



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 325

MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE VII : MALADIE DE SLY A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Haajar EL HAMDOUCHI

Née le 16 Avril 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Béta-glucuronidase; Enzymothérapie substitutive;
Glycosaminoglycane; Maladie de sly; Mucopolysaccharidose VII

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
اللهُ
عَلَيْهِ
وَالْآلِ
وَالْحَقِّ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad.*

Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *

* Enseignants Militaires

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufik*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine Interne *Directeur ERSSM*

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie

* Enseignants Militaires

Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique

* Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
 Pr. BOUZELMAT Hicham *
 Pr. BOUKHRIS Jalal *
 Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIE NE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-orthopédie
 Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*

Dédicaces





A mes chers parents :

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes vifs sentiments de gratitude et de remerciements à ma mère et à mon père.

Je leur dis que vous êtes de merveilleux parents.

Je n'ai pas de mots pour vous exprimer ma reconnaissance envers votre dévouement inconditionnel, pour n'avoir ménagé aucun effort pour mon éducation et mes études. Vous m'avez inculqué le goût de l'effort de la persévérance et surtout la recherche scientifique.

Merci pour tout ce que vous m'avez offert





À la mémoire de mes grands-parents défunts :

*Que Dieu le Clément ait leur âme pieuse et qu'ils reposent en paix au
Paradis*





A mes sœurs chéries

Je vous remercie du fond de mon cœur pour l'amour, la tendresse et la bienveillance que vous avez toujours témoignée à mon égard et que vous continuez toujours à me donner.

Merci pour tous les moments, de bonheur, de joie et de complicité que nous avons et que nous partageons

Vous êtes exceptionnelles !

A mes beaux-frères :

Merci beaucoup de m'avoir toujours considérée comme votre propre petite sœur, avec tendresse, bonté et disponibilité.





A mes très adorables nièces et neveux

Je dédie ce travail pour vous dire que vous avez rempli la vie de tous les membres de la famille de joie et de bonheur tels de beaux rayons de soleil.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde et une vie pleine de réussite.

Que Dieu vous garde et vous bénisse tous.

A tous les membres de ma chère famille

Merci beaucoup pour votre soutien, votre affection intarissable et pour les moments de bonheur qu'on a partagés





À mes ami (e) s

*Je vous exprime à tous mes sentiments de reconnaissance pour le soutien que
vous n'avez jamais manqué de m'apporter avec générosité.*

*Merci pour tous les moments inoubliables passés ensemble durant ces
longues années*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit, je vous dédie ce travail et vous
souhaite une vie heureuse et pleine de réussite.*





Je dédie ce travail

A mes éminents professeurs

Je remercie tous mes professeurs d'avoir contribué à ma formation, chacun pour sa spécialité, sa méthode, son approche pédagogique et scientifique, sa rigueur et ses qualités humaines

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail notamment mes vénérables professeurs, mes aînés les résidents, les médecins et personnel de santé et mes collègues aussi bien du CHU Avicenne, que du CHR Moulay Youssef, CMP Youssoufia, CS Al Massira.



Remerciements





A notre maître le président de thèse

Monsieur Professeur A. AGADR

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Je tiens vivement à exprimer mes remerciements les plus respectueux à un grand professeur qui a accepté de présider à la soutenance de mon modeste travail.

Je salue en sa personne les qualités humaines, scientifiques et professionnelles qui lui sont reconnues par tous.





À notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur R. ABILKASSEM

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

*Je remercie vivement pour avoir accepté de diriger ce travail, pour sa
patience, sa compréhension, ses encouragements, ses suggestions, ses
critiques constructives et ses conseils inestimables pour l'accomplissement de
ce travail avec à la fois gentillesse et rigueur scientifique*





À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur A. HASSANI

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de
siéger au jury de ce travail.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte
à votre personne.*

Veuillez croire à mes sincères remerciements.





À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur M. EL KABABRI

Professeur de pédiatrie à l'Hôpital d'Enfant de Rabat

*Je tiens à exprimer mes sentiments de gratitude pour l'honneur accordé en
acceptant de siéger au jury de cette thèse.*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon profond
respect.*



LISTE DES ABREVIATIONS

4MU	4-méthylumbellifère
AAV	Adeno-associated virus
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARNt	Acides ribonucléiques de transfert
BHE	Barrière hématoencéphalique
cDNA	Acide désoxyribonucléique complémentaire
CPC	Chlorure de cetylpyridinium
CS	Chondroïtine sulfate
CVF	Capacité vitale forcée
DBS	Dried Blood Spot
DMB	Diméthylméthylènebleu
DS	Dermatane sulfate
GAG	Glycosaminoglycanes
Gal	Galactose
GalN	Galactosamine
GalNAc	N-acétyl galactosamine
GlcA	Acide glucuronique
GlcN	Glucosamine
GlcNAc	Glucosamine N-acétylée
GlcNS	Glucosamine N-sulfatée
GUSB	Gène de la β -glucuronidase
HA	Acide hyaluronique
HexA	Acide hexuronique
HLA	Human leukocyte antigen
HP	Héparine
HS	Héparane sulfate
IdoA	Acide iduronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KS	Kératane sulfate
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LD	Leucodystrophie
M6PR	Mannose 6 phosphate récepteur
MDRI	Multi-Domain Clinical Responder Index
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PedsQL	Pediatric Quality of Life

PCR	Polymerase Chain Reaction
rhGUS	Recombinante de la bêta glucuronidase humaine
SNC	Système nerveux central
TCSH	La transplantation de cellules souches hématopoïétiques
TES	Traitement enzymatique substitutif
TG	Thérapie génique
TM6M	Test de marche de six minutes

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Syndrome dysmorphique chez notre patient	48
Figure 2 : Radiographie du rachis (Face et Profil) : montre le respect de la statique, une diminution de la hauteur des corps vertébraux avec déformation en rostre étagée plus marqué au niveau lombaire avec respect des parties molles.....	52
Figure 3 : Radiographie du thorax : normale	53
Figure 4 : Radiographie du bassin de face : Déformation des 2 têtes fémorales avec un aspect lytique associé à un aspect évasé des métaphyses. Pas de signe de congruence articulaire. ...	53
Figure 5 : Age osseux : 7 ans.	54
Figure 6 : Radiographie de cavum de profil : Épaississement de la paroi post du rhinopharynx.	54
Figure 7 : Les différents types de glycosaminoglycanes (GAGs) : HS, DS, CS, KS, HA, HS/Héparine. GalNAc : N-acétyl galactosamine ; GlcNAc/S : N-acétyl/N-sulfo glucosamine ; HexA : acide hexuronique ; Gal : galactose ; GlcA : acide glucuronique ; IdoA : acide iduronique.....	70
Figure 8 : Différents glycosaminoglycanes et les enzymes de leur catabolisme.	72
Figure 9 : : Catabolisme de l'héparane et du dermatane sulfate	76
Figure 10 : Incidence des MPS en % dans certains pays (NB : Brasil n'a pas inclus les MPS III et VII, Arabie saoudite n'a pas inclus la MPSII)	87
Figure 11 : Localisation du gène GUSB et des mutations chez les patients atteints de MPS VII sur le chromosome 7. Les exons sont présentés par des cases ouvertes et les régions non traduites sont des cases remplies. Les phénotypes cliniques associés aux mutations faux-sens ou non-sens sont décrits	90
Figure 12 : Radiographie du rachis d'un patient atteint de MPS VII montrent des résultats communs à toutes les formes de MPS. (A et B) à l'âge de (7 ans, C et D) à l'âge de 8 ans. Les radiographies de face (A et C) révèlent une scoliose légère (flèche) et des côtes larges. Les radiographies de profil (B et D) montrent des vertèbres biconvexes en particulier au niveau L2 (flèche) (vertèbre en rostre).....	98

Figure 13 : Histoire naturelle de la progression des signes cliniques de la MPS I, II, VI et VII.	99
Figure 14 : Anomalies morphologiques du sang et de la moelle osseuse chez un nourrisson atteint de MPS VII.....	104
Figure 15 : Anomalies ultra-structurale de la moelle osseuse chez un nourrisson atteint de MPS VII : Neutrophile avec de nombreuses vacuoles liées à la membrane qui sont soit vides, soit contiennent un matériau flocculant. (Flèche) montre un granule positif à la coloration de rouge de Ruthénium (X 18200)......	105
Figure 16 : Thérapies actuellement disponibles et potentielles pour les mucopolysaccharidoses.	127

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résultats de l'étude de l'activité enzymatique chez notre patient, de l' α -L-iduronidase, Iduronate-2-sulfatase, N- Acetylgalatosamin-6-s, Arylsulfatase B, et la β -glucuronidase pour déterminer le type de mucopolysaccharidose.	55
Tableau II : Classification des maladies lysosomales.....	62
Tableau III : Différents types de mucopolysaccharidoses	68
Tableau IV : Les cas de MPS ainsi que la prévalence de la MPS VII dans différents pays durant une période d'étude déterminée	88
Tableau V : Synthèse des manifestations cliniques pré et post natales au cours de la MPS VII.	100
Tableau VI : Manifestations cliniques selon 2 grandes séries de patients atteint de MPS VII ...	101
Tableau VII : Anomalies morphologiques décrites chez 10 patients atteint de MPS VII	103
Tableau VIII : Nature et quantification des GAG accumulés selon le type de MPS d'après	108
Tableau IX : Principaux acteurs dans la prise en charge multidisciplinaire des mucopolysaccharidoses	129
Tableau X : Effets indésirables observés chez les patients traités par Mepsevii.....	140
Tableau XI : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de MPS VII	149

Sommaire



Introduction	39
Patient et Méthodes.....	43
1. Observation :.....	44
2. Bilan paraclinique :.....	50
3. Conclusion générale :.....	56
Discussion.....	59
1. Les maladies de surcharge lysosomale :.....	60
2. Les mucopolysaccharidoses.....	67
2.1. Les glycoaminoglycanes :	69
2.1.1. Catabolisme biochimique des glycosaminoglycanes :	73
2.1.2. Héparane-sulfate :.....	73
2.1.3. Dermatan-sulfate :.....	77
2.1.4. Chondroïtine-sulfate :.....	78
2.1.5. L'acide hyaluronique :.....	78
2.1.6. Kératane sulfate :.....	79
2.2. Diagnostic clinique et biologique	79
2.3. Traitement :	81
3. Historique de la MPS VII :	82
4. Epidémiologie :.....	85
5. Génétique :.....	88
6. Clinique :.....	91
7. Paraclinique :	103
7.1. Examens d'orientation :.....	103
7.1.1. Les anomalies cytologiques (frottis sanguin et médullaire)	103
7.1.2. Études de glycosaminoglycanes urinaires :.....	106
7.1.2.1. Dosage quantitatif des GAG urinaires :.....	106
7.1.2.2. Dosage qualitatif des GAG urinaires :.....	107
7.2. Tests de confirmation :.....	108

7.2.1. Enzymologie : Analyse de l'activité enzymatique	109
7.2.1.1. Approche classique (leucocytes, fibroblastes) :.....	109
7.2.1.2. Dosage à partir de sang séché sur papier buvard :.....	109
7.2.2. Biologie moléculaire :	111
7.2.2.1. Technique :	111
8. Diagnostic anténatal :.....	112
9. Diagnostic différentiel :	114
Traitement	125
1. Traitement.....	126
2. Traitements symptomatiques :.....	127
3. Traitements spécifiques actuellement disponible :	130
3.1. Traitement enzymatique substitutif.....	131
3.1.1. Principe :.....	131
3.1.2. Traitement disponible : La vestronidase alfa (Mepsevii)	133
3.1.2.1. Indication :	133
3.1.2.2. Mécanisme d'action :.....	134
3.1.2.3. Posologie et mode d'administration :	134
3.1.2.4. Interactions avec d'autres médicaments :	135
3.1.2.5. Contre-indications :.....	135
3.1.2.6. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :.....	135
3.1.2.7. Grossesse et allaitement :.....	137
3.1.2.8. Effets indésirables :.....	137
3.1.2.9. Efficacité thérapeutique :	140
3.1.2.10. Critère d'évaluation primaire :.....	142
3.1.2.11. Coût du traitement.....	145
4. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques :	146
5. Stratégies thérapeutiques en développement :.....	150
5.1. Thérapies moléculaires :	150
5.1.1. Thérapies substitutives ciblées :	150
5.1.2. Thérapies par réduction de substrat :.....	151

5.1.3. Translecture de codons stop :	152
5.1.4. Molécules chaperonnes :	152
5.2. Thérapie génique :	153
5.3. Méthodes de transfert de gènes :	153
Conclusion	155
Résumés	158
Références bibliographiques	162



Introduction



La mucopolysaccharidose de type VII, également connue sous le nom de « Maladie de Sly » est une maladie lysosomale héréditaire ultra rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par un déficit en β -glucuronidase entraînant un défaut du catabolisme du dermatane sulfate, de l'héparane sulfate et des chondroïtines sulfates 4 et 6. Curieusement, la nature des mucopolysaccharidoses ou des glycosaminoglycanes (GAG) excrétés en excès est variable : chondroïtine sulfate 4 et chondroïtine sulfate 6 dans l'observation originale de Sly, dermatane sulfate et héparane sulfate dans d'autres observations [1]–[3]. Le gène de la β -glucuronidase GUSB est situé sur le bras long du chromosome 7 à la position 11.21 (7q11.21) [4]. On estime que la fréquence de MPS VII est inférieure à 1/1 000 000 naissances [5].

L'accumulation lysosomale de molécules de glycosaminoglycanes entraîne un dysfonctionnement des cellules, des tissus et des organes.

Il s'agit d'une maladie dont l'hétérogénéité est extrême allons de formes très modérés découvertes à l'adolescence à des formes sévères s'exprimant à la période intra-utérine par une anasarque foetoplacentaire non immunologique.

La forme classique plus lentement progressive avec atteinte sévère correspond à la description initiale de Sly et al. [1] y rattachent les formes à début néonatal dont l'évolution est compatible avec une survie de quelques années. Le tableau est similaire à celui des patients atteints de la mucopolysaccharidose de type 1 (maladie de Hurler) : dysmorphie, hernie ombilicale, retard statural, hépatosplénomégalie, hypotonie, pieds bots, dysostose, hypoplasie odontoïde, opacité cornéenne, troubles neurologiques, évoluant vers un déficit intellectuel profond en cas de survie, atteinte pulmonaire et cardiaque. Ces atteintes conduisent à une restriction importante de la mobilité,

voire à un handicap total, à une insuffisance pulmonaire sévère, pouvant nécessiter une trachéotomie, et à des valvulopathies et cardiomyopathies.

La forme modérée [5] est diagnostiquée après l'âge de 4 ans, elle est révélée par des manifestations osseuses (cyphoscoliose, dysplasie de hanches). En revanche, il n'y a habituellement pas d'hépatosplénomégalie, d'opacités cornéennes ni de déficience mentale.

La radiographie du squelette montre des dysostoses multiples avec des corps vertébraux ovoïdes présentant une hypoplasie antérosupérieure réalisant l'image en rostre surtout au niveau de la charnière dorsolombaire (D12 à L3), un aspect effilé grignoté en sucre d'orge des extrémités fertiles des métacarpiens. Les côtes sont élargies dans leurs deux tiers antérieurs, le crâne est volumineux, une grande selle turcique déformée en J ou en oméga, une dysplasie des hanches.

Le diagnostic est tout d'abord orienté par la clinique. Il doit être évoqué devant les formes typiques mais également devant les formes mineures qui sont pauci symptomatiques.

L'examen paraclinique d'orientation diagnostique se fait sur l'étude des GAG urinaire, le dosage quantitatif montre un excès des GAG excrétés dans les urines et l'analyse qualitatif montre une accumulation des héparane-sulfates, des dermatane-sulfates et des chondroïtines-sulfates. Le diagnostic de certitude repose sur le dosage de l'activité enzymatique de la β -glucuronidase sur les leucocytes qui est effondrée et sur la recherche de mutations du gène GUSB codant pour la β -glucuronidase [1]–[5].

La prise en charge est multidisciplinaire. On distingue les traitements symptomatiques des traitements étiologiques disponibles que sont l'enzymothérapie substitutive (TES) et la transplantation de cellules souches hématopoïétique (TCSH).

L'évolution peut être rapidement fatale, mais peut être compatible avec une survie de plusieurs mois ou années durant lesquelles s'aggrave la dysmorphie faciale, les atteintes viscérales, le retard psychomoteur et l'atteinte oculaire.

L'objectif de cette thèse est une mise au point sur la MPS VII en étudiant les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de cette pathologie rare illustrée par la première observation marocaine de MPS VII ou maladie de Sly chez un enfant de 9 ans colligé au service de pédiatrie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

*Patient
et
Méthodes*

1. Observation :

IDENTITE :

Réda est un enfant de sexe masculin, né le 08/09/2009 (âgé de 9 ans) le jour de son admission le 08/10/2018, il est septième d'une fratrie de huit enfants (4 garçons et 3 filles), originaire et habitant Ksar EL Kébir, mutualiste des Forces Armées Royales.

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Un syndrome dysmorphique et une régression psychomotrice.

ANTECEDENTS :

❖ Personnels :

- Reda est issu d'une grossesse non suivie, menée à terme, accouchement par voie basse à domicile, cri immédiat selon la maman. Le poids au 15^{ème} jour de vie de 3700g.
- Alimentation : Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois puis diversification alimentaire sans incident.
- Vaccination : La vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur :
 - Tenue de la tête à 5 mois, position assise avec appui à 12 mois, position assise sans appui à 14 mois, la marche à 19 mois, À deux ans et demi, il pouvait monter les escaliers, se nourrir, par ailleurs son vocabulaire est très réduit.

- Au cours de la troisième année, un retard de développement a été suspect, notamment un retard de langage (son vocabulaire n'avait pas augmenté).
 - Sur le plan cognitif : une déficience intellectuelle a été constaté par la famille dès l'âge de 4 ans (l'enfant n'est pas scolarisé)
 - Développement staturo-pondéral : Un retard staturopondéral a été constaté dès la deuxième année de vie associé à une macrocranie d'installation progressive.
 - Notion d'infections à répétitions à localisation pulmonaire et des voies aériennes supérieures, de ronflement avec respiration bruyante.
- ❖ Familiaux :
- Parents consanguins au premier degré, bien portants
 - Fratrie : bien portante
 - Il n'y a pas de cas similaire dans la famille
 - Il n'y a pas de notion d'avortement ou de décès en bas âge.
 - Aucune malformation ni retard mental n'est retrouvé dans la famille.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le début de la maladie remonte à la première année de vie par l'installation progressive d'un retard de langage, un retard mental et un retard de croissance staturo-pondéral associé à une macrocranie. Réda a présenté aussi des infections à répétitions à localisation pulmonaire et des voies aériennes supérieures avec parfois un ronflement et une respiration bruyante. Au fil des années une dysmorphie faciale et une déformation thoracique avec protrusion sternale a été noté par la famille ainsi que l'apparition d'une hernie inguinale droite. Après de multiples consultations, Il a été adresser dans notre formation à l'âge de 9 ans pour prise en charge diagnostique et thérapeutique.

EXAMEN CLINIQUE :

•**Examen général :** Enfant en assez bon état général, apyrétique, eupnéique, conjonctives normo colorées. Poids de 20 kg (-3DS), taille de 109 cm (-4DS), PC : 54 cm (+2DS)

La tension artérielle mesurée à 100/65 mmHg.

Dysmorphie faciale (Figure 1) : Faciès pseudohurlerien avec des traits épais, saillit des bosses frontales, macrocranie, cou court, narines larges, macroglossie.

- **Examen de l'abdomen :** Abdomen souple, sans hépatomégalie ni splénomégalie ni de masse palpable.
- **Examen cardiovasculaire :** Souffle systolique endapexien 2/6^{ème}, les pouls périphériques sont bien perçus.
- **Examen pleuropulmonaire :** Déformation thoracique avec une protrusion sternale prononcée donnant l'aspect d'un thorax en entonnoir « pectus excavatum».

Diminution de l'ampliation thoracique

Râles ronflant à l'auscultation.

•**Examen neurologique :** Le contact est difficile.

L'étude de la motricité globale et la sensibilité : normales. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. L'examen des paires crâniens est difficile à préciser.

Le langage : il prononce seulement des phrases de trois à quatre mots

Sur le plan cognitif : l'enfant n'est pas scolarisé. L'évaluation de l'intellect est difficile en raison d'une absence de communication verbale, cependant, il semblait comprendre les consignes de sa mère.

• **Examen orthopédique** : Une hyperlordose lombaire sans scoliose.

Un décollement des omoplates, une limitation des amplitudes articulaires prédominant au niveau scapulaire, et la marche est normale à part un léger genu valgus et subluxation de la hanche.

- **Examen des aires ganglionnaires** : Les aires ganglionnaires sont libres.
- **Examen cutanéomuqueux** : Il n'y a pas de taches café au lait, de taches achromiques ni de taches mongoloïdes.
- **Examen des orifices herniaires** : Une hernie inguinale droite
- **Examen des organes génitaux externe** : Normal
- **Examen ORL** : Trouve une otite moyenne aigue, l'étude de l'audition par des potentiels évoqués auditifs (PEA) n'a pas pu être réalisé.
- **Examen de la cavité buccale** : Légère hypertrophie gingivale, la dentition est normale.
- **Examen ophtalmologique** : Acuité visuelle imprenable,

Examen du segment antérieur trouve une opacité cornéenne diffuse sur les deux yeux.

Fond d'œil : passage difficile (patient non coopérant) paraît normal.



Figure 1 : Syndrome dysmorphique chez notre patient : Faciès pseudohurlerien avec des traits épais, saillit des bosses frontales, macrocranie, cou court, narines larges, macroglossie. Déformation thoracique avec une protrusion sternale prononcée donnant l'aspect d'un thorax en entonnoir « pectus excavatum ».

CONCLUSION CLINIQUE :

Réda, âgé de 9 ans, est hospitalisé en octobre 2018 pour une dysmorphie faciale et un retard des acquisitions psychomotrices. Une consanguinité de premier degré existe mais aucune malformation ni retard mental n'est retrouvé dans la famille. Dans ses antécédents on trouve des infections à répétitions à localisation pulmonaire et des voies aériennes supérieures, de ronflement avec respiration bruyante.

L'examen trouve un visage aux traits grossiers, une saillie des bosses frontales, une macrocranie, des narines larges, une macroglossie, un retard staturopondéral manifeste, un retard cognitif, une déformation thoracique en entonnoir avec protrusion sternal, une hyperlordose lombaire sans scoliose, un souffle systolique endapexien 2/6ème, une opacité cornéenne bilatérale et une hernie inguinale droite.

L'ensemble de ces anomalies est évocateur d'une maladie de surcharge lysosomale notamment une mucopolysaccharidose (MPS).

2. Bilan paraclinique :

BILAN BIOLOGIQUE :

- **Hémogramme du 09/10/2018 a montré :**

Hémoglobine à 12,5 g/dl, VGM : 82 fl, TCMH : 28 pg, Globules blancs à 4300 dont 2400 polynucléaire neutrophile et 1400 Lymphocytes, le taux des plaquettes à 204000.

- **Vitesse de Sédimentation :** 20 mm à la première heure.

- **Bilan thyroïdien :**

Normal avec une TSH à 1,75μU/ml (0,40 - 4) et T4 à 1,19 ng/dl (0,70-1,48)

- **Ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan rénal :** normal.

- **Bilan phosphocalcique :** Calcium : 96mg/l et phosphore : 48 mg/l.

- **Etude de la crase sanguine :** normal avec un TP à 94% et un TCA à 34''/ 32''.

BILAN RADIOLOGIQUE :

- **Radiographique du squelette (Figure 2-3-4-5-6) :** a montré une dysostose multiple :
 - ❖ **Radiographie du rachis (Face et Profil) :**
 - ✓ Respect de la statique
 - ✓ Diminution de la hauteur des corps vertébraux avec déformation en rostre étagée plus marqué au niveau lombaire.
 - ✓ Respect des parties molles.
 - ❖ **Radiographie du bassin de face :**
 - ✓ Déformation des 2 têtes fémorales avec un aspect lytique associé à un aspect évasé des métaphyses.
 - ✓ Pas de signe de congruence articulaire
 - ❖ **Radiographie de cavum de profil :**
 - ✓ Épaississement de la paroi post du rhinopharynx
 - ❖ **Radiographie de thorax :**
 - ✓ Normale
 - ❖ **Age osseux : 7 ans**
- **Echographie abdominal :** Absence de lésion organique notamment pas d'hépatosplénomégalie.
- **Echographie inguino-scrotale :** Hernie inguinale droite avec lame d'hydrocèle droite
- **Echo-cœur :**
 - ✓ Cœur d'architecture normale.
 - ✓ Cavités cardiaques de taille et de cinétique normales.

- ✓ Valvulopathie mitrale avec valve mitrale remaniée et épaissie à l'extrémité de ses feuillets, modérément fuyante, sans dilatation des cavités gauches, sans hypertension artérielle pulmonaire.



A) Radiographie de rachis de face



B) Radiographie de rachis de profil

Figure 2 : (A, B) : Radiographie du rachis (Face et Profil) : montre le respect de la statique, une diminution de la hauteur des corps vertébraux avec déformation en rostre étagée plus marqué au niveau lombaire avec respect des parties molles.

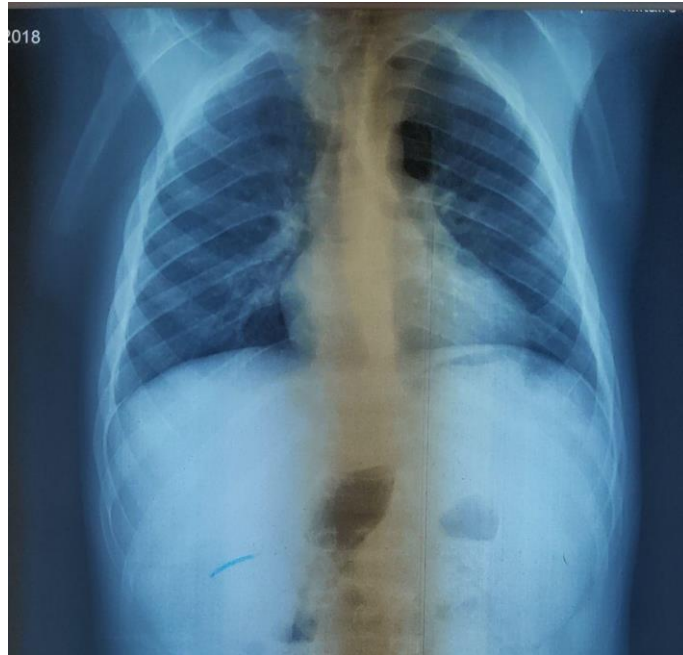


Figure 3 : Radiographie du thorax : normale



Figure 4 : Radiographie du bassin de face : Déformation des 2 têtes fémorales avec un aspect lytique associé à un aspect évasé des métaphyses. Pas de signe de congruence articulaire.



Figure 5 : Age osseux : 7 ans.

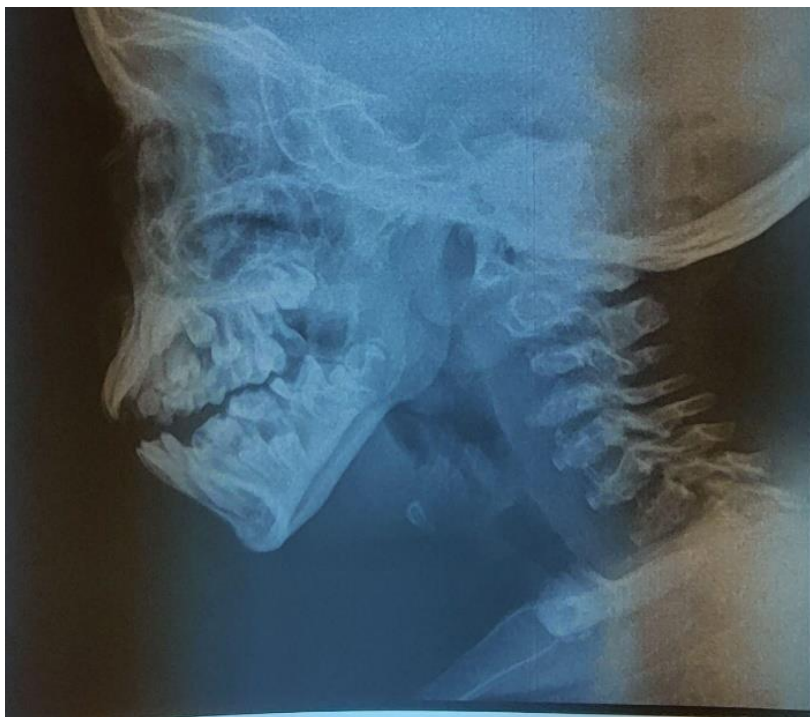


Figure 6 : Radiographie de cavum de profil : Épaississement de la paroi post du rhinopharynx.

