



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N°057

# Les mucopolysaccharidoses de type 1 au service de pédiatrie au CHU Mohammed VI

---

Thèse

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/03/2020

PAR

**Mlle. Hafida BARA**

Née le 20 Mai 1994 à Laayoune

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

Mucopolysaccharidose de type I - Hurler - Hurler-scheie - Alpha-I-iduronidase  
Glycosaminoglycanes urinaires - Laronidase - Enzymothérapie substitutive  
Transplantation des cellules souches hématopoïétiques

---

**JURY**

M.	<b>E. E. KAMILI</b> Professeur de Chirurgie pédiatrique	PRESIDENT
M.	<b>N. RADA</b> Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
M.	<b>T. SALAMA</b> Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	} JUGES
Mme.	<b>N. FDIL</b> Professeur assistante de Chimie de Coordination Bio-organique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

سورة النمل الآية 19



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession  
médicale,*

*Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de  
l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui  
leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur  
et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race,  
aucune considération politique et sociale, ne s'interposera  
entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa  
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances  
médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie

BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUI Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro- entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie

EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019**



*DEDICACES*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse ...* 

TOU'T D'ABORD à ALLAH

الله

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant,  
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce  
que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais Inchaa Allah.  
Soumission, louanges et remerciements Pour votre clémence et  
miséricorde.*

{اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك}

## *A mes parents*

### *Mon adorable maman et mon très cher papa,*

*Aucun mot, aucune expression, aucune dédicace ne saurait vous exprimer mon amour infini, mon immense gratitude pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, pour votre amour inconditionné et pour votre soutien sans faille.*

*Dans ce modeste travail que je vous dédie, j'espère que vous trouverez le fruit de votre amour, de votre tendresse et de votre patience.*

*Si je suis arrivée là, ce n'est que grâce à vous deux,*

*Puisse ALLAH, tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie.*

*Je vous aime énormément*

### *A mes sœurs Hasna et Loubna et mes frères Bachir et El hafed*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, j'estime que votre présence dans ma vie, est le meilleur cadeau que je pourrais jamais avoir, nous avons vécu ensemble les meilleurs moments de notre vie, vous étiez toujours là pour moi quand j'en avais besoin et je sais très bien que je peux toujours compter sur vous. Les mots ne suffiront guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte. Puisse-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.*

*Puisse Dieu vous préserver de tout mal, et vous procurer de la santé, du bonheur et de la réussite. Je vous aime.*

### *A la mémoire de mes grands parents maternels et paternels*

*Qui ont toujours été présents dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce travail.*

*Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

### *A toute ma famille*

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez toujours offert.*

*Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure la santé et le bonheur.*

***A vous, cher maître Monsieur ESSOMDI Driss***

*Toutes les expressions de la reconnaissance ne sauraient exprimer ma gratitude. Vous êtes mon maître, mais aussi mon parrain et mon ami, depuis ma petite enfance, vous avez cru en moi et en mes capacités et vous m'avez appris à rêver et à être ambitieuse, vous étiez toujours là, pour me soutenir, m'encourager et m'orienter, vous avez toujours eu une confiance absolue en moi, j'espère en être digne et ne jamais vous décevoir.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect.*

***A toute la famille ESSOMDI***

*Je m'estime chanceuse de vous avoir dans ma vie tous sans exception, vous êtes ma deuxième famille, une famille tendre qui m'a toujours comblée d'affection et d'amour et qui m'a soutenue sans condition. Je vous aime énormément.*

***A ma chère amie et ma confidente Khaoula BALILI***

*Notre rencontre au tout début de notre vie universitaire, a été le meilleur cadeau que j'ai jamais reçu. Avec ta douceur, ta sincérité et ton honnêteté, tu as pu entrer dans mon petit monde et te créer une place dedans, une place que personne d'autre ne pourra atteindre, tu as toujours été à mes côtés pour me motiver et m'encourager. Ensemble, nous sommes arrivées à surmonter plusieurs obstacles et ensemble, nous avons vécu de bons moments de joie et de réussite qui font nos plus beaux souvenirs. Avec toi, j'ai eu mes plus longues discussions, tu as su me partager mes intérêts, mes soucis et toutes mes réflexions.*

*Que cette amitié durera pour toujours.*

***A ma très chère amie et complice Sara BAJJI,***

*Spontanée, toujours optimiste et pleine de vie, tu es une amie particulière de laquelle j'ai appris à voir la moitié pleine du verre et à me réjouir des choses les plus simples, une amie avec laquelle, j'ai vécu de bons moments, j'ai expérimenté de nouvelles choses et j'ai eu les meilleurs souvenirs, une amie qui m'est énormément chère.*

***A ma très chère amie Fatima BEN ARINA***

*T'avoir comme amie est certainement une chance, spontanée, honnête et très sincère, des qualités qui font de toi une personne particulière, une personne qu'on ne peut qu'aimer et respecter.*

***A toi ma chère amie Zineb ASRI***

*Je suis heureuse que ces deux dernières années m'ont permis de mieux te connaître, d'apprécier tes qualités rares dans nos jours et de renforcer notre amitié, tu as fait preuve d'altruisme et de bonté, je n'oublierai jamais tous les bons moments qui nous ont réunis.*

***A toi, ma chère Essaadia NAITJOUR,***

*Je n'oublierai jamais ta présence à mes côtés, tes mots de soutien et d'encouragement et ta bonté inconditionnée envers moi, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond attachement et mon pur amour pour toi et je te souhaite et à ta petite famille une vie heureuse.*

***A tous mes amis : Sara Kechnaoui , Naima Baraha, Soumia Bekar, Rania ettaouil, Ichrak Harmouchi, Asmaa lhouaoui, Aicha Haddi, fatimaezzahra kdarri....***

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection et mon amour, je vous souhaite une vie pleine de succès et un avenir brillant.*

***A tous les malades atteints de Mucopolysaccharidoses,***

***A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.***

***A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.***

*Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.*



*REMERCIEMENTS*



*A Notre maître et président de thèse :  
Monsieur le Professeur El Ouafi El Aouni KAMILI  
Professeur de Chirurgie pédiatrique au CHU Mohammed VI*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur et au privilège que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de ce travail de thèse.*

*Vous, cher professeur, êtes un modèle par votre disponibilité pour vos étudiants et vos patients, votre modestie et votre haut degré d'humanité.*

*Votre probité au travail, votre compétence, votre dynamisme et votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse*

*Professeur RADA Noureddine*

*Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI*

*Je vous suis extrêmement reconnaissante pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail et pour le temps précieux que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse.*

*L'accueil aimable que vous m'avez toujours réservé, votre disponibilité malgré vos nombreuses occupations, votre modestie ainsi que vos conseils pertinents constituaient une immense motivation et un vrai réconfort durant toute cette période.*

*Durant mon passage de pédiatrie A, j'ai été marquée par votre compétence incontestable, par votre dévouement pour le bien des patients ainsi que vos qualités d'enseignant, vous êtes toujours présent pour guider vos étudiants et leur assurer une meilleure formation.*

*Vos hautes qualités humaines et professionnelles, cher professeur, suscitent notre profonde admiration et notre grand respect.*

*Veillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse  
Professeur Tarik SALAMA  
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique  
Au CHU Mohammed VI de Marrakech.*

*Votre présence au sein de notre jury représente pour nous un grand honneur.*

*Votre compétence, votre ardeur dans le travail, votre dévouement pour le bien être du malade et votre sympathie nous inspirent une grande admiration.*

*Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de notre passage au service, un passage étant très instructif grâce à vos efforts, grâce à votre extrême implication dans notre formation, un passage dont nous gardons les meilleurs souvenirs.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse  
Madame la Professeur Naima FDIL,  
Professeur de Chimie de Coordination Bio-organique*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en témoignant un vif intérêt pour ce travail et en acceptant de siéger parmi notre honorable jury.*

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous nous avez accueillies chaque fois.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*A Monsieur le docteur DAOUDI Abdellatif,*

*Résident au service de pédiatrie au CHU Mohammed VI*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre aide, votre soutien et vos conseils qui ont été d'un grand recours pour l'élaboration de ce travail.*

*Je suis particulièrement touchée par votre bienveillance et votre gentillesse, je vous en suis extrêmement reconnaissante et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*A Monsieur le docteur EL MOULOVA Ahmed,*

*Résident au service de chirurgie pédiatrie au CHU Mohammed VI*

*Je vous remercie sincèrement pour l'aide précieuse que vous m'avez prodiguée et pour tout le temps que vous m'avez consacré.*

*A Monsieur SABIR Saïd,*

*Doctorant chercheur au laboratoire de biochimie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech*

*Je vous remercie sincèrement pour l'aide précieuse que vous m'avez prodiguée, pour le temps que vous m'avez consacré et pour votre patience.*

*Merci infiniment.*



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ATCD</b>	:	Antécédents
<b>BAV</b>	:	Baisse de l'acuité visuelle
<b>BPCO</b>	:	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire
<b>CNOPS</b>	:	Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
<b>CNSS</b>	:	Caisse nationale de sécurité sociale
<b>CVF</b>	:	Capacité vitale forcée
<b>DS</b>	:	Dermatane sulfate
<b>DS</b>	:	Déviation standard
<b>EE</b>	:	Early endosome: endosome précoce
<b>GAGs</b>	:	Glycosaminoglycanes
<b>HPM</b>	:	Hépatomégalie
<b>HS</b>	:	Héparane sulfate
<b>HSPM</b>	:	Hépatosplénomégalie
<b>IC</b>	:	Insuffisance cardiaque
<b>IDUA</b>	:	Alpha-L-iduronidase
<b>IEC</b>	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>LE</b>	:	Late endosome : endosome tardif
<b>MPS</b>	:	Mucopolysaccharidose
<b>MT</b>	:	Microtubules
<b>ORL</b>	:	Oto-rhino-laryngologique
<b>PH</b>	:	Potentiel hydrogène

<b>PNI</b>	:	Programme national d'immunisation
<b>RPM</b>	:	Retard psychomoteur
<b>SPM</b>	:	Splénomégalie
<b>TCSH</b>	:	Transplantation des cellules souches hématopoïétiques
<b>TGN</b>	:	Trans-Golgi network : réseau transgolgien
<b>TTT</b>	:	Traitement
<b>VA</b>	:	Végétations adénoïdes



*LISTE DES ILLUSTRATIONS*



# Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des cas de MPS I par année de diagnostic.
- Figure 2** : Répartition des patients par tranches d'âge
- Figure 3** : Représentation selon les moyennes d'âge
- Figure 4** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 5** : Répartition des patients selon l'origine
- Figure 6** : Répartition des patients selon niveau socioéconomique
- Figure 7** : Répartition des patients selon la spécialité des médecins qui ont suspecté et/ou diagnostiqué la MPS I.
- Figure 8** : Répartition des patients selon la scolarité
- Figure 9** : Répartition des motifs de consultation en fonction des phénotypes de MPS I
- Figure 10** : Dysmorphie faciale chez un enfant atteint de MPS I
- Figure 11** : Répartition des patients selon la croissance staturopondérale
- Figure 12** : Distension abdominale avec une hernie ombilicale chez un enfant atteint de MPS I
- Figure 13** : Répartition des patients en fonction de l'organomégalie
- Figure 14** : Une hernie ombilicale chez un enfant atteint de MPS I
- Figure 15** : flessum des genoux chez un enfant atteint de MPS I
- Figure 16** : Répartition selon les anomalies ORL
- Figure 17** : Répartition selon les anomalies de la cavité buccale
- Figure 18** : Répartition selon les phénotypes de MPS I
- Figure 19** : Radiographie thoracique de face d'un patient âgé de 13 ans atteint de MPS I montrant : des côtes élargies en forme de rame, effilées à leur insertion vertébrale et des clavicules courtes et épaissies.
- Figure 20** : Radiographie de profil du rachis entier d'un nourrisson âgé de 1 an atteint de MPS I montrant : une gibbosité thoracolombaire traduisant une cyphose lombaire.
- Figure 21** : Radiographie de face du rachis entier d'une patiente âgée de 16 ans atteinte de MPS I montrant : scoliose lombaire.
- Figure 22** : Radiographie de profil du rachis lombaire d'un patient âgé de 13 ans atteint de MPS I montrant : Hypoplasie antérieure des corps vertébraux de la charnière thoracolombaire avec un aspect cunéiforme et spondylolisthésis .

**Figure 23** : Radiographie de face du bassin d'un patient âgé de 9 ans atteint de MPS I montrant : un bassin petit et rétréci, une hypoplasie de la région acétabulaire supérieure, des têtes fémorales dysplasiques avec un valgus des deux cols.

**Figure 24** : Répartition des chirurgies chez nos patients.

**Figure 25** : Système endosome/lysosome.

**Figure 26** : Cascade physiopathologique de MPS I.

**Figure 27** : Comparaison entre l'âge au début des symptômes et l'âge de diagnostic de MPS I de notre série avec les données de la littérature.

**Figure 28** : Comparaison entre l'âge de la 1ère consultation et l'âge de diagnostic de MPS I de notre série avec les données de la littérature.

**Figure 29** : Répartition des enfants atteints de MPS I selon le sexe dans les différentes études.

**Figure 30**: Comparaison des motifs de consultation de nos patients avec les données de la littérature.

**Figure 31**: Comparaison du pourcentage de la dysostose multiple dans notre étude avec les données de la littérature.

**Figure 32** : Comparaison des manifestations abdominales dans notre étude avec les données de la littérature.

**Figure 33**: Comparaison de l'atteinte neurologique de nos patients avec les données de la littérature.

**Figure 34** : Comparaison de la proportion des phénotypes de MPS I chez nos patients avec les données de la littérature.

**Figure 35** : Protocole de prise en charge de MPS I.

**Figure 36** : Exemple du traitement par laronidase administré chez l'un de nos patients.

# Liste des tableaux

**Tableau I** : Répartition des cas selon les antécédents.

**Tableau II** : Répartition des patients atteints de MPS I (tous les phénotypes) selon les motifs de consultation.

**Tableau III** : Anomalies trouvées à l'examen cardiovasculaire de nos patients.

**Tableau IV** : Anomalies trouvées à l'examen pleuropulmonaire de nos patients.

**Tableaux V** : Anomalies trouvées à l'examen ostéoarticulaire de nos patients.

**Tableaux VI** : Anomalies ophtalmologiques trouvées chez nos patients.

**Tableaux VII** : Anomalies trouvées chez nos patients à l'échographie cardiaque.

**Tableau VIII** : Anomalies trouvées chez nos patients à l'échographie abdominale.

**Tableau IX** : Les traitements symptomatiques reçus par nos patients .

**Tableau X** : Comparaison de l'organomégalie et de la croissance avant et après le traitement.

**Tableau XI** : Les valeurs des GAGs urinaires avant et après l'administration de la laronidase.

**Tableau XII** : Evolution de l'organomégalie et de la croissance chez les patients non traités.

**Tableau XIII** : Tableau résumant la répartition des manifestations de MPS I chez nos patients.

**Tableau XIV** : Les principes, les avantages et les limites de la TCSH et de la thérapie substitutive.

**Tableau XV** : Protocole d'usage de la laronidase chez les patients atteints de MPS I.

**Tableau XVI** : La prévalence à la naissance de MPS I aux différents pays.

**Tableau XVII** : Comparaison du pourcentage de la consanguinité chez nos patients avec les données de la littérature.

**Tableau XVIII** : Comparaison des motifs de consultation les plus fréquents selon les phénotypes de MPS I.

**Tableau XIX** : Comparaison des pourcentages du retard de la croissance de notre série avec les différentes études.

**Tableau XX** : Comparaison des manifestations ORL chez nos patients avec les données de la littérature.

**Tableau XXI** : Comparaison de nos résultats du traitement symptomatique avec les données de la littérature.

**Tableau XXII** : Comparaison de nos résultats des procédures chirurgicales avec les données de la littérature.

**Tableau XXIII:** Comparaison de nos résultats concernant le traitement spécifique avec les données de la littérature.

**Tableau XXIV :** Comparaison de l'évolution de nos patients avec les données de la littérature.

**Tableau XXV :** Le suivi des patients atteints de MPS I.

**Tableau XXVI :** Les différents types de MPS, les enzymes déficientes, les métabolites accumulés et les gènes impliqués.



# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
<b>I. Profil épidémiologique</b>	<b>8</b>
1. Fréquence selon les années	8
2. Age	8
2.1. Age au moment de l'étude	8
2.2. Age au début, à la 1ère consultation et au moment du diagnostic :	9
3. Sexe	10
4. Origine	11
5. Niveau socioéconomique	11
6. Couverture sociale	12
7. Voie de recrutement	12
8. Scolarité	12
<b>II. Antécédents</b>	<b>13</b>
1. Cas similaires dans la famille	13
2. La consanguinité	13
3. Antécédents personnels	13
<b>III. Etude clinique</b>	<b>14</b>
1. Motifs de consultation	14
2. Anomalies de l'examen physique	15
2.1. Présentation générale :	15
2.2. Anomalies à l'examen abdominal	16
2.3. Anomalie à l'examen cardiaque	18
2.4. Anomalie à l'examen pleuropulmonaire	18
2.5. Anomalie à l'examen neurologique	18
2.6. Anomalie à l'examen ostéoarticulaire	19
2.7. Anomalie à l'examen ORL et de la cavité buccale	20
2.8. Anomalie à l'examen ophtalmologique	21
3. Profil clinique	21
<b>IV. Etude paraclinique</b>	<b>22</b>
1. Examens biologiques	22
1.1. Les glycosaminoglycanes (GAGs)	22
1.2. Activité enzymatique de l'alpha -I- iduronidase	22
1.3. Etude génétique	22
2. Examens radiologiques	23
2.1. Echographie cardiaque	23
2.2. Echographie abdominale	23

2.3. Radiographie standard de thorax	23
2.4. Radiographie standard du rachis	25
2.5. Radiographie standard du bassin	28
<b>V. Prise en charge thérapeutique</b>	29
1. Prise en charge symptomatique	29
2. Prise en charge spécifique	30
2.1. Traitement substitutif	30
2.2. Transplantation des cellules souches hématopoïétique	30
<b>VI. Evolution</b>	31
1. Sous traitement (perfusion hebdomadaire de laronidase)	31
2. Sans traitement spécifique	33
<b>VII. L'atteinte clinique et paraclinique des différents systèmes touchés par la MPS I</b>	35
<b>DISCUSSION</b>	36
<b>I. Rappels</b>	37
1. Définitions	37
1.1. Le lysosome	37
1.2. Les enzymes lysosomales	38
1.3. Les glycosaminoglycannes (GAGs)	39
1.4. La MPS I	39
2. Physiopathologie et clinique	39
3. Diagnostic positif	42
4. Le traitement	42
4.1. Traitements symptomatiques	42
4.2. Traitements spécifiques	43
<b>II. Profil épidémiologique</b>	45
1. Indicateurs épidémiologiques	45
2. Facteurs épidémiologiques	47
2.1. Fréquence selon les années	47
2.2. L'âge	47
2.3. Le sexe	49
2.4. La voie de recrutement	50
<b>III. Etude clinique et paraclinique</b>	51
1. Les antécédents	51
1.1. Les cas similaires	51
1.2. Consanguinité	51
2. Motifs de consultation	52
3. Les manifestations de la MPS I	54
3.1. Présentation générale	54
3.2. Les manifestations ostéoarticulaires	55
3.3. Les manifestations abdominales	56

3.4. Les manifestations cardiaques	57
3.5. Les manifestations respiratoires et oto-rhino-laryngologiques	57
3.6. Les manifestations neurologiques	59
3.7. Les manifestations ophtalmologiques	60
<b>IV. Etude génétique</b>	<b>61</b>
<b>V. Traitement</b>	<b>61</b>
1. Traitement symptomatique	61
2. Traitement spécifique	62
<b>VI. Le profil évolutif</b>	<b>64</b>
1. Sous traitement substitutif	64
2. Sans traitement substitutif	65
<b>VII. Protocole de prise en charge</b>	<b>66</b>
<b>VIII. Recommandations pour le diagnostic précoce des MPS I</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>72</b>
<b>RESUMES</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>88</b>



# *INTRODUCTION*



Les mucopolysaccharidoses (MPS) forment un groupe de maladies métaboliques héréditaires, dues à un déficit des enzymes impliquées dans la dégradation lysosomale des glycosaminoglycanes (GAGs) également appelés mucopolysaccharides.

Les MPS sont classées en 7 types (MPS : I, II, III, IV, VI, VII et IX) secondaires au déficit en 11 enzymes [annexe 1] et ont une transmission autosomique récessive, sauf la maladie de Hunter (MPS II) qui a une transmission récessive liée à l’X.

Les mucopolysaccharidoses de type I (MPS I) sont dues au déficit en alpha-L-iduronidase (IDUA), enzyme responsable de l’hydrolyse de l’héparane sulfate et du dermatane sulfate .[1]

Les premiers cas de MPS I ont été rapportés en 1919, par le pédiatre allemand Hurler, deux ans après la découverte de la maladie de Hunter.[2]

En janvier 2019, l’estimation de la prévalence à la naissance de la MPS I au niveau mondial est de 0.82/100 000 naissances et d’environ 0.25/100 000 naissances en Europe.[3]

La MPS I est caractérisée par un spectre clinique hétérogène, une évolution progressive et par des manifestations multisystémiques. On en distingue 3 phénotypes: le phénotype sévère (syndrome de Hurler), le phénotype intermédiaire (syndrome de Hurler/Scheie) et le phénotype atténué (syndrome de Scheie).[4]

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit en alpha-L-iduronidase dans les leucocytes. [1]

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. [5];[6]

Les objectifs de notre travail s’articulent autour des points suivants :

- Mener une étude des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des MPS I et comparer ces données avec les données de la littérature.

- Analyser les profils évolutifs des patients sous traitement spécifique et des patients non traités.
- Etablir un protocole de prise en charge des MPS I.



*PATIENTS ET METHODES*



## **I. Patients :**

Notre étude est une étude descriptive rétrospective portant sur 23 cas de MPS I, sur une période de 9 ans, entre janvier 2010 et décembre 2018, au service de pédiatrie de l'hôpital mère-enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons retenu les cas de MPS I, dont le diagnostic a été confirmé par l'étude de l'activité enzymatique et/ou l'étude génétique.

Les patients suspects d'être atteints de MPS I, mais n'ayant pas eu une confirmation ont été exclus.

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

## **II. Méthodes :**

La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers médicaux du service de pédiatrie et du registre du laboratoire de biochimie de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Cette collecte des données a été faite de façon rétrospective, en utilisant une fiche d'exploitation préétablie [**annexe 2**] qui précisait les éléments suivants :

- Données générales du patient (âge, sexe, niveau socioéconomique, couverture sociale, consanguinité, cas similaires dans la famille).
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients.
- L'âge du début de la maladie, de consultation et l'âge du diagnostic.
- Les signes cliniques .
- Les résultats des examens paracliniques (radiologiques et biologiques).

- Le traitement institué.
- Aspect évolutif de la maladie sous et sans traitement.

L'analyse des données a été réalisée par les logiciels : Microsoft Office Excel et logiciel SPSS Statistics.



