



LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES TYPE I

Expérience du service de pédiatrie CHU HASSAN II FES

(A propos de 08 cas)

Mémoire présenté par

Docteur HANANE NOUAR

Née le 24/06/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPÉCIALITÉ

Option : PEDIATRIE

Sous la direction du Professeur MOUSTAPHA HIDA

Professeur HIDA Moustapha
Chef de service de pédiatrie
Hôpital Hassan II - Fes
Fes - 30000

Session 2023

Remerciements

« A notre professeur Monsieur Hida Moustapha »

Je tiens à vous exprimer ma gratitude, cher professeur, pour votre accueil chaleureux au sein de votre service et pour votre soutien constant tout au long de mon parcours professionnel. Sous votre direction, j'ai appris énormément sur la pratique de la pédiatrie et sur les qualités humaines essentielles pour exercer ce métier avec succès. Vos qualités professionnelles et personnelles ont fait de vous un maître incontesté de cette discipline, mais également un guide bienveillant et un deuxième père pour nous tous. Vous êtes pour nous un exemple de rigueur et d'intégrité dans votre pratique professionnelle, ainsi qu'un modèle d'écoute et de sagesse. Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail. Je vous remercie de votre attention et de votre écoute, Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité et bonheur.

« A notre maître madame Chaouki Sana »

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'enseignement et l'accompagnement que vous m'avez prodigué tout au long de mes études en pédiatrie. Votre approche pédagogique et votre capacité à transmettre votre savoir avec clarté et passion ont rendu l'apprentissage de la pédiatrie stimulant et passionnant. Encore une fois, merci infiniment pour votre attention, votre écoute et votre soutien Au fil des années, Retrouvez dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

« A notre maitre Le professeur Samir Atmani »

Je vous remercie de vos efforts et dévouement continus. Votre amour pour le métier, votre bonté et votre foi ont tellement rajouté au service, à la vie de vos petits patients et à notre formation. Veuillez croire monsieur que vous êtes un exemple de modestie, générosité et de persévérance et sous votre tutelle, j'ai appris à exercer avec rigueur et empathie. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance. Vous nous marquerez à jamais.

« A notre maître madame Mounia Idrissi Lakhdar »

Je voudrais exprimer ma gratitude pour l'influence positive que vous avez eu sur mon parcours professionnel et personnel. Votre passion pour la pédiatrie, votre expertise et votre dévouement ont été une source constante d'inspiration pour moi, et je suis reconnaissante de l'impact que cela a eu sur ma vie. Votre abord facile et votre sens de l'écoute sont les atouts qui me fascinent. Veuillez trouver, ici, l'expression de mon grand respect.

« A notre maître madame Sanae Abourazzak »

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre gentillesse et votre sourire toujours présent. Votre attitude bienveillante a rendu nos journées plus lumineuses et a contribué à créer un environnement de travail agréable et positif. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Benmiloud Sara »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie ou j'ai pu apprécier à la fois votre savoir-faire et vos qualités pédagogiques, ainsi que votre nature intellectuelle et bienveillante, qui ont fait de vous une femme remarquable.

« A notre maître madame Souilmi FZ »

Je tiens à vous remercier de tout cœur pour votre disponibilité et votre engagement envers nous. Votre capacité à nous accompagner, soutenir et à nous guider tout au long de notre formation a été d'une grande aide, retrouvez dans ce travail l'expression de mon profond respect.

« A notre maître madame Pr Hmami Fouzia »

Je suis tellement reconnaissante envers vous. Pour vos efforts constants, votre dévouement et votre passion envers la néonatalogie. Ainsi que pour la sincérité et la générosité dont vous avez fait preuve tout au long de nos échanges. Vous étiez toujours prête à nous transmettre votre savoir et savoir-faire dans un environnement très conviviale et joyeux. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

« A notre maître Monsieur Hbib Mohammedi »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Vous avez été un mentor exceptionnel pour moi, me prodiguant conseils, orientations et soutien tout au long de mon parcours professionnel. A travers ce travail, je souhaite vous témoigner ma gratitude sincère.

« A notre maître professeur Kojmane Widade »

Vos compétences, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

« A notre maître professeur Tadmouri Ilham »

Je tiens à vous remercier de votre accompagnement pédagogique et votre présence permanente. Je suis très touchée et reconnaissante par votre extrême courtoisie et bienveillance ; Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de mon profond et sincère remerciement.

« A notre maître professeur Mariam Raddi »

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour moi une source d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance.

« À notre maître professeur Bouramdane Sanae »

Je vous remercie de votre gentillesse et générosité. Vos compétences en Pédiatrie valent le respect. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

À la mémoire de ma mère ;

À mon mari ; mon père, ma belle-mère et ma sœur

À toute ma famille et mes amis

Vous m'avez soutenue et comblée tout au long de mon parcours. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

LISTE DES ABREVIATIONS

MPSI	: Mucopolysaccharidose type I
MLS	: Maladie lysosomale de surcharge GAG Glycosaminoglycanes
HS	: Heparanes sulfates
DS	: Dermatanes sulfates
IDUA	: L'alfa- I iduronidase
DBS	: Dry Blood spot sample
ETS	: Enzymothérapie de substitution
TCSH	: Greffe de cellules souches hématopoïétiques
ETT	: Electrocardiographie
TDM	: Tomodensitométrie
DS	: Déviation standard
HMG	: Hépatomégalie
SMG	: Splénomégalie
ORL	: Otorhinolaryngologie
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMO	: Assurance maladie obligatoire

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES :

Figure 1. Système endosome/lysosome	18
Figure 2. Représentation schématique d'un protéoglycane	22
Figure 3. Structure des principales chaînes GAG retrouvées dans les MPS I.....	23
Figure 4. Cascade physiopathologique des MPS I	23
Figure 5. Le résultat de l'étude génétique réalisée chez la patiente sur DBS	32
Figure 6. Le dosage enzymatique de l'IDUA chez cette patiente par technique de spectrométrie de masse en tandem à partir de gouttes de sang séché réhydraté (DBS)	34
Figure 7. la dysmorphie faciale de notre patiente atteinte de la forme atténuée de MPSI	36
Figure 8. Une distension abdominale avec une hernie ombilicale chez notre malade	38
Figure 9. Le dosage et profil électrophorétique des GAGs urinaires chez notre patiente	40
Figure 10. Mise en évidence d'une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 sur la radiographie du profil réalisée chez (I.E).et à la Radiographie thoracique de face: des côtes élargies, effilées à leur insertion	43
Figure 11. La transmission autosomique récessive de la MPSI	52
Figure 12. La Dysmorphie faciale au cours d'une mucopolysaccharidose type I (29). Les traits sont épais,l'ensellure nasale marquée, les narines larges et antéversées.A droite : la dysmorphie est caractéristique chez notre patient (I.E.) atteint de la forme sévère de MPS-I.....	55
Figure 13. Rx du crane chez le patient (I.E.) montrant une scaphocéphalie	55

Figure 14. Opacité cornéenne au cours d'une mucopolysaccharidose type I	58
Figure 15. La physiopathologie de la surdité dans les mucopolysaccharidoses	59
Figure 16. Aperçu des manifestations affectant la fonction respiratoire dans la mucopolysaccharidose de type I (MPS I)	60
Figure 17. Mécanismes induits par l'accumulation de GAGs type DS et menant aux atteintes osseuses et articulaires observées chez les individus atteints de MPS I	60
Figure 18. Déformation des deux genoux en genu varum chez un malade de notre série	61
Figure 19. Aspect de main en griffe chez notre malade (I.E.)	61
Figure 20. Aperçu schématique des manifestations affectant la fonction cardiaque dans la MPS I	62
Figure 21. Algorithme en cas de suspicion clinique précoce de MPSI	63
Figure 22. Le dépistage néonatal de la MPS I	67
Figure 23. Différentes possibilités thérapeutiques orientées	69
Figure 24. L'Amélioration de l'accès au traitement par les patients MPSI au Maroc ...	72
Figure 25. Algorithme du traitement des patients atteints d'MPS I.....	75

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1. Récapitulatif des observations	44
Tableau 2. Les signes cliniques et paracliniques dominants	49
Tableau 3. Les éléments du diagnostic biologique	49
Tableau 4. Quelques résultats de différentes études de prévalence, en fonctions des pays.....	51
Tableau 5. Le spectre clinique des MPS I	54
Tableau 6. Illustrant les Variantes les plus courantes chez les patients atteints de MPS I dans le monde	65
Tableau 7. La Surveillance recommandée pour les personnes atteintes de mucopolysaccharidose de type I	79

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEUX	11
PLAN	12
INTRODUCTION	15
I. DEFINITIONS.....	18
1. Le système endosome/lysosome.....	18
2. Les maladies lysosomales de surcharge (MLS).....	19
a. Définition	19
b. Classification des MLS	19
II. Historique	20
III. Physiopathologie	22
1. Les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides	22
2. Rôles physiologiques et relation structure/activité des glycosaminoglycanes.....	22
3. Rôles des glycosaminoglycanes dans les mucopolysaccharidoses	23
4. Cascade physiopathologique des MPS I	23
PATIENTS ET METHODES.....	26
I. Présentation de l'étude	27
II. Patients	27
1. Critères d'inclusion.....	27
2. Critères d'exclusion.....	27
III. Méthodes (en se basant sur une fiche d'exploitation pré établie)	27
IV. OBSERVATIONS.....	29
RESULTATS ET DISCUSSION	48
I. Epidémiologie	51
II. Manifestations cliniques et paracliniques	54
1. Le syndrome dysmorphique et le morphotype	54

2. Retard de croissance staturo-pondérale	56
3. L'atteinte digestive	56
4. Les Manifestations neuropsychiques	57
5. L'atteinte ophtalmologique	58
6. L'atteinte otorhinolaryngologique et respiratoire	59
7. L'atteinte ostéoarticulaire	60
8. L'atteinte cardiovasculaire.....	62
9. Atteinte dentaire	63
III. Diagnostic Positif	64
1. Biologique	64
2. Etude génétique	65
3. Dépistage néonatal	66
IV. Diagnostic différentiel	68
V. Traitement	69
1. Objectifs	69
2. Moyens	69
a. Traitements symptomatiques	70
b. Traitements spécifiques	70
VI. Nouvelles approches thérapeutiques	73
VII. Évolution et pronostic.....	76
VIII. Surveillance et suivi.....	77
CONCLUSION	80
ANNEXES	82
RÉSUMÉ.....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	92

INTRODUCTION

Les maladies héréditaires du métabolisme sont définies comme des pathologies ayant en commun le déficit de fonctionnement d'une (ou de plusieurs) enzyme(s), par mutation d'un(ou de plusieurs) gène(s), entraînant une accumulation de substrat(s) en amont et/ou une carence de produit(s) en aval, ayant un retentissement sur l'organisme. Malgré le caractère héréditaire de ces pathologies, elles peuvent s'exprimer au bout de plusieurs années, voire à l'âge adulte. D'où l'importance qu'elles soient connues des pédiatres, mais aussi de la médecine adulte.

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies métaboliques héréditaires rares dues à un déficit enzymatique lysosomal responsable d'une accumulation de glycosaminoglycanes (GAGs) encore appelés mucopolysaccharides au niveau des lysosomes, On en distingue sept types cliniques qui correspondent à 11 déficits enzymatiques différents.

La mucopolysaccharidose de type I (MPSI) correspond à la maladie de Hurler et à ses formes atténuées : c'est une maladie autosomique récessive héréditaire rare, Elle est liée au déficit d'une enzyme : l'alpha-L-Iduronidase (IDUA), responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de l'organisme de deux mucopolysaccharides : le dermatane- sulfate (DS) et l'héparane-sulfate (HS) qui entraînent des dysfonctionnements tissulaires et organiques.

La MPSI est caractérisée par un spectre clinique hétérogène, une évolution progressive et par des manifestations multi systémiques. Le phénotype de la MPSI est de sévérité variable selon l'activité enzymatique résiduelle.

Le Diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit en alpha-L- Iduronidase dans les leucocytes et sur l'étude génétique.

La prise en charge est multidisciplinaire. En plus des mesures symptomatiques, les traitements actuels de la MPS I sont l'enzymothérapie substitutive et la transplantation des cellules souches hématopoïétiques employées seules ou en association. Plus le traitement est commencé à un âge précoce, plus l'évolution de la maladie peut être ralentie et l'endommagement des organes limité.

Les objectifs de notre travail s'articulent autour :

- Une mise au point sur la MPSI en Déterminant les aspects épidémiologiques, les bases physiopathologiques, les présentations cliniques, les moyens diagnostiques ainsi que l'approche thérapeutique de cette pathologie rare à travers huit cas suivis au service de pédiatrie de CHU HASSANII de FES.
- 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 de type I, 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.

I. DEFINITIONS

1. Le système endosome/lysosome (3)

Est un réseau vacuolaire qui relie au sein d'un équilibre fin et dynamique, un ensemble d'organelles cellulaires. Ses principaux composants sont :

- L'endosome précoce : joue un rôle important dans le tri et le recyclage des molécules incorporées dans la cellule par endocytose ou phagocytose.
- L'endosome tardif se trouve principalement au niveau périnucléaire.
- Le lysosome : une organelle intra cellulaire possédant le plus fort potentiel catabolique, Ayant un rôle majeur dans la dégradation des macromolécules qui résultent de l'endocytose et de l'autophagie. Il est également impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires : homéostasie du cholestérol, réparation de la membrane plasmique, défense contre les agents pathogènes, mort cellulaire et transduction du signal.

Les lysosomes contiennent plusieurs enzymes (les hydrolases acides) dont le défaut de synthèse d'une ou plusieurs est à l'origine des Maladies lysosomales de surcharge (3).

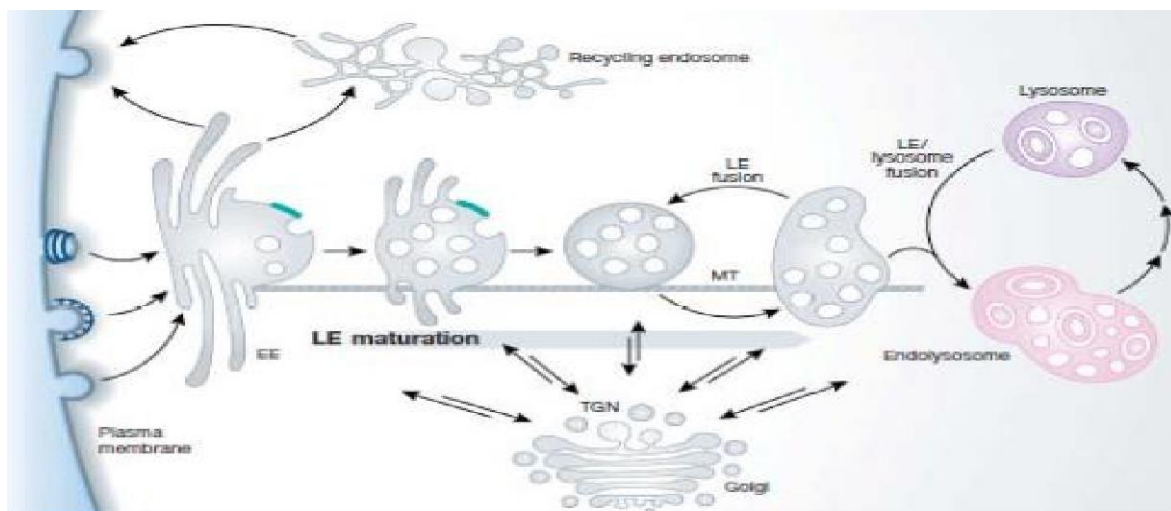


Figure 1. Système endosome/lysosome (1).

2. Les maladies lysosomales de surcharge (MLS) (1) (25)

a. Définition :

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 (foie, rein, cerveau, vaisseaux sanguins, etc.), conduisant à leur dysfonctionnement.

b. Classification des MLS :

La classification classique des MLS est fondée sur la nature du substrat primaire accumulé, on distingue plusieurs groupes de maladies (22) :

- 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).

Une 2eme classification plus récente est proposée, et se réfère aux anomalies moléculaires causales de chaque maladie, telles les déficits enzymatiques ou les déficits en protéines membranaires (2).