Devant ce tableau clinique et paracliniques compatible avec une mucopolysaccharidose :

Un bilan spécifique a été réalisé :

▪ **Le dosage quantitatif des glycosaminoglycanes (GAG) urinaire** a montré une excrétion accrue des GAGs urinaires : 30 mg/mmol pour une normale entre 2,7 et 7,6 mg/mmol.

▪ **Le profil électrophorétique des GAG urinaire** a révélé la présence de 2 bandes anormales qui correspondent dermatane-sulfate (DS) et héparane-sulfate (HS).

▪ **L'étude de l'activité enzymatique de la Béta glucuronidase dans les leucocytes** a été effondrée : 0,1 $\mu\text{mol/l/h}$ pour une valeur normale supérieure à 5 $\mu\text{mol/l/h}$ confirmant le diagnostic de mucopolysaccharidose de type VII ou maladie de Sly.

Tableau I : Résultats de l'étude de l'activité enzymatique chez notre patient, de l' α -L-iduronidase, Iduronate-2-sulfatase, N- Acetylgalatosamin-6-s, Arylsulfatase B, et la β -glucuronidase pour déterminer le type de mucopolysaccharidose.

	Activité enzymatique ($>\mu\text{mol/l/h}$)	Valeurs normales
Alpha-L-iduronidase (MPSI)	4,9	$> 1,5$
Iduronate-2-sulfatase (MPSII)	6,1	$> 2,5$
N- Acetylgalatosamin-6-s (MPS IV A)	3,0	$> 0,2$
Arylsulfatase B (MPS VI)	28,5	> 1
Bêta-glucuronidase (MPS VII)	0,1	> 5

▪ **La recherche de la mutation du gène de la Béta glucuronidase** par biologie moléculaire est en cours.

3. Conclusion générale :

Réda, âgé de 9 ans, est hospitalisé pour une dysmorphie faciale et un retard des acquisitions psychomotrices. Une consanguinité de premier degré existe mais aucune malformation ni retard mental n'est retrouvé dans la famille.

Le diagnostic de MPS VII a été suspecté devant :

Les données cliniques :

- ❖ Les antécédents d'infections récidivantes à localisation pulmonaire et des voies aériennes supérieures, de ronflement et de respiration bruyante.
- ❖ Le syndrome dysmorphique avec un visage aux traits grossiers, une saillie des bosses frontales, une macrocranie, les narines larges, une macroglossie.
- ❖ La présence d'une déformation thoracique en entonnoir avec protrusion sternal,
- ❖ La mise en évidence d'un souffle systolique endapexien 2/6^{ème}
- ❖ Le retard staturopondéral manifeste
- ❖ Le retard cognitif
- ❖ L'opacité cornéenne bilatérale
- ❖ La hernie inguinale droite
- ❖ la limitation des amplitudes articulaires

Les données paracliniques :

- Radiographies osseuses : Dysostose multiple.
- L'échocardiographie : une valve mitrale légèrement remaniée et modérément fuyante.
- L'échographie inguino-scrotale : une hernie inguinale droite avec lame d'hydrocèle droite.

Le diagnostic de MPS VII a été confirmé par :

• **L'étude des glycosaminoglycanes (GAG) urinaire** qui a montré une excrétion accrue des GAGs urinaires : 30 mg/mmol pour une normale entre 2,7 et 7,6 mg/mmol, dont **le profil électrophorétique des GAG urinaire** a révélé la présence de 2 bandes anormales qui correspondent au dermatane-sulfate (DS) et héparane-sulfate (HS).

• **L'étude de l'activité enzymatique de la Béta glucuronidase dans les leucocytes** a été effondrée : 0,1 $\mu\text{mol/l/h}$ pour une valeur normale supérieure à 5 $\mu\text{mol/l/h}$.

Sur le plan thérapeutique :

Le traitement a fait appel à un :

- Un traitement symptomatique qui a consisté à :
 - ✓ Antibiothérapie prophylactique anti-ostéoréparatrice et antirhumatismale par injection de Penitard 600000UI/21jours.
 - ✓ Rééducation fonctionnelle : Kinésithérapie sur les différentes articulations atteintes.
 - ✓ Rééducation psychomotricienne : 2 fois/semaine.
 - ✓ Rééducation orthophonique : 2 fois/semaine.

- ✓ Vaccinations antigrippe/ année.
- ✓ Mise à jour de la vaccination antipneumococcique.
- ✓ Soins dentaires.
- ✓ L'indication du traitement chirurgicale de la hernie inguinale n'a pas été retenu par l'équipe de chirurgie pour le moment.
- ✓ Un suivi ophtalmologique et Oto-rhino-laryngologique.

▪ Un traitement spécifique existe à base de traitement enzymatique substitutif : la vestronidase alfa (Mepsevii) à la dose de 4 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines a été indiqué, mais non pris en charge actuellement dans notre pays.



Discussion



1. Les maladies de surcharge lysosomale [6]–[9] :

Les lysosomes sont l'un des principaux organites des cellules, qui jouent un rôle majeur dans la dégradation des macromolécules, résultant notamment de l'endocytose et de l'autophagie. Ils sont également impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires : homéostasie du cholestérol, réparation de la membrane plasmique, défense contre les agents pathogènes, mort cellulaire et transduction du signal. Grâce à la synergie d'une cinquantaine d'hydrolases acides (glucosidase, protéase, lipase, phosphatase, sulfatase, nucléase) et d'un grand nombre de protéines transmembranaires, ils peuvent remplir ces différentes fonctions.

Les maladies lysosomales constituent un groupe hétérogène de pathologies entraînant un handicap chez l'enfant et l'adulte.

Ce sont les maladies métaboliques les plus courantes car elles représentent environ un tiers de toutes les maladies métaboliques connues. Il comprend une cinquantaine de troubles métaboliques héréditaires causés par une déficience génétique entraînant un dysfonctionnement des lysosomes.

Chaque maladie lysosomale implique un gène différent qui code pour une protéine spécifique qui a une fonction spécifique dans le lysosome, conduisant au manque d'une ou plusieurs enzymes impliquées dans le catabolisme intracellulaire. Il en résulte une accumulation de substrats spécifiques dans différents tissus (vaisseaux sanguins, foie, rein, cerveau, etc.), conduisant à leur dysfonctionnement.

En fonction du substrat non dégradé, on distingue plusieurs groupes de maladies Tableau II [8] :

- 1- **Les sphingolipidoses** : défaut de dégradation de lipides complexes.
- 2- **Les mucopolysaccharidoses** sont liées à la dégradation incomplète de protéoglycanes.
- 3- **Les oligosaccharidoses** sont liés à la dégradation incomplète des chaînes glucidiques complexes constituant des glycoprotéines abondantes dans le tissu conjonctif et squelettique
- 4- **Les autres groupes** : la glycogénose de type 2, la maladie de Nieman Pick C, les anomalies intégrales de la membrane (les Céroïde lipofuscinoses), les anomalies des transporteurs (cystinose).

Tableau II : Classification des maladies lysosomales [8]

Sphingolipidoses Déficit multiple en sulfatases (Austin) Maladie de Fabry Maladie de Farber Maladie de Gaucher Gangliosidose à GM1 (Landing et Morquio B) Gangliosidose à GM2 (Tay-Sachs, Sandhoff) Maladie de Krabbe Leucodystrophie métachromatique Maladies de Niemann-Pick type A/B Maladie de Niemann-Pick type C 1 et 2 Déficits en lipase acide Maladie de Wolman Maladie de surcharge en esters du cholestérol Céroïde-lipofuscinoses CLN1 à CLN14 Déficit des transporteurs Cystinose Maladie de Danon Maladie de Salla Glycogénose Maladie de Pompe (Glycogénose type 2)	Mucopolysaccharidoses Maladie de Hurler/Scheie (MPS IH/S) Maladie de Hunter (MPS II) Maladie de Sanfilippo (MPS III A, B, C, D) Maladie de Morquio (MPS IVA) Maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI) Maladie de Sly (MPS VII) Mucopolysaccharidose de type IX Glycoprotéinoses Aspartylglucosaminurie Fucosidose Alphamannosidose Bêtamannosidose Sialidose Galactosialidose Mucolipidoses type II et III Mucolipidose de type IV Maladie de Schindler et Kanzaki Autres pathologies Pycnodysostose Chediak-Higashi Papillon-Lefèvre Sialurie
---	--

Il s'agit le plus souvent de maladies à transmission récessive autosomique mais trois d'entre elles sont liées à l'X (Fabry, Hunter, Danon) et une seule est autosomique dominante (sialurie). Leur prévalence globale est évaluée à 1/6 000-8 000 naissances.

Cinq types d'anomalies biochimiques peuvent déclencher une maladie de surcharge lysosomale : le déficit d'une enzyme lysosomale, le déficit de la protéine activatrice ou d'un cofacteur d'une enzyme lysosomale, le déficit d'une protéine qui stabilise un complexe enzymatique lysosomal, un défaut de maturation extra-lysosomale de l'enzyme et le déficit d'un transporteur de la membrane lysosomale.

Sur le plan Clinique :

Cliniquement, ces affections peuvent se présenter à tout âge, de la période anténatale à l'âge adulte. Elles s'installent progressivement et évoluent indépendamment des événements cataboliques intercurrents et sont indépendants du régime alimentaire. Le diagnostic est souvent très difficile en raison de leur extrême hétérogénéité. En effet, la plupart de ces maladies se présentent sous plusieurs formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes (nourrisson, adolescent, adulte, parfois même foetal), la spécificité du métabolisme de l'organe et son potentiel énergétique.

Les maladies lysosomales peuvent être classées en 4 phénotypes cliniques majeurs.

- Dans le phénotype « dysmorphique », existent une dysmorphie progressive du visage, une dysostose multiple et/ou des manifestations cutanées: il s'agit des glycoprotéines et mucopolysaccharidoses, de quelques lipidoses

(maladies d'Austin, de Farber, de Landing, de Niemann-Pick A et de Salla), de la pycnodysostose, des maladies de Chediak-Higashi et de Papillon-Lefèvre.

- Dans le phénotype « moteur », il existe une atteinte neuromusculaire, comme dans les maladies de Pompe et Danon, ou un tableau neurodégénératif évolutif, comme dans les lipidoses, la maladie de Salla et la mucopolysaccharidose de type IV.

- Dans le phénotype « comportemental », une déficience ou une régression intellectuelle et des troubles du comportement révèlent les maladies de Sanfilippo, l'aspartylglucosaminurie et les formes juvéniles des lipidoses.

- Le quatrième phénotype est « épileptique », a type d'épilepsie myoclonique dans la plupart des céréoïde-lipofuscinoses, les sialidoses, la maladie de Schindler, la maladie de Niemann-Pick C et les formes plus sévères de maladie de Gaucher de type III dans leur évolution.

Sur le plan paraclinique :

Le diagnostic biologique des maladies lysosomales comprend la mise en évidence des substrats accumulés dans les urines : sulfatides dans la leucodystrophie métachromatique, mucopolysaccharides dans les mucopolysaccharidoses qui permet de confronter encore plus l'impression clinique ; cependant, le diagnostic définitif ne peut être posé qu'en mesurant l'activité enzymatique spécifique.

La suspicion du diagnostic d'une lipidose amène à débiter par un examen morphologique des cellules de stockage. La présence de cellules spongieuses caractéristiques (maladie de Gaucher) ou d'un syndrome de l'histiocyte bleu

outremer (maladie de Niemann-Pick) permet un diagnostic préliminaire mais encore une fois, la preuve d'un déficit enzymatique est indispensable.

Lorsque le diagnostic de MPS est suspecté, il est intéressant de réaliser des radiographies du rachis et des os qui vont montrer une déformation cunéiforme antérieure d'une vertèbre dorsale basse ou d'une des premières lombaires

Le scanner cérébral et particulièrement l'IRM cérébrale sont d'un apport majeur quand elle met en évidence une leucodystrophie dans la maladie de Krabbe ou la leucodystrophie métachromatique ou en montrant des cavités kystiques dans la substance blanche avec dilatation ventriculaire évocatrice d'une MPS.

Les examens électrophysiologiques : l'électromyogramme avec une étude des vitesses de conduction nerveuse, les potentiels évoqués multimodaux et l'électrorétinogramme sont intéressants pour classer et diagnostiquer des LD. Une diminution des vitesses de conduction motrice est très suggestive d'une leucodystrophie métachromatique ou de Krabbe.

La biologie moléculaire a actuellement une place très importante. La plupart des gènes codant pour les enzymes lysosomales sont maintenant clonés. Ces techniques ne sont pas utilisées en première intention, sauf pour certaines maladies dont le diagnostic ne peut se faire par enzymologie. Il s'agit, notamment des céroïde-lipofuscinoses (gènes CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD) et de la maladie de Niemann-Pick de type C (gènes NPC1, NPC2). L'analyse des mutations est essentielle dans certains cas tel que dans les maladies liées à l'X afin d'assurer le dépistage intrafamilial des femmes conductrices. Par ailleurs, la mise en évidence de certaines mutations communes peut avoir un intérêt pronostique comme dans la maladie de Gaucher.

Sur le plan thérapeutique :

Longtemps considéré comme maladies fatales, les maladies lysosomales ont largement bénéficiés ces dernières années des avancées de la recherche et plusieurs affections sont actuellement traitables.

Le traitement repose sur 2 principes :

La restauration d'une activité enzymatique déficitaire (transplantation de cellules souches hématopoïétiques) [8], proposée pour certaines maladies lysosomales (dans les formes presymptomatiques ou à un stade précoce).

L'enzymothérapie substitutive est disponible pour 7 d'entre elles : maladies de Gaucher de type I et III, de Fabry, de Pompe et les mucopolysaccharidoses de types I, II et VI, VII, ou la dérivation d'un substrat « toxique » accumule (thérapie par inhibiteur de substrat) pour les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick C. Elles sont d'autant plus efficaces qu'elles sont débutées précocement dans le cours évolutif de la maladie. D'autres thérapeutiques sont en développement (thérapie génique [9], molécules chaperonnes, notamment).

2. Les mucopolysaccharidoses

GENERALITES :

Les mucopolysaccharidoses (MPS) appartiennent à la grande famille des maladies de surcharge lysosomale. Elles sont liées à des déficits enzymatiques responsable de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAG). Les principales molécules accumulées sont : le dermatane sulfate, constituant principale des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principale constituant de la membrane cellulaire, le kératane et la chondroïtine sulfate que l'on retrouve dans la cornée, le cartilage et les os.

Cette accumulation provoque un dysfonctionnement cellulaire dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques.

Les premières descriptions des MPS remontent au début du siècle dernier (1917 pour la maladie de Hunter, 1919 pour la maladie de Hurler, 1926 pour la maladie de Morquio...), 1963 pour la maladie de Sanfilippo, 1973 pour la maladie de Sly, 1980 pour la maladie de Morquio, la surcharge en mucopolysaccharides caractéristique de ces différentes maladies n'a, elle, été mise en évidence qu'en 1952.

A ce jour onze déficits enzymatiques du catabolisme de GAG, conduisent à sept formes distinctes de MPS (I-II, III, IV, VI, VII et IX) : Maladie de Hurler, Hurler/Scheie et Scheie (MPS I-H, I-H/S, I-S), maladie de Hunter (MPS II), 4 déficits enzymatiques pour la maladie de Sanfilippo (MPS III-A, III-B, III-C, III-D), 2 déficits enzymatiques pour la maladie de Morquio (MPS IV-A et IV-

B), maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI), maladie de Sly (MPS VII) et mucopolysaccharidose de type IX.

La transmission génétique de ces maladies est autosomique récessif, à l'exception de la MPS II qui est liée à X. Les MPS sont des maladies rares : leur incidence globale est évaluée à 1/25 000 à 1/30 000 naissances. La MPS de type I est la plus fréquente des MPS, avec une incidence comprise entre 0,69 et 1,66 pour 100 000 nouveau-nés, La maladie de Sly est très rare. Un seul cas de MPS de type IX a été décrit.

Tableau III : Différents types de mucopolysaccharidoses [10]

	Nom	Enzyme	GaG urinaires	Gène (nom et localisation)	Nombre d'exons
MPS I H MPS I HS MPS I S (V)	Hurler Hurler-Scheie Scheie	A-L-iduronidase	Héparane sulfate Dermatane sulfate	<i>IDUA</i> 4p 16.3	14
MPS II	Hunter	Iduronate sulfatase	Héparane sulfate Dermatane sulfate	<i>IDS</i> Xq27.3q28	9
MPS IIIA	Sanfilippo A	Héparane sulfate sulfatase	Héparane sulfate	<i>SGSH</i> 17q25.3	8
MPS IIIB	Sanfilippo B	N-acétyl- α -D-glucosaminidase	Héparane sulfate	<i>NAGLU</i> 17q21	6
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acétyl-CoA : α -glucosamine N-acétyltransférase	Héparane sulfate	Chr 14	
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6- sulfatase	Héparane sulfate	<i>GNS</i> 12q14	14
MPS IVA	Morquio A	Galactosamine-6-sulfatase	Kératane sulfate Chondroïtine sulfate	<i>GALNS</i> 16q24.3	14
MPS IVB	Morquio B	β -galactosidase	Kératane sulfate	<i>GLB1</i> 3p21.33	16
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Chondroïtine sulfate	<i>ARSB</i> 5q11 q13	8
MPS VII	Sly	β -glucuronidase	Dermatane sulfate Héparane S Chondroïtine sulfate	<i>GUSB</i> 7q21.11	12
MPS IX	Déficit en hyaluronidase	Hyaluronidase	Hyaluronane sulfate	<i>HYAL1</i> 3p21.3-p21.2	4

Les glycoaminoglycanes :

Les glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides sont des macromolécules glucidiques complexes, en chaînes linéaires et non ramifiées [11].

Ce sont des produits de dégradation des protéoglycanes qui sont des substances macromoléculaires composant des matrices extracellulaires et des tissus conjonctifs [12], [13].

Ils partagent une organisation structurale commune, basée sur la répétition d'une unité disaccharidique comprenant (exception faite des kératanes sulfate) un acide uronique (acide D-glucuronique ou acide L-iduronique) et un diholoside de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine (GlcN) ou galactosamine (GalN)) pouvant être variablement sulfatés [14].

La glucosamine peut être N-sulfatée (GlcNS), ou N-acétylée (GlcNAc). En revanche, la galactosamine est toujours N-acétylée (GalNAc). La forte nature anionique des GAG peut être expliquée par la présence de groupes carboxylate au sein des acides hexuroniques et de groupes sulfate O- et N-liés.

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

extracellulaire et le cytosquelette, la régulation de la biodisponibilité, de la stabilité et de l'activité des cytokines.

Les multiples fonctions biologiques de GAG sont étroitement liées à leur structure, à savoir leur taille, le nombre et l'emplacement des modifications (acétylation, sulfatation, et épimérisation). Ces modifications sont obtenues pendant ou après leur biosynthèse et déterminent leur interaction avec des partenaires protéiques [15].

La nature des sucres constituant ces unités disaccharidiques et les types de liaisons glycosidiques impliquées permettent de définir les 6 types, et qui sont classés en 2 sous-types (Figure 7) [11] :

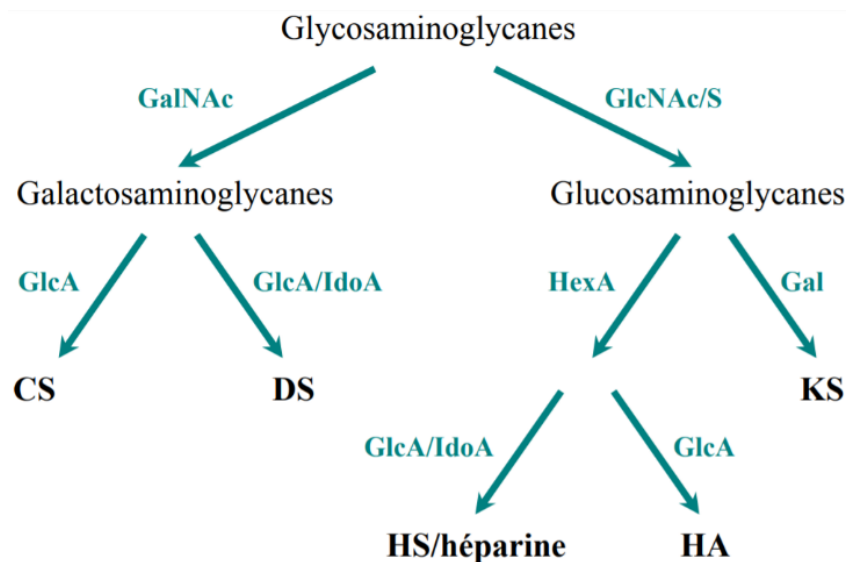


Figure 7 : Les différents types de glycosaminoglycanes (GAGs) : HS, DS, CS, KS, HA, HS/Héparine. GalNAc : N-acétyl galactosamine ; GlcNAc/S : N-acétyl/N-sulfo glucosamine ; HexA : acide hexuronique ; Gal : galactose ; GlcA : acide glucuronique ; IdoA : acide iduronique. [11]

Les principaux GAG sont l'acide hyaluronique, le dermatane sulfate (DS ; derme, tendon, ligament, cartilage fibreux), l'héparane sulfate (HS ; exprimé de façon ubiquitaire), le chondroïtine sulfate (CS ; cartilage élastique, cartilage hyalin, os, derme, cornée) et le kératane sulfate (KS ; cartilage, cornée). Leur dégradation a lieu dans le lysosome et fait intervenir une série d'enzymes, de nombre variable en fonction du polysaccharide à catalyser, agissant de façon séquentielle.

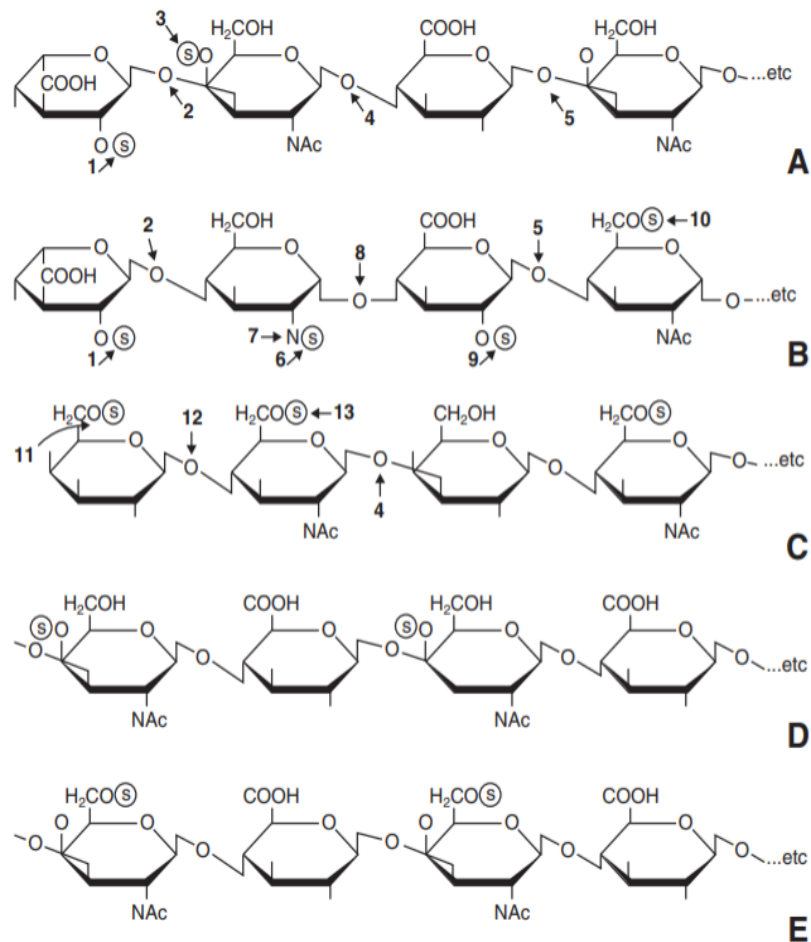


Figure 8 : Différents glycosaminoglycanes et les enzymes de leur catabolisme. [10]

A. Dermatan sulfate : 1. Iduronate sulfatase ; 2. -L-iduronidase ; 3. Nacétylgalactosamine-4-sulfatase ou arylsulfatase B ; 4. -hexosaminidase ; 5. -glucuronidase.

B. Héparane sulfate : 1. Iduronate sulfatase ; 2. -L-iduronidase ; 5. - glucuronidase ; 6. héparane-N-sulfatase ; 7. acétyl-CoA-acétyltransférase ; 8. -N-acétyl-glucosaminidase ; 9. glucuronate sulfatase (pas de déficit connu); 10. N-acétylglucosamine-6-sulfatase.

C. Kératane sulfate : 4. -hexosaminidase ; 11. galactose-6-sulfatase ; 12. -galactosidase ; 13. N-acétylgalactosamine-6-sulfatase.

D, E. Les chondroïtines 4 et 6 sulfates sont dégradées en oligosaccharides par la hyaluronidase ; les oligosaccharides sont secondairement dégradés grâce à la N-acétylgalactosamine-4-sulfatase ou 6-sulfatase, la -hexosaminidase et la -glucuronidase

2.1.1. Catabolisme biochimique des glycosaminoglycanes : [16]

La dégradation des GAG a lieu dans le lysosome et fait intervenir une série d'enzymes, de nombre variable en fonction du polysaccharide à catalyser, agissant de façon séquentielle. La conséquence la plus marquante de la perte de fonction d'une enzyme lysosomale impliquée dans la dégradation des GAG est l'accumulation intralysosomale des GAG non dégradés ou partiellement dégradés. Ceci entraîne une cascade d'évènements métaboliques anormaux. Cette surcharge est progressive et entraîne une hypertrophie du système lysosomal. Dans le cas de la MPS VII, il y'a accumulation des DS, des CS et des HS. D'autres MPS conduisent à des accumulations de ces mêmes substrats, d'où des symptômes pathologiques parfois proches entre les différentes MPS. Plus précisément, l'HS est aussi accumulé dans la MPS I (Hurler/Scheie), dans la MPS II (Hunter) et dans les MPS III a, b et c (Sanfilippo de type a, b et c). Le DS quant à lui est accumulé, en plus de la MPS VII, dans la MPS I (Hurler/Scheie), dans la MPS II (Hunter) et dans la MPS VI (Maroteaux- Lamy). Le CS lui n'est accumulé que dans la MPS VII (Sly) et dans la MPS IVa (Morquio de type a).

2.1.2. Héparane-sulfate :

L'héparane-sulfate a été découverte en 1916 par Mc Lean. C'est le GAG avec le degré de sulfatation le plus élevé et donc le plus chargé négativement. Il n'existe qu'au niveau des particules de stockage cytoplasmiques dans les mastocytes [17]. il est présent dans le foie, poumon, et l'aorte [18]. L'héparane sulfate est l'une des trois molécules qui s'accumulent chez Les individus touchés par la mucopolysaccharidose de type VII, la chaîne de sucre est composée d' α -D-glucosamine et d'acide uronique (β -D-glucoronique ou d'acide α -L-iduronique)

Le catabolisme de dermatane sulfate se fait selon les étapes suivantes (figure 9) :

La première enzyme à intervenir dans la dégradation de la molécule est l'iduronate-2-sulfatase. Cette enzyme a pour fonction de retirer un groupement sulfate (SO_3^-) et de le remplacer par un groupement hydroxyle au niveau de l'acide uronique à l'extrémité de la molécule. Cette substitution est essentielle pour la suite du catabolisme de la molécule. Ainsi, une mutation de cette enzyme fait en sorte que le substrat ne pourra être reconnu par la seconde enzyme et mènera alors à l'accumulation du substrat au niveau du lysosome. Une déficience au niveau de cette enzyme est à la base de la MPS de type II.