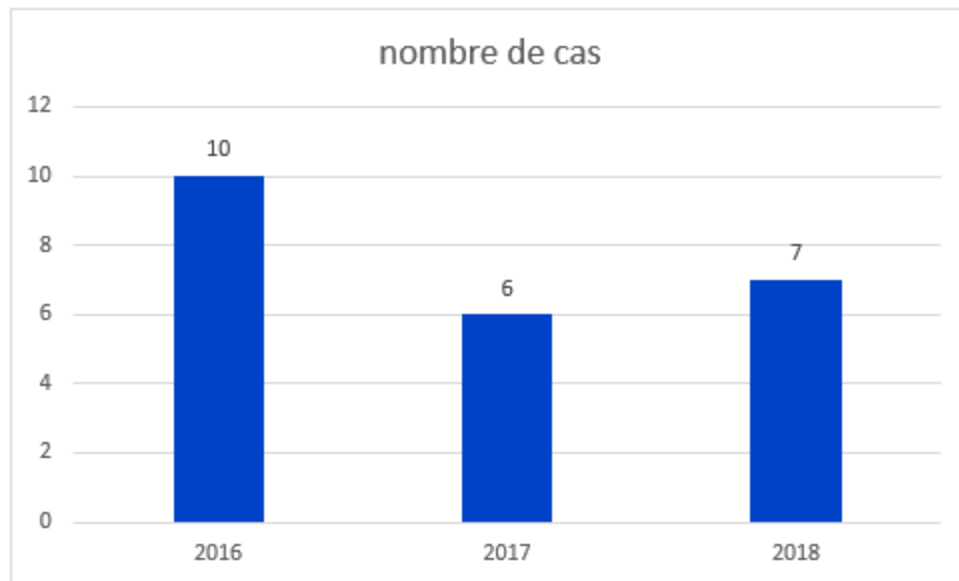
# *RESULTATS*



## I. Profil épidémiologique :

### 1. Fréquence selon les années :

Nous avons colligé 23 patients atteints de MPS I, dont 10 patients ont été diagnostiqués en 2016, 6 en 2017 et 7 cas en 2018 (Figure 1).



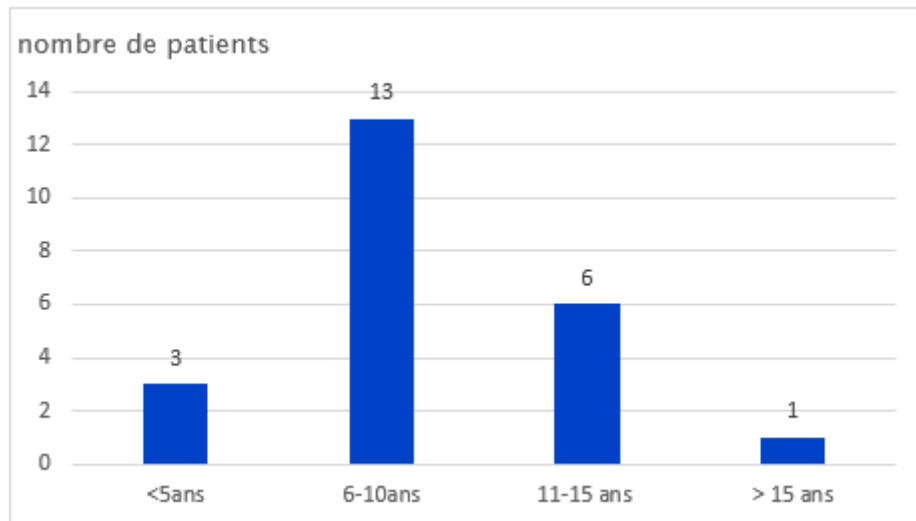
**Figure n°1: Répartition des cas de MPS I par année de diagnostic.**

### 2. Age :

#### 2.1. Age au moment de l'étude :

L'âge de nos patients variait entre 2.7 ans et 16.7 ans, avec une moyenne de 9.7 ans et une médiane de 10 ans.

La tranche d'âge prédominante des cas étudiés était comprise entre 6 et 10 ans avec 56.5 % des cas (Figure 2).



**Figure n° 2 : Répartition des patients par tranches d'âge.**

**2.2. Age au début, à la 1ère consultation et au moment du diagnostic :**

• **Age au début de la MPS I :**

L'âge des patients au début des symptômes était situé entre 1 mois et 4 ans 2 mois avec une moyenne de 1 an 3 mois (1.25 an) et une médiane de 1 an. Un pic de fréquence a été noté pendant les deux premières années de vie (87 % des patients).

• **Age à la 1ère consultation :**

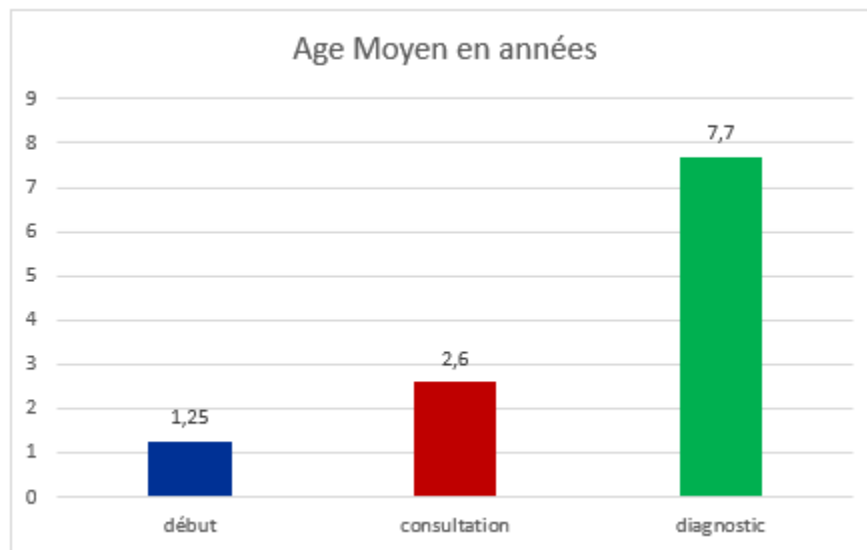
L'âge moyen à la 1ère consultation des malades, était de 2 ans et 7 mois (2.6 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 1 mois à 7 ans et une médiane de 14 mois (1.2 ans).

• **Age au moment du diagnostic :**

L'âge moyen de diagnostic de la MPS I était de 7 ans et 8 mois (7.7 ans) avec des valeurs extrêmes allant de 14 mois à 14 ans et une médiane de 7 ans 9 mois (7.75 ans).

• **Le délai moyen :**

- Le délai entre le début de la MPS I et le diagnostic était de 6.45 ans.
- Le délai entre la 1ère consultation et le diagnostic était de 5.1 ans.

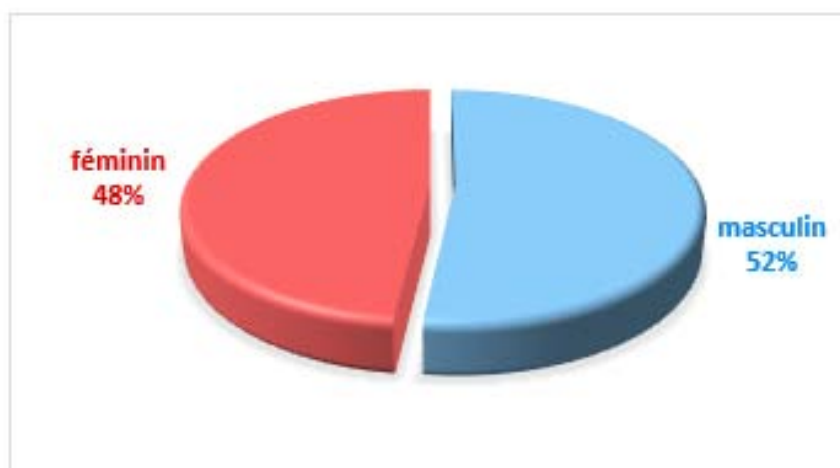


**Figure n°3 : Représentation selon les moyennes d'âge.**

L'âge moyen au début de la maladie des patients de phénotype Hurler était de 2 mois et de ceux ayant un phénotype atténué (Hurler-Scheie) était de 2 ans.

### 3. Sexe :

La MPS I, dans notre étude, est légèrement plus fréquente chez le sexe masculin avec un sexe ratio égal à 1,09.

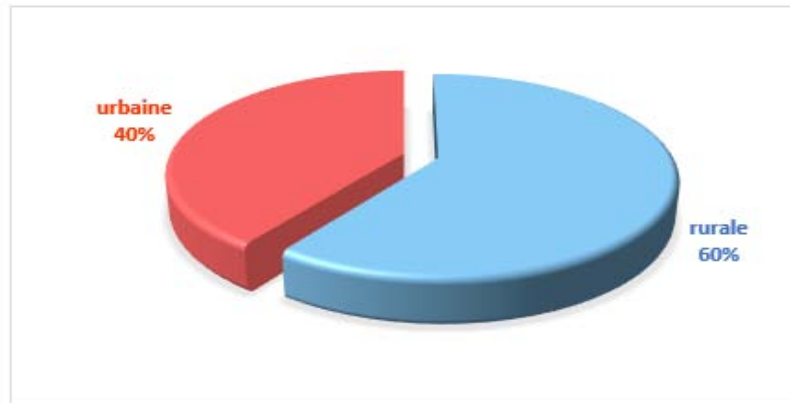


**Figure n°4 : Répartition des patients selon le sexe.**

#### 4. Origine :

Huit enfants étaient originaires de la région de Marrakech–Tensift–Al Haouz soit 34.8% des patients.

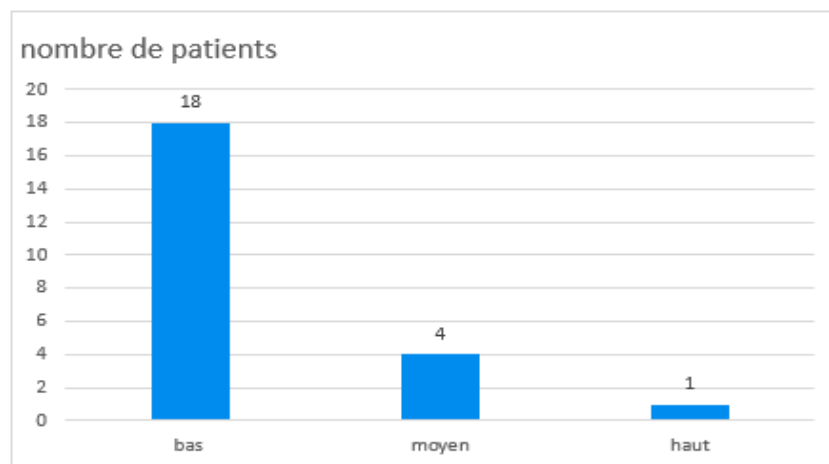
60 % de nos patients venaient du milieu rural.



**Figure n° 5 : Répartition des patients selon l'origine.**

#### 5. Niveau socioéconomique :

Un niveau socioéconomique bas a été noté chez 78.3 % de nos patients, tandis que 17.4 % étaient de moyen niveau socio-économique et seulement 4.3 % étaient de haut niveau socioéconomique.



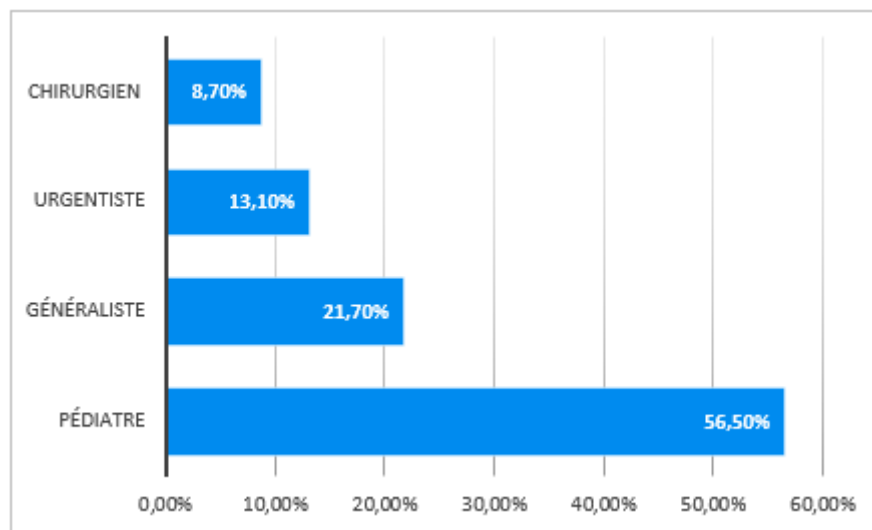
**Figure n° 6 : Répartition des patients selon niveau socioéconomique.**

## 6. Couverture sociale :

Dans notre étude, seulement 5 enfants soit 22 % des patients étaient mutualistes, (2 CNOPS et 3 CNSS).

## 7. Voie de recrutement :

Dans notre série, le diagnostic de MPS I a été suspecté et/ou posé par des pédiatres dans 56.5 % des cas.



**Figure n° 7 : Répartition des patients selon la spécialité des médecins qui ont suspecté et/ou diagnostiqué la MPS I.**

## 8. Scolarité :

Tous les patients étaient scolarisés et 80 % d'entre eux présentaient des difficultés d'apprentissage.

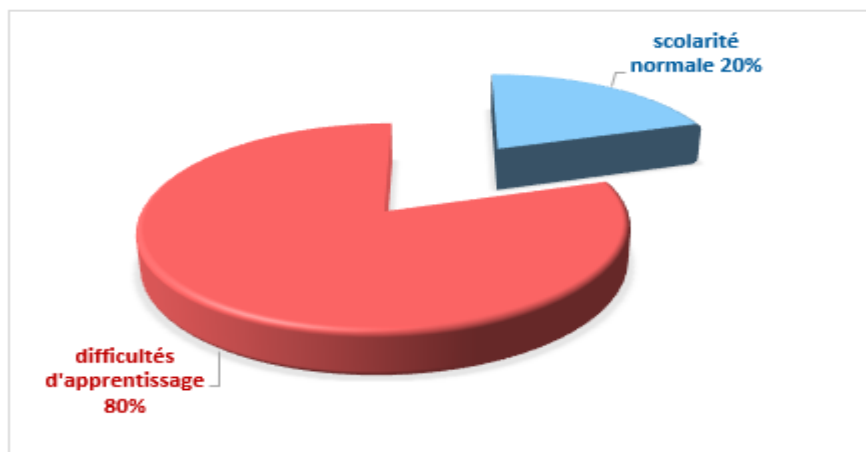


Figure n° 8 : Répartition des patients selon la scolarité.

## II. Antécédents :

### 1. Cas similaires dans la famille :

Il y avait des cas similaires dans la famille chez 11 patients soit 47.8 %, dont : neufs dans la fratrie et deux cousins.

### 2. Consanguinité :

Dans notre étude, 56.5 % (13cas) des patients ont été issus d'un mariage consanguin.

### 3. Antécédents personnels :

Les antécédents personnels retrouvés chez nos patients sont énumérés dans le tableau I :

Tableau I : Répartition des cas selon les antécédents

Antécédents	Pourcentage	
	Grossesse	Suivie 39.1%
Voie d'accouchement	Basse 93.8%	Césarienne 6.2%
Le terme	A terme 93.8%	Prématuré 6.2%
Vaccination selon PNI	87.5%	
Infections ORL et/ou respiratoires à répétition	91%	
Hydrocéphalie	5%	

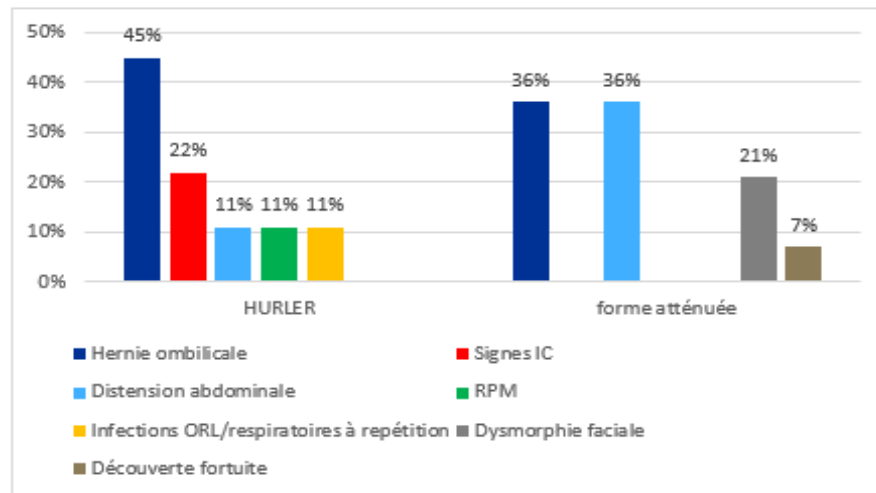
### III. Etude clinique :

#### 1. Motifs de consultation :

Les motifs de consultation de nos patients, tous phénotypes confondus, étaient dominés par la hernie ombilicale et la distension abdominale (tableau II), ces deux motifs de consultations étaient également les plus fréquents chez les patients ayant une forme atténuée de la MPS I alors que chez les patients ayant un phénotype sévère, la hernie ombilicale était la plus fréquente suivie par des signes d'insuffisance cardiaque (figure 9).

**Tableau II : Répartition des patients atteints de MPS I (tous les phénotypes) selon les motifs de consultation**

Motif de consultation	Nombre des cas	Pourcentage
Hernie ombilicale	9	39.1%
Distension abdominale	9	39.1%
Macrocéphalie	3	13%
Dysmorphie	2	8.7%
Signes d'insuffisance cardiaque (IC)	2	8.7%
Infection respiratoire	2	8.7%
Retard psychomoteur (RPM)	1	4.3%
Découverte fortuite	1	4.3%



**Figure n°9 : Répartition des motifs de consultation en fonction des phénotypes de MPS I.**

## 2. Anomalies de l'examen physique :

### 2.1. Présentation générale :

#### a. Dymorphie faciale :

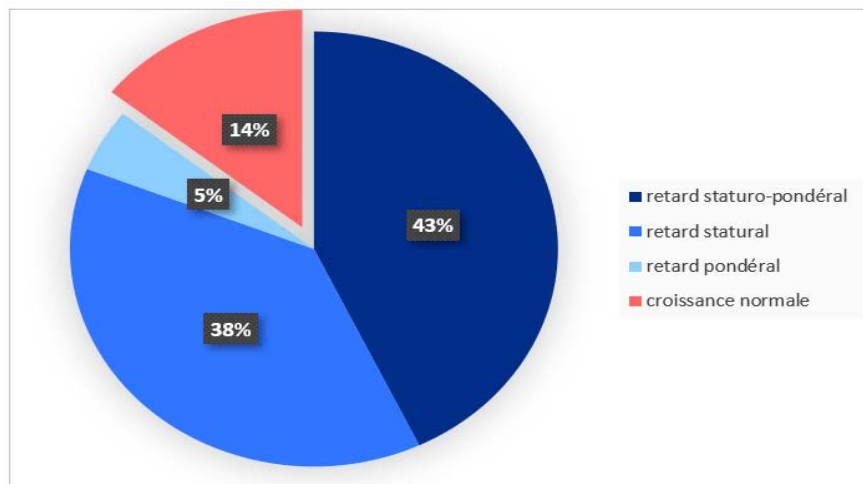
Tous les patients avaient une dymorphie faciale. Cette dymorphie est faite d'un front proéminent, une ensellure nasale marquée avec des narines larges et antéversées et une macroglossie.



**Figure n°10 : Dymorphie faciale chez un enfant atteint de MPS I**

***b. Croissance staturopondérale :***

Un retard de la croissance statural et/ou pondéral était présent dans 86 % des cas, alors que seulement 14 % (9 patients) avaient une croissance normale.



**Figure n°11 : Répartition des patients selon la croissance staturopondérale.**

***c. Périmètre crânien :***

Dans notre étude, 56 % des patients avaient un périmètre crânien augmenté : supérieur ou égale à 2 déviations standards et 44 % avaient un périmètre crânien normal.

**2.2. Anomalies de l'examen abdominal :**

**- Distension abdominale :**

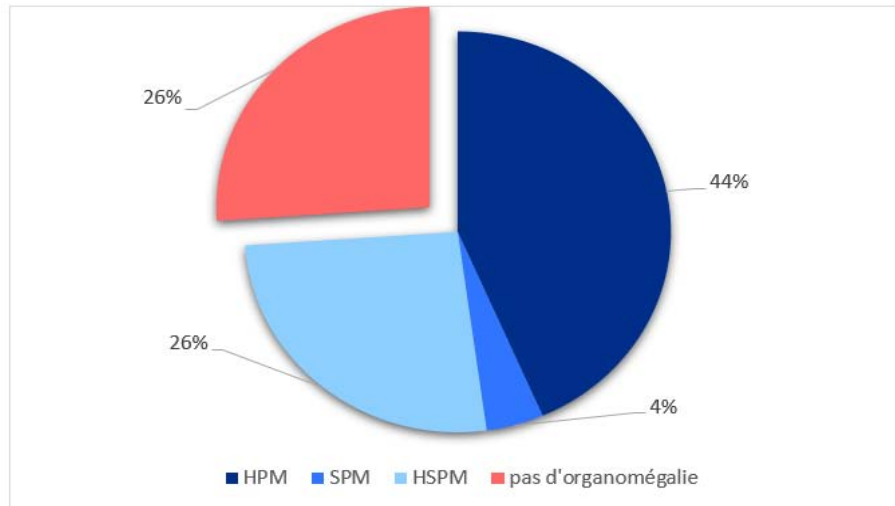
Tous les patients avaient une distension abdominale.



**Figure n°12 : Distension abdominale avec une hernie ombilicale chez un enfant atteint de MPS I**

- **Organomégalie :**

Dans notre série, 74 % présentaient une organomégalie.



**Figure n°13 : Répartition des patients en fonction de l'organomégalie**

- **Hernie :**

Tous les patients présentaient une hernie ombilicale, et seulement 8 patients présentaient une hernie inguinale associée soit un pourcentage de 34.8 %.



**Figure n°14 : Une hernie ombilicale chez un enfant atteint de MPS I**

**2.3. Anomalies de l'examen cardiaque :**

Sept patients (30%) avaient un examen cardiaque anormal et présentaient les anomalies énumérées dans le tableau III :

**Tableau III : Anomalies trouvées à l'examen cardiovasculaire de nos patients**

Anomalie	Pourcentage
Souffle cardiaque diastolique au foyer mitral à 2/6	4,3 %
Souffle au foyer mitral et tricuspide à 2/6	4,3 %
Souffle systolique aux 4 foyers en rayon de roue à 3/6	8,7 %
Souffle systolique au foyer aortique à 4/6	4,3 %
Souffle systolique au foyer pulmonaire à 2/6	4,3 %
Souffle systolique au foyer mitral et pulmonaire	4,3 %

**2.4. Anomalies de l'examen pleuropulmonaire :**

Les anomalies suivantes (tableau IV) étaient présentes chez 39% des patients :

**Tableau IV : Anomalies trouvées à l'examen pleuropulmonaire de nos patients**

Anomalie	Pourcentages
Râles ronflants bilatéraux	30 %
Râles crépitants bilatéraux	8,7 %
Thorax déformé	8,7 %

**2.5. Anomalie de l'examen neurologique :**

Dans notre série, 65 % des patients avaient un retard psychomoteur (15 patients) et les 35 % restants présentaient un développement psychomoteur normal.

