



LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Expérience du service de pédiatrie à CHU HASSAN II. FES
(A propos de 20 cas)

REMERCIEMENTS

Mémoire présenté par :

Docteur MAAZOUZ Ikrame

Née le 27/01/1994 à Sefrou



POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : PEDIATRIE

Sous la direction de Pr MOUSTAPHA HIDA

Session Juin 2025

*À mon cher chef de service et encadrant de mémoire, Monsieur le
Professeur Mustapha Hida*

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueillie au sein de votre service. Ce fut un véritable honneur et un grand plaisir de travailler sous votre direction. J'ai trouvé en vous non seulement un enseignant rigoureux, mais aussi un guide attentif et bienveillant, toujours disponible, avec un mot aimable, un sourire et une écoute sincère.

Vos qualités humaines et professionnelles font de vous bien plus qu'un maître de la pédiatrie : vous êtes pour nous tous un véritable second père. Vous incarnez avec exemplarité la rigueur, la droiture et l'éthique dans l'exercice de notre noble profession. Votre capacité d'écoute, votre attention portée à chacun, et l'affection que vous témoignez aux patients comme aux étudiants sont pour nous une source constante d'inspiration.

Je vous remercie également d'avoir accepté d'encadrer ce travail de mémoire et pour le temps précieux que vous y avez consacré. Votre accompagnement, vos conseils avisés et votre exigence bienveillante ont été essentiels dans l'aboutissement de ce projet.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance profonde et de ma sincère gratitude.

À ma chère Professeure IDRISSI LAKHDAR Mounia

Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour votre dévouement exceptionnel envers notre formation. Votre engagement sans faille à nous guider, à nous inspirer et à nous enseigner les principes fondamentaux est une source d'inspiration pour nous tous. Votre passion pour l'enseignement et votre expertise ont eu un impact profond sur notre parcours académique. Grâce à votre soutien constant, nous avons été en mesure d'approfondir nos connaissances et de développer nos compétences, préparant ainsi le chemin pour notre avenir professionnel. C'est un honneur et un privilège d'avoir eu l'opportunité de bénéficier de votre enseignement et de votre guidance tout au long de notre formation.

À ma chère Professeure ABOURRAZZAK Sanae

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre engagement inébranlable envers notre réussite et votre générosité dans le partage de votre savoir-faire qui ont été une source d'inspiration pour nous tous. Votre attitude respectueuse et chaleureuse a favorisé un environnement propice à l'apprentissage. Je souhaite également vous exprimer ma sincère reconnaissance pour le soutien moral que vous n'avez cessé de nous témoigner, en particulier durant les périodes les plus difficiles. Vos conseils avisés et votre disponibilité ont été précieux pour surmonter les épreuves rencontrées au cours de ce parcours exigeant. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

À ma chère Professeure SOUILMI FATIMAZAHRA

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre disponibilité et votre présence dévouée tout au long de notre formation. Votre sérieux, et votre rigueur professionnelle inspire confiance et respect, et constitue un modèle pour tous ceux qui ont la chance de travailler à vos côtés.

Le partage de votre expertise de votre expérience nous a permis d'acquérir des connaissances approfondies et de compétences précieuses.

À ma chère Professeure BENMILOU Sarra

Aucun mot ne saurait rendre hommage au respect profond et à la reconnaissance que je vous porte. Je suis profondément touchée par votre extrême courtoisie et le dévouement exemplaire avec lesquels vous nous avez encadrés tout au long de notre formation.

Bien au-delà des connaissances médicales et du raisonnement clinique, vous nous avez transmis des valeurs humaines essentielles, le sens de l'humanité, de la solidarité et de l'écoute. C'est grâce à mon passage dans votre service, que j'ai eu la chance de redécouvrir mon amour pour la pédiatrie, une passion qui s'est renforcée sous votre guidance.

Veillez recevoir, à travers ces lignes, l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À ma chère Professeur HMAMI Fouzia

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre engagement constant, votre passion pour la néonatalogie, et la générosité avec laquelle vous avez partagé votre savoir. Votre disponibilité et votre humanisme ont créé un environnement d'apprentissage exceptionnel, alliant convivialité et rigueur. Grâce à votre dévouement, nous avons acquis des connaissances et des compétences essentielles qui marqueront notre avenir professionnel. Veuillez trouver, à travers ce travail, l'expression de ma sincère gratitude.

À ma chère Professeure KOJMANE Widad

Je tiens à exprimer ma profonde admiration, ma gratitude et mon respect envers vous, pour votre disponibilité constante et votre aide précieuse. Nous vous remercions chaleureusement de nous avoir enseigné les bonnes pratiques et d'avoir toujours fait preuve de sérieux. Vous incarnez un exemple d'acharnement. Je vous adresse mes meilleurs vœux de réussite, Professeur, en espérant que vous atteindrez tout le succès que vous méritez.

À mon professeur HBIBI Mohammed

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

À ma chère Professeure TADMORI ILHAME

Vos compétences, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude

À ma chère Professeure ERRADI Meryem

Je vous remercie chaleureusement pour votre gentillesse, votre générosité et la qualité de votre accompagnement. Vos compétences en pédiatrie forcent le respect, tout comme votre volonté constante de partager votre savoir avec bienveillance.

Veillez trouver, à travers ce travail, l'expression de ma sincère gratitude.

À notre professeur Bouramdane Sanae

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre disponibilité, votre amabilité et votre compassion infinie. Merci pour votre engagement et votre contribution précieuse à notre formation.

À notre professeur Soukaina Sediki

Je vous remercie sincèrement pour votre gentillesse, votre générosité et votre disponibilité.

Veillez trouver, à travers ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

*À mes chères professeurs EL MKADEM Kenza et EL MOUDEN
Sanae*

*Recevez chers maitres l'expression de mon profond respect et ma grande
admiration.*

À Docteur QUERRACHE Imane

*Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail.
Votre écoute, votre soutien et votre accompagnement attentif ont été
d'un grand réconfort et m'ont permis d'avancer avec confiance à chaque
étape.*

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	9
MATÉRIELS ET MÉTHODES	12
I. Type d'étude et population étudiée :	13
II. Objectifs :	13
III. Sélection des patients	14
1. Critères d'inclusion :	14
2. Critères d'exclusion :	14
IV. Recueil des données :	14
V. Analyse des données :	15
VI. Considérations éthiques :	15
RESULTATS	16
I. Caractéristiques de la population	17
1. Sexe :	17
2. Age des patients :	17
3. Répartition des patients selon l'âge du début des symptômes :	17
4. Répartition des patients en fonction de l'âge du diagnostic.	18
II. Les antécédents :	18
1. La consanguinité :	18
2. Cas similaires dans la fratrie :	18
3. ATCDs médico chirurgicales :	19
III. Provenance des patients :	20
IV. Motif de consultation :	21
V. Répartition globale des patients selon le type de MPS :	22
VI. Etude clinique et paraclinique :	23
1. Etude clinique :	23
2. Les éléments du diagnostic biologique :	27
3. Prise en charge thérapeutique :	28
4. Evolution des patients	28
DISCUSSION	35
I. Définitions :	36
1. Les maladies de surcharges lysosomales	36
2. Les mucopolysaccharidoses :	38

II. Différents types de MPS.....	41
1. Mucopolysaccharidose de type I :	41
2. MPS de type II, ou maladie de Hunter.....	45
3. MPS de type III : maladie de SANFILIPPO :	45
4. MPS de type IV: Maladie de MORQUIO :	46
5. La MPS VI, ou syndrome de Maroteaux-Lamy	49
6. MPS de type VII: Maladie de SLY :	50
7. La MPS IX	51
III. Données épidémiologiques	52
1. Prévalence de la maladie	52
2. Sexe :	54
3. Age.....	54
4. Les ATCDs	55
5. Les motifs de consultation :	56
IV. Manifestations cliniques et paracliniques :	56
1. Symptomatologie commune aux MPS.....	56
2. Particularités en fonction du type de MPS :	59
V. Diagnostic positif.....	72
1. Orientation biologique	72
2. Dosage de l'activité enzymatique	73
3. L'étude génétique :	74
VI. Le traitement	76
1. Les objectifs du traitement :	76
4. Les traitements spécifiques	81
5. Le conseil génétique.....	85
VII. Suivi et évolution des patients	87
RECOMMANDATIONS.....	94
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE.....	99

LISTE DES ABREVIATIONS

MPS	: Mucopolysaccharidose
MLS	: Maladie lysosomale de surcharge
GAG	: Glycoaminoglycanes
MPS IH	: Mucopolysaccharidose type I Hurler
MPS IHS	: Mucopolysaccharidose type I Hurler Scheie
MPS IS	: Mucopolysaccharidose type I Scheie
HS	: Héparane sulfate
DS	: Dermatane sulfate
DS	: Dérivations standards
KS	: Kératane sulfate
CS	: Chondroïtine sulfate
C4S	: Chondroïtine 4 sulfate
C6S	: Chondroïtine 6 sulfate
ASB	: Aryl Sulfatase B
IDUA	: L'alfa- I iduronidase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
HMG	: Hépatomégalie
SMG	: Splénomégalie
ROT	: Réflexes ostéotendineux
RCM	: Réflexes cutanéomuqueux
GFA	: Glaucome par fermeture de l'angle
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
HPLC	: La chromatographie en phase liquide à haute performance

CPG	: La chromatographie en phase gazeuse
Rx	: Radiographie
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
EEG	: Electroencéphalogramme
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
PEV	: Potentiels évoqués visuels
PEA	: Potentiels évoqués auditifs
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
LCR	: Liquide céphalorachidien
ECG	: Electrocardiogramme
ETT	: Electrocardiographie
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
BHE	: Barrière hémato encéphalique
ETS	: Enzymothérapie de substitution
TCSH	: Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Mg	: Milligramme
Kg	: Kilogramme
N	: Nombre
FO	: Fond d'oeil
LAF	: Lampe à fente

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Les principales caractéristiques cliniques de nos patients atteints de MPS I.....	25
<u>Tableau 2</u> : Les caractéristiques biochimiques et génétiques des patients atteints de MPS I	27
<u>Tableau 3</u> : Profil génétique de nos patients atteint de MPS IVA	30
<u>Tableau 4</u> : Classification des MPS:.....	40
<u>Tableau 5</u> : Les manifestations cliniques communs au cours des MPS	57
<u>Tableau 6</u> : Importance des manifestations cliniques selon le type de mucopolysaccharidose	59
<u>Tableau 7</u> : Description de l'aspect général des cas de MPS I dans notre contexte et dans la littérature	60
<u>Tableau 8</u> : Caractéristiques initiales des patients dans le Registre international du syndrome de Morquio A	69

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1.</u> La répartition des patients selon le sexe	17
<u>Figure 2.</u> Répartition des patients selon le degré de consanguinité	18
<u>Figure 3.</u> ATCDs pathologique des patients	19
<u>Figure 4.</u> Répartition des patients selon leurs Provence	20
<u>Figure 5.</u> Les motifs de consultation objectivés dans notre série.....	21
<u>Figure 6.</u> La répartition des patients selon le type de MPS	22
<u>Figure 7.</u> Aspect clinique d'un patient de notre série atteint d'une MPS I	23
<u>Figure 8.</u> Une distension abdominale avec une hernie ombilicale chez notre malade.....	24
<u>Figure 9.</u> Aspect général d'un patient de 08 ans avec la déformation du thorax antérieur, la micromélie, le cou court et le genu valgum avec la malposition des pieds.	31
<u>Figure 10.</u> Membre supérieur gauche du même patient avec raccourcissement de la main et un flessum du coude	31
<u>Figure 11.</u> Aspect général de notre patient atteint de MPS VI	34
<u>Figure 12.</u> Distension abdominale associé à une hernie ombilicale Mains trapues avec doigts en griffes	34
<u>Figure 13.</u> Observation en microscopie électronique d'une biopsie conjonctivale d'un patient atteint de MPS I montrant des fibroblastes avec de nombreux lysosomes distendus [1].....	37
<u>Figure 14.</u> A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes accumulés. A droit une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement	39
<u>Figure 15.</u> Tache mongoloïde extensive [13]	42
<u>Figure 16.</u> Déformation de la "main en griffe" avec des métacarpiens en forme de balle et une déformation de l'extrémité distale du radius et de l'ulna.	44
<u>Figure 17.</u> Caractéristiques cliniques d'un patient atteint de MPS IVA.	47

<u>Figure 18.</u> La prévalence des mucopolysaccharidoses pour 100 000 naissances vivantes dans 31 pays à travers le monde.....	53
<u>Figure 19.</u> Incidence des MPS en % dans certains pays	53
<u>Figure 20.</u> Aspect de main en griffe chez notre malade	63
<u>Figure 21.</u> Déformation des deux genoux en genu varum chez un malade de notre série	63
<u>Figure 22.</u> Aperçu des manifestations affectant la fonction respiratoire dans la mucopolysaccharidose de type I (MPS I).....	64
<u>Figure 23.</u> Anomalies du bassin chez un patient de 12 ans ayant une forme modérée, avec élargissement du cotyle et anomalies des épiphyses fémorales supérieures.....	68
<u>Figure 24.</u> Radiographie de la main d'une patiente à l'âge de 4 ans avec des extrémités proximales des métacarpiens irrégulières et un retard de maturation du carpe.	68
<u>Figure 25.</u> Papier buvard type « Guthrie » permettant le dosage enzymatique et l'étude génétique sur DBS en cas de suspicion de MPS ou autre maladie métabolique	74
<u>Figure 26.</u> Différentes possibilités thérapeutiques orientées par la physiopathologie.....	76
<u>Figure 27.</u> Algorithme de la prise en charge des patients avec une MPS	86
<u>Figure 28.</u> Fréquence des examens pour le suivi d'un patient atteint de MPS I [80]......	87
<u>Figure 29.</u> Evolution d'une distension abdominale avec une hernie ombilicale récidivante suite à l'administration de l'Aldurazyme (3 mois de traitement) chez notre patient atteint de MPS I.	91

INTRODUCTION

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies génétiques dues à un défaut spécifique dans des enzymes impliquées dans le métabolisme lysosomal et dans la dégradation des glycosaminoglycanes (GAGs) ou mucopolysaccharides, aboutissant à une accumulation de ces molécules dans les lysosomes de différents tissus et à une augmentation de leur excrétion dans les urines, d'où le nom de maladie de surcharge.

La dégradation des GAGs nécessite 11 enzymes différentes. Le déficit de chacune d'entre elles a déjà été rapporté et résulte en 7 différentes MPS (I– II– III– IV– VI – VII et IX) [1].

Comme l'immense majorité des maladies héréditaires du métabolisme, leur transmission se fait sur un mode de type autosomique récessif, sauf pour la mucopolysaccharidose de type II liée au chromosome X [2].

Les MPS sont des maladies rares dont les données épidémiologiques ne sont disponibles que dans quelques pays. Leur incidence générale est estimée 1/25 000 à 30 000 individus. Les (MPS) représentent souvent un défi diagnostique notamment chez des patients qui présentent un tableau clinique lentement progressif et des signes peu spécifiques. Un diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge et la mise en place d'un traitement spécifique quand celui-ci est disponible [3].

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS, avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS en fonction de l'activité enzymatique résiduelle et le génotype [4].

La majorité d'entre elles sont diagnostiquées pendant l'enfance mais certaines formes cliniques atténuées peuvent être diagnostiquée à l'âge

adulte. Le tableau clinique est multi systémique et souvent lentement progressif.

Les MPS restent méconnues dans les pays industrialisés puisque 80 % des rhumatologues et pédiatres européens ou américains ne connaissent pas les symptômes ni le mode de diagnostic de cette pathologie.

Le diagnostic de MPS repose sur la quantification et l'identifications des GAGs, le dosage des activités enzymatiques et l'analyse en biologie moléculaire des gènes correspondant qui précise le génotypage et permet le conseil génétique.

Des traitements spécifiques ont été développés ces dernières années notamment par approche palliative (transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou enzymothérapie substitutive) [5].

Dans cette étude, nous rapportons notre expérience dans la prise en charge de cette maladie au sien du service de pédiatrie à CHU HASSAN II FES

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude et population étudiée :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, rapportant les données cliniques, para clinique, thérapeutiques et pronostiques de l'ensemble des patients diagnostiqués et suivies pour une MPS au sein du service de pédiatrie de CHU Hassan II Fès, étalée sur une période de 12ans, allant du Décembre 2012 au Décembre 2024. Soit au total 20 patients.

II. Objectifs :

- ✦ L'objectif de ce travail est une mise au point sur la MPS en étudiant les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, biologiques, génétique et thérapeutiques de cette pathologie rare.
- ✦ Étudier l'efficacité des traitements disponibles, notamment la thérapie enzymatique substitutive (TES).
- ✦ Identifier le devenir des patients
- ✦ Comparer les résultats de notre étude à ceux de la littérature.
- ✦ Nous espérons aussi que ce travail pourra contribuer à sensibiliser les médecins à bien connaître cette maladie rare dans le but d'améliorer le pronostic à court et à long terme des malades atteints, mais également de développer une base de données pour les mucopolysaccharidoses dans notre centre, puis ultérieurement, un répertoire national pour tous les autres types de maladies métaboliques rares pour mieux codifier leur prise en charge à l'échelle nationale.

III. Sélection des patients

1. Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude :

- ▲ Tous les patients suivis pour MPS au sein de service de pédiatrie dont l'âge est moins de 18 ans et,
- ▲ Dont le diagnostic de mucopolysaccharidose a été confirmé (Symptomatologie évocatrice associée à un bilan biologique de certitude positif).

2. Critères d'exclusion :

- ▲ Les patients n'ayant pas bénéficié d'un bilan de certitude (ou en cours de diagnostic)

IV. Recueil des données :

Pour le recueil des informations nécessaires à notre analyse nous nous sommes référés, dans un premier temps, aux registres des maladies métabolique de l'hôpital du jour du service de Pédiatrie, et aux dossiers médicaux des patients sélectionnés retirés des archives du service.

L'évolution des patients était évaluée en consultation à l'HDJ pour les patients qui reçoivent leurs traitements au sein de notre service, certains patients ont été convoqué à l'HDJ pour évaluation clinique, tandis que d'autres, perdus de vue, ont été contactés par téléphone.

Les données ont été colligées sur des fiches d'exploitation préalablement établies, comportent les informations et les caractéristiques générales des patients ; les données de l'examen clinique, de l'exploration

paraclinique, les résultats de l'étude biochimique ; ainsi que les thérapeutiques envisagées, dont bénéficient les différents patients actuellement. (Annexe)

V. Analyse des données :

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide d'EXCEL 2019, se concentrant sur des variables simples telles que les moyennes et les pourcentages. Les résultats en pourcentage ont été rapportés par rapport au nombre total de cas.

VI. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations au cours des différentes étapes de cette étude.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 20 patients suivis au service de pédiatrie de CHU HASSAN II Fès pour une mucopolysaccharidose.

1. Sexe :

Nous n'avons pas observé de prédominance liée au sexe dans notre étude. En effet, le nombre de femmes et d'hommes est équilibré, avec 10 filles et 10 garçons, ce qui correspond à une sex-ratio de 1.