La seconde enzyme à intervenir est l' α -L-iduronidase, une enzyme qui catalyse le clivage au niveau du lien glucidique entre l' α -D-glucosamine et l'acide uronique afin de retirer l'acide uronique de la chaîne de sucre. Un défaut au niveau de cette enzyme entraîne la MPS de type I qui peut se classer en 3 sous classes soit la maladie de Hurler, Hurler/Sheie ou Sheie. Ces noms désignent tous une même maladie, mais à des degrés différents de sévérité clinique. Suite à l'action de l' α -L-iduronidase, deux sulfatases, soit la N-sulfoglucosamine-3-O-sulfatase et la sulfamidase s'enchaînent dans le but de retirer les groupements sulfates présents au niveau de l' α -D-glucosamine. Dans le cas de la N-sulfoglucosamine 3-O-sulfatase, le groupement OSO_3^- sera remplacé par un groupement hydroxyle alors que la sulfamidase remplacera le groupement NHSO_3^- par un groupement NH_2 . Il est à noter que l'action de la N-sulfoglucosamine 3-O-sulfatase n'est pas requis en cas d'absence de groupement sulfate. Ensuite, entre en jeu la glucosamine acétyltransférase qui aura pour fonction de remplacer le groupement NH_2 fraîchement formé par un

groupement NHAc. Cette action permettra alors à l' α -N-glucosaminidase de retirer une molécule d' α -D-glucosamine en raison d'un clivage au niveau du lien glucidique. Une déficience au niveau de l'une des 4 dernières enzymes, soit la N-sulfoglucosamine-3-Osulfatase, la sulfamidase, la glucosamine acétyltransférase et l' α -N-acétyl glucosaminidase entraînera la mucopolysaccharidose de type III (III-D, III-A, III-C et III-B, respectivement). Suite au retrait de l' α -D-glucosamine, la molécule sera ensuite prise en charge par la glucuronate-2-sulfatase qui a pour fonction de remplacer un groupe OSO_3^- - présent sur l'acide uronique par un groupement hydroxyle. Cette action permettra ensuite à la β -D-glucuronidase de retirer une molécule d'acide uronique de la chaîne de sucre grâce à un clivage au niveau de la liaison glucidique. Un défaut au niveau de la β -D-glucuronidase entraînera la MPS VII, également connue sous le nom de syndrome de Sly. Suite au clivage au niveau du lien glucidique catalysé par la β -D-glucuronidase, deux sulfatases interviennent, soit la sulfamidase et la glucosamine 6-sulfatase, pour remplacer un groupe NHSO_3^- - par un groupement NH_2 et un groupement $\text{CH}_2\text{OSO}_3^-$ - par un groupement CH_2OH . Le cycle se répète ainsi jusqu'à la dégradation complète de la molécule d'héparane sulfate.

Héparane sulfate Dermatane sulfate

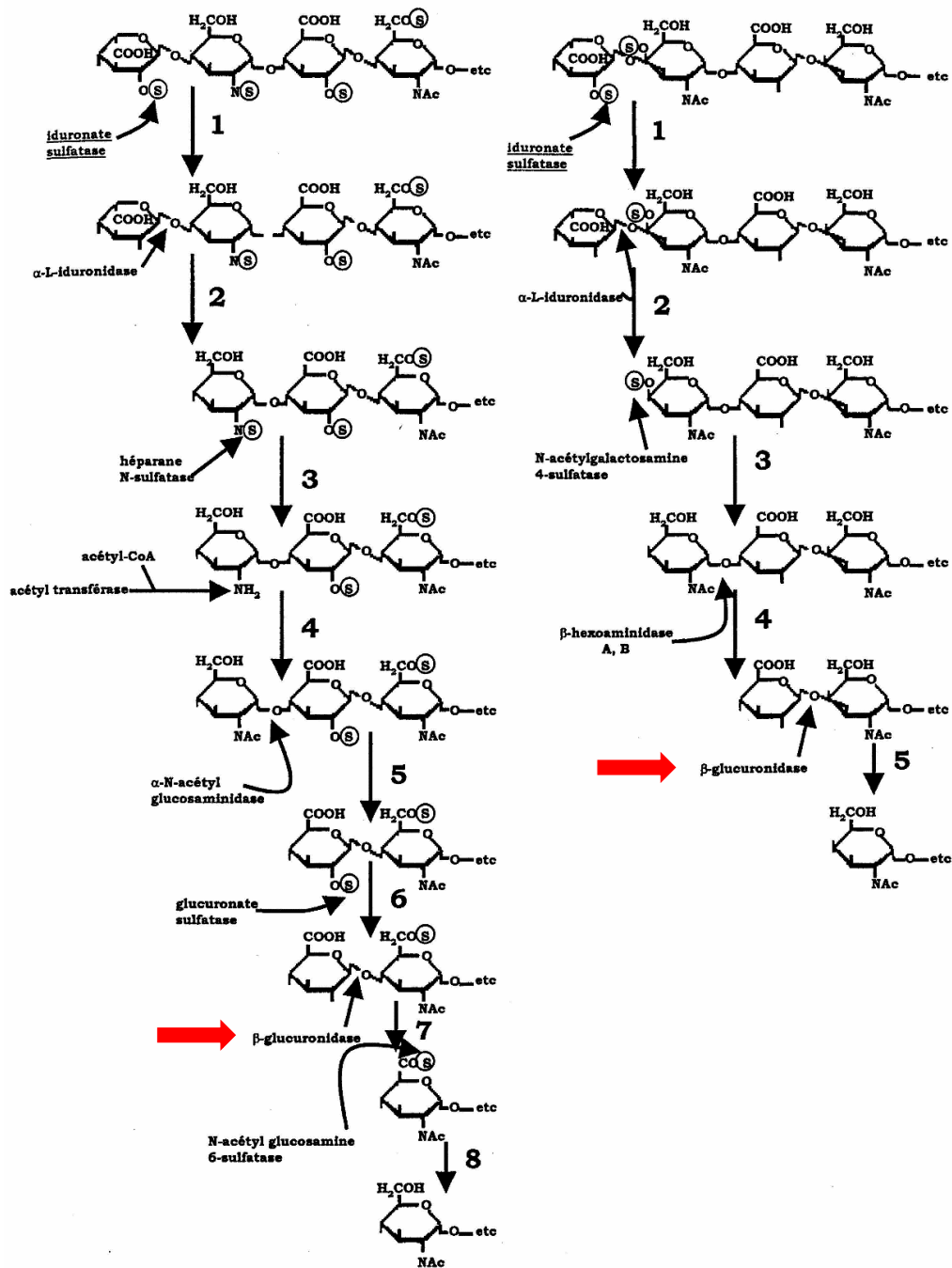


Figure 9 : : Catabolisme de l'héparane et du dermatane sulfate [16].

2.1.3. Dermatane-sulfate :

Le dermatane sulfate est contenu dans le derme, les tendons, les ligaments et les cartilages fibreux [19]. Il joue un rôle dans la coagulation sanguine, les maladies cardiovasculaires, la carcinogenèse, la cicatrisation des plaies, et la fibrose [19] en agissant sur l'organisation du collagène, stabilisation de la membrane basale, ainsi que sur la régulation des interactions intercellulaires et entre les cellules et la matrice [17].

Le dermatane sulfate est l'une des trois molécules qui s'accumulent chez Les individus touchés par la mucopolysaccharidose de type VII, la chaîne de sucre est composée de N-acétylgalactosamine et d'acide iduronique/d'acide glucuronique.

Le catabolisme du dermatane sulfate (figure 9) débute par l'intervention de l'iduronate-2-sulfatase suivi de l' α -L-iduronidase, soit les deux mêmes enzymes qui amorcent la dégradation de l'héparane sulfate. Comme lors du processus de dégradation de l'héparane sulfate, ces deux enzymes auront pour fonction respective de remplacer un groupement OSO_3H par un groupement hydroxyle au niveau de l'acide uronique, puis de retirer l'acide uronique suite à un clivage au niveau de la liaison glucidique entre l'acide uronique et le N actylgalactosamine. Tel que ce qui a été observé pour le catabolisme de l'héparane sulfate, un défaut au niveau de ces deux enzymes entraîne la MPS II et la MPS I, deux maladies caractérisées par une accumulation d'héparane sulfate et de dermatane sulfate au niveau des lysosomes de divers tissus et liquides biologiques. Suite au retrait de l'acide uronique, intervient la N-acétylgalactosamine-4- sulfatase qui a pour fonction de remplacer le groupement OSO_3H au niveau du N actylgalactosamine par un groupement hydroxyle, puis la molécule N-acétylgalactosamine pourra

être retirée de la chaîne de sucre suite à un clivage au niveau de la liaison glucidique catalysée par les β -hexosaminidase A, B, et S. Des défauts au niveau de la N acetylglactosamine- 4-sulfatase et des β -hexosaminidase A, B, et S engendrent le syndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) ainsi que les maladies de Tay Sachs et Sandhoff, respectivement. Finalement, comme lors du catabolisme de l'héparane sulfate, la dernière enzyme à intervenir est la β -D-glucuronidase qui catalyse le retrait d'une molécule d'acide uronique de la chaîne de sucre grâce à un clivage au niveau de la liaison glucidique.

2.1.4. Chondroïtine-sulfate :

Le chondroïtine-sulfate ou sulfate de chondroïtine est un glycosaminoglycane contenu dans le tissu conjonctif et fait partie des composants la matrice du cartilage.

Il aide à maintenir la pression osmotique en absorbant l'eau et aide à hydrater le cartilage. Il contribue également à la souplesse et à l'élasticité des os. Il agit également comme un agent chondroprotecteur en protégeant le cartilage des dommages causés par les réactions enzymatiques et les radicaux libres en agissant sur la modulation de la réponse immunitaire et la prévention de l'inflammation [17].

2.1.5. L'acide hyaluronique :

L'acide hyaluronique (HA) a été isolé pour la première fois de l'humeur vitreuse du bœuf dans les années 1930, dont son nom « hyalos » fait référence au vitreux en grec, et le terme uronique est dû à l'acide urique contenu en son abondance [15].

C'est le seul GAG avec une absence de O-sulfatation, et avec grand poids moléculaire ; c'est la concentration en cet acide qui permet au cartilage d'être élastique et d'amortir les forces mécaniques [19]. Il est également le seul glycosaminoglycane qui n'est pas fixé à une protéine centrale [15].

2.1.6. Kératane sulfate :

Le kératane-sulfate (KS) se trouve essentiellement dans les cartilages, la cornée, et les disques intervertébraux ;

Les chaînes KS ont été prélevées sur la cornée et identifiées pour la première fois en 1939, La structure de ces GAG n'a été élucidée par Karl Meyer que plus tard en 1953, qui les a nommés « sulfates de kératine » [20].

L'unité disaccharidique répétitive de KS est composée de galactose (Gal) lié à GlcNAc pour former un disaccharide : $3\text{Gal}\beta 1,4\text{GlcNAc}$.

Chaque sucre subir une sulfatation en position C6. Selon la structure des oligosaccharides qui permettent au KS de se lier aux protéines, il existe trois types de KS: KSI, KSII et KSIII. [17].

2.2. Diagnostic clinique et biologique

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS, avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS en fonction de l'activité enzymatique résiduelle et le génotype : on décrit ainsi un continuum allant d'une forme très sévère dont les symptômes peuvent débuter dès la période anténatale à une forme modérée diagnostiquée à l'âge adulte.

Les MPS sont des maladies chronique, progressives et multiviscérale. Plusieurs organes ou systèmes peuvent être atteint isolément ou simultanément, orientant le diagnostic.

Les symptômes peuvent débuter à tout âge mais principalement dans l'enfance au cours des 5 premières années de la vie. En dehors de la maladie de Sanfilippo, dominée par l'atteinte neurocognitive progressive, les signes prédominants sont extra-neurologiques : dysmorphie, organomégalie, atteinte ostéo-articulaire avec insuffisance staturale et complications neuro-orthopédiques, atteinte sensorielle, cardiovasculaire, pulmonaire, stomatologique. Les formes sévères de MPS I, II et VII comportent également une atteinte neurodégénérative. Le tableau clinique s'enrichit progressivement vers une atteinte pluri- ou multiviscérale, mais la symptomatologie souvent partielle et l'évolution lente des formes du grand enfant et de l'adulte peuvent rendre le diagnostic plus difficile et tardif (valvulopathie cardiaque, compression médullaire lente, syndrome du canal carpien, tableau mimant une polyarthrite chronique avec enraidissement articulaire progressif, surdité perceptive, glaucome, diarrhée chronique...). Alors que des thérapeutiques spécifiques efficaces apparaissent pour certaines de ces maladies, il est essentiel d'en connaître les symptômes d'appel pour les diagnostiquer le plus tôt possible, certaines complications étant irréversibles. Le diagnostic de MPS repose sur la quantification et l'identifications des GAG, le dosage des activités enzymatiques et l'analyse en biologie moléculaire des gènes correspondant qui précise le génotypage et permet le conseil génétique. Les mutations des gènes impliquées dans ces affections sont actuellement bien caractérisées, pour autant les corrélations génotype-phénotype restent en pratique relativement modérées [21].

2.3. Traitement :

La prise en charge est multidisciplinaire et globale adapté à chaque patient. Elle vise à optimiser la qualité de vie des patients : enfants comme adultes [22].

Les approches thérapeutiques jusqu'alors symptomatiques ont été radicalement modifiées ces dernières années. L'une d'entre elles est la thérapie substitutive qui consiste à apporter l'enzyme manquante sous la forme d'une molécule recombinante administrée par voie intraveineuse. L'efficacité de cette thérapie repose sur le recaptage des enzymes par les différents tissus par le biais des récepteurs mannose-6-phosphate. Elle est utilisée actuellement pour le traitement des MPS I, II, IVA, VI, VII. Néanmoins plusieurs défis persistent pour le TES, en particulier le traitement du système nerveux centrale, l'enzymothérapie ne traversant pas la barrière hématoencéphalique. Des stratégies alternatives innovantes sont actuellement explorées, telles que la thérapie par réduction de substrats basée sur l'utilisation d'inhibiteurs de la biosynthèse des GAG, qui permettrait de réduire l'accumulation des composés pathologiques et leurs conséquences au niveau des tissus. D'autres thérapies moléculaires pouvant avoir un effet chaperon ou permettant la translecture de codon-stop sont également à l'étude.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques à partir de la moelle osseuse ou du sang de cordon permet de contourner l'obstacle de la barrière hématoencéphalique. Ce traitement consiste après myélo-ablation du patient, à administrer par voie intraveineuse de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur apparenté ou non. Plus la greffe CSH est réalisée tôt, meilleurs sont les résultats, d'où l'indication d'un diagnostic précoce.

Enfin, la thérapie génique qui consiste à délivrer dans un tissu ciblé un gène thérapeutique pour remplacer un gène déficient, via un vecteur viral modifié (dénué de toute capacité de réplication) capable de pénétrer dans les cellules et d'introduire le gène thérapeutique dans leur noyau.

3. Historique de la MPS VII :

La MPS VII a été décrit par Sly et al en 1973 chez un garçon présentant un syndrome dysmorphique avec des traits grossiers, une hépatosplénomégalie, une hernie inguinale, une gibbosité thoraco-lombaire, un sternum saillant, des dysostoses multiples avec un enraidissement articulaire, une déficience intellectuelle, des inclusions granulaires dans les polynucléaires neutrophiles. Le dosage de l'activité de la β -glucuronidase dans les fibroblastes a été inférieure à 2 % par rapport au témoin [1].

Les caractéristiques cliniques sont très variables, avec des phénotypes allant de l'anasarque fœtale grave à des formes légères permettant la survie à l'âge adulte. Les caractéristiques typiques comprennent l'hépatomégalie, les anomalies squelettiques, les traits faciaux grossiers et des degrés variables de déficience mentale [23].

Bien que MPS VII est parmi les derniers MPS qui ont été décrite, elle a été la première mucopolysaccharidose autosomique pour laquelle une attribution chromosomique a été démontré (Knowles et al,1977) [24].

La nature des GAG excrétés en excès en cas de MPS VII est variable : chondroïtine sulfate 4 et chondroïtine sulfate 6 dans l'observation originale de

Sly, dermatane sulfate et héparane sulfate dans d'autres observations. Dans certains cas, les GAG urinaires peuvent être normaux.

En 1982 Nelson et coll a montré que Le déficit en bêta-glucuronidase est une cause de l'anasarque fœtale non-immunologique.

En 1984, la mucopolysaccharidose de type VII (syndrome de Sly) a été décrite chez un chien [25]. Depuis lors, plusieurs autres chiens atteints ont été étudiés à l'Université de Pennsylvanie et à l'École de médecine vétérinaire [26]. Tous les chiens partageaient la même mutation faux-sens et ont développé des phénotypes similaires avec des déformations du squelette, des opacités cornéennes, des granules cytoplasmiques dans les neutrophiles et les lymphocytes du sang et du LCR, et des glycosaminoglycanes dans l'urine [27].

En 1989, Birkenmeier et coll. a décrit un autre modèle animal : la souris gusmps/mps, qui présente une délétion 1 pb dans l'exon 10 entraînant une maladie dégénérative progressive responsable d'une réduction de la durée de vie et provoque une dysmorphie faciale, un retard de croissance, une surdité et des troubles de comportement [28].

En 1990, Miller et coll. [29] a signalé que le gène codant β -glucuronidase (GUSB) est de 21 kb de long, contient 12 exons et 11 introns. En 1996, Speleman et coll. [30] a utilisé l'hybridation in situ de fluorescence pour cartographier le gène GUSB à 7q11.21-q11.22.

Le premier diagnostic prénatal par dosage enzymatique des villosités chorales a été réalisé en 1998 par van Eyndhoven et ses collaborateurs.

Les approches expérimentales du traitement utilisant des modèles animaux pour MPS VII ont été très instructives avec des résultats prometteurs.

- La première est l'approche cellulaire, par greffe de moelle osseuse [11,12,13], de précurseurs hématopoïétiques génétiquement modifiés [31], [32], par implantation de néoorganes génétiquement modifiés [33] ou par implantation de cellules encapsulées [34]. Une tentative de greffe de moelle osseuse chez l'Homme a même été effectuée chez une fillette de 12 ans atteinte d'une forme modérée de la maladie, avec des résultats encourageants [35].

- La deuxième approche est l'enzymothérapie substitutive [36]. Différents âges d'administration [37], différentes posologies [38], modifications chimiques [39] et molécules adjuvantes [40] ont été testées, avec pour but de traiter les lésions centrales et périphériques. D'une façon générale, les lésions périphériques peuvent être traitées par injection répétée de l'enzyme.

En 2017, l'enzymothérapie substitutive pour la MPS VII a été approuvée en utilisant la β -glucuronidase humaine, aussi connue sous le nom de vestronidase alfa.

-Enfin, la troisième approche est le transfert de gène (approche in vivo) [41]. Des stratégies utilisant les vecteurs rétroviraux [42], lentiviraux [43], adénoviraux [44] et herpétiques [45], ont été testées, de même que différents sites d'injection, centraux et périphériques. Ici aussi, les lésions périphériques peuvent être corrigées mais le passage de l'enzyme ou du vecteur dans le système nerveux central n'est toujours pas achevé. Certaines équipes travaillent sur des possibilités d'injection intracérébrales de vecteurs. La logique d'étude serait d'ajouter au traitement périphérique (enzymothérapie ou transfert de gène) un traitement central, permettant la diminution des symptômes centraux et périphériques.

4. Epidémiologie :

La fréquence des MPS varie en fonction des populations en raison des différences d'origine ethnique et/ou des effets fondateurs qui affectent la prévalence à la naissance de chaque type de MPS, comme on l'observe pour d'autres maladies génétiques rares. Les méthodes d'identification des patients atteints de MPS ne sont pas uniformes dans tous les pays, et par conséquent, si les patients ne sont pas identifiés, les taux de prévalence enregistrés seront anormalement bas.

La MPS VII est l'une des plus rares MPS, avec la MPS III D et la MPS IX (qui est la plus rare), avec une très faible prévalence à la naissance.

Dans le monde entier, on estime que la fréquence de MPS VII est inférieure à 1/1 000 000 naissances [5]. Les données épidémiologiques précises sont très limitées. Dans une étude épidémiologique sur les MPS en Irlande du Nord entre 1948 à 1985, Nelson a rapporté trois cas d'hydrops fœtal non immun mortel chez des nourrissons nés de parents consanguins, que l'on pensait être MPS VII en raison d'un déficit de la β -glucuronidase sur la base de l'histologie placentaire et des tests enzymatiques des deux parents. Cependant, aucun cas vivant de MPS VII n'a été signalé [46]. Dans les années 1970, dix cas de MPS VII ont été signalés dans la littérature [1] . Par la suite, Meikle a rapporté deux patients atteints de MPS VII entre 1980 et 1996 en Australie [47] et Applegarth a rapporté trois cas en Colombie-Britannique entre 1969 et 1996 [48]. Aux Pays-Bas, Poorthuis a rapporté six cas de patients nés atteints de MPS VII entre 1985 et 1995 [49].

Au Royaume-Uni, la MPS VII est la mucopolysaccharidose la plus rare, avec une moyenne d'une seule naissance atteinte tous les 10 ans [50].

Au Japon entre 1982 et 2009, 467 cas de MPS ont été diagnostiqués. La prévalence combinée à la naissance était de 1,53 pour 100 000 naissances vivantes. La MPS II, représente 55 % de l'ensemble des MPS alors que la MPS VII était rare, elle représente 1,3% de l'ensemble des MPS [51].

En Suisse entre 1975 et 2008, 41 cas de MPS ont été recensés. La prévalence à la naissance combinée était de 1,56 pour 100 000 naissances vivantes. La MPS II représente 29 % de l'ensemble des MPS. La MPS VII était plus rares et représentait 2,4% [51].

En Arabie saoudite, entre 1983 à 2008 (26 ans), 28 cas de MPS ont été recensés et aucun cas de MPS VII n'a été identifié au cours de cette période [52].

En Tunisie, entre 1988 – 2005, 96 cas de MPS ont été diagnostiqués et aucun cas de MPS VII n'a été identifié [51].

Au Maroc entre : 1992 et 2020, 350 cas de MPS ont été diagnostiqués et aucun cas de MPS VII n'a été identifié.

Notre patient est le premier cas diagnostiqué au Maroc.

La figure 10 montre l'incidence des MPS en % dans certains pays (Brasil n'a pas inclus les MPS III et MPS VII, Arabie saoudite n'a pas inclus la MPSII), le tableau IV résume les cas de MPS ainsi que la prévalence de la MPS VII dans différents pays [51].

L'extrême rareté de la MPS VII signifie que les informations sur l'histoire naturelle et les caractéristiques cliniques de la maladie sont rares [53].

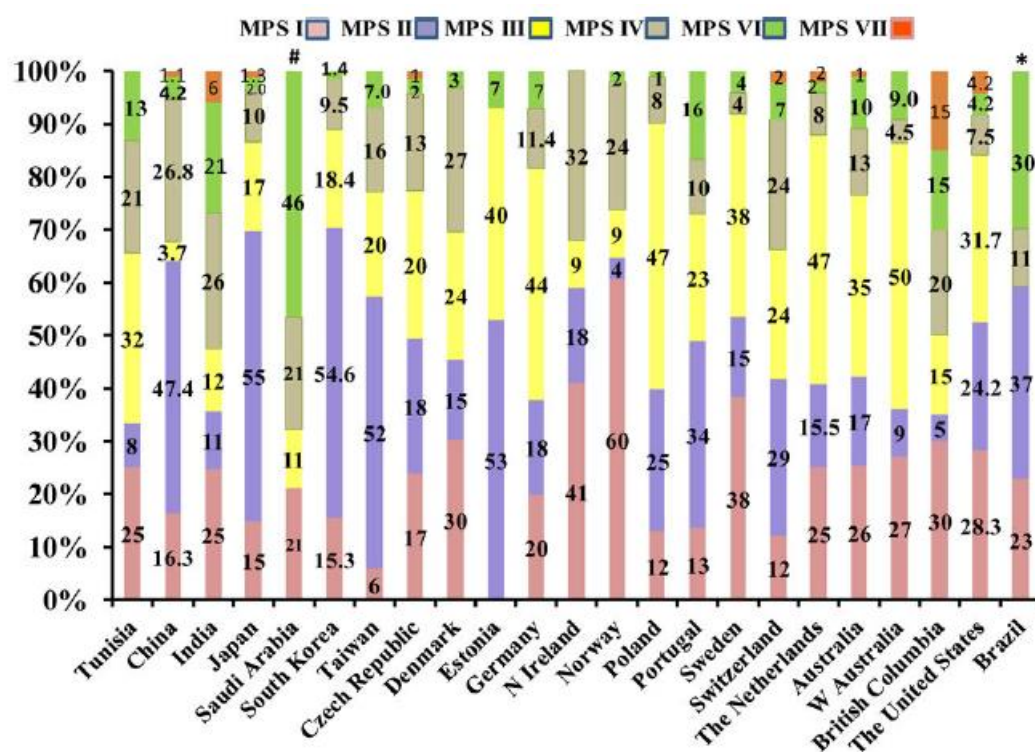


Figure 10 : Incidence des MPS en % dans certains pays (NB : Brasil n’pas inclus les MPS III et VII, Arabie saoudite n’a pas inclus la MPSII) [51] .

Tableau IV : Les cas de MPS ainsi que la prévalence de la MPS VII dans différents pays durant une période d'étude déterminée [51].

Pays	Durée de l'étude	Nombre de cas de MPS recensés	Prévalence de la MPS type VII
Japon	1982 -2009	467	1,3%
Suisse	1975 - 2008	41	2,4%
Arabie saoudite	1983 - 2008	28	0%
Taiwan	1984 - 2004	130	0%
Chine	2006 - 2012	189	1,1%
Inde	2002-2012	85	6%
Tunisie	1988 - 2005	96	0%
Australie	1980 - 1996	188	0%
Brazil	1994 - 2012	600	N/A
Corée du Sud	1994 - 2013	147	0%
République Tchèque	1975 - 2008	119	< 1%
Danemark	1975 - 2004	33	0 %
Suède	1975 - 2004	52	0%
Estonie	1985 - 2006	15	0%
Allemagne	1980 - 1995	474	0%
Hollande	1970 - 1996	331	2%
Irlande du Nord	1958 - 1985	34	0%
Pologne	1970 - 2010	392	0%

5. Génétique :

Le gène de la β -glucuronidase GUSB est situé sur le bras long du chromosome 7 à la position 11.21 (7q11.21). Il code une protéine homotétramérique [54] dont les monomères sont constitués de 651 acides aminés chez l'homme. La caractérisation de la β -glucuronidase humaine par cristallographie aux rayons X et les comparaisons de séquences de plusieurs espèces ont permis d'identifier les acides aminés impliqués dans l'activité

enzymatique de la protéine humaine [4], [55], [56]. Ces études montrent que les résidus arginine en position 382 (R382), et les acides glutamiques en positions 451 et 540 (E451 et E540) forment le site catalytique de la protéine [4], [56].

En 1990, Miller et coll. [29] a signalé que le gène codant β -glucuronidase(GUSB) est de 21 kb de long, contient 12 exons et 11 introns, et donne lieu à deux types différents de cDNA, par un mécanisme d'épissage alternatif. Speleman et coll. [30] a utilisé l'hybridation in situ de fluorescence pour cartographier le gène *GUSB* à 7q11.21-q11.22. Cette position de carte a été confirmée par l'hybridation à deux couleurs de β -glucuronidase et d'un autre gène qui lui avait été cartographié proximal : l'élastine (7q11.23).

Plusieurs pseudogènes, situés sur les chromosomes 5, 6, 7, 20, 22 et Y, ont également été détectés par Shipley et coll. [23], lors de l'amplification des exons 2–4, 3, 6-7 et 11.

L'analyse du gène *GUSB* de 56 patients MPS VII a permis d'identifier 49 mutations différentes et 3 variant silencieux (une pseudo-déficiência, un changement d'acide aminé (polymorphisme, et une mutation silencieuse). Ces mutations sont situées tout au long du gène et comprenant 36 mutations faux-sens, 6 mutations non-sens (codon stop prématuré), 5 délétions et 2 mutations affectant un site d'épissage. Les 5 mutations les plus fréquentes sont des mutations ponctuelles exoniques (p. L176F, p. R357X, p. P408S, p. P415L, p. A619V).

Généralement les mutations faux-sens d'une seule paire de base sont plus associé à un phénotype atténué alors que les mutations délétères, non-sens ou associé à la perte d'un site d'épissage sont associées à un phénotype sévère [57].