**2.6. Anomalies de l'examen ostéoarticulaire :**

Des anomalies ostéoarticulaires étaient présentes chez 87% des patients, et sont énumérées dans le tableau V :

**Tableau V : Anomalies trouvées à l'examen ostéoarticulaire de nos patients**

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentage
Raideur articulaire	20 cas	87%
Scoliose	7 cas	30%
Cyphose	6 cas	26%
Déformations ostéoarticulaires	7 cas	30%
Suspicion du syndrome du canal carpien	4 cas	17%

**Les déformations ostéoarticulaires sont à type de :**

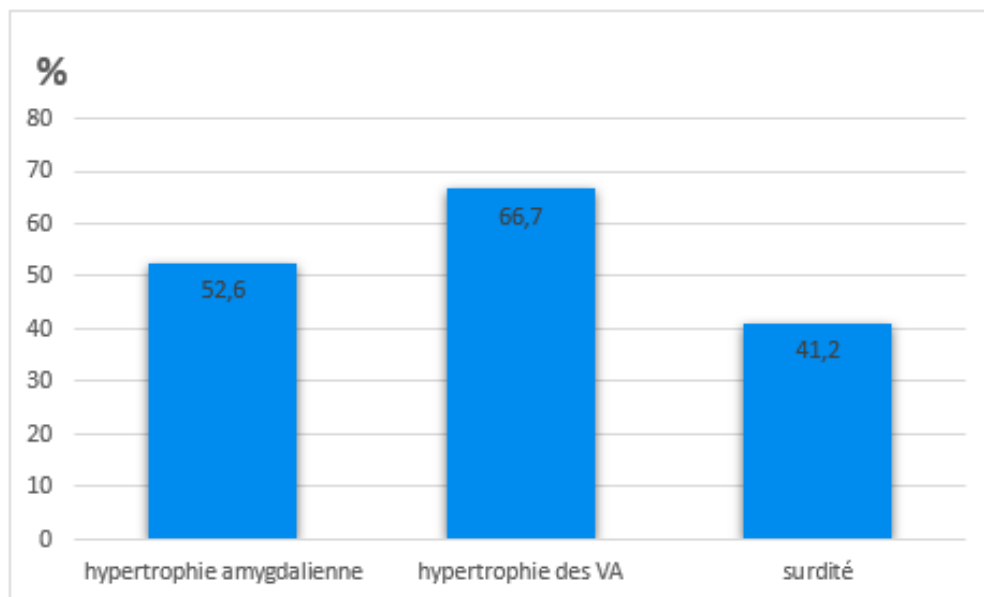
- Genu varum
- Déformation des pieds
- Asymétrie des omoplates
- Raccourcissement du membre inférieur gauche
- Pied gauche plat
- Doigts en griffe



**Figure n° 15 : Flessum des genoux chez un enfant atteint de MPS I**

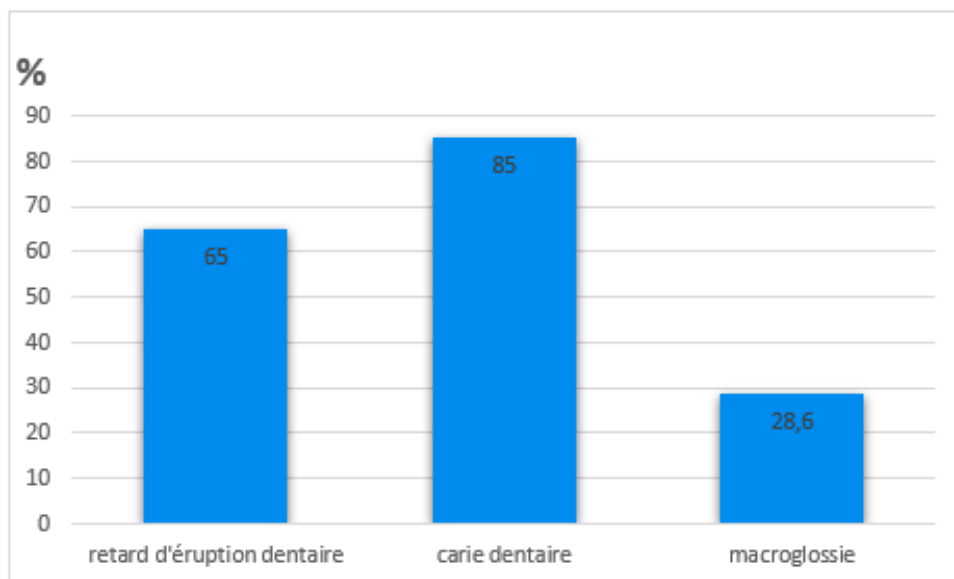
**2.7. Anomalies à l'examen ORL et de la cavité buccale :**

Dans notre série, 65 % des patients avaient des anomalies ORL :



**Figure n°16 : Répartition selon les anomalies ORL**

Dans notre série, 95.2 % des patients avaient des anomalies de la cavité buccale :



**Figure n° 17 : Répartition selon les anomalies de la cavité buccale**

**2.8. Anomalies à l'examen ophtalmologique :**

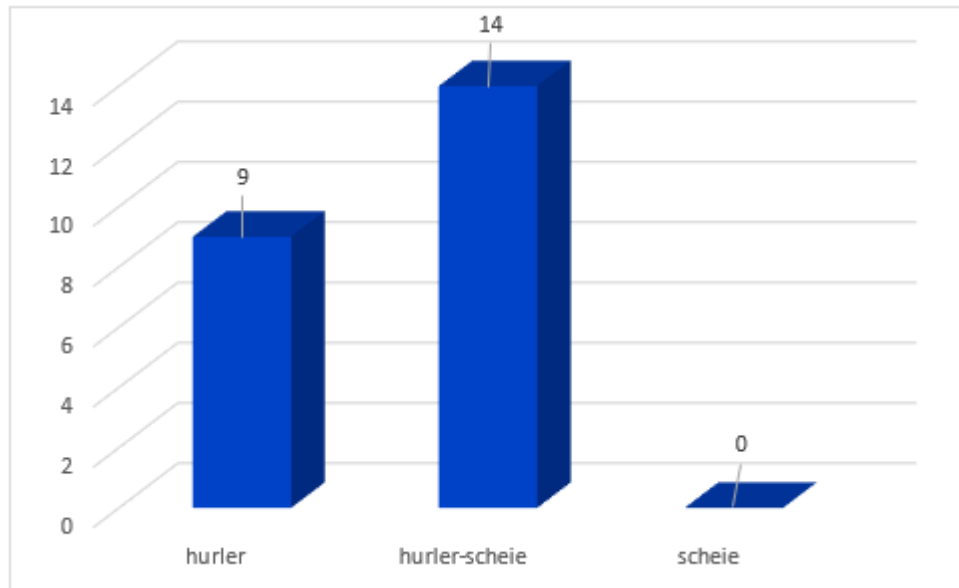
Les anomalies ophtalmologiques citées dans le tableau VI, étaient présentes chez 65 % des patients :

**Tableau VI : Anomalies ophtalmologiques trouvées chez nos patients**

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentages
Opacités cornéennes	5 cas	22 %
Glaucome	1 cas	4.3 %
Strabisme	1 cas	4.3 %
Baisse de l'acuité visuelle	14 cas	60 %

**3. Profil clinique :**

Neuf patients avaient un profil clinique en faveur de Hurler (39 %) et 14 patients avaient un profil clinique de Hurler–Sheie (61 %) tandis qu'aucun patient n'était de phénotype Scheie.



**Figure n°18 : Répartition selon les sous types de MPS I.**

#### **IV. Etude paraclinique :**

##### **1. Examens biologiques :**

###### **1.1. Les glycosaminoglycanes (GAGs) :**

- **Dosage quantitatif :** Tous nos patients présentaient une excrétion accrue des GAGs, variant entre 56,73 et 290,19 mg/mmol de créatinine.
- **Evaluation qualitative :** chez tous nos patients, le profil électrophorétique a mis en évidence deux bandes anormales qui correspondent au dermatane-sulfate (DS) et à l'héparane-sulfate (HS).

###### **1.2. Activité enzymatique de l'alpha -I- iduronidase :**

Tous nos patients présentaient un déficit enzymatique total (< 5 nmoles/h/mg de protéines) en alpha-I-iduronidase, avec une activité enzymatique nulle chez 17% des patients.

###### **1.3. Etude génétique :**

L'étude génétique a été faite chez un seul patient et a trouvé une mutation p.P533R à l'état homozygote qui confirme le diagnostic de MPS I.

## 2. Examens radiologiques :

### 2.1. Echographie cardiaque :

Dans notre série, 78.3 % des patients avaient une échographie cardiaque montrant une atteinte cardiaque dans 74 % des cas, ce qui est illustré dans le tableau VII :

**Tableau VII : Anomalies trouvées chez nos patients à l'échographie cardiaque.**

Résultats	Pourcentage
Normale	4.3 %
Valvulopathies	65 %
CIA	8.7 %
HTAP	8.7 %
Dilatation des cavités cardiaques	8.7 %
Hypertrophie ventriculaire	4.3 %

### 2.2. Echographie abdominale :

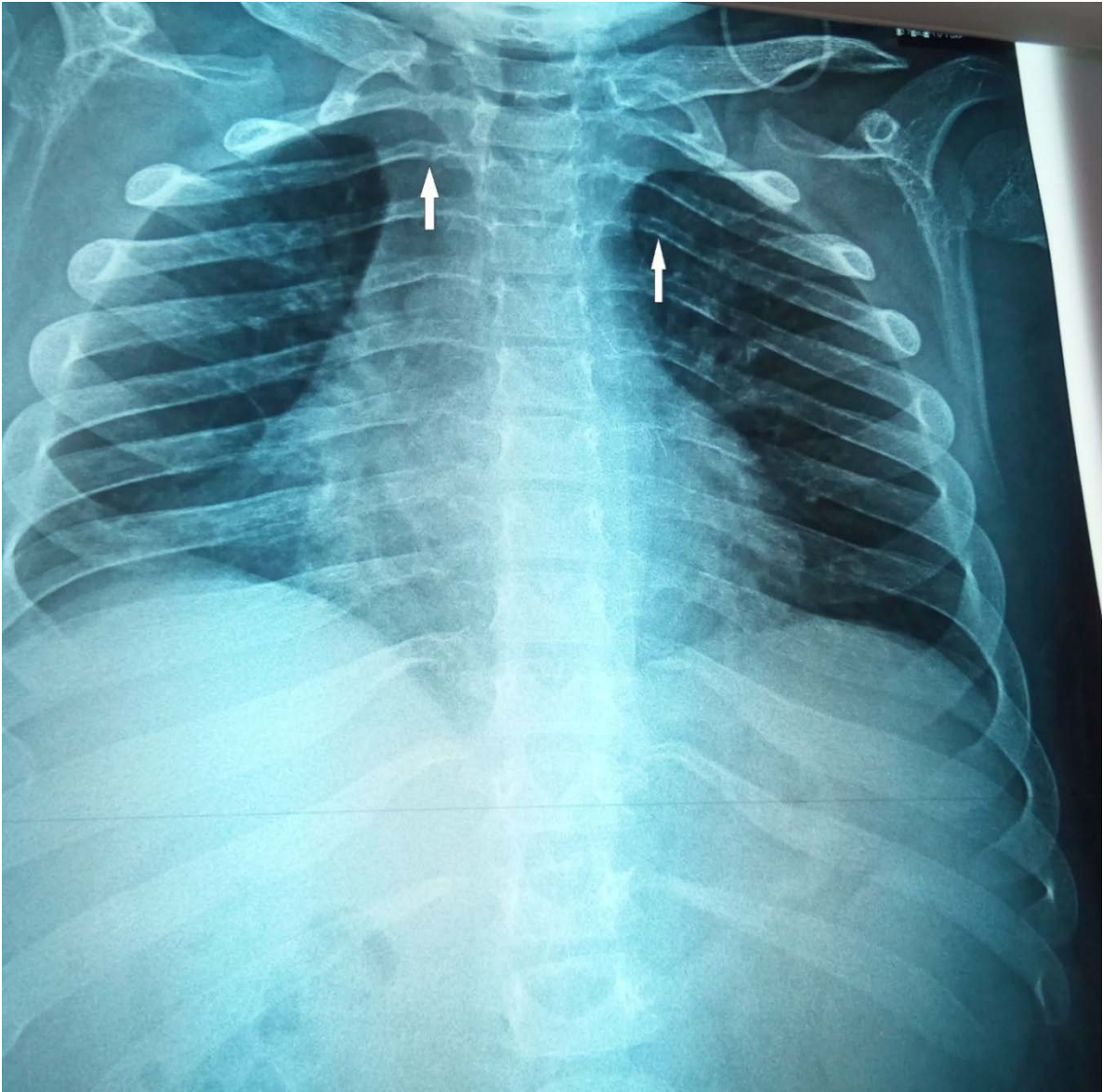
Dans notre série, 39.1 % des patients avaient une échographie abdominale dont les résultats étaient comme suit :

**Tableau VIII : Anomalies trouvées chez nos patients à l'échographie abdominale.**

Résultats	Nombre de cas
Hépatomégalie	8 cas
Hépatomégalie + splénomégalie	1 cas
Pancréatomégalie	1 cas
Ascite	1 cas

### 2.3. Radiographie standard de thorax :

Dix de nos patients ont fait une radiographie standard du thorax qui a objectivé des côtes élargies en forme de rame, effilées à leur insertion vertébrale avec des clavicules courtes et épaissies, chez les 10 cas et une cardiomégalie chez 2 cas.



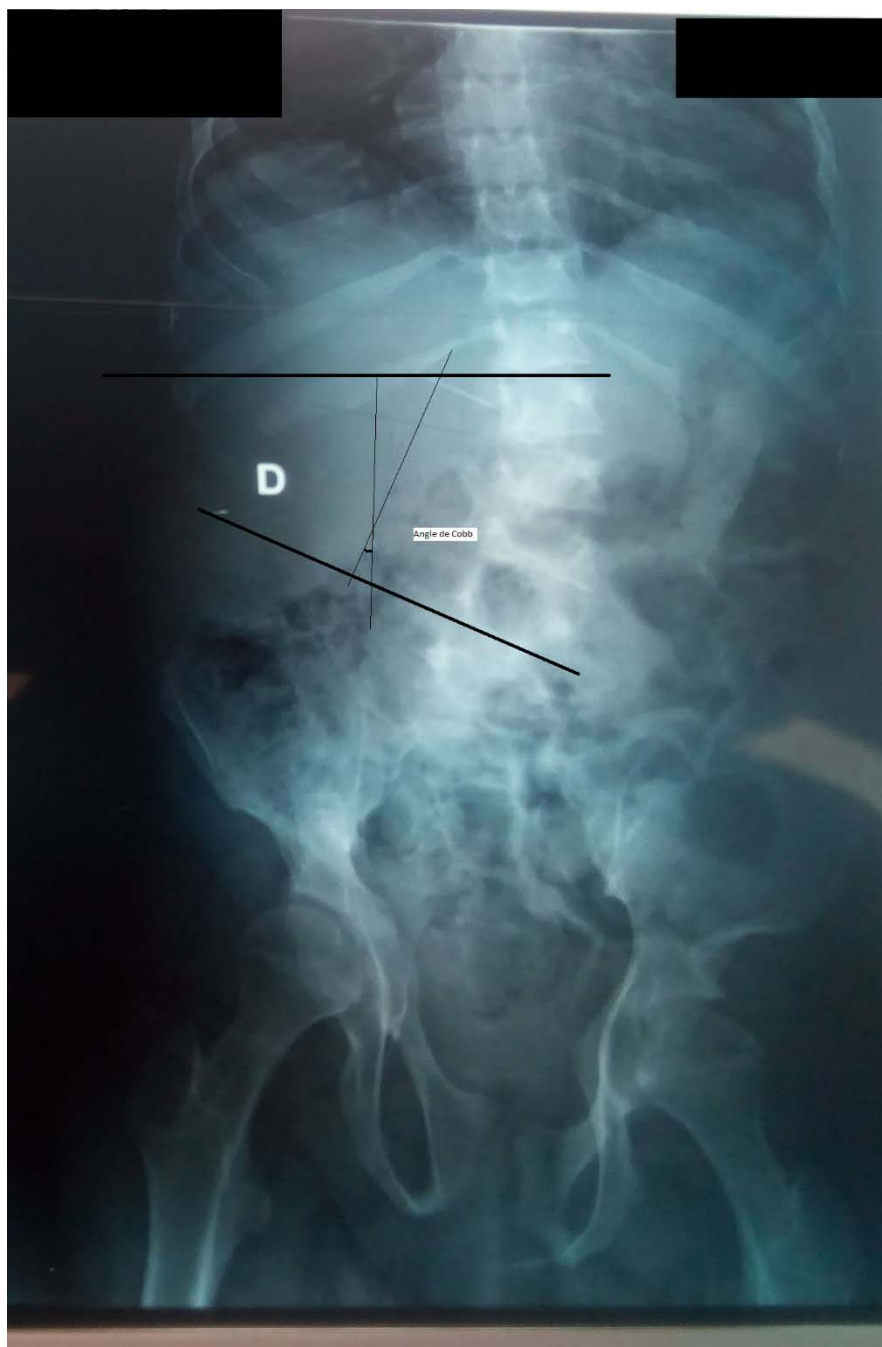
**Figure n° 19 : Radiographie thoracique de face d'un patient âgé de 13 ans atteint de MPS I montrant : des côtes élargies en forme de rame, effilées à leur insertion vertébrale (flèches) et des clavicules courtes et épaissies.**

**2.4. Radiographie standard du rachis :**

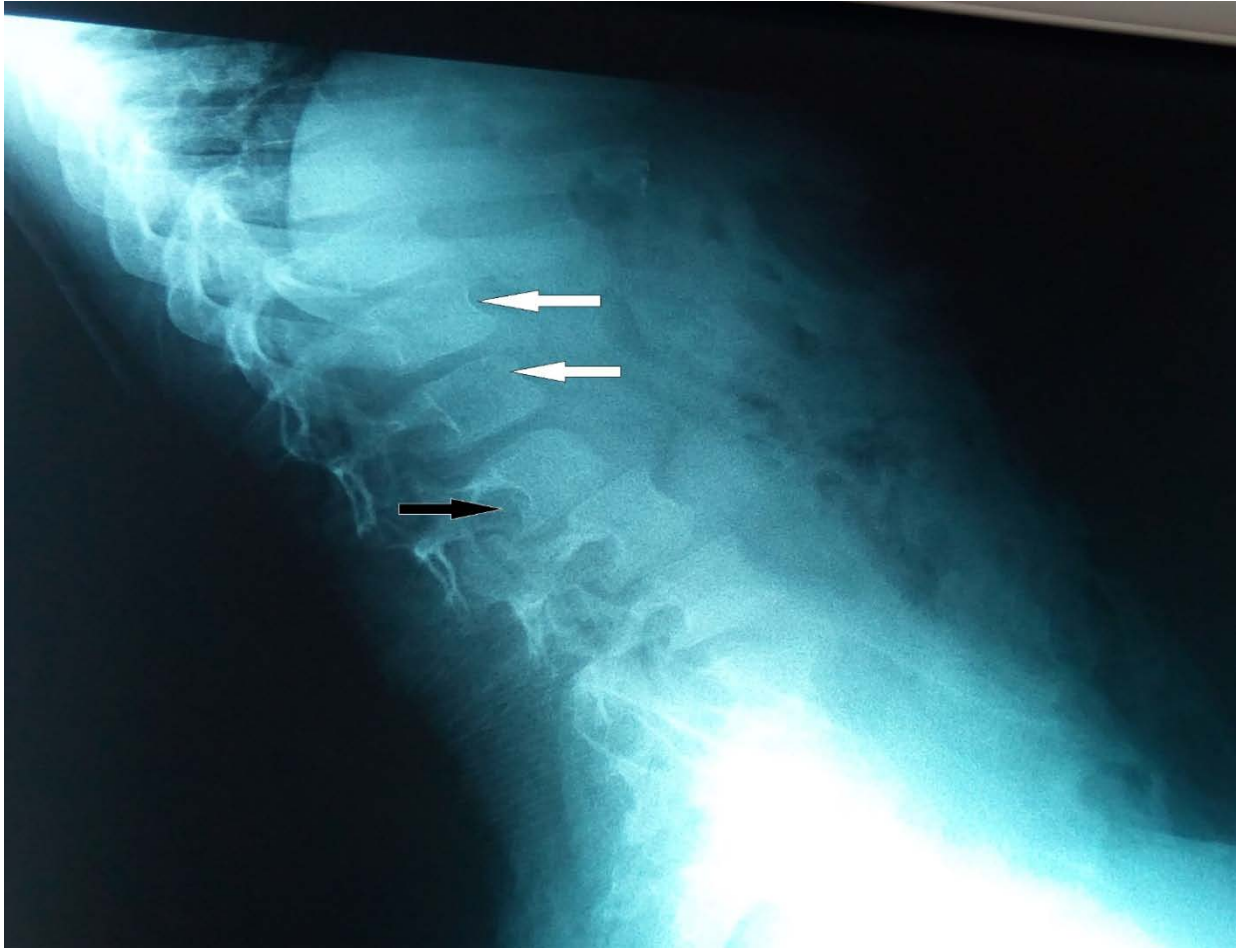
Sept patients ont fait une radio du rachis qui a objectivé des anomalies vertébrales chez tous les cas et une scoliose chez 3 cas.



