

**REVIEW****Open Access****Syndrome de Sanfilippo : lignes directrices de consensus pour la prise en charge**

Nicole Muschol<sup>1</sup>, Roberto Giugliani<sup>2</sup>, Simon A. Jones<sup>3</sup>, Joseph Muenzer<sup>4</sup>, Nicholas J. C. Sith<sup>5</sup>, Chester B. Whitley<sup>6</sup>, Megan Donnell<sup>7</sup>, Elise Drake<sup>8</sup>, Kristina Elvidge<sup>7</sup>, Lisa Melton<sup>7</sup> et Cara O'Neill<sup>8\*</sup> on behalf of MPS III Guideline Development Group

Cet article est le résultat d'une traduction de « Sanfilippo Syndrome : consensus guidelines for clinical care », publié par les auteurs susmentionnés, qui peut être consulté à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6>. Cette traduction a été réalisée par le Dr Nathalie Guffon.

**Résumé**

Le syndrome de Sanfilippo correspond à un groupe de maladies de surcharge lysosomales neurodégénératives, rares, complexes et progressives, caractérisées par une démence infantile. La prise en charge médicale de patients présentant un déclin neurologique progressif et une atteinte multisystémique nécessite une équipe multidisciplinaire expérimentée dans la prise en charge des maladies neurodégénératives. Des lignes directrices sur les meilleures pratiques pour la prise en charge des patients atteints de ce type de maladies rares sont essentielles afin de permettre un diagnostic rapide et la mise en place de soins appropriés. Cependant, il n'existe aucune ligne directrice internationale publiée de prise en charge pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Pour y remédier, une revue de la littérature a été réalisée afin d'évaluer les données disponibles et d'identifier les lacunes. Les résultats ont été examinés par un comité de pilotage international composé d'experts cliniciens ayant une grande expérience dans la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. L'objectif était de créer un ensemble consensuel de lignes directrices accessibles aux cliniciens du monde entier leur permettant de s'informer, tout en fournissant une ressource pratique que les familles pourront partager avec leur équipe locale de soins qui n'a peut-être pas l'expérience de cette maladie rare. Cette revue synthétise 178 déclarations de lignes directrices dans un document facilement assimilable qui fournit des recommandations fondées sur des preuves et élaborées par des experts sur la façon d'aborder les défis courants de prise en charge et des calendriers de surveillance appropriés pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo.

**Mots-clés** : Mucopolysaccharidose de type III, syndrome de Sanfilippo, Diagnostique, Prise en charge, Recommandations

\*Correspondance : [cara@curesanfilippofoundation.org](mailto:cara@curesanfilippofoundation.org)

<sup>8</sup> Fondation Cure Sanfilippo, Columbia, SC, États-Unis  
La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



© L'auteur(s) 2022. **Libre accès** Cet article est placé sous licence Creative Commons Attribution 4.0 International License, qui permet l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur tout support ou dans tout format, à condition de mentionner les auteurs originaux et la source, de fournir un lien vers la licence Creative Commons et d'indiquer si des changements ont été apportés. Les images ou autres éléments de tiers figurant dans cet article sont inclus dans la licence Creative Commons de l'article, sauf indication contraire dans la ligne de crédit de l'élément. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons de l'article et que l'utilisation que vous souhaitez en faire n'est pas autorisée par la loi ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement auprès du détenteur des droits d'auteur. Pour consulter une copie de cette licence, visitez le site <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. La renonciation à l'utilisation du domaine public Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) s'applique aux données mises à disposition dans cet article, sauf indication contraire dans la ligne de crédit des données.

## Contexte

Le syndrome de Sanfilippo (mucopolysaccharidose de type III [MPS III]) est un groupe de maladies héréditaires de surcharge lysosomale qui se manifestent par une atteinte progressive du système nerveux central (SNC) et une atteinte systémique pendant l'enfance, avec une détérioration neurocognitive progressive, une perte des capacités fonctionnelles et un décès prématuré [1]. Il existe quatre sous-types du syndrome de Sanfilippo de transmission autosomique récessive (types A, B, C et D). Chaque sous-type est dû à un déficit d'une enzyme différente qui dégrade l'héparane sulfate, un glycosaminoglycane (GAG) ubiquitaire (tableau 1), ce qui entraîne une accumulation du substrat et un dysfonctionnement cellulaire [2].

La prévalence combinée estimée du syndrome de Sanfilippo (types A, B, C et D) se situe entre 1 :50 000 et 1 :250 000 selon la population étudiée [3].

Le syndrome de Sanfilippo de type A est le sous-type le plus courant dans le monde ; cependant, la prévalence des sous-types peut varier selon les régions, le syndrome de Sanfilippo de type A étant plus fréquent en Europe du Nord et en Europe de l'Est que dans les pays méditerranéens [4-6]. En revanche, le syndrome de Sanfilippo de type B est le sous-type le plus répandu en Europe du Sud [4, 7]. Les types C et D du syndrome de Sanfilippo sont beaucoup moins fréquents dans l'ensemble, avec des incidences mondiales estimées à 1 :1 500 000 et 1 :1 000 000, respectivement [1]. Cependant, le nombre total de patients atteints du syndrome de Sanfilippo est très probablement sous-estimé en raison de diagnostics tardifs ou manqués, en particulier pour les phénotypes à évolution la plus lente.

**Tableau 1** Classification et déficits enzymatiques des sous-types du syndrome de Sanfilippo [39-42]

Sous-type de maladie	Gène affecté	Enzyme déficitaire	Numéro OMIM
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	Héparan-N-sulfatase	252900
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	N-acétyl- $\alpha$ -glucosaminidase	252920
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	$\alpha$ -glucosaminidase N-acétyltransférase	252930
MPS IIID	<i>GNS</i>	<i>N-acétylglucosamine</i> 6-sulfatase	252940

MPS mucopolysaccharidose, OMIM online Mendelian inheritance in man

L'âge d'apparition, la gravité et la rapidité de progression de la maladie varient considérablement entre les patients atteints des différents sous-types du syndrome de Sanfilippo (c'est-à-dire les types A, B, C et D) et au sein d'un même sous-type (par exemple, uniquement le type A). Les symptômes comportementaux, cognitifs et physiques des patients atteints du syndrome de Sanfilippo se présentent sous la forme d'un large spectre clinique, allant de formes à début très précoce et progression rapide avec décès à la fin de l'enfance ou à l'adolescence, à des formes à progression plus lente se manifestant à la fin de l'enfance avec survie jusqu'à l'âge adulte. Dans de rares cas, la

maladie peut également se manifester plus tardivement, à l'âge adulte [2]. L'histoire naturelle du syndrome, bien que traditionnellement divisée en trois grandes phases symptomatiques, varie considérablement d'un individu à l'autre et doit être considérée comme un continuum phénotypique. En règle générale, la maladie se manifeste chez les patients entre 1 à 4 ans par un léger retard du développement global ou de la parole, généralement après une période de développement normal avec des manifestations somatiques telles que des affections ORL récidivantes et/ou des troubles intestinaux [2]. Les troubles du comportement comprennent : hyperactivité, (hyper)

oralité et/ou mouvements de mâchonnement permanent, crises de colère, absence de peur (du danger), désobéissance ou indifférence à la discipline, et comportement destructeur [8–11]. Les manifestations physiques chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peuvent inclure des complications musculo-squelettiques, respiratoires, gastro-intestinales, cardiovasculaires, une perte de vision et d'audition, et des problèmes dentaires ; ces manifestations peuvent aggraver davantage les difficultés neurocognitives et comportementales chez ces patients [2, 9, 12]. À un stade plus avancé du syndrome de Sanfilippo, les patients présentent un déclin de l'interaction avec leur environnement, une démence et une perte progressive de la fonction motrice. Les patients peuvent développer des crises d'épilepsie, une dysphagie et devenir totalement grabataires [2, 13–15]. Pour les patients atteints de formes sévères du syndrome de Sanfilippo, le décès survient généralement au cours de leur deuxième décennie de vie [2, 16–18]. En revanche, les patients présentant des phénotypes atténués de la maladie ont une espérance de vie plus variable, survivant dans de rares cas jusqu'à leur septième décennie [14, 19].

La prise en charge des patients nécessite la collaboration de professionnels locaux et d'une équipe multidisciplinaire de spécialistes ayant l'expérience de la prise en charge du syndrome de Sanfilippo. Il n'existe actuellement aucun traitement capable de modifier l'histoire naturelle de la maladie pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Cependant, des traitements spécifiques du syndrome de Sanfilippo sont à l'étude (y compris des traitements enzymatiques substitutifs, des inhibiteurs de substrat, des transplantations de cellules souches hématopoïétiques et des thérapies géniques), dont certains ont atteint les phases intermédiaires à finales du développement clinique. En l'absence de ces thérapies émergentes, la prise en charge se concentre sur des interventions de soutien pour maintenir la fonction, optimiser les capacités et maximiser la qualité de vie des patients atteints du syndrome de Sanfilippo et de leurs familles.

Des lignes directrices sur de meilleures lignes directrices pratiques pour la prise en charge clinique des maladies

rare sont essentielles pour garantir un diagnostic rapide et la mise en place de soins appropriés. De telles lignes directrices permettent aux médecins et aux autres professionnels de santé de formuler des recommandations fondées sur les meilleures données disponibles, d'améliorer la cohérence du diagnostic et de la prise en charge clinique entre les centres de traitement et aux familles concernées de prendre des décisions éclairées en matière de traitement. Pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, il n'existe actuellement pas de lignes directrices internationales de prise en charge publiées.

À cette fin, une collaboration entre la Cure Sanfilippo Foundation (États-Unis) et la Sanfilippo Children's Foundation (Australie) a été initiée mi-2017 pour étudier les meilleures pratiques actuelles dans la prise en charge clinique des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Une revue de la littérature et une analyse des lacunes ont été menées pour évaluer les données probantes actuelles, et les résultats ont été examinés par un comité de pilotage international composé d'experts ayant une grande expérience dans la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. L'objectif était de créer un ensemble consensuel de directives cliniques de base pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, qui serait accessible aux cliniciens du monde entier, et qui les informerait tout en fournissant une ressource pratique que les familles pourraient partager avec leur équipe de soins locale, qui n'a peut-être pas l'expérience de cette maladie rare. Dans cet article, 178 déclarations de lignes directrices sont synthétisées dans un document facile à comprendre qui fournit des recommandations fondées sur des preuves et une expertise clinique consensuelle sur la façon d'aborder les difficultés courantes de la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Cette revue est la première étape dans l'établissement d'un guide de prise en charge courante et nécessitera des mises à jour au fur et à mesure que le syndrome de Sanfilippo sera mieux caractérisé et que de nouveaux traitements seront disponibles.

### Méthodes

Une technique consultative basée sur une enquête a été utilisée pour parvenir à un consensus sur les meilleures

pratiques pour la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Une vue d'ensemble du processus de consensus est présentée dans la figure 1.

Un comité de pilotage (steering committee), composé d'experts d'Australie (y compris des membres de la Sanfilippo Children's Foundation), du Brésil, d'Allemagne, du Royaume-Uni et des États-Unis (y compris des membres de la Cure Sanfilippo Foundation) a été formé, chacun ayant une grande expérience de la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Les membres du comité de pilotage ont procédé à une analyse exhaustive des données de la littérature et des insuffisances afin de regrouper les meilleures informations publiées sur la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo et d'identifier les insuffisances de preuves. Les termes de recherche utilisés sont détaillés dans le matériel supplémentaire. Les publications examinées en détail ont comporté tout article publié contenant des informations sur les patients atteints du syndrome de Sanfilippo (types A, B, C et D), y compris des articles faisant référence aux mucopolysaccharidoses en général pour fournir des informations spécifiques au syndrome de Sanfilippo.

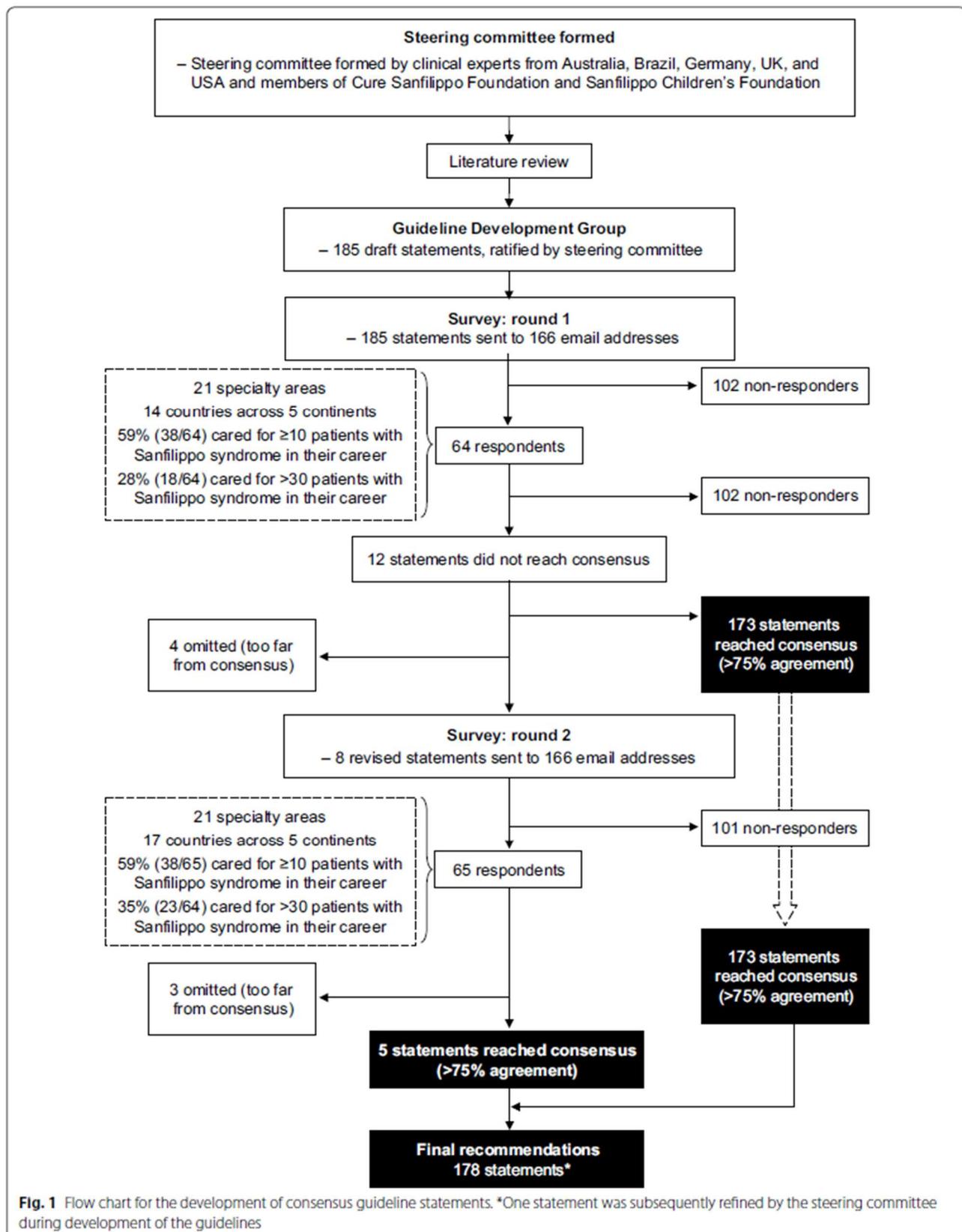
Un réseau de cliniciens experts a été invité à rejoindre un groupe de travail (Guideline Development Group) pour examiner les résultats de la revue de la littérature et rédiger des déclarations initiales de lignes directrices dans leur domaine d'expertise. En plus des membres du comité de pilotage, ce groupe de travail comprenait 29 cliniciens (35 au total) ayant l'expérience du syndrome de Sanfilippo, originaires de neuf pays (Fichier supplémentaire 1 : Tableau S1). Collectivement, les experts représentaient les domaines suivants : neurologie, maladies métaboliques et/ou génétiques, orthopédie, gastroentérologie, ophtalmologie, cardiologie, dentisterie, ORL (y compris audiologie), rééducations (orthophonie, ergothérapie, thérapie comportementale et kinésithérapie), pédiatrie du développement, anesthésie, endocrinologie, et médecine intégrative (y compris la nutrition et les compléments alimentaires). Au total, 185 déclarations de lignes directrices provisoires ont été élaborés par le groupe de travail et ont été affinés ou développés par le comité de pilotage. Les énoncés provisoires ont été envoyés à 166 cliniciens des cinq continents accompagnés d'une enquête

leur demandant de coter leur degré d'accord avec chaque déclaration sur une échelle de Likert à 5 points, comme suit: Tout à fait d'accord, D'accord, Neutre, Pas d'accord, ou Pas du tout d'accord. Ils avaient également l'option de cocher « Pas mon domaine d'expertise » et il leur était demandé de formuler des commentaires, en particulier lorsqu'ils n'étaient pas d'accord avec une déclaration.