II. Historique (2)

Les premiers cas de gargoylisme sont rapportés par John Thompson (entre 1910–1913) et Charles Hunter (en 1917). Ce syndrome, regroupant une dysmorphie faciale, une petite taille, un cou étroit, des mains courtes, une hépatosplénomégalie, une hernie ombilicale et des anomalies cardiaques, a finalement été accordé au médecin canadien (sous le nom de la maladie de Hunter ou MPS II).

Deux ans plus tard, en 1919, le pédiatre allemand Hurler a observé deux cas similaires (un garçon et une fille). Toutefois, ces deux enfants sont caractérisés par un gibbus, une opacité cornéenne et un retard mental. C'étaient les premiers cas décrits de MPS I ou la maladie de Hurler.



Gertrud Hurler
(1859-1965)
Pédiatre allemand

En 1952, après des études histologiques réalisées sur des biopsies hépatiques, le Dr G. Brante a constaté que les syndromes de Hurler et Hunter sont causés par l'accumulation cellulaire de mucopolysaccharides. Après la confirmation par Dorfman et Lorincz en 1957 et Meyer en 1958, de l'excès d'excrétion urinaire de mucopolysaccharides (DSu et HSu) chez les patients atteints de MPS I, le terme de mucopolysaccharidose a été instauré.

En 1962, l'ophtalmologue britannique, Harolde Scheie a décrit une forme modérée de MPSI exempte de l'atteinte cérébrale qui caractérise le syndrome de Hurler. Cette forme a été désignée comme le syndrome de Scheie. En 1965, elle est qualifiée de MPS de type V par McKusick dans sa première classification des MLS (le syndrome de Hurler a été classé comme MPS de type I).

En 1964, alors qu'on pensait qu'une surproduction de GAG était à l'origine de ces deux syndromes, Hoof et Hers ont observé sur les hépatocytes issus de patients atteints de MPS I des troubles lysosomales analogues à la maladie de Pompe. Ils ont alors supposé une cause étio-pathogénique similaire c'est-à-dire un déficit en hydrolase lysosomale, qui a par la suite été démontrée. En 1971 : Neufeld et al ont identifié le déficit en α -L-iduronidase comme cause du syndrome de Hurler puis découvert que ce déficit enzymatique est commun avec le syndrome de Scheie. En 1972, McKusick, a subdivisé alors la MPS I en 3 catégories cliniques : MPS IH (syndrome de Hurler), MPS IS (syndrome de Scheie) et MPS I H/S (syndrome intermédiaire).

Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis par la suite –entre 1991 et 1993 –à Scott d'isoler l'ADNc du gène IDUA puis de réaliser son séquençage et d'identifier les premières mutations (p.W402X, p.Q70X, p.P533R) responsables de la MPS I. Une année plus tard, en 1994, Neufeld et son équipe ont procédé à la synthèse de α -L-iduronidase recombinante dans des cellules de hamster chinois (CHO) . Après le succès de l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Gaucher, l'équipe de Neufeld a montré l'efficacité de cette stratégie dans la MPS I, d'abord sur des modèles animaux (canin et félin), puis en 2001, grâce à des essais cliniques.

Depuis 2003, α -L-iduronidase recombinante est commercialisée sous le nom de la spécialité ALDURAZYME (Laronidase). L'AMM concerne le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS I.

III. Physiopathologie

1. Les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides :

Sont des macromolécules glucidiques complexes, en chaînes linéaires et non ramifiées. Provenant des protéoglycanes (11).

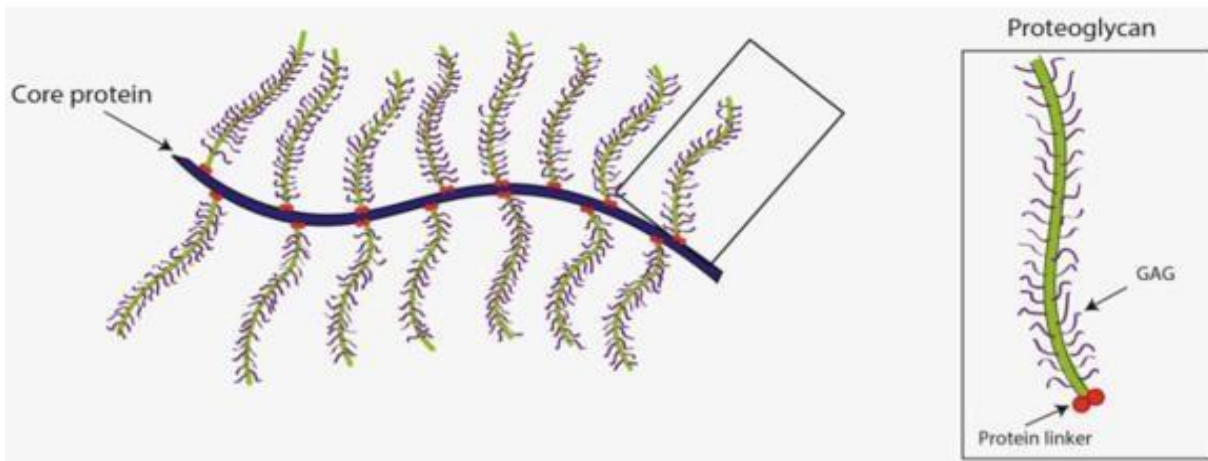


Figure 2. Représentation schématisique d'un protéoglycane (3)

2. Rôles physiologiques et relation structure/activité des glycosaminoglycanes :

Les GAGs n'existent pas à l'état libre dans les tissus (30). Ils sont unis par une liaison covalente sous forme de protéoglycanes localement sécrétés comme composant de la matrice extracellulaire (leur conférant de nombreuses propriétés telles que l'hydratation et la résistance aux forces de compression), ils restent ancrés à la surface extracellulaire en tant que constituant membranaires et régulent les communications intercellulaires ainsi que la division et la différenciation des cellules. Elles sont impliquées également dans de nombreux processus tels que la fibrillogénèse du collagène, la migration des axones dans le système nerveux central, la perméabilité sélective, le pontage entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette, la régulation de la biodisponibilité, de la stabilité et de l'activité des cytokines.

Les principaux GAGs impliqués dans la MPSI sont : l'héparane sulfate (HS) et le dermatane sulfate (DS) (11).

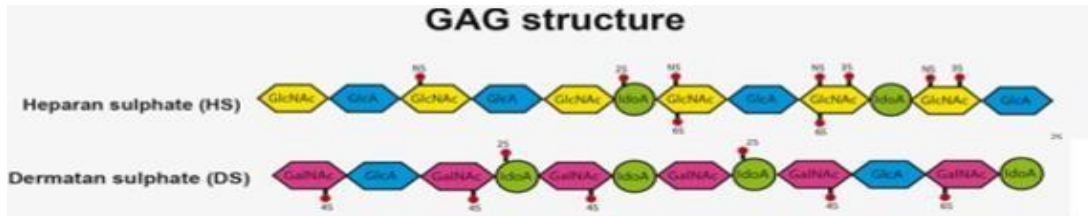


Figure 3. Structure des principales chaînes GAG retrouvées dans les MPS I (3)

3. Rôles des glycosaminoglycanes dans les mucopolysaccharidoses :

La dégradation des GAGs a lieu dans le lysosome et fait intervenir une enzyme alpha-L- iduronidase en cas de MPS I dont la perte de la fonction (suite à une mutation de gène à transmission autosomique récessive) entraîne une accumulation intra lysosomale de DS et HS non ou partiellement dégradés, Cette surcharge est progressive et entraîne une hypertrophie du système lysosomal de divers tissus et liquides biologiques.

4. Cascade physiopathologique des MPS I : (3)

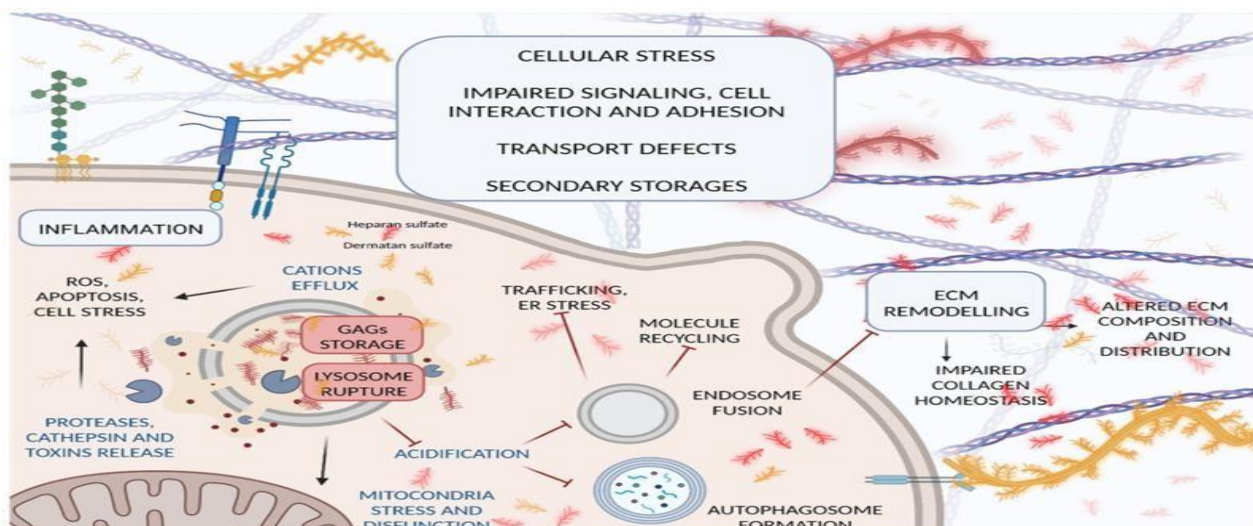


Figure 4. Cascade physiopathologique des MPS I

Plusieurs théories ou mécanismes physiopathologiques sont avancés pour expliquer la cascade physiopathologique des MPS I (commune à toutes les MLS) :

Théorie cytotoxique : qui est attribuée à l'engorgement de la cellule en substrats : les GAGs type heparane sulfate et dermatane sulfate suite à un déficit en alpha-L-iduronidase secondaire à la Mutation du gène codant sur le chromosome 4p16, qui va provoquer par un simple effet mécanique, l'altération de la physiologie puis la mort des cellules. Même si cette hypothèse est encore évoquée pour expliquer la physiologie des MLS, de nouveaux mécanismes sont proposés.

Altération du processus autophagique : La surcharge primaire induite par les déficits enzymatiques lysosomales pourrait être responsable de la diminution des capacités de fusion entre les lysosomes et les autophagosomes. Il en résulterait un blocage partiel et/ou une sur-induction d'un processus autophagique inefficace. Par conséquent, il y a une accumulation secondaire de substrats spécifiquement dégradés par ce processus, tels les agrégats protéiques et les mitochondries défectueuses. Cette surcharge secondaire va promouvoir la mort cellulaire par différents mécanismes. Elle contribue notamment à l'entretien d'une réaction inflammatoire chronique, à l'induction d'un stress oxydant et à plusieurs dommages cellulaires (3).

Processus inflammatoire : Une réaction inflammatoire chronique, résultante de l'activation inappropriée du système immunitaire en réponse à la surcharge cellulaire est retrouvée dans l'ensemble des MLS

Stress oxydatif : comme une réponse secondaire de la cellule à d'autres processus pathologiques et non comme un effet direct de la surcharge en substance non dégradées (11).

Autres mécanismes physiopathologiques : peuvent être cités comme l'altération du métabolisme du fer, le développement d'un processus auto-immun, altération du métabolisme des lipides...etc

PATIENTS ET METHODES

I. Présentation de l'étude :

Notre travail consiste en une étude rétrospective descriptive, menée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, portant sur huit cas de mucopolysaccharidose type I chez l'enfant. Cette étude s'étale sur une période de 10 ans allant de 2012 à Décembre 2022.

II. Patients :

1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude :

- Tous les patients suivis au sein de service de pédiatrie dont l'âge de moins de 18 ans et,
- Dont le diagnostic de mucopolysaccharidose type I était 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)

III. Méthodes (en se basant sur une fiche d'exploitation pré établie)

Au cours de cette étude descriptive, nous avons réussi à collecter les données concernant les malades répondant aux critères d'inclusion et nous avons regroupé les différents paramètres sous forme de fiches de renseignements individuelles. Le traitement des différentes informations figurant sur ces fiches nous avait permis d'obtenir les résultats qui par la suite étaient confrontés aux données de la littérature faisant ainsi l'objet du chapitre discussion.

La collecte des données a été établie : en consultant les dossiers médicaux disponibles aux archives du service de pédiatrie CHU HASSAN II, mais également en contactant les familles des malades dont on dispose d'un numéro de téléphone ou d'une adresse.

Les fiches d'exploitations préparées 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.

Voir (**annexes 1**) : fiche d'exploitation

IV. OBSERVATIONS

Observation n°1 : (S.B) :

Enfant de sexe masculin né en 2011, issu de parents non consanguins, consultant à l'âge de 17mois pour des hernies : ombilicale (apparue dès les 1ers mois de vie) et inguinale (à l'âge de 9 mois) avec notion d'otites à répétitions. Il est mutualiste.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage avec traits grossiers, front saillant et nez aplati avec une macrocranie; un retard staturo-pondéral (Poids à -1DS et Taille à -1DS) ; une distension abdominale avec hépatomégalie, et à l'auscultation cardio-pulmonaire : un souffle systolique minime au foyer mitral .L'examen ophtalmologique objective une diminution bilatérale de l'acuité visuelle à 7/10 et un aspect trouble de la cornée. L'examen ORL retrouve des végétations adénoïdes comprimant le tractus oro-pharyngé. Devant les anomalies auscultatoires, on demande une échographie cardiaque qui révèle une valvulopathie mitrale, l'échographie abdominale montre une HMG homogène sans SMG. Le bilan radiographique du squelette (mains, pieds, rachis dorsolombaire et bassin) est revenu normal, la radiographie du Cavum retrouve des végétations adénoïdes.

Devant ce tableau, un dosage des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires et une activité enzymatique leucocytaire effondrée à 0 UI confirment le diagnostic d'une mucopolysaccharidose de type I.la biologie moléculaire a révélé Deux mutations : p. pro533Arg homozygote. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler.

Suivi et traitement : Le patient a bénéficié de cures chirurgicales pour ses deux hernies, et d'une adénoïdectomie. Et a été mis sous traitement hormonal substitutif DDT :07/2012 avec une bonne évolution sous traitement : L'acuité visuelle bilatérale s'est améliorée après correction, pas de récurrence de ses hernies, régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques et amélioration clinique de la raideur articulaire avec Reprise du développement staturo-pondéral ; sa dernière consultation remonte au mois 11/2022.

Observation n° 2 : (H.B)

Nourri son de sexe féminin née LE 04/2022, Elle est la sœur cadette de notre 1^{er} patient ; le diagnostic de MPS chez elle a été fait à l'âge de 3 mois suite à un dépistage devant l'antécédent familial. Elle est née d'un mariage non consanguin, la grossesse s'est déroulée sans problèmes et l'accouchement s'est fait par voie normale à terme avec une bonne adaptation à la vie extra utérine ; le poids de naissance était à 3.5kg ; la période néonatale s'est déroulée normalement et le développement neurologique est satisfaisant ;

Notre examen clinique a objectivé une macrocranie PC à 43 cm (+2DS) ; la taille et le poids étaient à la moyenne par rapport à son âge, avec un débord hépatique minime FH à 7cm ; l'examen neurologique est normal et l'examen cardio vasculaire ne trouve pas d'anomalies, les orifices herniaires sont libres.

La petite a bénéficié d'un dosage enzymatique de l'Alpha-I-iduronidase révélant un taux bas à 0, 1 (normalement sup à 1.5 UI), l'étude en biologie moléculaire a détecté deux mutations s : p. pro533Arg homozygote. Le diagnostic de MPS-I a été retenu.

Elle a bénéficié également d'une TDM cérébrale sans anomalie et une échographie abdominale revenant en faveur d'une HMG homogene.la patiente est mise donc sous traitement dès l'âge de 5 mois.

