) la motricité distale.

L'évaluation dure environ une heure par patient

ECHELLE DE MESURE DE LA FONCTION MOTRICE (MFM)

Sous chaque item, indiquer dans les commentaires si refus, douleur, appareillage lors de la passation .

- Items de l'échelle MFM

cotation

- | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Couché sur le dos : maintient la tête dans l'axe et la tourne complètement d'un côté puis de l'autre.
<i>commentaires</i> : | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 2. Couché sur le dos : soulève la tête et la maintient soulevée.
<i>commentaires</i> : | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 3. Couché sur le dos : fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en décollant le pied du tapis.
<i>commentaires</i> :
côté : droit 1 : <input type="checkbox"/> gauche 2 : <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 4. Couché sur le dos, jambe soutenue par l'examineur : de la position pied relâché, en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe.
<i>commentaires</i> :
côté : droit 1 : <input type="checkbox"/> gauche 2 : <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 5. Couché sur le dos : soulève une main du tapis ou de la table d'examen et la porte jusqu'à l'épaule opposée avec contrôle du mouvement.
<i>commentaires</i> :
côté : droit 1 : <input type="checkbox"/> gauche 2 : <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 6. Couché sur le dos, membres inférieurs demi fléchis, rotules au zénith et pieds reposant sur le tapis: soulève le bassin, colonne lombaire, bassin et cuisses alignés et pieds rapprochés.
<i>commentaires</i> : | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 7. Couché sur le dos : se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le corps.
<i>commentaires</i> :
côté : droit 1 : <input type="checkbox"/> gauche 2 : <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | 3 |
| 8. Couché sur le dos : sans appui des membres supérieurs s'assied sur le tapis ou la table d'examen.
<i>commentaires</i> : | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 9. Assis sur le tapis : sans appui des membres supérieurs maintient la station assise puis est capable de maintenir un contact entre les deux mains.
<i>commentaires</i> : | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 10. Assis sur le tapis, une balle de tennis devant lui : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, touche la balle avec ses deux mains et se redresse. | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

commentaires :

côté : droit 1 : gauche 2 :

11. Assis sur le tapis : se met debout sans appui des membres supérieurs.

commentaires : 0 1 2 3

12. Debout : sans appui des membres supérieurs, s'assied sur une chaise avec contrôle du mouvement en gardant les pieds rapprochés.

commentaires : 0 1 2 3

13. Assis sur une chaise : sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de la chaise maintient la position assise, tête et tronc dans l'axe.

commentaires : 0 1 2 3

14. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, tête positionnée en flexion : de la position tête fléchie complètement, relève la tête et la maintient relevée, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe.

commentaires : 0 1 2 3

15. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, les avant-bras reposant sur une table, les coudes en dehors de la table : porte en même temps les deux mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe.

commentaires : 0 1 2 3

16. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, l'avant-bras reposant sur une table : atteint un crayon avec une main, coude en extension complète en fin de mouvement.

commentaires : 0 1 2 3

côté : droit 1 : gauche 2 :

17. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table : prend successivement et stocke 10 pièces de 10 centimes dans une main au bout de 20 secondes.

commentaires : 0 1 2 3

côté : droit 1 : gauche 2 :

18. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant bras posé sur la table un doigt posé au centre d'un disque fixe : fait le tour complet du disque avec un doigt sans appui de la main.

commentaires : 0 1 2 3

côté : droit 1 : gauche 2 :

19. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend un crayon posé à côté de sa main et dessine une série de boucles de 1cm de hauteur dans un cadre de 4 cm de longueur.

commentaires : 0 1 2 3

côté : droit 1 : gauche 2 :