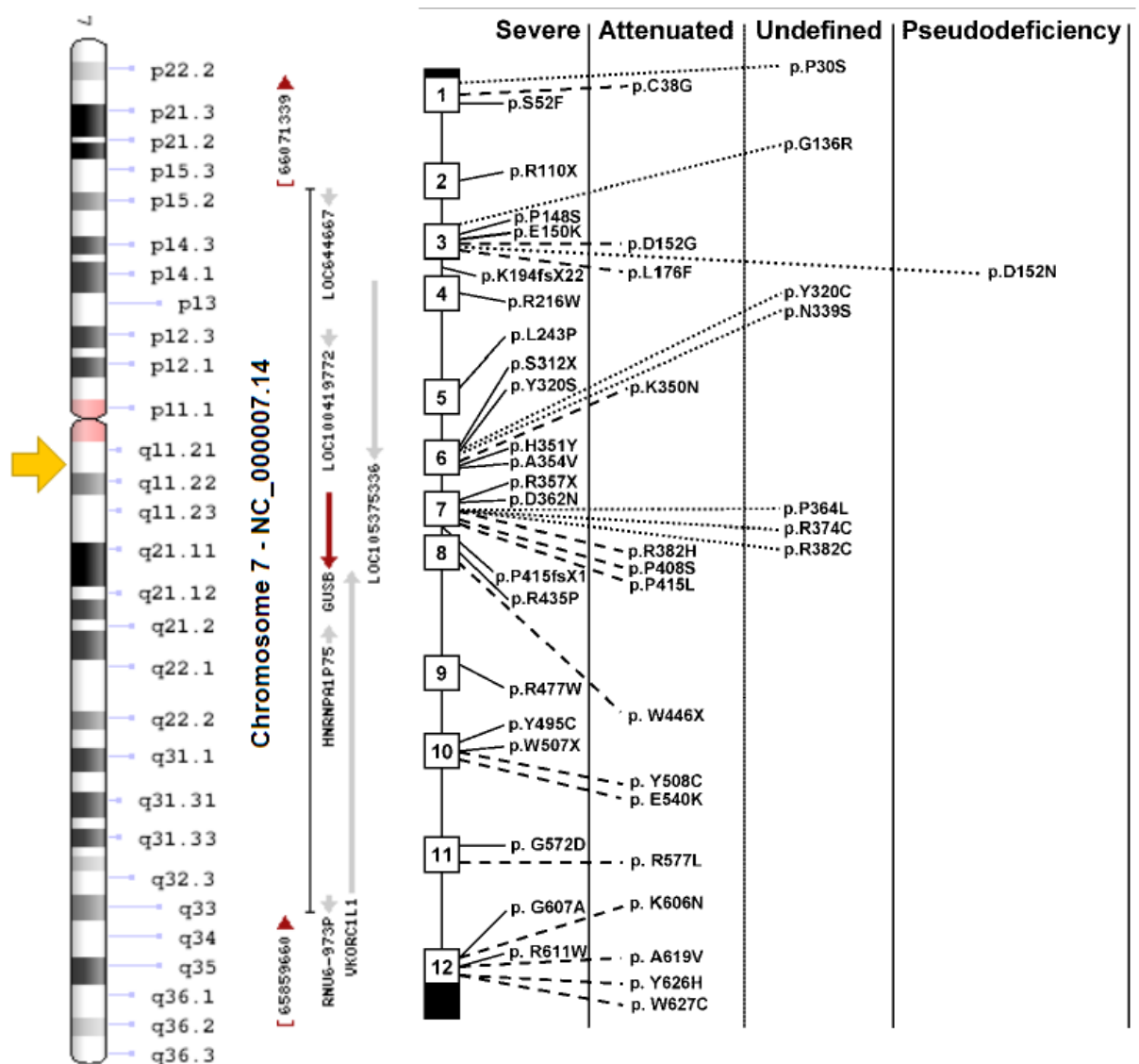


Figure 11 : Localisation du gène GUSB et des mutations chez les patients atteints de MPS VII sur le chromosome 7. Les exons sont présentés par des cases ouvertes et les régions non traduites sont des cases remplies. Les phénotypes cliniques associés aux mutations faux-sens ou non-sens sont décrits [57].

6. Clinique :

La maladie de Sly due à un déficit en β -glucuronidase fut décrite en 1973 [1]. Cette maladie dont l'hétérogénéité est extrême peut se présenter sous des formes très modérées, découvertes à l'adolescence, ou bien sous des formes très sévères s'exprimant dès la vie intra-utérine par un anasarque foetoplacentaire [1]. Cette classification ne repose pas sur des critères cliniques ou biologiques précis et il est bien reconnu qu'il ne reflète pas l'extrême hétérogénéité de la MPS VII.

Dans les formes les plus sévères, la révélation est néonatale, voire anténatale. Ces dernières se présentent par un tableau d'anasarque foetoplacentaire, entre 18 et 26 semaines de grossesse [58], La MPS VII représente 34 % des anasarques liés à une maladie de surcharge lysosomale (qui représentent 1,4 % des anasarques non immunologiques) dans une série de Lyon [59].

Dans les formes néonatales [60], la dysmorphie est évidente d'emblée : visage aplati, traits grossiers, aspect boudiné et œdématié des mains et des pieds, pieds bots varus équins ; on peut noter des hernies inguinales, une hépatosplénomégalie. Il y a une atteinte neurologique sévère avec hypotonie, difficultés d'alimentation et troubles respiratoires. Il peut exister des enraidissements articulaires, un ictère, une hydrocéphalie. Les radiographies du squelette montrent des images de dysostose multiple, parfois des calcifications ponctuées de certaines épiphyses. L'évolution peut être rapidement fatale mais peut être compatible avec une survie de plusieurs mois ou années durant lesquelles s'aggravent la dysmorphie faciale, les atteintes viscérales et le retard psychomoteur. Des opacités cornéennes apparaissent secondairement.

La forme classique correspond à la description initiale de Sly et al. [1] y rattachent les formes à début néonatal dont l'évolution est compatible avec une survie de quelques années. Le tableau est similaire à celui des patients atteints de la MPS I (maladie de Hurler) : hépatosplénomégalie, hernie ombilicale et dysostose avec cyphoscoliose progressive, hypoplasie odontoïde, dysplasie de la hanche et retard mental modéré et non progressif (Sly et al., 1973).

La forme modérée est diagnostiquée après l'âge de 4 ans ou à l'adolescence ou à l'âge adulte ; elle est révélée par des manifestations osseuses, cyphoscoliose, dysplasie de hanches. En revanche, il n'y a habituellement pas d'hépto-splénomégalie, d'opacités cornéennes ni de déficience mentale.

L'histoire naturelle de la progression des signes cliniques de la MPS VII est résumé dans la figure 13 [1]–[3], [53], [58], [61]–[65] :

Le diagnostic de la MPS VII doit être évoqué devant l'association de symptômes souvent non spécifiques et pouvant être à l'origine d'un retard diagnostic, ces symptômes sont :

Un hydrops fœtal non immunologique, une modification progressive de la morphologie faciale, l'encombrement rhino-pharyngé chronique avec des otites et des infections respiratoires à répétitions, la présence d'hernie inguinale et /ou ombilicale, hépatosplénomégalie, le retard staturo-pondéral, la cyphose dorsolombaire, l'enraidissement articulaire progressif.

Dysmorphie caractéristique :

La dysmorphie faciale devient plus prononcée avec l'âge, elle associe un faciès pseudo-hurlerien avec une macrocranie, saillie des bosses frontales et scaphocéphalie, sourcils bas implantées et épais, cheveux hirsutes, courbure

nasale marquée avec des narines larges et antéversées, lèvres épaisses, macroglossie, cou court, retard d'éruption dentaire avec une anomalie de l'émail dentaire et la dentition est caractérisée par des dents petites et très espacées.[35]

La croissance :

Le développement staturo-pondéral est normal pendant les 2 à 3 premières années de la vie, puis un retard statural s'installe [2], [58]–[60] , La courbe du périmètre crânienne montre généralement une macrocéphalie progressive [61], [66], [67].

Anomalies ophtalmologiques :

La cornée est un site de lésion fréquent, l'opacité cornéenne est observée habituellement dans les formes sévères, elle s'aggrave au cours du temps et elle est responsable d'une photophobie et d'une perte progressive de l'acuité visuelle. Il peut également exister une atteinte de la rétine, un glaucome et des troubles de la réfraction tels une hypermétropie, une myopie ou un astigmatisme.

Atteinte cardiaque :

Ce type d'anomalies est fréquent. Elles comportent initialement un épaississement des valves aortiques et mitrales, qui vont être à l'origine d'une insuffisance mitrale et/ou aortique associée parfois à une cardiomyopathie[68], [69], à une hypertension artérielle et une hypertension artérielle pulmonaire par sténose vasculaire, plus rarement à une coronaropathie [64], [65].

Atteintes Oto-rhino-laryngologies :

L'accumulation des GAG au niveau des différentes muqueuses (tissu adénoïdien, l'arrête trachéobronchique, amygdales) est responsable d'une respiration bruyante difficile, d'un encombrement rhinopharyngé chronique, et des infections ORL et bronchiques à répétition qui peuvent être révélatrice. Les patients atteints des formes les plus sévères peuvent développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

La surdité est fréquente, Elle est généralement de type mixte, avec une composante liée aux otites récidivantes, et à l'encombrement chronique et une autre composante liée aux malformations osseuses et aux atteintes neurosensorielles. Il faut signaler la mauvaise tolérance de l'anesthésie chez ces patients.

Atteinte pulmonaire :

Diminution de l'ampliation thoracique avec des infections pulmonaires à répétition. Un syndrome respiratoire obstruction peut s'installer.

Atteintes digestives :

L'abdomen est proéminent, hypotonique, avec diastasis étroit. Des signes cliniques non spécifiques peuvent être révélateurs comportant la survenue des hernies inguinales et/ou ombilicales caractérisées par une récurrence après traitement chirurgicale. La palpation abdominale met en évidence une hépatomégalie et une splénomégalie qui sont inconstantes.

Atteintes neurologiques :

L'impact de l'accumulation des GAG au niveau du système nerveux central, sont divers : [70]

- Troubles de langage, retard des acquisitions psychomotrices
- Détérioration neurosensorielles (auditives et ophtalmologiques) et
- Déficiences intellectuelles de degré variable.

L'infiltration progressive de la moelle épinière et des ligaments vertébraux peut provoquer une compression médullaire surtout au niveau cervical [71].

Des troubles du spectre autistique ou des troubles du sommeil sont observés, ainsi que des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité) [72].

Le scanner ou IRM cérébrale peut montrer différentes anomalies :

- Une hydrocéphalie, des kystes arachnoïdiens, ou rarement des images hypo denses arrondies ou ovales dans la substance blanche traduisant une démyélinisation.

Atteintes ostéoarticulaires :

Un enraidissement articulaire d'aggravation progressive avec une limitation importante des mouvements des épaules. Cet enraidissement touche également les articulations interphalangiennes et conduit à l'aspect typique de main en griffe [73].

D'autres manifestations sont également décrites comme la cyphoscoliose thoracolombaire, cette dernière quand elle est typique, est appelée le « signe de gibbus » [68].

Un genu valgus, une dysplasie de la hanche et une subluxation de la hanche peuvent se voir au cours de l'évolution [62], [70].

Une déformation du thorax avec une protrusion sternale prononcée donnant l'aspect d'un thorax en entonnoir « pectus excavatum » montrant un angle aigu entre le corps du sternum pointant en antérieur et le xiphoïde pointant en postérieur [1], [61], [70].

L'enraidissement articulaire progressif peut constituer le seul signe d'alerte dans les formes les moins sévères.

L'aspect radiologique caractéristique réalise le tableau de dysostose multiple. La trame osseuse est trop visible type ostéomalacie.

Au niveau des os longs, les diaphyses sont élargies, les métaphyses sont irrégulières et les épiphyses peu développées.

Au niveau du bassin, il existe une coxa valga bilatérale avec dysplasie des têtes fémorales, le bassin est étroit, dysplasique avec des toits de cotyle obliques et irréguliers.

La radiographie du rachis dorsolombaire est caractéristique ; les corps vertébraux sont ovoïdes : au niveau de la charnière dorsolombaire (D12 à L3), ils présentent une hypoplasie antéro-supérieure réalisant l'image dite en éperon ou en rostre.

La radiographie des mains est également caractéristique avec initialement un aspect conique puis un aspect effilé grignoté en sucre d'orge des extrémités fertiles des métacarpiens. Les côtes sont élargies dans leurs deux tiers antérieurs réalisant un aspect en rame ou en palette.

Le crâne est volumineux, avec une hyperostose de la voûte, une platybasie et une grande selle turcique déformée en J ou en oméga. Ces lésions radiologiques sont plus importantes dans les formes les plus sévères de la maladie. L'IRM cérébrale et médullaire peut révéler une hydrocéphalie soit par atrophie, soit par trouble de la circulation du LCR par infiltration méningée. Les anomalies de la substance blanche peuvent être observées, se traduisent par un hyposignal T1 et hypersignal T2 souvent diffus en rapport avec le dépôt de GAG, la démyélinisation et la gliose. Avec la progression de la maladie, ces lésions deviennent plus larges et diffuses. Une dilatation kystique des espaces de Virchow Robin peut être visible par dépôt de GAG à ce niveau. L'IRM est surtout intéressante pour déterminer le site et la cause de la compression de la moelle, qui siège souvent en atloïdo-axoïdienne C1-C2. La subluxation de C1-C2 résulte de l'hyperlaxité du ligament transverse et/ou de l'hypoplasie ou de l'absence de l'odontoïde. L'hypertrophie du ligament transverse peut se développer secondairement, en réponse à la subluxation chronique de l'étage cervical C1-C2, majorant ainsi la compression médullaire.

Le tableau V est une synthèse des manifestations cliniques pré et post natales au cours de la MPS VII, et le tableau VI résume les manifestations cliniques selon 2 grandes séries de patients atteints de MPS VII.

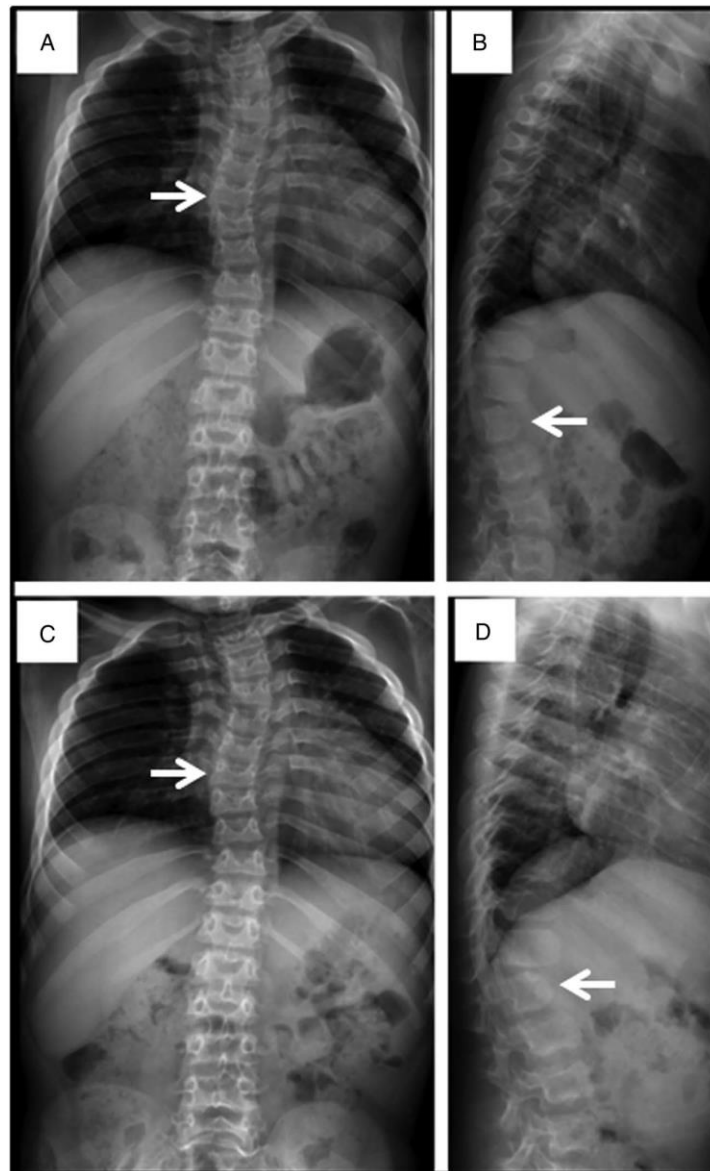


Figure 12 : Radiographie du rachis d'un patient atteint de MPS VII montrent des résultats communs à toutes les formes de MPS. (A et B) à l'âge de (7 ans, C et D) à l'âge de 8 ans. Les radiographies de face (A et C) révèlent une scoliose légère (flèche) et des côtes larges. Les radiographies de profil (B et D) montrent des vertèbres biconvexes en particulier au niveau L2 (flèche) (vertèbre en rostre) [2].

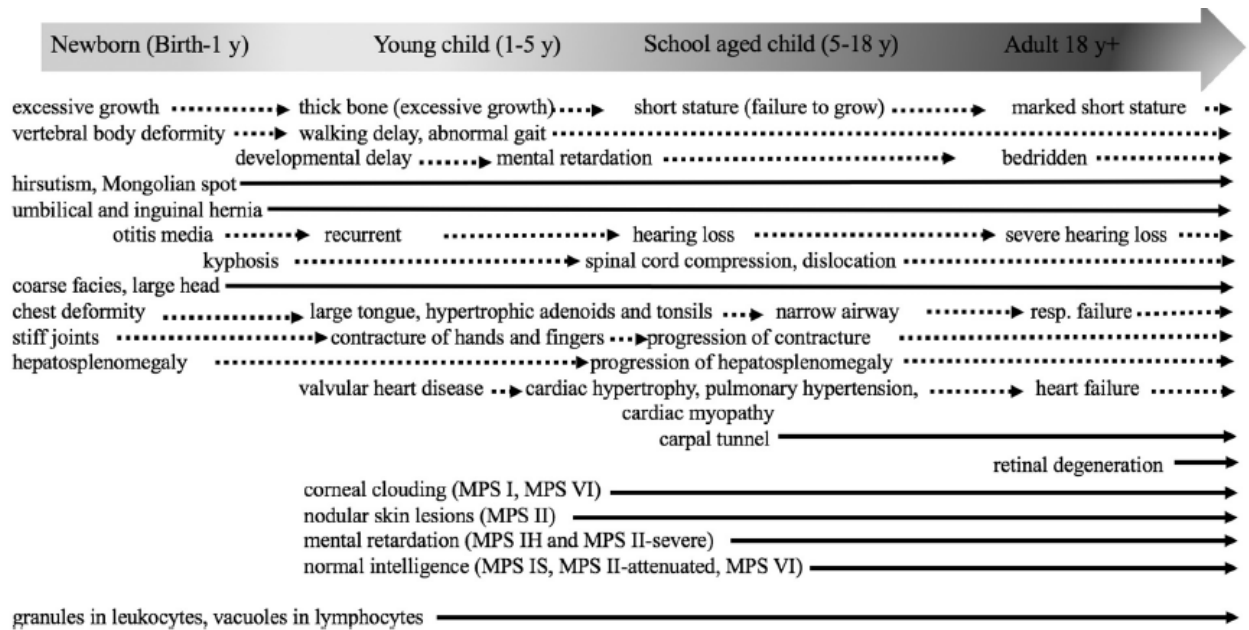


Figure 13 : Histoire naturelle de la progression des signes cliniques de la MPS I, II, VI et VII.

Cette figure montre le moment d'apparition des symptômes cliniques dans les formes graves de MPS I, II, VI et VII. Dans les formes moins graves de MPS, les symptômes apparaissent tardivement ou sont non détectable [3].

Tableau V : Synthèse des manifestations cliniques pré et post natales au cours de la MPS

VII.

Prénatale	À la naissance
Hydrops fetalis	Hépatomégalie modérée Pieds bots bilatérales
Post natal et Enfance	
Générale	Retard de croissance staturopondéral Utilisation de fauteuil roulant
Dysmorphie Tête, Yeux, ORL	Traits faciaux grossiers, Macrocranie Cou court, Cheveux hirsutes, Sourcils épais Otites à répétitions, Macroglossie Ronflement, Dentition anormale, Hypertrophie gingivale, Une surdité de perception. Opacification cornéenne Diminution de l'acuité visuelle et photosensibilité
Atteinte cardiaque	Valvulopathie cardiaque Cardiomyopathies
Atteintes ostéoarticulaires	Dysostose multiple Diminution de l'amplitude articulaire avec une mobilité réduite, des contractures articulaires et une raideur. Scoliose, Cyphose, Gibbosité. Genu valgum, pieds varus équin. Mains en griffes Dysplasie acétabulaire des hanches
Anomalies thoracolombaire et abdominales	Tronc court Pectus carinatum ou excavatum Déformations de la cage thoracique Hépatomégalie/splénomégalie Hernies ombilicale et/ou inguinales
Atteintes neurologiques	Vocabulaire limité Retard mental Hydrocéphalie Compression médullaire cervicale Pas d signe déficitaire
Atteinte respiratoire	Infections respiratoires récidivantes Trachéotomie Arrêt respiratoire

Tableau VI : Manifestations cliniques selon 2 grandes séries de patients atteint de MPS VII [2], [49].

	Série 1 : Manifestations cliniques observées chez 56 patients atteint de MPS VII [2].	Série 2 : Signes et symptômes signalés chez les patients atteints de MPS VII (N = 88) [53].	Notre patient
Tête, ORL	Traits faciaux grossiers ----- Macrocranie ----- Cou court ----- Cheveux hirsutes----- Sourcils épais ----- Infections auriculaires ----- Macroglossie----- Ronflement ----- Dentition anormale ----- Hypertrophie gingivale ----- Une surdité de perception -----	87 % 87 % 78 % 60% 52 % 52 % 64 % 68 % 50 % 57 % 41 %	+++ +++ +++ - + + + + + + NE
Atteinte ophtalmologique	Opacification cornéenne Diminution de l'acuité visuelle et photosensibilité	Opacité cornéenne	++ NE NE
Atteinte pulmonaire	Infections récidivantes des voies aériennes supérieures Diminution de l'ampliation thoracique Syndrome respiratoire obstructif des voies respiratoires Apnée du sommeil Bronchite chronique	Infections respiratoires 17%	+++ +++ +++ NE +
Atteinte cardiaque	Valvulopathie cardiaque Cardiomyopathies	Anomalies cardiovasculaires	+++ -

Manifestations Ostéoarticulaires	Dysostose multiple Diminution de l'amplitude articulaire Mobilité réduite Contractures articulaires Raideur articulaire Scoliose Cyphose Gibbosité Genu valgum Pieds varus équin Diminution de l'amplitude des mouvements du poignet Mains en griffes Une dysplasie acétabulaire des hanches	90 % 85 % 78 % 84 % 72 % 69 % 68 % 63 % 63 % 35 % 58 % 56 % 53 %	Déformations osseuses	47.7%	+++ +++ +++ + +++ - + + + - - - +++
Anomalies thoraco- lombaires et abdominales	Tronc court Pectus carinatum ou excavatum Déformations de la cage thoracique Petite taille Hépatosplénomégalie Hernies ombilicale et/ou inguinales	88% 85% 78% 79% 75% 61%	Retard Statural Hépatosplénomégalie Hernies Anasarque	26.1% 39.8% 31.8% 45.5%	+++ +++ +++ +++ - +++ -
Atteintes neurocognitives	Vocabulaire limité Retard mental	94 % 86 %	Déficit mental	30.7%	++ ++

(+++): Présent (+/++): légèrement présent (-): absent (NE): Non exploré

7. Paraclinique :

Le diagnostic est tout d'abord orienté par la clinique. Il doit être évoqué devant les formes typiques mais également devant les formes mineures qui sont pauci symptomatiques.

7.1. Examens d'orientation :

7.1.1. Les anomalies cytologiques (frottis sanguin et médullaire)

La présence d'anomalies cytologiques des cellules sanguines (lymphocytes vacuolés, lymphocytes de Gasser, anomalie d'Alder) ou médullaires (plasmocyte de Buhot) peut être retrouvée dans les MPS, mais ces anomalies ne sont ni constantes ni spécifiques.

Les anomalies morphologiques par microscopie optique chez dix patients atteints de MPS VII sont résumées dans le tableau V [74].

Tableau VII : Anomalies morphologiques décrites chez 10 patients atteint de MPS VII [74].

Author/Date	Involved Cells	Abnormality Described
Sly, 1973	Granulocytes	Prominent granulation
Danes, 1974	Neutrophils	Metachromatic granules
Gehler, 1974	Neutrophils	Prominent granulation
Beaudet, 1975 (2 cases)	Granulocytes, Lymphocytes (1 case)	Alder-Reilly anomaly
Pfeiffer, 1977	Neutrophils, Lymphocytes	Prominent granulation
Gitzelmann, 1978 (2 cases)	Granulocytes, Monocytes, Lymphocytes	Alder-Reilly granulation
Guiband, 1979 (2 cases)	None	None

Peterson et al ont rapporté les anomalies morphologiques, cytochimiques et ultra structurales du sang et de la moelle osseuse chez un nourrisson atteint de MPS VII. Figure 14 et 15 [74] .

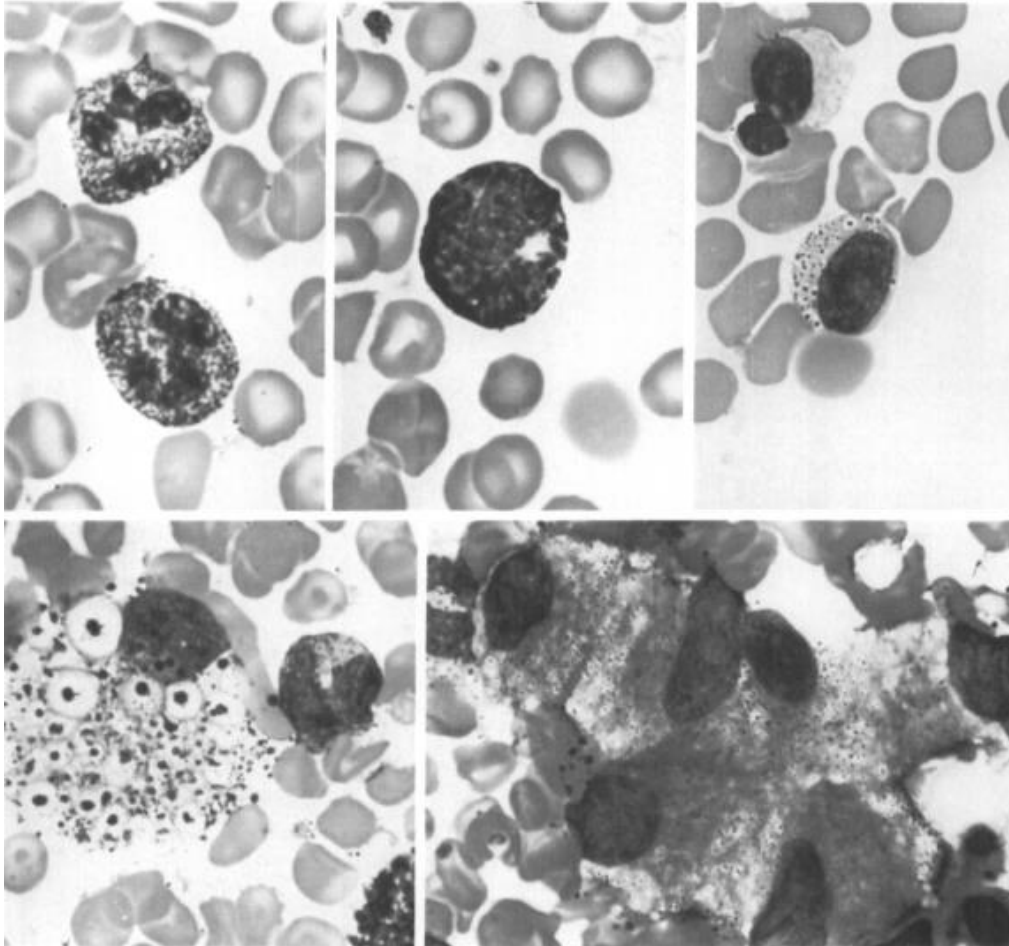


Figure 14 : Anomalies morphologiques du sang et de la moelle osseuse chez un nourrisson atteint de MPS VII

Frottis sanguin : Figures : 1, 2 et 3

Figure 1 (en haut, à gauche). Neutrophiles avec des granulations proéminente d'Alder-Reilly. Wright-Giemsa grossissement : X 1280).