Prof. MOUSTAPHA HIDA
Service de Pédiatrie, CHU HASSAN II, Fès
Pédiatrie
Service de Pédiatrie, CHU HASSAN II, Fès
30000 Fès
Morocco

MEDICAL REPORT

Patient Name:		Date of report:	11.07.2022
DBS ID:		Sample received:	26.05.2022
Date of Birth:	14.04.2022	Date of sampling:	26.05.2022
Gender:	F	LAB-ID:	222013199-EMM1

Indication: MPS type I

Methods: Official symbol: IDUA (MPSI); Gene ID: 3425
Reference sequence: NM_000203.3 (ENST00000247933)
DNA extraction from Dried Blood Spot; PCR amplification and sequencing of coding exons 2-14 (exon 10 partly) and flanking intronic regions.

Result:

Following mutation was detected in homozygous state:

c.1598C>G (p.(Pro533Arg))

Interpretation:

Two mutations were detected: : the homozygous p.Pro533Arg is a known missense mutation (Scott et al 1992) and confirms MPSI.

Authorized by: Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel
[Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

Report was electronically signed and approved.

Please note: Variants are described according "HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update" (Hum Mutat. 2016 Jun;37(6):564-9). Common benign variants in the gene may have been identified but have not been included in this report. Mosaicism cannot be excluded. Because of their complexity and their potential implications for other family members, all genetic tests should be accompanied by genetic counselling in accordance with local legislation.

MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS
Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD
E-Mail: info@generations.at
Tel.: +43 664 4923 706
Fax: +43 1 253 30 33

MEDICAL LABORATORY
ARCHIMED Life Science GmbH
Leberstrasse 20/2
1110 Vienna, Austria
Europe
E-Mail: info@archimedlife.com
www.archimedlife.com

qualityaustria
SYSTEM CERTIFIED
ISO 9001:2015 No. 14335/0
EN ISO 13485:2016 No. 00233/0

1 / 1

Figure 5. Le résultat de l'étude génétique réalisée chez la patiente sur DBS

Observation n° 3 : (H.E)

Patiente née en 2011, issue d'un mariage consanguin 1^{er} degré, non mutualiste. ayant comme antécédents : un retard du développement psychomoteur (position assise à 7 mois, marche à l'âge de deux ans et langage après l'âge de trois ans) avec notion d'opération pour une hernie ombilicale récidivante (suite à laquelle elle a été adressée au service à l'âge de 7 ans pour suspicion d'une maladie métabolique) ; son histoire de la maladie remonte au petit âge par la constatation par la famille d'une dysmorphie faciale ,broncho alvéolites à répétition , un ballonnement abdominal progressif avec notion de raideur articulaire des deux coudes et genoux .

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage (traits grossiers), de grands globes oculaires avec un aspect trouble des cornées ; un retard statural (à -2 DS) ; une attitude scoliotique du rachis et une limitation de l'extension des bras ; une distension abdominale avec présence : d'une hernie ombilicale, d'une cicatrice de cure chirurgicale et une hépato-splénomégalie ; l'auscultation cardiaque est sans anomalie.

L'examen ophtalmologique objective une opacification cornéenne stromale bilatérale sans autres anomalies. Un bilan radiographique réalisé montre : une attitude scoliotique à la radiographie du rachis dorsolombaire. Absence d'érosion articulaire intéressant les articulations atteintes. L'échographie abdominale montre un foie augmenté de taille avec une légère SMG.

Devant ce tableau clinique évocateur de MPSI, un dosage des GAGs et de l'activité enzymatique de l'Alpha-Liduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires et une activité enzymatique leucocytaire effondrée (0 UI) confirment une mucopolysaccharidose type I. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler. L'étude moléculaire a été réalisée révélant deux mutations p. pro533Arg homozygote.

Cette patiente a bénéficié d'un traitement symptomatique sans traitement enzymatique substitutif.



ARCHIMEDlife
Your Partner for Clinical Diagnostics



Prof. MOUSTAPHA HIDA
Service de Pédiatrie, CHU HASSAN II, Fès
Pédiatrie
Service de Pédiatrie, CHU HASSAN II, Fès
30000 Fès
Morocco

MEDICAL REPORT

Patient Name:	Date of report: 04.10.2021
DBS ID:	Sample received: 29.09.2021
Date of Birth: 07.01.2011	Date of sampling: 21.09.2021
Gender: F	LAB-ID: 212021591-EMMA

Indication: MPS Type I, II, IIIB, IVA, VI and VII

Methods: Tandem mass spectrometry from Dried Blood Spot.

Result:

Enzyme activities	Unit	Cut-off value
alpha-L-Iduronidase	0.0	μmol/L/h
Iduronat-2-sulfatase	4.7	μmol/L/h
N-acetyl-a-glucosaminidase	1.7	μmol/L/h
N-Acetylgalactosamin-6-s.	0.2	μmol/L/h
Arylsulfatase B	3.1	μmol/L/h
beta-glucuronidase	6.5	μmol/L/h

Interpretation:
Decreased enzyme activity was detected for MPSI. Genetic report follows.
Other enzyme activities were normal.

Please note: Inconspicuous biochemical results cannot exclude Mucopolysaccharidosis with certainty.
We recommend genetic testing if clinical symptoms suggest any type of Mucopolysaccharidosis.

Authorized by: Univ. Prof. Dr. Berthold Streubel
[Specialist for Medical Genetics (Human Genetics)]

MEDICAL CONSULTANT - CONTACT DETAILS Univ. Prof. Dr. Berthold STREUBEL, MD E-Mail: info@generations.at Tel. +43 664 4923 706 Fax: +43 1 253 30 33	MEDICAL LABORATORY ARCHIMED Life Science GmbH Leberstrasse 20/2 1110 Vienna, Austria Europe E-Mail: info@archimedlife.com www.archimedlife.com	 qualityaustria SYSTEM CERTIFIED ISO 9001:2015 No 14335/0 EN ISO 13485:2016 No 00233/0
---	--	--

Figure 6. Le dosage enzymatique de l'IDUA chez cette patiente par technique de spectrométrie de masse en tandem à partir de gouttes de sang séché réhydraté (DBS)

Observation n° 4 : (H.H)

Enfant née en 2014 et issue de parents consanguins (1er degré) originaire de Oujda ; souscrite récemment à une mutuelle, adressée à l'âge de 4 ans pour PEC d'un retard statural avec une distension abdominale progressive évoluant depuis la 1ère année de vie avec notion de renflement nocturne.

L'examen clinique retrouve un syndrome dysmorphique (traits grossiers et front bombant) ; un retard statural (-2DS) avec une difficulté à assurer l'extension active et passive des deux coudes et le genou gauche ; une distension abdominale avec une discrète HMG, l'auscultation cardio-vx objective un souffle au foyer mitral. Le reste des examens pleuro-pulmonaire et ophtalmologique sont revenus normaux.

Un bilan radiographique est réalisé devant la raideur articulaire ne retrouve pas de signes d'érosion articulaire, la RX du cavum décèle des végétations adénoïdes, l'échographie abdominale est revenue en faveur d'une HMG modérée et l'ETT réalisée chez elle parle de valve mitrale remaniée avec fuite minime.

Le bilan biologique confirme une mucopolysaccharidose type I : l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase est effondrée à 0,9 avec Deux mutations détectées à l'étude génétique : p. pro533Arg homozygote ; Le profil clinique est en faveur d'un phénotype atténué (Hurler -Scheie).

Suivi et traitement : la patiente est suivie actuellement à Oujda, le traitement spécifique vient d'être débuté. Elle bénéficie du traitement symptomatique orthopédique et un suivi en ORL.



*Figure 7. La dysmorphie faciale de notre patiente atteinte de la forme atténuée de
MPSI*

Observation n° 5 : (H.J)

Il s'agit d'un garçon né en 2010, notion de consanguinité 1^{er} degré ; venant d'être souscrit à une mutuelle, scolarisé à ce jour. Il a comme antécédents pathologiques : un développement psychomoteur normal, des infections respiratoires à répétition avec notion de végétations adénoïdes opéré à l'âge de 3 ans ; Ses parents n'ont consulté qu'à l'âge de 5ans après avoir constaté chez lui une distension abdominale progressive avec une hernie ombilicale.

L'examen clinique trouve une dysmorphie du visage avec traits grossiers, un front saillant ; un retard statural à -2 DS ; une distension abdominale avec une hépatomégalie, une petite hernie ombilicale réductible et un souffle mitral à l'auscultation cardio-vx. La mobilisation des deux épaules et genoux est devenue limitée avec une déformation en genu valgus.

Devant ce tableau clinique un dosage des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires (29 mg/mmol) et une activité enzymatique leucocytaire effondrée à 0.3 (témoin à 11.6), l'étude génétique a montré une mutation pathogène c3233 (p.Pro533ARG) à l'état homozygote confirmant ainsi le diagnostic d'une MPS type I. Le profil clinique est en faveur de la forme atténuée (Hurler -Scheie). L'examen ophtalmologique n'a pas objectivé d'anomalies et l'ETT a objectivé une insuffisance mitrale minime sur valve mitrale légèrement épaissie. L'échographie abdominale est en faveur d'une HMG homogène sans signes d'htp.

Suivi et traitement : le patient vient de débiter son traitement de substitution enzymatique le 12/22. Une cure d'hernie a été proposée avec des séances de kinésithérapie motrice.



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

Observation n° 6 : (F.A.)

Il s'agit d'une fille née en 2006, qui consulte à l'âge de 10 ans pour une Hernie ombilicale récidivante. Elle est issue de parents consanguins (2ème degré) non mutualistes. L'histoire de la maladie fut marquée dès l'âge de 6 mois par l'installation progressive d'une dysmorphie faciale associée à un retard manifeste des acquisitions Psychomotrices , et à L'âge scolaire par des difficultés intellectuelles l'obligeant à quitter l'école à 12 ans. L'évolution fut marquée par une recrudescence des épisodes d'otites, une stagnation staturo-pondérale et déficit neurosensoriel : baisse de l'acuité auditive.

L'exploration clinique retrouve une dysmorphie faciale, un retard staturo-pondéral avec une attitude scoliotique du rachis dorsal, une distension abdominale (HMG) associée à une hernie ombilicale récidivante après opération, L'auscultation cardiaque retrouve des souffles de maladie mitrale et aortique, l'examen ophtalmologique n'objective pas de diminution de l'acuité visuelle, l'examen ORL souligne une otite bilatérale.

La petite a bénéficié d'un dosage des GAGs urinaires : Excrétion accrue avec profil électrophorétique en faveur d'une MPS type 1/2. Et un dosage enzymatique de l'Alpha-I-iduronidase révélant un taux bas à 0, l'étude en biologie moléculaire a détecté deux mutations s : p. pro533Arg homozygote. Le diagnostic de MPSI a été retenu.

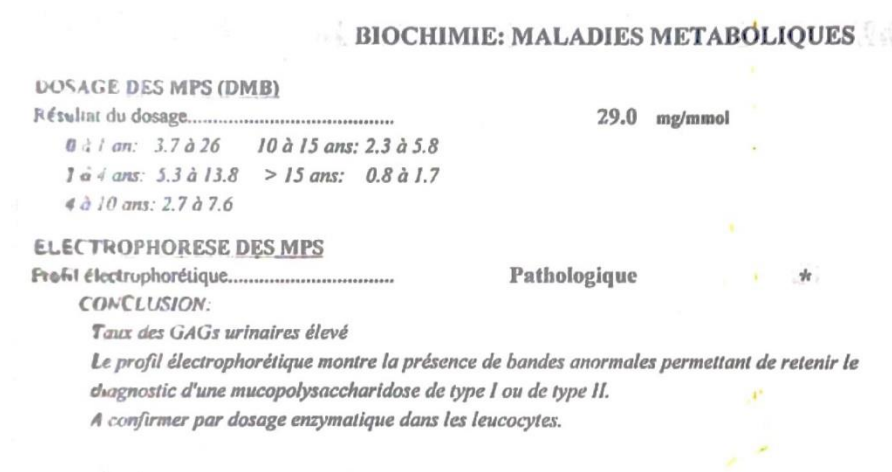


Figure 9. Le dosage et profil électrophorétique des GAGs urinaires chez notre patiente

La TDM cérébrale réalisée parle d'atrophie cortico sous corticale associée à un élargissement du système ventriculaire, La TDM du Rocher montre une otite moyenne bilatérale prédominant à gauche.

L'échographie cardiaque visualise une dysplasie polyvalvulaire mitroa-ortique compliquée de cardiomyopathie hypertrophique ; avec une infiltration des coronaires alors que l'échographie abdominale est revenue en faveur d'une hépatomégalie homogène.

Suivi et traitement : la patiente n'a pas bénéficié de traitement hormonal ; elle a eu une antibiothérapie pour traiter son otite avec un suivi ORL (PEA) ; un suivi en neuro et cardio pédiatrie et fut adressée en orthopédie pour PEC de sa scoliose ; la patiente est décédée à domicile vers la fin de notre période d'étude suite probablement à un arrêt cardio respiratoire.

Observation n° 7 : (H.I.)

Enfant de sexe masculin né en 2011, issu de parents consanguins 1^{er} degré, consultant à l'âge de 3 ans pour un retard psychomoteur et statural sévères avec une hernie ombilicale récidivante et infections respiratoires à répétition. Il n'est pas mutualiste.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage avec traits grossiers ; une cyphose dorsale basse avec un thorax déformé en entonnoir ; un retard staturo-pondéral ; une distension abdominale avec une hépato-splénomégalie, sans souffle à l'auscultation cardio-pulmonaire. L'examen ophtalmologique a objectivé un aspect trouble de la cornée. L'examen ORL retrouve des végétations adénoïdes. L'échographie abdominale montre une HSMG. Le bilan radiographique du squelette (mains, pieds, rachis dorsolombaire et bassin) est revenu en faveur de dysostose multiples, la radiographie du Cavum retrouve des végétations adénoïdes.

Devant ce tableau, un dosage des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires et une activité enzymatique leucocytaire effondrée à 0.1 UI confirment le diagnostic d'une mucopolysaccharidose de type I. La biologie moléculaire a révélé Deux mutations : p. pro533Arg homozygote. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler.

Suivi et traitement : Le patient a bénéficié de cure chirurgicale pour sa hernie, et d'une adénoïdectomie. D'un traitement orthopédique (corset) ; kinésithérapie respiratoire et motrice. Le traitement substitutif n'était pas instauré, il est décédé à domicile à l'âge de 5 ans.

Observation n° 8 : (I.E.)

Enfant né en 2017 et issu de parents consanguins (1er degré) ; non mutualiste qui vient de se présenter en consultation à l'âge de 5 ans pour retard psychomoteur et statural, ayant comme antécédent : une hernie ombilicale récidivante pour laquelle il a été opéré à deux reprises avec notion d'infections respiratoires à répétition et renflement nocturne. L'histoire de la maladie remonte à la 1ère année de la vie par un retard d'acquisition des postures assise et debout avec une distension abdominale progressive.

L'examen clinique retrouve un syndrome dysmorphique (traits grossiers Et front bombant) ; des opacités cornéennes et un retard statural (-3 DS) ; une distension abdominale avec HMG et une hernie ombilicale ayant récidivé après opération. Une raideur articulaire des deux coudes et genoux et une déformation thoracique en entonnoir , une cyphose avec des mains en griffes ; L'examen cardiovasculaire objective un souffle mitral, Un bilan radiographique retrouve des végétations adénoïdes à la radiographie du Cavum , une dysostose multiple : une scaphocéphalie à la radiographie du crâne, un aspect en lames des côtes à la radiographie thoracique avec une hypoplasie des coins supéro antérieures de L2 au niveau du Rachis, et à la radiographie des membres inférieurs : des genoux déformés sans signes érosifs.

Le bilan biologique confirme une mucopolysaccharidose type I, une activité enzymatique effondrée de l'Alpha-L-Iduronidase au papier buvard (à 0,5 nmol/h/mg de protéines). Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler. L'étude génétique est en faveur d'une Mutation stop (nonsense) p. Trp402 homozygote. Une échographie abdominale et ETT sont demandées.

Suivi et traitement : le patient n'a pas encore bénéficié du traitement hormonal substitutif ; et est adressé en ORL et orthopédie pour le traitement symptomatique.