**Figure n° 20 : Radiographie de profil du rachis entier d'un nourrisson âgé de 1 an atteint de MPSI montrant : une gibbosité thoracolombaire traduisant une cyphose lombaire.**



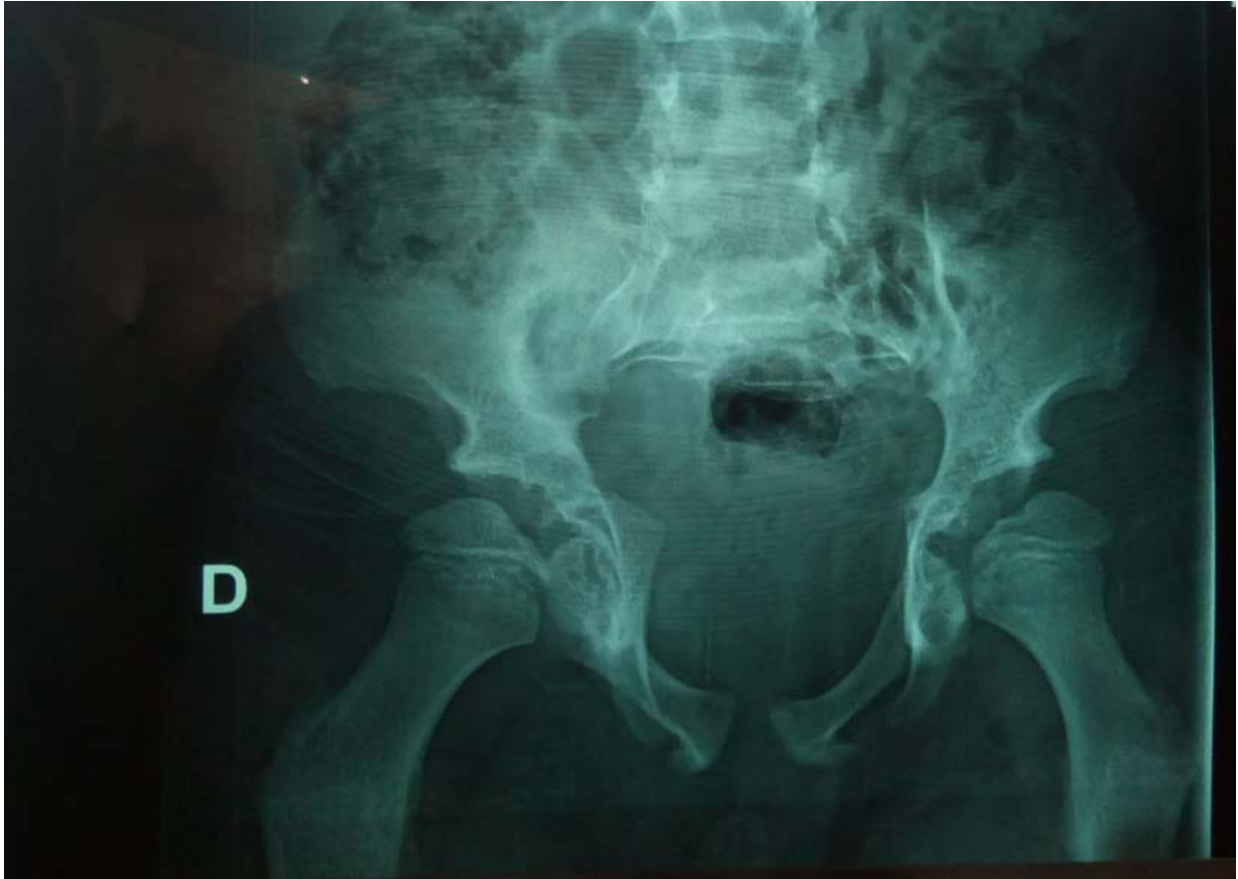
**Figure n°21 : Radiographie de face du rachis entier d'une patiente âgée de 16 ans atteinte de MPS I montrant : une scoliose lombaire.**



**Figure n° 22 : Radiographie de profil du rachis lombaire d'un patient âgé de 13 ans atteint de MPS I montrant : Hypoplasie antérieure des corps vertébraux de la charnière thoracolombaire avec un aspect cunéiforme (flèches blanches) et spondylolisthésis (flèche noire).**

**2.5. Radiographie standard du bassin :**

Seulement 4 patients soit 17% ont eu des radiographies standards du bassin, les 4 radiographies ont objectivé un bassin étroit et une seule a montré une luxation congénitale de la hanche.



**Figure n° 23 : Radiographie de face du bassin d'un patient âgé de 9 ans atteint de MPS I montrant : un bassin petit et rétréci, une hypoplasie de la région acétabulaire supérieure, des têtes fémorales dysplasiques avec un valgus des deux cols.**

⇒ Au total, 87% de nos patients présentaient des anomalies osseuses radiologiques (dysostose multiple).

## V. Prise en charge thérapeutique :

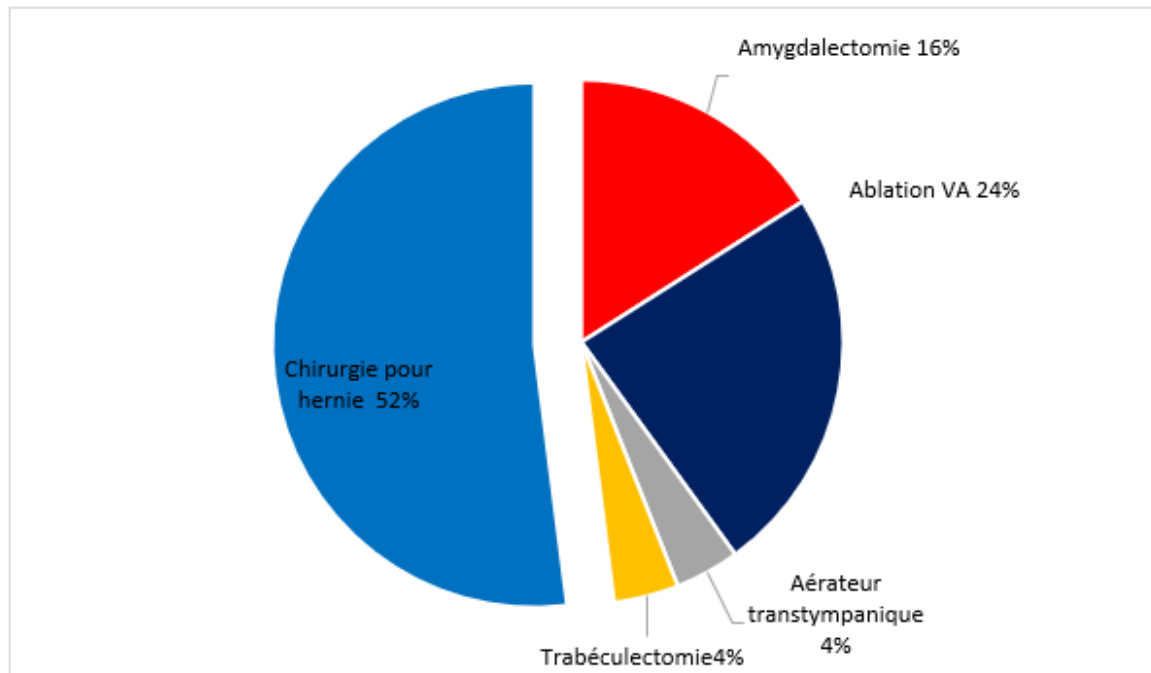
### 1. Prise en charge symptomatique :

Dans notre série, 83 % des patients ont reçu un traitement symptomatique qui consiste en les mesures représentées dans le tableau IX :

**Tableau IX : Les traitements symptomatiques reçus par les patients.**

Traitement		Nombre de cas	Pourcentage
Traitement à visée respiratoire et ORL	Amygdalectomie	4 cas	17%
	Ablation VA	6 cas	26%
	Aérateur transtympanique	1 cas.	4%
Traitement à visée cardiovasculaire	Digoxine, IEC, diurétiques	5 cas	22%
Traitement à visée ophtalmologique	Correction d'une BAV	13 cas	56%
	Trabéculéctomie	1 cas	4%
Traitement à visée ostéoarticulaire	Corset pour scoliose	3 cas	13%
	Kinésithérapie motrice	5 cas	22%
Traitement à visée digestive	Chirurgie pour hernie	13 cas	56%

Le traitement symptomatique le plus fréquent chez nos patients (74 %) était la chirurgie avec un total de 25 chirurgies.



**Figure n°24 : Répartition des chirurgies chez nos patients.**

## **2. Prise en charge spécifique :**

### **2.1. Traitement substitutif :**

- Cinq patients recevaient un traitement substitutif à base de laronidase soit 22% des patients, 2 d'entre eux, soit 40%, présentaient des effets secondaires au moment de la perfusion du traitement à type de : céphalées, frissons, fièvre et cyanose.
- L'âge de début du traitement allait de 5 ans à 11 ans avec un âge moyen de 7ans et demi.
- Un patient avait reçu le traitement mais il a été arrêté pour des raisons économiques.

### **2.2. Transplantation des cellules souches hématopoïétiques :**

A été programmée pour 1 seul patient dont l'âge était de 17 mois mais elle n'a pas été effectuée par défaut de moyens.

## VI. Evolution :

### 1. Sous traitement (perfusion hebdomadaire de laronidase) :

- Dans notre série, chez tous les patients traités, on a noté une diminution de l'organomégalie voire même la normalisation de la taille du foie et/ou de la rate, avec une amélioration de la mobilité articulaire.
- Chez les patients traités, on a remarqué une amélioration de la qualité de vie (l'autonomie et la douleur) néanmoins la nécessité de se déplacer à l'hôpital chaque semaine constitue un vrai souci pour ces patients.
- Concernant l'atteinte cardiaque, on a noté une aggravation de l'atteinte valvulaire chez 2 patients avec stabilisation chez les 3 restants.
- Alors qu'au niveau de la croissance staturopondérale, les résultats étaient différents entre les patients avec une persistance du retard de la croissance, comme il est montré dans le tableau X :

**Tableau X : Comparaison de l'organomégalie et de la croissance avant et après le traitement.**

Patients	Durée du TTT	Paramètres à évaluer	Avant traitement	Après traitement	Constatations
<b>M.E</b>	2 ans	Poids (kg)	24 (-3 DS)	27 (-3 DS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la taille du foie et de la rate.</li> <li>- Légère amélioration de la croissance staturale</li> <li>- Pas d'amélioration de la croissance pondérale</li> </ul>
		Taille (cm)	113 (-4 DS)	125 (-3 DS)	
		HPM (cm)	3.5	2	
		SPM (cm)	2	Pas de SPM	
<b>W. E</b>	2 ans	Poids (kg)	21 (-1 DS)	26 (-1 DS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la taille du foie et de la rate.</li> <li>- Pas d'amélioration de la croissance pondérale</li> <li>- Aggravation du retard statural</li> </ul>
		Taille (cm)	114 (-1 DS)	125 (-2 DS)	
		HPM (cm)	3.5	Pas de HPM	
		SPM (cm)	0.5	Pas de SPM	
<b>T. K</b>	1.7 an	Poids (kg)	15 (M)	17 (-1 DS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la taille du foie.</li> <li>- Aggravation du retard staturopondéral</li> </ul>
		Taille (cm)	94 (-2 DS)	102 (-3 DS)	
		HPM (cm)	3	Pas de HPM	
		SPM (cm)	Pas de SPM	Pas de SPM	
<b>H. A</b>	3 ans	Poids (kg)	18 (-1 DS)	20 (-1 DS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la taille du foie</li> <li>- Pas d'amélioration de la croissance staturo-pondérale</li> </ul>
		Taille (cm)	106 (-2 DS)	110 (-2 DS)	
		HPM (cm)	6	4	
		SPM (cm)	Pas de SPM	Pas de SPM	
<b>A. B</b>	1.25 an	Poids (kg)	20 (-2 DS)	25 (-2 DS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la taille du foie et de la rate.</li> <li>- Pas amélioration de la croissance staturo-pondérale</li> </ul>
		Taille (cm)	115 (-2 DS)	134 (-2 DS)	
		HPM (cm)	4	2	
		SPM (cm)	3	1	

- Un seul patient a fait des GAGs urinaires après le traitement par laronidase et les valeurs sont illustrées dans le tableau XI :

**Tableau XI : Les valeurs des GAGs urinaires avant et après l'administration de la laronidase.**

GAGs urinaires avant le début du traitement	GAGs urinaires après 2 ans de traitement
88.94 mg/mmol de créatinine	25.15 mg/mmol de créatinine

## **2. Sans traitement spécifique :**

Tous les patients non traités et qui étaient suivis régulièrement, présentaient un faible gain pondéral et/ou statural avec la persistance ou l'aggravation du retard de la croissance alors que l'augmentation de la taille du foie et/ou de la rate a été observée chez 3 patients.

Tous ces patients présentaient une aggravation de la raideur articulaire.

Trois patients sont décédés à domicile fort probablement suite à une défaillance cardiaque vu leur atteinte cardiaque évoluée.

Trois patients ont été perdus de vue.

Au total, Les patients n'ayant pas reçu un traitement spécifique présentaient une aggravation des symptômes avec altération de la qualité de vie.

Le tableau suivant résume l'évolution des patients qui étaient régulièrement suivis :

Tableau XII : Evolution de l'organomégalie et de la croissance chez les patients non traités.

Patients	Paramètres à évaluer	Première consultation	Dernière consultation	Durée entre les deux consultations
Y.A	HPM	absente	absente	2ans
	SPM	absente	absente	
	Poids	22 kg (-2.5DS)	27 kg (-3DS)	
	Taille	120 cm (-4DS)	123 cm (-4DS)	
S.A	HPM	absente	absente	2ans
	SPM	absente	3 cm	
	Poids	20 kg (-3DS)	21kg (-3DS)	
	Taille	113 cm (-4DS)	118 cm (-4DS)	
O.C	HPM	absente	absente	5ans
	SPM	absente	absente	
	Poids	18 kg (M)	24 kg (-2 DS)	
	Taille	98 cm (-2DS)	124 cm (-2DS)	
N.M	HPM	2 cm	5 cm	2ans
	SPM	absente	absente	
	Poids	10 kg (M)	14 kg (M)	
	Taille	72 cm (M)	83 cm (-3DS)	
Z.E	HPM	3 cm	5 cm	10 mois
	SPM	absente	absente	
	Poids	23 kg (M)	24 kg (-1DS)	
	Taille	105 cm (-4DS)	106 cm (-4 DS)	
L.B	Poids	23 kg (-3DS)	25 kg (-3DS)	8 mois
	Taille	113 cm (-4DS)	115 cm (-4DS)	

## VII. L'atteinte clinique et paraclinique des différents systèmes

### touchés par la MPS I :

Le tableau suivant résume les pourcentages de l'atteinte clinique et paraclinique des différents systèmes touchés par la MPS I :

**Tableau XIII : Tableau résumant la répartition des manifestations de MPS I chez nos patients.**

Manifestations de la MPS I	Pourcentage
Dysmorphie faciale	100 %
Macrocéphalie	56 %
Retard statural et/ou pondéral	86 %
Atteinte digestive	100 %
Atteinte ostéoarticulaire	87 %
Atteinte neurologique	65 %
Atteinte cardiaque	74 %
Atteinte respiratoire	39 %
Atteinte ORL	65 %
Atteinte ophtalmologique	65 %



## *DISCUSSION*



## I. Rappels :

### 1. Définitions :

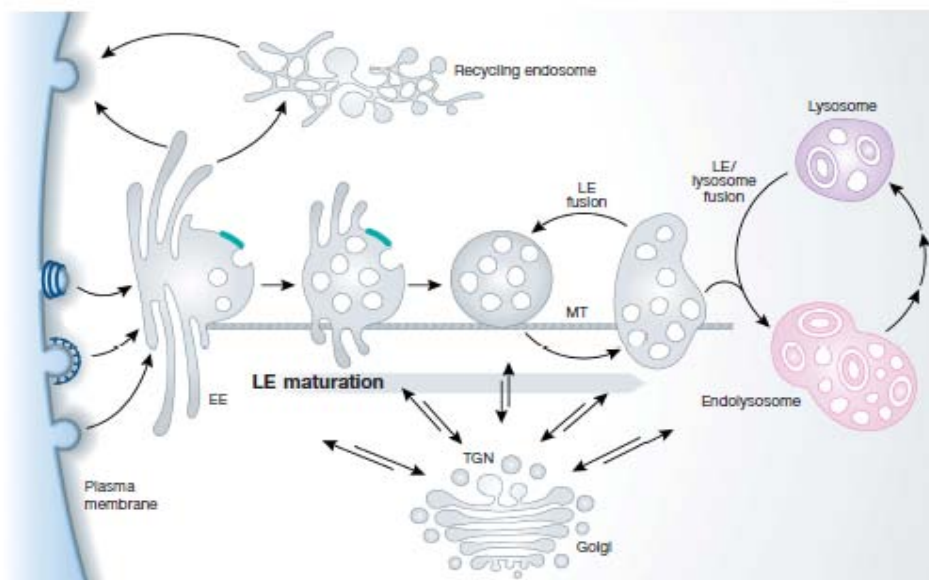
#### 1.1. Le lysosome :

Les lysosomes sont des organites cytoplasmiques membraneux contenant des enzymes hydrolytiques qui dégradent les macromolécules et les composants cellulaires. [7]

La découverte et l'identification morphologique des lysosomes ont été réalisées en 1953, par les travaux de Christian De Duve[8], ce dernier a placé le lysosome au centre de ce qu'il a désigné pour la première fois comme le système endosome/lysosome, ce système a été qualifié, plus récemment par Walkley du « grand lysosome ». [9]

#### - Le système endosome/lysosome :

Est un appareil vacuolaire responsable du trafic et de la digestion des molécules endocytées, qui participe également dans le triage et le recyclage. Ce système est composé essentiellement de l'endosome précoce (early endosome = EE), de l'endosome tardif (late endosome = LE) et du lysosome. [10] **Figure 25.**



**Figure n°25 : Système endosome/lysosome :**

Les vésicules d'endocytose primaires livrent leur contenu et leur membrane aux endosomes précoces dans le cytoplasme périphérique. Après une période d'environ 8 à 15 minutes pendant laquelle les endosomes précoces accumulent des cargaisons et favorisent le recyclage de la membrane plasmique, la conversion des endosomes précoces en endosomes tardifs a lieu. Ces derniers transportent un sous-ensemble sélectionné de cargaisons provenant des endosomes précoces, qu'ils combinent en route avec des hydrolases lysosomales nouvellement synthétisées et des composants membranaires de la voie de sécrétion. Leur rôle en tant que système d'alimentation est de délivrer ce mélange de composants endocytiques et sécrétoires aux lysosomes. Pour ce faire, ils continuent à subir un processus de maturation qui les prépare à la rencontre avec les lysosomes. La fusion d'un endosome avec un lysosome génère un organe hybride transitoire, l'endolysosome, dans lequel une dégradation active a lieu. Ce qui suit est un autre processus de maturation ; l'endolysosome est converti en un lysosome dense classique, qui constitue un organe de stockage pour les hydrolases lysosomales et les composants membranaires. [11]

En plus de la voie d'endocytose, il existe au moins deux autres voies qui permettent d'approvisionner les lysosomes selon la source des matériaux à dégrader : l'autophagie et la phagocytose.

### **1.2. Les enzymes lysosomales :**

Également appelées hydrolases lysosomales, sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique et transportées à travers l'appareil de Golgi à l'endolysosome [12], où se fait la digestion intracellulaire en présence d'un pH acide.

Environ 50 enzymes lysosomales sont actuellement identifiées : enzymes protéolytiques, glycosidases, nucléases, phosphatases, phospholipases, et sulfatases. Un défaut héréditaire de la synthèse d'une ou de plusieurs de ces enzymes est à l'origine de rares maladies de surcharge lysosomale chez l'enfant.[13]

**1.3. Les glycosaminoglycannes (GAGs) :**

Sont des polysaccharides linéaires et polyanioniques non ramifiés composés d'un bloc de constructions disaccharidiques répétitifs et impliqués dans un large éventail d'activités biologiques. L'accumulation et/ou l'altération structurelle des GAGs dans les échantillons biologiques ont été corrélées à des maladies faisant de ces molécules des marqueurs potentiels pour le diagnostic de ces maladies et la surveillance des effets du traitement.[14]

**1.4. La MPS I :**

La mucopolysaccharidose de type I est une maladie de surcharge lysosomale[15], causée par des mutations du gène codant pour l'alpha-L-iduronidase nécessaire pour la dégradation de certains glycosaminoglycannes, comme l'héparane sulfate et le dermatane sulfate[16].

**2. Physiopathologie et clinique :**

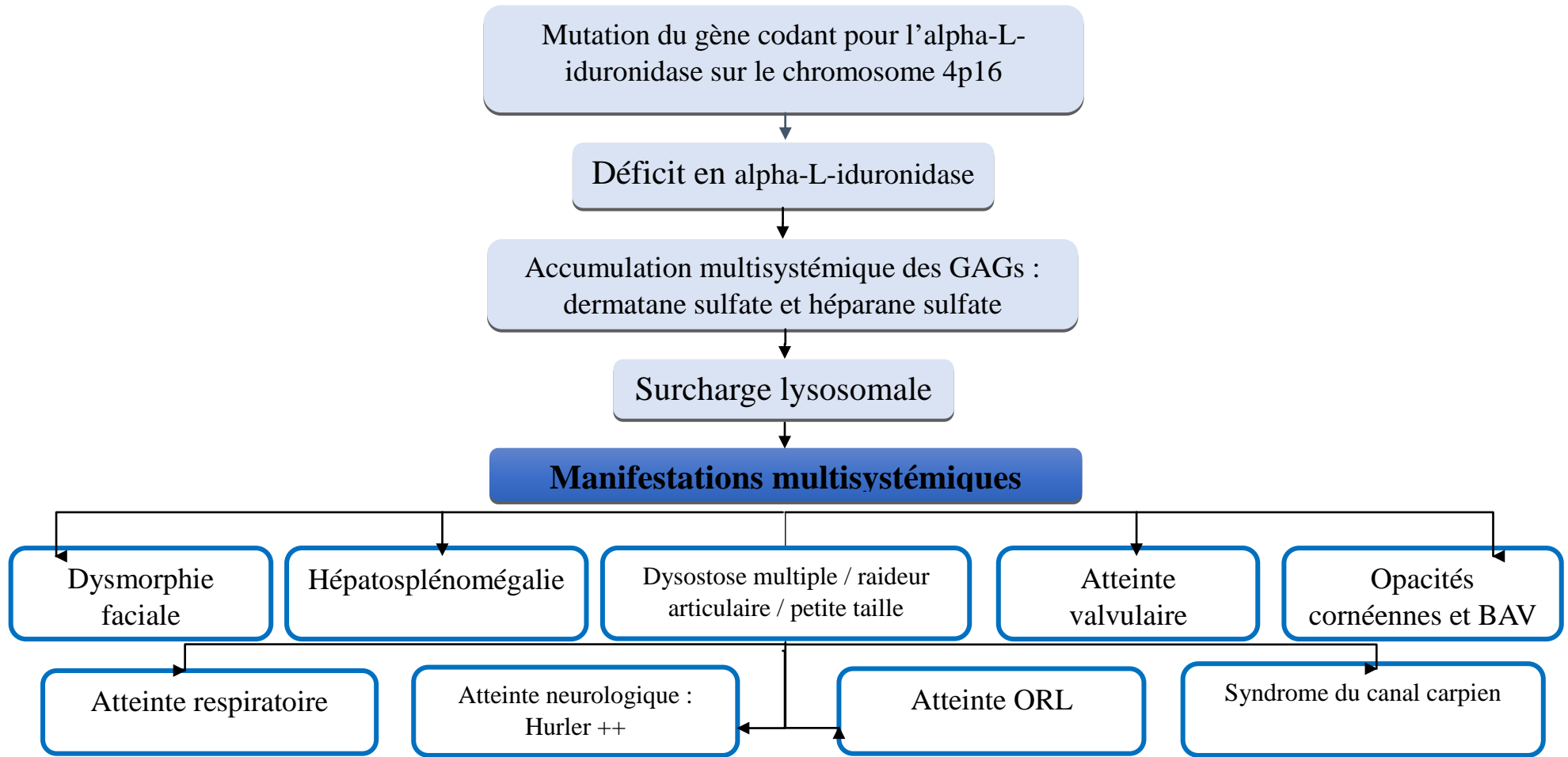


Figure n° 26 : Cascade physiopathologique de MPS I [17]-[20]

La MPS I peut se manifester sous trois formes différentes selon les mutations : la maladie de Hurler et la maladie de Scheie représentant les deux extrêmes du spectre de la sévérité clinique, et la maladie de Hurler–Scheie qui est le phénotype intermédiaire.[21]

– **Hurler** :

Cette forme est la plus sévère des MPS, conduisant au décès dans l'enfance. L'enfant apparaît normal à la naissance. Le diagnostic est habituellement fait entre 4 et 18 mois sur l'association de traits grossiers avec macroglossie, de déformations squelettiques, d'hépatomégalie accompagnée de hernies ombilicales et inguinales, d'infections récidivantes des oreilles, des voies aériennes supérieures et inférieures.[1]

– **Scheie** :

Cette forme est symptomatique après l'âge de 5 ans, est caractérisée par une atteinte ostéoarticulaire, une atteinte cardiaque, des opacités cornéennes et d'autres atteintes somatiques avec une dysmorphie faciale limitée mais l'intelligence et la croissance sont normales[1].