Un consensus a été défini comme  $\geq 75\%$  de réponses « Tout à fait d'accord » ou « D'accord », en excluant les réponses « Pas mon domaine d'expertise ». Ce seuil de consensus a été déterminé par une revue de la littérature et appliqué au domaine des maladies rares par le comité de pilotage. La définition la plus courante du consensus pour les études Delphi est le pourcentage d'accord, avec  $\geq 75\%$  comme seuil médian pour définir le consensus [20]. Aucun participant n'a été rémunéré pour sa participation.

## Résultats

Des réponses ont été reçues de 64 cliniciens représentant 21 domaines de spécialité. Les cliniciens étaient de 14 pays répartis sur les cinq continents, comme suit : 29,7% (n=19) en Amérique du Nord, 26,6% (n=17) en Europe, 23,4% (n=15) en Australie, 12,5% (n=8) en Amérique du Sud et 7,8% (n=5) en Asie. Parmi les cliniciens interrogés, 59% (n=38) avaient pris en charge  $\geq 10$  patients atteints du syndrome de Sanfilippo au cours de leur carrière, et 28% (n=18) en avaient pris en charge  $> 30$ . Un consensus (défini comme  $\geq 75\%$  de réponses « Tout à fait d'accord » ou « D'accord », en excluant « Pas mon domaine d'expertise ») a été atteint pour 173 (94%) des 185 déclarations. Après revue par le comité de pilotage des 12 items non consensuels, un consensus n'a pas été atteint pour quatre déclarations et elles ont été retirées. Les huit déclarations restantes ont été révisées sur la base des commentaires des participants et des recommandations du comité de pilotage. Les huit déclarations révisées ont ensuite été distribuées à la même liste de diffusion internationale de cliniciens. Sur ces huit déclarations, un consensus a été atteint pour cinq, tandis que trois ont été retirées. Une liste complète de toutes les déclarations de lignes directrices et de leur niveau de consensus se trouve dans le fichier supplémentaire 1 : Tableau S2.



**Fig. 1** Flow chart for the development of consensus guideline statements. \*One statement was subsequently refined by the steering committee during development of the guidelines

Après le processus de recherche du consensus, le comité de pilotage s'est réuni pour examiner les 178 déclarations de ligne directrice et discuter de la manière de les synthétiser dans un format pratique et convivial. Dans le cadre de ce processus, les recommandations de consensus ont été divisées en 156 déclarations fondamentales qui répondent aux besoins les plus pressants des patients atteints du syndrome de Sanfilippo, et 22 déclarations supplémentaires qui abordent certains aspects les moins courants du diagnostic et de la prise en charge de la maladie, ou des domaines qui nécessitent des preuves supplémentaires. Les experts cliniques du comité de pilotage ont encore affiné les recommandations obtenues dans certains domaines, en s'appuyant sur leur expérience clinique collective et en tenant compte des risques associés aux procédures recommandées. Ces quelques cas sont signalés lorsqu'ils se produisent.

### **La prise en charge optimale repose sur un diagnostic précoce**

Le diagnostic précoce du syndrome de Sanfilippo est essentiel pour garantir une prise en charge optimale aux patients et à leurs familles en leur permettant l'accès à des interventions de soutien spécifiques pour atteindre les capacités maximales, ralentir le déclin et améliorer la qualité de vie. Outre l'accès à des thérapies éducatives et développementales appropriées, un diagnostic précoce permet aux patients de participer à des essais cliniques et/ou de recevoir des traitements au fur et à mesure de leur apparition, et aux familles touchées de bénéficier d'un conseil génétique. Cependant, un retard diagnostic de plus de 2 ans n'est pas rare chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [21-24]. Les raisons potentielles de ce retard sont un manque de sensibilisation à la maladie, l'absence ou la présentation subtile de symptômes somatiques, et des symptômes neurologiques qui peuvent être considérés à tort comme des retards de développement idiopathiques et des difficultés comportementales [23]. De plus, le syndrome de Sanfilippo n'est pas inclus dans les programmes de dépistage néonatal et les patients reçoivent souvent des diagnostics tels que retard de développement idiopathique, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et/ou autisme sans qu'un bilan médical suffisant ne permette d'identifier le syndrome de Sanfilippo comme étant la maladie génétique sous-jacente [18, 25, 26].

Un processus récent de recherche de consensus a identifié huit signes et symptômes se manifestant précocement chez les nouveau-nés et les nourrissons qui, seuls ou associés, doivent faire suspecter un syndrome de Sanfilippo [27]. Ces signes et symptômes comprennent des traits du visage grossiers, un hirsutisme persistant et/ou des sourcils fournis, qui ont été rapportés comme des signes évocateurs du syndrome de Sanfilippo et doivent conduire à adresser rapidement à un médecin métabolicien et/ou un spécialiste du développement [27]. Des signes somatiques doivent également être pris en compte dans le contexte de troubles neurocognitifs. Par exemple, des signes somatiques précoces qui ne sont pas spécifiques au syndrome de Sanfilippo (par exemple, des bosses frontales et une macrocéphalie) deviennent évidents lorsqu'ils sont associés à des caractéristiques neurocognitives (par exemple, un retard de langage). De même, bien que l'irritabilité épisodique et l'inconfort gastro-intestinal, les hernies ombilicale ou inguinale, et la congestion des voies respiratoires supérieures soient considérés comme courant chez les nouveau-nés et les nourrissons [28], n'importe laquelle de ces affections, y compris celles énumérées ci-dessus, doit faire suspecter une MPS, mais plus particulièrement un syndrome de Sanfilippo lorsqu'elles sont associées à des manifestations neurocomportementales caractéristiques. Le tableau 2 présente une liste des manifestations neurologiques et somatiques qui (seules ou combinées) doivent faire suspecter un syndrome de Sanfilippo. Le syndrome de Sanfilippo doit être envisagé chez les patients de tous âges, et pas seulement chez les jeunes enfants, car des formes d'évolution plus lente ont été rapportées. Par exemple, la recherche du syndrome de Sanfilippo est justifiée chez les adultes qui présentent des signes de démence précoce, une perte de vision avec rétinite pigmentaire et/ou une cardiomyopathie [29]. Lorsqu'une telle suspicion existe, les tests de dépistage et/ou de diagnostic doivent être initiés dans le réseau de soins primaires afin d'éviter un retard de diagnostic, en conjonction avec l'orientation vers un spécialiste approprié.

### **Confirmation du diagnostic du syndrome de Sanfilippo**

Chez les personnes présentant des caractéristiques cliniques évocatrices du syndrome de Sanfilippo, la confirmation du diagnostic nécessite la présence d'au moins deux marqueurs biochimiques ou génétiques de la maladie : accumulation de glycosaminoglycanes (GAG)

(par exemple, une augmentation des GAGs totaux ou du composant plus spécifique, l'héparane sulfate, dans les urines ou le sang), diminution de l'activité d'une enzyme lysosomale impliquées dans le syndrome de Sanfilippo, et/ou la mise en évidence de variants pathogènes ou probablement pathogènes par des tests moléculaires [30, 31].

### **Analyse des GAG**

L'analyse quantitative et qualitative de l'excrétion urinaire des GAG est effectuée sur un prélèvement des premières urines du matin ; un échantillon prélevé à d'autres moments de la journée est également acceptable. Un échantillon stérile n'est pas nécessaire. L'analyse quantitative des GAG urinaires totaux, effectuée par spectrophotométrie avec le bleu de diméthylméthylène, est souvent un test de dépistage de première intention pour les MPS [32-35]. L'utilisation d'intervalles de référence en fonction de l'âge est fortement recommandée en raison de la diminution naturelle des GAG avec l'âge, tant chez les personnes atteintes que chez les personnes en bonne santé. Le test qualitatif recommandé pour mesurer les GAG est l'électrophorèse des GAG [31, 36, 37]. Cependant, les tests quantitatifs et qualitatifs des GAG urinaires peuvent manquer de sensibilité, en particulier si les urines sont diluées, et ne permettent pas d'exclure le diagnostic de syndrome de Sanfilippo en raison du nombre significatif de faux négatifs [31-37]. Par conséquent, en cas de forte suspicion clinique avec un dépistage négatif des GAG dans l'urine, une analyse enzymatique ou un test génétique est recommandé. Les tests de dépistage urinaire semi-quantitatifs utilisant des colorants cationiques sur papier filtre (par exemple le Berry spot test) présentent des taux de faux positifs et de faux négatifs relativement élevés, et ne doivent plus être utilisés [30].

L'analyse des GAG est remplacée par l'analyse de types spécifiques de GAG (par exemple, l'héparane sulfate) en utilisant la spectrométrie de masse en tandem en raison de sa plus grande sensibilité et spécificité [38]. La spectrométrie de masse en tandem est désormais utilisée en routine dans certains laboratoires et devrait devenir la stratégie prédominante pour l'analyse des GAG à l'avenir.

### **Analyse enzymatique**

Comme mentionné précédemment, le syndrome de Sanfilippo est causé par un déficit dans l'une des quatre

enzymes associées à un défaut du métabolisme de l'héparane sulfate [39-42]. L'analyse enzymatique dans les leucocytes sanguins ou les fibroblastes cultivés est la référence recommandée pour la confirmation du diagnostic de syndrome de Sanfilippo et peut être considérée comme un test de première intention, en particulier en cas de difficultés à obtenir un échantillon d'urine valable et/ou à l'expédier dans des conditions adéquates (c'est-à-dire <4 °C, livré dans les 24 heures) [43]. Au minimum, l'analyse enzymatique doit être réalisée chez les patients présentant une augmentation des GAG (héparane sulfate) ou en cas de suspicion clinique [43]. L'activité enzymatique et la présence d'héparane sulfate peuvent également être mesurées par spectroscopie de masse sur taches de sang séché (DBS), ce qui offre des avantages pratiques considérables (collecte, stockage et transport des échantillons), et permet de réaliser plusieurs dosages d'activité enzymatique sur un seul échantillon. Des paramètres tels que la viscosité de l'échantillon, le niveau d'hématocrite et la contamination pendant le processus de séchage peuvent affecter la sensibilité, la reproductibilité et la précision globale de la mesure sur taches de sang séché (DBS) [46]. Par conséquent, un déficit enzymatique sur DBS doit être confirmé par un dosage enzymatique dans les leucocytes ou les fibroblastes, et/ou par une analyse génétique moléculaire [31]. Aucun faux négatif n'a été signalé dans les études pilotes de dépistage néonatal avec cette méthodologie, mais une suspicion clinique au-delà de la période néonatale doit toujours déclencher un test de laboratoire.

La spectrométrie de masse en tandem multiplex offre la possibilité d'analyser simultanément toutes les enzymes par le biais d'un dépistage à haut débit [47]. Il est également possible de doser chaque enzyme séparément dans un ordre fonction de la fréquence relative des sous-types de la maladie dans la région ; toutefois, ceci nécessite beaucoup de travail et un bon contrôle de qualité est essentiel [43]. Les caractéristiques cliniques du syndrome de Sanfilippo sont similaires à celles d'autres affections, telles que le déficit multiple en sulfatase et les mucopolidoses. Par conséquent, en cas de déficit en sulfatase du syndrome de Sanfilippo de type A (héparane-N-sulfatase) ou de type D (N-acétylglucosamine 6-sulfatase) au moins une autre sulfatase doit être dosée pour exclure un déficit multiple en sulfatases [31]. Si plusieurs enzymes lysosomales sont élevées dans le serum,

**Tableau 2** Signes cliniques qui doivent faire suspecter un syndrome de Sanfilippo lorsqu'ils sont présents seuls ou en association [9, 12, 27]

Type de signe clinique	Manifestation
<i>Neurologique</i>	
Cognitif	Retard de la parole Retard de développement non spécifique Déficience intellectuelle avec perte progressive des capacités cognitives et de l'autonomie dans la vie quotidienne
Comportemental	Comportement agressif et/ou destructeur Hyperactivité Hyperoralité Obstination ou crises de colère Absence de peur (du danger) Désobéissance/insensibilité à la discipline Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité Agitation motrice Sensibilité au toucher ou aux changements de température Comportements autistiques Troubles du sommeil
Moteur	Retards du moteur Troubles de la marche Spasticité
Autre	Convulsions
<i>Somatique</i>	
Aspect crânio-facial et physique	Traits grossiers du visage Cheveux rêches et épais Hirsutisme Peau épaissie Bosses frontales Macrocéphalie
Abdominaux/gastro-intestinaux	Épisodes semblables à des coliques Diarrhée ou selles molles chroniques Constipation Inconfort gastro-intestinal Hernie ombilicale ou inguinale Hépatosplénomégalie
Oto-rhino-laryngologie	Perte auditive Otites récidivantes Nécessite plus d'une pose d'aérateurs trans-tympaniques en cas d'épanchement ou d'infection persistante de l'oreille moyenne Congestion nasale chronique Nécessité d'une adénoïdo-tonsillectomie plus précoce que d'habitude
Yeux	Rétinite pigmentaire
Cœur	Arythmie Cardiomyopathie Valvulopathie
Musculosquelettique	Orteils vers l'intérieur Marche sur les orteils Raideur articulaire Ostéonécrose de la tête fémorale Scoliose
Respiratoire	Tachypnée persistante chez le nouveau-né Pneumonie Apnée du sommeil

le diagnostic de mucopolysaccharidose doit être suspecté et confirmé par des tests ADN.

### **Tests génétiques moléculaires**

Une suspicion diagnostique de syndrome de Sanfilippo peut être confirmée par un test génétique moléculaire ou une analyse des mutations [31]. Les tests génétiques moléculaires doivent être proposés à tous les patients car ils permettent un dépistage moléculaire en cascade des frères et sœurs ou des membres de la famille élargie, et des membres de la famille porteurs sains [31], permettant ainsi un conseil génétique approprié et une planification familiale éclairée [30]. De plus, les résultats des tests moléculaires peuvent fournir des indications sur les prévisions cliniques quant à l'évolution de la maladie en fonction de la pathogénicité des mutations et des connaissances relatives à la corrélation entre le génotype et le phénotype [30]. Les résultats des tests moléculaires peuvent également influencer l'éligibilité du patient à des essais cliniques et à des traitements futurs.

Dans les cas où le diagnostic initial d'un patient est posé sur la base d'un diagnostic génétique moléculaire, un test biochimique de confirmation doit être effectué pour confirmer la pathogénicité des mutations [48, 49]. Lorsqu'un patient est identifié homozygote pour une mutation pathogène du syndrome de Sanfilippo ou hétérozygote pour deux mutations pathogènes connues, le diagnostic peut raisonnablement être posé si le patient présente un phénotype clinique compatible avec le syndrome de Sanfilippo.