Figure 10. Mise en évidence d'une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 sur la radiographie du profil réalisée chez (I. E) et à la Radiographie thoracique de face : des côtes élargies, effilées à leur insertion

Tableau 1. Récapitulatif des observations

Patients	1 (S.B)	2 (H.B)	3 (H.E)	4 (H.H)	5 (H.J.)	6 (F.A.)	7 (H.I.)	8 (I.E.)
Date de naissance	2011	2022	2011	2014	2010	2006	2011	2017
Sexe	M	F	F	F	M	F	M	M
Consanguinité	(-)	(-)	1er degré	1er degré	1er degré	2ème degré	1er degré	1er degré
Cas similaires dans la famille	1 cas = sœur Hurler	1 cas = Frère Hurler	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Age du début des symptômes	Avant 1 an	Avant 1 an	Avant 1 an	A partir d'1 an	Après 1 an	Avant 1 an	Avant 1 an	Avant 1 an
Age du dg	17 mois	3 mois	7 ans	4 ans	5 ans	10 ans	3 ans	5 ans
Motif de consultation	Hernies + otites à répétition	Dépistage vu ATCD familial +dysmorphie	Retard psychomoteur, hernie récidivante, raideur articulaire et distension abdominale	Retard statural + une distension abdominale progressive	Distension abdominale progressive avec une hernie ombilicale	Retard Psychomoteur manifeste +des difficultés intellectuelles	Retard psycho-moteur et statural sévères + une hernie ombilicale récidivante	Retard psycho-moteur + distension abdominale progressive+ hernie récidivante
Dysmorphie faciale	Aspect grossier du visage : front saillant et nez aplati+ macrocranie	Traits finement grossiers Macro-cranie PC à 43 cm (+2DS)	Aspect grossier du visage et front saillant et grands globes oculaires	Traits grossiers et front bombant	Traits grossiers et front bombant	Aspect grossier du visage : front saillant et nez aplati	Dysmorphie du visage avec traits grossiers	Traits grossiers et front bombant

Retard statural et ou pondéral	Retard Statural – pondéral : P (-1DS) T (-1DS)	(-)	Un retard statural (à -2 DS)	Un retard statural (-2DS)	Un retard statural à (-2 DS)	Un retard staturo-pondéral (non chiffré)	un retard staturo-pondéral (non chiffré)	Un retard statural (-3 DS)
Atteinte abdomino-digestive	Une distension abdominale avec HMG, Hernie ombilicale et inguinale	Un débord hépatique minime FH à 7cm	Une distension abdominale, une hernie ombilicale, cicatrice de cure chirurgicale (hernie) et HSMG	Une distension abdominale avec une discrète HMG	Distension abdominale avec, hépatomégalie, une petite hernie ombilicale réductible	Une distension abdominale (HMG) associée à une hernie ombilicale récidivante	Distension abdominale avec une hépatosplénomégalie	Distension abdominale avec HMG et une hernie ombilicale ayant récidivé après opération
Signes neurologies	(-)	(-)	Retard psychomoteur.	(-)	(-)	Retard psychomoteur +difficultés intellectuelles	Retard psychomoteur	Retard Psycho-moteur
Opacité cornéenne	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Atteinte ORL	Otites à répétition + végétations adénoïdes	(-)	(-)	Renflement nocturne+ végétations adénoïdes	Végétations adénoïdes	Otite bilatérale + baisse de l'acuité auditive	Végétations adénoïdes	Végétations adénoïdes
Atteinte respiratoire	(-)	(-)	Broncho-alvéolites à répétition	(-)	Infections respiratoires à répétition	(-)	Infections respiratoires à répétition	Infections respiratoires à répétition

Atteinte ostéo-articulaires		(-)	(-)	Attitude scoliotique du rachis et une limitation de l'extension des bras	Difficulté de : Active extension+ passive des deux coudes +genou gauche, pas de signes RX d'érosion	Mobilisation des deux épaules et genoux est limitée avec une déformation en genu valgus	Attitude scoliotique du rachis dorsal	Cyphose dorsale basse avec un thorax déformé en entonnoir+ dysostose multiples	Raideur articulaire des deux coudes et genoux + déformation thoracique en entonnoir, une cyphose avec des mains en griffes +dysostose multiples
Anomalie cardio-vasculaire		Souffle systolique minime au foyer mitral	(-)	(-)	Valve mitrale remaniée avec fuite minime.	Insuffisance mitrale minime sur valve mitrale légèrement épaissie	Dysplasie poly valvulaire mitroa-ortique compliquée de cardiomyo-path ie hypertrophique	(-)	Souffle au foyer mitral (RDV ETT)
Profil clinique		Hurler	Hurler	Hurler	Phénotype atténué (Hurler – Scheie)	Phénotype atténué (Hurler – Scheie)	Hurler	Hurler	Hurler
Biologie	D'orientation	Dosage des GAGs:elevé Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	NR	Excrétion accrue des GAGs urinaires Electrophorèse : Profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Dosage des GAGs:elevé Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Excrétion accrue des GAGs urinaires Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Excrétion accrue des GAGs urinaires Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Excrétion accrue des GAGs urinaires Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	NR

Biologie de confirmation	S	Activité enzymatique nulle	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique nulle	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique nulle	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique basse
Etude Génétique		Deux mutations : p.pro533 Arg homozygote	Deux mutations : p. pro533Arg homozygote	Deux mutations : p. pro533Arg homozygote	Deux mutations : p. pro533Arg homozygote	Une mutation pathogène : c3233 (p. Pro533ARG) à l'état homozygote	Deux mutations s : p. pro533Arg homozygote	Deux mutations : p. pro533Arg homozygote	Mutation stop (nonsense): p. Trp402 homozygote
Traitement symptomatiques		Cure des hernies Adénoïdectomie +ATB otite	(-)	Cure de la hernie ombilicale	Orthopédique et un suivi en ORL et cardio-ped	Suivi en orthopédie et cardio ped+ cure d'hernie proposée	ATB et suivi ORL Suivi neuro ped et cardio DECES	Chirurgie d'hernie, une adénoïdectomie. D'un traitement orthopédique (corset) ; kinésithérapie respiratoire et motrice. DECES	Adressé en ORL et orthopédie
Traitement spécifique		Laronidase DDT : 07/2012	Laronidase DDT : 09/22	NR	laronidase vient de le débiter (suivie à Oujda)	Laronidase DDT : 07/2022	NR	NR	NR

RESULTATS ET DISCUSSION

Résultats

- L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 4.5 ans avec des extrêmes de 3 mois et de 10 ans,
- L'âge moyen au début de la maladie était de 04 mois avec un délai de 05 ans en moyenne Entre le début des symptômes et le diagnostic.
- Le sexe ratio est à 1 (4 filles et 4 garçons).
- Le pourcentage des patients mutualistes était de 50 % (4/8).
- La consanguinité premier degré est présente chez 5/8 cas (62,5%) et deuxième degré chez 1/8 cas (12,5%). Deux de nos patients sont frère et sœur.
- Les antécédents d'infections respiratoires et/ou oto-rhinolaryngologiques à répétitions ont été retrouvés chez 87.5% des patients.
- Les motifs de consultation les plus fréquents étaient les hernies ombilicales et la distension abdominale dans 75% et 87.5% respectivement.

Tableau 2. Les signes cliniques et paracliniques dominants sont :

Signes cliniques fréquents	Pourcentage
La dysmorphie faciale	100%
L'organomégalie	100%
Le retard statural et/ou pondéral	87,5%
L'atteinte ostéoarticulaire	75%
L'atteinte cardiaque	62.5%

- Le phénotype Hurler a été constaté chez 6/8cas ; deux étaient des formes atténuées : hurler-scheie.

Tableau 3. Les éléments du diagnostic biologique :

LE dosage des GAGs urinaires	Activité enzymatique de l'alpha –I– iduronidase :	L'étude génétique
Six de nos malades ont bénéficié d'un dosage des GAGs dans les urines : excrétion accrue Electrophorèse : un profil en faveur d'une MPS type 1 /2	Tous nos patients présentaient un déficit enzymatique total (< 5 nmoles/h/mg de protéines) en alpha–I–iduronidase, avec une activité enzymatique nulle chez 50% des patients.	Réalisée chez tous nos patients – une mutation p.P533R à l'état homozygote dans 87.5% des cas. Une deuxième mutation non-sens p.Trp402 a été retrouvé uniquement chez un patient .

- La majorité de ces enfants bénéficient d'un traitement symptomatique avec prédominance des cures chirurgicales des hernies, et la moitié d'entre eux (50%) reçoivent un traitement substitutif à base de laronidase alors qu'aucune transplantation des cellules souches hématopoïétiques n'a été réalisée.
- 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 avec un seul patient) alors que l'état des patients non traités s'aggravait progressivement avec deux décès à domicile suite à un arrêt cardio respiratoire probable.

I. Epidémiologie

- ♦ La prévalence exacte de la MPS I est difficile à obtenir à partir des ressources épidémiologiques disponibles, son estimation varie considérablement selon les pays.
- ♦ En janvier 2022, la prévalence de la MPS I au niveau mondial est estimée à 0.82/100000 naissances (1/100000 pour les formes sévères et 1/500000 pour les phénotypes atténués), elle est d'environ 1/100 000 en Europe selon une étude systématique de la littérature réalisée par Orphanet (4).

Quant au Maroc, on ne dispose pas encore de données dans ce sens.

Quelques résultats de différentes études de prévalence, en fonctions des pays, sont rapportés sur le tableau suivant (1) (2) :

Tableau 4. Quelques résultats de différentes études de prévalence, en fonctions des pays

Pays	Années	Prévalence 1/100000		
		IH	IS	I H/S
Australie*	2012	1,14	0,2	0,87
Taiwan	1984-2004	0,06	0,02	0,03
Irlande	2001-2006	3,2	0,12	0,49
République Tchèque	1979-2009	0,7	NP	NP
Slovaquie	1979-2010	1,32	NP	NP
Suède	1975-2004	0,67	NP	NP
Norvège	1975-2004	1,85	NP	NP
Danemark	1975-2004	0,54	NP	NP
Colombie	1952-1986	0,69	0,08	NP
Irlande	1958-1985	1,3	0	0,36
Pays-Bas	1970-1996	1,19	NP	NP
Allemagne	1980-1995	0,61	0,05	0,03
Grande Bretagne	1981-2003	0,76	0,07	0,24
Oman	1998-2007	0,744	NP	NP

- ♦ La MPS I étant une maladie à transmission autosomique récessive :

Elle touche les deux sexes avec un sexe ratio qui reste proche de 1.

En effet Nos résultats concordent avec la plupart des études épidémiologiques (22). Certaines comme les études de Rabat (6).et Marrakech (1) avaient objectivés une prédominance masculine minime (sexe ratio :1.5 et 1.09) alors que d'autres ex : adjtouthah (2) ont rapporté une prédominance féminine.

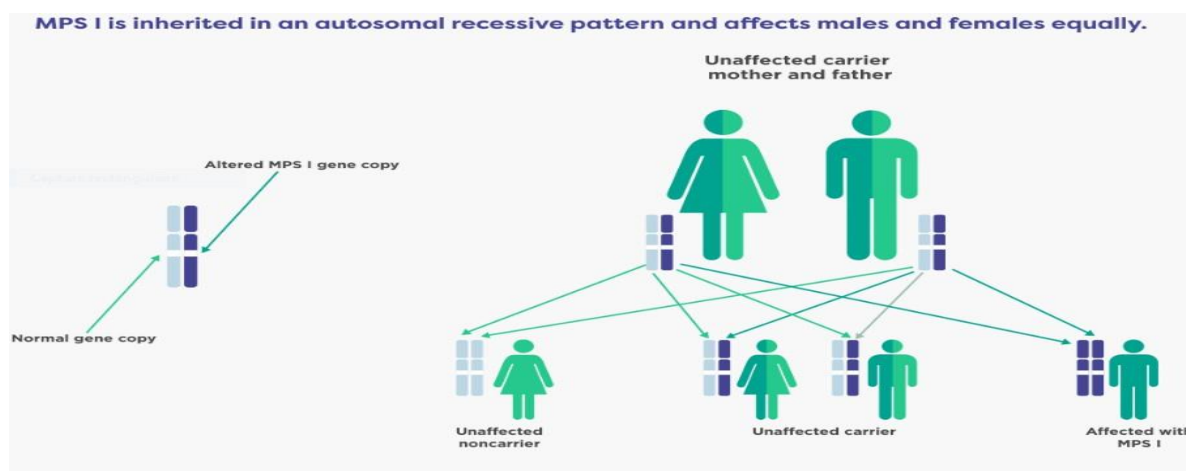


Figure 11. La transmission autosomique récessive de la MPSI

- ♦ La consanguinité serait un facteur déterminant augmentant ainsi le risque d'avoir un enfant malade. Dans notre étude, le taux est élevé :75% et est comparable à celui de l'étude de Marrakech (1), Rabat (6) et l'Algérie (2).

S. Khedhiri et al. (7) 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 conclusion peut être avancée pour justifier la forte proportion d'une mutation particulière p.P533R dans ces populations.

Cette même étude. (7) a montré que 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.

- ♦ Le délai retardé entre le début des signes et le diagnostic (5 ans dans notre série, 6.45 ans dans une série de Marrakech (1) et 5.1 ans dans une autre de Rabat (6)) et 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.

Les individus affectés par cette maladie ont traditionnellement été classés comme ayant l'un des trois syndromes MPS I (syndrome de Hurler, Hurler-Scheie ou syndrome de Scheie), Actuellement ils sont mieux décrits comme ayant un phénotype compatible avec une MPS I sévère (syndrome de Hurler) ou atténuée. (27)

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 (75% 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.

Tableau 5. Le spectre clinique des MPS I (5)

	Severe MPS I Rapid progression	Attenuated MPS I Slower progression	
Phenotype ^{1,2}	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
Median Age of Onset ²	6 months	1.8 years	5.3 years
Early and Prevalent Signs ^{1,2}	Hernia, coarse facial features, kyphosis/gibbus	Hernia, corneal clouding, hepatomegaly	Hernia, joint contractures, corneal clouding
Median Age at Diagnosis ²	1 year	4 years	9.4 years
Impact on Cognition ^{1,2}	Significant mental delay with loss of acquired skills	No/mild mental delay, learning disabilities	None

C'est une maladie progressive, souvent débilitante et potentiellement mortelle.

La principale cause de décès est l'insuffisance cardiorespiratoire. Les manifestations cliniques varient considérablement d'un individu à l'autre.

II. Manifestations cliniques et paracliniques

1. Le syndrome dysmorphique et le morphotype :

La dysmorphie caractéristique (décrite dans la littérature par le terme gargoylisme) est secondaire au stockage des GAGs dans les tissus mous de la région oro-faciale.

Elle comporte : une macrocranie, des sourcils bas implantés épais et des cheveux

hirsutes ; le front est saillant, le nez aplati à sa racine avec des narines larges ; les lèvres sont épaisses et écartées ; la respiration se fait la bouche ouverte ; Il existe une macroglossie, et les dents sont petites et mal implantées. Une scaphocéphalie peut également être observée.



Figure 12. La Dysmorphie faciale au cours d'une mucopolysaccharidose type I (29). Les traits sont épais, l'ensellure nasale marquée, les narines larges et antéversées. A droite : la dysmorphie est caractéristique chez notre patient (I.E.) atteint de la forme sévère de MPS-I



Figure 13. Rx du crane chez le patient (I.E.) montrant une scaphocéphalie

Le morphotype général : est caractérisé par un cou court avec une tête rentrée dans les épaules, un aspect trapu des membres, une mobilité réduite des articulations, les mains en griffes. Et un abdomen volumineux.

D'après notre étude la dysmorphie faciale évocatrice est présente chez tous les malades avec une intensité variable, et ceci est comparables avec les données de la littérature.

2. Retard de croissance staturo-pondérale :

Selon notre série, un retard de la croissance staturale ou staturo-ponderale a été retrouvé chez la majorité des malades soit 87,5%. Le retard est staturo-pondéral chez 4 malades variant entre [-1 DS ; -3DS] pour les deux paramètres. Un retard statural seul est retrouvé chez 4 patients.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature. (8) ; 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. (9), ce retard peut ne pas être évident dans les formes atténuées. Le développement axial est plus perturbé que le développement appendiculaire, et ceci est causé par l'altération de la maturation programmée des chondrocytes dans la plaque de croissance. (10).

3. L'atteinte digestive :

La déglutition peut devenir difficile en raison du dépôt de GAGs dans le tissu musculaire de la langue, entraînant une macroglossie qui peut altérer la parole, ce dépôt survient également dans des viscères et entraîne une organomégalie (HMG. SMG ...) qui gêne le diaphragme engendrant un syndrome respiratoire restrictif, et participe à la distension abdominale avec comme conséquence une apparition d'hernies ombilicales et inguinales ayant la caractéristique de récidiver souvent après cure chirurgicale,

l'atteinte abdominale (distension et hernies) a représenté les motifs de consultation les plus fréquents dans notre série (87.5% et 75% respectivement).

Ces trois groupes de symptômes sus-cités dominent le tableau clinique des patients de notre étude.

4. Les Manifestations neuropsychiques :

Signent l'impact de l'accumulation des GAGs type HS au niveau du SNC (11).

Elles sont variables : débutant par un retard des acquisitions psychomotrices voire un trouble de langage pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers (12), associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices (neurodégénérescence (12)), et une détérioration neurosensorielle (auditives et ophtalmologiques).

L'infiltration progressive de la moelle épinière et des ligaments vertébraux peut provoquer une compression médullaire au niveau cervical. L'infiltration peut également comprimer des nerfs périphériques : c'est le cas du Syndrome du canal carpien : fréquent selon la littérature (16) mais non rapporté par nos patients.

Le degré de cette atteinte est variable : elle est sévère chez le sous type clinique Hurler (MPS 1-Hurler), légère chez la forme atténuée. Cette description est en parfait accord avec nos résultats : en effet les deux patients ayant un phénotype atténué ne présentent pas de signes neurologiques tandis que chez ceux avec les formes sévères l'atteinte variait entre un retard psychomoteur de degré variable, retard intellectuel chez une patiente et une macrocranie chez une autre sans signes d'HTIC.

Le scanner ou l'IRM cérébrale peut montrer différentes anomalies : une hydrocéphalie (à cause d'un déficit de réabsorption du LCR), des kystes arachnoïdiens, ou rarement des images hypodenses arrondies ou ovales dans la substance blanche traduisant une démyélinisation.

Le profil psychologique : les patients MPS I sont généralement calmes et placides, ils développent peu ou pas de problèmes comportementaux, et ils sont plus vigilants vis-à-vis le danger malgré une détérioration cognitive sévère comparée à la mucopolysaccharidose type III par exemple, où on assiste à un profil de patients souvent victimes d'environnements dangereux. En effet, les patients de notre étude montraient un profil psychologique similaire.

5. L'atteinte ophtalmologique :

L'opacification cornéenne est fréquente et évocatrice du diagnostic (29). Elle survient chez tous les individus atteints de MPS I (13).se produit en raison d'une altération structurelle du stroma cornéen (9). La progression peut entraîner une déficience visuelle grave, Un glaucome à angle ouvert peut survenir. La dégénérescence rétinienne entraînant une diminution de la vision périphérique et la cécité nocturne est courante. La cécité peut résulter d'une combinaison de dégénérescence rétinienne, de compression et d'atrophie du nerf optique et de lésions corticales dues à l'hydrocéphalie.



Figure 14. Opacité cornéenne au cours d'une mucopolysaccharidose type I (29)

Dans notre série 4 des 6 patients ayant la forme sévère (66 % par rapport à 80% (2) et 100% (13) avaient des opacités cornéennes ; cependant les deux patients classés phénotype atténué ne présentaient pas d'atteinte ophtalmologique ce qui n'est compatible avec les données de la littérature considérant ce signe parmi les signes d'appel fréquents chez les formes atténuées (2) (12) (13).

6. L'atteinte otorhinolaryngologique et respiratoire :

Les GAG s'accumulent dans les tubes de l'oreille moyenne et les empêchent en outre de se drainer correctement, entraînant des infections récurrentes de l'oreille. Les patients développent généralement une perte auditive conductrice et neurosensorielle combinée (9). La surdité est quasi constante selon certaines études (70 à 100% des patients (2) surtout chez les formes sévères (13). Une de nos patients avait présenté une surdité avec notion d'otites à répétition.

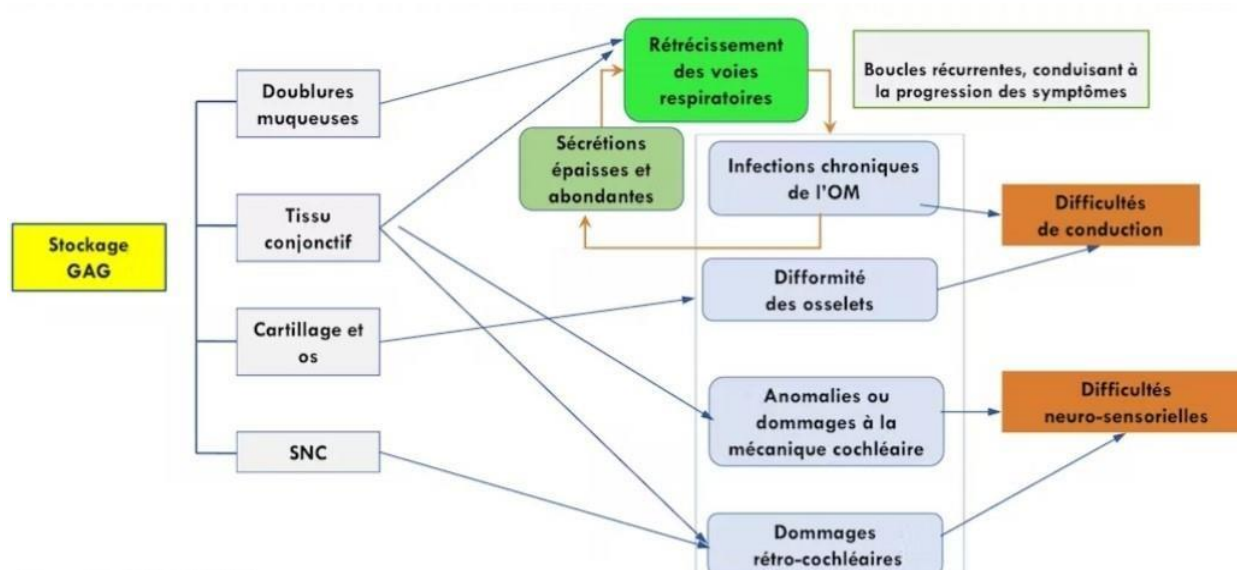


Figure 15. La physiopathologie de la surdité dans les mucopolysaccharides(15)

Les malades atteints de MPS I développent souvent des infections fréquentes des sinus et des poumons avec des sécrétions épaisses qui s'associent à l'épaississement des tissus mous dans le nez, le pharynx, les amygdales et les végétations adénoïdes ainsi que des anomalies du cartilage trachéal provoquant une obstruction progressive des voies respiratoires et une apnée du sommeil. Chez certains patients, l'apnée du sommeil n'est pas reconnue et peut provoquer une hypoxémie importante la nuit, entraînant des complications telles que l'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire ; considérée dans notre série comme cause de décès probable chez un de nos patients.

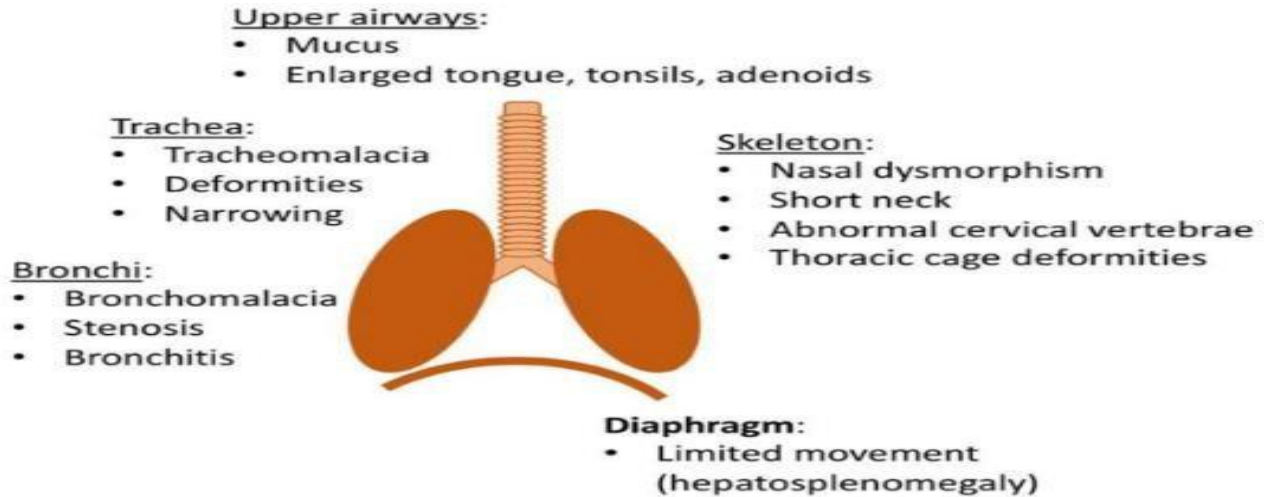


Figure 16. Aperçu des manifestations affectant la fonction respiratoire dans la mucopolysaccharidose de type I (MPS I) (14)

7. L'atteinte ostéoarticulaire :

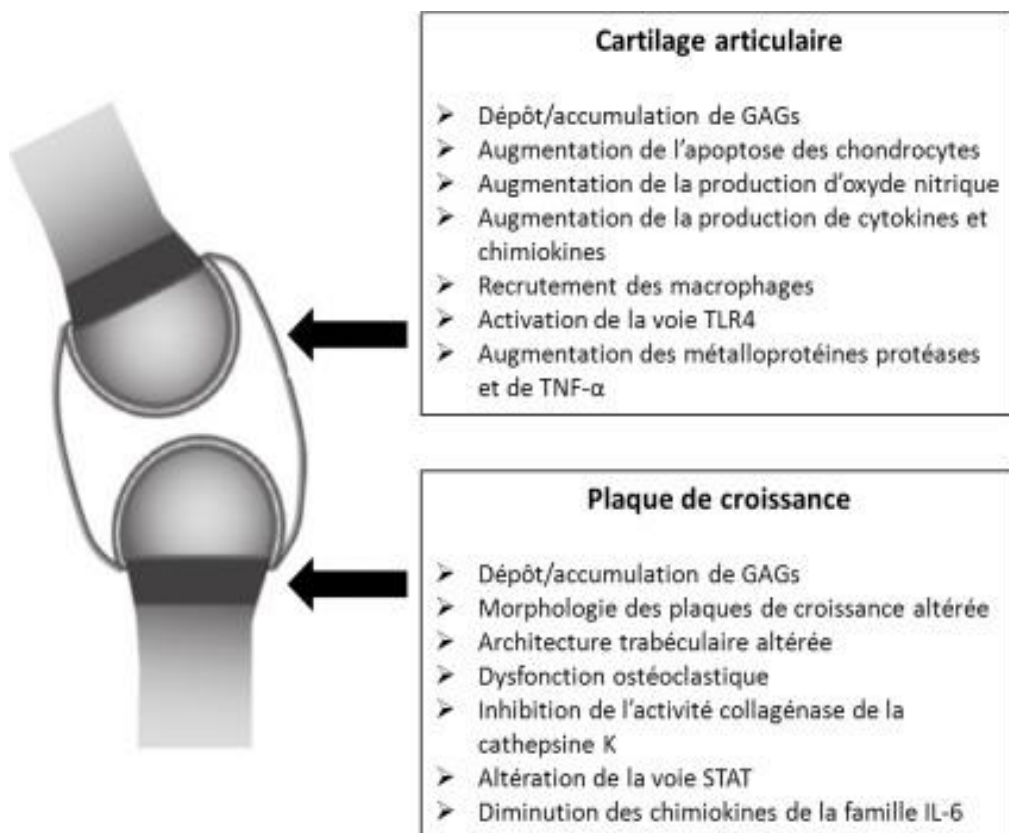


Figure 17. Mécanismes induits par l'accumulation de GAGs type DS et menant aux atteintes osseuses et articulaires observées chez les individus atteints de MPS I (11)

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 (10).



Figure 19. Aspect de main en griffe chez notre malade



Figure 18. Déformation des deux genoux en genu varum chez un malade de notre série

Les malades présentent généralement Une dysplasie squelettique progressive (dysostose multiplex) impliquant tous les os et qui est observée chez tous les individus atteints de MPS I sévère (9) (10) (13).

8. L'atteinte cardiovasculaire

La MPS type I où une accumulation de GAGs type DS est avérée, des anomalies cardiaques sont observées : Le DS étant naturellement présent dans les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins ainsi que dans les tissus de la valve cardiaque, il s'accumule donc principalement dans ces tissus. Il y provoque des anomalies contribuant largement à la mortalité précoce observée chez les patients (calcification/déformation progressives de la valve mitrale ou de la valve aortique, une cardiomyopathie, plus rarement à une coronaropathie). Une mort subite par arythmie, une maladie coronarienne et un collapsus cardiovasculaire peuvent survenir. L'atteinte cardiaque est mise en évidence par l'échocardiographie bien plus tôt que celle observée cliniquement.

L'atteinte cardiaque est observée chez 62% de nos malades, ce pourcentage est moindre comparé à d'autres études où l'atteinte cardiaque est quasi constante (2) (12) (13) (14) (16), 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 (9).

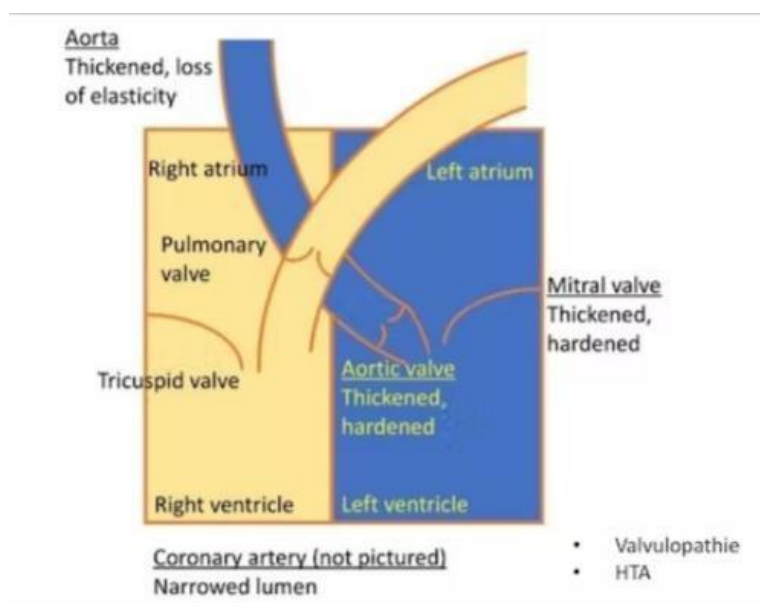


Figure 20. Aperçu schématique des manifestations affectant la fonction cardiaque

dans la MPS I (14).

9. Atteinte dentaire :

L'interrogatoire et l'examen de la cavité buccale doivent rechercher un retard d'éruption dentaire, une anomalie de coloration de l'émail, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale et linguale. Les kystes et abcès dentaires sont fréquents. (12) (29).

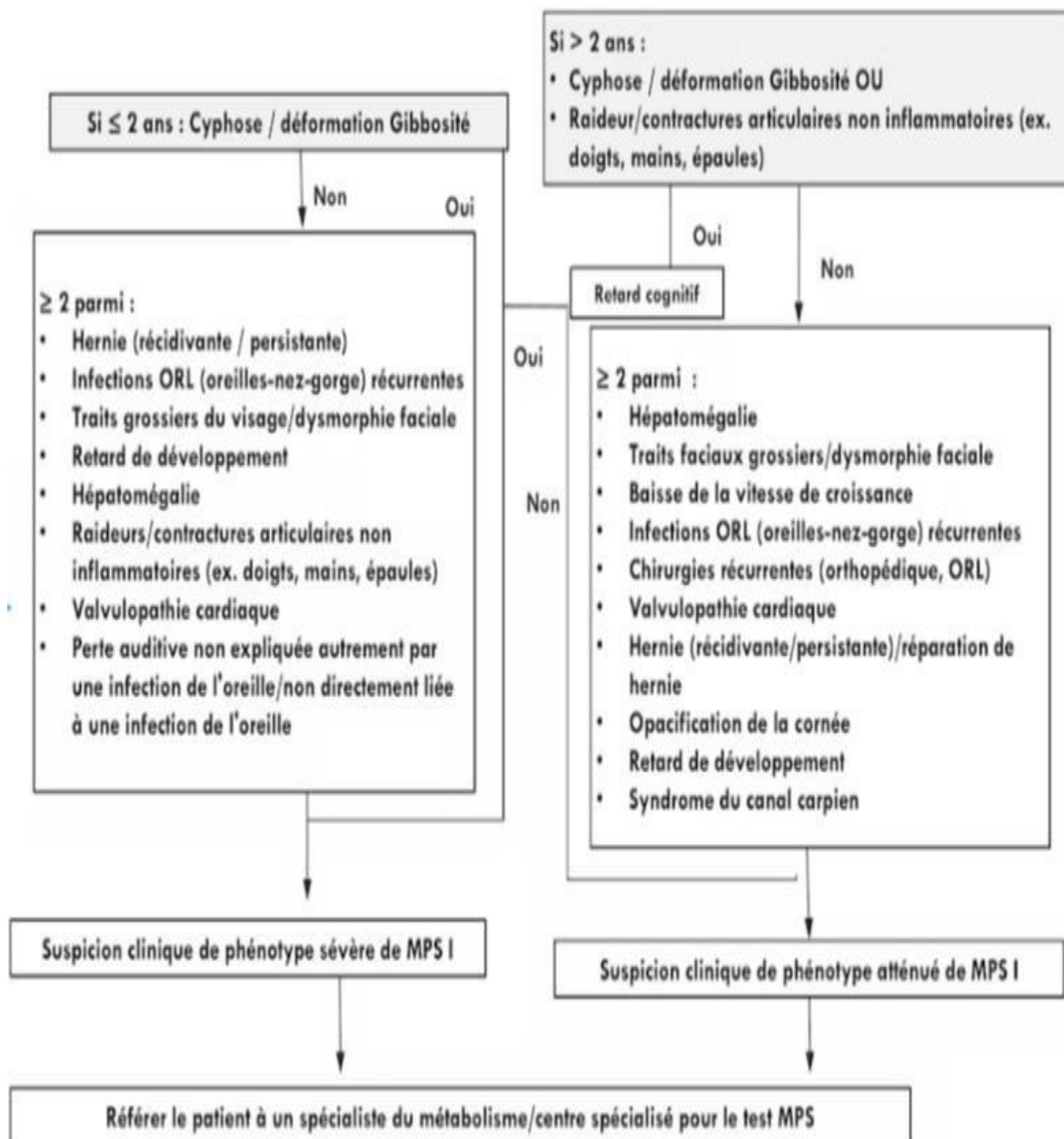


Figure 21. Algorithme en cas de suspicion clinique précoce de MPSI (15)

III. Diagnostic Positif

1. Biologique

Orientation biologique : 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 (dermatane et héparane sulfate). L'étude doit être à la fois quantitative et qualitative L'excrétion peut être peu ou pas augmentée chez les patients dont l'atteinte clinique est la plus modérée. (17)

Le gold standard pour le diagnostic de la MPS I est basé sur la mesure de l'activité résiduelle de l'alfa- L –iduronidase (IDUA) (18) effectuée par plusieurs techniques : la fluorimétrie avec le 4-méthylumbelliferyl (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 pour l'IDUA –adoptée actuellement dans notre service –est la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), cette technique permet de doser l'IDUA à partir de gouttes de sang séché réhydraté (DBS) (2) (18).

Il est important de mentionner qu'aucune corrélation biochimique n'existe pour la quantification enzymatique afin de prédire les phénotypes de la maladie (2) (17) (18) (30).

Des pseudo-déficits enzymatiques sont décrits pour α -L-iduronidase ; ils sont rares et ne sont pas associés à une augmentation des concentrations urinaires des GAGs.

2. Etude génétique

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 (2). Cette analyse est réalisée systématiquement chez tous nos malades.

Variante ^{un}	Fréquence combinée (%)
p.Trp402 *	31,5
p.Pro533Arg	25,8
p.Gln70 *	21,5
c.56_47del12	6.3
p.Arg89Gln	6.3
p.Arg628 *	5.5
p.Gln380Arg	5.1
p.Ala327Pro	4.9
p.Glu178Lys	3.4

Tableau 6. Illustrant les Variantes les plus courantes chez les patients atteints de MPS I dans le monde (18) :

Les deux premières sont celles retrouvées chez les cas de notre série avec une prédominance de p. Pro533Arg présente chez 7/8 des patients identifiée à l'état homozygote dans 100% des cas.

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 (19) ,64 % en Tunisie. Alors que sa fréquence est d'environ 5 à 13 % des sujets en Espagne et en Italie (2).

Certaines corrélations génotype-phénotype pourraient permettre de prédire le phénotype clinique d'un patient à partir du génotype :

Plus de 300 variantes de *IIDUA* ont été rapportées dans la Human Gene Mutation Database (HGMD) (18) (20). Parmi lesquels Deux variantes non-sens courants : p.Trp402* et p. Gln70*, la p. Trp402* est portée de façon homozygote par un de nos malades, elle est rapportée être associée au phénotype sévère (18).

De même que Plusieurs génotypes ont été associés aux deux formes de maladie sans prédilection. Ceci est valable pour p. [Pro533Arg] ; [Pro533Arg] qui est fréquent dans notre étude (18).

3. Dépistage néonatal :

Le dépistage néonatal (NBS) se concentre sur l'identification précoce des troubles pour permettre une intervention précoce en évitant les manifestations irréversibles mettant la vie en danger.

Le dépistage de la MPS I est inclus dans le panel de dépistage néonatal aux États-Unis depuis 2016 (13), et il est actuellement en cours dans d'autres pays (l'Italie comme exemple (21))

Il est très clair que les patients atteints de MPSI tirent un grand bénéfice d'un traitement spécifique précoce (2) (3) (18) (21), ce qui justifie l'indication de l'inclure parmi les pathologies concernées par le programme de dépistage néonatal d'autant plus que les tests de dépistage sont de plus en plus disponibles.

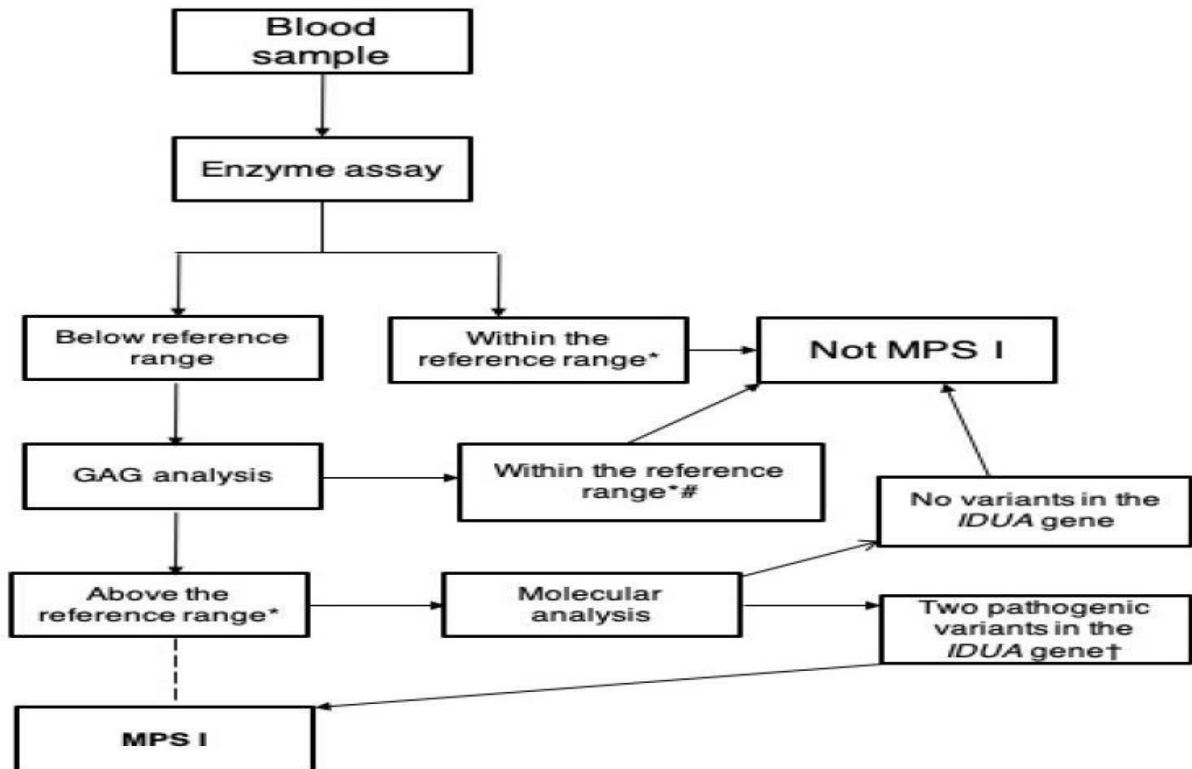


Figure 22. Le dépistage néonatal de la MPS I (18).

- ♦ Fourchettes de référence pour la LUZERNE-l'iduronidase (IDUA) et les glycosaminoglycanes peuvent varier selon la méthodologie utilisée et doivent être établis dans chaque laboratoire.
- # Pseudodéficiência entraînant de faibles niveaux d'IDUA avec des niveaux normaux de GAG

IV. Diagnostic différentiel :

- Les autres Maladies de surcharges lysosomales en particulier :
- Syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type 2) : le début est tardif, l'évolution clinique est plus lente et les manifestations cornéennes sont absentes en comparaison avec le syndrome de hurler.
- Syndrome de Sly (mucopolysaccharidose de type 6) : qui partage des caractéristiques cliniques similaires à celles du syndrome de Hurler. Le retard mental peut être léger ou absent, l'Hydrops fetalis est une présentation la plus courante, et généralement les patients ne survivent pas au diagnostic.
- Déficit multiple en sulfatase ...
- L'hypothyroïdie congénitale : comme pathologie endocrinienne responsable d'une infiltration et épaissement des traits du visage, d'une atteinte cardiaque et distension abdominale avec des hernies.
- Arthrite juvénile idiopathique. Les personnes atteintes de MPS I atténuée peuvent présenter une arthrite non inflammatoire à tout âge.
- Autres : arthrogrypose inflammatoire chronique, Polyarthrite rhumatoïde ; dysplasie squelettique, ...

V. Traitement

1. Objectifs :

- Améliorer ou ralentir l'évolution multi systémique de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie et l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.
- Informer le patient et sa famille sur sa maladie, les complications et sa prise en charge.

2. Moyens

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

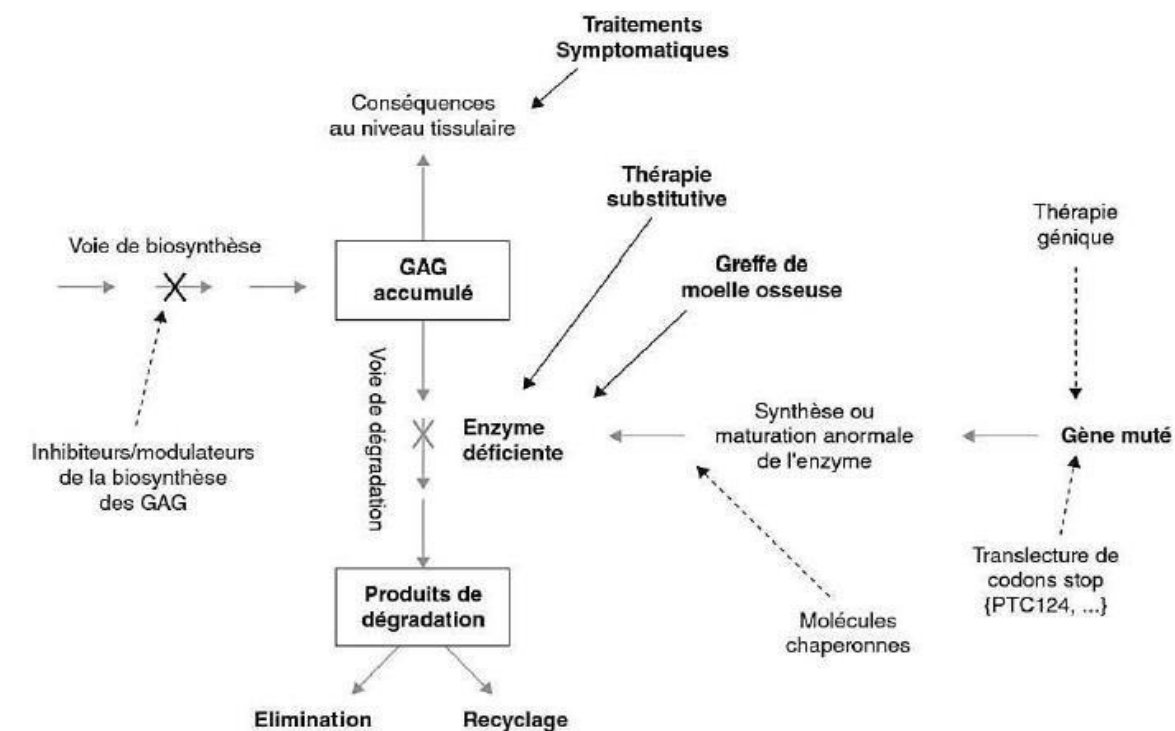


Figure 23. Différentes possibilités thérapeutiques orientées par la physiopathologie (22)

a. Traitements symptomatiques

Une prise en charge supplémentaire du syndrome de Hurler est de soutien et comprend des interventions chirurgicales telles que l'adéno-amygdalectomie ; réparation de hernie; shunt ventriculopéritonéal ; remplacement valvulaire cardiaque; libération du canal carpien ; décompression vertébrale; physiothérapie, ergothérapie et orthophonie; une assistance respiratoire telle qu'une ventilation à pression positive continue avec supplémentation en oxygène (CPAP); prothèses auditives; et des médicaments contre la douleur et les troubles gastro-intestinaux. Les greffes de cornée peuvent être effectuées. Cependant, la chirurgie chez les patients atteints du syndrome de Hurler présente souvent des complications liées aux procédures anesthésiques. (9).

- **Traitements spécifiques (Enzymothérapie substitutive (ETS)) :**

Visent à diminuer l'accumulation du substrat non dégradé. Pour cela plusieurs stratégies sont envisageables :

- L'augmentation de sa dégradation
- Le ralentissement de sa production
- La modification de la réponse immunitaire face au substrat
- L'augmentation de l'activité de l'enzyme déficiente.

Principe :

Apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante : L'alpha-L-iduronidase humaine recombinante (Aldurazyme) grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires à vie (23)(26)(31). Ce traitement réduit les accumulations anormales des GAGs dans les différents tissus et diminue ainsi leurs excrétions urinaires (24). De meilleurs résultats peuvent être obtenus s'il est administré avant que des complications graves ne surviennent. (Annexe2)

Limites :

Ne passe pas la barrière hémato-méningée = inefficace sur la symptomatologie neurologique (26) (28) (31).

L'injection intrathécale est cours d'étude (13) (18)

Pas d'action sur les symptômes ophtalmologiques (13).

Mauvaise pénétration dans l'os (vascularisation pauvre) (11) (31)

Apparition d'Ac anti-enzyme (réactions allergiques, diminution efficacité) (11).

Malgré le bénéfice indiscutable de ce traitement dans l'amélioration de la qualité de vie des patients, un des inconvénients majeurs de ce traitement est son cout élevé, le Maroc a fait plusieurs progrès dans ce sens : Ces couts sont actuellement pris en charge par l'assurance maladie. (50% de nos patients bénéficient d'une couverture et reçoivent leur traitement)

Des questions éthiques peuvent être posées lorsqu'un patient atteint de cette affection se retrouve devant la problématique de la prise en charge dans notre contexte, quand la compagnie d'assurance n'ouvre pas accès à une couverture des soins ; et puis chez les patients présentant une atteinte neurologique avérée, il n'est pas attendu que L'enzymothérapie puisse avoir un effet positif sur ces symptômes, alors il faudra toujours expliquer les bénéfices de cette thérapeutique sur les autres atteintes.

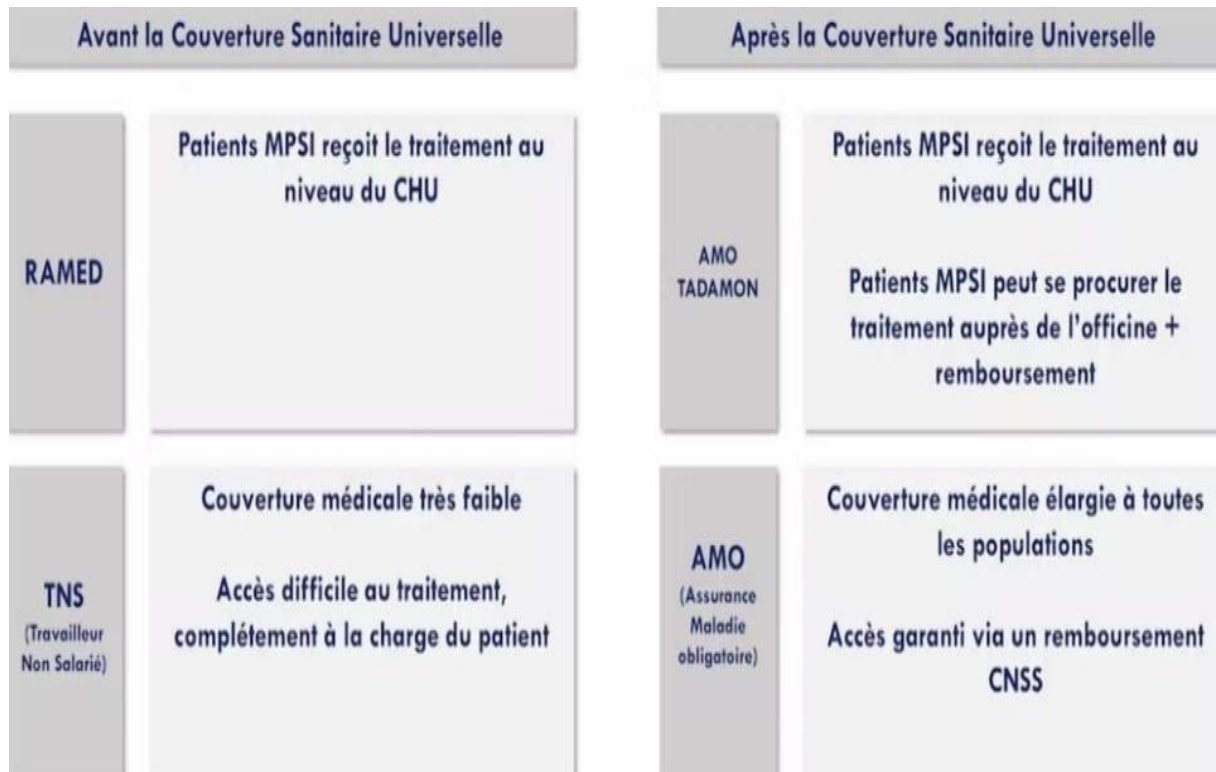


Figure 24. L'Amélioration de l'accès au traitement par les patients MPSI au Maroc

– Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) :

Principe :

Le remplacement progressif des cellules hématopoïétiques déficientes en enzyme par des cellules compétentes enzymatiques permettant la production de l'enzyme déficiente dans la moelle, mais également dans le système nerveux via les cellules microgliales. (25) (26)

Limites :

La mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables même avec la technique actuellement recommandée de greffe de sang de cordon.

Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la TCSH, notamment au niveau squelettique, cardiaque, oculaire, ORL et neurologique.

Indication :

Mucopolysaccharidose de type I avant l'âge de 2 ans 1 / 2 avec un QD > 70. (1) (27)

La HSCT est plus efficace pour prévenir la progression de la maladie que pour inverser la maladie établie (9). Concernant notre série, aucun patient n'a pu bénéficier d'une greffe de la moelle Osseuse.

L'association de l'ETS et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a fourni le meilleur rapport bénéfice/risque. (13) (31)

VI. Nouvelles approches thérapeutiques (22) :

– 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 comprennent 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 (13).

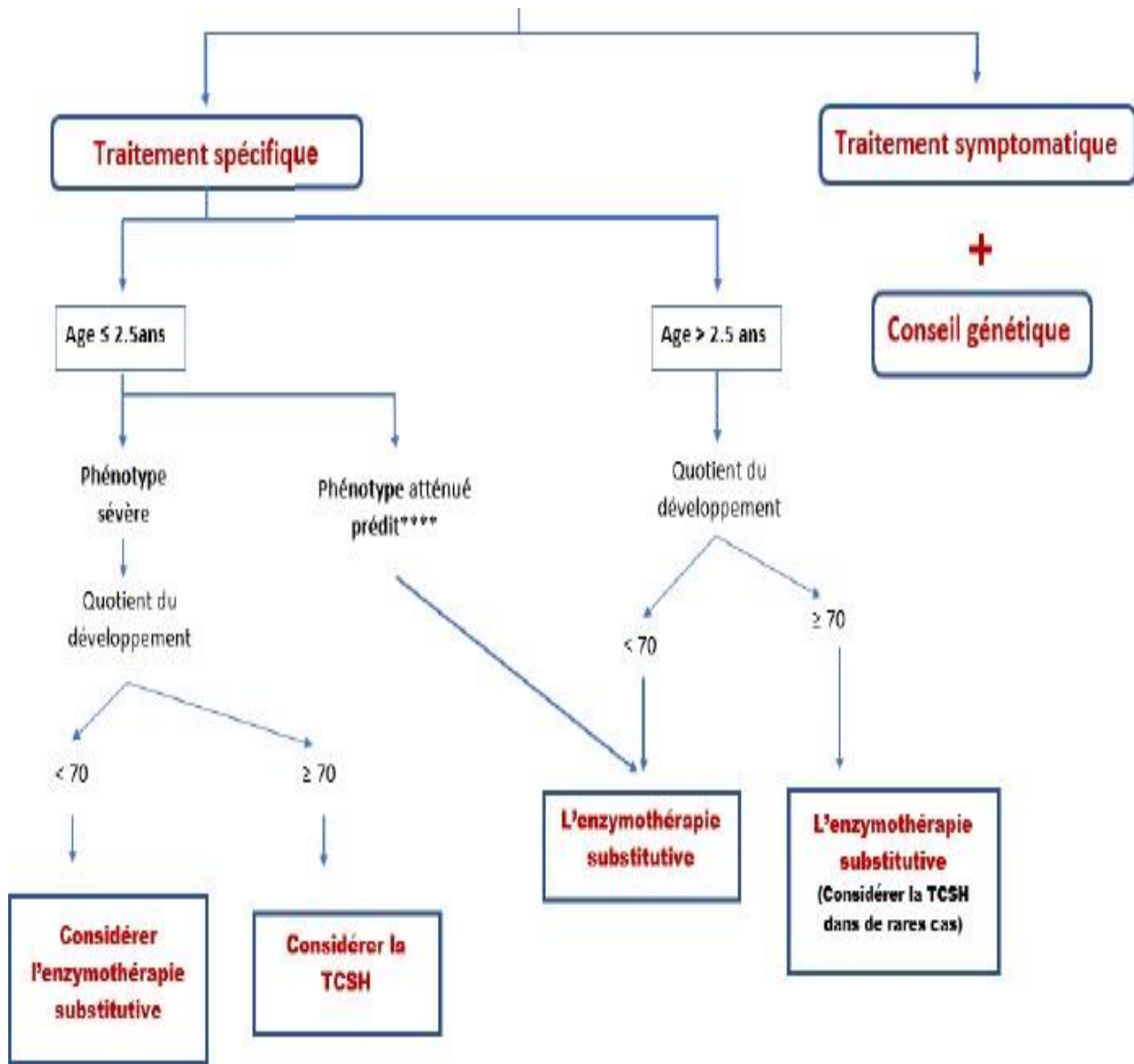


Figure 25. Algorithme du traitement des patients atteints d'MPS I (1) (27)

Prédit *** : la prédiction du phénotype se fait sur la base du tableau clinique, le développement neurologique et le génotype.

VII. Évolution et pronostic.

✦ Évolution

- Sous traitement par enzymothérapie substitutive :

Concernant nos 04 malades traités un seul recoit une dose de 100Ui/semaine depuis plusieurs années (les 03 autres n'ont qu'un recul de 1 à 6 mois), et l'évolution après ces années de traitement souligne de très bons résultats :

- Pas de récurrence de ses hernies.
- Régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques.
- Amélioration clinique de la raideur articulaire avec Reprise du développement staturo-pondéral
- Sans traitement :

L'état général des autres patients Hurler s'altère pour la plupart d'entre eux, et on assiste à une dégradation physique progressive. Deux de nos patients sont décédés à domicile par arrêt cardiorespiratoire probable.

✦ Pronostic :

L'évolution de la maladie de Hurler non traitée est particulièrement sévère, elle retentit sur la croissance staturale, elle est marquée par la dégradation physique et mentale progressive avec perte des acquisitions antérieures. L'espérance de vie pour le syndrome d'Hurler est proche de 10ans ; sinon, c'est l'âge adulte pour les formes atténuées. Une infection intercurrente ou une défaillance cardiaque sont les causes habituelles du décès (6).

Le taux de survie semble être amélioré chez les patients ayant bénéficié de la greffe de moelle osseuse comme traitement spécifique (9).

VIII. Surveillance et suivi.

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 (17) (28) :

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.

En cas de TES ou de TCSH, de manière générale et hormis les besoins spécifiques liés à la transplantation médullaire (17).

Suivi biologique

Le suivi spécifique en cas de TCSH ou de TES comprend la mesure de l'alpha-L-iduronidase dans les leucocytes, $\pm$ le sérum du malade, ainsi que le suivi de l'excrétion urinaire des GAGs. Les GAGs sont mesurés juste avant traitement (2 à 3 mesures sont souhaitables puisque leur excrétion urinaire varie d'un jour sur l'autre et diminue avec l'âge). Ensuite, l'activité enzymatique et les GAGs sont étudiés au moins au plan quantitatif, si possible au plan qualitatif, à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an, puis 1 fois/an. (17)

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.

Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus consistant à fournir aux individus et aux familles des informations sur la nature, le(s) mode(s) de transmission et les implications des troubles génétiques pour les aider à prendre des décisions médicales et personnelles éclairées.

Tableau 7. La Surveillance recommandée pour les personnes atteintes de mucopolysaccharidose de type I (13)

Système/Préoccupation	Évaluation	Fréquence
Squelettique	Évaluation par un chirurgien orthopédiste expérimenté	Au moins annuellement
	Test de vitesse de conduction nerveuse médiane pour évaluer le syndrome du canal carpien	Annuellement pendant les 10 premières années
Ophtalmologique	Évaluation ophtalmologique, y compris l'état de la cornée et la fonction rétinienne	Annuellement
Cardiaque	Évaluation cardiaque, y compris échocardiogramme	
Audiologique/ORL	Évaluation par un audiologiste et un médecin ORL pour déterminer le degré et la cause de la déficience auditive	
Gastro-intestinal	Évaluation de la constipation et/ou des hernies	Comme requis
Neurologique	Surveillez la croissance de la tête en mesurant l'OFC.	A chaque visite chez le nourrisson & l'enfant
	Examen échographique crânien et autres études d'imagerie cérébrale ; L'IRM peut montrer une ventriculomégalie, mais les études d'imagerie ne peuvent souvent pas faire la distinction de manière fiable entre l'atrophie cérébrale et la compression cérébrale. La ponction lombaire avec mesure de la pression intracrânienne	Si une ↑ rapide d'OFC se produit
	Évaluation des preuves de compression de la moelle épinière par un examen neurologique avec prise en compte des études d'IRM de la colonne vertébrale, le cas échéant	Annuellement
Développement	Évaluation du développement	Au moins annuellement
	Chez les enfants atteints d'une maladie atténuée : envisager une évaluation psycho-éducative.	Avant l'entrée à l'école primaire

LCR = liquide céphalo-rachidien ; OFC = circonférence occipitofrontale

CONCLUSION

La mucopolysaccharidose type I est une maladie métabolique héréditaire rare mais compte tenu du contexte de consanguinité dans lequel nous vivons au Maroc, la fréquence est sûrement sous-estimée par manque d'information auprès des prestataires de soins primaires et les pédiatres. Un effort doit être fait à ce niveau pour détecter cette pathologie plus précocement.

De nombreuses avancées dans la compréhension de cette maladie complexe ont été réalisées. Plusieurs outils ont également été développés pour son diagnostic, notamment des techniques biochimiques (DBS) et génétiques qui permettent le diagnostic du patient et la détermination de son phénotype, l'identification du porteur et le diagnostic prénatal.

En effet L'influence de la précocité de mise en place du traitement sur le développement et la qualité de vie des enfants atteints de la MPS-1 est clairement démontrée. Il semble donc capital que chacun soit sensibilisé aux signes cliniques d'appel et que la PEC soit multidisciplinaire.

Le dépistage néonatal est une bonne option pour un diagnostic précoce : à l'heure actuelle, des projets pilotes régionaux de dépistage sont déjà en place.

Pour la prise en charge spécifique de la MPS I, en plus de l'enzymothérapie substitutive actuellement disponible et prise en charge par l'assurance maladie, la GCSH semble l'option thérapeutique de référence chez les patients de moins de 2 à 2,5 ans. Cette technique doit être généraliser aux différents centres du royaume.

La thérapie génique est prête à être testée dans le cadre préclinique. Cette approche est prometteuse et deviendra peut-être la stratégie la plus efficace et la plus concluante pour la guérison de ce trouble grave.

Les protocoles diagnostiques et thérapeutiques doivent être standardiser pour améliorer le pronostic des enfants atteints de cette maladie rare et potentiellement mortelle

ANNEXES

Annexe 1 : la fiche d'exploitation

Observation type pour les patients MPS1	
Identité :	
Initiales du patient :	Date de naissance:...../...../..... Sexe : M ☐ F ☐
Ville de résidence :	
Circonstance	de découverte :
Age d'apparition des symptômes :Age du diagnostic :	
Phénotype du patient :	
Type de la mutation génétique :	
Scolarisation : Oui ☐ Non ☐	
Statut de la couverture sanitaire : Oui ☐ Non ☐ type :	
Vaccination : Oui ☐ Non ☐	
Évaluation initiale :	
Antécédents familiaux de MPS I : Oui ☐ Non ☐ Autres antécédents familiaux : Oui ☐ Non ☐	
Consanguinité : Oui ☐ Non ☐ si Oui : Degré de consanguinité :	
Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐	
Croissance : Avance : Oui ☐ Non ☐ Cassure : Oui ☐ Non ☐ Ralentissement : Oui ☐ Non ☐ Macrocrânie : Oui ☐ Non ☐ Autres atteintes : Oui ☐ Non ☐ à préciser :	
ORL : Écoulement nasal permanent Oui ☐ Non ☐ Infections répétées Oui ☐ Non ☐ Hypoacousie Oui ☐ Non ☐ Surdité Oui ☐ Non ☐ Autres atteintes : Oui ☐ Non ☐ à préciser :	
Respiratoire : Bronchiolite Oui ☐ Non ☐ Pneumopathies Oui ☐ Non ☐ Symptômes d'asthme Oui ☐ Non ☐	
Dyspnée Oui ☐ Non ☐ Troubles du sommeil Oui ☐ Non ☐ Type du/des trouble(s) :	
Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐	
Cardiaque : Valvulopathies Oui ☐ Non ☐ Type de la valvulopathie :	
Sévérité de l'atteinte :	
Remplacement valvulaire Oui ☐ Non ☐ Myocardiopathies Oui ☐ Non ☐ HTA Oui ☐ Non ☐	
HTAP Oui ☐ Non ☐	
Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐	
Ophtalmologique :	
Photophobie Oui ☐ Non ☐ Cécité nocturne Oui ☐ Non ☐ Perturbations du champ visuel Oui ☐ Non ☐	
Opacités cornéennes Oui ☐ Non ☐ Glaucome Oui ☐ Non ☐ Dégénérescence rétinienne Oui ☐ Non ☐	
Atrophie optique Oui ☐ Non ☐ Strabisme Oui ☐ Non ☐ Amblyopie Oui ☐ Non ☐ Port de lunettes Oui ☐ Non ☐	
Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐	

Abdominale :

Douleurs abdominales Oui ☐ Non ☐ Distension abdominale Oui ☐ Non ☐ Hépatosplénomégalie Oui ☐ Non ☐

Troubles du transit Oui ☐ Non ☐ Diarrhée motrice Oui ☐ Non ☐ Constipation Oui ☐ Non ☐

Alternance diarrhée-constipation Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Ostéo-articulaire :

Raideurs articulaires Oui ☐ Non ☐ Arthralgies Oui ☐ Non ☐ Gêne fonctionnelle Oui ☐ Non ☐

Cyphose ou gibbosité Oui ☐ Non ☐ Déformations osseuses Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Neurologique :

Céphalées Oui ☐ Non ☐ Troubles cognitifs Oui ☐ Non ☐ => type du/des trouble(s) :

Troubles du comportement Oui ☐ Non ☐ Troubles du sommeil Oui ☐ Non ☐ Troubles de la marche Oui ☐ Non ☐ Troubles sphinctériens Oui ☐ Non ☐ Syndromes canaux Oui ☐ Non ☐

Bilan neuropsychologique Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Odontologique et stomatologique :

Retard d'éruption dentaire Oui ☐ Non ☐ Hypertrophie gingivale Oui ☐ Non ☐ Limitation de l'ouverture buccale Oui ☐ Non ☐ Macroglossie Oui ☐ Non ☐ Mycose chronique Oui ☐ Non ☐ Stase ou incontinence salivaire Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Antécédents chirurgicaux :

Adénoïdectomie Oui ☐ Non ☐ Amygdalectomie Oui ☐ Non ☐ Drains Trans-tympaniques Oui ☐ Non ☐

Hernies inguinales ou ombilicale Oui ☐ Non ☐ Taille de la hernie : Caractère récidivant Oui ☐ Non ☐

Hydrocéphalie dérivée Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Recherche de retentissement aspécifique :

Syndrome douloureux Oui ☐ Non ☐ Retard pubertaire Oui ☐ Non ☐ Retentissement scolaire Oui ☐ Non ☐

Autres signes d'atteinte spécifique : Oui ☐ Non ☐

Examen physique :

Poids.....(.....DS) , Taille.....(.....DS), PC.....(.....DS)

Dysmorphie Oui ☐ Non ☐ Infiltration cutanée Oui ☐ Non ☐ Hirsutisme Oui ☐ Non ☐

Macrocranie Oui ☐ Non ☐ Sourcils épais Oui ☐ Non ☐ Lèvres Épaisses Oui ☐ Non ☐ Hypertrophie gingivale Oui ☐ Non ☐ Macroglossie Oui ☐ Non ☐ Dents petites espacées Oui ☐ Non ☐ Ensellure nasale + retoussement de l'extrémité du nez Oui ☐ Non ☐ Cou court Oui ☐ Non ☐ Membre trapu Oui ☐ Non ☐ Tâche mongoloïde Oui ☐ Non ☐

Hernie Inguinale Oui ☐ Non ☐ Hernie ombilicale Oui ☐ Non ☐

Hépatomégalie Oui ☐ Non ☐ Splénomégalie Oui ☐ Non ☐ Douleurs abdominales Oui ☐ Non ☐
 Diarrhée chronique Oui ☐ Non ☐

Souffle cardiaque Oui ☐ Non ☐ Tension artérielle :/..... HTA Oui ☐ Non ☐ Signe d'insuffisance
 cardiaque Oui ☐ Non ☐ Râles d'engorgements pulmonaire Oui ☐ Non ☐ Sifflements Oui ☐ Non ☐
 Déformation thoracique Oui ☐ Non ☐

Encombrement rhino-pharyngé Oui ☐ Non ☐ Végétations adénoïdiennes Oui ☐ Non ☐

Hypertrophie des amygdales Oui ☐ Non ☐ Troubles de la déglutition Oui ☐ Non ☐

Opacités cornéennes Oui ☐ Non ☐ BAV Oui ☐ Non ☐

Rétractions musculo-tendineuses Oui ☐ Non ☐ Raideurs articulaires Oui ☐ Non ☐ Cyphose Oui ☐
 Non ☐ Cyphoscoliose Oui ☐ Non ☐ Genu valgum Oui ☐ Non ☐ Main en griffe Oui ☐ Non ☐
 Camptodactylie/ Brachydactylie Oui ☐ Non ☐ Flessum coudes/genoux Oui ☐ Non ☐ Déformations
 osseuses Oui ☐ Non ☐

Douleurs à la mobilisation articulaire et rachidienne Oui ☐ Non ☐ Limitation fonctionnelle Oui ☐ Non ☐
☐ Évaluation fonctionnelle Oui ☐ Non ☐

Mesures de l'amplitude articulaire de l'épaule Oui ☐ Non ☐

Test de marche de 6 minutes si possible Oui ☐ Non ☐

Hydrocéphalie Oui ☐ Non ☐ HTIC Oui ☐ Non ☐

Signes de compression médullaire Oui ☐ Non ☐ Douleurs Oui ☐ Non ☐ Fatigabilité motrice Oui ☐ Non ☐

Tétra ou paraplégie spastique Oui ☐ Non ☐ Troubles sphinctériens Oui ☐ Non ☐ Troubles sensitifs Oui ☐
 Non ☐ Atteinte périphérique Oui ☐ Non ☐

Canal carpien ou cubital Oui ☐ Non ☐

Traitement :

Traitement symptomatique Oui ☐ Non ☐

Traitement enzymatique substitutif Oui ☐ Non ☐ Durée du traitement :

Effets secondaires relatifs au traitement Oui ☐ Non ☐

Évolution des patients traités :

Stabilisation ou amélioration de la fonction respiratoire Oui ☐ Non ☐

Amélioration de l'amplitude des mouvements (épaules++) Oui ☐ Non ☐

Normalisation de l'organomégalie Oui ☐ Non ☐

Amélioration de la courbe de croissance Oui ☐ Non ☐

Amélioration de la qualité de vie Oui ☐ Non ☐

Évolution des patients non traités :

Annexe 3 : Protocole d'usage de la laronidase chez les patients atteints de MPS I (17)

Lieu	Cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.
Voie	Intraveineuse (périphérique ou centrale) en perfusion
Posologie	100 UI/kg
La vitesse de perfusion	La vitesse de perfusion initiale de 2 UI/kg/heure pourra être progressivement augmentée, toutes les 15 minutes, si tolérée, jusqu'à un maximum de 43 UI/kg/heure.
Durée de perfusion	4 heures ; un raccourcissement de la durée de perfusion pourra être envisagé en l'absence d'effets indésirables (en restant supérieure ou égale à 2 heures).
Fréquence	Une fois par semaine
Contre-indication	Une hypersensibilité sévère au médicament ou à l'un des excipients (ex : réaction anaphylactique) est une contre-indication définitive à l'administration de laronidase.
Effets indésirables	Des réactions liées à la perfusion, d'intensité légère à modérée : flush, fièvre, frissons, céphalées et rash, arthralgie, douleur dorsale, hypotension, douleur abdominale et diarrhée. Des réactions allergiques graves: bronchospasme, arrêt respiratoire, œdème de Quincke,
Évaluation de l'efficacité	- La distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes. - La capacité vitale forcée - Les apnées du sommeil - L'organomégalie - La myocardiopathie - L'excrétion urinaire des GAGs

Annexe 4 : Exemple du traitement par laronidase administré chez un patient (1)

Patient : X

Poids : 25kg

- 1) Voie veineuse périphérique
- 2) Dose : 100 UI/kg soit 2500 UI soit 5 flacons de 5 ml de laronidase 100 UI/ml
- 3) Préparation : Prendre 250 ml de sérum salé 0.9 % et en retirer 25 ml puis ajouter les 5 flacons (25 ml) de laronidase et mélanger le tout, doucement.
- 4) Perfusion : si bonne tolérance, la perfusion pourra être progressivement augmentée, toutes les 15 minutes :
 - 5 ml/heure pendant 15 minutes
 - Puis 10 ml/ heure pendant 15 minutes
 - Puis 20 ml/ heure pendant 15 minutes
 - Puis 40 ml/ heure pendant 15 minutes
 - Puis 80 ml/ heure jusqu'à la fin
- 5) Surveillance étroite :
 - Température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle et la saturation en oxygène :
 - Avant de commencer la perfusion
 - Avant chaque changement du débit de la perfusion
 - A la fin de la perfusion
 - L'augmentation du débit de la perfusion doit être effectuée après avoir vérifié les signes vitaux du patient.
 - En cas de réactions à la perfusion : Réduction de la vitesse de perfusion voire interruption temporaire de la perfusion jusqu'à disparition des symptômes et/ou administration des antihistaminiques et/ou des antipyrétiques
 - En cas de survenue de réaction d'hypersensibilité sévère (réactions anaphylactiques), il est recommandé d'interrompre immédiatement et définitivement l'administration de laronidase, et un traitement médical approprié doit être débuté.

RÉSUMÉ

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale rare à transmission autosomique récessive, liée à un déficit enzymatique en alpha-L-iduronidase nécessaire au catabolisme des glycoaminoglycanes (GAG) : dont l'accumulation conduit à une maladie multi systémique chronique responsable d'une hétérogénéité clinique importante.

Les objectifs de notre étude sont : d'étudier les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des MPS I, d'analyser les profils évolutifs des patients sous traitement spécifique en comparant nos résultats aux données de la littérature à fin d'établir un protocole de prise en charge adapté permettant un diagnostic précoce des MPS I.

Nous avons procédé à une analyse rétrospective portant sur 08 enfants suivis pour MPS I au service de pédiatrie à l'hôpital mère-enfant du CHU HASSAN II Fès, colligés sur une période de 10 ans allant de décembre 2012 à décembre 2022. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 4.5 ans avec des extrêmes de 3 mois et de 10 ans, l'âge moyen au début de la maladie était de 04 mois avec un délai de 05 ans en moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic. Notre étude comporte autant de garçons que de filles. La moitié de nos patients bénéficient d'une couverture sanitaire. La consanguinité a été retrouvée chez six cas, deux de nos patients sont frère et sœur. Les antécédents d'infections respiratoires et/ou otorhinolaryngologiques à répétitions ont été retrouvés chez 7/8 malades. Les motifs de consultation les plus fréquents étaient les hernies ombilicales et la distension abdominale. Le tableau clinique et paraclinique a été dominé par la dysmorphie faciale, le retard statural et/ou pondéral et l'organomégalie qui ont été présents chez tous les patients, suivies par l'atteinte cardiaque et l'atteinte ostéoarticulaire qui ont été retrouvés respectivement chez cinq et six cas. Le phénotype Hurler a été constaté chez

6/8 patients. La majorité de ces enfants bénéficient d'un traitement symptomatique avec prédominance des cures chirurgicales des hernies, et la moitié d'entre eux reçoivent un traitement substitutif à base de laronidase alors qu'aucune transplantation des cellules souches hématopoïétiques n'a été réalisée. L'évolution des patients sous laronidase a été marquée en général par l'amélioration ou au moins la stabilisation des symptômes alors que l'état des patients non traités s'aggravait progressivement avec décès de deux malades.

La MPSI représente dans notre contexte un défi diagnostique, notamment chez les patients ayant un phénotype atténué et des signes peu spécifiques. La sensibilisation des médecins pour Une meilleure connaissance de cette maladie nous permettra de procéder à un diagnostic précoce. Cette maladie multisystémique nécessite une prise en charge multidisciplinaire adaptée à chaque patient, L'instauration d'un traitement spécifique à un âge précoce permet d'améliorer la qualité de vie de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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
- [2] Zoubir Adjtoutah. Caractéristiques cliniques et moléculaires d'une cohorte de 13 patients algériens atteints de MPS I. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00760712
- [3] DE PONTI, Giada, DONSANTE, Samantha, FRIGENI, Marta, et al. MPSI Manifestations and Treatment Outcome: Skeletal Focus. International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, no 19, p. 11168.
- [4] [Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques », Les cahiers d'Orphanet, Série Maladie Rares, Janvier2022,
- [5] www.mps1disease.com
- [6] 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.
- [7] 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 consanguinite enTunisie. Pathologie Biologie 57 (2009) 392–397. Elsevier Masson SAS.
- [8] Gerard Chales, Guillaume Coiffier, Pascal Guggenbuhl. Manifestations osteoarticulaires des mucopolysaccharidoses et des glycogenoses. Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 254–261.
- [9] Sakuru R, Bollu PC. Syndrome de Hurler. [Mise à jour le 12 juillet 2022]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 janvier-. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532261/>

- [10] Costi S, Caporali RF, Marino A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. *Diagnostics* (Basel). 2022 Dec 27;13(1):75.
- [11] BODET, Pierre-Edouard. Recherche de biomarqueurs glucidiques de mucopolysaccharidoses et étude de la physiopathologie. 2016. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay (ComUE).
- [12] TÉMÉ, Adama. Aspects cliniques, paracliniques et génétiques des mucopolysaccharidoses au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G. 2019. Thèse de doctorat. USTTB.
- [13] Clarke LA. Mucopolysaccharidose de type I. Dans : GeneReviews®. Université de Washington, Seattle (WA); 2002 MAJ en février 2021. PMID : 20301341.
- [14] Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, Orchard PJ, Swietlicka M, Wesley J, McIvor RS. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020 Aug 5 ;9(8) :1838.
- [15] BARONIO, Federico, ZUCCHINI, Stefano, ZULIAN, Francesco, et al. Proposal of an Algorithm to Early Detect Attenuated Type I Mucopolysaccharidosis (MPS Ia) among Children with Growth Abnormalities. *Medicina*, 2022, vol. 58, no 1, p. 97.
- [16] La mucopolysaccharidose de type I Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares
[www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType1 – FRfrPub132v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType1-FRfrPub132v01.pdf) | Octobre 2009 7
- [17] Mucopolysaccharidose de type i protocole national de diagnostic et de soins, Haute Autorité de santé juin 2007
- [18] Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Matte UDS, Horovitz DD,

- Barth AL, Baldo G, Vairo F, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis Type I. Diagnostics (Basel). 2020 Mar 16 ;10(3) :161.
- [19] Alif N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, N'Bou A, Nabet P, Dousset B. Mucopolysaccharidosis type I: characterization of a common mutation that causes Hurler syndrome in Moroccan subjects. Ann Hum Genet. 1999 Jan ;63(Pt 1) :9–16
- [20] Stenson, P.D.; Mort, M.; Ball, E.V.; Evans, K.; Hayden, M.; Heywood, S.; Hussain, M.; Phillips, A.D.; Cooper, D.N. The Human Gene Mutation Database: Towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. Hum. Genet.2017, 136, 665–677.
- [21] Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):126. Erratum in: Ital J Pediatr. 2019 Jun 11 ;45(1) :71.
- [22] EL HAMDouchi Haajar. MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE VII : MALADIE DE SLY A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE, faculté de medecine et pharmacie de Rabat these N :350/2020
- [23] Summary of Product Characteristics (SPC). Aldurazyme 100 U/ml concentrates for solution for infusion, EMA, 2003.
- [24] Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al (2001): Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidoses I. NEngl J Med; 344: 182–8.
- [25] ABILY–DONVAL, Lénaïg. Exploration des mécanismes physiopathologiques des mucopolysaccharidoses et de la maladie de Fabry par approches " omiques" et modulation de l'autophagie. 2019. Thèse de doctorat. Normandie Université.

- [26] Dr C. Wicker ,Mucopolysaccharidose de type I : Des symptômes fréquents qui peuvent cacher une maladie rare ! Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et l'adulte Ma.M.E.A
- [27] MUENZER, Joseph, WRAITH, James E., CLARKE, Lorne A., et al. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics, 2009, vol. 123, no 1, p. 19–29.
- [28] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) Mucopolysaccharidoses Filières de Santé Maladies Rares G2M Juillet 2016
- [29] M. Michaud, N. Belmatoug, F. Catros, S. Ancellin, G. Touati, T. Levade, F. Gaches, Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? La Revue de Médecine Interne, Volume 41, Issue 3, 2020,
- [30] R. Froissart¹, S. Bekri² Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses Archives de Pédiatrie 2014 ;21 : S27–S31
- [31] Bouzid, Fadoua & Brakez, Zahra & Benyamna, Ilham & Elmousadik, Abdelhamid & Jabir, Bouchaib & Alif, Najat. (2019). LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I : EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ENZYMATIQUE SUBSTITUTIF PAR LA LARONIDASE CHEZ UN CAS. International Journal of Advanced Research. 7(9), 541–545. 2320–5407.