– **Hurler/Scheie** :

Il s'agit d'un phénotype clinique intermédiaire entre les deux formes précédentes, caractérisé par une atteinte somatique progressive, une dysostose multiple, un retentissement modéré sur le système nerveux et une évolution lente émaillée de complications parfois mortelles.[21]

- Le syndrome de Hurler a un phénotype distingué des deux autres sous types qui englobent un large spectre phénotypique avec des limites moins précises entre les deux syndromes, pour cela une perspective pratique de la gestion de la maladie a été proposée, celle-ci classe la MPS I en deux catégories : sévère (syndrome de Hurler) et atténuée (syndromes de Hurler–Scheie et Scheie)[22].

### **3. Diagnostic positif :**

Devant une forte suspicion clinique, l'étude quantitative et qualitative des GAGs (dermatane sulfate et héparane sulfate) urinaires est souvent réalisée en première intention et si elle est positive, elle permet d'orienter le diagnostic de MPS I.

La confirmation se fait par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-L-iduronidase au niveau des leucocytes et des fibroblastes mais il n'existe généralement pas de corrélation entre l'activité enzymatique mesurée et la sévérité de la maladie.

L'étude moléculaire du gène correspondant est réalisée dès que le diagnostic biochimique est établi.

La mutation p.P533R est particulièrement fréquente dans la population nord-africaine.

Les corrélations génotype/phénotype sont le plus souvent difficiles.[1] ; [23]

### **4. Le traitement :**

En plus du traitement symptomatique, les stratégies thérapeutiques suivantes sont envisagées :

- La thérapie substitutive ou la transplantation des cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
- L'utilisation d'inhibiteurs de la biosynthèse de substrat, les molécules chaperonnes ou la thérapie génique mais sont encore en développement.

#### **4.1. Traitements symptomatiques :**

La prise en charge de ces maladies requiert une équipe multidisciplinaire, incluant des chirurgiens orthopédiques, des neurochirurgiens, des cardiologues, des oto-rhino-laryngologistes, des kinésithérapeutes et autres.

Il est à noter qu'un diagnostic précoce des MPS est indispensable afin de permettre aux patients de bénéficier d'une intervention thérapeutique rapide (qu'elle soit spécifique ou

symptomatique), ceci dans le but d'éviter les graves détériorations liées à l'évolution progressive mais inéluctable de leur maladie.

**4.2. Traitements spécifiques :**

**Tableau XIV : Les principes, les avantages et les limites de la TCSH et de la thérapie substitutive**  
[24]-[26]

	<b>Thérapie substitutive</b>	<b>TCSH</b>
<b>Principe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apport de la laronidase par des perfusions intraveineuses une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transplantation de moelle osseuse ou des cellules souches issues de sang de cordon ombilical.</li> </ul>
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins risquée</li> <li>- Pas de limitation liée à l'âge</li> <li>- Administration facile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement permanent</li> </ul>
<b>Limites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cout élevé</li> <li>- Thérapie à vie</li> <li>- Ne traverse pas la barrière hémato encéphalique</li> <li>- Efficacité moindre concernant l'atteinte osseuse, valvulaire et cornéenne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le manque de donneur compatible</li> <li>- Des risques non négligeables (rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte, décès).</li> </ul>

L'enzymothérapie substitutive utilisée dans le traitement de la MPS I est la laronidase qui est un analogue de l'alpha- L-iduronidase humaine, issue du génie génétique, le tableau suivant présente le protocole de son usage :

**Tableau XV : Protocole d'usage de la laronidase chez les patients atteints de MPS I.[26]**

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
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
Évaluation de l'efficacité	<ul style="list-style-type: none"><li>- La distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes</li><li>- La capacité vitale forcée</li><li>- Les apnées du sommeil</li><li>- L'organomégalie</li><li>- La myocardiopathie</li><li>- L'excrétion urinaire des GAGs</li></ul>

- L'enzymothérapie substitutive par laronidase est le traitement standard de la forme atténuée de la MPS I [22] mais elle peut être utilisée avant et/ou après la TCSH dans les formes sévères [24].
- la TCSH est actuellement recommandée avant l'âge de 2.5 ans chez les patients atteints de maladie de Hurler ayant un quotient de développement > 70. [24]
- Différentes thérapies moléculaires ou géniques sont actuellement développées, qui ont pour but de pallier aux limites des traitements existants et d'explorer d'autres pistes éventuellement prometteuses [25].

## II. Profil épidémiologique :

### 1. Indicateurs épidémiologiques :

En janvier 2019, l'estimation de la prévalence de la MPS I au niveau mondial est de 0.82/100 000 naissances et en Europe est d'environ 0.25/100 000 naissances selon une étude systématique de la littérature réalisée par Orphanet [3].

Les résultats de différentes études de prévalence, en fonctions des pays, sont rapportés sur le tableau suivant :

Tableau XVI : la prévalence à la naissance de MPS I aux différents pays.

	Pays	Durée de l'étude	Prévalence à la naissance/100000 naissances vivantes	Références
<b>Afrique</b>	Tunisie	1988 –2005	0.63	Khan et al [27]
<b>Asie</b>	Japon	1982 –2009	0.23	Khan et al.[27]
	Arabie Saoudite	1983 –2008	3.62	Moammar et al.[28]
	Corée du sud	1994 –2013	0.21	Cho et al.[29]
	Taiwan	1984 –2004.	0.11	Lin et al.[30]
<b>Australie</b>	Australie	1980–1996	1.14	Meikle [31]
	Australie occidentale	1969–1996.	0.94	Nelson et al.[32]
<b>Europe</b>	République tchèque	1975– 2008	0.72	Poupetova et al.[33]
	Danemark	1975– 2004	0.54	Malm et al.[34]
	Estonie	1985– 2006	0	Krabbi et al.[35]
	Allemagne	1980– 1995	0.69	Baehner et al.[36]
	Irlande du nord	1958–1985	1.66	Nelson et al.[37]
	Norvège	1979 –2004	1.85	Malm et al.[34]
	Pologne	1970–2010	0.22	Jurecka et al.[38]
	Le Portugal	1982–2001	1.33	Pinto et al.[39]
	Suède	1975– 2004	0.67	Malm et al.[34]
	Suisse	1975 –2008	0.19	Khan et al.[27]
	Pays-Bas	1970 –1996	1.19	Poorthuis et al.[40]
<b>Amérique du nord</b>	Colombie britannique, Canada	1969–1996	0.58	Applegarth et al.[41]
	Les états unis	1995 – 2005.	0.34	Yana Puckett et al.[42]

La prévalence à la naissance de MPSI est comprise entre 0 (Estonie) et 3. 62 /100000 naissances vivantes (Arabie Saoudite).

Le Norvège (1.85), l'Irlande du nord (1.66), le Portugal (1.33) et les Pays-Bas (1.19) ont la prévalence à la naissance la plus élevée en Europe ce qui est comparable à la prévalence en Australie (1.14). Alors que les autres pays européens tels que la République tchèque (0.72), le Danemark (0.54), l'Allemagne (0.69) et la Suède (0.67) ont une prévalence modérément élevée ce qui est comparable à la prévalence en Colombie britannique (0.58) et en Tunisie (0.63).

On ce qui concerne le Maroc, on ne dispose pas de données sur l'incidence.

## **2. Facteurs épidémiologiques :**

### **2.1. Fréquence selon les années :**

Les 23 cas de MPS I de notre étude, ont été diagnostiqués tous à partir de l'année 2016.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que le laboratoire de biochimie de la faculté de médecine et pharmacie de Marrakech où se fait le diagnostic a commencé le travail en 2016.

### **2.2. L'âge :**

#### **a. Age au moment de l'étude :**

L'âge moyen des patients dans une étude réalisée par Boussof [43] était de **5.9 ans** alors qu'il était de **13,2 ans** dans une étude d'Adjtoutah [44] .

Dans une autre étude faite par Vieira et al.[45] , l'âge moyen des patients atteints de MPS I était de **13.6 ans** alors qu'il était de **8.6 ans** dans l'étude faite par Bruni et al.[46] et seulement de **2.9 ans** dans l'étude réalisée par Alonzo-Rojo et al.[47].

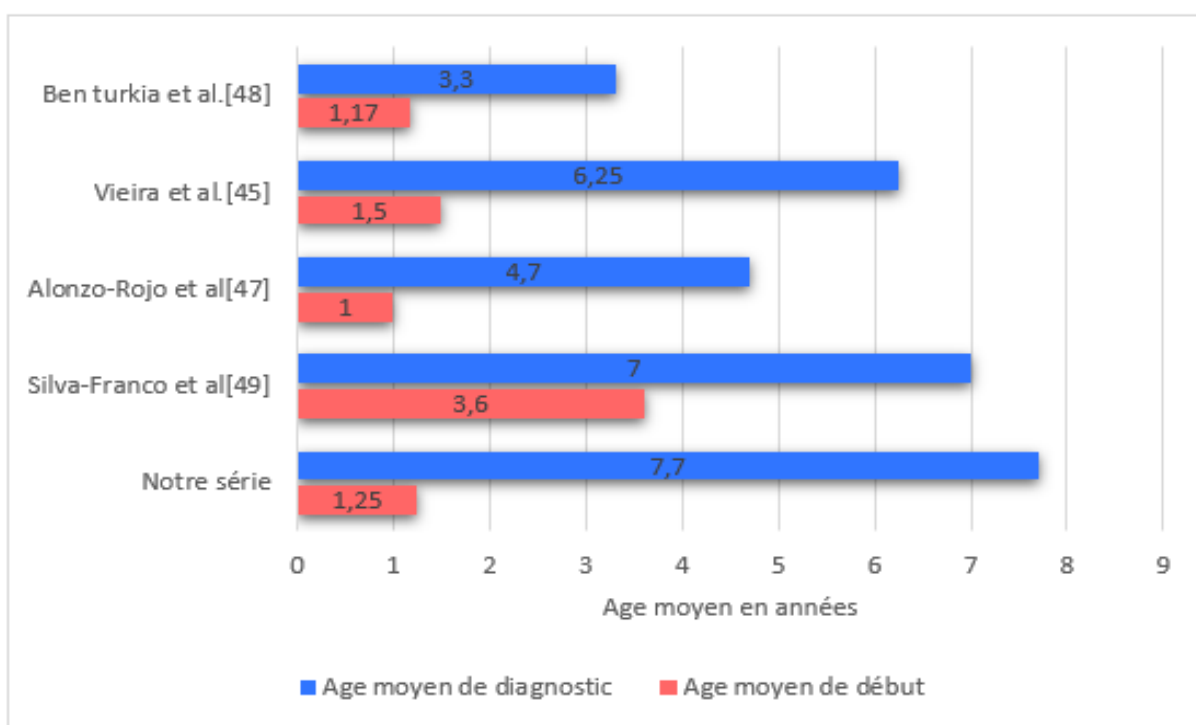
#### **b. Ages au début, à la 1<sup>ère</sup> consultation et au diagnostic :**

Dans notre série, l'âge moyen au début des symptômes était de **1.25 ans** qui est comparable aux résultats des études de Ben Turkia et al.[48], Vieira et al[45]. et Alonzo-Rojo et al.[47]

Nos résultats ont objectivé un âge de début des symptômes de 2 mois chez les patients ayant un phénotype Hurler et de 2 ans pour les patients présentant une forme atténuée de MPS I ce qui est en accord avec les résultats de Silva- Franco et al[49]. et Bruni et al.[46] .

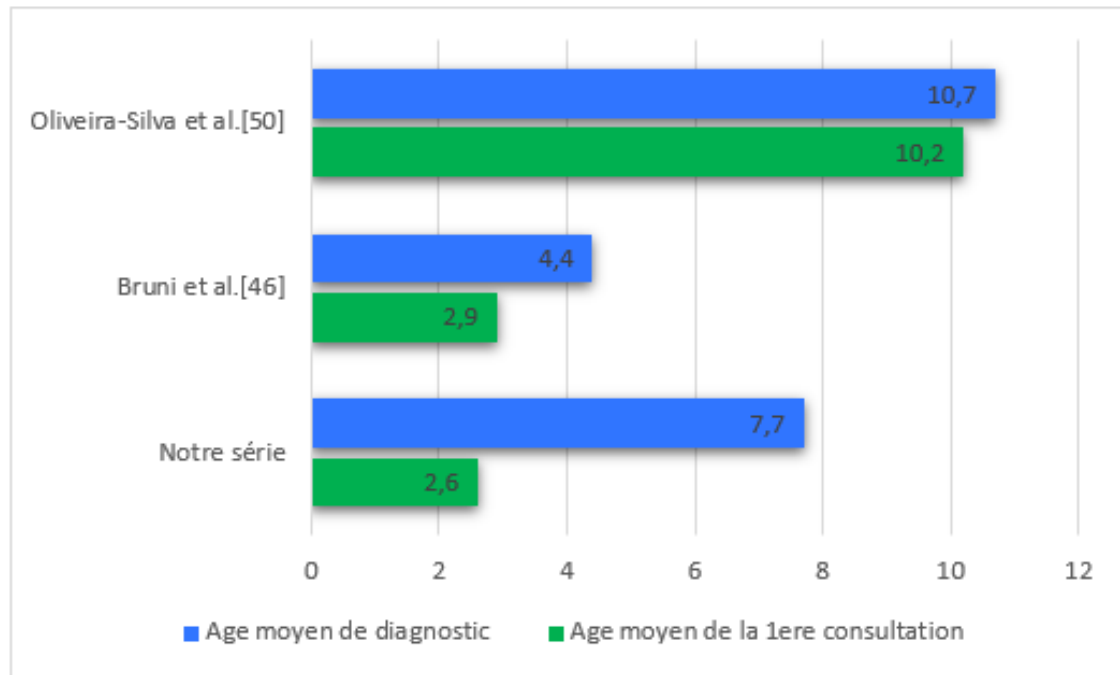
On note un retard diagnostique chez nos patients estimé à 6.45 ans depuis le début des symptômes, ce retard rejoint celui trouvé dans les autres études : un délai de 4.75 ans, 3.7 ans, 2.13 ans et 3.4 ans pour Vieira et al.[45] ,Alonzo-Rojo et al.[47] , Ben Turkia et al.[48] et Silva-Franco et al.[49], respectivement.

Cependant, notre délai est plus important vu que l'âge de diagnostic de nos patients est plus tardif en comparaison avec les autres études.



**Figure n°27 : Comparaison entre l'âge de début des symptômes et l'âge de diagnostic de MPS I de notre série avec les données de la littérature.**

On note un retard de diagnostic chez nos patient estimé à 5.1 ans depuis la 1<sup>ère</sup> consultation, ce retard dépasse les délais rapportés dans la littérature : Un délai de 0.5 ans pour Oliveira-Silva et al.[50] et de 1.5 ans pour Bruni et al.[46].



**Figure n° 28 : Comparaison entre l'âge de la 1ère consultation et l'âge de diagnostic de MPS I de notre série avec les données de la littérature.**

Ce retard diagnostic peut être expliqué par le fait que les patients atteints de MPS I présentent plusieurs manifestations de sévérité variable au début de la maladie, qui ne sont pas spécifiques de MPS I [20], [51], [52].

Comme il peut être expliqué dans notre contexte par :

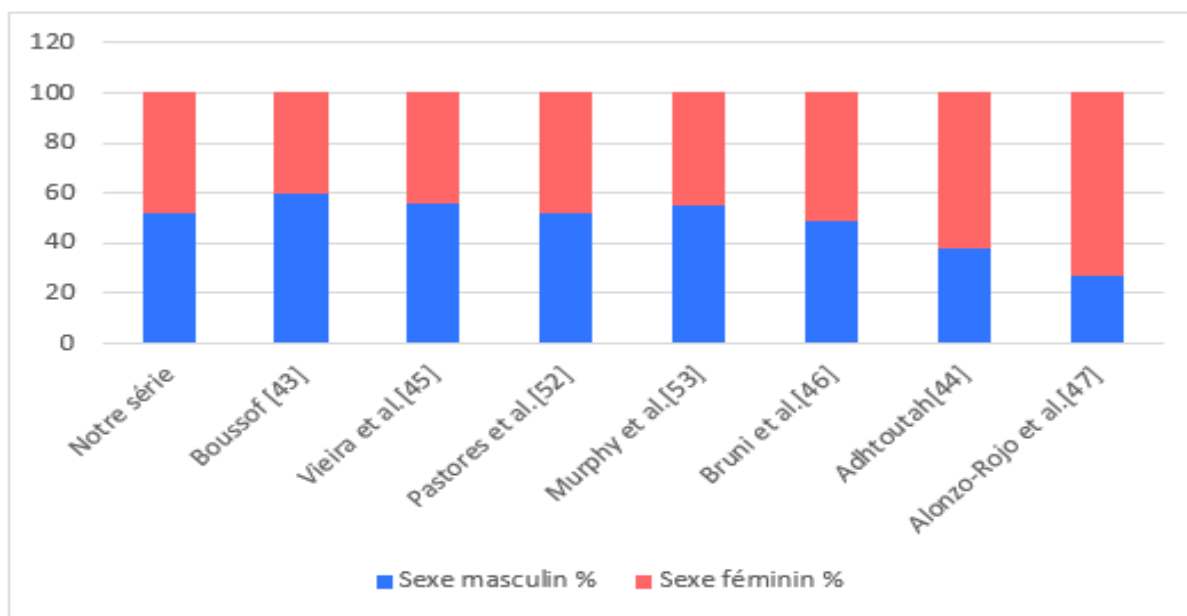
- La difficulté de l'accès aux soins : 78.3 % des enfants de notre série étaient de bas niveau socio-économique et 60 % étaient d'origine rurale.
- La probable méconnaissance de la maladie par les professionnels de santé.

### 2.3. Sexe :

Notre étude a montré que les 2 sexes sont touchés par la MPS I avec une légère prédominance du sexe masculin avec un sex-ratio de 1,09.

Nos résultats concordent avec les études épidémiologiques qui ont montré un sex-ratio aux alentours de 1 avec une légère prédominance du sexe masculin : Boussof [43]; Vieira et al [45]; Pastores et al.[52] et Murphy et al.[53].

Cependant, dans les études de Bruni et al.[46] ; Adjtoutah [44] ; Alonzo-Rojo et al.[47], il y avait une prédominance féminine.



**Figure n° 29 : Répartition des enfants atteints de MPS I selon le sexe dans différentes études.**

La MPS I est une maladie à transmission autosomique récessive[1] ce qui explique l'atteinte des deux sexes avec un sexe ratio proche du 1.

#### **2.4. Les premiers médecins ayant suspecté ou posé le diagnostic de la MPS I :**

La majorité de nos patients (56.5%) ont été adressés par des pédiatres, suivis par les généralistes dans 21,7% des cas, les urgentistes dans 13.1% des cas et enfin les chirurgiens infantiles dans 8.7% des cas.

Bruni et al.[46] ont trouvé dans leur étude que dans 33% des cas, ce sont les rhumatologues qui ont suspecté la maladie et dans 20% ce sont les pédiatres alors que le diagnostic a été posé dans 77 % par les généticiens suivis par les neurologues dans 30% des cas.

Vijay et al.[51] ont trouvé que 48.1% des patients atteints de la forme atténuée de la MPS I ont été diagnostiqués par des pédiatres, 33.3 % par d'autres spécialistes et 3.7% par des généticiens alors que 14.8% des patients ont été diagnostiqués par dépistage chez les familles affectées. Kuiper et al.[54] ont trouvé que le diagnostic a été fait par les pédiatres dans 45%.

Dans notre série comme dans les série de Vijay et al[51] et Kuiper et al.[54], les pédiatres ont été les médecins les plus familiarisés avec la MPS I.

### **III. Etude clinique et paraclinique :**

#### **1. Antécédents :**

##### **1.1. Cas similaires dans la famille :**

Dans notre étude, il y avait des cas similaires dans 47.8 % des cas, ceci est comparable aux résultats trouvés par Boussouf [43] et par Shawky et al. [55] : 50% et 60% des patients avaient des cas similaires dans la famille, respectivement.

##### **1.2. Consanguinité :**

Nos résultats concernant la consanguinité sont comparables avec les donnés de la littérature, ce qui est mis en évidence dans le tableau XVII :

**Tableau XVII : Comparaison du pourcentage de la consanguinité chez nos patients avec les données de la littérature.**

<b>L'étude</b>	<b>Pourcentage de consanguinité</b>
Notre étude	56.5 %
Boussouf [43]	60 %
Adjtoutah [44]	85 %
Alif et al.[56]	75 %
Taghikhani et al.[57]	71.43 %
Cheema et al.[58]	89.33%

Alwan et Modell ont montré que la fréquence des anomalies génétiques héréditaires était 15 à 30 fois plus importante en cas de consanguinité.[59]

Une relation a pu être établie entre la consanguinité et l'incidence élevée de certaines lésions moléculaires, leur effet fondateur, et aussi l'apparition de nouvelles mutations [60].

## 2. Motifs de consultation :

Les motifs de consultation de nos patients étaient dominés par la hernie ombilicale et la distension abdominale (39.1%) suivis par la macrocéphalie, alors que les motifs les plus fréquents dans l'étude de Boussouf [43] étaient le retard psychomoteur, retard statural ou staturο-pondéral et la dysmorphie faciale. Kuiper et al.[54] ont trouvé que les infections respiratoires, dysmorphie faciale et la hernie étaient les motifs de consultation les plus fréquents.