Figure 2 (haut, centre). Basophile à gros granules irrégulière basophilique. Wright-Giemsa grossissement : (X 1000).

Figure 3 (en haut, à droite). Lymphocyte à granules grossiers entourés de vacuoles nettement circonscrites. Wright-Giemsa grossissement : (X 1000).

Myélogramme : Figures : 4 et 5

Figure 4 (en bas, à gauche). Macrophage avec des vacuoles cytoplasmiques contenant des inclusions basophiles. Wright-Giemsa grossissement : (X 1000).

Figure 5 (en bas, à droite). Ostéoblastes avec de petites inclusions basophiles cytoplasmiques entouré de vacuoles. Wright-Giemsa grossissement : (X 1000).

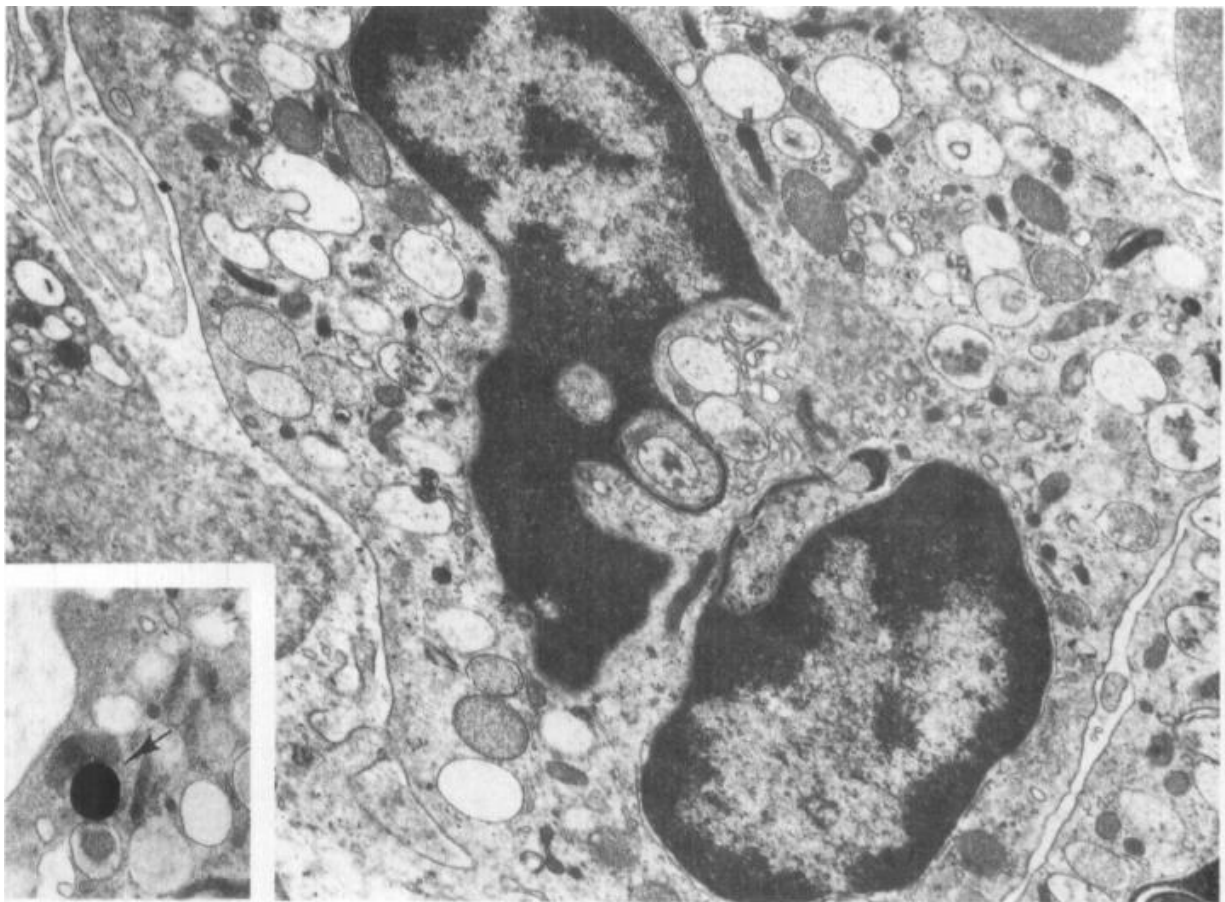


Figure 15 : Anomalies ultra-structurale de la moelle osseuse chez un nourrisson atteint de MPS VII : Neutrophile avec de nombreuses vacuoles liées à la membrane qui sont soit vides, soit contiennent un matériau flocculant. (Flèche) montre un granule positif à la coloration de rouge de Ruthénium (X 18200).

7.1.2. Études de glycosaminoglycanes urinaires :

Les MPS sont définies par un blocage dans la voie de dégradation des GAG. Ils sont excrétés en excès dans les liquides biologiques comme l'urine, le sang ou le liquide céphalorachidien.

L'étude des GAG urinaires est souvent réalisée en première intention. En cas de positivité, elle permet d'orienter le diagnostic vers un type particulier. Il est indispensable d'associer une étude quantitative et qualitative car dans certains cas de MPS VII car l'excrétion urinaire peut être normale et les fractions anormales peuvent être difficiles à mettre en évidence, particulièrement chez les patients les plus âgés et si les urines sont trop diluées.

7.1.2.1. Dosage quantitatif des GAG urinaires :

Il existe deux méthodes pour le dosage quantitatif des GAG urinaires :

Méthode au DMB : diméthylméthylènebleue qui est automatisable. Cette méthode a été décrite par De Jong J. G. N et coll, le dosage est basé sur la métachromatie qui résulte de l'action de la DMB sur les GAGs sulfates. La fixation du DMB sur les GAGs entraîne la formation d'une coloration violette proportionnelle à la concentration des GAGs de la solution.

Une autre méthode pour le dosage quantitatif des GAG peut également être réalisée après purification des GAG après précipitation au CPC (chlorure de cetylpyridinium) en utilisant la méthode à l'harmine qui permet de quantifier l'acide hexuronique contenu dans les GAG. Les résultats sont rapportés à la créatinine urinaire et tiennent compte de l'âge du patient car l'excrétion urinaire diminue avec l'âge.

Des techniques plus récentes permettant la mesure des différents GAG par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) ont été décrites dans les urines ou le plasma.

Pour ces techniques, les résultats sont rapportés à la créatinine urinaire, afin de prendre en compte la concentration des urines et les valeurs de référence varient en fonction de l'âge du patient (l'excrétion urinaire des GAG diminuant avec l'âge).

Ces techniques nécessitent un volume important d'urine (environ 30 mL), la quantification des GAG urinaires peut également être réalisée sur goutte d'urine séchée.

Le dosage des GAG urinaires n'est donc qu'un élément d'orientation vers une MPS et un dosage négatif n'exclut pas le diagnostic.

7.1.2.2. Dosage qualitatif des GAG urinaires [75] :

L'étude qualitative permet de distinguer les différents types de MPS. En effet, suivant le point de blocage dans la voie de dégradation des GAG, la nature des GAG accumulés est différente.

La technique utilise une électrophorèse monodimensionnelle sur acétate de cellulose des GAG purifiés permettant la séparation des différents GAG. Le résultat est ensuite révélé par l'addition d'un colorant, le DMB. Le Tableau VIII présente le profil de GAG accumulés en fonction du type de MPS.

Dans la maladie de Sly, le déficit en β -glucuronidase entraîne un défaut du catabolisme du dermatane sulfate, de l'héparane sulfate et des chondroïtines sulfates 4 et 6. Curieusement, la nature des GAG excrétés en excès est variable : chondroïtine sulfate 4 et chondroïtine sulfate 6 dans l'observation originale de

Sly, dermatane sulfate et héparane sulfate dans d'autres observations. Dans certains cas, les GAG urinaires peuvent être normaux.

Tableau VIII : Nature et quantification des GAG accumulés selon le type de MPS d'après [76].

Type de MPS	GAG Accumulé	Excrétion
I	DS + HS	Très augmentée
II	DS + HS	Très augmentée
III	HS	Très augmentée ou peu augmentée
IV	KS + CS	Souvent normal
V	DS	Très augmentée ou peu augmentée
VII	CS + DS + HS	Très augmentée

Il faut savoir qu'un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de MPS, des cas de faux négatifs, mais également de faux positifs, ont été décrits [77]. Il est donc important d'associer l'exploration qualitative et quantitative des GAG urinaires à la mesure de l'activité enzymatique qui permettra de poser le diagnostic.

7.2. Tests de confirmation :

Le diagnostic doit être confirmé par enzymologie (mesure de l'activité enzymatique), puis par biologie moléculaire en cas d'un test de dépistage positif.

En effet, elle permet de :

- Valider les anomalies détectées par l'analyse des GAG urinaires, en excluant particulièrement des résultats faussement positifs.
- Vérifier sur un prélèvement sanguin ou sur biopsie tissulaire, l'anomalie trouvée au niveau urinaire.

7.2.1. Enzymologie : Analyse de l'activité enzymatique

Tout diagnostic évoqué par l'étude des GAG urinaires doit être impérativement confirmé par la mesure de l'activité enzymatique

7.2.1.1. Approche classique (leucocytes, fibroblastes) :

La mesure de l'activité des enzymes lysosomales est effectuée le plus souvent par des méthodes fluorimétriques sur des leucocytes, des fibroblastes ou sur d'autres biopsies tissulaires. Elle est réalisée le plus souvent en utilisant des substrats synthétiques couplés à la 4-méthylumbellifère (4MU), et qui sont spécifiques pour chaque enzyme. Si l'enzyme est présente, elle hydrolyse le substrat (non fluorescent) en libérant le 4MU qui est alors fluorescent. En cas de déficit enzymatique, le substrat ne sera pas hydrolysé et le 4MU ne sera pas libéré, ce qui se traduira par une fluorescence nulle ou très abaissée.

7.2.1.2. Dosage à partir de sang séché sur papier buvard :

Les taches de sang séché sur papier buvard (Dried Blood Spot, DBS) peuvent être utilisées pour la mesure des activités des enzymes lysosomales. Le faible volume de l'échantillon sanguin nécessaire et la facilité du transport du buvard sont les principaux avantages du DBS. La mesure d'activités enzymatiques est réalisée soit par technique fluorimétrique soit par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS-MS). De

par sa spécificité et sa sensibilité, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) permet d'analyser de très faibles quantités de métabolites. L'identification des produits formés lors de la réaction enzymatique repose sur l'ionisation et la fragmentation de ces molécules. La phase analytique n'excède pas 2 à 3 minutes par échantillon. De plus, cette technologie permet également de détecter et de quantifier un grand nombre de molécules en une seule étape analytique ; plusieurs activités enzymatiques peuvent, ainsi, être mesurées (réaction multiplex). Un déficit identifié par l'étude de taches de sang sera toujours à vérifier dans les leucocytes ou les fibroblastes.

Le déficit est généralement profond, mais chez certains malades, il peut exister une activité résiduelle *in vitro*. Il n'existe généralement pas de corrélation entre l'activité enzymatique mesurée et la sévérité de la maladie, car ce qui est mesuré *in vitro* n'est pas toujours le reflet de la situation *in vivo*. Des sujets sains peuvent parfois présenter une activité enzymatique diminuée en particulier dans le sérum, on parle alors de pseudo déficit, ce qui a été décrit pour certaines enzymes lysosomales et en particulier l' α -L-iduronidase (MPS I) et la β glucuronidase (MPS VII).

Lorsque l'activité enzymatique déficitaire est une sulfatase (MPS II, IIIA, IIID, IVA, VI), il est indispensable de mesurer l'activité d'au moins une autre sulfatase afin d'éliminer un déficit multiple en sulfatases (ou mucosulfatidose), qui est dû à un défaut de transformation de la cystéine en α -formylglycine dans le réticulum endoplasmique, étape indispensable à l'obtention d'une activité sulfatase.

7.2.2. Biologie moléculaire :

Cette analyse confirme le diagnostic. Il doit être systématiquement réalisé. Un grand nombre de mutations sont connues pour la plupart des MPS, dont certaines permettent de définir le phénotype du patient. La mise en évidence des mutations permet une information familiale, en particulier pour un diagnostic prénatal en cas de nouvelle grossesse si la famille le désire. Celui-ci est réalisé par biologie moléculaire quand la ou les mutations sont connues.

7.2.2.1. Technique :

a. Séquençage classique :

L'étude du gène correspondant est réalisée une fois que le diagnostic biochimique a été établi. L'étude classique consiste à séquencer les exons, les jonctions exon/intron et parfois les séquences promotrices. Ces fragments sont amplifiés par PCR puis séquencés en utilisant un séquenceur capillaire par méthode de Sanger.

L'hétérogénéité moléculaire est importante, même s'il existe pour certains gènes des mutations plus fréquentes et qui peuvent être variables en fonction des populations.

b. Séquençage à haut débit :

Le séquençage à haut débit devrait être rapidement adopté pour le diagnostic des MPS. Différentes approches ont été développées ces dernières années qui ont pour point commun de générer un grand nombre de données à une vitesse très élevée ; en effet, des projets qui nécessitaient plusieurs années avec la technique de Sanger peuvent être réalisés en un temps limité. Le séquençage haut débit a été proposé pour le diagnostic et notamment pour les maladies héréditaires du métabolisme [78].

8. Diagnostic anténatal :

La maladie MPS VII ou maladie de Sly est une maladie héréditaire autosomique récessive rare. Il est important de reconnaître cette maladie pour prévenir la récurrence dans une famille, étant donné son cours en l'absence de traitement efficace. La seule stratégie préventive pouvant actuellement être employée est le diagnostic prénatal qui est possible par détermination de l'activité enzymatique ou la recherche des mutations identifiées chez le cas index. Le plus souvent dans les villosités chorales prélevées à partir de 12 semaines de gestation. Les études moléculaires offrent un avantage supplémentaire à la famille en ce qu'elles permettent de tester les porteurs de tous les membres de la famille à risque.

Le liquide amniotique prélevé à partir de 16 semaines de gestations peut être utilisé pour extraction directe d'ADN. Un diagnostic prénatal par étude biochimique est réalisé à partir de l'étude des GAG dans le surnageant de liquide et la mesure de l'activité enzymatique dans les cellules cultivées.

Lissens et coll. ont décrit un cas de déficit de l'activité de la bêta-glucuronidase dans le liquide amniotique cultivé et dans le sang fœtal d'un fœtus qui a présenté à 26 semaines de gestation un hydrops fœtal. Le diagnostic a été confirmé après l'avortement [74].

Van Dorpe et coll. ont décrit une famille dans laquelle 3 fœtus consécutifs ont été affectés, avec comme signe clinique la présence d'une ascite et d'un hydrops fœtal chez le premier fœtus, la grossesse a été interrompue. Une étude microscopique a révélé la présence des cellules de Hofbauer vacuolées de manière proéminente dans le placenta et les macrophages du foie, la rate, la moelle osseuse et d'autres organes. L'activité considérablement réduite de la

bêta-glucuronidase dans les fibroblastes cutanés en culture a confirmé le diagnostic de MPS VII. L'œdème du cou et du dos lors de la grossesse suivante a conduit à un diagnostic présomptif de MPS VII, qui a été confirmé par la découverte d'une très faible activité enzymatique dans les cellules des villosités chorales. Les manifestations morphologiques étaient les mêmes dans les 3 cas. Van Dorpe et coll ont souligné l'importance de l'examen morphologique du fœtus et du placenta pour le diagnostic de la MPS VII [75].

Van Eyndhoven et coll. ont montré que le déficit en bêta-glucuronidase est une cause d'hydrops fetalis non immunologique par l'étude de l'activité enzymatique au niveau des villosités chorales. Chez leur patiente, l'hydrops foetalis était survenu lors de 2 grossesses précédentes. Un prélèvement de villosités chorales effectué au cours de la onzième semaine de la grossesse suivante a indiqué que le fœtus était atteint. Après la fin de la douzième semaine, des signes d'hydrops fetalis précoces ont été observés [76].

9. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel peut se poser avec les autres MPS d'une manière générale et en particulier avec les MPS I, II et IV.

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) [47], [79], [80]

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Son incidence est estimée à 1/100000 naissances. Elle est due à un déficit de l'enzyme α -L-iduronidase (IDUA) responsable de l'accumulation progressive d'héparane et de dermatane sulfate dans les lysosomes de l'organisme qui sont responsables de la majorité des atteintes de la maladie. Le gène de l' α -L-iduronidase est localisé sur le bras court du chromosome 4 en position 4p 16.3. C'est une pathologie grave avec un spectre clinique hétérogène. On distingue trois phénotypes pour la MPS I : Le phénotype sévère (syndrome de Hurler ou MPS IH), le phénotype intermédiaire (syndrome de Hurler/Scheie ou MPS IH/S) et le phénotype atténué (syndrome de Scheie ou MPS IS). Cette classification est basée sur les critères suivants : l'âge de début des symptômes, la durée de survie et le retard mental. Néanmoins la séparation de ses trois catégories est artificielle puisqu'il existe un continuum de présentations cliniques entre les formes sévères et les formes modérées.

MPS de type I- Hurler :

Les enfants sont normaux à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les premiers mois de vie et un âge de diagnostic entre 4 et 18 mois. Les signes initiaux révélateurs sont : (Tache mongoloïde, infections à répétitions ORL et des voies aériennes supérieures, hernies (Inguinale, ombilicale), distension abdominale (hépatosplénomégalias), gibbosité

(Cyphoscoliose thoracolombaire), limitation articulaire progressive, anomalie de la croissance, modification progressive de la morphologie faciale. Le tableau s'enrichit progressivement vers une atteinte multiviscérale et neurodégénérative.

Syndrome dysmorphique : Faciès grossier, macrocranie, saillie des bosses frontales et scaphocéphalie, macroglossie, cheveux épais et durs (hirsutes), ensellure nasale marquée avec narines larges et antéversées, lèvres épaisses, cou court, membres trapu, extrémités très courtes, hypertrophie gingivale, dents petites et espacées, retard de croissance.

Atteinte ophtalmologique : Opacités cornéennes (photophobie avec perte progressive de l'acuité visuelle non corrigible), épaississement des valves aortiques et mitrales, myocardiopathies hypertrophiques.

Atteinte du système nerveux central : Trouble de langage, déficience intellectuelle d'intensité variable, détérioration neurosensorielles (auditives et ophtalmologiques, hydrocéphalie en général communicante, compression médullaire cervicale, anomalie de la substance blanche et élargissement, des espaces perivasculaires de Virchow-Robin à IRM.

Atteintes ostéoarticulaires : Enraidissement articulaire progressive, limitation précoce de la flexion des articulations métacarpo-phalangiennes, enraidissement des chevilles (marche sur la pointe des pieds), dysplasie de la hanche avec Coxa valga, luxation de la hanche, gibbosité (cyphoscoliose thoraco-lombaire), syndrome du canal carpien.

Signes radiologiques : Dysostoses multiples, côtes élargies, vertèbre biconvexe (vertèbre en rostre), altération des métacarpiens et des phalanges, qui sont courts, trapus.

Atteinte Oto-rhino-laryngologique : Infections récidivantes des voies aériennes supérieures:(Otites moyennes aiguës récidivante, sinusites récidivantes), encombrement nasal, Respiration bruyante difficile, syndrome d'apnée de sommeil, mauvaise tolérance de l'anesthésie

Atteinte pulmonaire : Diminution de l'ampliation thoracique, syndrome respiratoire obstructif, pneumopathies récidivantes, pneumopathie interstitielle

Atteinte gastro intestinale : Hernie (Inguinale, ombilicale, hiatale), hépatosplénomégalie, diarrhée chronique.

MPS de type I-Scheie

Les premiers signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent dans la deuxième ou parfois la troisième décennie devant un enraidissement polyarticulaire invalidant, un syndrome de canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire.

MPS de type I- Hurler-Scheie

Forme de gravité intermédiaire ou les patients sont possiblement atteint de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que les types I-H et plus sévères que le type I-S.

Le diagnostic est orienté par le dosage des GAG urinaire (analyse quantitative et qualitative) qui permet de suspecter une MPS. Le diagnostic de certitude repose sur le dosage de l'activité enzymatique de l'alpha L-Iduronidase sur leucocytes. L'étude moléculaire du gène codant pour α L-Iduronidase est possible pour identifier la mutation responsable de la maladie.

Sur le plan thérapeutique :

A côté du traitement symptomatique qui consiste à une prise en charge spécialisée des différents symptômes chronique de la maladie elles consiste à une:

- Rééducation (Kinésithérapie, Psychomotricité, Orthophonie, Soutien psychologique)
- Chirurgie ORL (Amygdale, végétations, otite, prothèse auditive), Chirurgies viscérales : (Hernies inguinales et ombilicale),
- Chirurgie Orthopédique (Canal carpien, dysplasie odontoïde, genu valgus, arthrodèses, laminectomie)
- Prise en charge Ophtalmologique : Correction optique des amétropie, cure de glaucome, greffe de cornée)
- Prise en charge Cardiaque (Prothèse valvulaire – Antibiotoprophylaxie)

Les traitements spécifiques disponibles actuellement ont modifiées l'histoire naturelle de la MPS I. Deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles :

La greffe de cellule souche hématopoïétique (GCSH) concerne le plus souvent les patients atteint de MPS I de forme sévère, avant l'âge de 2,5 ans avec un quotient de développement QD > 70

Le traitement enzymatique substitutif (TES) a pour objectif de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser les substrats accumulés et prévenir toute nouvelle accumulation. Il consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme recombinante la laronidase (Aldurazyme).

Mucopolysaccharidose de type II, ou maladie de Hunter [81]

La mucopolysaccharidose de type II ou maladie de Hunter est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire à transmission récessive liée à l’X. Elle est due à un déficit en iduronate-2- sulfatase IDS entraînant l’accumulation progressive d’héparane sulfate et dermatane sulfate responsable d’une atteinte multisystémiques. Le gène de l’iduronate-2 sulfatase est situé sur le bras long du chromosome X dans la région Xq28. L’incidence est estimée à environ 1/80 000 à 1/130 000 naissances masculines.

La MPS type II est une maladie progressive et invalidante caractérisée par son polymorphisme clinique et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire lourde.

Sur le plan clinique :

La présentation clinique de la MPS de type II est très proche de celle de la MPS de type I. Il existe un continuum de présentations cliniques, allant de la forme la plus sévère MPS IIA à une forme atténuée MPS IIB. Les deux sous-types ont en commun l'absence d'opacité cornéenne, ce qui la différencie de la MPS I et VII.

La Forme sévère IIA :

Le début de la maladie survient entre 2 et 4 ans avec un retard progressif du développement mental puis s'installe des troubles du comportement importants (hyperactivité, obstination, agressivité, exubérance). Outre le retard mental, la MPS IIA est caractérisée par les signes suivants : un facies grossier, une macroglossie, des infections des voies aériennes supérieures, une hypertrophie gingivale, un hirsutisme, un cou court, des mains en griffe, une cyphose lombaire, une hépatosplénomégalie, des hernies ombilicale et inguinales, une dysostose multiple, des valvulopathies, l'atteinte cutanée est marquée l'aspect dit en peau d'orange.

L'évolution est marquée par l'installation d'un syndrome d'apnée de sommeil, des infections récurrentes des voies respiratoires et ORL, une surdité, une myélopathie cervicale et une compression médullaire, des raideurs articulaires, un syndrome du canal carpien.

La forme sévère à une espérance de vie limitée. Le décès survient généralement dans la deuxième décennie par insuffisance cardiaque et respiratoire.

La forme atténuée IIB :

Dans cette forme l'inélégance est préservée et la survie peut aller jusqu' à l'âge adulte avec une atteinte somatique évidente. Le rythme de progression des symptômes est beaucoup plus lent.

Sur le plan biologique :

Le diagnostic est orienté par le dosage des GAG urinaire (analyse quantitative et qualitative) qui permet de suspecter une MPS avec une excrétion de dermatane sulfate et d'héparane sulfate. Le diagnostic de certitude repose sur le dosage de l'activité enzymatique de l'iduronate-2- sulfatase sur leucocytes. L'étude moléculaire du gène codant pour iduronate-2- sulfatase est possible pour identifier la mutation responsable de la maladie. Le diagnostic prénatal est proposé à toutes les femmes reconnues conductrices.

Sur le plan thérapeutique :

L'enzymothérapie substitutive par l'idursulfase (Elapraz^R) a montré une efficacité sur la correction du phénotype biochimique de la maladie et sur certaines manifestations viscérales, elle n'a néanmoins pas prévenu la régression cognitive à long terme.

La transplantation de moelle osseuse n'est actuellement pas reconnue comme option thérapeutique de la MPS II.

Mucopolysaccharidose de type III ou maladie de Sanfilippo [82]

La maladie de Sanfilippo correspond à un phénotype clinique et biochimique identique de 4 différents types de la maladie selon le déficit enzymatique, entraînant l'accumulation progressive d'héparane sulfate, c'est la

MPS la plus fréquente avec une incidence variant de 1/55000 à 1/70000. Les différents types sont transmis sur le mode autosomique récessif.

Type A : déficit en Héparane sulfatase

Type B : déficit en α -N-acétyl glucosaminidase

Type C : déficit en Acétyl-CoA- α -glucosamine-transférase

Type D : déficit en N-acétyl-glucosamine-6-sulfatase.

Il existe une variabilité phénotypique entre les 4 sous types, les signes dysmorphiques sont en règles moins marqués que les MPS I, II et VII. L'évolution se fait vers détérioration neuropsychique, un retard des acquisitions psychomotrices en particulier du langage, le comportement de ces enfants devient difficile avec agressivité, colère, crises de panique, insomnies prolongées, une épilepsie et une neuropathie périphérique peuvent apparaître au cours de l'évolution. L'espérance de vie dépasse rarement la deuxième décennie. Il n'existe pas de traitement spécifique de la MPS III.

Mucopolysaccharidose de type IV ou maladie de Morquio [83], [84]

Elle est due à un défaut de dégradation du keratane sulfate, qui s'accumule progressivement dans les lysosomes de l'organisme. Les principaux tissus contenant ce glycosaminoglycane se trouvent dans la cornée et le cartilage.

Elle se présente sous deux formes :

Le type A est dû au déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, Son incidence est variable, de 1/76 000 à 1/450 000. Le gène est localisé sur le chromosome 16 en 16q24.3.

Le type B au déficit en beta galactosidase. Le gène est localisé en 3p21.

Les signes cliniques de MPS IV apparaissent dans les premières années de la vie alors que l'apparence est normale au début.

Au cours de la maladie de Morquio de type A, on distingue trois phénotypes selon l'âge d'apparitions des symptômes : des formes anténatale, intermédiaires (1–5 ans), et des formes tardives à progression lente [30]. Elle réalise une atteinte multi-systémique dominée essentiellement par l'atteinte osseuse précoce. Cette affection métabolique est caractérisée par une cyphose dorsale sévère, une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire, une dysmorphie faciale, un retard statural, hypoplasie de l'apophyse odontoïde, une démarche dandinante, un genu valgum et un tronc et cou très courts. L'intelligence est par contre normale et les signes oculaires (opacités cornéennes) et auditifs sont tardifs.

Au cours de la maladie de Morquio B, les manifestations sont essentiellement orthopédiques et le retard de croissance est variable. Des problèmes sensoriels sont également présents. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni opacité cornéenne. Les symptômes débutent entre l'âge de 1 et 3 ans.

La quantification des GAGs oriente le diagnostic en démontrant une excrétion élevée dans les urines du Keratane sulfate, Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique, l'étude moléculaire du gène codant pour la GALNS, avec identification de la/des mutation(s) responsable(s) de la maladie, permet en effet de diagnostiquer de façon précise les hétérozygotes. Elle permet aussi de proposer un diagnostic prénatal.

Le traitement symptomatique est essentiellement orthopédique et kinésithérapique. Depuis 2014 un traitement enzymatique substitutif la elosulfase alpha (Vimizim^R) a été mis sur le marché. Il permet d'améliorer la fonction motrice chez les patients qui sont marchants.

Mucopolysaccharidose de type VI ou maladie de Maroteaux-Lamy [16], [85]

La mucopolysaccharidose de type VI ou maladie de Maroteaux-Lamy est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit en arylsulfatase B (N-acétyl-galactosamine-4-sulfatase) entraînant l'accumulation progressive de dermatane sulfate et de chondroïtine sulfate responsable d'une atteinte multisystémiques. Le gène d'arylsulfatase B est situé sur le bras long du chromosome 5 dans la région 5q11 q13.