Essai n° 1



Essai n°2

20. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, les avant-bras posés sur la table, déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli. 0 1 2 3
commentaires :
21. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend la balle et retourne sa main complètement en tenant la balle. 0 1 2 3
commentaires :
côté : droit 1 : gauche 2 :
22. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table ou sur l'accoudoir du fauteuil, un doigt posé au centre d'un carré fixe : soulève le doigt et le pose successivement au centre des huit cases du carré sans toucher le quadrillage. 0 1 2 3
commentaires :
côté : droit 1 : gauche 2 :
23. Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, membres supérieurs le long du corps : pose en même temps les deux avant-bras et/ou les mains sur la table. 0 1 2 3
commentaires :
24. Assis sur une chaise : se met debout, sans aide des membres supérieurs, les pieds rapprochés. 0 1 2 3
commentaires :
25. Debout, avec appui des membres supérieurs sur un matériel : se lâche et maintient la station debout, pieds rapprochés. 0 1 2 3
commentaires :
26. Debout avec appui des membres supérieurs sur un matériel : sans appui des membres supérieurs lève un pied, 10 secondes. 0 1 2 3
commentaires :
côté : droit 1 : gauche 2 :
27. Debout : sans appui se baisse ou se penche touche le sol avec une main et se relève. 0 1 2 3
Commentaires :
28. Debout sans appui : fait 10 pas en avant sur les deux talons. 0 1 2 3
commentaires :
29. Debout sans appui : fait 10 pas sur une ligne droite. 0 1 2 3
commentaires :
30. Debout sans appui : court sur 10 mètres. 0 1 2 3
commentaires :
31. Debout sur un pied sans appui : saute sur place 10 fois de suite sur un pied. 0 1 2 3
commentaires :
côté : droit 1 : gauche 2 :
32. Debout sans appui : sans appui des membres supérieurs atteint la position accroupie et se relève 2 fois de suite. 0 1 2 3
commentaires :

ANNEXE 4

Recueil des données respiratoires

1) Echelles d'évaluation de la dyspnée

Les mesures suivantes seront réalisées sans assistance respiratoire, en position assise et en position couchée.

Echelle de Borg

L'échelle de Borg repose sur l'association d'une échelle de catégories verbales et d'une échelle numérique. Sa fonction initiale était la **mesure** de l'**effort** au cours de l'**exercice** par une échelle facilement comprise par les sujets et permettant une comparaison interindividuelle.

ECHELLE DE DYSPNEE DE BORG MODIFIEE

Appréciation	Degré de perception de la dyspnée
0	absence totale de dyspnée
0.5	dyspnée à peine perceptible
1	très légère
2	légère
3	moyenne
4	assez grave
5	grave
6	
7	très grave
8	
9	presque maximale
10	dyspnée maximale

EVA de dyspnée

La dyspnée sera également mesurée à l'aide d'une échelle analogique d'évaluation de la dyspnée par le patient lui-même. L'échelle visuelle analogique est une ligne verticale ou horizontale qui représente tous les niveaux d'intensité de dyspnée que le sujet peut éprouver. Les deux extrémités comportent une annotation précisant pour l'une « absence de dyspnée » et pour l'autre « dyspnée maximale ». **Le sujet évalue l'intensité de sa dyspnée** en indiquant un point sur la ligne. Graduée de 0 à 10, cette échelle est un bon

marqueur de la sévérité de la dyspnée, d'après les différentes études d'évaluation qui ont porté sur son efficacité.

2) Temps de déventilation, signes cliniques et PCO2 transcutanée

L'investigateur remettra au patient, avant traitement puis à chaque consultation ultérieure, un carnet dans lequel il notera quotidiennement le nombre d'heures de ventilation mécanique (de type invasif ou non). Ces carnets de suivi journalier seront récupérés par l'investigateur lors de la consultation suivante afin que les informations soient consignées dans le dossier du patient.

Mesures en continue, au débranchement et mesure de temps de déventilation effectif jusqu'à l'apparition d'une hypercapnie enregistrée de façon non invasive par voie transcutanée.

ANNEXE 5

Recueil des données sur la base informatique

<https://eventa.kikamedical.com/maltase/>

Consignes pour saisir les données :

Entrer les patients par ordre chronologique et numéroter dans l'ordre :

Par exemple : Centre 3, patient N° 1, le numéro de patient sera 301, le patient N°2 sera le 302, etc..

Cela permet que le numéro ID, attribué automatiquement par le logiciel de saisie qui est situé en début ou fin de tableau lorsqu'on consulte la liste des cas, corresponde (pour le patient 301 ce sera 3-01) ; ainsi, quand on parcourt le tableau et que le numéro de patient n'est plus visible, mais simplement le N° ID, on sait à quel patient on se rapporte.

- 1) Entrer les visites par patient dans l'ordre, peu importe le délai entre, il arrive qu'il soit différent de 12 mois. Pour les patients qui seront traités par enzymothérapie, le délai prévu entre les visites est de 6 mois.
- 2) Lorsque les dates sont incomplètes (seule l'année et/ou le mois et l'année sont connus), on peut appliquer la consigne suivante :
Jour et mois manquants : compléter 01/01 (1^{er} janvier de l'année)
Jour seulement manquant : compléter 15 (15 du mois en cours)
- 3) Page 9, concernant le diagnostic (voir nouvelle page jointe), les résultats de l'analyse leucocytaire sont rapportés selon 2 possibilités : activité totale et activité inhibée par AC, ou homogénat et surnageant. Si le patient n'a pas eu de diagnostic moléculaire, il est possible de le prélever à la visite d'inclusion ou à une autre visite et de l'indiquer dans la base, afin de pouvoir récupérer les résultats ultérieurement.
- 4) Pour que les données initiales « kiné » puissent être saisies, il faut d'abord créer la visite d'inclusion « médecin » (au moins la première page). Pour accéder en écriture aux données « kiné », il faut demander à Kikamedical un code d'accès (en principe donné aux kinés afin qu'ils puissent saisir leurs données).