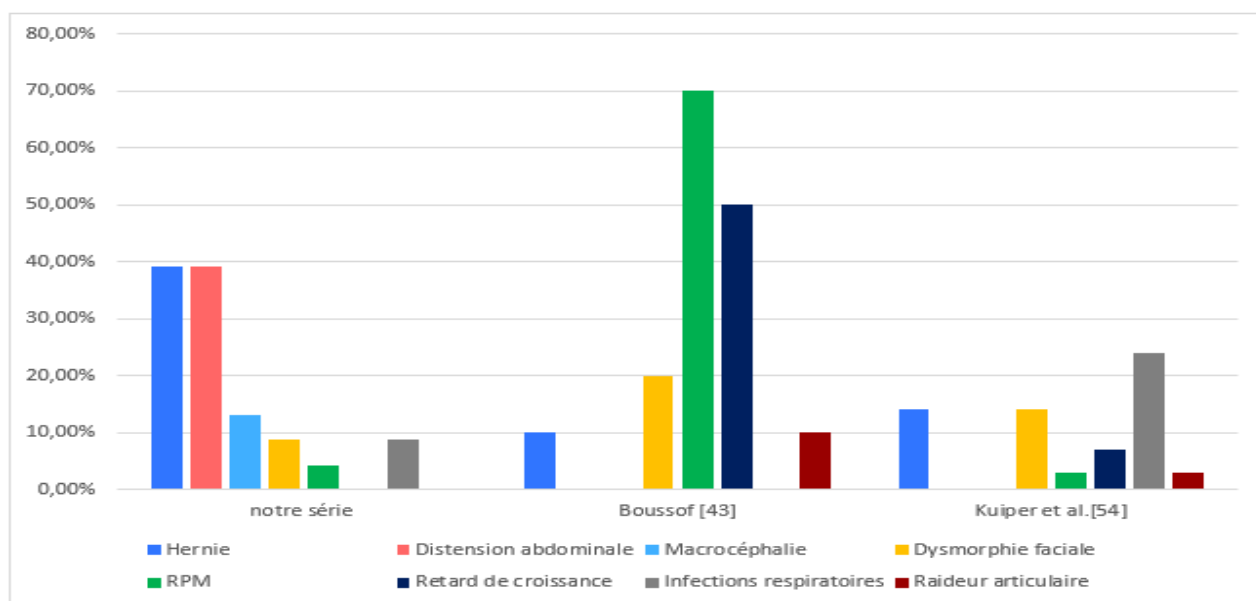


Figure n° 30 : Comparaison des motifs de consultation de nos patients avec les données de la littérature.

**Tableau XVIII : Comparaison des motifs de consultation les plus fréquents selon les phénotypes de MPS I.**

Les séries	Les motifs de consultation les plus fréquents	
	Hurler	Forme atténuée
Notre série	Hernie Signes d'IC	Hernie Distension abdominale
Murphy et al.[53]	Retard du développement Dysmorphie faciale	Raideur articulaire
Bruni et al.[46]	Difficultés respiratoires Hernie	Raideur articulaire Hernie
Kuiper et al.[54]	Récurrence des infections des voies aériennes Dysmorphie faciale	Récurrence des infections des voies aériennes
Vijay et al.[51]	-	Raideur articulaire Opacités cornéennes Symptômes ORL récurrents

Dans les études précédentes, les motifs de consultation les plus fréquents sont les infections ORL et /ou respiratoires à répétitions, la raideur articulaire, la dysmorphie faciale et les hernies alors que les motifs de consultation de nos patients étaient dominés par les hernies.

Nos patients consultaient souvent après l'installation des hernies et de la distension abdominale, malgré la présence fréquente, dans notre série, de la dysmorphie faciale (100%), de la raideur articulaire (87%) et des infections ORL/respiratoires à répétition (91%) ce qui peut expliquer le diagnostic tardif observé chez nos patients.

### 3. Les manifestations de la MPS I :

#### 3.1. La présentation générale :

##### a. Dysmorphie faciale :

La dysmorphie faciale caractéristique des MPS I était présente chez tous nos patients ce qui rejoint les résultats de Selim et al. [61], Alonzo-Rojo et al. [47], Boussouf [43], Adjtoutah [44] et Alif et al.[56] où la dysmorphie faciale était présente chez tous les patients.

##### b. Croissance staturopondérale :

Dans notre série la croissance est perturbée chez 86 % de nos patients ce qui rejoint les données de la littérature où les MPS sont connues par une perturbation profonde de la croissance et sont responsables d'une petite taille chez les patients.[62]

**Tableau XIX : Comparaison des pourcentages du retard de croissance de notre série avec les différentes études.**

Séries	Retard staturopondéral	Retard statural
Notre série	43%	38%
Boussouf [43]	60%	40%
Adjtoutah [44]	83.3%	100%
Selim et al.[61]	-	53%
Alonzo-Rojo et al.[47]	-	100%
Ribeiro et al.[63]	-	91%
Sifi et al.[64]	100%	-

##### c. Macrocéphalie :

Dans notre étude, 56 % des patients avaient une macrocéphalie ce qui est comparable aux résultats de Selim et al.[61], Adjtoutah[44] et Taghikhani et al. [57] qui ont objectivé une macrocéphalie dans 68 %, 54 % et 42.86 % des cas, respectivement.

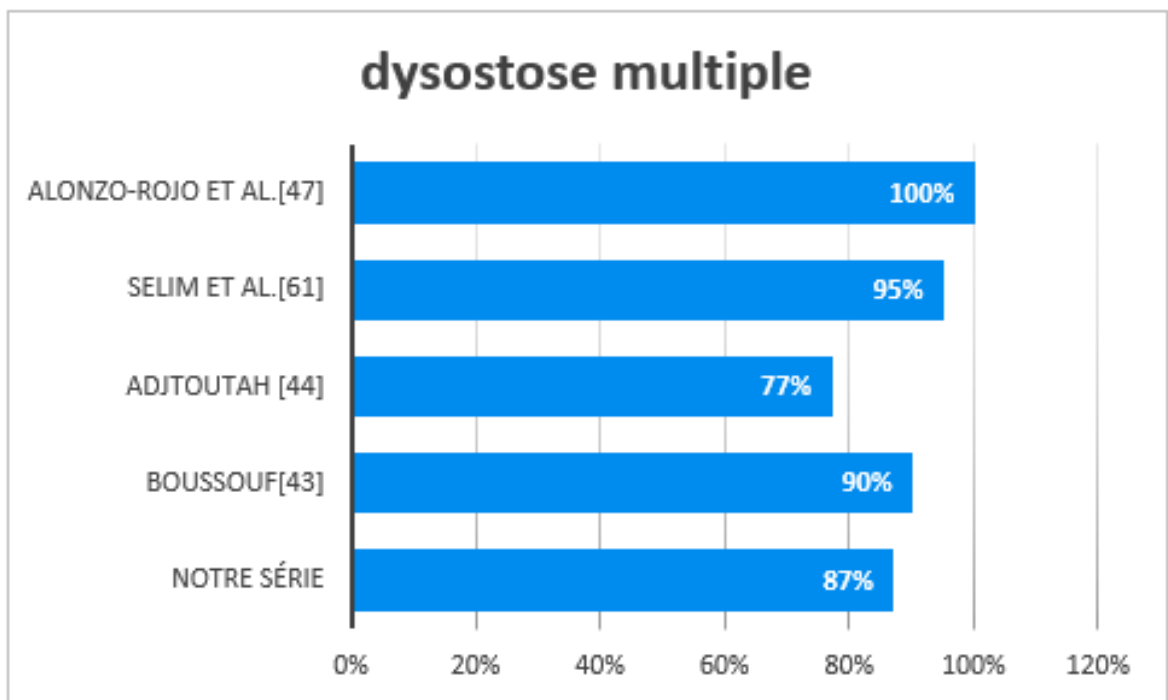
**3.2. Les manifestations ostéoarticulaires :**

L'atteinte squelettique, associant des déformations osseuses et une raideur articulaire, est caractéristique des MPS.[65]

**a. Raideur articulaire**

Une raideur articulaire a été présente chez 87 % de nos patients ce qui est comparable avec les résultats de Ribeiro et al.[63], Alonzo Rojo et al.[47] qui ont trouvé une raideur articulaire dans 100% des cas. Adjtoutah [44] et Boussouf [43] ont trouvé une fréquence moins élevée de la raideur articulaire avec des pourcentage de 63% et 40% respectivement.

**b. Dysostose multiple :**



**Figure n°31 : Comparaison du pourcentage de la dysostose multiple dans notre étude avec les données de la littérature.**

Nos résultats sont comparables avec les données de la littérature qui ont montré une fréquence élevée de la dysostose multiple chez les patients atteints de MPS I.

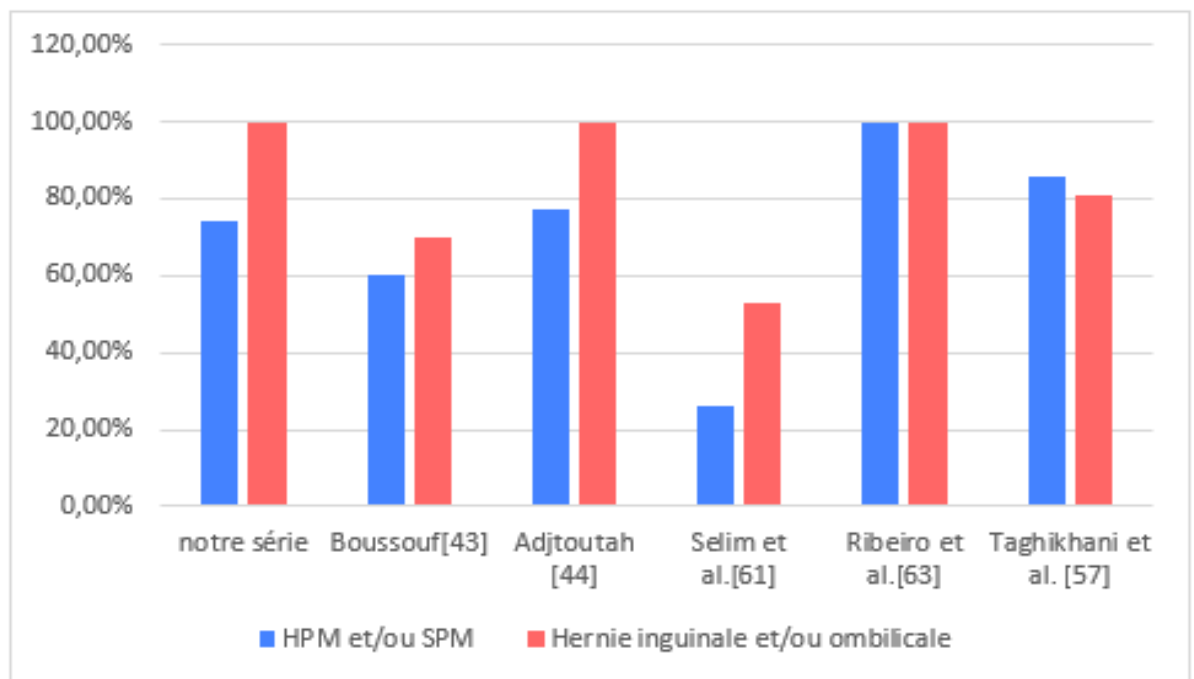
*c. Syndrome du canal carpien :*

Les MPS sont la cause la plus fréquente du syndrome du canal carpien chez les enfants, ses symptômes passent souvent inaperçus vu l'âge jeune des patients et/ou sont masqués par le retard du développement chez les patients atteints de forme sévère de MPS.[66]

Le syndrome du canal carpien était présent dans 10 % des cas dans l'étude de Boussof [43], dans 29 % des cas dans la série de Guffon et al. [67] ce qui est comparable à nos résultats (17%).

**3.3. Les manifestations abdominales :**

L'organomégalie et les hernies étaient fréquentes chez nos patients (74 % et 100 % respectivement), ce qui en accord avec les données de la littérature.



**Figure n° 32 : Comparaison des manifestations abdominales dans notre étude avec les données de la littérature.**

**3.4. Les manifestations cardiaques :**

En se basant sur les résultats échographiques, 74 % de nos patients, avaient une atteinte cardiaque dont 65 % était une atteinte valvulaire et seulement 30 % étaient symptomatiques.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature, ainsi l'atteinte cardiaque a été trouvé chez 11 patients parmi 12 dans l'étude d' Adjtoutah [44], chez tous les patients MPS I de Ribeiro et al.[63] et dans 87% des cas pour Alif et al[56].

Alors qu'elle était moins fréquente pour Boussouf [43] et Cheema et al. [58] avec des pourcentages de 50% et 12% respectivement.

**3.5. Les manifestations respiratoires et oto-rhino-laryngologiques :**

Tous les patients atteints de MPS I et particulièrement ceux de phénotype Hurler ont un risque de développer une insuffisance respiratoire sévère résultant de la maladie restrictive pulmonaire , des apnées de sommeil et/ou de l'asthme .[68]

Trente-neuf pourcent des patients avaient une atteinte pleuropulmonaire ce qui rejoint les résultats de Boussouf [43] avec une atteinte respiratoire dans 50% des cas.

Les résultats d'Adjtoutah [44] étaient plus détaillés concernant l'atteinte respiratoire : syndrome obstructif (7/13), syndrome restrictif (2/13), asthme (2/13), BPCO (1/13) et insuffisance respiratoire (2/13).

Nos résultats étaient moins détaillés vu l'absence des explorations respiratoires chez nos patients.

Les manifestations ORL étaient présentes dans notre série chez 65% des patients ce qui rejoint les résultats de Boussouf [43] qui a trouvé des anomalies ORL dans 85,7 % des cas, alors qu'elles étaient moins fréquentes pour Selim et al.[61] (16%).

Les manifestations ORL trouvées dans notre série sont comparables à celles trouvées dans les autres études avec des proportions variables ce qui est illustrés dans le tableau XX.

**Tableau XX : Comparaison des manifestations ORL chez nos patients avec les données de la littérature**

	Hypertrophie amygdalienne	Hypertrophie des VA	Hypoacousie/ Surdité	Macroglossie	Apnée de sommeil	Infections ORL /respiratoires � répétition
Notre série	52.6%	66.7%	41.2%	28.6%	-	91%
Ribeiro et al.[63]	-	-	-	75%	100%	-
Taghikhani et al.[57]	-	-	29%	23.8%	-	-
Boussouf [43]	-	43%	14%	10%	-	29%
Gonuldas et al. [69]	75%	100%	-	-	50%	-
Alonzo-Rojo et al.[47]	-	-	55%	-	64%	-
Mesollela et al.[70]	100%	86%	100%	-	-	-

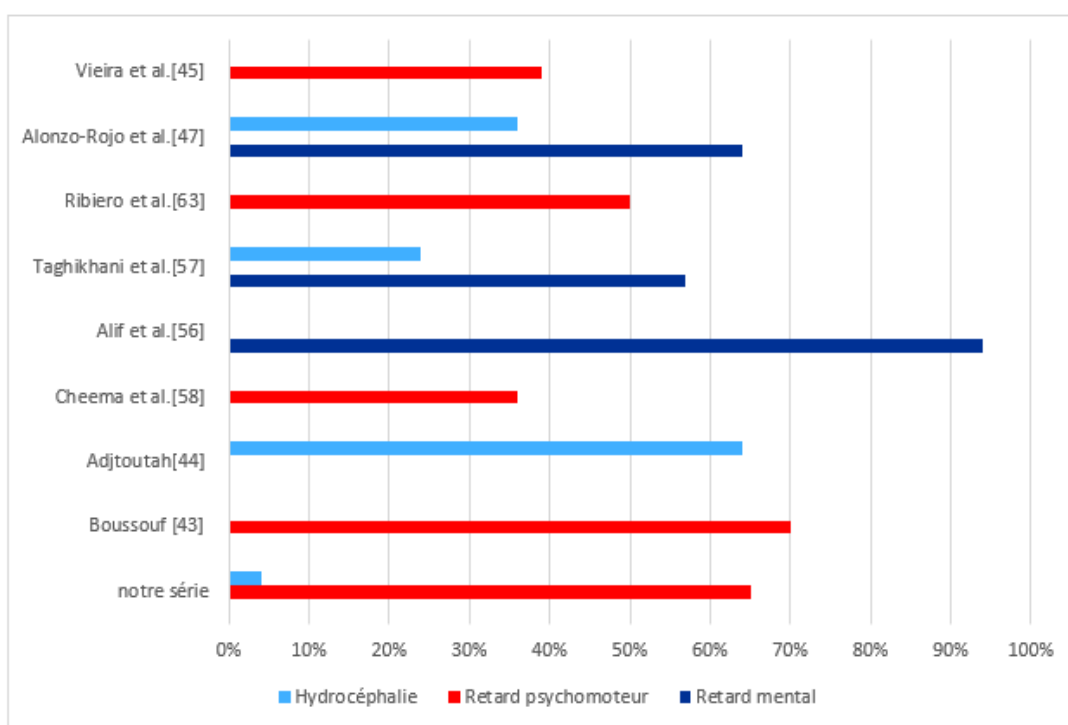
Les symptômes tels que l'apnée du sommeil, les infections ORL et respiratoires fréquentes, la macroglossie, l'hypertrophie des végétations ad no ides et des amygdales apparaissent souvent plusieurs années avant le diagnostic définitif des MPS.

Par conséquent, les médecins ORL sont fréquemment en contact avec les patients référés pour ces symptômes avant que le diagnostic de MPS soit posé, ce qui leur permet de faire un diagnostic précoce de cette maladie.[71]

### 3.6. Les manifestations neurologiques :

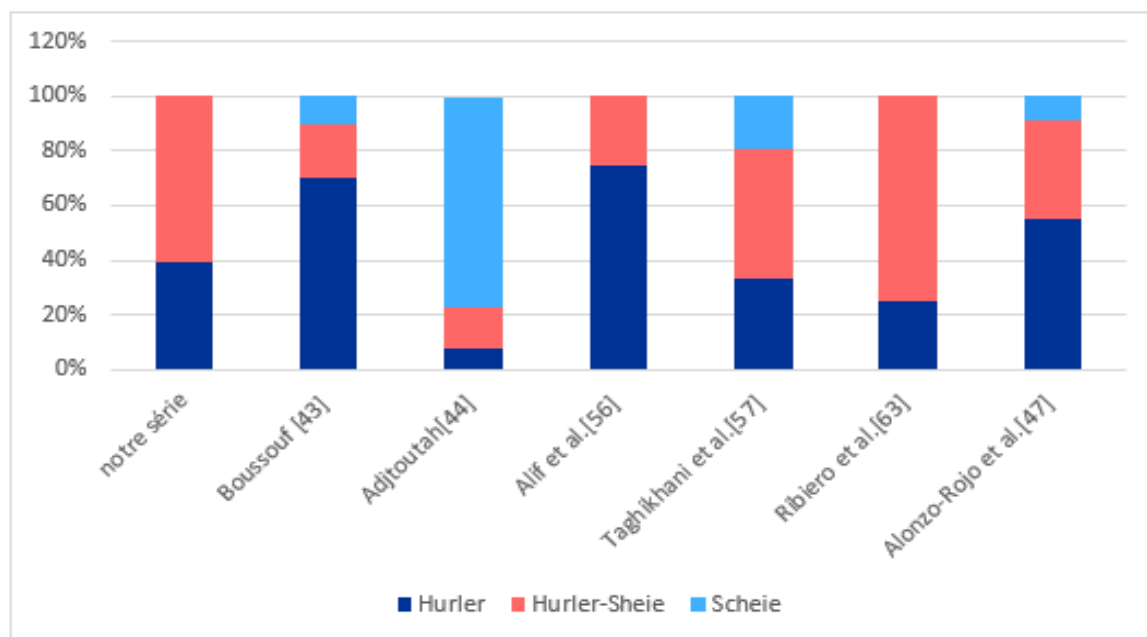
L'atteinte cérébrale des patients atteints de MPS I se manifeste d'abord par un retard des acquisitions motrices chez le nourrisson et un retard de langage aggravé par les problèmes ORL et sensoriels [72], ce qui explique que le paramètre d'évaluation de l'atteinte neurologique le plus trouvé dans les études est le développement psychomoteur.

Dans notre série, les données concernant le retard mental n'étaient pas disponibles.



**Figure n°33 : Comparaison de l'atteinte neurologique de nos patients avec les données de la littérature.**

La variabilité de l'atteinte neurologique constatée entre les différentes séries présentées là-dessus peut être expliquée par la différence des pourcentages des phénotypes de MPS I dans ces études.



**Figure n°34 : Comparaison de la proportion des phénotypes de MPS I de nos patients avec les données de la littérature.**

Nos résultats concernant l'atteinte neurologique sont comparables avec les résultats de Ribeiro et al.[63] vu que la répartition des phénotypes dans cette étude est proche de la nôtre.

### **3.7. Les manifestations ophtalmologiques :**

Les opacités cornéennes sont observées dans la majorité des patients atteints de MPS I. [73]

Chez les patients de notre série, les opacités cornéennes étaient présentes dans 22% des cas, ce qui est inférieur aux pourcentages trouvés par Ribeiro et al.[63] (50%), Selim et al.[61] (53%), Adjtoutah [44] (77%), Alif et al.[56] (80%) et Alonzo-Rojo et al.[47] 100%.

Les autres anomalies trouvées dans notre série étaient : la baisse de l'acuité visuelle (60%) le glaucome (4.3%) et le strabisme (4.3%), ce qui rejoint les résultats de Boussouf [43] concernant la baisse de l'acuité visuelle avec un pourcentage de 50% , alors que le glaucome

chez nos patients reste moins fréquent en comparaison avec les patients d'Alonzo-Rojo et al.[47] (27%).

#### **IV. Etude génétique :**

L'étude génétique a été faite chez un seul patient et a trouvé une mutation p.P533R à l'état homozygote, ce qui concorde avec les données de la littérature où cette mutation a été décrite comme fréquente chez les patients atteints de MPS I et qui sont d'origine maghrébine tels que les marocains et les tunisiens.[74]

#### **V. Traitement :**

##### **1. Traitement symptomatique :**

Nos résultats concernant le traitement symptomatique sont comparables aux résultats de Boussof [43] sauf pour les cures chirurgicales des hernies, la correction de la baisse de l'acuité visuelle et la kinésithérapie motrice qui ont été plus fréquentes chez nos patients (tableau XXI).

**Tableau XXI : Comparaison de nos résultats du traitement symptomatique avec les données de la littérature.**

	<b>Notre série</b>	<b>Boussof [43]</b>
Amygdalectomie	17%	20%
Ablation des VA	26%	20%
Traitement médicamenteux cardiaque	22%	20%
Correction de BAV	56%	30%
Kinésithérapie motrice	22%	10%
Chirurgie pour hernie	56%	30%

Dans notre série, 74% des patients ont subi des interventions chirurgicales avec prédominance des chirurgies ORL et des cures des hernies ce qui rejoint les résultats d'Arn et al. [75] et de Vieira et al.[45] qui ont trouvés que 72% de leurs patients ont été opérés (tableau XXII).

Ce pourcentage important des patients opérés relève le rôle important que peuvent jouer les chirurgiens dans le diagnostic précoce de la MPS I.

Outre le mauvais pronostic associé au retard de diagnostic, le fait que les patients atteints de MPS subissent des interventions chirurgicales avant d'être diagnostiqués, constitue une grande préoccupation, vu que le risque anesthésique est extrêmement élevé chez ces patients, en raison des déformations du larynx, de la trachée et des voies respiratoires inférieures, ainsi la chirurgie des amygdales et des adénoïdes, l'une des interventions chirurgicales les plus pratiquées chez ces patients, peut être beaucoup plus difficile en raison des manifestations musculo-squelettiques de la maladie dans la région de la tête et du cou.[76]

**Tableau XXII : Comparaison de nos résultats de procédures chirurgicales avec les données de la littérature.**

	<b>Notre série</b>	<b>Vieira et al.[45]</b>	<b>Arn et al.[74]</b>
Amygdalectomie et ablation des VA	40%	36%	15,4%
Chirurgie auditive	4%	8%	24,5%
Chirurgie ophtalmologique	4%	-	3,2%
Chirurgie pour hernie	52%	48%	17,5%
Chirurgie orthopédique	-	4%	19%
Chirurgie neurologique	-	-	5%

## **2. Traitement spécifique :**

Dans notre série, seulement 22 % des patients étaient sous enzymothérapie substitutive ce qui est comparable aux résultats de Boussouf [43] et de Murphy et al.[53] mais inférieur aux taux trouvés par Pastores et al.[52], Munoz-Rojas et al.[77] et Sornalingam et al.[78].