Sur le plan clinique, il existe un large spectre de symptômes allant des formes lentement aux formes rapidement progressives, dans les 2 cas l'intelligence est préservée [5].

Les traits cliniques de la MPS VI ressemble à ceux de la MPS I et MPS VII, la différence est sur l'absence de l'atteinte intellectuelle et de régression psychomotrice

L'espérance de vie est de 15 à 20 ans à cause des complications cardiorespiratoires.

L'enzymothérapie substitutive par galsulfase Naglazyme®, a démontré une bonne efficacité clinique sur la mobilité et l'endurance globale des patients, moins sur l'atteinte ostéoarticulaires.

Mucopolysaccharidose IX [86]

La MPS IX est la dernière décrite et est en rapport avec un déficit en hyaluronidase. L'acide hyaluronique est un des principaux mucopolysaccharides de la matrice extracellulaire, le gène (HYALI) codant pour l'enzyme est situé sur le chromosome 3p21.

Les signes cliniques sont essentiellement représentés par des gonflements articulaires récurrents de toutes les articulations. L'aspect est celui d'une arthrite juvénile idiopathique avec synovite récurrente. Elles intéressent les grosses articulations. la dysmorphie faciale est minime, l'intelligence et le jeu articulaire est préservés. La radiographie du bassin retrouve des masses de tissu mou intra articulaire et des érosions de l'acétabulum.



Traitement



1. Traitement

La MPS VII est une maladie multi systémique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient, dont les objectifs principaux sont :

- l'amélioration ou le ralentissement de l'évolution multi systémique de la maladie ;
- l'amélioration de la qualité de vie et de l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient

Depuis quelques années, des progrès considérables ont été faits dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques des mucopolysaccharides [87]. Ceci a permis d'envisager diverses stratégies thérapeutiques, dont certaines sont déjà disponibles et apportent des bénéfices substantiels aux patients, comme la thérapie substitutive ou la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (Figure 16) [22] . D'autres approches sont encore en développement comme l'utilisation d'inhibiteurs de la biosynthèse de substrat, les molécules chaperonnes ou la thérapie génique. 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.

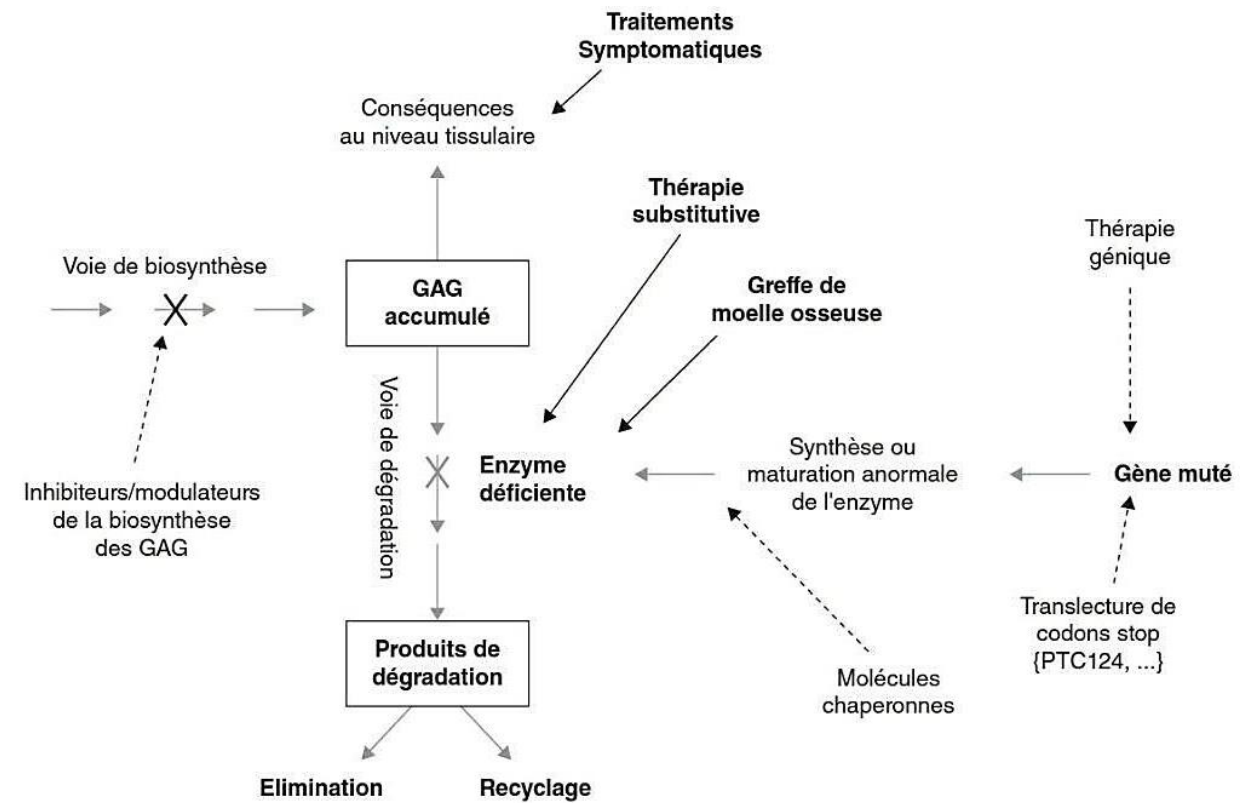


Figure 16 : Thérapies actuellement disponibles et potentielles pour les mucopolysaccharidoses. [22]

2. Traitements symptomatiques [10] :

Le traitement symptomatique revêt une importance certaine pour les patients et leur entourage car il est susceptible d'améliorer le confort des malades.

Les possibilités thérapeutiques dépendent de la précocité et de la gravité du diagnostic.

Compte tenu de la diversité des atteintes viscérales, ce traitement relève d'une structure multidisciplinaire, incluant chirurgiens orthopédiques, neurochirurgiens, cardiologues, oto-rhino-laryngologistes, kinésithérapeutes et

autres; qui doit pouvoir évaluer l'état clinique initial, dépister et traiter les complications quand elles surviennent.

La liste des spécialistes et leurs rôles spécifiques sont décrits dans le (Tableau IX) [10].

Les traitements symptomatiques sont importants et nombreux. :

Rééducation articulaire et psychomotricienne, rééducation orthophonique, traitement des otites séromuqueuses, corset pour une cyphoscoliose, prophylaxie de l'endocardite infectieuse, antibiothérapie, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'oxygénothérapie.

Les nombreuses complications évolutives de la maladie nécessitent notamment la mise en œuvre de procédures chirurgicales : interventions orthopédiques pour corriger les déformations squelettiques, décompression de la moelle épinière cervicale ou dérivation d'une hydrocéphalie, opération du canal carpien, mais aussi cure d'hernie, remplacement de valve cardiaque....

Ces opérations peuvent être à risque tant sur le plan anesthésique que chirurgical et elles doivent donc être réalisées dans des centres spécialisés ayant une bonne connaissance de ces maladies et de leurs complications.

Il faut noter l'importance de la prise en charge orthopédique qui reste nécessaire même après traitement étiologique, qu'il soit par thérapie cellulaire ou enzymothérapie substitutive, car les déformations squelettiques ont une évolutivité propre malgré le traitement médical. La détermination et le traitement des atteintes sensorielles sont fondamentaux pour le pronostic. Toutes ces évaluations ainsi que les différents traitements qui peuvent en découler

doivent intervenir le plus précocement possible, avant que les lésions ne soient définitives et irréversibles.

La prise en charge est celle d'une maladie chronique et évolutive avec handicap. Un accompagnement psychologique et social est indispensable pour les patients et pour leur famille. Les associations de patients sont primordiales au cours des maladies rares. Elles connaissent de la maladie et ses difficultés ainsi que les réseaux de soins.

Tableau IX : Principaux acteurs dans la prise en charge multidisciplinaire des mucopolysaccharidoses . [10]

Spécialité	Rôle
Métabolicien pédiatre ou interniste	Référent de la maladie, centralise les informations, coordonne la prise en charge
Anesthésiste	Assure les anesthésies (toujours à risque) de ces patients
Biologiste	Réalise le diagnostic biochimique et enzymologique
Cardiologue	Surveillance et bilan d'une éventuelle atteinte cardiaque, valvulaire ou myocardiopathie
Explorations fonctionnelles respiratoires	Bilan de la fonction respiratoire, oxymétrie nocturne
Gastroentérologue	Prise en charge des troubles digestifs et nutritionnels
Généticien	Diagnostic moléculaire et implication dans le diagnostic prénatal éventuel
Hématologue	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
Neurologue	Évaluation et prise en charge du retard mental, prise en charge du handicap, de l'épilepsie, surveillance de l'hydrocéphalie, des compressions médullaires, etc.
Odontologiste	Surveillance et prise en charge des problèmes dentaires et gingivaux
Ophthalmologue	évaluation de la vision, bilan cornéen, rétinien, glaucome, atteinte du nerf optique
Oto-rhino-laryngologiste	Surveillance de la fonction auditive, des voies aériennes supérieures, des sinus, prise en charge d'une éventuelle trachéotomie
Orthopédiste en collaboration avec un neurochirurgien si nécessaire	Bilan de la dysostose, dépistage et prise en charge des complications squelettiques des membres inférieurs et supérieurs, cyphose, canaux carpiens, compression médullaire, etc.
Pneumologue	Prise en charge des infections respiratoires et de l'insuffisance respiratoire chronique
Psychiatre	Prise en charge des troubles psychiatriques et des troubles du comportement
Radiologue	Bilan d'extension de l'organomégalie, surveillance neuroradiologique (compression médullaire, hydrocéphalie, etc.), évolution de la dysostose, etc.
Rééducation fonctionnelle	Bilan moteur et fonctionnel, assure la prise en charge de la raideur articulaire et de la cyphose en collaboration avec l'orthopédiste, prise en charge des différents aspects du handicap
Stomatologue	Prise en charge des atteintes buccales liées à la dysostose

3. Traitements spécifiques actuellement disponible :

Les traitements spécifiques visent à corriger le déficit enzymatique. Le concept des traitements des maladies lysosomales en général consiste à diminuer l'accumulation du substrat non dégradé. Pour cela plusieurs stratégies sont envisageables :

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

Pour augmenter la dégradation du substrat accumulé on peut administrer de façon exogène une enzyme recombinante efficace directement dans la circulation sanguine. On peut aussi transplanter le patient avec une allogreffe de cellule souches hématopoïétique.

Bien que les traitements spécifiques pour MPS VII aient pris du retard derrière les thérapies pour d'autres maladies lysosomales en raison de sa rareté et de sa variabilité clinique, les approches expérimentales du traitement utilisant des modèles animaux pour MPS VII ont été très instructives avec des résultats prometteurs.

La souris atteint de MPS VII s'est avérée nettement améliorée par le traitement enzymatique substitutif (TES). Le traitement a été d'autant efficace s'il était administré tôt dans la vie, y compris la prévention de certains déficits d'apprentissage, de mémoire et d'audition [88].

Vogler et al [38] ont rapporté que la dose élevée d'enzyme (injection hebdomadaire de 4 mg/kg pendant 13 semaines) pourrait traverser la barrière

hémato-encéphalique et améliorer les neurones gliaux et du néocortex. En plus, d'autres travaux ont prouvé que l'enzyme GUS chimiquement modifiée qui a une demi-vie longue a améliorée l'accumulation de GAGs dans plusieurs tissus comprenant le cerveau [89] et le tissu squelettique [90] .

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) a également modifié le cours de la maladie et la combinaison du TES et du TCSH a donné de meilleurs résultats que l'une ou l'autre en monothérapie [91].

La thérapie génique (TG) s'est avérée efficace par plusieurs investigateurs. Le groupe [92] de Davidson a montré que la TG dirigée vers le cerveau pourrait inverser l'atteinte cognitif installée.

Ces expériences précliniques dans de nombreux laboratoires ont fourni l'optimisme quant au potentiel de développer un TES pour les patients atteints de MPS VII.

3.1. Traitement enzymatique substitutif

3.1.1. Principe :

La découverte du phénomène de sécrétion/recapture des hydrolases lysosomales médiée par la voie du Mannose 6 phosphate récepteur (M6PR) a permis de développer une thérapie basée sur l'administration direct de l'enzyme directement dans le système sanguin du patient, c'est l'enzymothérapie [93], [94].

La thérapie substitutive consiste donc à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante, ceci grâce à des perfusions intraveineuses toutes les deux semaines. Ce traitement n'est pas curatif mais permet nettement d'améliorer les conditions de vie du patient. Elle est efficace sur les organes

périphériques, hors système nerveux central à cause de l'incapacité de l'enzyme à traverser la barrière hémato-encéphalique. L'enzymothérapie est particulièrement efficace car une faible quantité d'enzyme « normale » suffit à dégrader le substrat accumulé.

Le premier patient traité par TES était un garçon américain d'origine asiatique, né avec un hydrops fœtal et une hépatosplénomégalie. Le diagnostic de MPS VII a été posé à l'âge de 18 mois suite à une compression médullaire grave pour laquelle il a été traité chirurgicalement [95]. Au fur et à mesure que la maladie progresse, l'enfant a perdu la capacité de marcher avec une aggravation de l'obstruction des voies aériennes supérieures, une progression de l'atteinte valvulaire et de l'hépatosplénomégalies ainsi que l'installation d'une insuffisance pulmonaire chronique [96]. À l'âge de 12 ans, un traitement d'urgence par TES a été accordé par la Food and Drug Administration des États-Unis. L'enzyme a été fournie par le laboratoire pharmaceutique Ultragenyx.

Le patient a été traité avec des perfusions intraveineuses de 2 mg/kg de forme recombinante de la bêta glucuronidase humaine (rhGUS) toutes les deux semaines. Après 24 semaines de traitement, aucun effet indésirable grave n'a été noté. Les taux des GAG dans les urines ont diminué de 60%, la mesure du volume de la rate et du foie a montré une diminution significative, la fonction pulmonaire s'est améliorée de même que la qualité de vie, il a retrouvé la capacité d'aller à l'école et de manger.

Le traitement expérimental de ce patient avec TES est toujours en cours.

D'autres essais cliniques officiels de TES sur des patients atteints du MPS VII ont été réalisés aux États-Unis et en Europe d'autres sont en cours.

3.1.2. Traitement disponible : La vestronidase alfa (Mepsevii) [97]–[102]

La vestronidase alfa (Mepsevii) est commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Ultragenyx. C'est une solution à diluer pour perfusion à base de vestronidase alpha, c'est une forme recombinante de la bêta glucuronidase humaine (rhGUS), elle est produite par culture de cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technique de l'ADN recombinant.

Elle contribue, avec les lysosomes, à éliminer les glycosaminoglycanes (GAG) accumulés dans les différents tissus, responsables du dysfonctionnement ou de l'arrêt fonctionnel des différents organes. C'est le premier traitement spécifique de la mucopolysaccharidose VII [97]–[102].

Son développement a été basé sur le succès de TES chez les patients atteints d'autres types de mucopolysaccharidose [103]–[108], ainsi que des données précliniques prometteuses de TES dans les modèles animaux de MPS VII [88].

3.1.2.1. Indication :

La vestronidase alpha (Mepsevii™) intraveineuse est indiquée chez les enfants et les adultes dans le traitement de la mucopolysaccharidose VII aux Etats-Unis [97] et au Brésil [98] alors que dans certains pays de l'Union européenne, Elle est indiquée dans la mucopolysaccharidose VII sans manifestations neurologiques [99].

La Vestronidase alfa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, et n'est donc pas susceptible d'avoir un impact sur les manifestations neurologiques de la maladie [99].

3.1.2.2. Mécanisme d'action :

La mucopolysaccharidose VII est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par un déficit en bêta-glucuronidase (GUS) résultant en une accumulation de glycosaminoglycanes dans les cellules de l'ensemble de l'organisme, laquelle provoque des atteintes multisystémiques des tissus et organes.

La vestronidase alfa est une forme recombinante de la GUS humaine et est conçue pour fournir une enzyme GUS exogène pour absorption dans les lysosomes cellulaires et le catabolisme ultérieur des GAG dans les tissus atteints.

3.1.2.3. Posologie et mode d'administration :

a. Posologie :

La dose recommandée de vestronidase alfa est de 4 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines [97], [99] .

Pour limiter le plus possible le risque de réactions d'hypersensibilité, un antihistaminique non sédatif avec ou sans médicament antipyrétique doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion. La perfusion devra être évitée si le patient présente une maladie fébrile aiguë ou respiratoire au moment de l'administration.

b. Mode d'administration : Voie intraveineuse uniquement.

Le volume dilué total de la solution pour perfusion doit être administré selon un schéma de perfusion d'une durée d'environ quatre heures.

Le débit de perfusion devra être comme suit : 2,5 % du volume total à perfuser la première heure, puis le reste pendant les trois heures suivantes. Le plus faible débit de perfusion appliqué chez un patient dans le programme de développement clinique était de 0,5 ml/h pendant les 30 premières minutes de perfusion, puis de 1 ml/h pendant les 30 minutes suivantes, soit un volume total perfusé minimal de 0,75 ml pendant la première heure.

Après la première heure, le débit peut être augmenté pour perfuser le reste de la solution en trois heures selon le seuil de tolérance. Le débit de la perfusion pourra être ralenti, temporairement interrompu ou définitivement arrêté en cas de réaction d'hypersensibilité.

3.1.2.4. Interactions avec d'autres médicaments :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Étant donné qu'il s'agit d'une protéine recombinante et que son action enzymatique a lieu dans le lysosome, il n'est pas attendu que la vestronidase alfa interagisse avec d'autres médicaments.

3.1.2.5. Contre-indications :

Hypersensibilité pouvant engager le pronostic vital (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients.

3.1.2.6. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Il conviendra d'envisager l'interruption du traitement dans les cas où des bénéfices manifestes ne sont pas observés. Dans la mesure où les atteintes des organes cibles évoluent dans le temps, l'obtention d'une réversibilité des dommages ou d'améliorations par le traitement est plus difficile. Le médecin traitant doit tenir compte du fait que l'administration de la vestronidase alfa n'a pas d'effet sur les complications irréversibles (p. ex. les déformations

squelettiques). La vestronidase alfa ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique et par conséquent elle n'a pas d'effet sur les manifestations neurologiques de la maladie.

Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie

Des cas graves de réactions d'hypersensibilité, notamment d'anaphylaxie, ont été rapportés avec la vestronidase alfa. Par conséquent, un traitement médical d'urgence devra être à disposition lors de l'administration de la vestronidase alfa.

En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, arrêter immédiatement la perfusion de vestronidase alfa et instaurer un traitement adéquat. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité dépendra de la sévérité de la réaction et prévoir l'arrêt temporaire ou définitive de la perfusion et/ou l'administration d'autres antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticoïdes en cas de réaction légère à modérée.

Compression médullaire cervicale

La compression médullaire cervicale est une complication grave connue de la MPS VII. Lors d'un traitement par enzymothérapie substitutive, des lésions de la moelle épinière peuvent se produire en raison d'une meilleure mobilité du cou et de la colonne vertébrale. Les patients atteints de MPS VII recevant de la vestronidase alfa devront faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe et symptôme de compression médullaire ou d'instabilité cervicale, notamment toute douleur cervicale ou dorsale, faiblesse des membres, modification des réflexes ou incontinence urinaire ou fécale. Un traitement clinique adéquat devra être immédiatement instauré.

3.1.2.7. Grossesse et allaitement :

❖ Grossesse

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de la vestronidase alfa chez la femme enceinte. Les études animales sur la vestronidase alfa n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur le déroulement de la gestation ou le développement embryofœtal.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la vestronidase alfa pendant la grossesse, à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur les risques potentiels théoriques pour le fœtus.

❖ Allaitement

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de la vestronidase alfa chez la femme allaitante. On ne sait pas si la vestronidase alfa est excrétée dans le lait maternel, mais il n'est pas attendu d'exposition systémique par le lait maternel. Du fait du manque de données chez l'être humain, la vestronidase alfa ne devra être administrée chez la femme allaitante que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur les risques théoriques potentiels pour le nourrisson.

3.1.2.8. Effets indésirables :

Les effets indésirables ont été évalués d'après l'exposition, dans le cadre de quatre essais cliniques, de 23 patients âgés de 5 mois à 25 ans, ayant reçu des doses de vestronidase alfa jusqu'à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 136 semaines. Dix-neuf patients étaient âgés de moins de 18 ans.

La vestronidase alpha intraveineuse a été généralement bien tolérée, les effets indésirables ont été faibles à modérés [99]. Aucun patient n'a été retiré de

l'étude ou a interrompu le traitement à la suite d'un effet indésirable modéré ou sévère et aucun décès n'a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les 23 patients traités par la vestronidase alfa étaient les suivants : réaction anaphylactoïde (13 %), urticaire (13 %), gonflement au site de perfusion (13 %), extravasation au site de perfusion (8,7 %), prurit (8,7 %), diarrhée (8,7 %) et rash (8,7 %). La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Parmi les effets indésirables enregistrés, un cas de convulsion fébrile a été observé chez un patient (4,3 %).

Huit patients ont eu des effets indésirables sérieuses dans tous les essais. Quatre d'entre eux ont été considérés comme liés au traitement par vestronidase alpha :

-Une convulsion fébrile chez un patient ayant reçu une dose de vestronidase alfa de 4 mg/kg a présenté une convulsion fébrile pendant le traitement à la semaine 66, dans les trois jours suivant une vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. La perfusion a été arrêtée et le patient a été traité par un anticonvulsivant, antipyrétique et antibiotique.

L'évolution a été favorable sans séquelles. Le traitement par vestronidase alfa a été repris sans nouvelle survenue de convulsion et a été maintenu. Cet événement a été considéré comme pouvant être lié à l'administration de vestronidase alfa en raison du lien temporel avec la perfusion.

-Une réaction anaphylactoïde chez un patient après perfusion de bolus de vestronidase alpha, d'évolution favorable.

-Une urticaire et un bronchospasme chez un patient pendant la perfusion du médicament, d'évolution favorable sous traitement médicale. [99]

-Immunogénicité : Dix-sept des 23 patients (74 %) ayant participé aux quatre essais cliniques ont développé des anticorps (Ac) anti-enzyme recombinante humaine de la β -glucuronidase (rh GUS), dont dix ont par la suite développé des anticorps neutralisants au moins une fois, mais pas de façon constante dans la durée. Il n'existe aucune corrélation clairement établie entre le titre en anticorps et le développement d'anticorps neutralisants. Chez la plupart des patients, un tableau d'immunogénicité atténuée en cas d'exposition chronique a été suggéré par la diminution des titres en anticorps au fur et à mesure de la poursuite du traitement. La présence d'Ac anti-médicament (non neutralisants et neutralisants) ne semble pas avoir d'effet sur la réduction du marqueur pharmacodynamique que sont les glycosaminoglycanes urinaires et le développement de réactions d'hypersensibilité, comme les réactions liées à la perfusion.

Le tableau X liste les effets indésirables rapportés lors de quatre essais cliniques chez 23 patients traités par Mepsevii. Les effets indésirables sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences ont été définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau X : [109] : Effets indésirables observés chez les patients traités par Mepsevii

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Mepsevii

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme MedDRA préférentiel	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde	Très fréquent
Affections du système nerveux	Convulsion fébrile*	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Très fréquent
	Rash**	Fréquent
	Prurit	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement au site de perfusion***	Très fréquent
	Extravasation au site de perfusion	Fréquent

3.1.2.9. Efficacité thérapeutique :

Le programme clinique concernant la vestronidase alfa a inclus dans quatre essais cliniques 23 patients naïfs de traitement et âgés de 5 mois à 25 ans, atteints de MPS VII qui ont reçu de la vestronidase alfa à des doses allant jusqu' à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 132 semaines. Dix-neuf patients étaient mineurs.

Études [110], [111] :

Dans une étude de phase 3 multicentrique, randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo [110], 12 patients atteints de MPS VII ont reçu 4 mg/kg de vestronidase alfa toutes les deux semaines pendant 24 à 48 semaines. Les patients ont été randomisés dans quatre groupes: trois patients ont immédiatement reçu de la vestronidase alfa pendant 48 semaines (groupe A), trois patients ont reçu le placebo pendant huit semaines, puis de la vestronidase alfa pendant 40 semaines (groupe B), trois patients ont reçu le placebo pendant 16 semaines, puis de la vestronidase alfa pendant 32 semaines (groupe C) et trois patients ont reçu le placebo pendant 24 semaines, puis de la vestronidase

alfa pendant 24 semaines (groupe D). A l'issu de l'étude [110] les patients pouvaient être inclus dans l'étude [111], une étude d'extension ouverte dans laquelle les patients ont été traités à la dose de 4 mg/kg de vestronidase alfa par voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 144 semaines [111], [112].

Parmi les 12 patients inclus dans l'étude [110], quatre étaient de sexe masculin et huit de sexe féminin et étaient âgés de 8 à 25 ans (âge médian de 14 ans). Neuf patients étaient mineurs.

Le diagnostic de MPS VII a été confirmé par dosage de l'activité enzymatique de GUS pour cinq patients, par génotypage pour trois patients, et par dosage enzymatique et génotypage pour quatre patients. Les patients atteints de MPS VII ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été exclus de cette étude. Du fait de la très faible population de patients atteints de MPS VII dans le monde, tous les patients pouvant participer à cette étude clinique ont été inclus, d'où l'obtention d'un groupe inhomogène. Les critères d'évaluation cliniques n'ont pas pu être évalués chez certains patients en raison de la gravité de leur maladie, de leur âge et de leur niveau de développement cognitif [113].

Le critère d'évaluation primaire était la diminution, en pourcentage, de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane-sulfate) avant le traitement par vestronidase alfa et 24 semaines après.

Le principal critère d'évaluation secondaire était le score MDRI (multi-domain clinical responder index) consistant en six domaines (test de marche de six minutes (TM6M), capacité vitale forcée [CVF], antépulsion des épaules, acuité visuelle, test de Bruininks-Oseretsky sur les compétences motrices –

fonctions motrices fines et globales) après 24 semaines de traitement ainsi que le score total de fatigue, mesuré à l'aide de l'échelle pédiatrique d'évaluation multidimensionnelle de la fatigue PedsQL (Pediatric Quality of Life).

Les différences minimales importantes ont été prédéfinies pour les six domaines MDRI et la fatigue, à savoir : TM6M (variation de ≥ 23 mètres et ≥ 10 % par rapport à l'entrée dans l'étude), CVF (variation absolue de 5 % ou variation relative de 10 % par rapport à l'entrée dans l'étude de la CVF en % de la valeur théorique), antépulsion des épaules (variation de l'angle de 20° de l'ampleur de mouvement des deux épaules), acuité visuelle, capacités motrices fines (motricité fine : variation de 0,72 ; dextérité manuelle : variation de 1,47), BOT-2, capacités motrices globales (équilibre : 0,57 ; vitesse de course et agilité : 0,59) ; et fatigue (10 points du score total) [113].

3.1.2.10. Critère d'évaluation primaire :

Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, une réduction hautement significative, rapide et durable de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane-sulfate) a été observée avec une variation moyenne en pourcentage, obtenue par la méthode des écarts types, de -64,82 % ($\pm 2,468$ %) ($p < 0,0001$). Les 12 patients ont présenté une réponse, laquelle a été prédéfinie comme étant une diminution ≥ 50 % de l'excrétion des GAG urinaires à au moins une visite pendant les 24 premières semaines de traitement. Par ailleurs, le niveau de réponse sur l'excrétion des GAG urinaires (variation en % à partir de la semaine 0 de l'étude) était similaire dans tous les groupes après le passage au traitement actif.

Critère d'évaluation secondaire : Indice MDRI (Multi-Domain Clinical Responder Index)

Pour les critères d'évaluation cliniques, des réponses favorables au traitement ont été observées, mais pas chez tous les patients.

Autres études :

L'étude [114] était une étude ouverte de recherche de dose, à un bras, portant sur trois patients atteints de MPS VII âgés de 5 à 25 ans. Après 120 semaines de traitement par la vestronidase alfa, un patient a présenté une amélioration de la capacité vitale forcée (CVF en % de la valeur théorique) de 21 % par rapport à l'entrée dans l'étude lors du test de la fonction pulmonaire, ainsi qu'une amélioration de 105 mètres au test TM6M. Deux autres patients atteints d'une hépatosplénomégalie à l'entrée dans l'étude ont présenté une réduction du volume du foie (24 % et 53 %) et du volume de la rate (28 % et 47 %) après 36 semaines de traitement.