Pour toute question concernant la saisie des données ou le suivi des patients, vous pouvez vous adresser à : Dr Kenza Laloui

E-mail : k.laloui@institut-myologie.org
Tél : 01 42 16 58 73/ Fax: 01 42 15 58 87

Ou Dr Christine Payan
Tél : 01 42 16 67 ou 06 64 00 60 28
E-mail : c.payan@institut-myologie.org

SURVEILLANCE DU SUIVI IMMUNO-BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT
pour la maladie de Pompe

Les encadrés colorés indiquent les dates prévues de prélèvements en vue du dosage des anticorps anti alpha-glucosidase acide **tous les 3 mois** et du Glc4 urinaire à J0 et tous les six mois.

Mois de traitement	N° de perfusion	Date de perfusion (jj/mm/aaaa)	Dosage des anticorps	Dosage du Glc4-urinaire
1	1			
	2			
2	3			
	4			
3	5			
	6			
4	7			
	8			
5	9			
	10			
6	11			
	12			
7	13			
	14			
8	15			
	16			
9	17			
	18			
10	19			
	20			
11	21			
	22			
12	23			
	24			
13	25			
	26			
14	27			
	28			
15	29			
	30			
16	31			
	32			
17	33			
	34			
18	35			
	36			

*Cocher les cases comme indiquées ci-dessous :

Mois de traitement	N° de perfusion	Date de perfusion (jj/mm/aaaa)	Dosage des anticorps	Dosage du Glc4- urinaire
1	1	16/04/2004	X	X

ANNEXE 7
Liste des centres de référence de maladies neuromusculaires ou maladies héréditaires du métabolisme

I . Maladies neuromusculaires

- Centre de référence pour les maladies neuromusculaires Paris-Est.

Coordonnateur : Pr Bruno EYMARD, Institut de Myologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

- Centre de référence pour les maladies neuromusculaires Paris-Ouest

Coordonnateur : Pr Brigitte ESTOURNET, Service de pédiatrie, réanimation, rééducation neuro-respiratoire, hôpital Raymond Poincaré, AP-HP, Paris

- Centre de référence pour les maladies neuromusculaires et pour la sclérose latérale amyotrophique

Coordonnateur : Pr Claude DESNUELLE/ Pr Jean POUGET, Services de neurologie, AP-HM, Marseille et CHU de Nice

- Centre de référence des maladies neuromusculaires

Coordonnateur : Pr André THEVENON, clinique de rééducation, de réadaptation et de soins de suites, hôpital Pierre Swynghedauw, centre hospitalier universitaire de Lille

- Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares

Coordonnateur : Dr Rémi BELLANCE, service de neurologie, Centre hospitalier universitaire de FORT DE FRANCE

- Centre de référence des maladies neuromusculaires rares

Coordonnateur : Pr Christine TRANCHANT, Département de neurologie, Hôpitaux universitaires de STRASBOURG

- Centre de référence des maladies neuromusculaires rares

Coordonnateur : Pr Yann PEREON, Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire de NANTES

- Centre de référence des maladies neuromusculaires rares

Coordonnateur : Pr Jean Christophe ANTOINE, Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire de SAINT ETIENNE

- Centre de référence des maladies neuromusculaires

Coordonnateur : Dr Xavier Ferrer-Monasterio, Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux

- Centre de référence des maladies neuromusculaires et neurologiques rares

Coordonnateur : Dr Claude Mignard, Service de neurologie, Centre hospitalier régional de la Réunion

II . Maladies héréditaires du métabolisme

- Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Nathalie GUFFON, Département de Pédiatrie, hôpital Edouard Herriot, HCL, Lyon

- Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant

Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL, Service de neurologie pédiatrique, hôpital La Timone, CHU de Marseille

- Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateurs : Pr Guy TOUATI, Service des maladies du métabolisme, hôpital Necker - Enfants malades, AP-HP, Paris et Dr OGIER DE BAULNY, Service de neurologie, maladies métabolique, hôpital Robert DEBRE, AP-HP, Paris

- Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr 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 : Pr François FEILLET, Service de médecine infantile, Centre hospitalier universitaire de NANCY