On peut expliquer ce résultat par le coût élevé de la laronidase et le fait que seuls 22% de nos patients étaient mutualistes.

Concernant la TCSH, elle n'a été réalisée pour aucun de nos patients alors que pour les autres études, plusieurs patients en ont bénéficié.

Ce résultat peut être expliqué par le manque de moyens mais également par l'âge tardif du diagnostic de nos patients, ce qui ne leur a pas permis de bénéficier de la TCSH, vu que son effet thérapeutique est optimal quand elle est pratiquée avant l'âge de 2.5ans. [79]

Le tableau XXIII compare nos données concernant le traitement spécifique avec les données de la littérature.

**Tableau XXIII : Comparaison de nos résultats concernant le traitement spécifique avec les données de la littérature.**

	Enzymothérapie substitutive	TCSH	Enzymothérapie substitutive + TCSH	Pas de TTT spécifique
Notre série	22%	-	-	78%
Boussouf [43]	10%	-	-	90%
Murphy et al.[53]	16%	74%	-	6.5%
Pastores et al.[52]	57%	16%	6%	21%
Munoz-Rojas et al.[77]	80%	0.9%	-	19%
Sornalingam [78]et al.	43%	57%	-	-
Pal et al.[80]	33%	67%	-	-

## VI. Le profil évolutif :

### 1. Sous traitement substitutif :

- Dans notre série, chez tous les patients traités, on a noté une diminution de l'organomégalie avec une amélioration de la mobilité articulaire alors que le retard de croissance staturopondérale persiste chez tous les patients et l'atteinte des valves cardiaques s'est stabilisée chez 3 patients avec aggravation chez 2 patients.

**Tableau XXIV : Comparaison de l'évolution de nos patients avec les données de la littérature.**

	Notre série	Lin et al.[81]	Laraway et al.[82]	Wraith et al.[83]	Boussouf [43]
Organomégalie	Diminution	Diminution	-	Diminution	Diminution
Poids/taille	Retard persistant	-	Retard persistant	-	Reprise du développement staturopondéral
Raideur articulaire	Amélioration	Amélioration	-	-	Amélioration
Atteinte cardiaque valvulaire	Stabilisation 60% Aggravation 40%	Amélioration	Stabilisation 65%	-	-
Atteinte respiratoire	-	Stabilisation de CVF	Stabilisation	-	-
GAGs urinaires	Diminution	Diminution	Diminution	Diminution	-

Lin et al.[84] ont trouvé que l'enzymothérapie substitutive dans les MPS, permet la réduction de l'hypertrophie cardiaque notamment quand elle est administrée à un âge précoce mais elle a peu d'effet sur l'atteinte valvulaire.

Tylki-Szymanska et al.[85] ont trouvé que la laronidase n'affecte pas l'évolution naturelle de la croissance des patients atteints de MPS I qui consiste à une croissance retardée par rapport à une population saine et qui s'aggrave avec l'âge.

## **2. Sans traitement substitutif :**

Dans notre série, les patients n'ayant pas reçu un traitement spécifique présentaient une aggravation des symptômes avec altération de la qualité de vie menant au décès de 3 patients, ce qui rejoint les résultats de Bousssof [43] qui a trouvé que l'état général de la plupart des patients s'altère avec une dégradation physique progressive et altération de la qualité de vie .

## VII. Protocole de prise en charge :

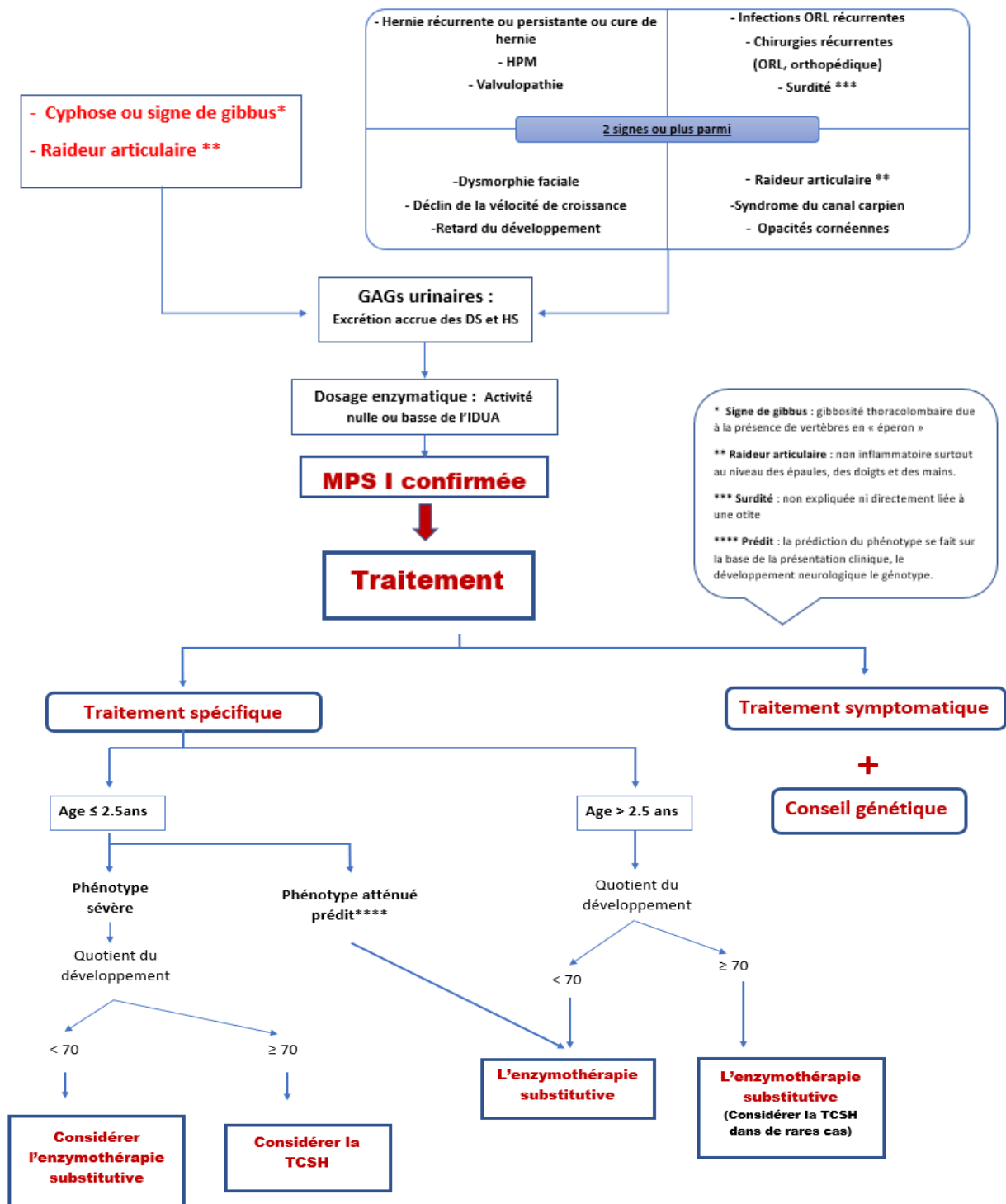


Figure n° 35 : Protocole de prise en charge [19], [21], [22], [86]-[88]

➤ Exemple du traitement par laronidase administré chez l'un de nos patients[88];[89] :

Patient: W.E

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.

**Figure n°36 : Exemple du traitement par laronidase administré chez l'un de nos patients**

➤ Le suivi des patients atteints de MPS I :

**Tableau XXV: Le suivi des patients atteints de MPS I [90]**

Examen	Rythme
Examen clinique	-En l'absence de complications et de traitement spécifique : consultation annuelle -En cas de traitement spécifique : consultation tous les 3 mois pendant la première année puis tous les 6 mois à 1 an, selon l'évolution.
GAGs urinaires	Si traité : tous les 6 mois pendant la première année, puis une fois par an
Taux d'anticorps anti laronidase	Tous les 6 mois pendant la première année puis une fois par an pendant 5 ans puis si effet indésirable
Activité enzymatique	Pour les patients greffés : tous 6 mois pendant la première année puis une fois par an
Radiographie de thorax	Si problème respiratoire
Radiographies osseuses	Selon la clinique (en moyenne tous les 1 à 2 ans avant la puberté)
Imagerie par résonance magnétique cérébrale	Si signe d'appel
Imagerie par résonance magnétique médullaire +/- potentiels évoqués sensitifs	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
Electromyogramme	Tous les 1 à 3 ans après l'âge de 2 ans ou si signes neurologiques
Electrocardiogramme +/- holter, échographie cardiaque	Tous les 1 à 2 ans ou si signes cardiaques
Exploration fonctionnelle respiratoire, spirométrie, gaz du sang	Selon la coopération, tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Polysomnographie ou polygraphie	Selon la coopération, tous les 1 à 3 ans ou si signe d'appel
Audiométrie ou potentiels évoqués auditifs	Tous les 1 à 2 ans
Test de marche de 6 min	Tous les ans sous traitement spécifique
Examen dentaire	Tous les ans

## VIII. Recommandations pour le diagnostic précoce des MPS I :

- Un dépistage prénatal et des autres cas dans une famille ayant déjà un membre atteint de MPS I.
- L'amélioration des connaissances des professionnels de santé concernant cette maladie.
- L'information des parents ayant déjà eu un enfant atteint de MPS du risque élevé d'avoir un autre.
- La sensibilisation de la population de l'intérêt de consulter devant une dysmorphie faciale.
- La création d'une cellule spécialisée pour faciliter la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de MPS I.
- Permettre aux patients de bénéficier du traitement substitutif par le biais du Ramed.



## *CONCLUSION*



La mucopolysaccharidose de type 1 est une maladie métabolique héréditaire rare, de transmission autosomique récessive.

Elle est responsable d'une atteinte multisystémique s'aggravant progressivement avec l'âge et pouvant entraîner le décès dans la 1<sup>ère</sup> décennie de la vie quand il s'agit de la forme sévère (syndrome de Hurler).

La MPS I nécessite une prise en charge multidisciplinaire basée sur un traitement spécifique et des mesures symptomatiques.

Les thérapies actuelles permettent l'amélioration de la majorité des manifestations de la MPS I et même la prévention de leur apparition, si ces thérapies sont initiées précocement.

Notre étude a permis de relever les principaux obstacles à une prise en charge optimale de la MPS I, qui sont essentiellement :

- Le retard diagnostique, ainsi les patients sont diagnostiqués à un stade évolué avec souvent la présence de cas similaires dans la famille.
- La méconnaissance des professionnels de santé de cette maladie.
- Le coût élevé du traitement substitutif.



## *Annexes*



**Annexe 1**

MPS	Nom courant	Enzyme déficiente	Glycosaminoglycane(s) accumulé(s)	Nom du gène	Localisation du gène	
MPS I	Hurler/scheie	Alpha-L-iduronidase	Dermatane sulfate Héparane sulfate	IDUA	4p16.3	
MPS II	Hunter	Iduronate -2-sulfatase	Dermatane sulfate Héparane sulfate	IDS	Xq28	
MPS III	A	Sanfilippo A	Héparane N-sulfatase	Héparane sulfate	SGSH	17q25.3
	B	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acétylglucosaminidase		NAGLU	17q21
	C	Sanfilippo C	Acétyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide-Nacétyltransférase		HGSNAT	8p11.1
	D	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatase		GNS	12q14
MPS IV	A	Morquio A	Galactose-6-sulfatase	Kératane sulfate Chondroïtine sulfate	GALNS	16q24.3
	B	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	Kératane sulfate	GLB1	3p21.33
MPS VI	Maroteaux-Lamy Arylsulfatase B	N-acétylgalactosamine 4-sulfatase	Dermatane sulfate Chondroïtine sulfate	ARSB	5q11-q13	
MPS VII	Sly	$\beta$ -glucuronidase	Dermatane sulfate Héparane sulfate Chondroïtine sulfate	GUS	7q21.11	
MPS IX		Hyaluronidase	Acide hyaluronique	HYAL1	3p21.3 -p21.2	

**Tableau XXVI : Les différents types de MPS , les enzymes déficientes, les métabolites accumulés et les gènes impliqués [9]**

## Annexe 2 : FICHE D'EXPLOITATION

### I- Identité :

- **Nom prénom :** .....
- **Age :** .....
- **Sexe :** masculin  féminin
- **Origine :** .....
- **Niveau socioéconomique :** Bas  Moyen  Haut
- **Couverture sociale :** Oui  Non

Si oui type : CNOPS  CNSS  autre .....

- **Adressé par :** pédiatre  ; généraliste  ; chirurgien  ; médecin urgentiste   
Autre : .....
- **Consanguinité :** oui  non  si oui degré : .....
- **Nombre de fratrie :** .....
- **La scolarité :** oui  non   
Si oui : normale  difficulté d'apprentissage

### II- Antécédents :

#### ▪ **Familiaux :**

-cas similaires : oui  non

.....

.....

#### ▪ **Personnels :**

-Suivi de la grossesse : oui  non

-Le terme : à terme  prématuré

-Voie d'accouchement : basse  césarienne

-Vaccination : oui  non

-Infections ORL et ou respiratoires à répétition : oui  non

- Hydrocéphalie : oui  non

-Autres : .....

**III- Histoire de maladie :**

▪ L'âge du début .....

▪ L'âge de consultation : .....

▪ L'âge du diagnostic .....

▪ Année du diagnostic : .....

▪ Motif de consultation :

Hernie ombilicale : oui  non

Distension abdominale : oui  non

Macrocéphalie : oui  non

Dysmorphie : oui  non

Signes d'insuffisance cardiaque : oui  non

Infections respiratoires : oui  non

Retard psychomoteur : oui  non

Autres : .....

**IV- Examen physique :**

Poids ....Kg (.....DS) ; taille.....cm(....DS); périmètre crânien ...cm(....DS )

1- Dysmorphie faciale : oui  non

\* Autres malformations : oui  non

Si oui type :

.....  
.....

**2- Examen abdominal :**

- Distension abdominale : oui  non
- Hépatomégalie : oui  non  ; splénomégalie : oui  non  ;  
hépatosplénomégalie : oui  non
- Hernie ombilicale : oui  non  ; hernie inguinale : oui  non

**3- Examen cardiaque :**

- Souffle : oui  non  si oui type : .....
- Autres anomalies : .....

**4- Examen pulmonaire :**

- Inspection : .....
- Auscultation : normale  anormale  anomalie : .....
- Autres anomalies : .....

**5- Examen ostéoarticulaire :**

- Raideurs articulaires : oui  non
- Syndrome canalaire : oui  non
- Cyphose : oui  non ; Scoliose : oui  non
- Autres déformations ostéoarticulaires : oui  non si oui Type :  
.....  
.....

**6- Examen neurologique :**

- Développement psychomoteur : bon  retard

**7- Examen de la cavité buccale :**

- Retard d'éruption dentaire : oui  non
- Macroglossie : oui  non
- Caries dentaires : oui  non

**8- Examen oto-rhino-laryngologique :**

- Hypertrophie des végétations adénoïdiennes : oui  non
- Hypertrophie des amygdales : oui  non
- Otoscopie : normale  anormale  anomalie :.....  
.....

**9- Examen ophtalmologique :**

- Baisse de l'acuité visuelle : oui  non
- Opacités cornéennes : oui  non
- Cataracte : oui  non
- Glaucome : oui  non
- Strabisme : oui  non
- Autres anomalies : .....

**V- Examens paracliniques :**

**1- Valeur des GAG urinaires :**

.....

**2- Mesure de l'activité enzymatique :**

.....

**3- Etude génétique**

.....

.....

4- Imagerie : oui  non si oui type :

Imagerie	Type	Résultats
Radiographies standards	Radio du thorax	.....
	Radio du rachis	.....
	Radio du bassin	.....
	Autres	.....
Echographie	Echographie cardiaque	.....
	Echographie abdominale	.....
Autres	.....	.....

VI- Traitement :

1- Spécifique :

▪ Transplantation des cellules souches hématopoïétiques : oui  non

▪ Traitement enzymatique de substitution : : oui  non , si oui :

- Age et date de début : .....

- Effets indésirables : absents

Présents  :

Céphalées  ; fièvre  ; frissons  ; rash  ; arthralgies  ; hypotension  ;  
douleur abdominale  ; diarrhée  ; cyanose  ; tachycardie

Autres :

.....  
.....

- traitement adjuvant : oui  non

Si oui type :

.....  
.....

**2- Symptomatique :**

▪ **Traitement médicamenteux :** oui  non

▪ Si oui type :

.....  
.....

▪ **Traitement chirurgical :** oui  non

Si oui type :

– **Chirurgie ORL :**

Ablation des végétations adénoïdes : oui  non

Amygdalectomie : oui  non

Autres : .....

– **Chirurgie viscérale :**

Cure de hernie : oui  non

Autres .....

– **Chirurgie ophtalmologique :** oui  non

Si oui type.....

– **Chirurgie orthopédique :** oui  non

Si oui type.....

– **Chirurgie neurologique :** oui  non

Si oui type.....

– **Chirurgie cardiaque :** oui  non

Si oui type.....

– **Autres :**

.....

▪ **Autres traitements :**

– Kinésithérapie : oui  non

– Correction de baisse de l'acuité visuelle : oui  non

– .....

.....

V- **Evolution :**

**Patient suivi :** oui  non si oui :

Paramètre à évaluer	Première consultation	Dernière consultation
Splénomégalie et hépatomégalie	.....	.....
La croissance	.....	.....
L'atteinte cardiaque	.....	.....
Excrétion urinaire des GAG	.....	.....
Mobilité articulaire	.....	.....



# *RESUMES*



## Résumé

La mucopolysaccharidose de type I est une maladie de surcharge lysosomale rare, liée à un déficit enzymatique en alpha-L-iduronidase et dotée d'une hétérogénéité clinique importante.

Les objectifs de notre étude étaient de mener une étude des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des MPS I, d'analyser les profils évolutifs des patients sous traitement spécifique et des patients non traités et d'établir un protocole de prise en charge permettant un diagnostic précoce des MPS I.

Nous avons procédé à une analyse rétrospective portant sur 23 enfants suivis pour MPS I au service de pédiatrie à l'hôpital mère-enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech, colligés sur une période de 9 ans allant de janvier 2010 à décembre 2018.

L'âge moyen de nos patients était de 9.7 ans avec des extrêmes de 2.7 ans et de 16.7 ans, les âges moyens au début de la maladie, à la première consultation et au diagnostic étaient respectivement 1.25 ans, 2.6 ans et 7.7 ans avec un délai moyen de 6.45 ans entre le début des symptômes et le diagnostic et de 5.1 ans entre la 1<sup>ère</sup> consultation et le diagnostic. Une légère prédominance masculine a été notée : sexe ratio à 1.09. Le pourcentage des patients mutualistes était de 22 %. Le diagnostic de MPS I a été suspecté par des médecins pédiatres dans 56% dans cas. La consanguinité a été retrouvée dans 56.5%, les cas similaires dans la famille ont été retrouvés dans 47.8% et les antécédents d'infections respiratoires et/ou oto-rhino-laryngologiques à répétitions ont été retrouvés chez 91% des patients. Les motifs de consultation les plus fréquents étaient les hernies ombilicales et la distension abdominale dans 39.1% chacun. Le tableau clinique et paraclinique a été dominé par la dysmorphie faciale et l'atteinte digestive qui ont été présentes chez tous les patients, suivies par l'atteinte ostéoarticulaire, le retard statural et/ou pondéral et l'atteinte cardiaque qui ont été retrouvés respectivement chez 87% , 86 % et 74% des patients .Le phénotype Hurler a été constaté chez 39% des patients, le

phénotype Hurler–Scheie chez 61% des patients tandis qu'aucun patient n'était de phénotype Scheie.

La majorité de nos patients (83%) bénéficiaient d'un traitement symptomatique avec prédominance des cures chirurgicales des hernies et de la correction de la baisse de l'acuité visuelle dans 56 % chacune, et seulement 22% des patient recevaient 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 3 patients.

La présente étude attire l'attention sur l'importance du raccourcissement des délais diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge optimale des patients.

**Mots clés** : mucopolysaccharidose de type I, Hurler, Hurler–scheie, alpha–l–iduronidase, glycosaminoglycanes urinaires, laronidase, enzymothérapie substitutive, transplantation des cellules souches hématopoïétiques

## Abstract

Mucopolysaccharidosis type I is a rare lysosomal storage disease due to a deficiency of alpha-L iduronidase enzyme and characterized by significant clinical heterogeneity.

The objectives of our study were to determine the epidemiological, clinical and paraclinical characteristics of MPS I, to analyze the evolutionary profiles of patients under specific treatment and of untreated patients and to establish a management protocol for the early diagnosis of MPSI.

We conducted a retrospective analysis of 23 children monitored for MPS I in the pediatrics department of the mother-child hospital of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech, collected over an 9 years period from January 2010 to December 2018.

The average age of our patients was 9.7 years with extremes of 2.7 years and 16.7 years, the average ages of onset of the disease, first consultation and diagnosis were respectively 1.25 years, 2.6 years and 7.7 years with an average delay of 6.45 years between the onset of symptoms and diagnosis and 5.1 years between the first consultation and diagnosis. A slight male predominance was noted: sex ratio of 1.09. The percentage of patients with health insurance was 22 %. The diagnosis of MPS I was suspected by paediatricians in 56% of cases. Consanguinity was found in 56.5 %, similar cases in the family were found in 47.8 % and history of recurrent respiratory and/or otorhinolaryngological infections was found in 91% of patients. The most common reasons for consultation were umbilical hernias and abdominal distension in 39.1% each. The clinical and paraclinical presentation was dominated by facial dysmorphism and gastrointestinal involvement which were present in all patients, followed by osteoarticular involvement, statural and/or weight retardation and cardiac involvement which were found in 87%, 86 % and 74% of patients respectively. The Hurler phenotype was found in 39% of patients, the Hurler-Scheie phenotype in 61% and none had the Scheie phenotype.

Eighty-three percent of the patients received symptomatic treatment with predominantly surgical hernia repair and correction of visual acuity impairment in 56% each, and only 22% of the patients received laronidase replacement therapy while no hematopoietic stem cell transplantation was performed.

The evolution of patients on laronidase was generally marked by improvement or at least stabilization of symptoms while the condition of untreated patients progressively worsened with the death of 3 patients.

The present study draws attention to the importance of shortening diagnostic and therapeutic delays in the optimal management of patients.

**Key words** : mucopolysaccharidosis type I, Hurler, Hurler-scheie, alpha-l-iduronidase, urinary glycosaminoglycans, laronidase, enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

## ملخص

يعد مرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1 مرض تخزين ليزوزومي نادر، ينتج عن نقص في أنزيم الفال ايدي ونيدياز ويتميز باختلاف كبير في علاماته السريرية. تمحورت أهداف هذا العمل حول دراسة الخصائص الاحصائية والسريرية وكذا الفحوصات التكميلية لمرضى عديدات السكريات المخاطية نوع 1، تحليل كيفية تطور الأعراض عند المرضى الخاضعين والغير خاضعين للعلاج الخاص وإنجاز بروتوكول يمكن من التشخيص والعلاج المبكر لهذا الداء.