L'étude [115] était une étude ouverte non contrôlée, à un bras, portant sur huit patients de moins de cinq ans ayant reçu du vestronidase alfa à la dose de 4 mg/kg toutes les deux semaines pendant 48 semaines de traitement et jusqu'à 240 semaines supplémentaires dans le cadre d'une période d'extension optionnelle. L'étude évaluait la réduction de l'excrétion des GAGs urinaires, la rapidité de la croissance et l'hépatosplénomégalie.

Réduction des GAG urinaires :

Le traitement par vestronidase alfa a entraîné une réduction significative, rapide et durable

($p < 0,0001$) de l'excrétion urinaire de GAG urinaires (dermatane-sulfate) avec une variation de la moyenne des écarts type (ET) en pourcentage de -60 % (6,6) à la Semaine 4, qui s'est maintenue à -61% (6,4) à la Semaine 48. Les patients qui participaient à la période d'extension jusqu'à la Semaine 132 ont présenté une réduction supplémentaire des GAG urinaires (dermatane-sulfate) [115], [116].

Croissance :

À l'inclusion, les 8 patients présentaient un retard de croissance. Le Z score de la taille moyenne s'est amélioré de +0,196 (0,30) à la 48^{ème} semaines de traitement par rapport à l'inclusion. Une tendance non significative à l'augmentation de la vitesse de croissance a été observée après le traitement par vestronidase alfa, passant d'un Z score moyen (ET) de -2,59 (1,49) à l'inclusion à -0,392 (2,10) après l'inclusion ($p = 0,27$) [115], [116].

Hépatomégalie :

Chez tous les patients présentant une hépatomégalie évaluée par échographie à l'inclusion ($n = 3/8$), la taille du foie avait diminué pour atteindre une valeur normale pour leur âge et leur sexe avant la fin de l'étude [115], [116].

Un programme mondial (UE, États-Unis et Amérique latine) recrute actuellement des patients atteints de mucopolysaccharidose VII [117]. Les objectifs du programme sont de caractériser la présentation et la progression de la maladie au fil du temps chez les patients traités et non traités par vestronidase, évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du vestronidase (y compris les réactions d'hypersensibilité et l'immunogénicité) et évaluer l'évolution des biomarqueur(s).

3.1.2.11. Coût du traitement

Le prix de 2 mg/ml est de 454 \$ soit 2,273 \$ pour un flacon de 5 millilitres.

Par exemple, pour un enfant de 20 kg, le traitement nécessite l'administration de 8 flacons de 5 ml par injection toutes les deux semaines. Le coût de revient annuel est d'environ 436416 \$.

Il faut signaler que la commission de transparence française a donné récemment en juin 2020 un avis défavorable au remboursement du MEPSEVII (vestronidase alfa) dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ; maladie de Sly) [118].

Compte tenu :

- sur la base des données disponibles, de la démonstration d'une efficacité uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII (vestronidase alfa), sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent
- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,
- de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie,
- du profil de tolérance de MEPSEVII (vestronidase alfa) caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions

d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,

- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII (vestronidase alfa).
-

4. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) est l'administration par voie intraveineuse, après myéloablation, de progéniteurs hématopoïétiques provenant de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical. Elle permet l'apport d'une enzyme active dans un organisme qui en est dépourvu. Les leucocytes et les cellules qui dérivent des cellules hématopoïétiques greffées synthétisent l'enzyme déficiente qui est ensuite délivrée aux différents tissus et organes par le biais du recaptage spécifique aux enzymes lysosomales. Cependant la diffusion de l'enzyme dans le système nerveux central par le biais des cellules microgliales est faible et la (TCSH) ne permet pas de corriger les dommages cérébraux déjà constitués. Elle doit être mis en œuvre de façon précoce avant le déclin du développement.

Elle peut cependant être limitée par le manque de donneur compatible et elle présente des risques non négligeables (rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte, décès).

En 1973, William Sly découvre que la MPS VII est due au déficit en bêta-glucuronidase [1].

Comme il s'agit d'une maladie très rare, très peu de données sont disponibles pour déterminer l'efficacité de la (TCSH).

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été moins nombreuses dans la MPS VII et les résultats sont assez hétérogènes. Il a été rapporté que la (TCSH) aurait permis à ralentir la progression de la maladie. Actuellement, huit patients ont été traité par (TCSH) [35], [119]–[123].

En 1998, Yamada et coll [35] ont rapporté la première (TCSH) chez une fille japonaise de 12 ans ayant une MPS VII, à partir d'un donneur non apparenté, HLA identique (**tableau XI**).

La patiente présentait avant la transplantation de multiples symptômes, et était en fauteuil roulant dû à l'aggravation de l'atteinte osseuse. Après 31 mois de suivi, ils ont noté une amélioration clinique spectaculaire (la fonction motrice, l'essoufflement lors des mouvements, les infections récurrentes, le ronflement et la qualité de vie se sont améliorés), l'activité enzymatique au niveau des lymphocytes de la patiente s'est normalisée et aucun signe de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) n'a été noté. Par ailleurs La (TCSH) n'a pas corrigé l'atteinte neurologique préexistants, mais elle a permis de stabiliser les manifestations cardiaques.

Islam et al ont rapporté une patiente mexicaine ayant une MPS VII porteuse de la mutation P408S / P415L. Elle a été traitée par TSCH à l'âge de 11 mois avec une évolution favorable avec un recul de 2 ans [120].

En 2016, Montanõ et coll ont rapporté les résultats de TCSH chez 5 patients présentant une MPS VII [119] :

La première patiente présente une MPS VII avec des manifestations cliniques et squelettiques modérées, une intelligence normale et une progression lente de la maladie. Elle a été greffée à deux reprises, la première à l'âge de 2 ans a été un échec, la deuxième à l'âge de 4 ans a été une réussite. Cependant aucun résultat n'a été communiqué.

Le deuxième patient a été greffé à l'âge de 7 ans, au moment où les manifestations de la maladie étaient déjà présentes. Il est décédé suite à des complications liées à la transplantation.

Le troisième patient a été diagnostiqué à l'âge de 4 mois, il a été greffé à un âge inconnu. Le décès est survenu 2 ans après la (TCSH).

Le quatrième patient a été greffé à l'âge 3 ans, avec des symptômes de la maladie déjà présents. À l'âge de 15 ans, il ne présentait que de légers symptômes de la maladie ; cependant, un examen plus récent a révélé une progression rapide des manifestations de maladie.

La cinquième patiente diagnostiquée à l'âge de 2 semaine devant un hydrops fetalis. Elle a été traitée par une TSCH à l'âge 7 mois. À l'âge de 1 an, son développement psychomoteur a été adapté à l'âge. À 15 mois, la patiente ne présentait aucune manifestation clinique de la maladie, l'hépatomégalie avait régressé, l'intelligence et la marche sont normales.

En 2018, Sisinni et al ont rapporté le cas d'une fille suivie pour MPS VI depuis l'âge de 11 mois et traité par TSCH à deux reprises respectivement à l'âge de 2 ans et 3,5 ans. L'activité enzymatique de la bêta-glucuronidase s'est

normalisée durant les 6 années de surveillance. En outre les déformations squelettiques et le développement neurocognitif ont été stabilisés [122].

Les résultats de la (TCSH) chez les patients rapportés sont variables et les données sont limitées. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur la pertinence de ce traitement dans la MPS VII.

Tableau XI : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de MPS VII [123].

Author	Details	Results
Yamada et al., 1998 [20]	- 12-yr-old female	- No GVHD
	- Donor source: HLA-identical unrelated female	- Congestive heart failure at day 6, resolved at day 55 post-transplantation
	- Multiple disease symptoms at transplantation	- Interstitial pneumonia from cytomegalovirus 37 days after transplantation
	- Wheelchair-bound	- Uronic acid decreased from 44 mg/g to 14 mg/g
	- Rectal mucosa swollen with lysosomal storage material	- Swollen lysosomal storage material in the rectal mucosa removed
		- Recurrent infections ceased
		- Improved motor function, shortness of breath, recurrent infections and snoring
		- IQ not significantly altered (IQ of 47 reported after BMT)
		- No significant changes in brain atrophy and ventricular enlargement
		- Moderate aortic valve and mitral valve regurgitation stabilized
Montano et al., 2016 [180]		- No changes in vertebrae or hip joints
		- Quality of life improved
	- 5 patients	- Patient 1: moderate clinical and skeletal manifestations, normal intelligence, overall slow progression of disease
	- Patient 1: underwent first BMT at age 2 yr, failed; underwent second BMT at age 4 yr, successful	- Patient 2: died from complication of BMT
	- Patient 2: age 7 yr with severe disease manifestations	- Patient 3: died few years after BMT
	- Patient 3: diagnosed at age 4 mo	- Patient 4: moderate phenotype at age 15 yr; clinical and skeletal manifestations; hydrocephalus with language impairment
Sands et al., 2018 [182]	- Patient 4: underwent BMT at age 3 yr	- Patient 5: No clinical manifestations at age 15 mo; hepatomegaly disappeared, normal intelligence and walking; cardiomyopathy with mild atrial enlargement
	- Patient 5: underwent BMT at age 7 mo	
	- 2-yr-old female	- Developed aGVHD
	- First transplantation with an MUD and RIC with Flu/Mel/alemtuzumab	- Graft rejection at 1 yr after first HSCT
	- Second transplantation with matched UCB and MAC with Bu/Cy/ATG	- Full chimerism at 6+ years after second HSCT; normal motor function, stabilized skeletal dysplasia; no neurologic symptoms

5. Stratégies thérapeutiques en développement :

Différentes thérapies moléculaires ou géniques sont actuellement développées, en vue soit de pallier les limites des traitements existants, soit d'explorer d'autres pistes éventuellement prometteuses.

5.1. Thérapies moléculaires :

5.1.1. Thérapies substitutives ciblées :

Malgré des résultats très encourageants, le TES disponibles pour les MPS VII a une efficacité relativement modeste sur certains tissus comme l'os, ceci du fait d'un recaptage relativement faible. Certaines modifications sur l'enzymes recombinantes pourraient être envisagées dans le futur comme dans le modèle de la maladie de Morquio.

D'autre part, l'une des principales limites du TES est son incapacité à passer la barrière hématoencéphalique (BHE), ce qui la rend peu efficaces dans MPS VII avec atteinte neurologique. Il a été montré chez la souris atteinte de MPS VII que l'utilisation de très fortes doses permet de passer la BHE [38]. Cependant, si elle était utilisée et efficace chez l'homme, cette stratégie entraînerait une augmentation du coût du traitement, qui constitue déjà à l'heure actuelle un frein à son utilisation dans certains pays. Une autre voie possible consisterait à administrer l'enzyme par voie intrathécale, ce qui faciliterait l'accès de l'enzyme au tissu cérébral. Ceci a été utilisé avec succès dans différents modèles animaux.

D'autres approches basées sur une éventuelle recapture par une voie autre que le récepteur du mannose-6-phosphate sont également possibles. Ainsi, il a été montré que la β -glucuronidase (PerT-GUS) chimiquement modifiée pour

éliminer la recapture par le mannose-6-phosphate est capable de corriger plus efficacement la surcharge du système nerveux central que la protéine native, après administration hebdomadaire pendant 3 mois à des souris atteintes de MPS type VII [124] . A l'inverse, il est possible d'augmenter la recapture des récepteurs du mannose-6-phosphate par une substance pharmacologique comme l'épinéphrine, qui lorsqu'elle est administrée en association avec la β -glucuronidase rétablit le transport de cette enzyme à travers la barrière hématoencéphalique à un niveau identique à celui du nouveau-né [40]. Toutes ces modifications ont été testées sur des modèles murins, mais leur efficacité chez l'homme reste à prouver.

5.1.2. Thérapies par réduction de substrat :

La découverte de petites molécules capables d'inhiber la synthèse des précurseurs de différents substrats, principalement des imino-sucres, a permis le développement d'une nouvelles stratégie thérapeutiques basé sur l'inhibition de la production de substrat [125]. Le degré d'inhibition de substrat doit être tel qu'il soit toléré par la cellule pour ne pas lui être fatale. Les résultats du premier essai cliniques basé sur une thérapie de réduction concernées 22 patients adultes atteints de la maladie de gaucher de type 1 sans atteinte neurologiques et pour lesquelles l'enzymothérapie n'a pas été efficace. Les résultats ont été prometteurs.

Dans le cadre des MPS une petite molécule, la génétine, inhibitrice des glycosaminoglycanes est en cours d'essai clinique pour la maladie de Sanphilippo (MPS III) [126].

Il n'y a pas encore d'essai montrant son efficacité dans la MPS VII, mais elle une voie thérapeutique d'avenir.

5.1.3. Translecture de codons stop :

Dans les MPS comme dans d'autres maladies génétiques, certaines mutations sont des anomalies de type non-sens générant l'apparition d'un codon stop prématuré qui entraîne soit la synthèse d'une protéine tronquée qui ne parvient plus à assurer sa fonction normale, soit plus souvent la dégradation des ARNm anormaux correspondants.

Depuis une dizaine d'années, l'utilisation de molécules favorisant l'entrée d'un ARNt au niveau du codon stop prématuré lors de la traduction (événement appelé translecture) est envisagée comme une nouvelle stratégie thérapeutique. Il a été montré *in vitro* que certains antibiotiques de la famille des aminoglycosides, comme la gentamycine étaient capables de diminuer la fidélité de la traduction, permettant ainsi de restaurer la synthèse d'un minimum de protéine fonctionnelle [127]. Compte tenu de sa toxicité, son utilisation à long terme en clinique est peu envisageable. D'autres composés possédant des propriétés similaires sur la traduction sont actuellement à l'étude, comme le NB54 ou le PTC124 [128], [129].

5.1.4. Molécules chaperonnes :

Les molécules chaperonnes ont été proposées comme une autre approche thérapeutique pour les MPS. L'idée ici est d'utiliser des composés capables de se fixer à une enzyme mal conformée, en rétention dans le réticulum endoplasmique, afin d'éviter sa dégradation par la voie du protéasome et de lui permettre un acheminement vers son lieu d'action, le lysosome [33]. Les molécules chaperonnes stabilisent la protéine native, lui permettant d'effectuer les différentes étapes de maturation et de transfert intracellulaire post-traductionnelles.

L'efficacité de ce type de traitement dépend du type de mutation du patient. Il ne peut être envisagé que dans les mutations entraînant une anomalie de la protéine de type « misfolding ». Il n'y a pas encore d'essai ayant montré son efficacité dans la MPS VII, mais cette option thérapeutique risque de prendre de l'importance dans les années à venir.

5.2. Thérapie génique :

La thérapie génique consiste à apporter dans l'organisme du sujet malade une version normale du gène qui va produire la protéine manquante et ainsi pallier l'insuffisance du gène résident altéré. Les MPS sont de bons candidats pour une approche de transfert de gène. En effet, d'une part les gènes responsables de ces maladies sont tous caractérisés, ce qui permet le développement de vecteurs spécifiques et, d'autre part, des modèles animaux pertinents sont disponibles pour les expérimentations in vivo. Les enzymes déficientes dans les MPS étant ubiquitaires, une des difficultés de cette stratégie pourrait être de devoir corriger l'ensemble des cellules de l'organisme malade. En réalité, ceci peut ne pas être indispensable, les cellules avoisinantes ou à distance pouvant être corrigées après recaptage des enzymes sécrétées par les cellules transduites (cross-correction) [130].

5.3. Méthodes de transfert de gènes :

Il existe deux méthodes différentes de transfert de gènes qui peuvent toutes deux être utilisées dans les MPS. Il s'agit soit de la greffe de cellules génétiquement modifiées, soit de l'administration directe d'un vecteur viral dans l'organisme malade. La greffe de cellules génétiquement modifiées consiste à prélever des cellules chez un patient, à les corriger à l'aide d'un vecteur à l'extérieur de l'organisme, puis à les réinjecter. Cette technique est basée sur

l'utilisation des vecteurs rétroviraux, et notamment lentiviraux (dérivés du virus VIH). L'avantage de cette approche est qu'elle permet d'envisager des greffes autologues chez les patients, ce qui, par comparaison à la greffe classique, résout le problème du manque de donneur compatible. Dans le cas de l'administration directe *in vivo*, les vecteurs les plus utilisés sont les vecteurs adénoviraux et AAV (adeno-associated virus). Plusieurs voies sont envisageables en fonction des organes à cibler : intraveineuse, intramusculaire, intracérébrale... Ainsi, l'administration de vecteurs viraux par voie veineuse permet généralement une transduction efficace du foie qui peut alors synthétiser l'enzyme manquante et la distribuer aux différents organes.

Dans le cadre du MPS VII : La thérapie génique (TG) s'est avérée efficace par plusieurs investigateurs. Le groupe de Davidson a montré que chez la souris ; la thérapie génique dirigée vers le cerveau par le transfert de gène (approche *in vivo*) pourrait inverser l'atteinte cognitive installée [92].

Des stratégies utilisant les vecteurs rétroviraux par Ponder et al [42] et Xu et al [131], lentiviraux par Stein et al [43], adénoviraux par Kosuga et al [44], et Ohashi et al [132], AAV et herpétiques par Berges et al [45], ont été testées, de même que différents sites d'injection, centraux et Périphériques. Ici aussi, les lésions périphériques peuvent être corrigées (Ponder et al[42], mais le passage de l'enzyme ou du vecteur dans le système nerveux central n'est toujours pas achevé. Certaines équipes travaillent sur des possibilités d'injection intracérébrales de vecteurs [133]. La logique d'étude serait d'ajouter au traitement périphérique (enzymothérapie ou transfert de gène) un traitement central, permettant la diminution des symptômes centraux et périphériques.

Conclusion



La mucopolysaccharidose ou maladie de Sly a été décrite en 1973, c'est une maladie lysosomale, multisystémiques grave, invalidante, hétérogène et dégénérative. Elle est transmise sur le mode autosomique récessif, se traduisant par un déficit enzymatique lysosomal : β -glucuronidase, qui conduit à une accumulation dans les cellules des différents organes de glycosaminoglycanes de 3 types : chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, et héparane sulfate, à l'origine de la majorité des atteintes de la maladie.

La fréquence est sous-estimée car les symptômes sont très hétérogènes, et peuvent mimer ceux d'autres pathologies fréquentes en pédiatrie et en rhumatologie, ce qui peut entraîner une errance diagnostique importante. L'errance diagnostic ainsi que le retard à l'initiation du traitement sont à l'origine d'apparition d'atteintes organiques sévères et irréversibles pouvant entraîner un décès précoce.

Cette maladie dont l'hétérogénéité est extrême peut se présenter sous des formes très sévères s'exprimant dès la vie intra-utérine par un anasarque foetoplacentaire non immunologique, ou bien sous des formes très modérées, découvertes à l'adolescence.

Le tableau clinique de la forme classique qui correspond à la description initiale de Sly y rattachent les formes à début néonatal est similaire à celui des patients atteints de la MPS de type 1 (maladie de Hurler). L'aspect radiologique caractéristique réalise le tableau de dysostose multiple.

Le diagnostic est tout d'abord orienté par la clinique. Il doit être évoqué devant les formes typiques mais également devant les formes mineures qui sont peu symptomatiques. La présence d'anomalies cytologiques des cellules sanguines (lymphocytes vacuolés, anomalie d'Alder-Reilly) ou médullaires (plasmocyte de Buhot) peut être retrouvée dans la MPS VII, mais ces anomalies ne sont ni constantes ni spécifiques.

Le diagnostic de la MPS VII repose sur un dosage des GAG urinaires (analyses quantitative et qualitative) qui permet de suspecter une mucopolysaccharidose, le dosage de l'activité enzymatique (β -glucuronidase) sur leucocytes permet le diagnostic de confirmation de la MPS VII. Le génotypage permet d'identifier la mutation responsable de la maladie.

Les traitements spécifiques sont la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et le traitement enzymatique de substitution. La vestronidase alfa est proposée comme traitement substitutif à long terme chez les patients souffrant de MPS VII confirmée afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie. Seul un diagnostic précoce permet une prise en charge adaptée de cette pathologie.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Mucopolysaccharidose type VII : Maladie de Sly, à propos d'un cas et revu de la littérature

Auteur : El Hamdouchi Haajar

Mots-clés : Béta-glucuronidase - Enzymothérapie substitutive- Glycosaminoglycanes - Maladie de Sly - Mucopolysaccharidose VII.

La mucopolysaccharidose VII ou maladie de Sly est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive, due à un déficit enzymatique en β -glucuronidase, responsables de l'accumulation tissulaire intra lysosomale de glycosaminoglycanes. Cette accumulation entraîne une dysfonction cellulaire traduite par des manifestations pathologiques diverses.

Il s'agit d'une pathologie grave avec un spectre clinique très hétérogène pouvant aller de manifestations multisystémiques, précoces, sévères à une apparition des symptômes plus tardives avec une progression plus lent. Le diagnostic doit être confirmé par la mesure de l'activité enzymatique dans les leucocytes, puis par la recherche de mutations du gène codant pour la β -glucuronidase par biologie moléculaire. En l'absence de traitement efficace, le diagnostic prénatal reste la seule possibilité offerte aux familles à risque.

Dans ce travail, nous mettons le point sur cette pathologie en décrivant l'observation clinique d'un enfant âgé de 9 ans ; chez qui le diagnostic de MPS VII a été suspecté devant les antécédents d'infections récidivantes à localisation pulmonaire , le syndrome dysmorphique, la macrocranie, la macroglossie, la déformation thoracique en entonnoir, le souffle systolique, le retard staturopondéral, le retard cognitif, l'opacité cornéenne, la hernie inguinale, la limitation des amplitudes articulaires, la dysostose multiple. Le diagnostic a été confirmé sur l'excrétion urinaire accrue de glycosaminoglycane (dermatane sulfate et héparane sulfate) et sur l'activité enzymatique de la β -glucuronidase dans les leucocytes qui a été effondrés à 0,1 $\mu\text{mol/l/h}$. en l'absence de traitement enzymatique substitutif dans notre contexte, cet enfant a bénéficié uniquement d'un traitement symptomatique.

Nous essayerons de dégager les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de cette pathologie ultra rare.

ABSTRACT

Title: Mucopolysaccharidosis type VII: Sly's disease, about a case and literature review.

Autor: El Hamdouchi Haajar

Keywords: Beta-glucuronidase -Enzyme replacement therapy - Glycosaminoglycans - Mucopolysaccharidosis VII - Sly disease.

Mucopolysaccharidosis type VII, also known as Sly disease, is a lysosomal overload caused by a β -glucuronidase enzyme deficit. The latter is responsible for the intra-lysosomal accumulation of glycosaminoglycans in tissues. This accumulation leads to cellular dysfunction resulting in various pathological manifestations. MPS VII is an ultra-rare disease, and its transmission is autosomal recessive. Sly disease is a severe pathology and presents itself in a very wide clinical spectrum with extreme heterogeneity. Ranging from very moderate forms with slower progression, discovered in adolescence, to severe forms expressed earlier, with multisystemic manifestations. Furthermore, the diagnosis must be confirmed by measuring the enzymatic activity in leukocytes, then by looking for mutations in the gene coding for β -glucuronidase. In the absence of effective treatment, prenatal diagnosis remains the only option for families at risk.

In this thesis, we will mainly focus on describing the clinical observation of this pathology on a 9-year-old male child. Since he has a history of recurrent pulmonary infections, dysmorphic syndrome, macrocrania, macroglossia, funnel-shaped thoracic deformity, systolic murmur, staturoponderal delay, cognitive delay, corneal opacity, inguinal hernia, limited joint amplitudes, and multiple dysostosis, the diagnosis of MPS VII was suspected. The diagnosis was confirmed on the increased urinary excretion of glycosaminoglycan (dermatan sulfate, and heparan sulfate) and on the enzymatic activity of β -glucuronidase in leukocytes which collapsed to 0.1 $\mu\text{mol/l/h}$. Moreover, this child only benefited from symptomatic treatment, as we do not have access to enzyme substitution therapy. We will be working on identifying the epidemiological, pathophysiological, clinical, biological, radiological, and therapeutic aspects of this ultra-rare pathology.

ملخص

العنوان: داء عديد السكاريد المخاطي من النوع السابع: مرض سلاي، حول دراسة حالة ومراجعة للأدبيات العلمية

المؤلف: الحمدوشي هاجر

الكلمات المفتاحية: بيتا جلوكورونيداز- العلاج ببدائل الإنزيم - الجليكوزامينوجليكان - عديد السكاريد السابع – مرض سلاي

ينجم داء عديد السكاريد المخاطي السابع عن نقص إنزيم بيتا جلوكورونيداز ، مما يؤدي إلى زيادة الحمولة الليوزومية و إلى تراكم الجليكوزامينوجليكان داخل الأنسجة الليوزومية في الجسم . ينتج عن هذا التراكم خلل في الوظائف الخلوية مما يفضي الى مظاهر مرضية مختلفة. هو مرض نادر للغاية يحدث عن .انتقال وراثي جسي متتحي

هو مرض خطير يظهر على شكل طيف سريري واسع جداً حيث يضم مظاهر متعددة الأنظمة، مبكرة وشديدة وكذا أشكال ذات ظهور للأعراض متأخر مع تقدم أبطأ. يجب تأكيد التشخيص عن طريق قياس النشاط الأنزيمي في الكريات البيضاء، ثم باختبار الطفرات في الجين المشفر بيتا جلوكورونيداز باستخدام البيولوجيا الجزيئية. في غياب العلاج الفعال، يظل التشخيص السابق للولادة هو الخيار الوحيد المتاح .للعائلات المعرضة للخطر

في هذه الاطروحة، نركز على هذه الحالة المرضية من خلال وصف الملاحظة السريرية لطفل يبلغ من العمر 9 سنوات؛ الذي تم الاشتباه في تشخيصه بداء عديد السكاريد المخاطية السابع بسبب تاريخ من الالتهابات الرئوية المتكررة، متلازمة تشوه الخلقي، ضخامة الرأس، ضخامة اللسان، تشوه قمع الصدر، نفخة انقباضية ، التأخر في النمو، تأخير معرفي ، عتامة القرنية ، الفتق الإربي ، تقييد نطاق الحركة ، خلل التنسج المتعدد. تم تأكيد التشخيص من خلال زيادة إفراز البول للجليكوزامينوجليكان (كبريتات ديرماتان وكبريتات الهيباران) والنشاط الأنزيمي للبيتا جلوكورونيداز في الكريات البيض التي انهارت عند 0.1 ميكرو مول / لتر / ساعة. في غياب العلاج ببدائل الإنزيم في سياقنا، تلقى هذا الطفل علاج الأعراض فقط.

سنحاول تحديد الجوانب الوبائية والفسولوجية المرضية والسريرية والبيولوجية والإشعاعية والعلاجية لهذا .المرض النادر جداً

*Références
bibliographiques*

- [1]. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL, “Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis,” *J. Pediatr.*, vol. 82, no. 2, pp. 249–57, 1973.
- [2]. A. M. Montaña *et al.*, “Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII),” *J. Med. Genet.*, vol. 53, no. 6, pp. 403–418, Jun. 2016, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322.
- [3]. M. Stapleton, N. Arunkumar, F. Kubaski, R. W. Mason, O. Tadao, and S. Tomatsu, “Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 125, no. 1–2, pp. 4–17, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.003.
- [4]. M. R. Islam, S. Tomatsu, G. N. Shah, J. H. Grubb, S. Jain, and William. S. Sly, “Active Site Residues of Human β -Glucuronidase: EVIDENCE FOR GLU⁵⁴⁰ AS THE NUCLEOPHILE AND GLU⁴⁵¹ AS THE ACID-BASE RESIDUE,” *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 33, pp. 23451–23455, Aug. 1999, doi: 10.1074/jbc.274.33.23451.
- [5]. “Mucopolysaccharidosis type 7 , Orphanet,” *Mucopolysaccharidosis type 7*, May 2019. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=40.
- [6]. Heron B, Guffon N, *Progrès Dans les Maladies Lysosomales, Maladie métabolique héréditaire.*, Doin. progrès en pédiatrie-29, 2011.
- [7]. B. Héron, *Lipidoses lysosomales. [Article 4-059-U-20]*, vol. 12. EMC - Pédiatrie, 2017.
- [8]. W. Krivit, “Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases,” *Springer Semin.*

Immunopathol., vol. 26, no. 1–2, pp. 119–132, Nov. 2004, doi: 10.1007/s00281-004-0166-2.