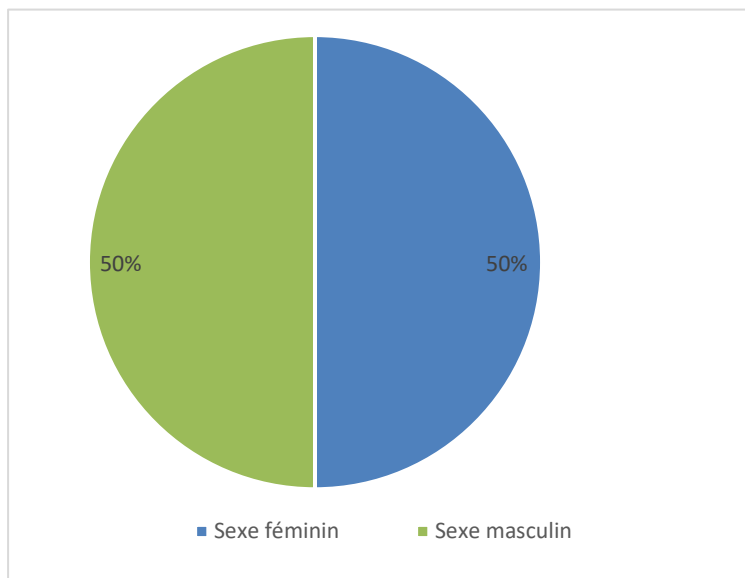


Figure 1. La répartition des patients selon le sexe

2. Age des patients :

La moyenne d'âge actuelle de nos malades est de 10.5 ans avec des extrêmes de 3 ans et 19 ans.

3. Répartition des patients selon l'âge du début des symptômes :

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes est de 14 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 4 ans.

4. Répartition des patients en fonction de l'âge du diagnostic.

Au moment du diagnostic, les patients de notre série avaient un âge compris entre 3 mois et 10 ans, avec une moyenne de 5 ans.

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 6 ans.

II. Les antécédents :

1. La consanguinité :

La consanguinité première degré est présente chez 15 cas soit 75% et deuxième degré chez 3 cas soit 15%.

02 patients sont issus d'un mariage non apparenté soit 10%.

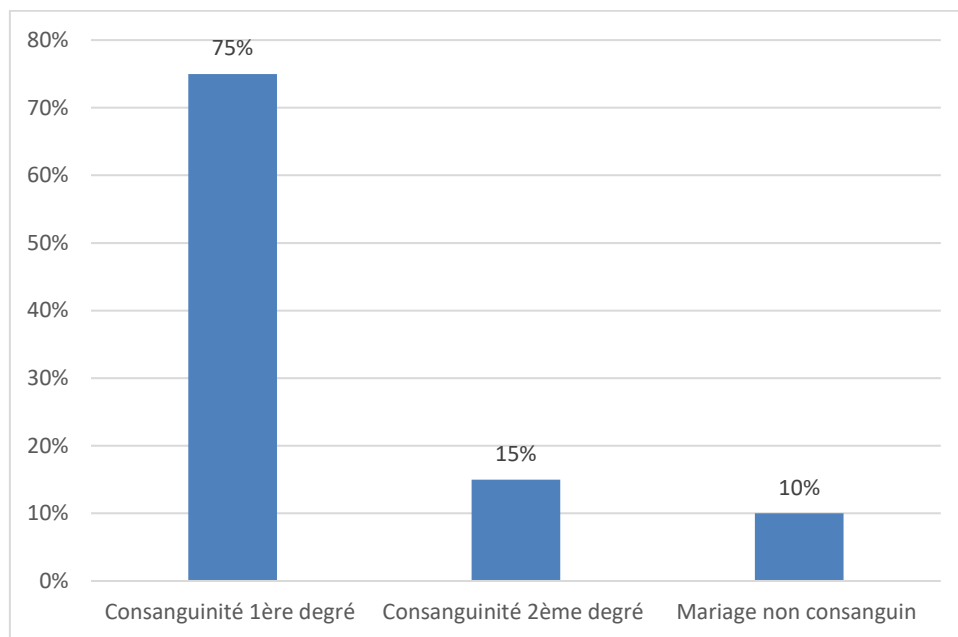


Figure 2. Répartition des patients selon le degré de consanguinité

2. Cas similaires dans la fratrie :

Une fratrie de trois enfants est suivie pour MPS IV A, tandis qu'une autre fratrie de deux enfants est suivie pour MPS I.

3. ATCDs médico chirurgicales :

Tous nos patients avaient des ATCDs pathologiques, parmi lesquelles les infections respiratoires et/ou oto-rhino-laryngologiques à répétition sont les plus courantes, touchant environ 45 % des cas. Les hernies ombilicales ou inguinales sont également fréquentes, retrouvées dans 35 % des cas. Un retard dans les acquisitions psychomotrices est observé chez 25 % des patients, tandis que des atteintes ostéo-articulaires concernent 20 % d'entre eux. Enfin, un déficit neurosensoriel est noté dans environ 5 % des cas.

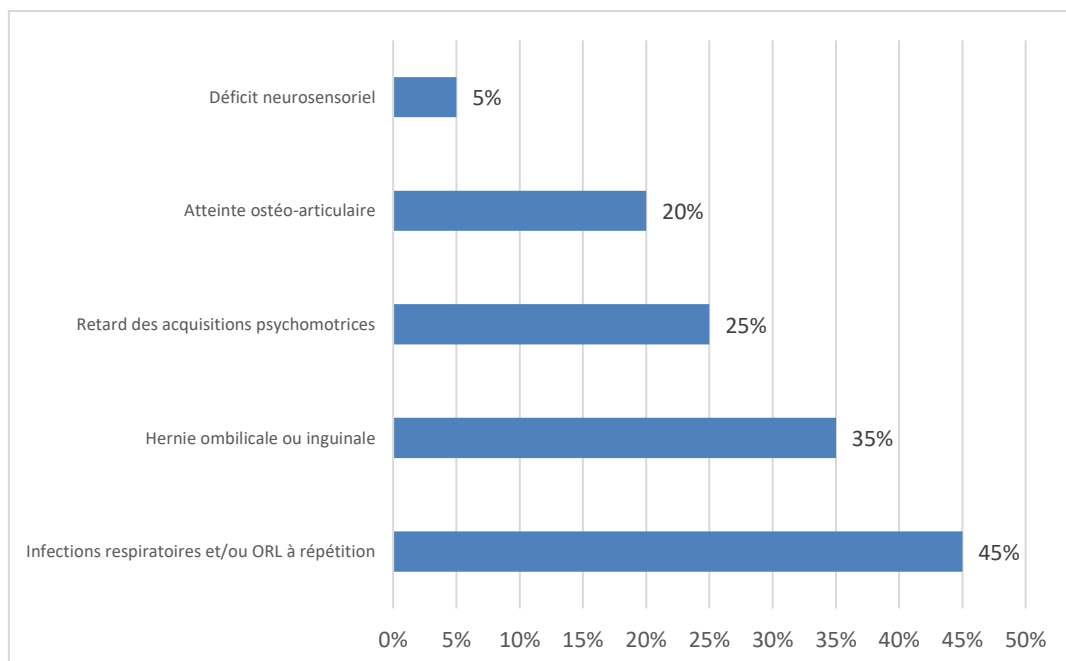


Figure 3. ATCDs pathologique des patients

III. Provenance des patients :

Parmi Nos patients pris en charge, dix cas ont été adressés par la consultation endocrino-pédiatrique du service, deux cas par la consultation cardio-pédiatrique, et deux autres cas par la consultation neuro-pédiatrique. Par ailleurs, six cas ont été référés par d'autres structures de santé.

Après la suspicion du diagnostic de mucopolysaccharidose (MPS), les patients sont accueillis au sein de l'hôpital de jour (HDJ), où une équipe spécialisée assure la collecte des données cliniques et paracliniques ainsi que la confirmation du diagnostic, avant d'assurer le suivi régulier de ces patients.

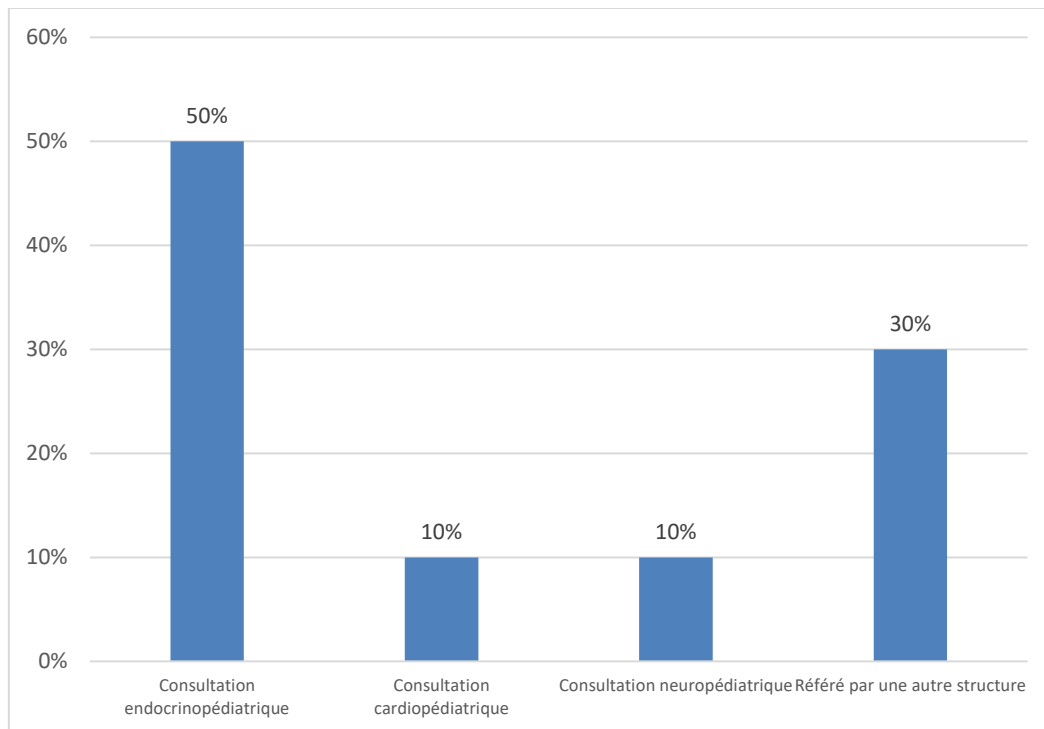


Figure 4. Répartition des patients selon leurs Provenance

IV. Motif de consultation :

Les motifs de consultation des patients étudiés étaient variés. La hernie ombilicale et/ou inguinale constituait le motif le plus fréquent, retrouvée chez 11 patients (55 %). Un retard psychomoteur et/ou staturo-pondéral a motivé la consultation chez 9 patients (45 %). Une distension abdominale a été rapportée chez 7 patients, soit 35 % des cas. Des déformations squelettiques ont été observées chez 3 patients (15 %), tandis qu'une organomégalie n'a été notée que dans un seul cas (5 %).

Enfin, un dépistage familial a conduit à la consultation chez 2 patients, représentant 10 % de l'effectif.

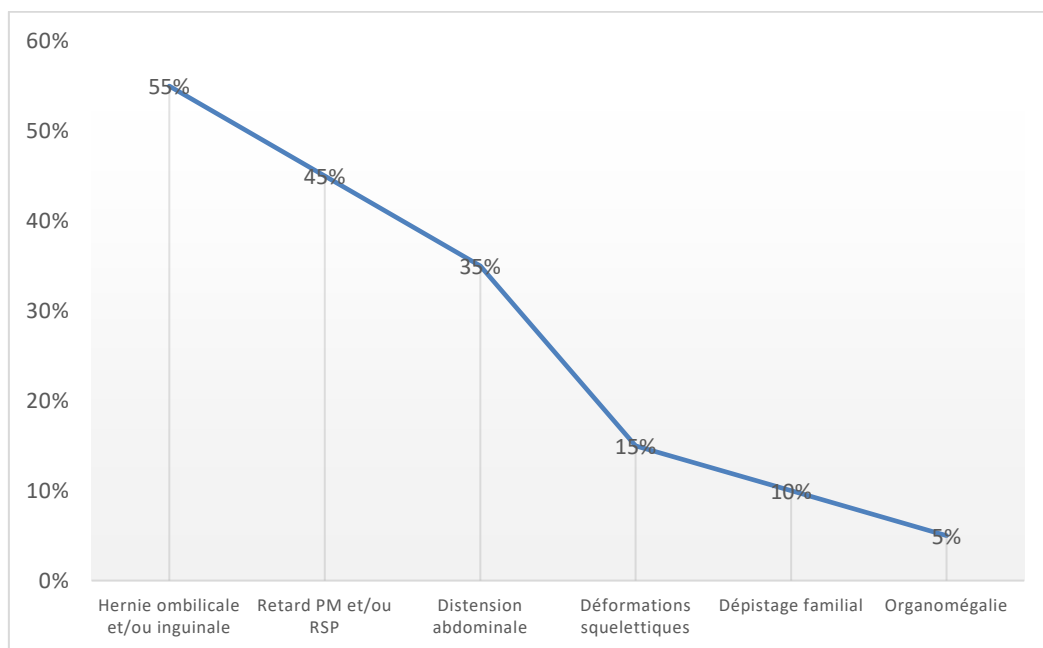


Figure 5. Les motifs de consultation objectivés dans notre série

V. Répartition globale des patients selon le type de MPS :

La MPS I était la forme la plus courante de MPS, représentant 65 % de tous les cas de MPS diagnostiqués (13 cas), suivie de la MPS IVA (06 cas, 30 %) et de la MPS VI (01 cas, 5%).

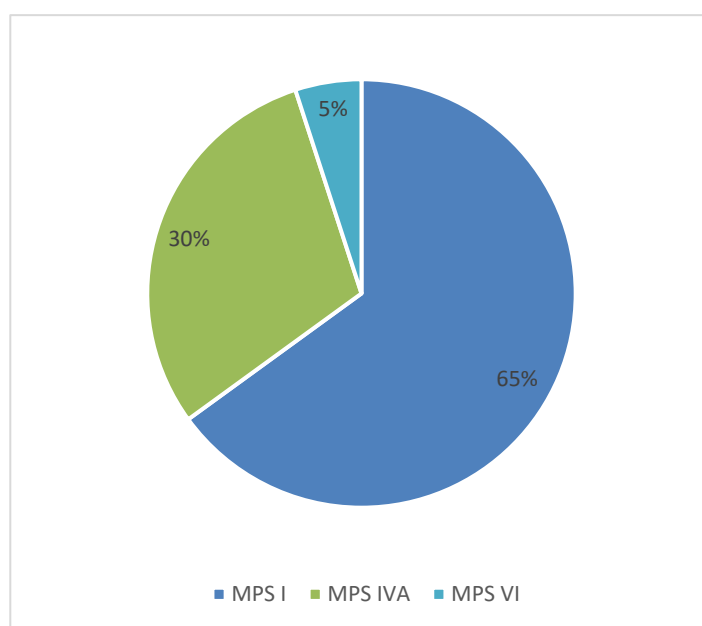


Figure 6. La répartition des patients selon le type de MPS

VI. Etude clinique et paraclinique :

A. MPS I :

Parmi les MPS, la MPS I était la plus fréquente avec 13 patients (soit 65%) dont 07 de sexe masculin et 06 de sexe féminin (Sex ratio a 1.17)

1. Etude clinique :

Les symptômes fréquemment observés chez nos patients atteints de MPS I comprenaient :

- ❖ Une dysmorphie faciale présente chez tous nos malades
- ❖ Le retard staturo-pondéral était présent chez 77%, il est supérieur à moins 2 DS chez 54% des cas
- ❖ L'atteinte digestive était présente chez 100% de cas, tous nos malades présentaient une distension abdominale, l'organomégalie était de l'ordre de 77% tandis que la hernie inguinale et/ou ombilicale était de 61.5%.



Figure 7. Aspect clinique d'un patient de notre série atteint d'une MPS I



Figure 8. *Une distension abdominale avec une hernie ombilicale chez notre malade.*

- ❖ 69% de nos malades avait une atteinte cardiaque, et 61% avaient une atteinte ophtalmologique.
- ❖ Une atteinte ostéo articulaire est présente chez 09 cas, soit 69%
- ❖ L'atteinte ORL est dominée par les végétations adénoïdes (10 patients ;77%), les otites à répétition (4 patients ;30%) et un seul malade avait une surdité.
- ❖ 38% de nos malades avaient des infections respiratoires à répétition.
- ❖ 38% de nos malades avait un retard psychomoteur.

11 patients avaient un profil clinique en faveur de la forme Hurler, (84.6%) et 02 patients avaient un profil clinique de Hurler-Scheie (15.3 %) tandis qu'aucun patient n'était de phénotype Scheie.

Le tableau ci-dessous montre les principales caractéristiques cliniques de nos patients atteints de MPS I.

LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Tableau 1. Les principales caractéristiques cliniques de nos patients atteints de MPS I

	Poids/taille (DS)	Dysmorphie faciale	Atteinte digestive	Atteinte neurologique	Atteinte Cardiaque	Atteinte ophtalmologique	Atteinte ostéo- articulaire	Atteinte ORL	Atteinte respiratoire
P1	-1/-2	Trais grossiers	Distension abdominale HMG	—	Souffle cardiaque ETT demandé	Examen ophtalmo demandé	Raideur articulaire : coude + genou	Otites a répétition VA	Infections respiratoire a répétition
P2	-1/-1	Cou court et trapu	HSMG HO	—	—	BAV	—	Hypertrophie amygdalienne + des VA Surdité de transmission gauche	—
P3	-1/-1	Aspect grossier du visage Front saillant Nez aplati Macrocranie	Distension abdominale HMG HO + HI	—	Valvulopathie mitrale	Aspect trouble de la cornée BAV	—	VA Otites à répétitions	—
P4	M/M	Traits finement grossiers Macrocranie	Un débord hépatique minime	—	—	—	—	—	—
P5	-2/-2	Aspect grossier du visage Front saillant et grands globes oculaires	Distension abdominale HO HSMG	Retard PM	—	Opacification cornéenne bilatérale BAV G	Attitude scoliotique du rachis Limitation de l'extension des bras Dysplasie cotyloïde bilatérale	VA	BAV a répétition
P6	-1/-2	Traits grossiers et front bombant	Distension abdominale discrète HMG	—	Valvulopathie mitrale	—	Raideur articulaire : les 2 coudes + genou gauche Rx normal	VA	—
P7	-2/-3	Traits grossiers et front bombant	Distension abdominale	—	Valvulopathie mitrale	—	Genou valgus Raideur articulaire : 2	VA	Infections respiratoires à

LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

			HMG HO				épaules + 2 genoux		répétition
P8	Non chiffré	Aspect grossier du visage : front saillant et nez aplati	Distension abdominale HMG HO	Retard PM Retard mental	Dysplasie poly valvulaire mitro-aortique Cardiomyopathie hypertrophique	—	Attitude scoliotique du rachis dorsal	Otites à répétitions	—
P9	Non chiffré	Traits grossiers	Distension abdominale HSMG	Retard PM	—	Aspect trouble de la cornée	Cyphose dorsale Thorax en entonnoir dysostose multiples	VA	Infections respiratoires à répétition
P10	-1.5/-2	Traits grossiers	HI + HO	—	Dysplasie poly valvulaire (mitrale, tricuspide, pulmonaire) Sténose aortique Cardiomyopathie hypertrophique	Opacité cornéenne bilatérale BAV	—	VA	—
P11	-3/-3	Traits grossiers et front bombant	Distension abdominale HMG HO récidivante	Retard PM	Souffle mitral à l'auscultation, ETT en cours	Opacité cornéenne bilatérale	Raideur articulaire : 2 coudes + 2 genoux Thorax en entonnoir Cyphose Mains en griffes Dysostose multiples	VA	Infections respiratoires à répétition
P12	-1/-3	—	HMG HO	—	Cardiomyopathie hypertrophie Atteinte minime de la valve mitrale	Dystrophie cornéenne	—	Hypertrophie amygdalienne + VA OSM bilatérale	—
P13	-2/-2	Traits grossiers Grand globe oculaire	Distension abdominale HMG HI bilatérale récidivante	Retard PM	Atteinte de la valve mitrale + aortique	Aspect trouble avec Dystrophie cornéenne	Raideur articulaire : 2 coudes	—	—

2. Les éléments du diagnostic biologique :

Six de nos malades, soit 46.1% ont bénéficié d'un dosage des GAGs dans les urines montrant une excrétion accrue de celles-ci.