لقد أجرينا تحليلا استيعاديا يضم 23 طفلا مصابا بمرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1 متابعين بمصلحة طب الأطفال بمستشفى الأم والطفل بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش خلال الفترة الممتدة بين يناير 2010 وديجنبر 2018.

كان عمر المرضى يتراوح بين 2.7 و 16.7 سنة مع متوسط عمر يناهز 9.7 سنوات، متوسط العمر عند بداية الأعراض، عند أول استشارة طبية وعند التشخيص كان 1.25 سنة، 2.6 سنة و 7.7 سنوات مع فرق متوسط يعادل 6.45 سنوات بين بداية الأعراض ولحظة التشخيص ويعادل 5.1 سنوات بين أول استشارة طبية ولحظة التشخيص. كانت هناك هيمنة طفيفة للجنس الذكري: نسبة الجنس 1.09 والتغطية الصحية كانت متوفرة فقط عند 22 % من مرضانا. تشخيص المرض تم من طرف أطباء الأطفال عند 56 % من مرضانا ووجد زواج الأقارب عند 56.5% منهم بالإضافة إلى وجود حالات مماثلة في العائلة عند 47.8 % منهم. كما أن 91% من المرضى يتوفرون على سوابق طبية لتعفنات رئوية و/أو تعفنات الأذن والأنف والحنجرة ذات طابع تكراري. دافعا الاستشارة الطبية الأكثر شيوعا كانا فتاق السرة وانتفاخ البطن بنفس النسبة 39.1% ، بينما كان تشوه ملامح الوجه وإصابة الجهاز الهضمي أكثر الأعراض شيوعا حيث وجدا عند جميع المرضى، متبوعان بإصابة العظام والمفاصل، التأخر

في النمو و مشاكل القلب عند 87%، 86% و 74% من المرضى بالترتيب. كان 39 % من مرضانا يعانون من متلازمة هيرلر و 61% منهم ذوو متلازمة هيرلر- شاي في حين لم توجد أي حالة لمتلازمة شاي. ثلاثة و تمانون بالمئة من المرضى استفادوا من علاج الأعراض حيث هيمنت جراحة الفتاق و تصحيح ضعف البصر بنفس النسبة 56% ، في حين فقط 22% من المرضى هم من استفادوا من العلاج الأنزيمي البديل (لارونيداز) ولم تتم أي عملية زراعة للخلايا الجذعية عند مرضى دراستنا هذه. تميز تطور حالة المرضى الخاضعين للعلاج بلارونيداز بصفة عامة بتحسن أو على الأقل استقرار الأعراض في حين لوحظ تدهور حالة المرضى الغير خاضعين للعلاج مع وفاة ثلاثة منهم.

تندد دراستنا هذه بأهمية تقليص الفارق الزمني بين بداية الأعراض ولحظة التشخيص والعلاج في تقديم رعاية صحية مثلى لهؤلاء المرضى.

**الكلمات المفاتيح:** عديدات السكريات المخاطية نوع 1، هيرلر، هيرلر-شاي، ألفا ال اديرونيداز، لارونيداز، العلاج الأنزيمي البديل، زراعة الخلايا الجذعية، عديدات السكريات المخاطية البولية.



## *Bibliographie*



1. **Muenzer J.**

The mucopolysaccharidosis: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations.

*J Pediatr* 2004; 144:S27-34

2. **Sharma N. L., Singh R. N. et Anand J. S.**

Hurler's syndrome

*Indian J Pediatr* 1965, vol. 32, no. 9, pp. 301-306

3. **Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares**

« Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques »

Janvier 2019, Numéro 2 : Classement par prévalence décroissante ou par nombre de cas publiés

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)

4. **Chkioua L, Khedhiri S, Jaidane Z, Ferchichi S, Habib S, Froissart R, Bonnet V, et al.**

La mucopolysaccharidose de type I: identification des mutations du gène alpha-L-iduronidase dans des familles tunisiennes

*Archives de Pédiatrie* 2007, vol. 14, no. 10, pp. 1183-1189

5. **Muenzer J et Fisher A.**

Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I.

*N Engl J Med* 2004;350:1932-4.

6. **Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'meara A, Veys P, Wiiburg FA et al.**  
Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome.  
*Bone Marrow Transplant 2006;38:17-21.*
  
7. **Saftig P. et Klumperman J.**  
Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function.  
*Nat Rev Mol Cell Biol 10: 623-635, 2009.*
  
8. **Duve C, Pressman B. C, Gianetto R, Wattiaux R, et Appelmans F.**  
Tissue fractionation studies: 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue  
*Biochem J 1955, vol. 60, no. 4, pp. 604-617*
  
9. **Walkley S. U.**  
Pathogenic mechanisms in lysosomal disease: a reappraisal of the role of the lysosome  
*Acta Paediatrica 2007, vol. 96, no. 5455, pp. 26-32*
  
10. **Vellodi A.**  
Lysosomal storage disorders  
*British Journal of Haematology 2005, vol. 128, no. 4, pp. 413-431*
  
11. **Huotari J. et Helenius A.**  
Endosome maturation  
*The EMBO Journal (2011) 30, 3481-3500*

12. **Bellier S.**  
Les maladies lysosomales de l'homme et des animaux domestiques  
*Revue Méd. Vét., 2001, 152, 6, 435-446*
  
13. **Fawcett W.**  
Chapter 8: Lysosomes. In: Fawcett DW, The Cell, 2nd ed. , W. B. Saunders Company,  
1981: 487.510
  
14. **Zhang T, Zhang R, Lv Y, Wang M, Li H, Tan T, et Li J.P.**  
Glycosaminoglycans in biological samples - Towards identification of novel biomarkers  
*TrAC Trends in Analytical Chemistry 2020, vol. 122, p. 115732*
  
15. **Lund T, Eisengart J, Pierpont R, Kaizer A, Rudser K, Pasquallic M, et al.**  
Predicting intelligence in MPS IH with biomarkers  
*Abstracts / Molecular Genetics and Metabolism 126 (2019) S17-S156*
  
16. **Zhou Y-A, Li P, Zhang Y, Xiong Q, Li C, Zhao Z et al.**  
Identification of a novel compound heterozygous IDUA mutation underlies  
Mucopolysaccharidoses type I in a Chinese pedigree.  
*Mol Genet Genomic Med. 2019;00:e1058*
  
17. **Lacombe D. et Germain D. P.**  
Génétique des mucopolysaccharidoses  
*Archives de Pédiatrie 2014, vol. 21, pp. S22-S26.*

18. **Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas M.V, Vieira T, Artigalás O, Pinto L.L et al.**  
Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment  
*Genetics and Molecular Biology 2010, vol. 33, no. 4, pp. 589-604*
  
19. **Martins M, Lindstrom K, Kyosen S. O, Munoz-Rojas M. V, Thibault N. et Polgreen L. E.**  
Short stature as a presenting symptom of attenuated Mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights  
*BMC Endocr Disord 2018, vol. 18, no. 1, p. 83*
  
20. **Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et Fallet S.**  
The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry  
*Genet Med 2014, vol. 16, no. 10, pp. 759-765*
  
21. **Chalès G. et Guggenbuhl P.**  
Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses  
*EMC-Rhumatologie Orthopédie 1 (2004) 395-405*
  
22. **Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, the International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I.**  
Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines.  
*Pediatrics.2009;123(1):19-29.*
  
23. **Froissart R. et Bekri S.**  
Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses  
*Archives de Pédiatrie 2014, vol. 21, pp. S27-S31*

24. **Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga -Díaz C. J, Espejo-Mojica A. J, osadaJ .C L, Suarez D.A. et Tomatsu S.**  
Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments  
*Drugs 2019, vol. 79, no. 10, pp. 1103-1134*
25. **Caillaud C.**  
Principes des approches thérapeutiques pour les mucopolysaccharidoses  
*Archives de Pédiatrie 2014, vol. 21, pp. S39-S45*
26. **Haute Autorité de Santé**  
Mucopolysaccharidose de type I: Protocole national de diagnostic et de soins  
Guide –affection de longue  
*Juin 2007*  
*Ce document est disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)*
27. **Khan S. A., Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, Masona Robert W. et al.**  
Epidemiology of mucopolysaccharidoses  
*Molecular Genetics and Metabolism 2017, vol. 121, no. 3, pp. 227-240*
28. **Moammar H, Cheriyan G, Mathew R. et Al-Sannaa N.**  
Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983–2008  
*Annals of Saudi Medicine 2010, vol. 30, no. 4, pp. 271-277*

**29. Cho S. Y, Sohn Y. B. et Jin D.-K.**

An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network

*Intractable & Rare Diseases Research. 2014; 3(3):79-86.*

**30. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ et al.**

Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004

*Am J Med Genet 2009 Part A 149A:960-964.*

**31. Meikle P. J.**

Prevalence of Lysosomal Storage Disorders

*JAMA 1999, vol. 281, no. 3, p. 249*

**32. Nelson J, Crowhurst J, Carey B. et Greed L.**

Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia

*Am. J. Med. Genet. 2003, vol. 123A, no. 3, pp. 310-313*

**33. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L., Dvoráková L, Kozich V, et Elleder M.**

The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations

*J Inherit Metab Dis 2010, vol. 33, no. 4, pp. 387-396*

**34. Malm G, Lund A. M, Månsson J.-E. et Heiberg A.**

Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence

*Acta Paediatrica 2008, vol. 97, no. 11, pp. 1577-1581*

35. **Krabbi K, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans, J. G.M, Verheijen. F. V. et Ounap K.**  
The Live-Birth Prevalence of Mucopolysaccharidoses in Estonia  
*Genetic Testing and Molecular Biomarkers 2012, vol. 16, no. 8, pp. 846-849*
36. **Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C. et al.**  
Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany  
*J Inherit Metab Dis 2005, vol. 28, no. 6, pp. 1011-1017*
37. **Nelson J.**  
Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland  
*Human Genetics 1997, vol. 101, no. 3, pp. 355-358*
38. **Jurecka A, Ługowska A, Golda A, Czartoryska B, et Tylki-Szymańska A.**  
Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland  
*J Appl Genetics 2015, vol. 56, no. 2, pp. 205-210*
39. **Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H et al.**  
Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal  
*Eur J Hum Genet 2004, vol. 12, no. 2, pp. 87-92.*
40. **Poorthuis B.J, Wevers R.A, Kleijer W.J, Groener J.E, Jong J.G, van Weely S et al.**  
The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands,  
*Hum. Genet. 105 (1999) 151-156.*

41. **Applegarth D. A, Toone J. R et Lowry B.**  
Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969–1996  
*Pediatrics 2000, vol. 105, no. 1, pp. e10–e10*
42. **Puckett Y, Bui E, Zelicoff A et Montano A.**  
Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in the United States: challenges and opportunities  
*Molecular Genetics and Metabolism 2017, vol. 120, no. 1–2, p. S111*
43. **Boussouf Elmehdi**  
Les mucopolysaccharidoses de type I : à propos de 10 cas.  
*Faculté de médecine et pharmacie de Rabat, thèse n ° :170/2012*
44. **Adjtoutah Zoubir**  
Caractéristiques cliniques et moléculaires d'une cohorte de 13 patients algériens atteints de MPSI  
*U.F.R médecine et de pharmacie de Rouen 2012*
45. **Vieira. T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M. et al.**  
Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis  
*Am. J. Med. Genet.2008, vol. 146A, no. 13, pp. 1741–1747*
46. **Bruni S, Lavery C. et Broomfield A.**  
The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real–world survey of patient and physician experiences  
*Molecular Genetics and Metabolism Reports 2016, vol. 8, pp. 67–73*

47. **Alonzo-Rojo A, García-Ortiz J. E, Ortiz-Aranda M, Gallegos-Arreola M. P et Figuera-Villanueva L. E.**  
Clinical features of Mexican patients with Mucopolysaccharidosis type I  
*Genet. Mol. Res. 2017, vol. 16, no. 3*
48. **Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H, Abdelmoula M.S, Ben Chehida A, Chemli J et al.**  
Incidence des mucopolysaccharidoses en tunisie  
*La tunisie Medicale - 2009 ; Vol 87 ( n°011 ) : 782-785*
49. **Silva Franco. J. F, El Dib R, Agarwal A, Soares D, Moreira Milhan N.V, Albano L. M. J et Kim C. A.**  
Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study  
*Intractable & Rare Diseases Research 2017, vol. 6, no. 3, pp. 183-190*
50. **Oliveira-Silva J. A , Yamamoto J. U. P, Oliveira R. B. , Monteiro V.C.L , Frangipani BJ, Kyosen S.O. et al.**  
Oxidative stress assessment by glutathione peroxidase activity and glutathione levels in response to selenium supplementation in patients with mucopolysaccharidosis I, II and VI  
*Genetics and Molecular Biology 2019*
51. **Vijay S. et Ed Wraith J.**  
Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I: Clinical features in attenuated mucopolysaccharidosis I  
*Acta Paediatrica 2007, vol. 94, no. 7, pp. 872-877*

52. **Pastores G. M. , Arn P, Beck M , Clarke J. T.R , Guffon N, Kaplan P. et al.**  
The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I  
*Molecular Genetics and Metabolism 2007, vol. 91, no. 1, pp. 37-47*
53. **Murphy A. M, Lambert D, Treacy E. P, O'Meara A, et Lynch S. A.**  
Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type 1 in the Irish republic  
*Archives of Disease in Childhood 2009, vol. 94, no. 1, pp. 52-54*
54. **Kuiper G.A, Meijer O. L. M, Langereis E. J et Wijburg F. A.**  
Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications  
*Orphanet J Rare Dis 2018, vol. 13, no. 1, p. 2*
55. **Shawky R. M, Zaki E. A, Fateen E. M et Refaat M. M.**  
Profile of Egyptian Patients with Mucopolysaccharidosis  
*Egypt. J. Med. Hum. Genet.2008 Vol. 9, No. 1*
56. **Alif N, Hess K, Straczekz J, Sebbar S, Belahsenl Y, Mouane N, Abkari A, Nabet P et Gelot M.A.**  
Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique  
*Archive de pédiatrie 2000 ; 7 : 597-604*
57. **Taghikhani M, Khatami S, Abdi M, Hakhamaneshi M. S, Alaei M. R, ZamanfarD. et Vakili R.**  
Mutation analysis and clinical characterization of Iranian patients with mucopolysaccharidosis type I  
*J Clin Lab Anal 2019, vol. 33, no. 8*

58. **Cheema H. A, Malik H. S, Hashmi M. A, Fayyaz Z, Mushtaq I. et Shahzadi N.**  
Mucopolysaccharidoses – Clinical Spectrum and Frequency of Different Types  
*Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2017, Vol. 27 (2): 80–83*
59. **Alwan A, Modell B, Bittles A. H, Czeilel A. et Hamamy H.**  
Community control of genetic and congenital disorders  
*World Health Organisation. Office for the Eastern Mediterranean, 1997.*
60. **Laradi S, Tukel T, Khedri S, Shabbeer J, Erazo M, Chkioua L et al.**  
Mucopolysaccharidosis type IV: N-Acetylgalactosamine-6-sulfatase mutations in Tunisian patients  
*Molecular Genetics and Metabolism 2006, vol. 87, no. 3, pp. 213–218*
61. **Selim L.**  
Cardiovascular Abnormalities in Egyptian Children with Mucopolysaccharidoses  
*Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 , Vol-10(11) : SC05–SC08*
62. **Rozdzynska-Swiatkowska A, Jurecka, A, Cieslik J, et Tylki-Szymańska A.**  
Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II  
*World J Pediatr 2015, vol. 11, no. 3, pp. 226–231*
63. **Ribeiro E. M, Fonteles C. S. R, Freitas A. B, Da Silva Alves K. S, Monteiro A. J. et Bruno Da Silva C. A.**  
A Clinical Multicenter Study of Orofacial Features in 26 Brazilian Patients with Different Types of Mucopolysaccharidosis  
*The Cleft Palate–Craniofacial Journal 2015, vol. 52, no. 3, pp. 352–358*

64. Sifi Y, Zemmar M, Boulala H, Assia B, Sifi K, Cherifa B. et Hamri A.  
Les mucopolysaccharidoses de type I: caractéristiques cliniques et profil évolutif  
*Revue Neurologique* 2015, vol. 171, p. A110
65. Journeau P, Garin C, Polirsztok E. et Jouve J.-L.  
Atteintes osseuses des mucopolysaccharidoses  
*Archives de Pédiatrie* 2014, vol. 21, pp. S4-S135.
66. Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin C, Munoz-Rojas M.V., Moy K. et Hutchinson D.T.  
Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis I: a registry-based cohort study  
*Developmental medicine & child neurology* 2017, vol. 59, no. 12, pp. 1269-1275
67. Guffon. N, Viskochil D, Hutchinson D. T, Garin C, Moy K. A, Munoz-Rojas M. V et al.  
MPS I and carpal tunnel syndrome: analysis using the MPS I Registry  
*Molecular Genetics and Metabolism* 2017, vol. 120, no. 1-2, pp. S59-S60
68. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, Gasperini S, Motta S, Canonico F et al.  
Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases  
*IJMS* 2019, vol. 20, no. 2, p. 327
69. Gönüldas B, Yimaz T, Serap Sivri H, Safak Guçer K, Kiliç K, Aydan Genç G. et al.  
Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway  
*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014, vol. 78, no. 6, pp. 944-949

70. **Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, Parenti G. et Iengo M.**  
Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013, vol. 33, no. 4, pp. 267-272
71. **Bianchi P. M, Gaini, R. et Vitale S.**  
ENT and mucopolysaccharidoses  
*Ital J Pediatr* 2018, vol. 44, no. S2, p. 127
72. **Héron B.**  
Aspects neurologiques des mucopolysaccharidoses  
*Archives de Pédiatrie* 2014, vol. 21, pp. S14-S21
73. **Tomatsu S. Pitz S. et Hampel U.**  
Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses  
*Journal of clinical medicine* 2019, vol. 8, no. 9, p. 1467.
74. **Khedhiri S, Chkioua L, Bouzidi H, Dandana A , Ben Turkia H, Miled A. et Laradi S.**  
Mucopolysaccharidoses type I and IVA: Clinical features and consanguinity in Tunisia  
*Pathologie Biologie* 2009, vol. 57, no. 5, pp. 392-397
75. **Arn P, Bruce A, Wraith J. E, Travers H et Fallet S.**  
Airway-Related Symptoms and Surgeries in Patients With Mucopolysaccharidosis I  
*Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*  
2015, Vol. 124(3) 198-205

76. **Torres D. de A, Barth A. L, Valente M. P. de M, Mello P. P. et Horovitz D. D. G.**  
Otolaryngologists and the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidoses: A Cross-Sectional Study  
*Diagnostics 2019, vol. 9, no. 4, p. 187*
77. **Muñoz-Rojas. M. V, Bay L, Sanchez L, Kuijck M, Ospina S, Cabello J. F. et Martins A. M.**  
Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world  
*J Inherit Metab Dis 2011, vol. 34, no. 5, pp. 1029-1037*
78. **Sornalingam K, Javed A, Aslam T, Sergouniotis P, Jones S, Ghosh A et Ashworth J.**  
Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis  
*Br J Ophthalmol 2019, vol. 103, no. 4, pp. 504-510.*
79. **Conner T, Cook F, Fernandez V, Rascati K. et Rangel-Miller V.**  
An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States  
*Orphanet J Rare Dis 2019, vol. 14, no. 1, p. 48*
80. **Pal A. R, Langereis E. J, Saif M.A, Mercer J, Church H. J, Tylee K. L et Wynn R. F.M. V.**  
**Muñoz-Rojas et al.**  
Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome  
*Orphanet J Rare Dis 2015, vol. 10, no. 1, p. 42*

81. Lin H.-Y, Lee C.-L, Chuang C.-K. et Lin S.-P.  
Long-term outcomes of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis I  
*Pediatrics & Neonatology 2019, vol. 60, no. 5, pp. 577-578.*
82. Laraway S, Mercer J, Jameson E, Ashworth J, Hensman P. et Jones S. A.  
Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I  
*The Journal of Pediatrics 2016, vol. 178, pp. 219-226.e1.*
83. Wraith J. E, Beck M, Lane R, Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis E.D. et Guffon N.  
Enzyme Replacement Therapy in Patients Who Have Mucopolysaccharidosis I and Are Younger Than 5 Years: Results of a Multinational Study of Recombinant Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (Laronidase)  
*PEDIATRICS 2007, vol. 120, no. 1, pp. e37-e46*
84. Lin H-Y, Chuang C-K, Chena M-R, Lin S-M, Hung C-L, Chang C-Y et al.  
Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI  
*Molecular Genetics and Metabolism 2016, vol. 117, no. 4, pp. 431-437*
85. Tyłki-Szymanska A, Rozdzyńska A, Jurecka A, Marucha J. et Czartoryska B.  
Anthropometric data of 14 patients with mucopolysaccharidosis I: Retrospective analysis and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase)  
*Molecular Genetics and Metabolism 2010, vol. 99, no. 1, pp. 10-17*

86. **Tylki-Szymanska A, De Meirleir L, Di Rocco M, Fathalla W. M, Guffon N, Lampe C et al.**  
Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment  
*Acta Paediatr 2018, vol. 107, no. 8, pp. 1402-1408*
87. **Ru M.H, Boelens J. J, Das A. M, Jones S.A, Lee J. H, Mahlaoui N et al.**  
Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure  
*Orphanet J Rare Dis 2011, vol. 6, no. 1, p. 55.*
88. **Valayannopoulos V. et Wijburg F. A.**  
Therapy for the mucopolysaccharidoses  
*Rheumatology 2011, vol. 50, no. suppl 5, pp. v49-v59*
89. **Martins A. M, Dualibi A. P, Norato D, Takata E. T, Santos E. S., Ribeiro E. Valadares, et al.**  
Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I  
*The Journal of Pediatrics 2009, vol. 155, no. 4, pp. S32-S46*
90. **Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)**  
Mucopolysaccharidoses  
*Juillet 2016*  
*Ce document est disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)*

## أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَى أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ  
وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ،

وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ،  
بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيَّةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ

وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ

الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَدَاةٍ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي،

وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.





كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 057

سنة 2020

# عديداات السكريات المخاطية نوع 1 بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/03/02

من طرف

الآنسة **حفيضة باري**

المزداة في 20 ماي 1994 بالعيون

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية :

عديداات السكريات المخاطية نوع 1 – هيرلر- هيرلر شاي - ألفا ال اديرونذاز- لارونيداز  
علاج أنزيمي بديل - زراعة الخلايا الجذعية - عديداات السكريات المخاطية البولية

## اللجنة

الرئيس	السيد	ا. ا. كاملي
		أستاذ في جراحة الأطفال
المشرف	السيد	ن. راضي
		أستاذ في طب الأطفال
الحكام	السيد	ط. سلامة
		أستاذ مبرز في جراحة الأطفال
عضو مشارك	السيدة	ن. فضيل
		أستاذة مساعدة متخصصة في الكيمياء البيو عضوية