### **Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal est possible pour le syndrome de Sanfilippo dans le cadre d'un diagnostic familial connu. Les principales méthodes utilisées pour recueillir du matériel pour un diagnostic prénatal sont l'amniocentèse et le prélèvement de villosités chorionales, qui permettent des tests biochimiques et moléculaires sur des tissus d'origine fœtale. Si un frère ou une sœur plus âgée(e) a un diagnostic confirmé de syndrome de Sanfilippo avec deux mutations connues, le diagnostic prénatal peut se faire par analyse moléculaire seule [1, 27, 44].

### **Dépistage néonatal**

Le dépistage néonatal offre la possibilité de diagnostiquer les patients le plus tôt possible et de permettre des prises en charge rapides avec des résultats optimaux lorsque des traitements spécifiques à la maladie sont approuvés [31].

Étant donné la nature progressive et irréversible des manifestations neurologiques du syndrome de Sanfilippo, l'adoption de toutes les mesures disponibles pour détecter les patients le plus tôt possible doit devenir une pratique courante. La plupart des nouveau-nés atteints du syndrome de Sanfilippo sont asymptomatiques à la naissance ; par conséquent, l'identification de marqueurs biochimiques ou génétiques du syndrome de Sanfilippo chez les nouveau-nés est cruciale [50].

Une méthode souhaitable pour le dépistage néonatal est une méthode rapide, rentable, sensible et largement disponible [50]. Le dépistage néonatal des MPS a été étudié avec plusieurs méthodes, notamment le dosage des GAG dans l'urine, le dosage des GAG dans les taches de sang séché (DBS) par chromatographie liquide ultra performante combinée à la spectrométrie de masse en tandem, le dosage enzymatique fluorimétrique, le dosage enzymatique par microfluidique numérique, et le dosage enzymatique et/ou du substrat par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) [50]. Dans l'ensemble, l'approche recommandée pour le dépistage des MPS est l'analyse de l'activité enzymatique dans les DBS par MS/MS ou fluorométrie pour identifier les sous-types de MPS, ce qui n'est pas possible avec le dosage des GAG. Le dépistage néonatal par génétique moléculaire est envisagé ; cependant moins facilement disponibles que les tests biochimiques [50].

Dans les pays disposant du dépistage néonatal, le syndrome de Sanfilippo n'est généralement pas inclus dans les programmes de dépistage de routine ; cependant, des études pilotes pour les types A et B du syndrome de Sanfilippo sont en cours. Lorsque des thérapies spécifiques à la maladie deviendront disponibles et amélioreront la vie des patients atteints du syndrome de Sanfilippo, l'impératif éthique et clinique d'un diagnostic précoce (présymptomatique) se renforcera. De plus, bien que le dépistage néonatal ne puisse pas déterminer la gravité de la maladie, il fournit des informations pouvant orienter la planification des familles, même avant la disponibilité commerciale de traitements approuvés.

### **Principes généraux et objectifs de la prise en charge**

En l'absence d'un traitement modifiant la maladie pour le syndrome de Sanfilippo, l'objectif principal de la prise en charge doit être d'optimiser la qualité de vie des patients et de leurs familles. Cela nécessite une approche holistique qui prenne en compte les besoins médicaux

variés et complexes des patients atteints de cette maladie. Une étape clé de ce processus est la mise en place d'une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé travaillant en collaboration et en partenariat avec les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et leurs familles. Cette équipe multidisciplinaire peut comporter (mais sans s'y limiter) des médecins, des infirmières, des thérapeutes (par exemple, kinésithérapeutes, ergothérapeutes et orthophonistes), des diététiciens, des psychologues, des travailleurs sociaux, des éducateurs spécialisés et des conseillers. Un clinicien référent doit coordonner la prise en charge. Une prise en charge globale doit être initiée le plus tôt possible, idéalement immédiatement après le diagnostic, et la fréquence des visites et des évaluations doit être adaptée pour répondre aux besoins individuels de chaque patient atteint du syndrome de Sanfilippo et de sa famille. Une communication fréquente avec les familles est importante pour s'aligner sur les objectifs et les plans de soins, et pour s'assurer que les intérêts et les valeurs des patients et de leurs familles restent au cœur du processus décisionnel. Différentes évaluations et interventions sont nécessaires pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo en fonction du niveau de progression de la maladie (Tableau 3), et les plans de traitement doivent être modifiés en fonction des besoins de chaque patient. Par exemple, pendant la période présymptomatique et au début de la période symptomatique, il est important de mettre en place une équipe de soins multidisciplinaire, d'initier des mesures de soins de soutien, de planifier les besoins futurs en matière de soins avec les familles, et de fournir un conseil génétique dans le cadre de la planification familiale. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les soins de soutien doivent être renforcés afin d'alléger le fardeau des symptômes et favoriser autant que possible la participation aux activités quotidiennes. Pour les patients présentant des signes de douleur, de mal-être ou de changements de comportement d'étiologie indéterminée, des évaluations systématiques des causes possibles de douleur sont recommandées (Tableau 4). Aux stades avancés de la maladie, le maintien de la qualité de vie et la prévention des complications deviennent les priorités de la prise en charge.

Outre leur impact sur le patient, les maladies neurodégénératives comme le syndrome de Sanfilippo peuvent avoir un impact négatif important sur le

fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des membres de la famille [51–55]. Les parents et les aidants sont confrontés à des événements médicaux potentiellement traumatisants suivis de stress à court et à long terme [56], les exposant au risque de développer un trouble de stress post-traumatique (TSPT) parental [56–58]. Par exemple, 22 % des parents d'enfants atteints du syndrome de Sanfilippo aux Pays-Bas présentaient un TSPT, comparativement à 3,8 % des parents dans la population générale du même pays [59]. La présence d'un TSPT chez les parents peut, à son tour, influencer significativement le bien-être psychologique de l'enfant atteint [60]. Ainsi, il est impératif d'adopter une approche tenant compte des traumatismes pour prendre soin et soutenir les familles touchées par le syndrome de Sanfilippo [61].

### **Prise en charge des troubles neurologiques du syndrome de Sanfilippo**

#### ***Surveillance du neurodéveloppement***

La dégénérescence progressive du système nerveux central est une caractéristique du syndrome de Sanfilippo, avec un plateau puis une régression neurologique après un développement psychomoteur initial dans la norme [1, 62]. Une hétérogénéité clinique existe entre et au sein des quatre sous-types de la maladie, et l'importance du déclin neurocognitif varie. Bien que des corrélations génotype phénotype aient été reconnues dans certains cas [15], elles ne sont pas universelles [1, 62]. Les patients doivent donc avoir une évaluation neurologique détaillée au moment du diagnostic et un suivi régulier (par exemple, tous les 6 à 12 mois) par la suite pour détecter les changements au niveau cognitif, de la fonction motrice et du comportement.

Les phénotypes neurocognitifs les mieux caractérisés sont les sous-types A et B du syndrome de Sanfilippo. Dans ces formes de la maladie, les patients continuent généralement d'acquérir des compétences cognitives jusqu'à l'âge de 2,5-4 ans selon le sous-type et la gravité du phénotype [62]. Les données pour les types C et D du syndrome de Sanfilippo sont limitées [63]. Cependant, selon le phénotype, le moment du plateau de développement et la rapidité du déclin peuvent varier. Le retard de parole et de langage est le symptôme initial le plus fréquent, et le retard de langage peut être apparent dès l'âge de 2 ans, avant le début du déclin cognitif [21, 64]. Une surdité de transmission secondaire à une maladie de l'oreille moyenne est couramment associée, ainsi que

le développement d'une surdité neurosensorielle sur les fréquences aigües [21], et impacte davantage l'acquisition des compétences linguistiques précoces essentielles. En effet, dans ce contexte, la gestion efficace de la maladie de l'oreille moyenne et de la perte auditive neurosensorielle entraîne généralement des améliorations significatives. La surveillance de la fonction neurocognitive est recommandée de manière continue (ou à une fréquence adaptée aux besoins individuels de chaque patient) pour aider les familles à identifier les points forts et les pertes de compétences. De plus, cette surveillance aidera à orienter les discussions visant à aider les familles à s'adapter à la progression de la maladie, aux besoins éducatifs et aux interventions de soutien dans les phases ultérieures de la maladie. Il existe de nombreuses mesures psychométriques qui peuvent être utilisées pour évaluer la fonction cognitive chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [65]. L'échelle de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, troisième édition (Bayley-III), est l'une des plus fréquemment utilisées dans les études cliniques [62]. Cependant, l'utilisation d'un instrument spécifique à des fins de prise en charge n'a pas fait l'objet d'un consensus dans notre étude. Les cliniciens peuvent utiliser un outil disponible qui convient le mieux pour surveiller leur patient individuel au fil du temps ; reconnaissant que l'utilisation de mesures alignées sur des études publiées peut permettre une comparaison plus éclairée des résultats du patient avec les données existantes sur l'histoire naturelle de la maladie. Les cliniciens peuvent utiliser l'outil disponible le mieux adapté au suivi de leur patient au fil du temps, tout en reconnaissant que l'utilisation de mesures conformes aux études publiées peut permettre une meilleure comparaison des résultats du patient avec les données existantes sur l'histoire naturelle de la maladie.

En plus de l'évaluation neurocognitive, une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau devrait être réalisée au diagnostic puis selon les indications cliniques. La neurodégénérescence chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peut se traduire par une diminution du volume du parenchyme cortical et sous-cortical, avec augmentation secondaire du volume ventriculaire à l'IRM au fil du temps [63]. Ces changements se produisent parallèlement au déclin cognitif et sont beaucoup plus sévères chez les patients atteints de phénotypes à progression rapide que chez ceux

présentant des phénotypes à progression lente [64]. Les éléments déclencheurs pour demander une IRM cérébrale, en dehors de l'évaluation au diagnostic, peuvent être des changements de comportement extrêmes, des douleurs ou un mal-être inexplicables, une suspicion de maux de tête, d'augmentation de la pression intracrânienne et des déclin neurologiques ou fonctionnels soudains. Une neuro-imagerie peut également être envisagée lors d'une anesthésie pour une autre raison, à condition que les risques et les bénéfices soient évalués et discutés avec la famille.

### **Fonction motrice**

L'évaluation de la fonction motrice globale et de la motricité fine est recommandée au moment du diagnostic de syndrome de Sanfilippo, puis tous les 6 à 12 mois, ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué. Les compétences en motricité fine atteignent un plateau vers l'âge de 2-3 ans chez les patients atteints des types A et B de syndrome de Sanfilippo avec une progression typique des troubles (reflétant le déclin cognitif), tandis que le développement de la motricité globale a tendance à être préservé jusqu'à un âge plus avancé. À cet égard, une étude portant sur des patients atteints du syndrome de Sanfilippo de types A, B et C a rapporté l'apparition d'une maladresse dans la marche à un âge médian de 7 ans, 7,5 ans et 9 ans respectivement, et la perte de la capacité à s'asseoir sans aide à 10,5 ans, 14 ans et 13,5 ans, respectivement [22]. Compte tenu des troubles cognitifs et de la perte auditive, les difficultés à suivre des instructions, associées à de faibles capacités d'imitation, peuvent altérer la capacité des patients atteints du syndrome de Sanfilippo à effectuer des tâches motrices après cet âge.

La marche et la démarche doivent être évaluées au diagnostic, puis tous les 6 à 12 mois, ou si besoins. Les cliniciens doivent être particulièrement attentifs aux déficits fonctionnels et à l'apparition de troubles du mouvement tels que la dystonie, l'ataxie et les dyskinésies (y compris tics, myoclonie et choréoathétose). À mesure que la maladie progresse, les patients peuvent avoir besoin de plus de temps pour initier ou compléter une tâche en raison du développement d'une apraxie motrice et de difficultés de planification motrice. Ce temps supplémentaire doit être pris en compte lors des examens cliniques, des tests formels et pendant les activités éducatives et thérapeutiques. Il faut envisager les besoins

**Tableau 3** Évaluations clés pour le suivi du syndrome de Sanfilippo au moment du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie

Domaine d'évaluation	Au moment du diagnostic	Régulièrement	Selon les indications cliniques
Neurodéveloppement neurologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Évaluation cognitive (évaluation formelle)</li> <li>•Compétences comportementales adaptatives (évaluation formelle avec VABS)</li> <li>•Fonction motrice globale</li> <li>•Motricité fine</li> <li>•Tonus</li> <li>•Sommeil</li> <li>•Convulsions</li> <li>•Mouvement (marche/démarche)</li> <li>•Symptômes comportementaux</li> <li>•IRM à haute résolution</li> </ul>	<p>Tous les 6-12 mois (par examen clinique, interrogatoire et/ou évaluation formelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fonction motrice globale</li> <li>• Motricité fine</li> <li>• Tonus</li> <li>• Sommeil</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Mouvement (marche)</li> <li>• Changements comportementaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM à haute résolution (déclenchée par des modifications du comportement extrêmes, douleur ou mal-être inexpliqués, suspicion de maux de tête, de pression intracrânienne élevée, déclin neurologique ou fonctionnel soudain)</li> <li>• Évaluation pour thérapie comportementale</li> </ul>
Crises d'épilepsie			EEG (déclenché par suspicion de convulsions ; voir la section gestion des crises convulsives)
ORL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen ORL</li> <li>• Tests auditifs</li> </ul>	<p>Au moins tous les 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen ORL</li> <li>• Tests auditifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen ORL et tests auditifs déclenchés par otites moyennes récurrentes ou changement suspect dans l'audition</li> <li>• Au moins tous les 6 mois si perte auditive identifiée ou otite moyenne avec épanchement</li> </ul>
Voies aériennes/ respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes vitaux</li> <li>• Examen respiratoire</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopie flexible avant anesthésie générale</li> <li>• déclenchée par suspicion d'obstruction des voies aériennes</li> <li>• Évaluation du sommeil (déclenchée par trouble du sommeil)</li> <li>• Bilan médical (déclenché par trouble du sommeil, pneumonie récurrente, mauvaise gestion des sécrétions)</li> </ul>
Chirurgie			Évaluation préopératoire : anesthésie, voies aériennes, cardiaque, respiratoire, hématologie, neurologie, soins palliatifs, soins infirmiers
Ophthalmologie	Évaluation ophtalmologique complète	<p>Tous les 12 mois :</p> <p>Évaluation ophtalmologique complète avec dilatation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation ophtalmologique complète (déclenchée par douleur, mal-être ou agitation persistants inexpliqués, chutes)</li> <li>• Électrorétinogramme (déclenché par suspicion de rétinopathie)</li> </ul>
Dentaire		Examen dentaire au moins tous les 6 mois, ou tous les 12 mois si sédation nécessaire	Examen dentaire (déclenché par douleur, mal-être ou agitation inexpliqués)
Nutrition et gastro-entérologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation des capacités d'alimentation, d'hydratation et de déglutition</li> <li>• Électrolytes et fonction hépatique</li> </ul>	<p>Au moins tous les 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation des capacités d'alimentation, d'hydratation et de déglutition</li> <li>• Électrolytes et fonction hépatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance du reflux gastro-œsophagien (déclenchée par détresse comportementale accrue, troubles du sommeil et/ou autres signes cliniques)</li> <li>• Évaluation diététique (en cas de perte de poids ou mauvaise croissance)</li> <li>• Imagerie abdominale (déclenchée par douleur, mal-être ou agitation persistants)</li> </ul>

Domaine d'évaluation	Au moment du diagnostic	Régulièrement	Selon les indications cliniques
Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> <li>Échocardiogramme</li> <li>ECG</li> </ul>	<p>Tous les 12 mois :</p> <p>ECG</p> <p>Tous les 24 mois :</p> <p>Échocardiographie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Echocardiographie (au moins tous les 12 mois si anomalies à l'évaluation initiale ou aux évaluations ultérieures)</li> <li>Holter (déclenché si anomalies à l'ECG)</li> </ul>
Orthopédie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique</li> <li>Radios pour scoliose</li> <li>Radios des 2 hanches</li> <li>Radio colonne totale</li> <li>Amplitudes articulaires</li> <li>(membres supérieurs et inférieurs)</li> </ul>	<p>Tous les 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amplitudes articulaires</li> </ul> <p>Tous les 1-2 ans à partir de 7 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clinique</li> <li>Radios (scoliose, 2 hanches)</li> <li>Rechercher doigts à ressaut, genu valgum, antéverson fémorale, torsion tibiale</li> <li>Utiliser des outils de mesure établis pour suivre l'évolution des compétences motrices et les besoins ultérieurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Examen physique et radiographies (scoliose et hanche bilatérale; déclenché par progression rapide des manifestations orthopédiques ou signes d'inconfort ou de douleur inexplicables)</li> <li>Niveau de vitamine D sérique (chez les patients avec mobilité réduite)</li> <li>Densité minérale osseuse (chez les patients avec immobilisation prolongée, pour ceux à risque de fracture)</li> </ul>
Douleur		<p>Évaluation standardisée de la douleur</p> <p>Évaluation par procuration par les aidants</p>	<p>Bilan médical pour enquêter sur l'étiologie (voir Tableau 4)</p>
Hématologie			<ul style="list-style-type: none"> <li>Numération sanguine complète avec formule (déclenchée par douleur, mal-être ou agitation inexplicables, ou saignement inhabituel et/ou prolongé)</li> <li>Temps de prothrombine, temps de thromboplastine partielle et numération sanguine complète avant des procédures invasives (si pas fait dans le mois précédent)</li> </ul>
Ergothérapie***	Évaluer et soutenir les compétences en motricité fine**	<p>Tous les 6 mois :</p> <p>Besoins en équipements de soutien**</p>	<p>Suivi continu à travers des séances thérapeutiques pour adapter les stratégies et soutiens thérapeutiques**</p>
Kinésithérapie***	<ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer et soutenir les compétences motrices globales**</li> <li>Amplitude articulaire des membres supérieurs et inférieurs</li> </ul>	<p>Tous les 6 mois :</p> <p>Amplitude articulaire des membres supérieurs et inférieurs</p> <p>Besoins en équipements de soutien**</p>	<p>Suivi continu à travers des séances thérapeutiques pour adapter les stratégies et soutiens thérapeutiques**</p>
Orthophonie***	Évaluer et soutenir les compétences de communication et d' 'alimentation/hydratation/ déglutition**	<ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer les compétences de parole et de langage</li> <li>Évaluer le besoin en dispositifs et stratégies de communication alternative (AAC)**</li> </ul>	<p>Suivi continu à travers des séances thérapeutiques pour adapter les stratégies et soutiens thérapeutiques**</p> <p>Les AAC doivent être mis en place dès que possible avant la perte de la parole verbale**</p>

Domaine d'évaluation	Au moment du diagnostic	Régulièrement	Selon les indications cliniques
Croissance		Paramètres de croissance (taille, poids, périmètre crânien) mesurés lors de visites de routine et tracés sur les courbes de croissance spécifiques au syndrome de Sanfilippo [122, 123]	
Puberté		Surveillance du développement pubertaire	Orientation vers l'endocrinologie pédiatrique (déclenchée par un développement pubertaire prématuré constaté lors de l'examen)
Soutien familial	Conseil	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conseil</li><li>• Évaluation de l'anxiété, de la dépression et du stress traumatique chronique</li><li>• Évaluation des besoins en services tels que le répit, le soutien aux aidants, les programmes sociaux gouvernementaux et les prestations financières, mise en relation avec les groupes de défense des patients**</li></ul>	

\* Le jugement clinique peut être utilisé pour déterminer si un écart par rapport au calendrier ci-dessus est approprié en fonction de l'histoire clinique du patient, de l'importance des manifestations organiques, de la variabilité du phénotype de la maladie, et en collaboration avec la famille en ce qui concerne le fardeau potentiel des évaluations.

\*\*Indique les domaines dans lesquels le comité de pilotage d'experts cliniques a complété le contenu dérivé des déclarations de lignes directrices de consensus.

\*\*\*Les outils d'évaluation de la thérapie de réhabilitation peuvent être choisis par le clinicien local en fonction de la disponibilité et de l'instrument le mieux adapté à chaque patient.

AAC, communication améliorée et alternative ; EEG, électroencéphalogramme ; ORL, oto-rhino-laryngologie ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

**Tableau 4** Évaluations clés pour les patients souffrant de douleur, de mal-être ou présentant des changements comportementaux d'étiologie indéterminée

Domaine d'évaluation	Évaluations
Neurodéveloppement/neurologique	IRM à haute résolution : évaluation des causes de maux de tête, signes de pression intracrânienne élevée et/ou autres anomalies intermittentes ou aiguës pouvant être une cause de douleur, mal-être ou changements dans le comportement
ORL	Examen ORL : évaluation des causes potentielles de douleur inexpliquée, y compris infection
Ophthalmologie	Évaluation ophtalmologique complète : évaluation des causes potentielles de douleur, mal-être, agitation inexpliqués ou chutes
Dentaire	Examen dentaire : évaluation des causes potentielles de douleur, mal-être ou agitation inexpliqués
Nutrition et gastro-entérologie	Évaluation du reflux gastro-œsophagien comme cause potentielle de troubles du comportement et/ou de perturbation du sommeil Imagerie abdominale : évaluation des causes potentielles de douleur, mal-être ou agitation inexpliqués
Orthopédique	Examen physique et radiographies : évaluation des causes potentielles de mal-être ou de douleur inexpliqués, en particulier de la hanche
Douleur	Évaluations standardisées de la douleur Évaluations de la douleur par les aidants
Investigations de laboratoire	Numération sanguine complète, électrolytes, bilan nutritionnel et hépatique et analyse d'urine
Examen physique et antécédents détaillés	Examen et antécédents comprenant les domaines décrits ci-dessus, ainsi que l'évaluation de la peau et des organes génito-urinaires (y compris l'évaluation d'une rétention urinaire) *

\*Indique les domaines que le comité de pilotage d'experts cliniques a ajouté au contenu issu des déclarations de consensus.  
ORL, Oto-Rhino-Laryngologie ; IRM, imagerie par résonance magnétique

en équipements médicaux tels que des orthèses et des appareils de contention, et savoir quand orienter vers un orthopédiste, un kinésithérapeute ou d'autres soins de support.

### ***Prise en charge des troubles neurocomportementaux, psychologiques et psychiatriques***

Les changements neurocognitifs observés entre l'âge de 2 et 4 ans coïncident généralement avec l'apparition de troubles du comportement, notamment l'hyperactivité, l'hyperoralité et/ou mastication compulsive, les crises de colère, la désobéissance ou l'insensibilité à la discipline, une baisse de l'attention et de graves troubles du sommeil [4, 8, 10, 19, 66-68]. La plupart des patients atteints du syndrome de Sanfilippo développent des comportements de type autistique (principalement des anomalies sociales et émotionnelles à partir de l'âge d'environ 4 ans [25, 69]), et à mesure que la fonction cognitive décline, de nombreux patients présentent des comportements désinhibés [70]. Chez les patients dont la maladie évolue lentement et qui survivent jusqu'à l'âge adulte, les problèmes comportementaux rapportés comprennent l'agitation motrice, les cris, la sensibilité au toucher ou aux changements de température, l'anxiété, les crises de larmes, les comportements agressifs, les discours stéréotypés et l'irritabilité [19].

La prise en charge des symptômes comportementaux nécessite une approche holistique consistant à comprendre le comportement dans le contexte du niveau de compétence cognitive, à créer un environnement sécurisé à la maison et à l'école pour le patient, et à fournir une routine et une structure en plus de toute approche pharmacologique [9, 71]. Les tests de développement doivent être effectués dans un environnement familier au patient par un testeur ayant établi une relation avec le patient et qui s'est familiarisé avec les caractéristiques comportementales du syndrome de Sanfilippo avant le test. Lors de l'évaluation et du suivi des compétences comportementales adaptatives, l'échelle de comportement adaptatif de Vineland doit être utilisée comme au moins l'une des mesures [72-74]. Lorsqu'on envisage d'administrer des médicaments modifiant le comportement, il faut tenir compte des éléments suivants

pour formuler une stratégie de traitement appropriée : tout problème physique (par exemple la douleur), les problèmes musculo-squelettiques, les troubles gastro-intestinaux, les crises d'épilepsie, les problèmes dentaires et les difficultés de communication.

L'identification de stimuli négatifs (par exemple, la douleur, une situation ou environnement inconnu, ou l'association d'un sentiment désagréable à un lieu spécifique) est nécessaire pour prévenir ou atténuer un comportement anormal [9, 71]. La participation des parents et des aidants doit être encouragée pour aider à calmer et reconforter le patient lors des tests et examens médicaux nécessaires. Si nécessaire, les tests peuvent être effectués sous anesthésie lorsqu'ils sont coordonnés avec d'autres procédures.

L'identification précoce des changements de comportement et des problèmes de sommeil permet une prise en charge efficace et l'orientation vers les services spécialisés appropriés [4, 15]. Des évaluations neurologiques régulières sont recommandées au diagnostic, puis tous les 6 à 12 mois, et plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué [18]. Les évaluations doivent surveiller l'apparition ou l'évolution des troubles du sommeil, des crises convulsives, du tonus neuromusculaire, des mouvements anormaux et des troubles du comportement.

L'identification de groupes de symptômes psychiatriques dans le contexte du profil de l'âge équivalent de développement de chaque patient est utile lorsqu'il s'agit d'envisager des interventions pour gérer les aspects neurocomportementaux du syndrome de Sanfilippo. Ces groupes comprennent le sommeil, les TDAH et les comportements autistiques, les difficultés de communication sociale, les difficultés de parole et de langage, les difficultés sensorielles et l'anxiété. La thérapie d'analyse comportementale appliquée adaptée à chaque patient, lorsqu'elle est disponible, doit être

soutenue afin d'améliorer les capacités de communication, de maintenir les capacités motrices, de réduire les comportements dangereux et les comportements qui interfèrent avec l'apprentissage et l'engagement, car elle s'est avérée bénéfique pour certains patients atteints du syndrome de Sanfilippo [75]. Plusieurs groupes de médicaments modifiant le comportement ont été administrés à des patients atteints de MPS ; toutefois, les données publiées sur l'utilisation et l'efficacité à long terme de ces agents chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo sont limitées [9]. Par conséquent, la prescription de médicaments psychiatriques destinés à atténuer les symptômes comportementaux doit s'accompagner d'une évaluation des risques et des contre-indications. Une telle évaluation est particulièrement importante étant donné que le syndrome de Sanfilippo est une maladie multisystémique et que l'impact des médicaments psychotropes sur les systèmes cardiaque, hépatique et rénal doit être pris en compte. L'utilisation de médicaments stimulants, de stabilisateurs de l'humeur, d'antipsychotiques et d'anxiolytiques peut être envisagée au cas par cas et pour des périodes d'essai de courte durée après examen des risques et des avantages potentiels avec la famille du patient.

#### ***Prise en charge des crises convulsives***

Des convulsions ont été rapportées chez des patients atteints de MPS chez lesquels l'accumulation de GAG dans le cerveau serait à l'origine d'altérations de la connectivité et de la signalisation neuronale, ainsi que de la libération de médiateurs inflammatoires [4, 76]. Environ 26 à 52 % des patients atteints du syndrome de Sanfilippo développeront des convulsions et une épilepsie au stade avancé de la maladie [4, 14, 15, 68, 76]. Si la prévalence des convulsions ne diffère pas beaucoup entre les patients atteints des quatre sous-types du syndrome de Sanfilippo, l'âge d'apparition des convulsions semble être légèrement plus précoce chez les patients avec le type A que chez ceux atteints des autres sous-types [4, 14, 15, 17, 19, 22, 77], et l'incidence des convulsions semble augmenter avec la progression de la détérioration neurocognitive [4].

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo présentent généralement des crises tonico-cloniques généralisées [19, 22, 78, 79]. Une étude des électroencéphalogrammes (EEG) de patients à différents stades du syndrome de Sanfilippo a révélé que des changements progressifs de l'EEG étaient corrélés à l'âge et à la progression de la maladie [80]. Alors que les patients de moins de 3 ans ont une activité de fond normale à l'état de veille, un ralentissement du rythme occipital dominant et de l'activité de fond à l'éveil peuvent être observés après l'âge de 6 ans et s'aggravent après 11 ans. Un état non convulsif a également été noté chez quelques patients [80]. Des anomalies de l'EEG pendant le sommeil ont également été signalées [79]. Des convulsions nocturnes peuvent perturber le sommeil, et peuvent exacerber et contribuer à une somnolence diurne, des troubles de concentration et une labilité neurocomportementale [76].

La prise en charge optimale des patients souffrant de crises épileptiques nécessite un diagnostic correct. Les cliniciens doivent être très vigilants dans la surveillance de l'activité épileptique (convulsive et non convulsive) chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Cependant, les convulsions peuvent être difficiles à détecter chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, car elles se manifestent souvent par des altérations et/ou des anomalies de l'état mental, du comportement et/ou des fonctions cognitives, qui sont des caractéristiques inhérentes à la maladie [81, 82]. La survenue de convulsions de type absence et d'un état de mal épileptique non convulsif peut être subtile et difficile à surveiller. Un bilan diagnostique des convulsions chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo doit comporter un examen électrophysiologique par EEG, et un EEG vidéo prolongé ou un EEG mobile à domicile peuvent être justifiés pour détecter une activité épileptique plus discrète et des convulsions nocturnes.

L'épilepsie convulsivante et non convulsivante doit être traitée de façon adéquate en fonction des besoins individuels du patient et ses antécédents médicamenteux. La littérature sur le traitement des crises épileptiques chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo est limitée. Des données empiriques basées sur l'expérience des experts dans le traitement de l'épilepsie chez les patients atteints de MPS indiquent qu'il n'existe pas de différences cliniquement significatives dans le contrôle et la prise en charge des convulsions entre les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et les autres patients épileptiques [76]. Par conséquent, les protocoles standard de traitement des convulsions doivent être suivis [53]. La préférence doit être donnée aux médicaments antiépileptiques ayant le moins d'interactions médicamenteuses et ne nécessitant pas de surveillance des concentrations thérapeutiques.

### **Sommeil**

Les altérations du sommeil sont une caractéristique presque constante du syndrome de Sanfilippo, affectant 87 à 92 % des patients [67, 83]. Les manifestations comportent des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et des déambulations, ainsi qu'une plus grande somnolence diurne par rapport aux individus sains [2, 10, 84]. La nature incessante des perturbations du sommeil impose un lourd fardeau à la fois pour le patient et sa famille, et peut causer une grande détresse [10, 84].

Chez les patients présentant des troubles du sommeil, le bilan médical doit prendre en compte la présence de mouvements anormaux ou de crises d'épilepsie [85], une carence en fer dans le cas de syndrome des jambes sans repos, une douleur ou une maladie intercurrente, un reflux gastro-œsophagien, des problèmes dentaires et des troubles respiratoires ou un syndrome d'apnées du sommeil. Les troubles du sommeil doivent faire l'objet d'une approche multimodale comprenant des conseils en matière d'hygiène du sommeil, la mise en œuvre de stratégies comportementales, l'adaptation de la sécurité de l'environnement (par exemple, sécuriser la porte pour prévenir les blessures lors des déambulations, retirer les

objets pouvant causer un étouffement, recouvrir ou retirer les surfaces dures, utiliser des lits spécialisés fermés, et éviter les meubles pouvant être renversés), le traitement des perturbations du rythme circadien, et d'autres facteurs médicaux de comorbidités. L'utilisation d'agenda du sommeil est encouragée pour surveiller les changements, l'évolution des troubles du sommeil et la réponse aux interventions.

L'apnée du sommeil est bien décrite comme une cause de perturbation du sommeil chez les patients atteints de MPS [86, 87]. Des antécédents d'apnée du sommeil et de ronflement doivent être recherchés chez tous les patients atteints du syndrome de Sanfilippo qui ont des troubles du sommeil [87], et le diagnostic et la gestion de l'apnée du sommeil doivent être faits sous la direction d'un pneumologue et/ou d'un otorhinolaryngologiste selon l'étiologie. Si le patient présente des signes et des symptômes d'apnée du sommeil obstructive ainsi qu'une hypertrophie des amygdales et/ou des végétations adénoïdes, l'ablation des végétations et/ou des amygdales doit être effectuée sans délai. Il peut être nécessaire de répéter l'opération si la repousse des tissus et l'apnée obstructive du sommeil réapparaissent ultérieurement. Un traitement par pression positive continue (PPC) doit être envisagé pour les patients présentant un syndrome d'apnée obstructive du sommeil qui persiste après adénoïdectomie et/ou amygdaléctomie. La mise en œuvre de la PPC nécessitera probablement des soutiens comportementaux ou autres à plus long terme pour aider le patient à mieux accepter l'appareil. Un suivi continu des patients qui reçoivent des médicaments pour les troubles respiratoires et du sommeil est recommandé, la fréquence dépendant de la gravité de la maladie respiratoire et des troubles respiratoires du sommeil.

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peuvent présenter une perturbation de leur rythme circadien [86, 88], qui peut être

partiellement résolu par une supplémentation en mélatonine [9, 10, 71]. Si la mélatonine est commencée, il est recommandé de commencer à une faible dose (0,5-2 mg) puis d'augmenter la dose en fonction de la réponse du patient [10, 89]. La dose typiquement recommandée est de 2-10 mg au coucher, mais une dose plus élevée est parfois nécessaire.

## **Gestion des voies respiratoires**

### ***Gestion respiratoire***

Les infections des voies respiratoires et sinopulmonaires sont courantes chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [12], et des complications respiratoires telles que des pneumonies ont été rapportées comme la principale cause de décès chez ces patients [90]. Cependant, les troubles comportementaux chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peuvent masquer les signes typiques d'infection respiratoire, conduisant à un diagnostic après que l'infection respiratoire a progressé. Par conséquent, les cliniciens doivent envisager un diagnostic de pneumonie chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et demander un diagnostic radiologique précoce lorsqu'une infection respiratoire est suspectée, avec un traitement rapide par antibiotiques lorsque la pneumonie est confirmée.

Dans le cadre des soins cliniques de routine, les patients atteints du syndrome de Sanfilippo doivent bénéficier d'évaluations et d'un examen clinique réguliers pour faciliter la détection précoce des complications respiratoires ou autres. Ceci doit inclure une évaluation des signes vitaux (c'est à dire, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, taille et poids) et un examen respiratoire de routine (y compris le nez et l'oropharynx). L'enquête sur l'histoire clinique doit inclure l'hygiène du sommeil, sa qualité et sa durée, les symptômes de troubles respiratoires pendant le sommeil (par exemple, toux chronique), les antécédents de pneumonie, les antécédents des sécrétions buccales, de difficultés alimentaires, de reflux gastro-œsophagien, et de sécrétions nasales et/ou de congestion nasale. Des anomalies peuvent inciter à mesurer la saturation en oxygène et à la surveiller de manière non invasive le dioxyde de carbone, si possible. Les sécrétions orales

excessives peuvent être gérées par aspiration manuelle et/ou par des médicaments tels que l'atropine ou le glycopyrrolate [84, 91, 92].

Les vaccinations infantiles de routine doivent être effectuées conformément au calendrier vaccinal, y compris les vaccins annuels contre la grippe. Le Pneumovax 23 est recommandé pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, conformément aux directives pour les personnes à risque accru de maladie pneumococcique [12]. Bien que le risque accru potentiel de maladie grave en raison de l'infection par le COVID-19 chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo soit considéré comme probable, l'expérience chez ces patients est limitée et la vaccination est recommandée conformément aux protocoles internationaux.

### ***Anesthésie et soins péri-opératoires***

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peuvent nécessiter une anesthésie pour des interventions chirurgicales (par exemple, extractions dentaires et amygdalectomie), pour aider à gérer leur maladie ou pour effectuer des évaluations telles que l'IRM, la ponction lombaire ou l'échocardiographie [93, 94]. Des complications pendant l'anesthésie et la chirurgie peuvent survenir chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [94, 95], bien que généralement à un taux inférieur à celui observé chez les patients atteints d'autres MPS [96]. Une analyse rétrospective de 126 cas d'anesthésie chez 37 patients atteints du syndrome de Sanfilippo a révélé que les complications liées à l'anesthésie les plus courantes étaient bradycardie ou tachycardie (2,4 % des anesthésies), insuffisance respiratoire (1,6 %), hypoxémie (1,6 %) et atélectasie (1,6 %) [96].

Pour atténuer les risques respiratoires chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, la sédation et l'anesthésie doivent toujours être effectués en milieu hospitalier avec du personnel d'anesthésie expérimenté disponible et prêt à gérer les urgences liées aux voies respiratoires.

Dans les situations où une procédure ou une évaluation serait plus efficacement et humainement réalisée sous anesthésie, le nombre d'anesthésie doit être minimisé dans la mesure du possible en combinant les procédures et en coordonnant les efforts avec l'équipe multidisciplinaire.

Pour les patients présentant des troubles comportementaux et cognitifs, des aménagements centrés sur le patient doivent être envisagés pour garantir leur sécurité et leur bien-être avant et après l'anesthésie [93–95, 97]. Ces adaptations peuvent inclure : autoriser l'accès des parents/aidants au patient pendant l'induction de l'anesthésie et lors du réveil/en phase de récupération, fournir un environnement à faible stimulus avec la possibilité de verrouiller /fermer les portes pour réduire le risque de fuite du patient, l'utilisation de techniques et d'objets de distraction, la prise en compte des problèmes de sécurité liées à l'impulsivité, à l'hyperactivité et au risque de fuite, et la mise à disposition de personnel supplémentaire pour assurer la surveillance selon les besoins de chaque patient.

Avant l'anesthésie, le personnel infirmier et médical doit examiner les directives anticipées, la douleur de base et les besoins en matière de soins de confort avec le patient et sa famille. Une consultation d'anesthésie préopératoire et une évaluation des voies aériennes doivent être effectuées avant le jour de la procédure prévue afin de disposer du temps nécessaire pour avoir tout le matériel et le personnel nécessaires à l'anesthésie. Sauf contre-indication, les médicaments pris de façon chronique doivent être administrés le jour de l'anesthésie dans le respect des consignes de jeûne, en particulier les anticonvulsivants et les médicaments à visée neurocomportementale.

Bien que les problèmes liés aux voies aériennes pendant l'anesthésie soient moins courants dans le syndrome de Sanfilippo que dans d'autres mucopolysaccharidoses, lorsqu'ils surviennent, ils peuvent être graves.

Lors de la préparation de l'anesthésie chez un patient atteint du syndrome de Sanfilippo, l'équipe médicale doit se préparer à une laryngoscopie et une intubation potentiellement difficiles [93-95, 97]. Si une obstruction des voies aériennes supérieures susceptible de

compliquer l'intubation est suspectée, il est recommandé de procéder à une endoscopie flexible préopératoire (naso-pharyngolaryngoscopie) afin de vérifier les voies aériennes supérieures. Le masque laryngé est une bonne alternative à l'intubation trachéale pour de nombreux patients chez qui une anesthésie en ventilation spontanée n'est pas réalisable ou si la procédure est courte et non invasive (par exemple, IRM). L'anesthésie générale en ventilation spontanée (sans intubation pharyngée ou laryngée) peut être envisagée pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo ; cependant, l'utilisation de manœuvres standard de libération des voies aériennes (par exemple, élévation du menton, rotation d'épaule, CPP, et voies aériennes orales ou nasales) et des adjuvants (par exemple, CPP) peuvent être nécessaires [93-95, 97].

### **Les manifestations somatiques de la MPS III**

#### ***Considérations en ORL et en audiologie***

La perte auditive est fréquente chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et peut contribuer au retard de langage et aux problèmes de comportement et d'apprentissage [9]. La perte auditive peut être conductive, neurosensorielle ou mixte en raison d'une combinaison de dysostose des osselets de l'oreille moyenne, d'anomalies de l'oreille interne et de fréquentes otites moyennes ainsi que de troubles neurologiques [12]. Pour assurer une détection précoce, un examen ORL et des tests auditifs doivent être réalisés immédiatement après le diagnostic, avec un suivi au moins tous les 12 mois et plus fréquemment en cas d'épisodes récurrents d'otite ou de suspicion de modifications de l'audition. Lorsqu'une perte auditive est identifiée ou en cas d'otite moyenne avec épanchement, le suivi peut être nécessaire plus fréquemment en fonction du patient.

Lorsqu'elle est détectée, une prise en charge précoce et agressive de la perte auditive et de

l'épanchement de l'oreille doit être réalisée pour optimiser le développement du langage pendant les périodes critiques du développement. La chirurgie ORL reste une procédure thérapeutique fondamentale pour réduire la fréquence et la gravité des infections de l'oreille, même si les interventions ne sont pas curatives [86, 98]. Si une perte auditive de conduction est détectée en raison d'un épanchement dans l'oreille (durant plus de 2 mois des deux côtés ou 4 mois d'un côté), des aérateurs transtympaniques doivent être mis en place sans délai pour optimiser l'audition et réduire les symptômes.

L'évaluation audiophonologique doit inclure des évaluations de la conduction aérienne et osseuse. Lorsqu'une évaluation de l'audition est nécessaire et que les tests comportementaux ne sont pas possibles, des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral sous sédation ou anesthésie générale doivent être envisagés. Les décisions concernant l'utilisation d'appareils auditifs doivent être prises en étroite collaboration avec la famille, et les besoins auditifs du patient doivent toujours être clairement documentés dans son dossier et son plan de soins, avec des conseils sur les aides à la communication et les prothèses auditives, en particulier dans le contexte éducatif. Les prothèses auditives standard « derrière l'oreille » doivent être envisagées pour les patients souffrants de perte auditive. Les difficultés comportementales ne doivent pas être utilisées comme prétexte pour refuser un essai d'appareils auditifs, en particulier dans le cadre éducatif.

Les affections de l'oreille peuvent également se manifester par un trouble de l'équilibre. Les troubles de l'équilibre peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie, en particulier sur la mobilité, et peuvent être négligés chez les patients incapables de communiquer efficacement leurs symptômes. Considérer les affections de l'oreille comme un facteur dans l'émergence ou l'aggravation de troubles de l'équilibre peut permettre d'identifier une étiologie potentiellement traitable. Les médecins ORL peuvent aider à l'évaluation spécialisée de ces préoccupations.

### **Considérations ophtalmologiques**

Une partie des patients atteints du syndrome de Sanfilippo présente des troubles visuels, bien que le moment d'apparition et la progression de la déficience visuelle n'aient pas été bien étudiés jusqu'à présent. La rétinopathie pigmentaire est considérée comme une manifestation ophtalmologique importante chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [29], dont la sévérité va de signes à l'électrorétinogramme subcliniques à une maladie clinique modérée à sévère qui entraîne des problèmes tels que la nyctalopie (cécité nocturne) et une baisse globale de la vision [99–102]. Les cornées des patients atteints du syndrome de Sanfilippo de type A et de type B semblent claires mais présentent un diamètre moyen et un espacement des fibrilles augmentés [101, 103]. Une atrophie optique et un oedème du disque ont également été rapportés [104].

Un examen ophtalmologique de routine est recommandé tous les 12 mois et plus fréquemment en cas d'indication clinique. L'évaluation ophtalmologique doit comprendre une évaluation de la vision des deux yeux, un bilan orthoptique, une réfraction, un examen des segments antérieur et postérieur de l'œil (y compris l'examen de la cornée, de la rétine et du nerf optique) et la mesure de la pression intraoculaire. Les patients présentant des troubles du comportement peuvent nécessiter un examen sous anesthésie, auquel cas les risques et les avantages doivent être évalués. Étant donné que les signes cliniques de perte de vision peuvent être difficiles à détecter ou absents chez les patients ayant des troubles de la communication, l'avis des aidants est essentiel. Un électrorétinogramme peut confirmer le diagnostic en cas de suspicion de rétinopathie en raison de cécité nocturne ou troubles visuels dans des conditions de faible luminosité, de perte du champ visuel ou de réduction de la vision, ou de signes d'altération pigmentaire de la rétine, mais il

convient d'évaluer les avantages de l'examen par rapport au risque de l'anesthésie.

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et d'une déficience visuelle doivent avoir accès à des aides et des services de basse vision à domicile, en collectivité et dans le cadre éducatif. La prise en charge de la déficience visuelle doit être incluse dans les établissements d'enseignement dans le cadre de leur plan d'éducation individualisé.

### **Soins dentaires**

Les caractéristiques dentaires des patients atteints du syndrome de Sanfilippo ne sont pas bien décrites par rapport à celles d'autres MPS [105], les observations spécifiques à la maladie se limitant à l'oblitération généralisée des chambres pulpaires et des canaux radiculaires [106, 107]. Cependant, les patients atteints de MPS sont généralement considérés comme présentant un risque élevé de problème dentaire [105]. Par conséquent, une bonne hygiène bucco-dentaire de base est recommandée avec un brossage biquotidien et en évitant la consommation régulière de boissons sucrées.

Des visites dentaires régulières, des applications préventives de fluor et des soins dentaires doivent être inclus dans l'approche de l'équipe multidisciplinaire. Les problèmes de santé bucco-dentaire doivent être écartés en cas de changement de comportement, d'agitation, de mal-être, de modification des habitudes de sommeil, de changement des habitudes alimentaires ou des comportements sensoriels buccaux.

Chez les patients qui ont des difficultés à éliminer les aliments de la cavité buccale ou qui prennent quotidiennement des médicaments liquides sucrés, il convient de leur proposer de l'eau ou de leur essuyer les dents après les repas et les collations. Comme le brossage des dents peut être difficile chez les patients ayant une aversion sensorielle pour cette tâche ou ne la comprenant pas, des aides tels que des brosses à dents à trois faces, des blocs à mordre et des techniques de distraction peuvent être utiles.

Les scellements dentaires sont recommandés pour prévenir et/ou arrêter les caries dentaires sur les molaires de lait et/ou définitives, et leur intégrité doit

être contrôlée à chaque visite dentaire et ils doivent être restaurés si nécessaire. Si une sédation est nécessaire, les soins dentaires doivent être effectués dans un établissement de soins tertiaires doté d'une équipe expérimentée en anesthésie.

### **Prise en charge nutritionnelle et gastro-intestinale**

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et comprennent généralement des selles molles ou récidivantes non infectieuses et/ou de la constipation [12]. Les problèmes de selles peuvent être une source d'inconfort et de mal-être pour les patients, ce qui peut se manifester par une augmentation des troubles du comportement, une augmentation des troubles du sommeil ou d'autres expressions alternatives de la douleur. Pour atténuer l'inconfort et le mal-être, les prises en charge thérapeutiques doivent viser à assurer une élimination régulière et adéquate des selles afin de maintenir le confort et la santé du patient.

La diarrhée est généralement épisodique chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, mais elle peut être persistante chez certaines personnes et peut être exacerbée par des traitements antibiotiques fréquents ou des infections récurrentes. La prise en charge de la diarrhée comprend des médicaments si nécessaire (par exemple, des opioïdes synthétiques pour réduire la motilité intestinale). Le plan de soins doit préciser, en particulier pour tous les prestataires de soins dans les environnements éducatifs et thérapeutiques, que la diarrhée non infectieuse liée au syndrome de Sanfilippo ne doit pas être un motif d'exclusion des activités éducatives et thérapeutiques.

Aucun régime alimentaire spécifique n'a été étudié dans le syndrome de Sanfilippo pour guider les recommandations alimentaires, en dehors des conseils généraux pour une alimentation saine. La surveillance et la correction des carences en micronutriments sont recommandées pour

soutenir les fonctions métaboliques. Les patients doivent également être surveillés pour détecter tout reflux gastroœsophagien, qui peut contribuer à une augmentation des troubles du comportement ou des troubles du sommeil. En cas de reflux, un essai de médicaments anti-reflux, de modification de l'alimentation ou d'une combinaison des deux doit être envisagée.

L'évaluation des capacités de manger, boire et avaler doit être effectuée par un orthophoniste au moment du diagnostic, puis contrôlée au moins une fois par an si cela est cliniquement indiqué. Les cliniciens du comité de pilotage recommandent en outre aux professionnels de santé de premier recours de recueillir systématiquement, lors des visites prévues, les antécédents relatifs à tout problème de sécurité lié à l'alimentation, à la boisson et à la déglutition, et d'orienter le patient vers un spécialiste si nécessaire. Les évaluations cliniques fournissent les meilleures informations lorsqu'elles sont effectuées au moment des repas et dans divers environnements (par exemple, domicile et école) afin d'observer tout problème comportemental et cognitif liés aux repas.

Il est recommandé d'orienter dans un délai raisonnable vers un diététicien les patients atteints du syndrome de Sanfilippo qui ont un régime alimentaire très restrictif, souffrent d'une perte de poids ou d'un retard de croissance, ont des besoins sensoriels limitant une alimentation adéquate ou présentent une diminution des capacités oro-motrices qui entrave l'apport calorique normal. Cette orientation doit être faite en conjonction avec l'orientation vers ou la consultation d'un orthophoniste. Les modifications alimentaires et de l'apport hydrique doivent être effectuées conformément au cadre de l'International Dysphagia Diet Standardization Initiative (<https://iddsi.org/framework/>), en consultation avec un orthophoniste. En cas de nutrition insuffisante par voie orale ou de risque significatif de fausse-routes ou d'antécédents de pneumonie de déglutition, la pose d'une sonde d'alimentation entérale doit être envisagée en concertation avec la famille du patient. Lorsque des signaux d'alerte sont présents pour une dysfonction pharyngée (par exemple, toux, voix mouillée ou infections récurrentes des voies respiratoires inférieures), le patient

doit être orienté pour une étude de la déglutition par vidéofluoroscopie en consultation avec un orthophoniste.

Les autres manifestations gastro-intestinales du syndrome de Sanfilippo comprennent des élévations des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase  $\leq 3,5$  fois la limite supérieure de la normale ; aspartate aminotransférase  $\leq 1,5 \times$  la limite supérieure de la normale) et une hépatomégalie, qui n'ont généralement pas besoin d'intervention. Les hernies ombilicale et inguinales doivent être recherchées lors des examens de routine et peuvent nécessiter une intervention si elles deviennent problématiques.

### ***Les manifestations cardiaques***

Dans de rares cas, des manifestations cardiaques peuvent nécessiter une intervention chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo. L'accumulation de GAG peut entraîner une cardiomyopathie, une valvulopathie de faible grade et/ou des valves dysplasiques, une arythmie due à l'accumulation d'héparane sulfate dans le système de conduction, et d'autres complications qui peuvent poser des problèmes chez les patients survivant jusqu'à l'âge adulte [108, 109]. Par exemple, au moins deux études de cas décrivent des adultes atteints du syndrome de Sanfilippo de types A et C présentant un bloc auriculo-ventriculaire symptomatique ayant nécessité l'implantation d'un pacemaker [110, 111].

Dans une étude portant sur 30 patients atteints du syndrome de Sanfilippo (n=16 âgés de moins de 18 ans), aucun des individus ne présentait de signes ou de symptômes significatifs de maladie cardiaque, mais une dysfonction systolique et diastolique subclinique ainsi que des anomalies valvulaires étaient fréquentes, et environ 16 % avaient un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré à l'électrocardiogramme (ECG) [108].

Tous les individus atteints du syndrome de Sanfilippo doivent avoir une évaluation cardiaque

au moment du diagnostic, comprenant examen clinique, signes vitaux (par exemple, tension artérielle), échocardiographie et ECG. Ensuite, une échocardiographie est recommandée tous les 24 mois si aucune anomalie n'est notée lors de l'échocardiographie initiale. Si des anomalies sont observées lors des échocardiographies initiales ou ultérieures, la fréquence doit être augmentée à tous les 12 mois.

Un ECG à 12 dérivations et un enregistrement du rythme cardiaque sont recommandés tous les 12 mois chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, et selon les besoins en raison des difficultés à évaluer les symptômes chez ces patients. Si l'ECG est anormal, un Holter doit être placé pendant au moins 24 à 48 heures pour une évaluation plus approfondie.

### **Prise en charge des complications orthopédiques**

Les complications orthopédiques sont une source d'inconfort et de mal-être chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, impliquant souvent des atteintes au niveau des hanches et de la colonne vertébrale [112]. L'ostéonécrose des têtes fémorales et la dysplasie de la hanche peuvent être une source d'inconfort particulièrement sévère, et une intervention doit être envisagée au cas par cas. Les complications nécessitant une intervention chirurgicale comportent une scoliose progressive [112]. Une faible masse osseuse et une insuffisance ou une carence en vitamine D sont fréquentes, et les patients dont la mobilité est réduite ou qui ont reçu des traitements antiépileptiques sont exposés à un risque d'ostéoporose et de fractures [113].

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo doivent avoir un examen orthopédique complet au moment du diagnostic. Les déclarations de consensus recommandent en outre une évaluation radiologique des hanches et de la colonne vertébrale au moment du diagnostic et tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 7 ans, ou plus tôt en cas d'indication clinique. Cependant, après un examen approfondi, le comité de pilotage d'experts cliniciens recommande d'adapter ces recommandations en fonction de l'accessibilité aux spécialistes et des risques liés aux procédures. IL estime que pour les patients qui ne présentent pas de symptômes musculo-squelettiques

manifestes, l'évaluation orthopédique initiale peut être réalisée par le médecin de soins primaires par un examen musculosquelettique approfondi et une radiographie de référence des hanches et de la colonne vertébrale. Compte tenu des risques liés à l'exposition cumulative aux radiations lors de radiographies de contrôle répétées, le comité de pilotage suggère de réaliser une radiographie au moment du diagnostic, puis de la répéter uniquement si cliniquement indiqué. Sauf en cas de suspicion clinique, la surveillance de l'instabilité du rachis cervical n'est pas recommandée. En plus de l'examen musculo-squelettique de routine, les visites annuelles doivent également permettre de surveiller l'apparition d'un doigt à ressaut, d'une déformation en genu valgum, d'une courbure anormale de la colonne vertébrale, d'une antéversion fémorale et d'une torsion tibiale qui ne semblent pas s'améliorer ou qui s'aggravent avec l'âge, et d'orienter le patient vers un orthopédiste si cela est cliniquement indiqué. Etant donné que la douleur peut être difficile à évaluer et à localiser chez les patients présentant des troubles cognitifs et des troubles du comportement, des radiographies des hanches doivent être envisagées lors de l'évaluation de signes inexplicables d'inconfort ou de douleur.

### **Faciliter les activités quotidiennes et maintenir la qualité de vie**

#### **Prise en charge de la douleur et du mal-être**

Bien que les manifestations neurologiques du syndrome de Sanfilippo puissent être au centre des soins prodigués aux patients, les manifestations physiques telles que la douleur et l'inconfort dus à des problèmes musculo-squelettiques ou gastro-intestinaux peuvent exacerber les troubles neurocognitifs et comportementaux dont souffrent les personnes atteintes de cette maladie [9]. Ainsi, après une évaluation des complications médicales traitables, la prise en charge de la douleur doit être un élément fondamental des soins prodigués aux patients atteints du syndrome de Sanfilippo, dans

le but d'améliorer leur qualité de vie et de maintenir leur mobilité. Il convient de noter que les patients présentant des troubles cognitifs peuvent exprimer leur douleur ou leur inconfort par des comportements inhabituels qui leur sont propres [114].

Le seuil d'investigation des sources de douleur doit être bas chez les patients présentant une aggravation des troubles du comportements ou une aggravation brutale des troubles du sommeil, ou des signes d'agitation significativement accrue. La recherche des sources de douleur ou d'inconfort peut comporter la prise en compte des céphalées (en tenant compte des modifications de la pression intracrânienne ou des symptômes d'hydrocéphalie à pression normale), de l'inconfort abdominal (par exemple, reflux acide, ulcères, gaz intestinaux et constipation), des atteintes articulaires (arthralgie, arthrite et ostéonécrose de la tête fémorale), des problèmes ORL (par exemple, otite et sinusite) et des douleurs d'origine dentaire (tableau 4). En cas de douleur persistante, de mal-être ou d'agitation pour lesquelles l'évaluation en ambulatoire n'a pas été concluante, l'hospitalisation pour un bilan médical approfondi est recommandée. Ce bilan doit comprendre une radiographie des hanches et de la colonne vertébrale, un examen dentaire à la recherche de caries, un imagerie abdominale pour rechercher une constipation éventuelle ou une autre obstruction, un examen ophtalmologique avec recherche de signes d'hypertension intra-crânienne ou intraoculaire, une numération sanguine complète avec formule pour rechercher une infection ou une anémie, une mesure des électrolytes et, si les autres examens ne sont pas concluants, une imagerie cérébrale (IRM ou scanner) à la recherche d'une ventriculomégalie, d'une atrophie ou d'une hémorragie intracrânienne est indiquée [115]. Il est admis que l'hydrocéphalie communicante (due à un défaut de réabsorption du liquide céphalo-rachidien) est moins fréquente chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo que dans d'autres MPS et peut être difficile à distinguer de l'atrophie cérébrale à l'IRM [116]. Cependant, étant donné que les patients présentant une accumulation de GAG dans les MPS I et II ont également une réabsorption anormale du liquide céphalo-rachidien [117, 118], il est raisonnable de la considérer comme cause

potentielle de douleur et de mal-être chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et elle doit être investiguée. Dans l'évaluation d'une hypertension intracrânienne, la présence d'un œdème papillaire peut indiquer une pression élevée mais n'est pas un indicateur fiable d'une pression intracrânienne élevée de façon chronique; par conséquent, un fond d'œil normal n'exclut pas la présence de symptômes liés à l'hyperpression intracrânienne.

Des évaluations standardisées de la douleur adaptées au niveau cognitif du patient et/ou des évaluations par des aidants doivent être incluses dans les visites de suivi régulières des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Pour les patients ayant une capacité de communication limitée, il est recommandé d'utiliser la liste révisée de contrôle de la douleur des enfants non communicants (Non-Communicating Children's Pain Checklist) [119].

#### ***Education spécialisée, kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie et thérapies complémentaires***

Les patients atteints du syndrome de Sanfilippo ont des besoins uniques et des trajectoires de développement qui nécessitent une attention particulière tout au long de leur prise en charge. Les changements au niveau neurocognitif, de la parole, du langage et des compétences motrices peuvent être subtils et ne pas être évidents d'un jour à l'autre, voire d'un mois à l'autre. Sans une surveillance attentive et cohérente par des personnes dûment formées, il est impossible de déterminer quelles interventions sont bénéfiques pour un patient et si des approches alternatives doivent être proposées.

À cet égard, il est recommandé d'utiliser systématiquement des outils de mesure établis pour suivre les capacités motrices au fil du temps (par exemple, les Échelles de Développement Moteur Peabody II, le domaine moteur du Bayley-III et le test de compétence motrice Bruininks

Oseretsky, deuxième édition) [74], en sélectionnant les mesures les plus appropriées pour le patient [120]. Alors que, pour de nombreux enfants qui ne souffrent pas de troubles neurodégénératifs, les objectifs pour bénéficier d'interventions de soutien sont fixés en fonction d'une amélioration prévue des compétences, l'évolution naturelle du syndrome de Sanfilippo fait que les enfants au-delà d'un certain stade de leur maladie perdent ou n'acquièrent jamais de telles compétences. Par conséquent, les interventions de soutien doivent s'efforcer de maintenir les niveaux de compétence existants plutôt qu'exiger une amélioration des capacités d'un patient pour qu'il puisse continuer à bénéficier de tels services. De même, les objectifs des thérapies de rééducation telles que la kinésithérapie ou l'orthophonie doivent viser à maintenir les compétences le plus longtemps possible et à améliorer la qualité de vie et l'accès aux milieux éducatifs et sociaux. Les troubles cognitifs et le caractère progressif du syndrome de Sanfilippo ne doivent pas empêcher un patient d'avoir accès à des services de soutien visuel, auditif, comportemental ou autre ; il convient de recommander au patient l'accès à ces services même après un déclin de ses compétences et de ses capacités.

La mise en place d'un environnement éducatif adapté de haute qualité et enrichissant offrant des opportunités régulières de socialisation entre pairs contribue à garantir un développement maximal et le maintien des compétences [9, 12, 67, 71]. Des routines cohérentes et des horaires structurés peuvent avoir un effet positif sur le comportement et la qualité de vie des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Dans la mesure du possible, ces patients méritent d'être stimulés et intégrés, même lorsque le processus de détérioration a commencé. La mise en place d'une aide individuelle dans le cadre scolaire est utile et souvent nécessaire pour assurer la sécurité du patient et des autres dans la salle de classe, ainsi que pour maximiser l'attention de l'enfant, renforcer de manière adéquate ses tentatives de communication et le soutenir pendant les activités éducatives.

La régression de la parole peut contribuer à la détresse et à la frustration ressenties par le patient et sa famille, les troubles de la fluidité verbale et l'apraxie verbale étant

des signes précurseurs de régression chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [11]. Un éventail de méthodes de communication améliorée et alternative (CAA) peut être utilisé pour améliorer, compléter ou remplacer la parole chez les patients ayant des besoins complexes en matière de communication [121]. Ces méthodes vont des outils de base (par exemple, les tableaux d'images et les boutons de sortie vocale unique) aux dispositifs intelligents et aux appareils CAA dédiés qui intègrent du matériel et des logiciels pour répondre aux besoins de communication des patients. Les avantages potentiels de ces approches doivent être considérés au cas par cas, en gardant à l'esprit que les patients atteints du syndrome de Sanfilippo peuvent avoir besoin d'une thérapie plus longue et plus intensive pour réussir avec ces méthodes. Les approches ci-dessus doivent être appliquées aux patients atteints du syndrome de Sanfilippo dès que possible (c'est-à-dire pendant la période de capacité cognitive maximale et même avant la perte de la parole). Les méthodes de CAA doivent être initiées par un professionnel qualifié, à titre d'essai pour déterminer leur pertinence et leur faisabilité, puis généralisées pour une utilisation à domicile et en milieu éducatif aussi rapidement que possible. Le type de CAA peut devoir être ajusté au fil du temps en fonction des besoins, des capacités et du niveau d'engagement du patient. Les thérapies comportementales sont utiles en complément pour accroître l'acceptation et renforcer positivement l'utilisation de ces outils de communication.

Une prise en charge régulière en kinésithérapie peut réduire l'inconfort physique et favoriser certains aspects de la mobilité chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur l'inattention ou d'autres comportements qui peuvent être liés à la douleur ou à la frustration, ainsi que sur la santé osseuse, la motilité gastro-intestinale, la prévention des escarres et la capacité à maintenir

l'accès à leur environnement. Par conséquent, nous sommes d'avis que la kinésithérapie doit être envisagée le plus tôt possible et être réalisée régulièrement avant, pendant et après le déclin des capacités motrices globales afin de maintenir la mobilité et les fonctions et de réduire le développement de contractures. L'amplitude des mouvements des membres supérieurs et inférieurs doit être évaluée au moment du diagnostic, lors de la première visite chez un nouveau kinésithérapeute, et au moins tous les 6 mois. Le port d'orthèses peut aider à l'équilibre, au positionnement du pied et de la cheville, à l'amélioration et au maintien de la fonction de marche et de la mobilité pendant plus longtemps.

Afin de faciliter les activités quotidiennes des patients atteints du syndrome de Sanfilippo, il convient de discuter des besoins en équipement de soutien et de prescrire les équipements appropriés et les orientations nécessaires tous les six mois. Une approche prospective et proactive est justifiée pour garantir que les équipements adaptés requis puissent être obtenus en temps voulu, notamment un fauteuil roulant ou une poussette médicale, un verticalisateur, un siège de bain, une chaise d'activité, un lit médicalisé, un lève-malade ou un siège auto spécialisés. De même, des adaptations de l'environnement domestique ou scolaire peuvent être nécessaires en raison du manque de sens de la sécurité et du déclin cognitif des patients alors que leurs capacités motrices sont préservées.

### **Croissance**

Bien que les patients atteints du syndrome de Sanfilippo aient généralement un poids et une taille normaux pour leur âge gestationnel à la naissance, les adultes atteints du syndrome de Sanfilippo sont généralement de petite taille [122, 123]. Dans une étude portant sur 182 patients atteints du syndrome de Sanfilippo en Allemagne, une croissance accélérée a été observée au cours de la première année de vie, suivie d'un ralentissement de la croissance à partir de 4,5 à 5,0 ans. À l'âge adulte, ces patients étaient plus petits que prévu compte tenu de la taille de leurs parents respectifs [123]. De même, les courbes de croissance des patients atteints du syndrome de Sanfilippo aux Pays-Bas ont montré un ralentissement

significatif de la croissance à partir de l'âge de 6 ans [122]. Les courbes de croissance spécifiques à une maladie sont des outils importants pour suivre la croissance et reconnaître les écarts par rapport à la norme, et aident les médecins à conseiller les parents sur les attentes en matière de croissance. Par conséquent, la croissance devrait être surveillée et tracée sur des courbes de croissance spécifiques au syndrome de Sanfilippo [123].

### **Puberté**

Le début de la puberté peut être précoce chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo [124, 125]. Si des signes de puberté précoce sont présents, il convient d'orienter le patient vers un endocrinologue pédiatrique. L'utilisation d'agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines n'est pas contre-indiquée chez les patients atteints du syndrome de Sanfilippo et doit être envisagée en consultation avec le patient et sa famille.

### **Soutien familial**

Accepter le diagnostic de syndrome de Sanfilippo - une maladie dont beaucoup de gens n'ont jamais entendu parler - peut être incroyablement difficile pour les membres de la famille.

Les aidants doivent bénéficier de conseils sur l'histoire naturelle de l'évolution de la maladie en l'absence de traitement modifiant son cours, tant au moment du diagnostic que tout au long de l'évolution de la maladie. Comprendre les symptômes attendus de la maladie peut aider à « normaliser » les comportements difficiles du patient, son sommeil et d'autres problèmes pendant les périodes de stress élevé ou de modification des symptômes [53, 126, 127]. Cependant, cela ne doit pas remplacer la nécessité d'évaluer les traitements symptomatiques qui peuvent améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille.

Étant donné que les membres de la famille qui vivent avec ou s'occupent d'une personne atteinte

du syndrome de Sanfilippo connaîtront très probablement un stress psychologique important et des difficultés sociales, il est nécessaire d'évaluer de manière proactive et périodique l'anxiété, la dépression et le stress traumatique chronique des aidants et de les orienter vers des services appropriés [126]. Les groupes de défense des droits des patients offrent un forum de soutien entre pairs et peuvent faciliter l'accès aux services et aux aides financières du gouvernement et d'autres organismes communautaires. Les équipes de soins palliatifs doivent être impliquées, et surveiller régulièrement les besoins de la famille et du patient, car ceux-ci varient en fonction de l'âge et de la progression de la maladie.

### Discussion

Bien qu'il n'existe aucun traitement approuvé pour les patients atteints du syndrome de Sanfilippo, des traitements spécifiques à cette maladie sont en cours de développement et plusieurs essais cliniques ont été tentés ou sont en cours (par exemple, traitement enzymatique substitutif par voie intraveineuse et intrathécale, traitement par réduction de substrat, thérapie génique lentivirale à base de cellules souches autologues, et thérapie génique avec des vecteurs viraux adéno-associés). En dehors des promesses offertes par ces nouvelles thérapies, cette revue vise à synthétiser les meilleures recommandations disponibles sur la manière de reconnaître, diagnostiquer et prendre en charge les patients atteints de cette maladie dévastatrice, progressive limitant l'espérance de vie, sur la base d'un large consensus d'un panel multidisciplinaire d'experts cliniciens de neuf pays.

À notre connaissance, il s'agit du premier consensus de lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo. Son élaboration a été dirigée par un comité de pilotage composé d'experts du syndrome de Sanfilippo de renommée internationale. Les recommandations décrites ici reflètent les connaissances et l'expérience actuelle en matière de prise en charge des patients atteints de cette maladie. Bien que ces lignes directrices favorisent la cohérence des soins, le jugement clinique doit être utilisé pour déterminer si un écart par rapport au schéma décrit est appropriée en fonction de

l'histoire clinique du patient, de l'ampleur des manifestations organiques, de la variabilité du phénotype de la maladie et ce en collaboration avec la famille au regard du fardeau potentiel des évaluations.

Il est reconnu que ces lignes directrices peuvent présenter certaines limites, notamment le fait qu'elles ne reflètent pas entièrement les variations locales en matière de terminologie et les différences culturelles des systèmes de soins, certaines modifications ayant dû être apportées aux lignes directrices afin de garantir leur applicabilité dans le paysage mondial des soins de santé. De plus, étant donné le grand nombre de déclarations nécessaires pour refléter l'ensemble des données publiées et l'expérience acquise dans la pratique clinique actuelle, toutes les questions et théories liées à la prise en charge du syndrome de Sanfilippo n'ont pas pu être abordées dans cette revue, bien qu'une liste complète des recommandations ayant atteint un consensus soit fournie en annexe 1: Tableau S2. Certaines des déclarations soumises pour examen n'ont pas fait l'objet d'un consensus en raison de variations dans les pratiques locales ou d'un manque de preuves. Par exemple, il n'y a pas eu de consensus sur l'opportunité d'une surveillance systématique de la densité osseuse par absorptiométrie pour évaluer le risque de fracture chez les patients souffrant d'immobilité fonctionnelle prolongée. De même, la surveillance systématique des atteintes rétiniennes par électrorétinogramme et/ou tomographie par cohérence optique chez les patients n'ayant pas de déficience visuelle évidente reste un sujet de débat. Cependant, nous ne considérons pas que l'omission de ces déclarations affecte de manière substantielle les conseils fournis dans ce document. Comme c'est souvent le cas pour les maladies rares, certaines caractéristiques de la maladie ne sont pas aussi bien représentées que d'autres dans la littérature. Dans ce domaine, il existe un risque accru de biais dû à l'opinion d'experts basée sur l'expérience clinique

individuelle des cliniciens. Nous avons tenté d'atténuer l'impact de ce biais potentiel en incluant un grand nombre de cliniciens ayant une expérience significative du syndrome de Sanfilippo dans un large éventail de spécialités et de zones géographiques, de sorte que leur expérience collective offre une perspective plus complète. La charge supportée par la famille et le patient est un facteur important à prendre en compte dans la prise de décision médicale. L'ampleur du fardeau ressenti ou anticipé par chaque patient et chaque famille est unique. En outre, les avantages des procédures de surveillance peuvent ne pas être immédiatement évidents, mais peuvent être appréciés ultérieurement lorsque les symptômes de la maladie évoluent et que l'équipe dispose alors d'une base de référence à laquelle se référer pour prendre les meilleures décisions médicales. Dans cet ensemble de lignes directrices, nous visons à respecter l'autonomie des patients et des familles en rassemblant dans un seul document des recommandations de consensus pour des soins proactifs, afin de leur permettre de prendre leurs propres décisions éclairées, concernant le calcul du bénéfice-risque et de la charge en partenariat avec leur équipe soignante. Au fur et à mesure que l'expérience clinique de la prise en charge des patients atteints du syndrome de Sanfilippo se développe et que nous comprenons mieux les mécanismes sous-jacents de la maladie, les stratégies décrites dans cette revue nécessiteront probablement des mises à jour afin de refléter les avancées réalisées dans les connaissances. La poursuite de l'étude des patients atteints du syndrome de Sanfilippo par le biais d'études observationnelles, de registres cliniques et d'études précliniques est essentielle pour garantir la poursuite des progrès. À terme, la disponibilité des premiers traitements spécifiques du syndrome de Sanfilippo entraînera une transformation majeure du paysage clinique et des perspectives pour les patients et les familles touchés par cette maladie. Les recommandations contenues dans le présent document doivent donc être révisées et mises à jour régulièrement par un groupe d'experts qualifiés.

## Conclusions

Le syndrome de Sanfilippo est une maladie neurodégénérative complexe pour laquelle il n'existait jusqu'à présent aucune publication de recommandations au niveau international. Ce document, créé grâce à la collaboration entre la Cure Sanfilippo Foundation (États-Unis) et la Sanfilippo Children's Foundation (Australie), synthétise 178 déclarations de lignes directrices dans un document facilement compréhensible qui fournit des recommandations basées sur des preuves et dirigées par des experts. Cette publication a pour objectif d'aider à fournir des prises en charge cohérentes aux patients et aux familles touchées par le syndrome de Sanfilippo, ainsi que de faciliter les interventions visant à améliorer leur qualité de vie.

## Informations supplémentaires

La version en ligne contient du matériel supplémentaire disponible à l'adresse <https://doi.org/10.1186/s13023-02202484-6>.

Fichier supplémentaire 1. Méthodes et résultats supplémentaires

## Remerciements

Les auteurs remercient Jonathan Morton, PhD, de Comradis Limited (Oxford, Royaume-Uni) pour son assistance dans la rédaction de ce manuscrit, financé par la Cure Sanfilippo Foundation, et pour les nombreux cliniciens du monde entier qui ont participé à l'enquête en ligne pour établir un consensus.

## Contributions des auteurs

MD et CO'N ont conçu le projet et les principales idées conceptuelles et ont été chargés de l'orientation générale et de la planification. KE a effectué la revue de la littérature et a conçu, distribué et analysé l'enquête. CO'N a révisé les déclarations des lignes directrices et ED, LM et KE ont fourni un soutien administratif et technique. CO'N, MD et ED ont également apporté le point de vue des aidants. RG, SAJ, JM, NM, NJCS et CBW étaient membres du comité de pilotage qui a guidé l'orientation du projet. Ils ont recommandé des membres pour le groupe d'élaboration des lignes directrices, examiné les déclarations de consensus, et identifié et comblé les lacunes dans les recommandations. CO'N et NM ont pris l'initiative de la rédaction du manuscrit avec l'aide de JM. Tous les auteurs

ont donné leurs commentaires critiques et ont contribué à façonner la recherche, l'analyse et le manuscrit.

#### Financement

Le financement de l'élaboration de ces directives consensuelles a été assuré en partie par Global Genes, BioMarin Pharmaceutical Inc, Cure Sanfilippo Foundation et Sanfilippo Children's Foundation.

Global Genes et BioMarin n'ont participé à aucune étape du processus et n'ont pas influencé la conception ou le contenu des déclarations de consensus ou du manuscrit qui en ont résulté.

#### Disponibilité des données et du matériel

Toutes les données générées ou analysées au cours de cette étude sont incluses dans cet article publié et ses fichiers d'informations supplémentaires.

#### Déclarations

##### Approbation éthique et consentement à participer

Non applicable.

##### Consentement pour publication

Non applicable.

#### Conflits d'intérêts

Nicole Muschol, Roberto Giugliani, Joseph Muenzer, Chester B. Whitley, Nicholas J. C. Smith et Simon A. Jones n'ont aucun conflit d'intérêt en relation avec ce manuscrit.

Megan Donnell fait partie du conseil d'administration de la Sanfilippo Children's Foundation et n'a pas de conflits d'intérêts en rapport avec ce manuscrit. Kristina Elvidge et Lisa Melton sont employés de la Sanfilippo Children's Foundation et n'ont pas de conflits d'intérêts en relation avec ce manuscrit. Cara O'Neill est employée de la Cure Sanfilippo Foundation et n'a aucun conflit d'intérêt en relation avec ce manuscrit. Elise Drake est une bénévole de la Fondation Cure Sanfilippo et n'a pas de conflits d'intérêts en relation avec ce manuscrit.

#### Détails sur les auteurs

<sup>1</sup>Département de pédiatrie, International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hambourg, Allemagne. <sup>2</sup>DASA, Université fédérale de Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Casa dos Raros, Porto Alegre, Brésil. <sup>3</sup>Université de Manchester, Manchester, Royaume-Uni. <sup>4</sup>Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, Chapel Hill, NC, États-Unis. <sup>5</sup>Département de neurologie et de neurophysiologie clinique, Women's and Children's Health Network et discipline de pédiatrie, université d'Adélaïde, Adélaïde, Australie. <sup>6</sup>Université du Minnesota, Minneapolis, MN, États-Unis. <sup>7</sup>Fondation Sanfilippo pour l'enfance, Freshwater, NSW, Australie. <sup>8</sup>Fondation Cure Sanfilippo, Columbia, SC, États-Unis.

**Reçu : 7 avril 2022 Accepté : 15 août 2022**

**Publié en ligne : 27 octobre 2022**

#### Références

1. Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: overall review. *Pediatr Int*. 2015;57(3):331–8.
2. Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(2):240–52.
3. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–40.
4. Héron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, et al. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(1):58–68.
5. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genet*. 1999;105(1–2):151–6.
6. Zelei T, Csetneki K, Voko Z, Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):53.
7. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1577–81.
8. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child*. 1995;73(1):77–81.
9. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, Horovitz DDG, Lampe C, Amartino H. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:35–40.
10. Fraser J, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Clin Genet*. 2002;62(5):418–21.
11. Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuys M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:43.
12. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *Gene Reviews*. Seattle (WA) 1993.
13. Valstar MJ, Bertoli-Avella AM, Wessels MW, Ruijter GJ, de Graaf B, Olmer R, et al. Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations. *Hum Mutat*. 2010;31(5):E1348–60.
14. Valstar MJ, Bruggenwirth HT, Olmer R, Wevers RA, Verheijen FW, Poorthuis BJ, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(6):759–67.
15. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJ, Wevers RA, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical

- spectrum and genotype– phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010;68(6):876–87.
16. Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ullrich K, Bräulke T, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics*. 2007;120(5):e1255–61.
  17. Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, van der Helm RM, Durand S, van Diggelen OP, et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):104–11.
  18. Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, Tyłki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):462–70.
  19. Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein HMJ, Valk L, Spaapen L, Maaskant MA, Curfs LMG. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):293–301.
  20. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401–9.
  21. Bührman D, Thakkar K, Poe M, Escolar ML. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(3):431–7.
  22. Delgado V, del Mar OM, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:189.
  23. Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):2.
  24. Vieira T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*. 2008;146A(13):1741–7.
  25. Shapiro E, King K, Ahmed A, Rudser K, Rumsey R, Yund B, et al. The neurobehavioral phenotype in mucopolysaccharidosis type IIIB: an exploratory study. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;6:41–7.
  26. Wolfenden C, Wittkowski A, Jones SA, Rust S, Hare DJ. Autism spectrum disorder symptomatology in children with mucopolysaccharide disease type III. *Br J Learn Disabil*. 2019;47:5–11.
  27. Escolar M, Bradshaw J, Tharp Byers V, Giugliani R, Golightly L, Marques Lourenço C, et al. Development of a clinical algorithm for the early diagnosis and mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8: e20200002.
  28. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*. 2013;93(5):1255–67.
  29. Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA, Stepien KM, Langendonk J, Marchal JP, et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):249.
  30. Bodamer OA, Giugliani R, Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): a changing landscape. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1–2):34–41.
  31. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(Suppl 5):v41–8.
  32. de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem*. 1992;38(6):803–7.
  33. Komosinska-Vassev K, Blat D, Olczyk P, Szeremeta A, Jura-Poltorak A, Winsz-Szczotka K, et al. Urinary glycosaminoglycan (uGAG) excretion in healthy pediatric and adolescent population. *Clin Biochem*. 2014;47(13–14):1341–3.
  34. Whitley CB, Draper KA, Dutton CM, Brown PA, Severson SL, France LA. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. II. Rapid quantification of glycosaminoglycan in urine samples collected on a paper matrix. *Clin Chem*. 1989;35(10):2074–81.
  35. Whitley CB, Ridnour MD, Draper KA, Dutton CM, Neglia JP. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin Chem*. 1989;35(3):374–9.
  36. Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, Ranieri E, Hopwood JJ. Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Mol Genet Metab*. 1998;65(4):282–90.
  37. Giudici TA, Sunico H, Blaskovics M. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses types I–VII by fluorophore-labelled carbohydrate PAGE. *J Inher Metab Dis*. 1996;19(2):263–6.
  38. Kubaski F, Osago H, Mason RW, Yamaguchi S, Kobayashi H, Tsuchiya M, et al. Glycosaminoglycans detection methods: applications of mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):67–77.
  39. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*. 2015;8:269–81.
  40. Klein U, Kresse H, von Figura K. Sanfilippo syndrome type C: deficiency of acetyl-CoA:alpha-glucosaminide N-acetyltransferase in skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(10):5185–9.
  41. Kresse H. Mucopolysaccharidosis 3 A (Sanfilippo A disease): deficiency of a heparin sulfamidase in skin fibroblasts and leucocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1973;54(3):1111–8.
  42. von Figura K. Human alpha-N-acetylglucosaminidase. 1. Purification and properties. *Eur J Biochem*. 1977;80(2):525–33.
  43. Karpova EA, Voznyi Ya V, Keulemans JL, Hoogeveen AT, Winchester B, Tsvetkova IV, et al. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS IIIA). *J Inher Metab Dis*. 1996;19(3):278–85.
  44. Yi F, Hong X, Kumar AB, Zong C, Boons GJ, Scott CR, et al. Detection of mucopolysaccharidosis III-A (Sanfilippo Syndrome-A) in dried blood spots (DBS) by tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):59–63.

45. Khaledi H, Gelb MH. Tandem mass spectrometry enzyme assays for multiplex detection of 10-mucopolysaccharidoses in dried blood spots and fibroblasts. *Anal Chem.* 2020;92(17):11721–7.
46. Zakaria R, Allen KJ, Koplin JJ, Roche P, Greaves RF. Advantages and challenges of dried blood spot analysis by mass spectrometry across the total testing process. *EJIFCC.* 2016;27(4):288–317.
47. Wolfe BJ, Ghomashchi F, Kim T, Abam CA, Sadilek M, Jack R, et al. New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) types A, B, C, and D by tandem mass spectrometry. *Bioconjug Chem.* 2012;23(3):557–64.
48. Selmer KK, Gilfillan GD, Stromme P, Lyle R, Hughes T, Hjorthaug HS, et al. A mild form of mucopolysaccharidosis IIIB diagnosed with targeted next-generation sequencing of linked genomic regions. *Eur J Human Genet.* 2012;20(1):58–63.
49. Zeng Q, Fan Y, Wang L, Huang Z, Gu X, Yu Y. Molecular defects identified by whole exome sequencing in a child with atypical mucopolysaccharidosis IIIB. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):463–9.
50. Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Singh R, et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Human Genet.* 2020;65(7):557–67.
51. Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuys MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life: results from the Care Project. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1030–8.
52. Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii KO, Kato T, Orii T, Kondo N. Psychological status of patients with mucopolysaccharidosis type II and their parents. *Pediatr Int.* 2009;51(1):41–7.
53. Malcolm C, Hain R, Gibson F, Adams S, Anderson G, Forbat L. Challenging symptoms in children with rare life-limiting conditions: findings from a prospective diary and interview study with families. *Acta Paediatr.* 2012;101(9):985–92.
54. Somanadhan S, Larkin PJ. Parents' experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):138.
55. Weber SL, Segal S, Packman W. Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention. *Mol Genet Metab.* 2012;105(4):537–41.
56. Kazak AE, Kassam-Adams N, Schneider S, Zelikovsky N, Alderfer MA, Rourke M. An integrative model of pediatric medical traumatic stress. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(4):343–55.
57. Pinquart M. Posttraumatic stress symptoms and disorders in parents of children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *J Trauma Stress.* 2019;32(1):88–96.
58. Stuber ML, Shemesh E. Post-traumatic stress response to life-threatening illnesses in children and their parents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006;15(3):597–609.
59. Conijn T, Nijmeijer SCM, van Oers HA, Wijburg FA, Haverman L. Psychosocial functioning in parents of MPS III patients. *JIMD Rep.* 2019;44:33–41.
60. Selimbasic Z, Sinanovic O, Avdibegovic E. Psychosocial problems among children of parents with posttraumatic stress disorder. *Med Arch.* 2012;66(5):304–8.
61. Conijn T, Haverman L, Wijburg FA, De Roos C. Reducing posttraumatic stress in parents of patients with a rare inherited metabolic disorder using eye movement desensitization and reprocessing therapy: a case study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):126.
62. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: a review. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):8–34.
63. Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations – neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:1–7.
64. Shapiro EG, Nestrail I, Delaney KA, Rudser K, Kovac V, Nair N, et al. A prospective natural history study of mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr.* 2016;170(278–87):e1–4.
65. Janzen D, Delaney KA, Shapiro EG. Cognitive and adaptive measurement endpoints for clinical trials in mucopolysaccharidoses types I, II, and III: a review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):57–69.
66. Colville GA, Watters JP, Yule W, Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(6):538–44.
67. Cross EM, Hare DJ. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):189–200.
68. Gilkes JA, Heldermon CD. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome) – disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(Suppl 1):133–40.
69. Rumsey RK, Rudser K, Delaney K, Potegal M, Whitley CB, Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr.* 2014;164(5):1147–51.e1.
70. Potegal M, Yund B, Rudser K, Ahmed A, Delaney K, Nestrail I, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA presents as a variant of Kluver-Bucy syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(6):608–16.
71. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child.* 1993;69(3):403–6.
72. Shapiro EG, Escolar ML, Delaney KA, Mitchell JJ. Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:8–16.
73. van der Lee JH, Morton J, Adams HR, Clarke L, Ebbink BJ, Escolar ML, et al. Cognitive endpoints for therapy development for neuronopathic mucopolysaccharidoses: results of a consensus procedure. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):70–9.
74. van der Lee JH, Morton J, Adams HR, Clarke L, Eisengart JB, Escolar ML, et al. Therapy development for the mucopolysaccharidoses: updated consensus recommendations for neuropsychological endpoints. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1–2):181–96.
75. Schreck KA, Helsel C, Paxon A, Weston K, Daniels M. Regression trends and treatment effectiveness to improve quality of life for a pre-adolescent girl with MPS IIIA. *J Develop Physical Dis.* 2018;30:545–58.

76. Scarpa M, Lourenco CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:55–61.
77. Bonanni P, Volzone A, Randazzo G, Antoniazzi L, Rampazzo A, Scarpa M, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. *Brain Dev.* 2014;36(9):826–9.
78. Barone R, Nigro F, Triulzi F, Musumeci S, Fiumara A, Pavone L. Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Neuropediatrics.* 1999;30(5):270–4.
79. Kriel RL, Hauser WA, Sung JH, Posalaky Z. Neuroanatomical and electroencephalographic correlations in Sanfilippo syndrome, type A. *Arch Neurol.* 1978;35(12):838–43.
80. Barone R, Cocuzza MD, Guida C, Miano G, Sofia V, Fiumara A. EEG features in patients with mucopolysaccharidoses III at different disease stages. *J Inher Metab Dis.* 2016;39(Suppl 1):S186.
81. Grioni D, Contri M, Furlan F, Rigoldi M, Rovelli A, Parini R. Epilepsy in mucopolysaccharidosis: clinical features and outcome. In: Parini R, Andria G, editors. *Lysosomal storage diseases: early diagnosis and new treatments.* Montrouge: John Libbey Eurotext; 2010. p. 73–80.
82. Kaplan PW. Prognosis in nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord.* 2000;2(4):185–93.
83. Barone R, Pellico A, Pittala A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):121.
84. Mahon LV, Lomax M, Grant S, Cross E, Hare DJ, Wraith JE, et al. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. *PLoS One.* 2014;9(2): e84128.
85. Abramova AA, Attarian HP, Dolgova SM, Belyakova-Bodina AI, Iakovenko EV, Broutian AG. Sleep-related hypermotor epilepsy in a patient with mucopolysaccharidosis type III. *Sleep Sci.* 2021;14:97–100.
86. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital. J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):127.
87. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;58(2):127–38.
88. Mumford RA, Mahon LV, Jones S, Bigger B, Canal M, Hare DJ. Actigraphic investigation of circadian rhythm functioning and activity levels in children with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):31.
89. Fraser J, Gason AA, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch Dis Child.* 2005;90(12):1239–42.
90. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones SA. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):168.
91. Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K. Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37(8):485–90.
92. Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24(4):459–63.
93. Cingi EC, Beebe DS, Whitley CB, Belani KG. Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilippo syndrome type A. *Paediatr Anaesth.* 2016;26(5):531–8.
94. Cohen MA, Stuart GM. Delivery of anesthesia for children with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):363–9.
95. Kamata M, McKee C, Truxal KV, Flanigan KM, McBride KL, Aylward SC, et al. General anesthesia with a native airway for patients with mucopolysaccharidosis type III. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):370–6.
96. Ammer LS, Dohrmann T, Muschol NM, Lang A, Breyer SR, Ozga AK, et al. Disease manifestations in mucopolysaccharidoses and their impact on anaesthesia-related complications a retrospective analysis of 99 patients. *J Clin Med.* 2021;10(16):3518.
97. Scaravilli V, Zanella A, Ciceri V, Bosatra M, Flandoli C, La Bruna A, et al. Safety of anesthesia for children with mucopolysaccharidoses: a retrospective analysis of 54 patients. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(5):436–42.
98. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(4):267–72.
99. Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J, Ludwig IH, Zasloff MA, Mercer PA. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1986;93(12):1612–6.
100. Del Monte MA, Maumenee IH, Green WR, Kenyon KR. Histopathology of Sanfilippo's syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(8):1255–62.
101. François J. Ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmologica.* 1974;169(5):345–61.
102. Wilkin J, Kerr NC, Byrd KW, Ward JC, Iannaccone A. Characterization of a case of pigmentary retinopathy in Sanfilippo syndrome type IIIA associated with compound heterozygous mutations in the SGSH gene. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(2):217–27.
103. Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. *Exp. Eye Res.* 1999;68(5):523–30.
104. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1445–9.
105. Yoon JH, Lee HI, Jang JH, Choi SH, Chang HS, Hwang YC, et al. Oral manifestation and root canal therapy of the patient with mucopolysaccharidosis. *Restor Dent Endod.* 2019;44(2): e14.
106. Mellara Tde S, Azevedo DT, Faria G, Nelson Filho P, Queiroz AM, Brentegani LG. Dental findings and management in a mucopolysaccharidosis type IIIB patient. *J Dent Child (Chic).* 2012;79(3):176–80.
107. Webman MS, Hirsch SA, Webman H, Stanley HR. Obliterated pulp cavities in the Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis III). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(5):734–8.

108. Nijmeijer SCM, de Bruin-Bon R, Wijburg FA, Kuipers IM. Cardiac disease in mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):276–85.
109. Wilhelm CM, Truxal KV, McBride KL, Kovalchin JP, Flanigan KM. Natural history of echocardiographic abnormalities in mucopolysaccharidosis III. *Mol Genet Metab*. 2018;124(2):131–4.
110. Kato R, Miyahara H, Kawano T, Matsuzuka A, Noda K, Izumi T. Heparan sulfate storage in the cardiac conduction system triggers atrioventricular block. *Brain Dev*. 2017;39(5):418–21.
111. Misumi I, Chikazawa S, Ishitsu T, Higuchi S, Shimazu T, Ikeda C, et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. *Intern Med*. 2010;49(21):2313–6.
112. White KK, Karol LA, White DR, Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *J Pediatr Orthop*. 2011;31(5):594–8.
113. Nur BG, Nur H, Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(3):338–43.
114. Hauer J, Houtrow AJ. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20171002.
115. Truxal KV, Fu H, McCarty DM, McNally KA, Kunkler KL, Zumberge NA, et al. A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: implications for clinical trial design. *Mol Genet Metab*. 2016;119(3):239–48.
116. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):5–13.
117. Kulkarni MV, Williams JC, Yeakley JW, Andrews JL, McArdle CB, Narayana PA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the crano-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Magn Reson Imaging*. 1987;5(5):317–23.
118. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007;27(4):1071–86.
119. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain*. 2002;99(1–2):349–57.
120. Guarany NR, Schwartz IV, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med*. 2012;5(1):37–46.
121. Elshahar Y, Hu S, Bouazza-Marouf K, Kerr D, Mansor A. Augmentative and alternative communication (AAC) advances: a review of configurations for individuals with a speech disability. *Sensors*. 2019;19(8):1911.
122. de Ruijter J, Broere L, Mulder MF, van der Ploeg AT, Rubio-Gozalbo ME, Wortmann SB, et al. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):447–54.
123. Muschol NM, Pape D, Kossow K, Ullrich K, Arash-Kaps L, Hennermann JB, et al. Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):93.
124. Concolino D, Muzzi G, Pisaturo L, Piccirillo A, Di Natale P, Strisciuglio P. Precocious puberty in Sanfilippo IIIA disease: diagnosis and follow-up of two new cases. *Eur J Med Genet*. 2008;51(5):466–71.
125. Tylki-Szymanska A, Metera M. Precocious puberty in three boys with Sanfilippo A (mucopolysaccharidosis III A). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1995;8(4):291–3.
126. Grant S, Cross E, Wraith JE, Jones S, Mahon L, Lomax M, et al. Parental social support, coping strategies, resilience factors, stress, anxiety and depression levels in parents of children with MPS III (Sanfilippo syndrome) or children with intellectual disabilities (ID). *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):281–91.
127. Nidiffer FD, Kelly TE. Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study. *J Ment Defic Res*. 1983;27(Pt 3):185–203.

#### Note de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles relatives aux affiliations institutionnelles et aux noms de lieux publiés.