Chez 06 patients, l'activité enzymatique de alpha-L-iduronidase était indétectable, tandis que chez 07 patients, elle était effondrée, avec des valeurs situées entre 0,1 et 0,5.

La recherche génétique a été réalisée chez tous nos malades confirmant ainsi le diagnostic de MPS I, elle a révélé la présence d'une mutation p.Pro533Arg à l'état homozygote chez 11 cas (84,6%), une mutation non-sens p.Trp402 a été retrouvé chez un seul cas et une autre mutation non-sens p.Tyr581* chez un autre cas.

Tableau 2. Les caractéristiques biochimiques et génétiques des patients atteints de MPS I

	Dosage de GAGs urinaires	Activité enzymatique α L- Iduronidase (μmol/L/h)	Étude génétique
P1	++.	0.5	p. (Tyr581*)
P2	NF	0.3	p. (Pro533Arg)
P3	++	0	p. (Pro533Arg)
P4	NF	0.1	p. (Pro533Arg)
P5	++	00	p. (Pro533Arg)
P6	NF	0.3	p. (Pro533Arg)
P7	++	0,3	p. (Pro533Arg)
P8	++	00	p. (Pro533Arg)
P9	++	0.1	p. (Pro533Arg)
P10	NF	00	p. (Pro533Arg)
P11	NF	0.5	p. (Trp402)
P12	NF	00	p. (Pro533Arg)
P13	NF	00	p. (Pro533Arg)

3. Prise en charge thérapeutique :

Tous nos patients ont bénéficié de traitements symptomatiques adaptés à leur cas et à leurs symptômes avec une prédominance des cures chirurgicales pour les hernies, 07 patients, soit 53,8 %, ont été opérés pour une hernie inguinale ou ombilicale.

10 malades parmi le groupe de malade suivie pour MPS I reçoivent une enzymothérapie substitutive à base de LARONIDASE en perfusion hebdomadaire à la dose de 100 UI/kg. Soit un pourcentage total de 76 .9%

02 malades sont décédés avant que l'enzymothérapie soit disponible dans notre centre, un seul patient est perdu de vue.

Aucune transplantation des cellules souches hématopoïétiques n'a été réalisée.

4. Evolution des patients

L'évolution des patients sous LARONIDASE a été marquée en général par l'amélioration ou au moins la stabilisation des symptômes (on a un recul thérapeutique entre 2 ans et 3 mois) :

- ▲ Amélioration de la distension abdominale.
- ▲ Pas de récurrence des hernies après traitement chirurgicale.
- ▲ Régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques.
- ▲ Amélioration clinique de la raideur articulaire
- ▲ Reprise du développement staturo-pondéral

Chez nos malades, on note une réduction biochimique des GAGs urinaires, les niveaux moyens de GAGs ont diminué de plus de 70 % par rapport

à la valeur initiale dans les 12 mois suivant le début de la thérapie par LARONIDASE chez 02 de nos patients.

Sur le plan clinique, on a observé une nette amélioration sur le plan respiratoire, tous nos patients sous LARONIDAZE rapportent une diminution des épisodes infectieux avec un recours moins aux antibiotiques.

03 de nos malades ont repris leur croissance staturo pondérale de façon régulière.

Tous nos malades présentaient une distension abdominale au moment du diagnostique qui s'est amélioré après traitement substitutif.

Sur le plan cardiaque, une stabilité clinique et échographique a été observée chez tous les patients présentant une atteinte cardiaque initiale.

Sur le plan ostéo-articulaire, Les amplitudes des articulations avaient augmenté chez 04 patient après 6 mois de traitement.

B. MPS IV A :

La MPS IV vient en 2^{ème} position après la MPS I. Il s'agit de six cas de MPS IVA, comprenant deux garçons et quatre filles (Sex ratio a 0.5), dont une fratrie de trois enfants. Une consanguinité parentale a été enregistrée dans tous les cas.

L'âge moyen actuel des patients est de 14 ans, tandis que l'âge moyen au moment du diagnostic était de 6 ans.

L'âge d'apparition des premiers symptômes est de 18 mois, 83% de nos malades ont une forme intermédiaire de la maladie.

Le tableau clinique était dominé par un RSP pour tous les patients, il correspond au motif de consultation initiale chez 66%, soit 04 patients, tandis que les 02 autres patients ont consulté initialement pour des manifestations

squelettiques (déformation thoracique pour 01 cas, et déformation du membre inférieure chez un autre cas)

Le RSP est présent est manifeste chez tous nos malades, ils ont tous un retard de moins 4 DS en taille et mois 2 DS en poids. Les déformations squelettiques sont dominées par un genu valgum présent chez 05 patients soit 83% des cas, une cyphoscoliose chez 03 patients (50%) et un pectus carinatum chez un seul patient.

Le diagnostic est posé par la mise en évidence de déficit enzymatique en N-acétylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) sur un prélèvement sanguin (sur papier Guthrie), chez tous nos patients l'activité enzymatique était indétectable.

La confirmation par étude génétique :

Tableau 3. Profil génétique de nos patients atteint de MPS IVA

Étude génétique	
P1	p. (Thr235Arg)
P2	p. (Thr235Arg)
P3	p. (Thr235Arg)
P4	p. (Asn164Ser)
P5	c.120+1G >A
P6	p. (Arg380Gly)

La biochimie urinaire avec une électrophorèse des MPS a été faite chez un seul malade et a objectivé la présence de bandes anormales de kératanes sulfates permettant d'évoquer la maladie.



Figure 9. Aspect général d'un patient de 08 ans avec la déformation du thorax antérieur, la micromélie, le cou court et le genu valgum avec la malposition des pieds.



Figure 10. Membre supérieur gauche du même patient avec raccourcissement de la main et un flessum du coude

C. MPS VI :

Un seul patient de l'ensemble de nos malades est suivi pour une MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy :

Il s'agit d'un garçon âgé de sept ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré. L'examen clinique à la naissance a été normal avec un poids de naissance de 3000 g, une taille de 49 cm et un périmètre crânien à 34 cm, une position assise à 7 mois, une marche à l'âge 16 mois et langage à 16 mois. Le développement mental est normal. Dans ses antécédents, on note la notion des infections des voies respiratoires supérieures à répétition, une notion de retard statural découvert à l'âge de 4 ans.

L'examen clinique à l'admission a montré : un retard de croissance non harmonieux : taille : 100cm (– 4 DS) et poids 17 kg(– 3DS) ; une dysmorphie crâniofaciale avec une macrocranie, un front saillant sur la ligne médiane, des narines larges , lèvres épaisses avec macroglossie, des oreilles bas implantées ; une déformation du squelette : cou large et court, protrusion sternale, cyphose dorsolombaire , mains trapues avec doigts en griffes (Figure 11). l'examen ophtalmologique a mis en évidence des opacités cornéennes, l'auscultation cardiaque trouve un souffle systolique au foyer mitral, l'auscultation pulmonaire trouve des râles ronflants en bilatérales, l'examen abdominal trouve une hernie ombilicale, une hépatomégalie à 12 cm et une splénomégalie modérée .

Les examens radiologiques ont montré une dysostose multiple évocatrice de maladie de Maroteaux-Lamy : un aspect en oméga de la selle turcique, un aspect trapu de la diaphyse des os longs, une dysplasie des cotyles avec des têtes fémorales fragmentées et irrégulières, un aspect pointu

des métacarpes, aspect large et trapu des phalanges, des côtes irrégulières en palettes et un aspect cunéiforme des premières vertèbres lombaires. L'échographie cardiaque a montré une cardiomyopathie hypertrophique et restrictive avec des valves mitrale et tricuspidiennes très dysplasiques et épaissies.

L'examen à la lampe à fente a révélé des opacités cornéennes bilatérales diffuses. Devant l'association de ces signes cliniques et radiologique, le diagnostic de syndrome de Maroteaux-Lamy a été fortement évoqué ce qui nous a poussé à réaliser le dosage de arylsulfatase B qui est revenu à 0. Le diagnostic a été confirmé par l'étude génétique qui a détecté une mutation homozygote : c.348delC (p.(Leu129Cysfs*5)).

Par ailleurs, en l'absence de traitement curatif, notre patient a bénéficié seulement d'un traitement symptomatique fait de cure de son hernie ombilicale, de végétations adénoïdes avec un suivi en orthopédie, en ORL et en ophtalmologie.



Figure 11. Aspect général de notre patient atteint de MPS VI



Figure 12. Distension abdominale associé à une hernie ombilicale Mains trapues avec doigts en griffes

DISCUSSION

I. Définitions :

1. Les maladies de surcharges lysosomales [6].[7].[8].

Les maladies lysosomales constituent un groupe hétérogène de pathologies impliquant chacune des gènes particuliers qui codent pour une protéine qui a une fonction spécifique dans le lysosome, conduisant au manque d'une ou plusieurs enzymes impliquées dans le catabolisme intracellulaire. Il en résulte une accumulation de substrats dans différents tissus conduisant à leur dysfonctionnement.

Ils englobant près d'une 70 maladies génétiques distinctes, transmises généralement selon un mode autosomique récessif (à l'exception des maladies de Fabry, de Hunter et de Danon, liées à l'X) Les maladies lysosomales ont souvent des conséquences dévastatrices pour les patients ainsi que pour leurs familles. En outre, elles représentent un problème de santé majeur, engendrant des coûts considérables pour la communauté en raison des hospitalisations nécessaires, des interventions médico-chirurgicales et des soins paramédicaux visant à améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des personnes atteintes.

Toutes ces maladies ont en commun un déficit en une protéine lysosomale qui joue un rôle crucial dans le catabolisme de molécules complexes telles que les glycolipides, les glycoprotéines et les mucopolysaccharides. Lorsque ces molécules ne sont pas dégradées correctement, elles s'accumulent, déclenchant ainsi une série d'anomalies métaboliques qui affectent le fonctionnement des cellules.

La plupart des enzymes lysosomales agissent comme des exo hydrolases, dégradant les substrats en éliminant de manière séquentielle leurs résidus terminaux. Lorsqu'il y a un déficit d'une seule de ces enzymes, cela entraîne un blocage de la voie métabolique, car le résidu terminal non éliminé empêche le substrat d'être hydrolysé par d'autres enzymes lysosomales.

L'accumulation du substrat non dégradé conduit alors à un engorgement des lysosomes, perturbant davantage les processus cellulaires normaux. Il est bien établi que la surcharge métabolique peut entraîner une augmentation significative de la taille et du nombre des lysosomes, allant de 1 % à 50 % du volume cellulaire total.

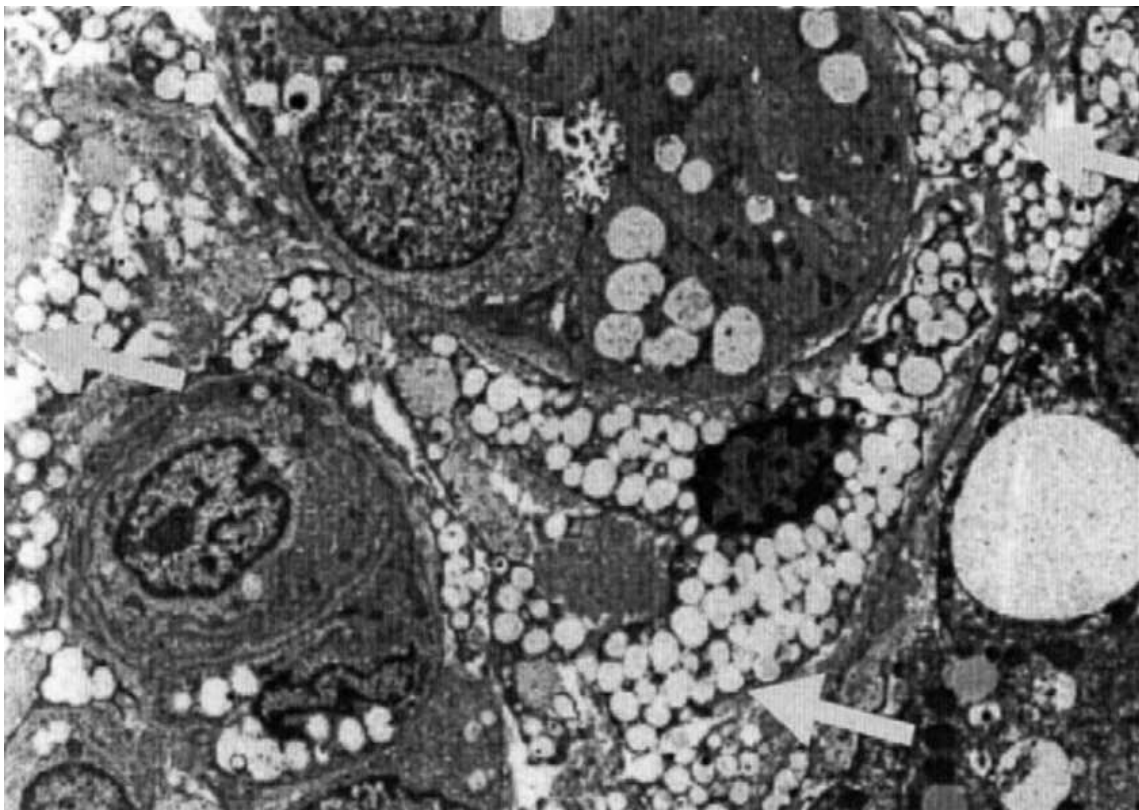


Figure 13. Observation en microscopie électronique d'une biopsie conjonctivale d'un patient atteint de MPS I montrant des fibroblastes avec de nombreux lysosomes distendus [1].

Les maladies lysosomales présentent une grande hétérogénéité. Alors que la plupart d'entre elles se manifestent par des symptômes sévères dès la petite enfance, d'autres peuvent présenter des manifestations cliniques plus tardives en raison de la persistance d'une faible activité enzymatique résiduelle. Elles sont généralement classées en fonction de la voie métabolique affectée et de la nature du substrat qui s'accumule dans les lysosomes.

Le mécanisme physiopathologique des maladies lysosomales n'est pas complètement connu. Le déficit enzymatique et l'accumulation de cellules de surcharge ne permettent pas d'expliquer toute la symptomatologie.

Classification des MLS [9] :

La classification classique des MLS est fondée sur la nature du substrat primaire accumulé, on distingue plusieurs groupes de maladies :

- ▲ Les sphingolipidoses : défaut de dégradation de lipides complexes.
- ▲ Les mucopolysaccharidoses : sont liées à la dégradation incomplète de protéoglycanes. Sept types de MPS (I, II, III, IV, VI, VII, et IX) sont décrits
- ▲ Les oligosaccharidoses : sont liés à la dégradation incomplète des chaînes glucidiques complexes constituant des glycoprotéines abondantes dans le tissu conjonctif et squelettique.
- ▲ Les autres groupes : la glycogénose de type 2, la maladie de Nieman Pick C, les anomalies intégrales de la membrane (les Céroïde lipofuscinoses), les anomalies des transporteurs (cystinose).

2. Les mucopolysaccharidoses :

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont un groupe rare de troubles génétiques du métabolisme des glycosaminoglycanes (GAG) résultant d'une déficience en enzymes lysosomales essentielles à la dégradation des GAG.

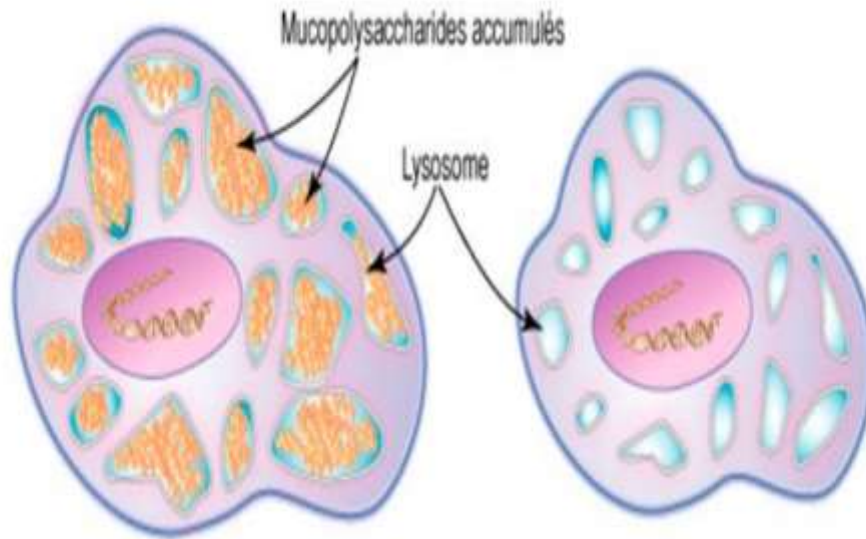


Figure 14. A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes accumulés. A droite une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement

Les MPS se manifestent sous différentes formes, de sévères à atténuées, en fonction de l'activité enzymatique résiduelle.

À l'exception de la MPS II, ces troubles suivent une transmission autosomique récessive, affectant hommes et femmes de manière égale. La MPS II est un trouble lié à l'X touchant principalement les hommes, bien que des cas de femmes atteintes aient été signalés en raison de facteurs génétiques particuliers. [10]

Chacun des types de MPS est caractérisé par une diminution de l'activité d'une enzyme lysosomale spécifique chargée de catalyser la dégradation des GAG [3].

Tableau 4. Classification des MPS: [3]

Type de MPS	Nom	Enzyme déficiente	GAGs accumulés	Nom du gène	Localisation du gène	Transmission	Enzymothérapie substitutive
I	Hurler Hurler-Scheie ^a Scheie ^a Hunter ^a	Alpha-L-iduronidase	DS et HS	IDUA	4p16.3	AR	Laronidase
II		Iduronate-2-sulfatase	DS et HS	IDS	Xq28	Liée à l'X	Idursulfase
III-A	Sanfilippo A ^a	Héparane-N-sulfatase	HS	SGSH	17q25.3	AR	
III-B	Sanfilippo B ^a	Alpha-Nacétylglucosaminidase	HS	NAGLU	17q21	AR	
III-C	Sanfilippo C ^a	Acétyl-CoA : alphaglucoamine-Nacétyltransférase	HS	HGSNAT	8p11.1	AR	
III-D	Sanfilippo D ^a	N- acétylglucosamine-6-sulfatase	HS	GNS	12q14	AR	
IV-A	Morquio A ^a	Galactose-6-sulfatase	KS et CS	GALNS	16q24.3	AR	Elosulfase alpha
IV-B	Morquio B	Bêta-galactosidase	KS	GLB1	3p21.33	AR	
VI	Maroteaux Lamy ^a	Arylsulfatase B	DS et CS	ARSB	5q11.q13	AR	Galsulfase
VII	Sly ^a	Bêta-glucuronidase	DS, HS et CS	GUSB	7q21.11	AR	Vestronidase
IX	Natowicz	Hyaluronidase	AH	HYAL1	3p21.3-p21.2	AR	

AR : autosomique récessive ; GAGs : glycosaminoglycanes ; DS : dermatane-sulfate ; HS : héparane-sulfate ; CS : chondroïtine sulfate ; KS : kératane-sulfate ; AH : acide hyaluronique.

^a Formes possiblement atténuées pouvant être diagnostiquées à l'âge adulte.

II. Différents types de MPS

1. Mucopolysaccharidose de type I : [11]

La MPS I est une maladie rare autosomique récessive causée par une carence de l'enzyme lysosomale α -L-iduronidase. Cette enzyme est nécessaire au catabolisme des glycoaminoglycanes (GAG): héparane sulfate (HS) et dermatane sulfate (DS). L'accumulation de ces GAG conduit à une maladie multi système chronique et très variable.

MPS I est subdivisé en trois sous-types : [12]

- ▲ Le syndrome de Hurler (MPS I H) : Il s'agit de la forme la plus courante et la plus grave. Les patients développent des symptômes peu de temps après la naissance et progressent rapidement.
- ▲ Le syndrome de Hurler-Scheie (MPS I H-S) : Il s'agit d'un phénotype intermédiaire, généralement diagnostiqué entre 2 et 6 ans. Les caractéristiques faciales sont moins grossières que dans le syndrome de Hurler.
- ▲ Le syndrome de Scheie (MPS IS) : Il s'agit d'un phénotype rare et léger. Les symptômes physiques du syndrome de Scheie sont similaires à ceux des syndromes de Hurler et de Hurler-Scheie, mais les patients ont une intelligence normale.

Présentation clinique :

Les manifestations cliniques caractéristiques de la maladie se manifestent au cours des deux premières années de vie. Il est important de considérer un diagnostic lorsque plusieurs signes cliniques, fréquemment non spécifiques, sont présents simultanément :

- ✦ Hernies inguinales et/ou ombilicales chez un nourrisson qui n'est pas né prématurément.
- ✦ Obstruction chronique du rhinopharynx associée à des infections récurrentes du rhinopharynx et des bronches.
- ✦ Otites séromuqueuses.
- ✦ Cyphose dorso-lombaire.
- ✦ Enraidissement articulaire progressif.
- ✦ Opacité cornéenne ou mégacornée .
- ✦ Modification progressive de la morphologie faciale
- ✦ Rarement tache mongoloïde gigantesque.



Figure 15. Tache mongoloïde extensive [13]

Les caractéristiques typiques, en l'absence de traitement, comprennent une apparence physique distinctive :

- ✦ Une tête plus grande que la normale
- ✦ Une saillie des bosses frontales et une forme de tête en forme de bateau
- ✦ Des sourcils bas et épais

- ♣ Des cheveux rebelles
- ♣ Un nez marqué avec des narines larges et orientées vers le haut
- ♣ Des yeux largement espacés (hypertélorisme)
- ♣ Des lèvres épaisses, une macroglossie, une croissance excessive des gencives
- ♣ Un cou court, des membres trapus, des extrémités très courtes
- ♣ Un ventre proéminent, une faiblesse musculaire, une hernie ombilicale et une hépatosplénomégalie.

Pendant les deux premières années de vie, on observe généralement un développement staturopondéral conforme à la normale, mais par la suite, il y a une interruption progressive de la croissance, ce qui entraîne un nanisme sévère avec une taille de moins de 1,40 mètre. Une diarrhée chronique et difficile à traiter, causée par des problèmes du système nerveux autonome et une infiltration de la muqueuse, peut devenir extrêmement invalidante. [3]

L'atteinte cardiaque : une valvulopathie est quasi-constante mitrale ou aortique, avec présence ou pas d'une cardiomyopathie. [14–15]. Une hypertension artérielle peut être présente et secondaire à une sténose vasculaire [16].

Les manifestations ostéoarticulaires de la maladie sont très invalidantes [17]:

- ♣ Elles comprennent une raideur articulaire progressive qui affecte les coudes, les genoux, les épaules et les doigts, provoquant des limitations importantes de la mobilité.
- ♣ Les mains peuvent adopter une position en griffe en raison de la compression du nerf médian au niveau du canal carpien.

- ⬆ Les chevilles se raidissent, entraînant une marche sur la pointe des pieds.
- ⬆ Les problèmes au niveau du bassin se manifestent par une dysplasie de la hanche et un genu valgum fréquent.
- ⬆ La colonne vertébrale peut développer une cyphoscoliose thoracolumbaire, nécessitant des traitements orthopédiques.



Figure 16. Déformation de la "main en griffe" avec des métacarpiens en forme de balle et une déformation de l'extrémité distale du radius et de l'ulna.

Diagnostic [18] :

L'analyse des GAG dans les urines est utile pour indiquer une direction possible dans le diagnostic. Cependant, le diagnostic définitif repose sur la détection du déficit en alpha-L-iduronidase, que ce soit dans les leucocytes, le sérum ou les fibroblastes en culture.

2. MPS de type II, ou maladie de Hunter [19] :

La présentation clinique de la MPS de type II est très similaire à celle de la MPS de type I, se divisant en deux formes distinctes : une forme sévère accompagnée de retard mental et une forme atténuée caractérisée par un fonctionnement intellectuel normal.

Le diagnostic est souvent posé plus tardivement, généralement entre 2 et 4 ans, par rapport aux patients atteints de MPS de type I, en raison de signes dysmorphiques et osseux qui sont souvent moins prononcés. Les cornées sont généralement transparentes.

Dans les cas de forme sévère, des troubles du comportement importants se manifestent précocement, incluant l'hyperactivité, l'obstination, l'agressivité et l'exubérance.

3. MPS de type III : maladie de SANFILIPPO :

La MPS III, ou syndrome de Sanfilippo, est une maladie de stockage lysosomale dans laquelle l'héparane sulfate est accumulé dans les lysosomes, ainsi qu'à l'extérieur des cellules, comme matériel de stockage primaire. Cette maladie est un complexe de quatre déficiences enzymatiques, impliquées dans la dégradation de l'héparane sulfate [20] :

- ▲ Le déficit en héparane N-sulfatase causant MPS IIIA
- ▲ Le déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase causant MPS IIIB
- ▲ Le déficit en acétyl CoA alpha-glucosaminide acétyltransférase causant MPS IIIC
- ▲ Le déficit en N-acétylglucosamine-6- sulfatase causant MPS IIID.

Le système nerveux central est principalement affecté dans tous les sous-types de MPS III. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour le syndrome de Sanfilippo

Le diagnostic préliminaire de tous les sous-types de la MPS III repose sur la détection d'une concentration accrue de sulfate d'héparane dans les urines. Les analyses enzymatiques effectuées sur les leucocytes et/ou les fibroblastes confirment le diagnostic et permettent de différencier les différents sous-types de la maladie [21].

Les manifestations physiques observées peuvent comprendre [22] :

- ✦ Des caractéristiques faciales grossières : Des sourcils épais, des cils foncés, des cheveux secs et rugueux.
- ✦ Des problèmes squelettiques affectant leur croissance, entraînant une maladie dégénérative des articulations.
- ✦ Une hépatosplénomégalie.
- ✦ Une macrocrânie .
- ✦ Une diminution de l'acuité auditive.

Néanmoins, le trait distinctif prédominant de la MPS III réside dans la dégradation du système nerveux central (SNC), ce qui engendre un retard mental et de l'hyperactivité, généralement dès l'enfance. Il convient de noter qu'il existe une certaine variation en termes de sévérité et d'âge de début de ces symptômes.

4. MPS de type IV: Maladie de MORQUIO :

IL résulte de la perturbation de dégradation du kératane sulfate, entraînant son accumulation graduelle dans les lysosomes de l'organisme. Le type A est causé par un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, tandis

que le type B résulte d'un déficit en bêta-galactosidase [23].

a. Maladie de MORQUIO de type A [24] :

La maladie de Morquio se caractérise par une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire, avec une variabilité clinique allant des formes sévères aux formes atténuées. Les premiers symptômes apparaissent généralement vers l'âge de 2 ans, se manifestant par des problèmes de marche, des douleurs et des raideurs liées à la région de la hanche.

Une déformation de la région thoracique, caractérisée par une cyphose thora colominaire et une protrusion sternale, peut permettre un diagnostic précoce.

Parallèlement, il y a un ralentissement progressif de la croissance vers l'âge de 2 à 3 ans, avec un arrêt de la croissance vers l'âge de 7 ans dans les formes les plus graves de la maladie.

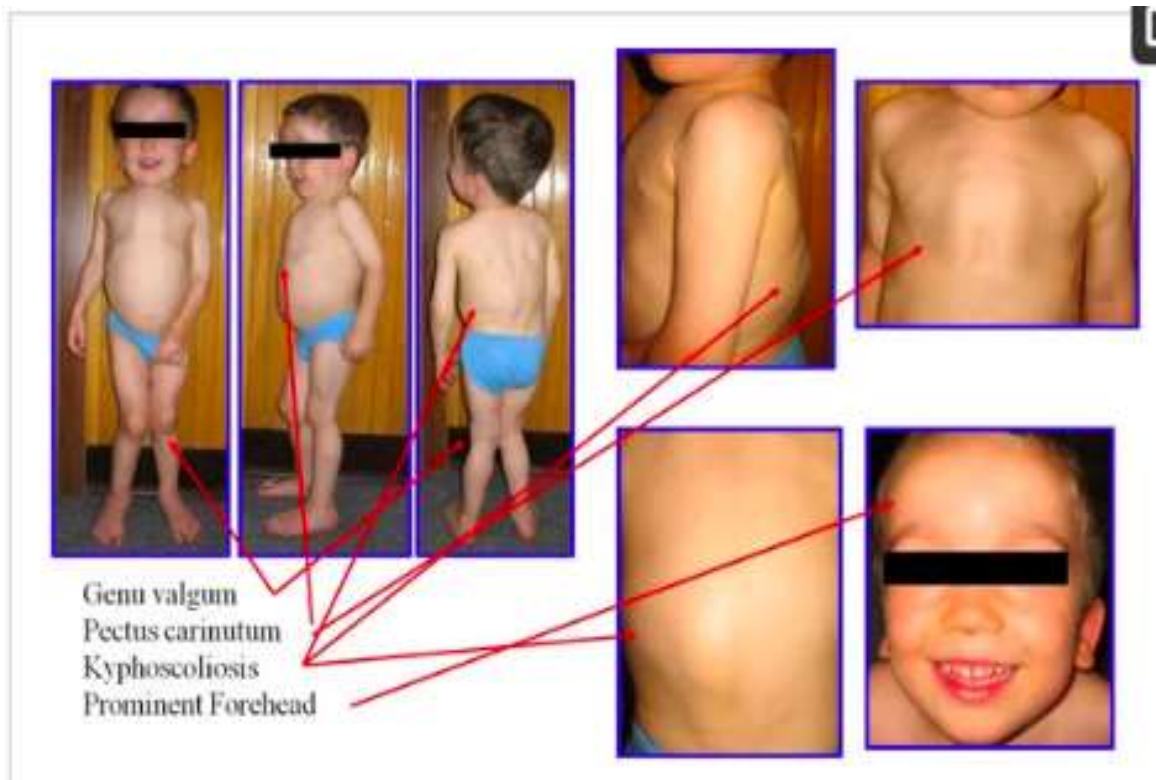


Figure 17. Caractéristiques cliniques d'un patient atteint de MPS IVA.

Le patient figurant dans cette illustration présentait une forme sévère à l'âge de trois ans et présentait des anomalies osseuses telles qu'une petite taille, un genu valgum, un pectus carinatum (protubérance vers l'avant), une cyphoscoliose et un front proéminent [25].

Les complications respiratoires, auditives et dentaires peuvent parfois aider au diagnostic de la MPS IVA. L'obstruction des voies respiratoires, en particulier la trachée, est un problème grave pour les patients atteints de cette maladie, résultant d'un déséquilibre de croissance entre les os (comme la colonne vertébrale, les côtes et le manubrium) et les vaisseaux sanguins ou la trachée dans la cavité thoracique. Ce rétrécissement de la trachée aggrave les infections respiratoires et provoque une obstruction pulmonaire, des ronflements forts, une position de regard vers le ciel, un essoufflement et des épisodes d'apnée du sommeil [26].

En ce qui concerne la fonction cardiaque, l'atteinte des valves cardiaques est généralement légère, avec une modeste insuffisance de la valve aortique. Les complications neurologiques résultent principalement de la compression médullaire, principalement au niveau cervical. Il est important de noter qu'il n'y a aucune altération intellectuelle associée à cette condition.

b. Maladie de MORQUIO de type B [23]:

Les premiers symptômes se manifestent plus tardivement. Du point de vue osseux, les symptômes ressemblent à ceux d'une forme modérée de la maladie de Morquio. Chez certains patients, des symptômes neuromusculaires tels que la dysarthrie, la dystonie et la spasticité peuvent apparaître à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, sans qu'il y ait d'altération intellectuelle associée.

5. La MPS VI, ou syndrome de Maroteaux–Lamy

La MPS VI, ou syndrome de Maroteaux–Lamy est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal causé par un déficit de l'enzyme arylsulfatase B (ASB), impliquée dans la dégradation des glycoaminoglycanes (GAG) dermatane sulfate (DS) et chondroïtine 4–sulfate– 4 – (C4S). Cette carence enzymatique entraîne l'accumulation des GAG dans divers tissus et organes, ce qui entraîne une série de manifestations cliniques multisystémiques qui s'aggravent progressivement avec l'âge [27].

La maladie de Maroteaux–Lamy se manifeste par un large spectre de symptômes allant des formes lentement aux formes rapidement progressives et associe une dysplasie squelettique caractéristique et une organomégalie. La symptomatologie est proche de celle de la MPS I, avec cependant l'absence de régression psycho–affectif [28–29].

Dans la forme la plus sévère, il peut exister des difficultés d'apprentissage aggravées par les atteintes sensorielles (auditives et ophtalmologiques) [27]. Les manifestations cliniques peuvent apparaître dès la naissance et se caractérisent par une excrétion urinaire élevée des glycosaminoglycanes (GAG, en général > 100 microgrammes/mg créatinine). L'atteinte osseuse est souvent plus sévère que dans la MPS I avec une dysostose très marquée et une taille définitive inférieure ou égale à 1,10 m. Le décès survient généralement dans l'adolescence en raison de complications cardiorespiratoires [30].

Une forme plus lentement progressive a été décrite, avec un début plus tardif, une excrétion urinaire peu élevée des GAG (en général < 100 microgrammes/mg créatinine), une dysostose multiple légère ; la maladie se

présente comme une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire compliquée par des atteintes cardio-respiratoires. Le retentissement fonctionnel de l'atteinte ostéoarticulaire est important. Le décès survient dans la 4^e ou la 5^e décennie, en raison des complications cardio-respiratoires ou des manifestations neurologiques en particulier des complications avec compression médullaire[27].

La prise en charge de la MPS VI comprend la thérapie enzymatique substitutive par la galsulfase (Naglazyme®), et le traitement médical et chirurgical des manifestations de la maladie.

6. MPS de type VII: Maladie de Sly :

La MPS VII (syndrome de Sly) est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal qui se caractérise par un déficit d'activité enzymatique de la β -glucuronidase, celle-ci est l'une des enzymes impliquées dans la dégradation progressive de trois GAG : chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et héparane sulfate. Ces GAG s'accumulent dans les lysosomes de nombreux tissus, éventuellement conduisant à des dysfonctionnements cellulaires et organiques. [31]

Les manifestations cliniques varient, allant de formes sévères avec l'anasarque foeto-placentaire, dysplasie squelettique, retard mental, à des formes plus légères avec moins de symptômes. Les patients présentent généralement une petite taille, des anomalies squelettiques comme la dysostose multiplex, une hépatosplénomégalie, des hernies, une atteinte cardiaque, une insuffisance pulmonaire et des déficits cognitifs. En outre, la maladie présente des similitudes cliniques avec d'autres mucopolysaccharidoses, notamment la MPS I et la MPS II, notamment en ce qui concerne les atteintes cardiaques,

l'insuffisance pulmonaire et les déficits cognitifs [32].

7. La MPS IX

La MPS IX est due à un déficit de l'enzyme hyaluronidase, avec une accumulation de l'hyaluronane, elle a été décrite pour la 1ère fois chez une patiente en 1996, posant le diagnostic de la MPS IX, cette patiente avait des antécédents médicaux normaux, mis à part des épisodes fréquents d'otite moyenne et un ganglion qui a été excisé de son poignet gauche. Elle a également présenté des douleurs des masses des tissus mous péri articulaires, et était légèrement de petite taille avec des érosions acétabulaires et une absence d'atteinte neurologique ou viscérale. [33]

III. Données épidémiologiques

1. Prévalence de la maladie

L'incidence des MPS varie selon la zone géographique. Elle est estimée entre 1 /25 000 et 1 /30 000 naissances [34]. Les MPS sont probablement sous-diagnostiquées car non reconnues du fait de leur hétérogénéité clinique et de leur phénotype atténué d'évolution lentement progressive [35].

Une méta-analyse portant sur 189 publications, menée en 2020, a compilé et analysé des données issues de 33 pays et 23 régions afin d'évaluer la prévalence de la mucopolysaccharidose [36–37].

Les résultats ont révélé que l'Arabie saoudite présentait la fréquence la plus élevée de MPS, un phénomène attribué aux mariages régionaux ou consanguins. Elle est suivie par le Portugal, le Brésil, les Pays-Bas et l'Australie.

Par ailleurs, cette méta-analyse a mis en évidence que la MPS de type I est la forme la plus fréquente à l'échelle internationale, notamment en Tunisie (25%), au Pakistan (83,3 %), au Danemark (30 %), en Norvège (60 %), en Suède (38 %) et aux États-Unis (28,3 %) ainsi que les résultats rapportés dans notre étude ou la prévalence de la MPS I représentant environ 65 % de l'ensemble des cas.

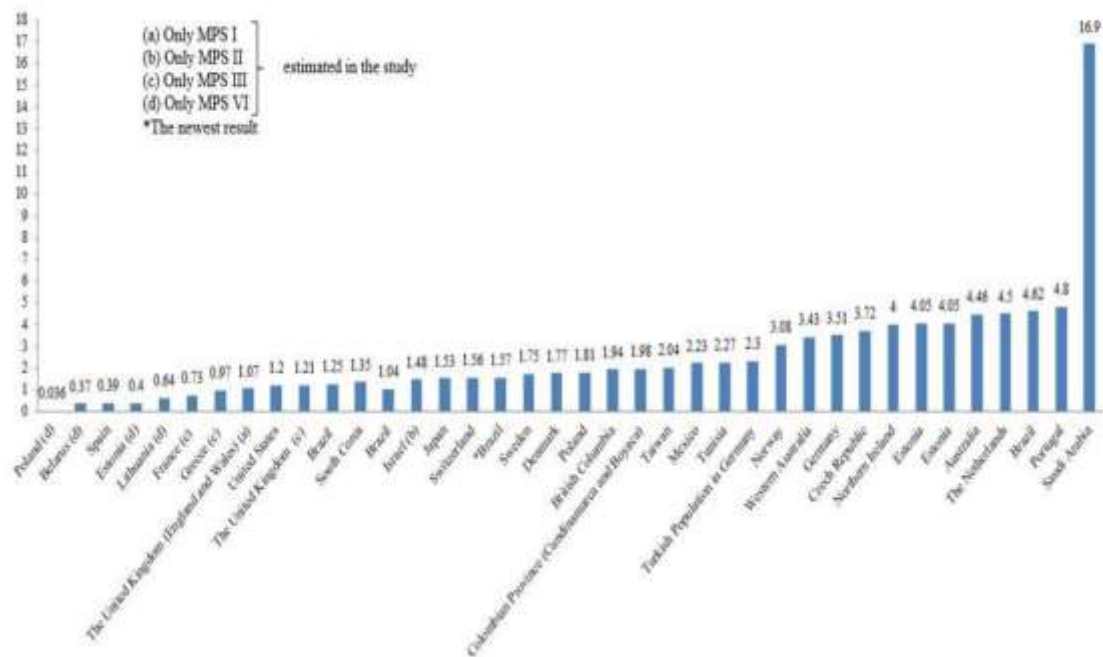


Figure 18. La prévalence des mucopolysaccharidoses pour 100 000 naissances vivantes dans 31 pays à travers le monde.

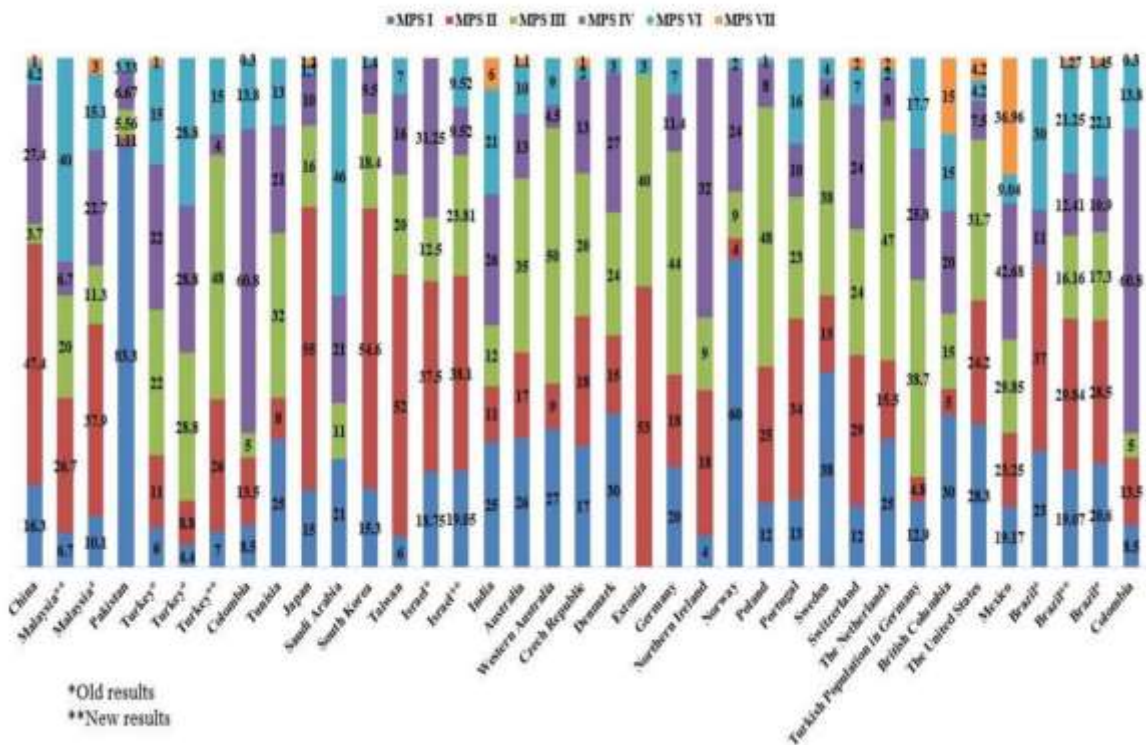


Figure 19. Incidence des MPS en % dans certains pays

2. Sexe :

Selon les données de la littérature, rares sont les études qui ont parlé de prédominance de sexe, ces dernières mentionnent surtout la notion de prévalence de la maladie selon les naissances. Il est à noter également que tous les type à l'exception du type II, ont une transmission autosomique récessive, par conséquent les 2 sexes sont touchés, la prédominance du sexe reste différente d'une étude à une autre [38].

Dans notre étude, la MPS touche de façon générale les deux sexes sans prédominance avec un sexe ratio qui de 1, mais la prédominance est masculine minime chez les patients ayant une MPS I tandis qu'elle est féminine chez les patients ayant une MPS IV

Nos résultats ne concordent pas avec les données de Khan, qui a mené une étude en 2017, où la prédominance était masculine chez les patients ayant une MPS I et VI [39].

Selon Raghachaitanya.S et al, les 2 sexes sont atteints de manière égale chez les patients atteints de MPS I [40].

Au Maroc, les études de Rabat [41].et Marrakech [42] avaient objectivés une prédominance masculine minime (sexe ratio :1.5 et 1.09)

3. Age

Au cours de notre étude, nous avons noté que l'âge d'apparition des symptômes a été en moyenne de 14 mois tout type confondu tandis que le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 6 ans qui est plus long que celui trouvé dans une étude réalisée à CHU Mohamed VI de Marrakech en 2019 où il était de 4 ans [43]. Ce retard diagnostique pourrait être expliqué

dans notre contexte par le niveau socio- économique défavorisé des patients. De plus certaines familles ne prennent pas conscience du caractère anormal de certains symptômes apparents, et ne consultent qu'après aggravation de ces derniers.

Selon Khan et al [39], l'âge moyen du diagnostic est de 15mois (1,25an) chez les patients avec une MPS I, et 69 mois (5,75 ans) chez les patients avec une MPS VI.

En raison de la grande diversité des présentations cliniques des troubles MPS, le diagnostic est souvent retardé, en particulier chez les patients ne présentant pas de troubles cognitifs. De nombreux enfants et jeunes adultes souffrent pendant des années d'une MPS non reconnue. Même ceux présentant une atteinte cognitive et somatique sévère peuvent ne pas être diagnostiqués plusieurs mois après l'apparition des symptômes, période durant laquelle des lésions organiques irréversibles peuvent survenir.

4. Les ATCDs

a. La consanguinité :

La majorité des enfants de notre série étaient issus d'un mariage apparenté, ces derniers représentaient 90% de l'ensemble des patients, ce qui est comparable aux résultats de l'étude de MARRAKECH [43], où la consanguinité était de 78% et une étude faite au service de pédiatrie du CHU de Sfax où la consanguinité était de 90% [44].

S. Khedhiri et al. [45] réalisent une étude portant sur des cas de MPS type I recrutés dans les services de pédiatrie des différentes zones géographiques de la Tunisie, et constatent après l'étude des arbres généalogiques des patients, que ces malades appartenaient à 4 grandes familles tunisiennes ; ils concluaient alors

que La fréquence des unions entre apparentés en Tunisie comme dans les autres pays de l'Afrique du Nord peut modifier la prévalence de cette maladie dans ces régions.

Cette même étude [45], le risque de récurrence s'accroît si un membre de la famille est atteint, d'où l'intérêt de rechercher les hétérozygotes et de donner des conseils génétiques au profit des familles touchées.

5. Les motifs de consultation :

Dans notre étude, les motifs de consultation les plus fréquents de façons générale sont La hernie ombilicale et ou inguinale (55%), le RSP ou psychomoteur (45%) et la distension abdominale (35%).

Selon N. Alif, dans la majorité des cas, les motifs de consultation, dans sa série de cas de MPS I sont le retard statural, la hernie ombilicale ou inguinale une volumineuse protubérance de l'abdomen [46].

Selon Valayannopoulos et al, les patients ayant une MPS VI se présentent essentiellement pour une atteinte ostéo-articulaire avec un retard statural [47].

Nos données sont donc en accord avec celles de la littérature.

IV. Manifestations cliniques et paracliniques :

1. Symptomatologie commune aux MPS

Les manifestations cliniques des MPS sont variables en fonction du type de MPS et au sein du même type de MPS. Il existe un continuum de sévérité avec des formes très sévères se manifestant in utero (malformations, ansasarques fœtaux) ou dans les toutes premières années de vie et souvent compliquées de décès précoces, jusqu'à des formes atténuées pouvant être diagnostiquées à l'âge adulte avec une espérance de vie conservée. Les manifestations sont

multisystémiques. L'âge de survenue précoce d'une ou plusieurs de ces manifestations cliniques doit toujours alerter [48].

Les manifestations possibles au cours des MPS sont regroupées dans le tableau ci-dessous [3] :

Tableau 5. Les manifestations cliniques communs au cours des MPS

Manifestations	Caractéristiques
Retard de croissance	Variable : de nanisme à taille subnormale
Dysmorphie	Traits épais : narines larges, lèvres et oreilles épaisses, macroglossie, cheveux drus
Articulaire	Enraidissement, contractures, doigts à ressaut, mains en griffe
Déformations osseuses	Pectus excavatum, hyperlordose, scoliose, cyphose, dysplasie de l'odontoïde, dysplasie de hanche, genu valgum, pieds plats, dysostose, dysplasie spondylo-épyphysaire, dysplasie spondylométaphysaire, platyspondylie, arthrose précoce, ostéochondrodysplasies
Cardiaques	Valvulopathie, infiltration myocardique
Respiratoires	Atteinte pulmonaire restrictive ou obstructive, infections répétées

ORL	Hypertrophie amygdalienne, surdité de transmission ou de perception, infections répétées, apnées obstructives du sommeil Stomatologiques Macroglossie, colorations dentaires, rétractions gengivales
Ophtalmologiques	Opacité du cristallin, opacification de la cornée, rétinopathie, cécité
Digestives	Hernie inguinale et ombilicale, hépatomégalie, splénomégalie
Neuropathie	Neuropathie de compression : syndrome du canal carpien +++
Neurologique central	Retard des acquisitions, troubles du comportement, retard mental, hydrocéphalie, compression médullaire, hypoplasie du processus odontoïde et instabilité atlanto-axiale, épilepsie
Cutanées	Aspect en peau d'orange, lésions papuleuses granuleuses

2. Particularités en fonction du type de MPS :

Les manifestations prédominantes ou non en fonction du type de MPS sont indiquées dans le Tableau 6. Les manifestations cliniques sont globalement liées au type de GAGs accumulés : l'accumulation d'héparane-sulfate (ou de ses produits de clivage) induit des manifestations neurologiques (MPS I, II et III), l'accumulation en kératane-sulfate induit des opacités cornéennes et des anomalies osseuses sans atteinte neurologique (MPS IV-A et VI), l'accumulation en dermatane-sulfate induit des cardiopathies et des valvulopathies (MPS I, II et VI) [49].

Tableau 6. Importance des manifestations cliniques selon le type de mucopolysaccharidose

Type de MPS	Traits du visage épais	Atteinte orthopédique	Rétractions articulaires	Hépatosplénomégalie	Atteinte neuro-dégénérative	Opacités cornéennes	Atteinte cardiaque	Atteinte ORL
I-H/S	++(+)	+++	++	++	++/0	++	++	+++
II	++	++	++	++	++/0	0	++	+++
III	+	+	(+)	(+)	+++	0	+	++
IV		+++	Hypermobilité	(+)	0	+++	+	+
VI	++	+++	++	++	0	++	++	+++
VII	+	+	+	+	+	++	+	++
IX	+							

+++ : caractéristique majeure ; ++ : souvent présente ; + : parfois présente ; (+) : rare ; 0 : absente.

b. MPS I :

Dans notre étude, tous nos malades avaient une **dysmorphie faciale** évocatrice avec une intensité variable, et ceci est comparable avec les données de la littérature.

Selon Raghachaitanya.S, l'aspect général est caractérisé par des traits qui comprennent un faciès grossier, une macrocrânie, des os frontaux proéminents, un hypertélorisme avec une exophtalmie, l'aspect plat de l'arête nasale, des lèvres épaisses avec un cou court et raide. Ces traits caractéristiques étaient autrefois décrits dans la littérature médicale par le terme gargoylisme [40].

Selon AL. Clarke [50], L'épaississement des traits du visage est causé par le stockage des GAGs dans les tissus mous de la région oro-faciale, il devient apparent au cours des deux 1ères années.

AL. Clarke note chez les patients avec une MPS I un épaississement des ailes du nez, des lèvres, des lobules de l'oreille et de la langue qui devient progressivement plus évident. Il note aussi un épaississement du calvarium, une scaphocéphalie. Une hypertrichose faciale et corporelle qui est souvent observée à l'âge de 24 mois. Enfin le cuir chevelu est grossier, raide et ressemble à du chaume [50].

Tableau 7. Description de l'aspect général des cas de MPS I dans notre contexte et dans la littérature

	Notre étude	Selon AL.Clarke	Selon Raghachaitanya
Aspect général décrit des patients	• Aspect grossier du visage • Front saillant • Front bombant • Nez aplati • Macroglossie • Macrocranie • Cou court et trapu • Grands globes oculaires	• Un épaississement des ailes du nez, des lèvres, des lobules de l'oreille et de la langue • Une macrocéphalie • Une scaphocéphalie • Une hypertrichose faciale et corporelle • Un cuir chevelu grossier et raid	• Une macrocrânie • Des os frontaux proéminents • Un hypertélorisme • Une exophtalmie • Un aspect plat de l'arête nasale • Des lèvres épaisses • Un cou court et raide

Un retard de la croissance staturale ou staturo-pondérale a été retrouvé chez la majorité des malades soit 77%. Le retard était sévère chez 54% des cas. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature [51], les patients peuvent avoir une taille normale pendant la petite enfance, mais cesser de grandir à l'âge de 2 ans et ne peuvent généralement pas atteindre une hauteur supérieure à 150 cm [52], ce retard peut ne pas être évident dans les formes atténuées.

L'atteinte digestive était présente chez 100% de cas, tous nos malades présentaient une distension abdominale, l'organomégalie était de l'ordre 77% tandis que la hernie inguinale et/ou ombilicale était de 61.5%.

A.L.Clarke explique que chez les patients avec une MPS I, la protubérance de l'abdomen est causée par une hépto-splénomégalie, celle-ci reste progressive et courante. Bien que la taille des organes puisse être massive, le stockage des GAG dans le foie et la rate n'entraîne pas de dysfonctionnement des organes. Il a ajouté que les hernies inguinales sont également courantes et devraient être réparées chirurgicalement avec l'espoir qu'elles ne récidivent plus. Les hernies ombilicales ne sont généralement pas traitées, à moins qu'elles ne soient trop importantes [50].

L'atteinte cardiaque est observée chez 69% de nos malades, ce pourcentage est moindre comparé à d'autres études où l'atteinte cardiaque est quasi constante [53-54-46], cette atteinte peut survenir à un âge variable d'où l'intérêt d'une évaluation cardiaque tous les 1 ou 2 ans après un diagnostic initial du syndrome de Hurler [13].

L'atteinte ophtalmique : Selon JL. Ashworth, les patients atteints de MPS I Hurler ont une maladie oculaire grave, avec un trouble cornéen marqué, une dégénérescence de la rétine associée à une atrophie de la tête du nerf optique, qui peut limiter le succès d'une greffe de cornée, et un glaucome à angle ouvert. Les patients avec une MPS I Scheie présentent une opacification cornéenne légère, ces derniers ont rarement besoin d'une greffe de cornée, des pathologies rétinienues, un glaucome à angle fermé suite à des dépôts des GAG dans la chambre antérieure et un gonflement, une atrophie du nerf optique (rarement) et un œdème maculaire [55].

Nous retrouvons les mêmes anomalies rapportées dans la littérature (61% de nos malades avaient une atteinte ophtalmologique), cependant, aucune dégénérescence de la rétine ou atrophie du nerf optique n'ont été rapportées. Certains patients n'ont pas de diagnostic précis, mais seulement une symptomatologie non spécifique telle qu'une BAV.

L'atteinte ostéo articulaire est présente chez 09 cas, soit 69% de nos malades. Selon Raghachaitanya.S. les anomalies squelettiques chez les cas de MPS I surviennent vers l'âge de 6 mois, mais deviennent plus évidentes sur le plan clinique vers l'âge de 10 à 14 mois. Ces patients développent des déformations osseuses diffuses telles que les cyphoses / scolioses, des clavicules courtes et épaissies et des côtes en forme de rame (thorax déformé), des atteintes dysplasiques cervicales et de la hanche ainsi que des troubles axiaux des membres inférieurs. De plus, un épaississement des tendons et leur rétractation au niveau des articulations des épaules, des coudes et des mains donnant un aspect des mains en griffe [40].



Figure 20. Aspect de main en griffe chez notre malade



Figure 21. Déformation des deux genoux en genu varum chez un malade de notre série

Les manifestations ORL décrites par M.A. Simmons sont une otite moyenne avec un épanchement, dus au dépôt des GAG dans les trompes d'Eustache et l'oreille moyenne, et une surdité mixte, elle est soit congénitale, soit secondaire au dépôt des GAGs partiellement dégradés dans l'oreille interne ou dans le système nerveux central [56].

Selon S.aghachaitanya , V.Valayannopoulos, et B.Héron , les patients développent souvent des **infections pulmonaires** avec des sécrétions épaisses qui entraînent un recours fréquent à l'urgence et aux hospitalisations.

L'épaississement des tissus mous des voies aériennes supérieures et les anomalies du cartilage trachéal entraînent une obstruction progressive des voies respiratoires et une apnée du sommeil. Chez certains patients, l'apnée du sommeil n'est pas reconnue et peut causer une hypoxémie importante durant la nuit, entraînant des complications comme l'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire chronique.

L'infiltration progressive de l'interstitium pulmonaire, la rigidité et l'écrasement antérosupérieur du grill costal conduisent progressivement à une insuffisance respiratoire. [40] [47] [57].

38% de nos malades avaient des infections respiratoires à répétition ce qui rejoint les données de la littérature.

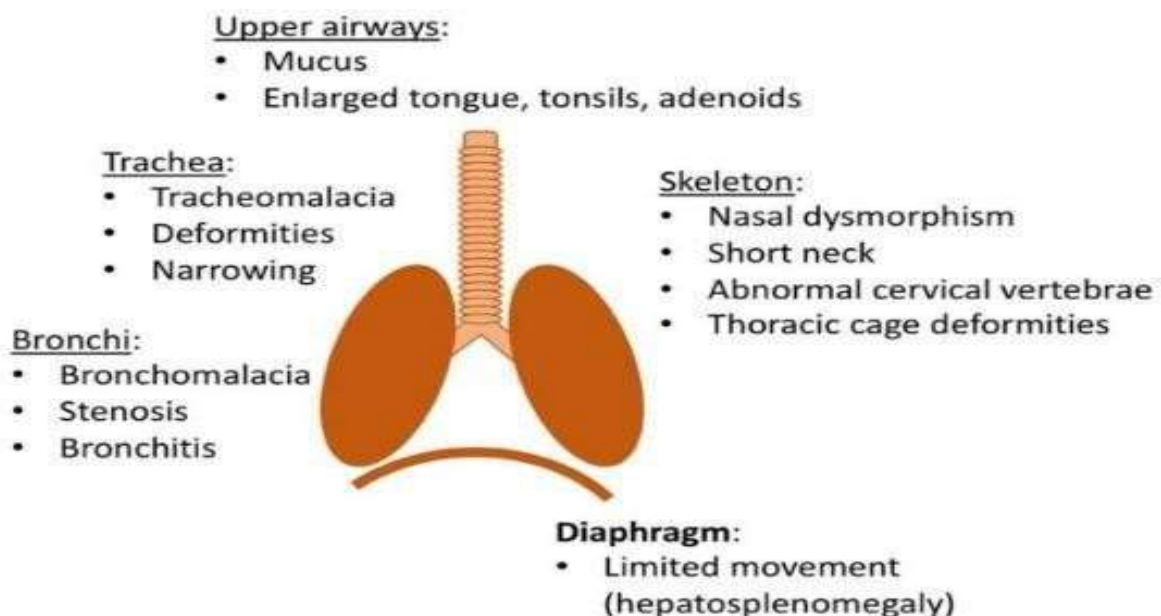


Figure 22. *Aperçu des manifestations affectant la fonction respiratoire dans la mucopolysaccharidose de type I (MPS I)*

L.A.Clarke, explique que le développement psychomoteur précoce des cas de MPS I peut être normal, **le retard de développement** est habituellement évident à l'âge de 18 mois par une diminution lente de la capacité intellectuelle. Au moment de leur décès, à l'âge de huit à dix ans, la plupart des enfants ont de graves déficiences intellectuelles. Les enfants atteints d'une MPS I grave développent des habiletés langagières limitées probablement liées à la triade : retard de développement, perte auditive chronique et hypertrophie de la langue [50].

L'atteinte cérébrale selon B.Héron dans la maladie de Hurler, se manifeste d'abord par un retard des acquisitions motrices chez le nourrisson (insuffisance posturale avec retard d'acquisition de la tenue de tête ou de la station assise libre), puis de la marche qui peut être gênée par un équin ou varus équin des pieds ; cette atteinte se manifeste également par une absence habituelle d'acquisition de la propreté, et un retard de langage aggravé par les problèmes ORL et sensoriels. [57].

Ces données rejoignent notre étude où les patients avec une MPS I ont un développement psychomoteur anormal (38% de nos malades avait un retard psychomoteur).

Selon la sévérité des signes, la MPS I est communément divisée en 3 sous-types que sont le type I-H (**maladie de Hurler**), le type I-S (**maladie de Scheie**) et I-HS (**maladie de Hurler-Scheie**) [3].

Au cours du type I-H les signes apparaissent dès les premiers mois de vie et le diagnostic est porté habituellement entre 4 et 18 mois devant une dysmorphie marquée, des manifestations orthopédiques, ORL, viscérales (hépato-splénomégalie, atteinte cardiaque et respiratoire) et

neurodégénératives. Au cours du type I-S, les premiers signes apparaissent après 5 ans et le diagnostic est habituellement porté entre 8 et 10 ans. Sont au premier plan l'enraidissement articulaire, le syndrome du canal carpien, les opacités cornéennes, la surdité, et parfois l'atteinte valvulaire cardiaque et la compression médullaire. La MPS de type I-HS est de gravité intermédiaire entre les sous-types I-H et I-S. Les patients ont donc possiblement une déficience intellectuelle modérée et des manifestations osseuses et viscérales.

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique ou critère clinique validé pour distinguer ces deux formes : les médecins se sont basés pour établir leurs classifications sur l'âge de début de la symptomatologie, et le développement intellectuel préservé ou non des patients. Mais nous savons que ces méthodes d'évaluation du quotient intellectuel en pédiatrie sont altérées par une certaine subjectivité, voire un manque de sensibilité. D'autre part, l'évaluation de l'âge de début de la symptomatologie de façon rétrospective (notamment la dysmorphie faciale) est très difficile au cours de cette maladie caractérisée par une évolution chronique.

Notre étude comme d'autres ont observé une forte proportion de formes sévères (84.6%) des cas de notre série ;ce même pourcentage pourrait d'une part être sous- estimé vu la méconnaissance de la maladie par les pédiatres et les généralistes et la forte mortalité des sujets atteints de formes sévères, D'autre part les formes atténuées sont peu reconnues par les médecins en comparaison avec le hurler où les signes clinique sont très évidents et la dysmorphie est manifeste donc leur taux réel n'est pas bien précisé.

c. MPS IV (maladie de Morquio) de type A

Au cours de la MPS IV (maladie de Morquio) de type A, le phénotype est variable avec des formes très précoces (anténatales), intermédiaires (1–5 ans), et des formes à progression lente dont les signes apparaissent après l'âge de 20 ans [58]. L'atteinte orthopédique domine (dysostose multiple, retard de croissance, thorax en carène, cyphose thoracolumbaire, dysmorphie). L'hypermobilité articulaire, quand elle est présente, est caractéristique ainsi que le sur-risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement occipito-atlanto-axoïdien. La maladie de Morquio est importante à connaître car les manifestations ostéoarticulaires dominent, alors que l'intellect est conservé et que les manifestations viscérales sont modérées et au second plan [59].

Dans notre étude, 83% de patient avaient une forme intermédiaire, et l'âge moyenne de diagnostique était de 6 ans, ce qui est compatible avec les données de la littérature. Dans l'étude reprenant la présentation initiale de 326 patients inclus dans un registre international Morquio A (International Morquio A Registry), 58 % des patients ont eu des symptômes entre 1 et 5 ans. Toujours dans cette étude, l'un âge moyen de confirmation du diagnostic à 4,9 ans [60].

Dans l'étude Mor CAP « Morquio A Clinical Assessment Program », étude longitudinale multicentrique MOR-001 de 325 patients Morquio A et analysant de façon prospective le retentissement osseux et extra-osseux des patients, on note que 97 % des patients ont un pectus carinatum, plus de 90 % des patients ont une démarche anormale, un genou valgum et un cou court. La cyphoscoliose y est notée dans 85 % des cas [61].



***Figure 23.** Anomalies du bassin chez un patient de 12 ans ayant une forme modérée, avec élargissement du cotyle et anomalies des épiphyses fémorales supérieures.*



***Figure 24.** Radiographie de la main d'une patiente à l'âge de 4 ans avec des extrémités proximales des métacarpiens irrégulières et un retard de maturation du carpe.*

Tableau 8. Caractéristiques initiales des patients dans le Registre international du syndrome de Morquio A

Status	Value
Mean age at enrollment (years)	17.4
Mean age of onset (years)	2.2
Mean age at diagnosis (years)	4.9
Age at diagnosis (%)	
<1 year	9
1-3 years	34
3-5 years	33
5-10 years	16
> 10 years	8
Phenotype (N, %) ^a	
Severe	288 (72.2)
Mild	82 (20.6)
Unknown	28 (7.2)
Most common initial symptoms (%)	Short stature (49.9)
	Genu valgum (45.1)
	Kyphosis (44.4)
	Pectus carinatum (43.6)
	Abnormal gait (37.8)
Most common current symptoms (%)	Short stature (84.7)
	Genu valgum (78.7)
	Pectus carinatum (71.4)
	Kyphosis (70.4)
	Abnormal gait (64.4)
	Laxity of wrist joints (63.2%)

d. MPS VI (maladie de Maroteaux–Lamy)

La maladie de Maroteaux–Lamy se manifeste par un large spectre de symptômes allant des formes lentement aux formes rapidement progressives et associe une dysplasie squelettique caractéristique et une organomégalie. Il existe un continuum de sévérité clinique allant des formes les plus sévères aux formes les plus modérées [62]. La symptomatologie est proche de celle de la MPS I, avec cependant l'absence de régression psycho-affectif.

Dans la forme la plus sévère, il peut exister des difficultés d'apprentissage aggravées par les atteintes sensorielles (auditives et ophtalmologiques) [62]. Les manifestations cliniques peuvent apparaître dès la naissance et se caractérisent par une excrétion urinaire élevée des glycosaminoglycanes (GAG, en général > 100 microgrammes/mg créatinine). L'atteinte osseuse est souvent plus sévère que dans la MPS I avec une dysostose très marquée et une taille définitive inférieure ou égale à 1,10 m. Le décès survient généralement dans l'adolescence en raison de complications cardiorespiratoires [63].

Une forme plus lentement progressive a été décrite, avec un début plus tardif, une excrétion urinaire peu élevée des GAG (en général < 100 microgrammes/mg créatinine), une dysostose multiple légère ; la maladie se présente comme une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire compliquée par des atteintes cardio-respiratoires. Le retentissement fonctionnel de l'atteinte ostéoarticulaire est important. Le décès survient dans la 4^e ou la 5^e décennie, en raison des complications cardio-respiratoires ou des manifestations neurologiques en particulier des complications avec compression médullaire [62].

D'autres manifestations cliniques peuvent s'associer : valvulopathie, syndrome pulmonaire mixte, obstructif et restrictif, hépatosplénomégalie, sinusite, otite moyenne, surdité, apnée du sommeil, opacification cornéenne, syndrome du canal carpien, et hernie inguinale ou ombilicale [64].

Selon P.R. Harmatz, les patients ayant une MPS VI sont caractérisés par des traits de visage grossiers avec une bosse frontale, une arête nasale déprimée, une macroglossie, une hypertrophie gingivale, des anomalies dentaires et un hirsutisme. P.R.Hartmaz a également décrit les anomalies musculo-squelettique associés à la MPS VI, il a cité le genu valgum, la dysplasie de la hanche, la cyphoscoliose, la raideur et les contractures articulaires [65].

S.Lin, qui a analysé l'atteinte cardiovasculaire chez 60 patients atteints de MPS, le taux de malade atteint de MPS VI et qui ont présenté une atteinte cardiaque était de 71 % [66].

JL. Ashworth note chez les cas de MPS VI une opacification importante et progressive de la cornée, une cornée épaisse, des glaucomes par angle fermé et par angle ouvert, un gonflement et une atrophie du nerf optique, un œdème papillaire qui peut être secondaire à l'hydrocéphalie, et un ptosis [55].

V.Valayannopoulos, explique que l'examen physique chez les patients ayant une MPS VI retrouve en parallèle avec le reste des symptômes physiques, une protrusion abdominale fréquente, une hépato splénomégalie et une hernie ombilicale et/ou inguinale [47].

V. Diagnostic positif

1. Orientation biologique [67] :

L'étude des glycosaminoglycanes (GAGs) urinaires est très utile pour l'orientation du diagnostic, le suivi thérapeutique et le pronostic des patients MPS, en effet L'accumulation de GAGs dans les lysosomes entraîne une élévation des GAGs dans l'urine. L'étude doit être à la fois quantitative et qualitative.

Plusieurs méthodes qualitatives et quantitatives, ont été développées pour mesurer les GAGs.

La spectrophotométrie avec utilisation des teintures incluant le bleu d'alcan et le bleu de diméthylène ont été développées pour mesurer les GAGs urinaires totaux. La chromatographie sur couche mince et l'électrophorèse sont utilisées pour l'identification qualitative des GAG. La sensibilité et la spécificité de ces 2 méthodes, n'est pas suffisante pour la détection de tous les types de MPS, surtout le type IV, dans lequel les GAG sont difficiles à séparer et visualiser et entraînent de faux négatifs. Ainsi que l'excrétion peut être peu ou pas augmentée chez les patients dont l'atteinte clinique est la plus modérée.

La technique d'ELISA a été mise au point pour doser les CS, DS, KS, et HS dans le sang et l'urine avec une meilleure résolution, c'est une technique rapide et plus sensible, mais elle reste plus coûteuse et moins disponible.

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie de masse est développée récemment, c'est une technique sensible et précise pour un dosage plus spécifique de chaque GAG (CS, DS, HS, et KS) dans le sang, les urines, le liquide céphalorachidien (LCR) et les tissus.

Les techniques utilisées dans notre contexte sont la spectrophotométrie (à balayage), et la chromatographie sur couche mince. Le dosage urinaire des glycoaminoglycanes dans notre étude a objectivé des valeurs augmentées dans certains patient atteints de MPS I et MPS IV.

2. Dosage de l'activité enzymatique [68] :

Le gold standard pour le diagnostic de la MPS est basé sur la mesure de l'activité résiduelle de l'enzyme responsable de la maladie effectuée par plusieurs techniques : la fluorimétrie avec le 4-methylumbelliferyl (4-MU) comme substrat, la fluorimétrie à haut débit avec un système de microfluidique numérique (DMF), Le dosage se fait sur le plasma, les leucocytes, les fibroblastes, les amniocytes ou les villosités chorales (dosage direct ou sur cellules en culture).

De nos jours, la technique de mesure la plus robuste adoptée actuellement dans notre service est la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), cette technique permet de doser l'activité enzymatique à partir de gouttes de sang séché réhydraté (DBS).

Figure 25. Papier buvard type « Guthrie » permettant le dosage enzymatique et l'étude génétique sur DBS en cas de suspicion de MPS ou autre maladie métabolique

L'étude de A. Zanetti souligne la nécessité d'achever le bilan diagnostique des patients atteints de MPS diagnostiqués antérieurement, par l'identification des variantes génétiques. Le diagnostic moléculaire est essentiel et fournit une certitude diagnostique. Au cours de ces dernières années, le diagnostic moléculaire des MPS, et en général des maladies héréditaires mono géniques, s'est enrichi de nouvelles approches analytiques qui ont permis un meilleur diagnostic dans des délais raccourcis [68].

Dans notre contexte l'étude génétique est réalisée systématiquement chez tous nos malades.

L'analyse moléculaire des patients MPS I est généralement réalisée par séquençage complet du gène IDUA localisé en position 4p16 du chromosome 4, dont l'ADNc code pour un polypeptide de 653 acides aminés. Il est composé de 14 exons.

Les deux mutations retrouvées dans notre série sont la p. Pro533Arg présente chez 11/13 des patients identifiée à l'état homozygote dans 100% des cas. Et la mutation p. Trp402 présente chez 2/13

Ce profil mutationnel concorde avec les données de la littérature : La mutation p.P533R est originaire des pays de l'Afrique du nord. Elle a été retrouvée dans l'ensemble des pays méditerranéens : presque dans 92% des allèles des marocains atteints d'MPS I [11]. ,64 % en Tunisie. Alors que sa fréquence est d'environ 5 à 13% des sujets en Espagne et en Italie [53].

La mutation du gène GALNS chez les patients atteints de MPS IVA entraîne une altération du catabolisme de deux glycosaminoglycanes (GAGs), KS et C6S. Le gène humain codant pour GALNS a été localisé sur le bras chromosomique 16q24.3, s'étendant sur environ 50 kb et contenant 13 introns et 14 exons [69].

À ce jour, 180 mutations différentes du gène GALNS ont été rapportées, entraînant un spectre de phénotypes de la maladie. Ces mutations ont été identifiées dans plus de 400 allèles mutants chez un groupe total de 250 patients, grâce à diverses techniques moléculaires [69]. Dans notre étude, la mutation p.(Thr235Arg) était la plus fréquemment retrouvées 3/6.

VI. Le traitement

1. Les objectifs du traitement :

La prise en charge des mucopolysaccharidoses vise à :

- ▲ Améliorer la qualité de vie du patient. L'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.
- ▲ Ralentir l'évolution multi systémique de la maladie.
- ▲ Prévenir les complications de la maladie.

a. Moyens thérapeutiques :

Ils existent plusieurs moyens thérapeutiques classés en deux catégories, symptomatiques et spécifiques.

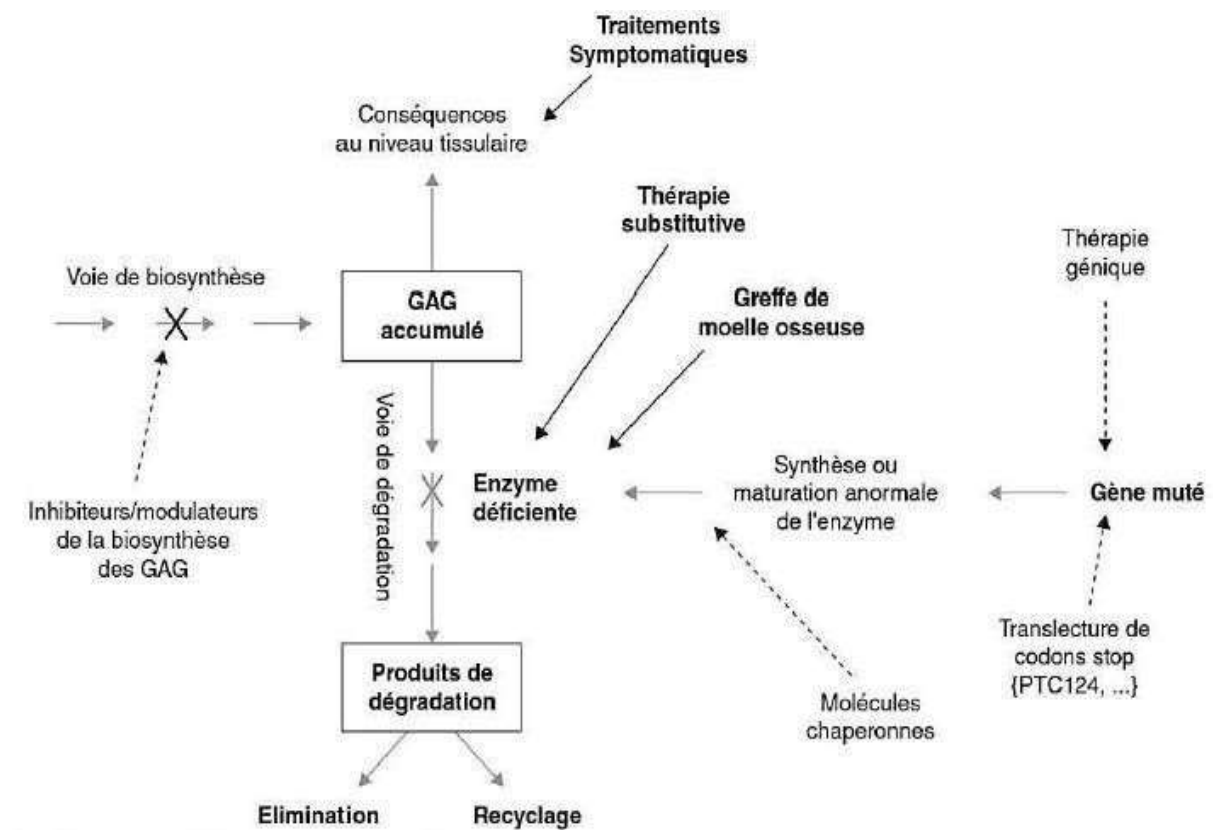


Figure 26. Différentes possibilités thérapeutiques orientées par la physiopathologie

b. Le traitement symptomatique :

Compte tenu de la diversité des atteintes somatiques, la prise en charge de ces maladies requiert une équipe multidisciplinaire, incluant pédiatres, chirurgiens orthopédiques, neurochirurgiens, cardiologues, oto-rhino-laryngologistes, kinésithérapeutes et autres. Les nombreuses complications évolutives des MPS nécessitent la mise en œuvre de diverses procédures visant à améliorer leur qualité de vie [70].

c. Le traitement à visée ORL

Actuellement le traitement chirurgical en ORL n'est pas curatif, mais il est entrepris soit en réponse aux symptômes présents ou afin de prévenir leur apparition dans le futur. L'utilisation judicieuse de la chirurgie ORL a la capacité d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients :

- ✦ En réduisant la rhinorrhée persistante,
- ✦ En diminuant la fréquence et la sévérité des otites
- ✦ En soulageant les symptômes de l'infection par la désobstruction des voies respiratoires.

M.A.Simmons propose l'adénoïdectomie et l'amygdalectomie comme modalités thérapeutiques pour gérer l'obstruction aérienne, dans les cas extrêmes une trachéotomie peut être requise. Ces interventions devraient être réalisées avec prudence en raison de l'instabilité du cou (raideur du cou et de l'articulation temporo-mandibulaire) [71].

Dans notre contexte les patients ont subi essentiellement :

- ✦ Une amygdalectomie
- ✦ Une polypectomie
- ✦ Une adénoïdectomie

En effet suite à ces procédures chirurgicales les patients rapportent une amélioration des symptômes. Par ailleurs le traitement médical proposé est l'antibiothérapie durant les épisodes d'otites ou d'infections respiratoires.

d. Le traitement à visée ophtalmologique

Concernant la prise en charge ophtalmologique S.Tomatsu montre que:

- ✦ La correction des troubles de réfraction, en particulier l'hypermétropie et l'astigmatisme, sont courantes.
- ✦ Dans les cas de strabisme, l'évaluation de la stéréopsie devrait être réalisée. Une lentille photochromique peut être bénéfique pour les symptômes de photophobie.
- ✦ Pour l'opacification de la cornée actuellement le seul traitement est la greffe de cornée.
- ✦ Le syndrome de l'œil sec est répandu chez les patients qui ont subi une transplantation des cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas de la kérato-conjonctivite, il faut diminuer l'exposition cornéenne, les lubrifiants topiques sont également recommandés, avec des stéroïdes topiques et/ou de la cyclosporine topique pour les cas graves [72].

La prise en charge ophtalmologique dans notre contexte repose sur :

- ✦ La correction de l'acuité visuelle par des verres de correction
- ✦ Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de cornée.

e. Le traitement à visée ostéo-articulaire

Pour les patients qui présentent une l'atteinte musculo-squelettique importante, de nombreuses interventions orthopédiques peuvent être nécessaires pour corriger les malformations et améliorer la qualité de vie des

patients.

K.K.White propose :

- ✦ Une stabilisation chirurgicale ou orthopédique de la cypho-scoliose
- ✦ Une reconstruction chirurgicale de la dysplasie de la hanche
- ✦ Des dispositifs orthopédiques (Orthofix), ou ostéotomie pour la correction du genu valgum [73].

Dans notre contexte certains patients ont bénéficié d'une correction des déformations ostéo-articulaires, grâce à un traitement chirurgical ou orthopédique. Nous n'avons pas pu connaître les détails de la prise en charge de ces derniers vu l'absence de documentation. Le recours à une kinésithérapie motrice était fréquent chez nos patients.

f. Le traitement à visée cardiovasculaire [74] :

❖ Le Traitement médical :

En cas d'atteinte valvulaire modérée à sévère, en cas d'insuffisance cardiaque et en cas de dysfonctionnement de la contractilité, les traitements visent à atténuer la surcharge volémique, et à améliorer la contractilité du myocarde.

❖ Le traitement chirurgical :

Une intervention chirurgicale pour le remplacement valvulaire est indiquée chez :

- ✦ Les patients symptomatiques sans comorbidités significatives, avec une déformation thoracique ne limitant pas l'intubation
- ✦ Les patients asymptomatiques atteints de valvulopathies graves et présentant des signes évidents de progression (atteinte fonctionnelle systolique, dilatation de la chambre, hypertension pulmonaire et

arythmies).

Aucun patient dans notre contexte n'a été opéré pour remplacement valvulaire.

g. Le traitement à visée antalgique

Les études cliniques suggèrent fortement que les patients ayant une MPS souffrent de douleurs chroniques, induits par l'accumulation des GAG et suite aux maladies musculosquelettiques résultantes. Chez ces patients, l'impact négatif de la douleur sur la qualité de leur vie est largement connu. J M. Politei et al, ont approuvé l'utilisation de l'approche de l'organisation mondiale de la santé d'une échelle analgésique pour guider la sélection de médicaments analgésiques pour les patients atteints de MPS et ayants des douleurs chroniques.

La sélection appropriée des médicaments en combinaison avec d'autres suite à des lignes directrices posologiques appropriées devrait permettre d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur. Les médicaments comprennent les analgésiques en vente libre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les analgésiques adjuvants (Par exemple pour la douleur neuropathique les gabapentinoïdes), et les opioïdes. L'administration de ces médicaments est régi par l'augmentation de l'incidence et de la sévérité de la douleur au fur et à mesure que la maladie progresse, avec une augmentation de la force analgésique des médicaments [75].

Dans notre étude les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique pour les douleurs articulaires à base de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

h. Le traitement à visée neurologique

Afin d'éviter la survenue des complications neurologiques, il est préconisé de procéder à une dérivation ventriculopéritonéal si hydrocéphalie, et une décompression de moelle épinière cervicale si compression [76].

Dans notre contexte aucun patient n'a bénéficié d'un traitement chirurgical dans ce sens.

i. Le traitement à visée digestif

12 patients ont eu recours à une cure de hernie ombilicale et/ou inguinale. Cette cure est également recommandée par C.Caillaud comme traitement symptomatique de la hernie [70].

4. Les traitements spécifiques

a. Les thérapies substitutives :

La thérapie substitutive consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante, ceci grâce à des perfusions intraveineuses toutes les une à deux semaines.

La MPS de type I a été la première à bénéficier dès 2003 d'une thérapie substitutive basée sur l'utilisation de la LARONIDASE qui est un analogue de l' α L-iduronidase humaine. L'efficacité de cette enzyme recombinante a été démontrée lors d'essais cliniques incluant des patients de phénotypes et d'âges différents. Cependant, après administration intraveineuse, l'enzyme ne peut franchir la barrière hémato encéphalique (BHE), ce qui limite son efficacité au niveau du système nerveux central [70].

R.Giugliani et al montrent que le schéma posologique de la LARONIDASE (Aldurazime®) actuellement approuvé à une efficacité similaire et une sécurité

potentiellement améliorée par rapport aux schémas utilisant des doses plus élevées, indépendamment de la fréquence des doses. Ce schéma posologique est de 0,58 mg/kg (100 U/kg) par semaine, a été choisi pour l'évaluation chez les patients atteints de MPS I basé sur des données précliniques et cliniques qui ont confirmé que ce schéma posologique est sûr et efficace chez les patients. [77]

La MPS de type VI peut être traitée depuis 2005 par la GALSULFASE qui est une arylsulfatase B (ou N-acétylgalactosamine 4-sulfatase) humaine, actuellement c'est la première ligne recommandée pour le traitement des MPS VI. La thérapie implique une prise en charge hebdomadaire par perfusions intraveineuses avec l'arylsulfatase B humain recombinant ou le GALSULFASE (Naglazyme®) pour remplacer l'enzyme défectueuse. P.R.Harmatz suggère que la galsulfase aux doses de 1 ou 2 mg/kg/ semaine par voie intra veineuse, est bien tolérée et sans danger chez les nourrissons également [78].

Une N-acétylgalactosamine-6 sulfatase (GALNS) recombinante a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis dans la MPS de type IVA ou maladie de Morquio de type A. Le choix du traitement dépend du phénotype et de l'âge du patient [70].

Dans notre contexte 10 patients ayant une MPS I ont bénéficié d'un traitement spécifique, à base d'enzymothérapie substitutive, l'IDURONIDASE, avec une dose de 100 unités/kg/semaine, le mode d'administration du traitement est par voie intraveineuse. L'observance du traitement est bonne pour tous nos patients.

Les patients avec une MPS VI et MPS IVA dans notre série n'ont toujours pas bénéficié de traitement spécifique, celui-ci n'est toujours pas commercialisé au Maroc.

b. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques [10].

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) consiste à administrer par voie intraveineuse la moelle histocompatible d'un donneur à un patient préalablement soumis à une myéloablation. Les cellules injectées s'implantent dans la moelle osseuse et deviennent une source de production de la protéine manquante qui est ensuite délivrée aux différents tissus et organes par le biais du recaptage spécifique aux enzymes lysosomales. Cette approche thérapeutique est actuellement recommandée avant l'âge de 2 ans chez les patients atteints de maladie de Hurler. Elle peut cependant être limitée par le manque de donneur compatible et elle présente des risques non négligeables (rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte, décès).

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été moins nombreuses dans les autres MPS et les résultats sont assez hétérogènes. Dans la plupart des études, le bénéfice au niveau cognitif n'est souvent que partiel. Un élément important est la précocité de la transplantation, sachant que certaines mucopolysaccharidoses sont parfois diagnostiquées plus tardivement que le type I. Les indications de cette approche sont donc discutées au cas par cas.

Aucun patient au cours de notre étude n'a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

c. Nouvelles approches thérapeutiques [10–43] :

❖ La thérapie génique :

Consiste à apporter dans l'organisme du sujet malade une version normale du gène qui va produire la protéine manquante et ainsi pallier l'insuffisance du gène résident altéré ; Des recherches sont en cours dans des modèles animaux, qui comprend la délivrance du gène de l'enzyme iduronidase à l'aide de vecteurs viraux. La thérapie génique pourrait fournir un futur traitement humain alternatif pour le trouble MPS. (3) (9) (29)

❖ Les molécules chaperonnes :

Ont été proposées comme une autre approche thérapeutique pour les MPS non encore appliquée à la MPS I pour l'instant (2). Elles permettent de faciliter le bon repliement et de stabiliser la conformation tridimensionnelle de certaines enzymes mutées dans le réticulum endoplasmique. Cependant, ce traitement est limité aux seules mutations responsables d'un mauvais repliement de l'enzyme.

❖ Translecture de codons stop :

Dans les MPS comme dans d'autres maladies génétiques, certaines mutations sont des anomalies de type non-sens générant l'apparition d'un codon stop prématuré qui entraîne soit la synthèse d'une protéine tronquée qui ne parvient plus à assurer sa fonction normale, soit plus souvent la dégradation des ARNm anormaux correspondants. Depuis une dizaine d'années, l'utilisation de molécules favorisant l'entrée d'un ARNt au niveau du codon stop prématuré lors de la traduction (événement appelé translecture) est envisagée comme une nouvelle stratégie thérapeutique.

❖ Méthodes de transfert de gènes :

Il existe deux différentes qui peuvent toutes deux être utilisées dans les MPS. Il s'agit soit de la greffe de cellules génétiquement modifiées, soit de l'administration directe d'un vecteur viral dans l'organisme malade.

❖ Thérapies par réduction de substrat :

La découverte de petites molécules capables d'inhiber la synthèse des précurseurs de différents substrats, principalement des imino-sucres, a permis le développement d'une nouvelles stratégie thérapeutiques basé sur l'inhibition de la production de substrat.

5. Le conseil génétique

Le conseil génétique permet d'expliquer aux familles des malades au cours de leur suivi, les notions d'hérédité, et le risque augmenté d'avoir un enfant atteint, il permet également de conseiller un diagnostic prénatal aux familles qui ont déjà plusieurs enfants atteints, et à leurs enfants sains d'éviter dans le futur les mariages consanguins.

Selon N.Alif, lorsque le diagnostic est évoqué, il est nécessaire de le confirmer et d'identifier le type en vu d'établir un arbre décisionnel pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal.

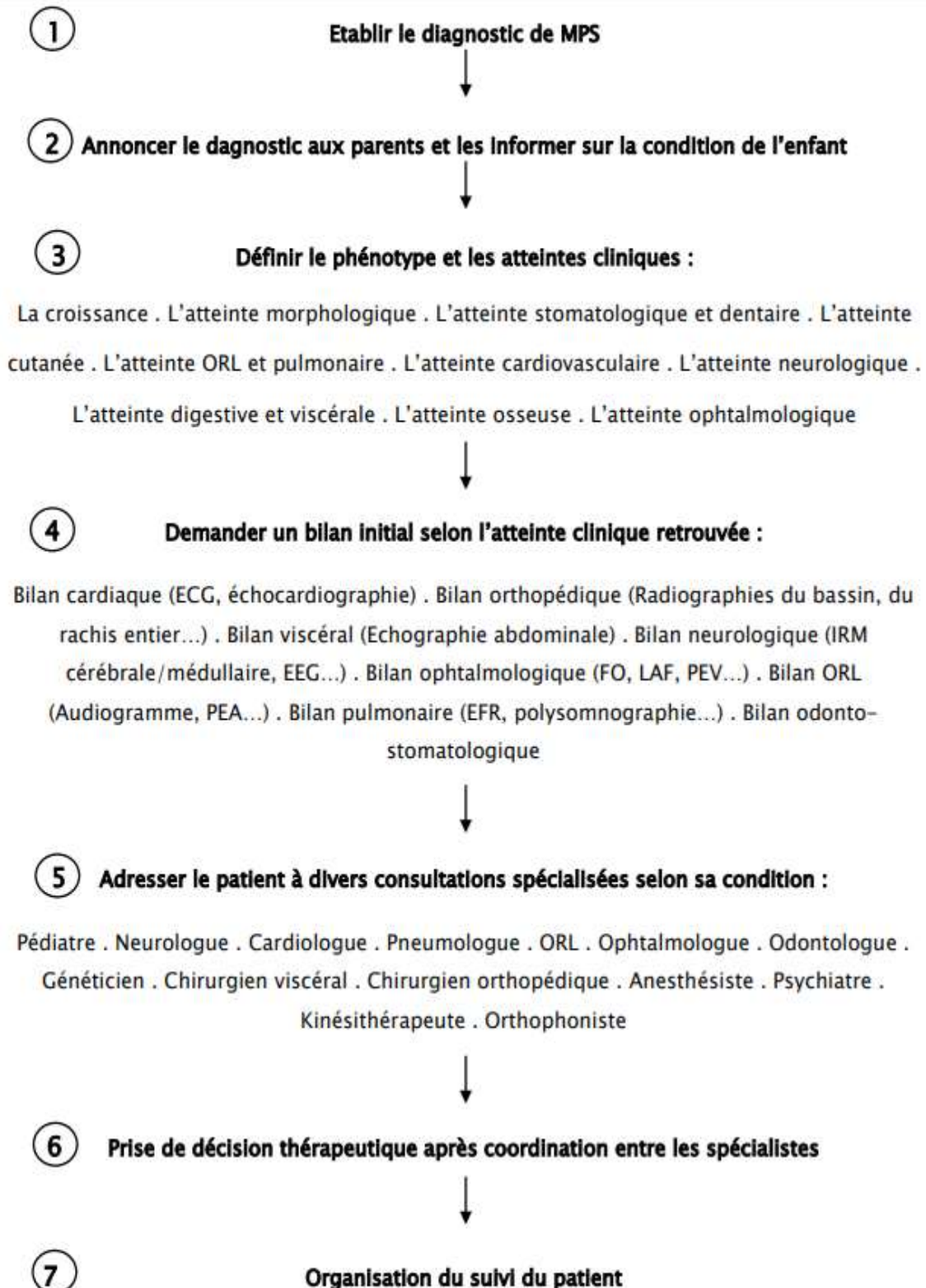


Figure 27. Algorithme de la prise en charge des patients avec une MPS

VII. Suivi et évolution des patients

1. Le suivi

Le suivi des patients est indispensable pour prévenir les complications de la maladie, et anticiper leur apparition.

Pour les patients sous traitement substitutif, le suivi est assuré à l'aide d'un classeur de suivi personnalisé pour chaque patient. Les objectifs de ce suivi sont [80]. :

- ❖ Préciser l'évolution, progression ou régression d'une atteinte lésionnelle antérieure connue.
- ❖ Dépister une atteinte lésionnelle non encore connue.

 GAGs urinaire	1 fois tous les 6 mois la 1 ^{ère} année puis 1 fois/an	 ECG^(*) +/- holter, échographie cardiaque	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiologiques
 Taux d'Ac pour TES^(*)	1 fois tous les 6 mois la 1 ^{ère} année puis 1 fois/an pendant 5 ans puis si effet indésirable	 EFR^(*), spirométrie, TLC^(*), GDS^(*)	Selon coopération du patient - Tous les 1 à 3 ans - Ou si signe d'appel
 Mesure d'activité enzymatique dans les leucocytes et étude du chimérisme	Pour les patients greffés : 1 fois tous les 6 mois la 1 ^{ère} année puis 1 fois / an	 Polysomnographie ou polygraphie	Selon coopération du patient - Tous les 1 à 3 ans - Ou si signe d'appel
 Radiographie de thorax	Si problème respiratoire Annuelle si cathéter central	 Examen spécifique ophtalmologique	Tous les ans
 Radiographie osseuses	Selon clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)	 Audiométrie ou PEA^(*)	Tous les 1 à 2 ans
 IRM Cérébrale^(*)	Si signe d'appel	 Test de marche de 6'	Tous les ans sous traitement spécifique
 IRM médullaire +/- PES^(*)	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques	 Examen dentaire	Tous les ans
 ENMG^(*)/VCN^(*)	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques		

Figure 28. Fréquence des examens pour le suivi d'un patient atteint de MPS I [80].

Dans notre service de pédiatrie, l'équipe de l'HDJ proposent un suivi trimestriel pour les patients atteints d'une MPS, ces consultations permettent de suivre l'évolution de la maladie, et de proposer des thérapies et des examens complémentaires, ou encore de demander l'avis d'un spécialiste notamment un ophtalmologue, un ORL, ou un chirurgien infantile afin de stabiliser la maladie et éviter la survenue de complications.

Examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale (avec une évaluation de la qualité de vie et plaintes douloureuses). La fréquence des consultations [79] :

- ✧ Tous les 3 mois au début du traitement.
- ✧ Tous les 6 mois à 1 an après 1 an de traitement, selon l'évolution.

Une consultation multidisciplinaire, au moins une fois par an, est recommandée pour tous les patients.

❖ Suivi biologique

Immunosurveillance : dosage des anticorps anti-laronidase :

Les anticorps anti-laronidase doivent être surveillés.

Le dosage régulier des anti-corps est recommandé dans le suivi des patients (tous les 6 mois la première année puis 1 fois par an pendant 5 ans), et lorsque une réaction modérée à sévère liée à la perfusion ou une réaction allergique survient.

Dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires :

Les GAGs doivent être mesurés juste avant la mise au traitement (2 à 3 mesures sont souhaitables puisque leur excrétion urinaire varie d'un jour à l'autre et diminue avec l'âge). Des analyses quantitatives de l'activité enzymatique et si possible qualitatives des GAGs doivent être effectuées tous

les 6 mois la première année, puis 1 fois par an ensuite.

En cas de variation de la posologie de traitement ou la non réponse a la thérapeutique, des dosages supplémentaires peuvent être nécessaire.

Dosages particuliers :

Le suivi spécifique en cas de greffe comprend la mesure de l' α L-iduronidase leucocytaire + sérique.

Pour les patients ayant bénéficié d'une greffe, surveillance fréquente du chimérisme après la greffe et du suivi de l'excrétion urinaire des GAGs.

❖ Évaluation des proches à risque

Le dépistage de tous les frères et sœurs à risque de tout âge est justifié afin d'initier le traitement le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Pour les frères et sœurs nouveau-nés à risque lorsque le test prénatal n'a pas été effectué : parallèlement au dépistage néonatal, soit tester les variantes pathogènes IDUA familiales , soit mesurer l'activité enzymatique IDUA et l'excrétion urinaire de GAG.

2. L'évolution des patients :

Nous avons noté une nette amélioration clinique chez les patients ayant une MPS type I sous enzymothérapie substitutive, avec régression des signes cliniques notamment la distension abdominale, l'hépatomégalie, la splénomégalie, mais aussi une diminution des douleurs articulaires.

L'efficacité de la thérapie enzymatique substitutive par la LARONIDASE (Aldurazyme®) a été bien documentée dans plusieurs études longitudinales, notamment celle menée par Sifuentes et al. [81], qui a suivi 35 patients atteints de MPS I atténuée sur une période allant jusqu'à dix ans. Cette étude met en évidence une amélioration significative et durable de plusieurs paramètres

cliniques. Tout d'abord, une réduction constante des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires a été observée dès les premiers mois de traitement, traduisant une diminution de la charge lysosomale. Sur le plan fonctionnel, la capacité vitale forcée (CVF) et la distance parcourue au test de marche de six minutes sont restées globalement stables, témoignant d'un ralentissement de la progression de l'atteinte respiratoire et motrice. Chez les patients plus jeunes, une évolution favorable de la croissance a été rapportée. En revanche, les atteintes irréversibles, notamment ostéoarticulaires et cardiaques (valvulopathies), ont continué à évoluer, particulièrement chez les patients ayant initié le traitement à un stade avancé de la maladie. Ainsi, cette étude souligne l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide, permettant d'optimiser les bénéfices de la laronidase et de limiter les séquelles à long terme.

Selon C.Caillaud, l'enzymothérapie prolonge significativement la survie des patients, elle réduit la surcharge au niveau des tissus (foie, voies aériennes supérieures...) et l'excrétion de GAG dans les urines. D'autre part, elle freine le déclin cognitif des patients, même s'ils conservent des difficultés d'apprentissage [70].

Nos résultats concordent avec ceux rapporté dans la littérature.



Figure 29. Evolution d'une distension abdominale avec une hernie ombilicale récidivante suite à l'administration de l'Aldurazyme (3 mois de traitement) chez notre patient atteint de MPS I.

Chez nos patients atteints de mucopolysaccharidose de type I, le traitement substitutif par LARONIDASE a permis d'observer une évolution favorable, tant sur le plan biologique que clinique. Sur le plan biochimique, une réduction significative de l'excrétion urinaire des glycosaminoglycanes (GAGs) a été mise en évidence. En effet, chez deux de nos patients, les taux de GAGs urinaires ont diminué de plus de 70 % au cours de la première année de traitement, traduisant une réponse biologique marquée au traitement enzymatique.

Sur le plan clinique, les améliorations observées ont concerné plusieurs sphères. D'un point de vue respiratoire, tous les patients traités par LARONIDASE ont rapporté une nette diminution de la fréquence des infections des voies respiratoires, avec une réduction notable au recours aux antibiotiques. Cette évolution reflète une amélioration de la clairance des voies respiratoires, souvent compromise dans la MPS I en raison des dépôts de GAGs.

Sur le plan de la croissance, trois de nos patients ont montré une reprise de la croissance staturo-pondérale, indiquant une amélioration globale de l'état nutritionnel et métabolique. Par ailleurs, la distension abdominale, présente chez tous les malades au moment du diagnostic, s'est progressivement atténuée sous traitement, ce qui suggère une réduction du volume hépatosplénique, fréquente dans cette pathologie.

Concernant l'atteinte cardiaque, une stabilité clinique et échographique a été observée chez les patients présentant des lésions cardiaques initiales. Bien qu'aucune amélioration structurelle majeure n'ait été notée, l'absence de

progression constitue en soi un résultat favorable, compte tenu de la nature évolutive de la MPS I.

Il convient de souligner que dans une maladie progressive comme la MPS I, caractérisée par une accumulation continue de GAGs et une dégradation multi systémique, le maintien d'un état clinique stable sur plusieurs années, en l'absence de détérioration significative, représente un bénéfice thérapeutique majeur. La thérapie enzymatique substitutive par LARONIDASE, bien qu'elle n'inverse pas toutes les atteintes déjà établies, semble freiner la progression de la maladie, réduire certaines manifestations systémiques et améliorer la qualité de vie des patients.

L'évolution des cas de MPS VI et IVA a été marquée par une aggravation des symptômes ostéologiques et articulaires à type de raideur articulaire ou de déformation osseuse. Des mesures de soutien sont souvent fournies. Pour les douleurs articulaires, les patients peuvent recevoir des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques sont prescrits pour les infections ORL. Les interventions chirurgicales sont généralement nécessaires tout au long de la vie : l'adénoïdectomie, l'amygdalectomie, la décompression/fusion cervicale, la chirurgie corrective du genou et la chirurgie de la hanche.

RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, un certain nombre de recommandations paraissent nécessaires afin d'améliorer la prise en charge de ces patients atteints de MPS :

L'établissement du diagnostic doit être fait le plus précocement possible, cela suppose la reconnaissance parfaite des signes cliniques précoces, qui doivent orienter l'examen biologique.

Une amélioration des techniques biochimiques est nécessaire afin de raccourcir les délais diagnostiques.

Il est primordial d'établir un réseau bien défini, constitué d'une équipe multidisciplinaire de spécialistes pédiatres, de chirurgiens, d'ORL, d'ophtalmologues, biologistes, et de kinésithérapeutes.

Le circuit du patient entre ces différents spécialistes doit être préalablement établi.

Le patient doit tenir un carnet de suivi, avec un calendrier exact de tous les intervenants, afin qu'il soit orienté dans son suivi médical.

La coordination entre les membres de cette équipe est nécessaire avant toute intervention afin de déterminer la nécessité d'une intervention chirurgicale, discuter des avantages et des risques, combiner les interventions chirurgicales pour réduire au maximum le besoin d'anesthésiques multiples et décider de l'ordre optimal des procédures. La décision de combiner les interventions chirurgicales doit tenir compte du temps chirurgical, du temps d'intubation et de la complexité des procédures.

Les risques et les avantages de toute intervention devraient être évalués et discutés avec les patients, les familles et les soignants afin qu'ils puissent prendre une décision.

Les soins pré-, intra- et post-opératoires (jusqu'à la fin de l'extubation) pour toutes les interventions nécessitant une anesthésie générale, une sédation consciente ou profonde, doivent être supervisés par un anesthésiste expérimenté dans le traitement des patients atteints de MPS et/ou la gestion complexe des voies aériennes. De plus, l'anesthésiste devrait être entouré par une équipe expérimentée capable d'effectuer une trachéotomie d'urgence si nécessaire.

La prise en charge de la douleur devrait faire partie intégrante des soins prodigués aux patients atteints de MPS en se référant aux lignes directrices générales sur la prise en charge de la douleur.

Le traitement par enzymothérapie pour les MPS traitables devrait être généralisé à tous les patients, et doit être pris en charge par la sécurité sociale.

La greffe de la moelle est également une technique à améliorer dans notre contexte.

CONCLUSION

Les mucopolysaccharidoses (MPS) représentent dans notre contexte un défi diagnostique, notamment chez les patients ayant un phénotype atténué avec un tableau clinique progressif et des signes peu spécifiques.

Une meilleure connaissance de ces maladies nous permettra de mieux identifier les signes évocateurs de la maladie, et par conséquent de procéder à un diagnostic précoce.

La sensibilisation des médecins, généralistes et spécialistes, sur l'importance et la gravité de ce groupe de maladies, nous permettra d'offrir à ces patients une prise en charge multidisciplinaire optimale, avec une meilleure qualité de vie et un pronostic vital et fonctionnel plus favorables.

L'instauration d'un traitement spécifique, à un âge précoce permet d'assurer un cours de vie quasiment normal à l'enfant. Cependant dans notre contexte, les moyens financiers limités des familles, l'absence de couverture sanitaire chez d'autres, et le coût élevé des thérapies offertes, ont une répercussion négative sur le devenir de ces patients.

Nous souhaitons à travers cette étude, faire mieux connaître ce groupe de maladies, afin de favoriser un dépistage chez la totalité des patients suspects, mais également sensibiliser la société sur les conséquences que peut engendrer l'union consanguine sur leur descendance, et de limiter la marginalisation exercée par cette dernière sur ces enfants, offrant ainsi une meilleure intégration de ces derniers.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Muenzer, J.** The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The Journal of Pediatrics*, 144(5), S27–S34. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.052 (2004).
2. **D. Lacombe, D.P. Germain.** Génétique des mucopolysaccharidoses. *Archives de Pédiatrie* 2014;21: S22–S26
3. **Michaud, M., Belmatoug, N., Catros, F., Ancellin, S., Touati, G., Levade, T., & Gaches, F.** (2020). Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? *La Revue de Médecine Interne*. doi:10.1016/j.revmed.2019.11.010
4. **Nathalie Guffon.** Aspects cliniques des mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. *Revue francophone des laboratoires*. N° 536 • novembre 2021
5. **Muenzer J.** Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50: v4–v12 doi:10.1093/rheumatology/ker394.
6. **M. Platt, A. d’Azzo, B. L. Davidson, E. F. Neufeld, et C. J. Tifft,** Maladies de surcharge lysosomale. *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 4, no 1, p. 27, oct. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
7. **D. P. Germain,** Lysosomes et Maladies de Surcharge Lysosomale, *J. Société Biol.*, vol. 196, no 2, p. 127-134, 2002, doi: 10.1051/jbio/2002196020127.
8. **Giancarlo Parenti, Generoso Andria, and Andrea Ballabio,** Lysosomal Storage Diseases: From Pathophysiology to Therapy. *Annu. Rev. Med.* 66, 471–486 (2015).
9. **Irène Maire.** Maladies de surcharge lysosomale : classification fonctionnelle et principes de traitement. *Presse Med* .2007 mars : 36 Spécification n° 1 : 1S88–95.

10. **R. Cimaz et F. La Torre**, Mucopolysaccharidoses , Curr. Rheumatol. Rep., vol. 16, no 1, p. 389, nov. 2013, doi: 10.1007/s11926-013-0389-0.
11. **Alif, N., Hess, K., Straczek, J., Sebbar, S., Belahsen, Y., Mouane, N., ... Gelot, M. A.** (2000). Mucopolysaccharidose de type I au Maroc: manifestations cliniques et profil génétique. Archives de Pédiatrie, 7(6), 597–604. doi:10.1016/s0929-693x(00)80126-8
12. **L. M. Jennifer L. Taylor, Kristin Clinard, Cynthia M. Powell, et al.** “The North Carolina Experience with Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening,” J Pediatr. 2019 Aug;211:193–200.e2. doi 10.1016/j.jpeds.2019.04.027. Epub 2019 May 24
13. **R. Sakuru et P. C. Bollu**, Hurler Syndrome, in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 26 septembre 2023.
14. **Nair V, Belanger EC, Veinot JP.** Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol 2019;39:12–24
15. **Soliman Oll, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JHP, ten Cate FJ, et al.** Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis 2007;30:750–7
16. **Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al.** Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis 2011;34:1183–97.
17. **Costi S, Caporali RF, Marino A.** Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. Diagnostics (Basel). 2022 Dec 27;13(1):75.

18. **Lehman, T. J. A., Miller, N., Norquist, B., Underhill, L., & Keutzer, J.** (2011). Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, 50(suppl 5), v41–v48. doi:10.1093/rheumatology/ker390
19. **A. Tylki-Szymańska**, Mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome, *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, vol. 12 Suppl 1, p. 107-113, sept. 2014.
20. **G. W. Joanna Jakobkiewicz-Banecka, Magdalena Gabig-Ciminska, Anna Kloska, et al.** "Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III," *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;211393–409
21. **M. J. Valstar, G. J. G. Ruijter, O. P. Van Diggelen, B. J. Poorthuis, et F. A. Wijburg**, Sanfilippo syndrome: A mini-review, *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 31, no 2, p. 240-252, avr. 2008, doi: 10.1007/s10545-008-0838-5.
22. **D. Buhrman, K. Thakkar, M. Poe, et M. L. Escolar**, Natural history of Sanfilippo syndrome type A, *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 37, no 3, p. 431-437, mai 2014, doi: 10.1007/s10545-013-9661-8.
23. **C. J. A. Shunji Tomatsu, Eriko Yasuda, Pravin Patel, et al.** Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies, *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1141–51. 6. R. S.
24. **Tomatsu, S. ; M. Montano, A. ; Oikawa, H. ; J. Rowan, Daniel ; Smith, M. ; Barrera, Let al.** Mucopolysaccharidose de type IVA (maladie de Morquio A) : revue clinique et traitement actuel : une revue spéciale. *Current Pharmaceutical Biotechnology* , Volume 12, Numéro 6, 2011
25. **K. Sawamoto et al.**, Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no 4, Art. no 4, janv. 2020, doi: 10.3390/ijms21041517.

26. **M. S. Muhlebach, W. Wooten, et J. Muenzer**, Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses, *Paediatr. Respir. Rev.*, vol. 12, no 2, p. 133-138, juin 2011, doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.005.
27. **Paul R. Harmatz**. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment., *Front. Biosci. Landmark*, 22, 385–406, January 1, 2017. 7.
28. **N Guffon**. Aspects cliniques des mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. Centre de référence lyonnais des maladies métaboliques. *Revue francophone des laboratoires* ; N° 536 ; novembre 2021.
29. **Akyol MU, Alden TD, Amartino H et al**. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence– and consensus–based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.
30. **R Rompies**, Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome): A first case report from Indonesia. *Academia Letters*, July 2021.
31. **Adriana M Montañó, Ngu Lock–Hock, Robert D Steiner, et al**. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII), *J Med Genet*. 2016 Jun;53(6):403–18. doi 10.1136/jmedgenet-2015-103322. Epub 2016 Feb 23
32. **A. M. Montañó et al.**, « Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII) », *J. Med. Genet.*, vol. 53, no 6, p. 403-418, juin 2016, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322.
33. **B. A. W. BARBARA TRIGGS–RAINE, TIMOTHY J. SALO, HONG ZHANG et al.** Mutations in *HYAL1*, a member of a tandemly distributed multigene

- family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX, Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 6296–6300, May 1999 Genet.
34. **Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.** Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249.
 35. **Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al.** Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab 2017;121:227–40
 36. **Shaukat A. Khana,HiraPerachaa, Diana Ballhausen et al;** Epidemiology of mucopolysaccharidoses. 1096–7192/© 2017 Elsevier
 37. **Betul Celik , Saori C. Tomatsu , Shunji Tomatsu and Shaukat A.Khan;** Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update; Diagnostics 2021, 11, 273. <https://doi.org/10.3390>
 38. **Cimaz, R., et La Torre, F. (2013).** *Mucopolysaccharidoses. Current Rheumatology Reports, 16(1).* doi:10.1007/s11926-013-0389-0
 39. **Shaukat A. Khan, Hira Peracha, Diana Ballhausen, et al.** Epidemiology of mucopolysaccharidoses., Mol Genet Metab. 2017 July ; 121(3) 227–240. doi10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
 40. **Raghachaitanya Sakuru; Pradeep C. Bollu.** “Hurler Syndrome,” 2019, StatPearls Publ. LLC.Bookshelf ID NBK532261PMID 30335294
 41. **BOUSSOF, Elmehdi.** Les mucopolysaccharidose de type I à propos de 10 cas. 2012.faculté de Médecine et pharmacie de Rabat ; Thèse de doctorat N:170/12.

42. **BARA, M. H.** Les mucopolysaccharidoses de type 1 au service de pédiatrie au CHU Mohammed VI. Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech ; thèse N : 057/2020
43. **Najwa IMAD.** Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech. Université cadi ayyad faculté de médecine et de pharmacie marrakech. Thèse N° 271
44. **M Chaabouni , M Ben Slimen, M Boudawara;** Mucopolysaccharidoses in children. Experience of a general pediatric service. 11 cases; Tunis Med. 2001 Apr;79(4):222–30.
45. **S. Khedhiri, L. Chkioua, H. Bouzidi, A. Dandana, H. Ben Turkia, A. Miled, S. Laradi.** Les mucopolysaccharidoses de type I et IVA : aspects cliniques et consanguinité en Tunisie. Pathologie Biologie 57 (2009) 392–397. Elsevier Masson SAS.
46. **N. Alif , K. Hess, J. Straczekz, et al.** Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique, Arch Pediatr. 2000 Jun;7(6)597–604
47. **Vassili Valayannopoulos, Helen Nicely, Paul Harmatz, et al.** Mucopolysaccharidosis VI, Orphanet J. Rare Dis., 2010.
48. **da Rocha Siqueira TC, de Souza CFM, Lompa P, Picarelli M, Scheibel I, Bender F, et al.** Screening for attenuated forms of mucopolysaccharidoses in patients with osteoarticular problems of unknown etiology. JIMD Rep 2016;26:99–102.
49. **Colmenares–Bonilla D, Colin–Gonzalez C, Gonzalez–Segoviano A, Esquivel Garcia E, Vela–Huerta MM, Lopez–Gomez FG.** Diagnosis of

- Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: evidence from the Bajio Region of Mexico. *Cureus* 2018;10:e3617.
50. **A. A. Clarke LA, Adam MP, Ardinger HH, et al.** Mucopolysaccharidosis Type I.,SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle Univ. Washington, Seattle; 1993–2019. 2002 Oct 31 [updated 2016 Feb 11].
51. **Gerard Chales, Guillaume Coiffier, Pascal Guggenbuhl.** Manifestations osteo articulaires des mucopolysaccharidoses et des glycogenoses. *Revue du rhumatisme monographies* 78 (2011) 254–261.
52. **Costi S, Caporali RF, Marino A.** Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. *Diagnostics* (Basel). 2022 Dec 27;13(1):75.
53. **Zoubir Adjtoutah.** Caractéristiques cliniques et moléculaires d’une cohorte de 13 patients algériens atteints de MPS I. *Sciences pharmaceutiques*. 2012. dumas–00760712
54. **TÉMÉ, Adama.** Aspects cliniques, paracliniques et génétiques des mucopolysaccharidoses au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G. 2019. Thèse de doctorat. USTTB.
55. **Jane L. Ashworth, FRCOphth, Susmito Biswas, et al.** Mucopolysaccharidoses and the Eye, *Surv. Ophthalmol.* Vol. 51 _ NUMBER 1 _ JANUARY–FEBRUARY 2006
56. **M.A. Simmons , I.A. Bruce , S. Penney, et al.** Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 69, 589—595

57. **B. Héron.** Aspects neurologiques des mucopolysaccharidoses., Arch. Pédiatrie, 2014 Jun;21 Suppl 1S14–21. doi 10.1016/S0929–693X(14)72254–7
58. **Peracha H, Sawamoto K, Averill L, Kecskemethy H, Theroux M, Thacker M, et al.** Molecular genetics and metabolism, special edition: diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab 2018;125:18–37.
59. **C.J. Hendriksz , P. Harmatz , M. Beck et al.** Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. 2013 Elsevier Inc.
60. **Montaño AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al.** International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis 2007;30:165–74.
61. **Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et al.** The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. Mol Genet Metab 2013;109:54–61.
62. **N Guffon.** Aspects cliniques des mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. Centre de référence lyonnais des maladies métaboliques. Revue francophone des laboratoires ; N° 536 ; novembre 2021.
63. **R Rompies,** Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome): A first case report from Indonesia. Academia Letters, July 2021.
64. **Akyol MU, Alden TD, Amartino H et al.** Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence– and consensus–based

- guidance. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.
65. **R. S. Paul R. Harmatz.** “Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment.,” *Front. Biosci. Landmark*, 22, 385–406, January 1, 2017
 66. **Shan-Miao Lin, Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, et al.** Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis, *Mol. Genet. Metab.* 111 493–498
 67. **Shaukat A Khan, Robert W. Mason, Roberto Giugliani, et al.** Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis, *Mol Genet Metab.* 2018 Sep;125(1–2)44–52. doi 10.1016/j.ymgme.2018.04.011. Epub 2018 May 17.
 68. **Angelica Rampazzo , Daniela Concolino , Rita Barone, et al.** Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study, *Eur J Pediatr.* 2019 May;178(5)739–753. doi 10.1007/s00431-019-03341-8. Epub 2019 Feb 26
 69. **D. Lacombe1, D.P. Germain.** Genetic aspects of mucopolysaccharidoses. 2014 Elsevier Masson SAS. *Archives de Pédiatrie* 2014;21: S22–S26
 70. **Caillaud C.** Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses, *Arch Pediatr.* 2014 Jun;21 Suppl 1S39–45. doi 10.1016/S0929-693X(14)72258-4
 71. **M.A. Simmons , I.A. Bruce , S. Penney, et al.** Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses,” *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 69, 589—595.

72. **Shizuka Tomatsu.** Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses, J Clin Med. 2019 Sep 14;8(9). pii E1467. doi 10.3390/jcm8091467
73. **Klane K. White.** Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses, Rheumatol. 2011;50v26_v33 doi10.1093/rheumatology/ker393
74. **Lucia Boffi, Pierluigi Russo, Giuseppe Limongelli.** Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists, Ital. J. Pediatr. 2018, 44(Suppl 2)122 <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0560-3>
75. **C. M. L. Juan M. Politei, Gisel Gordillo-Gonzalez, Norberto B. Guelbert, et al.** Recommendations for Evaluation and Management of Pain in Patients With Mucopolysaccharidosis in Latin America, J. Pain Symptom Manage. Vol. 56 No. 1 July 2018
76. **H. Noh, J. I. Lee.** Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses, J. Clin. Pharm. Ther. 2014, 39, 215–224
77. **M. A. W. Roberto Giugliani , Verónica Muñoz Rojas , Ana Maria Martins , et al.** A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I, Mol. Genet. Metab. 96 13–19
78. **R. S. Paul R. Harmatz.** Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment., Front. Biosci. Landmark, 22, 385–406, January 1, 2017.
79. Mucopolysaccharidose de type i protocole national de diagnostic et de soins, Haute Autorité de santé juin 2007
80. **Protocole nationale de diagnostic et de soins _ Mucopolysaccharidoses _** Juillet 2016. Classeur de suivi MPS I. laboratoire SANOFI GENZYME
81. **Sifuentes M, Dostal A, Zarnow L, et al.**

Long-term cross-sectional and longitudinal study of 43 patients with mucopolysaccharidosis I treated with laronidase. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):S123. doi:10.1016/j.ymgme.2016.10.029