- [9]. Cartier N, Aubourg P, “Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy.,” *Curr. Opin. Mol. Ther.*, vol. 10(5), pp. 471–478, Oct. 2008.
- [10]. F. Feillet , A. Wiedemann, E. Jeannesson, R. Jaussaud et P. Journeau, *Mucopolysaccharidoses. EMC : Pédiatrie - Maladies infectieuses*, vol. 36. 2016.
- [11]. R. R. Vivès, “Héparanes sulfate: Structure, fonctions, régulation,” p. 148.
- [12]. L. Gasimli, R. J. Linhardt, and J. S. Dordick, “Proteoglycans in stem cells,” *Biotechnol. Appl. Biochem.*, vol. 59, no. 2, pp. 65–76, Mar. 2012, doi: 10.1002/bab.1002.
- [13]. F. Feillet, “Mucopolysaccharidoses,” vol. 20, p. 13.
- [14]. C. Praillet, J. Grimaud, and H. Lortat-Jacob, “Les protéoglycanes. (I) Molécules aux multiples fonctions... futures molécules thérapeutiques ?,” *médecine/sciences*, vol. 14, no. 4, p. 412, 1998, doi: 10.4267/10608/1056.
- [15]. “Recherche de biomarqueurs glucidiques de mucopolysaccharidoses et étude,These de doctorat,Pierre-Edouard Bodet,université PARIS-SACLAY, 2016.” .
- [16]. Neufeld ER, Muenzer J., “The Mucopolysaccharidosis : The metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, 7 th ed. New York, Mc Graw-Hill.,” pp. 3421–3451, 1995.

- [17]. “Les enzymes de biosynthèse des glycosaminoglycanes: Etude structurale et fonctionnelle de la β 4GalT7 humaine et caractérisation moléculaire des mutations responsables du syndrome progéroïde d’Ehlers-Danlos, Ibtissam Talhaoui, 2010.” .
- [18]. S. Sarrazin, W. C. Lamanna, and J. D. Esko, “Heparan Sulfate Proteoglycans,” *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 3, no. 7, pp. a004952–a004952, Jul. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a004952.
- [19]. J. M. Trowbridge and R. L. Gallo, “Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan,” *Glycobiology*, vol. 12, no. 9, pp. 117R-125R, Sep. 2002, doi: 10.1093/glycob/cwf066.
- [20]. “Karl Meyer, Alfred Linker, Eugene A. Davidson, Bernard Weissmann ,The mucopolysaccharides of bovine cornea, 1953.” .
- [21]. D. Lacombe and D. P. Germain, “Génétique des mucopolysaccharidoses,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, pp. S22–S26, Jun. 2014, doi: 10.1016/S0929-693X(14)72255-9.
- [22]. C. Caillaud, “Principes des approches thérapeutiques pour les mucopolysaccharidoses,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, pp. S39–S45, Jun. 2014, doi: 10.1016/S0929-693X(14)72258-4.
- [23]. J. M. Shipley, M. Klinkenberg, B. M. Wu, D. R. Bachinsky, J. H. Grubb, and W. S. Sly, “Mutational Analysis of a Patient with Mucopolysaccharidosis Type VII, and Identification of Pseudogenes,” p. 10.
- [24]. B. B. Knowles, D. Solter, G. Trinchieri, K. M. Maloney, S. R. Ford, and D. P. Aden, “Complement-mediated antiserum cytotoxic reactions to human chromosome 7 coded antigen(s): immunoselection of rearranged human

- chromosome 7 in human-mouse somatic cell hybrids.,” *J. Exp. Med.*, vol. 145, no. 2, pp. 314–326, Feb. 1977, doi: 10.1084/jem.145.2.314.
- [25]. “M. E. Haskins, R. J. Desnick, and N. DiFerrante, ‘ β - glucuronidase deficiency in a dog: a model of human mucopolysaccharidosis VII,’ *Pediatric Research*, vol. 18, no. 10, pp. 980–984, 1984.”
- [26]. “M. E. Haskins, G. D. Aguirre, P. F. Jezyk, E. H. Schuchman, R. J. Desnick, and D. F. Patterson, ‘Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): beta-glucuronidase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog,’ *American Journal of Pathology*, vol. 138, no. 6, pp. 1553–1555, 1991.”
- [27]. “D. C. S. Dombrowski, K. P. Carmichael, P. Wang, T. M. O’Malley, M. E. Haskins, and U. Giger, ‘Mucopolysaccharidosis type VII in a German shepherd dog,’ *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 224, no. 4, pp. 553–532, 2004.”
- [28]. “E. H. Birkenmeier, M. T. Davisson, W. G. Beamer et al., ‘Murine mucopolysaccharidosis type VII. Characterization of a mouse with β -glucuronidase deficiency,’ *Journal of Clinical Investigation*, vol. 83, no. 4, pp. 1258–1266, 1989.”
- [29]. “Miller, R. D., Hoffmann, J. W., Powell, P. P., Kyle, J. W., Shipley, J. M., Bachinsky, D. R., & Sly, W. S. (1990). Cloning and characterization of the human β -glucuronidase gene. *Genomics*, 7(2), 280–283. doi:10.1016/0888-7543(90)90552-6.” .
- [30]. “F. Speleman, R. Vervoort, N. Van Roy, I. Liebaers, W. S. Sly, et W. Lissens, « Localisation par fluorescence in situ hybridation of the human

functional β -glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21 $\rightarrow$ q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13 », *Cytogenetics and Cell Genetics*, vol. 72, no 1, pp. 53–55, 1996.” .

- [31]. Marechal, V., Naffakh, N., Danos, O., and Heard, J. M., “Disappearance of lysosomal storage in spleen and liver of mucopolysaccharidosis VII mice after transplantation of genetically modified bone marrow cells.,” *Blood*, vol. 82, pp. 1358–1365, 1993.
- [32]. “Wolfe, J. H., Sands, M. S., Barker, J. E., Gwynn, B., Rowe, L. B., Vogler, C. A., and Birkenmeier, E. H. (1992). Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer. *Nature* 360, 749-753.”
- [33]. “Moullier, P., Bohl, D., Cardoso, J., Heard, J. M., and Danos, O. (1995). Long-term delivery of a lysosomal enzyme by genetically modified fibroblasts in dogs. *Nat Med* 1, 353-357.”
- [34]. “Nakama, H., Ohsugi, K., Otsuki, T., Date, I., Kosuga, M., Okuyama, T., and Sakuragawa, N. (2006). Encapsulation cell therapy for mucopolysaccharidosis type VII using genetically engineered immortalized human amniotic epithelial cells. *Tohoku J Exp Med* 209, 23-32.”
- [35]. Y. Yamada *et al.*, “Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 21, no. 6, pp. 629–634, Mar. 1998, doi: 10.1038/sj.bmt.1701141.

- [36]. R. O. Brady, "Enzyme Replacement for Lysosomal Diseases," *Annu. Rev. Med.*, vol. 57, no. 1, pp. 283–296, Feb. 2006, doi: 10.1146/annurev.med.57.110104.115650.
- [37]. J. H. Grubb, C. Vogler, Y. Tan, G. N. Shah, A. F. MacRae, and W. S. Sly, "Infused Fc-tagged α -glucuronidase crosses the placenta and produces clearance of storage in utero in mucopolysaccharidosis VII mice," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 24, pp. 8375–8380, Jun. 2008, doi: 10.1073/pnas.0803715105.
- [38]. C. Vogler *et al.*, "Overcoming the blood–brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII," *Med. Sci.*, p. 6.
- [39]. J. H. Grubb, C. Vogler, B. Levy, N. Galvin, Y. Tan, and W. S. Sly, "Chemically modified α -glucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 7, pp. 2616–2621, Feb. 2008, doi: 10.1073/pnas.0712147105.
- [40]. A. Urayama, J. H. Grubb, W. A. Banks, and W. S. Sly, "Epinephrine enhances lysosomal enzyme delivery across the blood brain barrier by up-regulation of the mannose 6-phosphate receptor," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, no. 31, pp. 12873–12878, Jul. 2007, doi: 10.1073/pnas.0705611104.
- [41]. M. S. Sands and B. L. Davidson, "Gene therapy for lysosomal storage diseases," *Mol. Ther.*, vol. 13, no. 5, pp. 839–849, May 2006, doi: 10.1016/j.ymthe.2006.01.006.

- [42]. K. P. Ponder *et al.*, “Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 99, no. 20, pp. 13102–13107, Oct. 2002, doi: 10.1073/pnas.192353499.
- [43]. C. S. Stein *et al.*, “In Vivo Treatment of Hemophilia A and Mucopolysaccharidosis Type VII Using Nonprimate Lentiviral Vectors,” *Mol. Ther.*, vol. 3, no. 6, pp. 850–856, Jun. 2001, doi: 10.1006/mthe.2001.0325.
- [44]. M. Kosuga *et al.*, “Adenovirus-Mediated Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis VII: Involvement of Cross-Correction in Wide-Spread Distribution of the Gene Products and Long-Term Effects of CTLA-4Ig Coexpression,” *Mol. Ther.*, vol. 1, no. 5, pp. 406–413, May 2000, doi: 10.1006/mthe.2000.0067.
- [45]. B. K. Berges, S. Yellayi, B. A. Karolewski, R. R. Miselis, J. H. Wolfe, and N. W. Fraser, “Widespread Correction of Lysosomal Storage in the Mucopolysaccharidosis Type VII Mouse Brain with a Herpes Simplex Virus Type 1 Vector Expressing β -Glucuronidase,” *Mol. Ther.*, vol. 13, no. 5, pp. 859–869, May 2006, doi: 10.1016/j.ymthe.2005.12.017.
- [46]. J. Nelson, *Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland*. 1997.
- [47]. P. J. Meikle, “Prevalence of Lysosomal Storage Disorders,” *JAMA*, vol. 281, no. 3, p. 249, Jan. 1999, doi: 10.1001/jama.281.3.249.
- [48]. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB., “Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996.,” *Pediatrics*, 2000.

- [49]. B. J. H. M. Poorthuis *et al.*, “The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands,” *Hum. Genet.*, vol. 105, no. 1–2, pp. 151–156, Aug. 1999, doi: 10.1007/s004399900075.
- [50]. *MPS Society. Guide to Understanding Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) Sly. Amersham: MPS Society; 2013. .*
- [51]. S. A. Khan *et al.*, “Epidemiology of mucopolysaccharidoses,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 121, no. 3, pp. 227–240, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
- [52]. H. Moammar, G. Cheriyan, R. Mathew, and N. Al-Sannaa, “Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008,” *Ann. Saudi Med.*, vol. 30, no. 4, pp. 271–277, Jul. 2010, doi: 10.4103/0256-4947.65254.
- [53]. M. Zielonka, S. F. Garbade, S. Kölker, G. F. Hoffmann, and M. Ries, “Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis,” *Genet. Med.*, vol. 19, no. 9, pp. 983–988, Sep. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.10.
- [54]. “Oshima, A., Kyle, J. W., Miller, R. D., Hoffmann, J. W., Powell, P. P., Grubb, J. H., Sly, W. S., Tropak, M., Guise, K. S., and Gravel, R. A. (1987). Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 685-689.” .
- [55]. “Jain, S., Drendel, W. B., Chen, Z. W., Mathews, F. S., Sly, W. S., and Grubb, J. H. (1996). Structure of human beta-glucuronidase reveals candidate lysosomal targeting and active-site motifs. *Nat Struct Biol* 3, 375-381.” .

- [56]. A. W. Wong, S. He, J. H. Grubb, W. S. Sly, and S. G. Withers, "Identification of Glu-540 as the catalytic nucleophile of human beta-glucuronidase using electrospray mass spectrometry," p. 7.
- [57]. S. Tomatsu, A. M. Montaña, V. C. Dung, J. H. Grubb, and W. S. Sly, "Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome)," *Hum. Mutat.*, vol. 30, no. 4, pp. 511–519, Apr. 2009, doi: 10.1002/humu.20828.
- [58]. M. Stangenberg, G. Lingman, G. Roberts, and P. Ozand, "Mucopolysaccharidosis VII as cause of fetal hydrops in early pregnancy," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 44, no. 2, pp. 142–144, Sep. 1992, doi: 10.1002/ajmg.1320440205.
- [59]. Piraud M. Anasarque et maladies de surcharge lysosomale. [mémoire DIU des maladies métaboliques], 2000.
- [60]. Teyssier G, Maire I, Damon G, Boyer S, Lauras B, Freycon F., "Mucopolysaccharidosis type VII. Clinical, radiological and biochemical studies in a neonatal case (author's transl.)," *Arch Fr Pediatr*, vol. 38, pp. 603–4, 1981.
- [61]. "Sly disease, Atlas of metabolic diseases third edition 2011, page 605-609." .
- [62]. G. Chalès, "Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses : manifestations ostéoarticulaires," p. 9.
- [63]. F. Furlan *et al.*, "A new case report of severe mucopolysaccharidosis type VII: diagnosis, treatment with haematopoietic cell transplantation and

prenatal diagnosis in a second pregnancy,” *Ital. J. Pediatr.*, vol. 44, no. S2, p. 128, Nov. 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0566-x.

- [64]. E. A. Braunlin *et al.*, “Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management,” *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 34, no. 6, pp. 1183–1197, Dec. 2011, doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
- [65]. T. J. Gniadek *et al.*, “Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome),” *Cardiovasc. Pathol.*, vol. 24, no. 5, pp. 322–326, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.carpath.2015.06.001.
- [67]. Arthur L. Beaudet, Nieola M. DiFerrante, Variation in the phenotypic expression of β -lucuronidase deficiency, *J pediatrics*, 1975. .
- [68]. “Sly Disease: Mucopolysaccharidosis Type VII, SHEELA NAMPOOTHIRI, KAPPANAYIL MAHESH, K R HIRAN, V SUNITHA, Indian Pediatrics, VOLUME 45 __OCTOBER 17, 2008.” .
- [69]. A. Sun, “Lysosomal storage disease overview,” *Ann. Transl. Med.*, vol. 6, no. 24, p. 476.-476., Dec. 2018, doi: 10.21037/atm.2018.11.39.
- [70]. A. C. Sewell, J. Gehler, G. Mittermaier, and E. Meyer, “Mucopolysaccharidosis type VII (β -glucuronidase deficiency): a report of a new case and a survey of those in the literature,” *Clin. Genet.*, vol. 21, no. 6, pp. 366–373, Apr. 2008, doi: 10.1111/j.1399-0004.1982.tb01389.x.
- [71]. R. D. Dickerman, K. O. Colle, C. A. Bruno, and S. J. Schneider, “Craniovertebral Instability With Spinal Cord Compression in a 17-Month-Old Boy With Sly Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type VII): A

- Surgical Dilemma,” *Spine*, vol. 29, no. 5, pp. E92–E94, Mar. 2004, doi: 10.1097/01.BRS.0000112074.48566.FA.
- [72]. M. L. Escolar, S. A. Jones, E. G. Shapiro, D. D. G. Horovitz, C. Lampe, and H. Amartino, “Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 122, pp. 35–40, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.010.
 - [73]. L. Sisinni *et al.*, “Haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type VII: A case report,” *Pediatr. Transplant.*, vol. 22, no. 7, p. e13278, Nov. 2018, doi: 10.1111/petr.13278.
 - [74]. L. Peterson, J. Parkin, and A. Nelson, “Mucopolysaccharidosis Type VII: A Morphologic, Cytochemical, and Ultrastructural Study of the Blood and Bone Marrow,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 78, no. 4, pp. 544–548, Oct. 1982, doi: 10.1093/ajcp/78.4.544.
 - [75]. “Ruijter G. Mucopolysaccharidoses diagnostic approaches. 2012 www.erndim.org..pdf.” .
 - [76]. R. Froissart and S. Bekri, “Diagnostic et suivi des mucopolysaccharidoses,” *Arch. Pédiatrie*, vol. 21, pp. S27–S31, Jun. 2014, doi: 10.1016/S0929-693X(14)72256-0.
 - [77]. K. Mahalingam, S. Janani, S. Priya, E. M. Elango, and R. M. Sundari, “Diagnosis of mucopolysaccharidoses: How to avoid false positives and false negatives,” *Indian J. Pediatr.*, vol. 71, no. 1, pp. 29–32, Jan. 2004, doi: 10.1007/BF02725652.
 - [78]. I. Scala, G. Parenti, and G. Andria, “Universal screening for inherited metabolic diseases in the neonate (and the fetus),” *J. Matern. Fetal*

Neonatal Med., vol. 25, no. sup5, pp. 4–6, Oct. 2012, doi: 10.3109/14767058.2012.716983.

- [79]. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, Rovelli A, Scarpa M, “Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler,” *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12(1), p. 112, Jun. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
- [80]. Cleary M.A., and Wraith J.E., “The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome),” *Acta Paediatr*, vol. 84, pp. 337–339, 1995.
- [81]. Froissart R, Da Silva IM, Maire I., “Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum,” *Acta Paediatr Suppl*, vol. 96, pp. 71–7, 2007.
- [82]. Wraith J.E., Danks D.M., and Rogers J.G, “Mild Sanfilippo syndrome: a further cause of hyperactivity and behavioural disturbance,” *Med J*, vol. 147, pp. 450–451, Aust 1987.
- [83]. Litjens T., Brooks D.A., Peters C., Gibson G.J., Hopwood J.J, “Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients,” *Am J Hum Genet*, vol. 58, pp. 1127-1134., 1996.
- [84]. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, “International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome,” *Am J Med Genet A*, vol. 167A(1), pp. 11–25, Jan. 2015.

- [85]. Brands M.M., Hoogeveen-Westerveld M al, “Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase.,” vol. 8, p. 51, 2013.
- [86]. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, Sims KB, Rosenberg AE., “Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency.,” *N Engl J Med* 335, pp. 1029–1033, 1996.
- [87]. L. A. Clarke, “Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator,” *Rheumatology*, vol. 50, no. suppl 5, pp. v13–v18, Dec. 2011, doi: 10.1093/rheumatology/ker395.
- [88]. L. H. O’Connor *et al.*, “Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII leads to improvements in behavior and auditory function.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 101, no. 7, pp. 1394–1400, Apr. 1998, doi: 10.1172/JCI1773.
- [89]. H. T. Huynh, J. H. Grubb, C. Vogler, and W. S. Sly, “Biochemical evidence for superior correction of neuronal storage by chemically modified enzyme in murine mucopolysaccharidosis VII,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, no. 42, pp. 17022–17027, Oct. 2012, doi: 10.1073/pnas.1214779109.
- [90]. D. J. Rowan *et al.*, “Long circulating enzyme replacement therapy rescues bone pathology in mucopolysaccharidosis VII murine model,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 107, no. 1–2, pp. 161–172, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.07.002.

- [91]. M. S. Sands *et al.*, “Murine mucopolysaccharidosis type VII: long term therapeutic effects of enzyme replacement and enzyme replacement followed by bone marrow transplantation,” *J. Clin. Invest.*, vol. 99, no. 7, pp. 1596–1605, Apr. 1997, doi: 10.1172/JCI119322.
- [92]. G. Liu *et al.*, “Adeno-associated Virus Type 5 Reduces Learning Deficits and Restores Glutamate Receptor Subunit Levels in MPS VII Mice CNS,” *Mol. Ther.*, vol. 15, no. 2, pp. 242–247, Feb. 2007, doi: 10.1038/sj.mt.6300016.
- [93]. C. de Duve and R. Wattiaux, “Functions of Lysosomes,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 28, no. 1, pp. 435–492, Mar. 1966, doi: 10.1146/annurev.ph.28.030166.002251.
- [94]. R. J. Desnick and E. H. Schuchman, “Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 3, no. 12, pp. 954–966, Dec. 2002, doi: 10.1038/nrg963.
- [95]. R. D. Dickerman, K. O. Colle, C. A. Bruno, and S. J. Schneider, “Craniovertebral Instability With Spinal Cord Compression in a 17-Month-Old Boy With Sly Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type VII): A Surgical Dilemma,” *Spine*, vol. 29, no. 5, pp. E92–E94, Mar. 2004, doi: 10.1097/01.BRS.0000112074.48566.FA.
- [96]. J. E. Fox, L. Volpe, J. Bullaro, E. D. Kakkis, and W. S. Sly, “First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 114, no. 2, pp. 203–208, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.017.

- [97]. “Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Mepsevii™ (vestronidase alfavjbk): US prescribing information. 2017. <http://www.fda.gov/>. Accessed 21 Nov 2018.”.
- [98]. “UNO Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda. Mepsevii™: Brazilian prescribing information. São Paulo: UNO Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda; 2018.” UNO Healthcare Comércio de Medicamentos Ltda. Mepsevii™.
- [99]. “European Medicines Agency. Vestronidase alfa (Mepsevii): summary of product characteristics. 2018. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 2018.” <http://www.ema.europa.eu/>.
- [100]. E. H. McCafferty and L. J. Scott, “Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII,” *BioDrugs*, vol. 33, no. 2, pp. 233–240, Apr. 2019, doi: 10.1007/s40259-019-00344-7.
- [101]. Y. Qi *et al.*, “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 58, no. 5, pp. 673–683, May 2019, doi: 10.1007/s40262-018-0721-y.
- [102]. *Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials*. Clinical Pharmacokinetics, 2019.
- [103]. E. D. Kakkis *et al.*, “Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 3, pp. 182–188, Jan. 2001, doi: 10.1056/NEJM200101183440304.

- [104]. C. J. Hendriksz *et al.*, “Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 114, no. 2, pp. 178–185, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.012.
- [105]. P. Harmatz *et al.*, “Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study,” *J. Pediatr.*, vol. 148, no. 4, pp. 533-539.e6, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014.
- [106]. J. Muenzer *et al.*, “A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome),” *Genet. Med.*, vol. 8, no. 8, pp. 465–473, Aug. 2006, doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb.
- [107]. “Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -l-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004; 144(5):581–8.” .
- [108]. STRIVE Investigators *et al.*, “Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study,” *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 37, no. 6, pp. 979–990, Nov. 2014, doi: 10.1007/s10545-014-9715-6.
- [109]. “Résumé des caractéristiques du produit: La vestronidase alfa (Mepsevii), European Medicines Agency ,

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_fr.pdf” .

- [110]. “A Phase 3 Study of UX003 Recombinant Human Betaglucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Mucopolysaccharidosis Type VII.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230566>.
- [111]. “A Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Subjects With Mucopolysaccharidosis Type VII, Sly syndrome.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432144>.
- [112]. “National Institutes of Health (NIH). Clinical Trials. NCT02432144. 2018.. Accessible le 27 novembre 2018.” <http://clinicaltrials.gov/>.
- [113]. P. Harmatz *et al.*, “A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 123, no. 4, pp. 488–494, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.006.
- [114]. “Open-Label Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Efficacy and Dose of Study Drug UX003 Recombinant Human Beta-glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Therapy in Patients with Mucopolysaccharidosis Type 7 (MPS 7). Accessed January 4, 2019.” <http://clinicaltrials.gov/>.
- [115]. “Study of UX003 Recombinant Human Beta-Glucuronidase (rhGUS) Enzyme Replacement Treatment in Mucopolysaccharidosis Type 7, Sly Syndrome (MPS 7) Patients Less Than 5 Years of Age . Accessed October 30, 2019.” <http://clinicaltrials.gov/>.

- [116]. Gonzalez-Meneses Lopez AGL, Beuno MB, Lau HL, et autres *Vestronidase alfa stabilise ou améliore les manifestations de maladie dans les sujets avec MPS VII [abstrait no. P-371] J Héritez de Metab Dis. 2018; 41(Suppl. 1):S187-S188. .*
- [117]. Marsden D, Hostutler R, Cimms T, et al., “The MPS VII Disease Monitoring Program is a novel longitudinal, cohort program with a rigor beyond a traditional registry [abstract no. 229 plus poster].,” presented at the WORLD Symposium., 2019.
- [118]. “Haute Autorité de Santé.” [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18299_MEPSEVII_PIC_INS_Avis Def_CT18299](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18299_MEPSEVII_PIC_INS_Avis_Def_CT18299). 24 juin 2020.
- [119]. A. M. Montaña *et al.*, “Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII),” *J. Med. Genet.*, vol. 53, no. 6, pp. 403–418, Jun. 2016, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322.
- [120]. M. R. Islam, R. Vervoort, W. Lissens, J. J. Hoo, L. A. Valentino, and W. S. Sly, “ β -Glucuronidase P408S, P415L mutations: evidence that both mutations combine to produce an MPS VII allele in certain Mexican patients,” *Hum. Genet.*, vol. 98, no. 3, pp. 281–284, Jul. 1996, doi: 10.1007/s004390050207.
- [121]. S. Tomatsu *et al.*, “Mucopolysaccharidosis Type VII: Characterization of Mutations and Molecular Heterogeneity,” p. 8.
- [122]. L. Sisinni *et al.*, “Haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type VII: A case report,” *Pediatr. Transplant.*, vol. 22, no. 7, p. e13278, Nov. 2018, doi: 10.1111/petr.13278.

- [123]. M. Taylor *et al.*, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future,” *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 25, no. 7, pp. e226–e246, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- [124]. “Grubb J.H., Vogler C., Levy B., et al: Chemically modified betaglucuronidase crosses blood-brain barrier and clears neuronal storage in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: pp. 2616-2621.” .
- [125]. N. S. Radin, “Treatment of Gaucher disease with an enzyme inhibitor,” *Glycoconj. J.*, vol. 13, no. 2, pp. 153–157, Apr. 1996, doi: 10.1007/BF00731489.
- [126]. E. Piotrowska, J. Jakóbkiewicz-Banecka, A. Tylki-Szymańska, B. Czartoryska, A. Węgrzyn, and G. Węgrzyn, “Correlation between severity of mucopolysaccharidoses and combination of the residual enzyme activity and efficiency of glycosaminoglycan synthesis,” *Acta Paediatr.*, vol. 98, no. 4, pp. 743–749, Apr. 2009, doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01153.x.
- [127]. D. A. Brooks, V. J. Muller, and J. J. Hopwood, “Stop-codon read-through for patients affected by a lysosomal storage disorder,” *Trends Mol. Med.*, vol. 12, no. 8, pp. 367–373, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.molmed.2006.06.001.
- [128]. I. Nudelman *et al.*, “Development of Novel Aminoglycoside (NB54) with Reduced Toxicity and Enhanced Suppression of Disease-Causing Premature Stop Mutations,” *J. Med. Chem.*, vol. 52, no. 9, pp. 2836–2845, May 2009, doi: 10.1021/jm801640k.

- [129]. E. M. Welch *et al.*, “PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations,” *Nature*, vol. 447, no. 7140, pp. 87–91, May 2007, doi: 10.1038/nature05756.
- [130]. T. Braulke and J. S. Bonifacino, “Sorting of lysosomal proteins,” *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.*, vol. 1793, no. 4, pp. 605–614, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.016.
- [131]. L. Xu *et al.*, “Transduction of Hepatocytes after Neonatal Delivery of a Moloney Murine Leukemia Virus Based Retroviral Vector Results in Long-Term Expression of β -Glucuronidase in Mucopolysaccharidosis VII Dogs,” *Mol. Ther.*, vol. 5, no. 2, pp. 141–153, Feb. 2002, doi: 10.1006/mthe.2002.0527.
- [132]. T. Ohashi, K. Watabe, K. Uehara, W. S. Sly, C. Vogler, and Y. Eto, “Adenovirusmediated gene transfer and expression of human beta-glucuronidase gene in the liver, spleen, and central nervous system in mucopolysaccharidosis type VII mice,” *Proc Natl Acad Sci USA*, p. 6, 1997.
- [133]. C. Ciron *et al.*, “Gene therapy of the brain in the dog model of Hurler’s syndrome,” *Ann. Neurol.*, vol. 60, no. 2, pp. 204–213, Aug. 2006, doi: 10.1002/ana.20870.

Serment

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 325

سنة : 2020

داء عديد السكراريء المخابي من النوع السابع: مرض سلاي، حول دراسة حالة ومراجعة الأدبياء العلمية

أطروحة

قدماء ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة هاجر الحمدوشي

المزءاءة في 16 أبريل 1995 بالرباط

لنيل شهادة

ءكتور في الطب

الكلمات الأساسية : بيتا جلو كورونيداز؛ العلاج ببءائل الأنزيم؛ الجليكوزامينوجلركان؛ عءيء السكراريء السابع؛ مرض سلاي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عمر اكاءر

أستاذ في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال