

Année 2019

Thèse N° 271

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/12/2019

PAR

Mlle. Najwa IMAD

Née Le 24 Septembre 1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mucopolysaccharidoses – Polymorphisme clinique – Explorations paracliniques –
Traitement

JURY

Mr. F.M.R. MAOULAININE

Professeur de pédiatrie.

PRESIDENT

Mme. N. EL IDRISI SLITINE

Professeur de pédiatrie.

RAPPORTEUR

Mr. E.E. KAMILI

Professeur de chirurgie pédiatrique.

JUGE

Mme. N.FDIL

Professeur assistant de chimie de Coordination
Bio-organique.

MEMBRE ASSOCIE



{ قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم }

صدق الله العظيم
سورة البقرة " آية 32 "



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation

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

ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

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

BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire



Dédicaces



À la mémoire de mon père Abdelmoula IMAD

J'aurais tant aimé que tu sois présent pour partager ce moment de bonheur avec moi et pour cueillir tes bénédictions.

Ton absence m'a pesée toutes ces années, à la mémoire de tous ces moments et souvenirs que nous avons partagés, je te dédie ce travail, en guise de remerciement pour chaque instant vécu à tes côtés.

J'espère que tu es heureux et fier de moi là où tu es.

Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

A ma très chère maman Zakia BNOUSSINA

Je te remercie d'être la plus tendre des mamans, je te remercie pour ton amour inconditionnel, je te remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir épaulée durant ce parcours, je te remercie pour tous tes sacrifices, tes conseils et tes prières.

Grâces à toi j'ai pu accomplir ce rêve, je te dédie donc ce travail avec beaucoup de reconnaissance et d'amour. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle :

Qui restera toujours gravée dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ce travail, avec beaucoup d'amour, tout en espérant que tu sois fière de moi là où tu es.

Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A ma très chère et unique sœur Sophía :

Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

Merci d'avoir été la sœur parfaite que tout le monde aimerait avoir.

Merci pour tous ces moments de bonheurs passés à tes côtés.

Je te dédie mon travail en guise de remerciement, et signe d'amour inconditionnel.

A mes très chers frères Faïçal, Taħa, et Rachid:

Votre aide, votre générosité, votre soutien, et vos sacrifices durant toutes ces années, ont été pour moi une source de courage et de confiance, et un moteur pour persévérer.

Je tiens à vous exprimer aujourd'hui mon profond amour et ma reconnaissance.

Je vous dédie ce travail en implorant Dieu qu'il vous apporte bonheur, joie et santé.

A mon cher beau frère Kemal, et ma chère belle sœur Lamía

Je vous remercie pour votre soutien, et amour.

Merci d'avoir cru en moi et d'avoir toujours été à mes côtés.

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

A mes chers neveux Emir, Abdullaħ, et Elyas

Que DIEU le tout puissant vous garde pour vos parents. Je vous aime de tout mon cœur et j'espère avoir été un bon exemple pour vous.

A mes très chères tantes Fatíħa, Touría, Khadija, ainsi qu'à toute la famille BNOUSSINA et la famille IMAD

Aucun mot ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour vos encouragements et votre soutien et votre amour.

Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance à votre bonté exceptionnelle.

Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et vous comble de bonheur.

A mes chères amies et confidentes Rím, Salma et Ikram

A tous nos moments de bonheur, à nos fous rires, à nos belles soirées, à nos sorties, à nos souvenirs inoubliables, à cette amitié qui a résisté au temps et aux épreuves. Je vous exprime tout mon amour, chères amies et sœurs.

Merci pour votre soutien, pour votre patience et pour vos encouragements, merci d'avoir toujours été là pour moi, et de m'avoir comblée. Merci d'être les personnes que vous êtes. Je vous dédie ce travail avec le souhait que notre amitié dure à jamais, pour le meilleur et pour le pire.

A mes bînômes et adorables Loubna et Soraya

Vous aviez toujours été là au bon moment, pour m'épauler, m'encourager, me soutenir et me faire rire.

Je vous remercie pour tous ces moments partagés à vos côtés, pour toutes ces gardes inoubliables, pour nos sorties, pour nos aventures. Merci d'être les amies que tout le monde souhaite avoir. Et merci au petit Ilyas de nous avoir rendues des tatas fières et comblées. Je vous dédie ce travail avec beaucoup d'amour et de reconnaissance.

A mon amie d'enfance Fatima-Zohra

Les années et la distance n'ont fait que renforcer notre amitié, cette amitié qui a duré plus de vingt ans, et qui durera toute la vie inchaa Allah. Tu te souviens de ce jour où je t'avais dit que j'aimerais devenir médecin, on n'avait que six ans, aujourd'hui on en a vingt cinq, et je suis heureuse de t'annoncer que j'ai réalisé ce rêve. Tu me manques chère amie, je te dédie ce travail avec tout mon amour.

A ma très chère amie Docteur Salwa BAKI

Tu as été l'une des plus belles personnes que j'ai eu à connaître, l'amour et l'admiration que j'ai pour toi sont inconditionnels. Je te dédie ce travail en guise de remerciement pour ces merveilleux moments passés à tes côtés.

A Soraya.B , Sara (bínoma), Oumaimati, Fatima- ezzahra BENNANI, Fatim ezzahra BENABDERRAZIK, Karima, Meryem, Houda, Zineb, Najoua, Kawtar, Salma, Soukaina, Sara HADDOUGA, Sara MOULIHI, Asmae, Lamiae, Maria, Mouna, Hajar, Dalila, Badr, Ayoub, Ahmed et à tous mes amis et collègues

Je suis fière d'avoir une aussi grande famille, votre amitié est un joyau que je protégerai à vie. Veuillez acceptez ce travail en guise d'amour. Je vous souhaite un très bon parcours et une vie pleine de joie et de bonheur.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FADL MRABIH RABOU
MAOULLAINE

Professeur de pédiatrie et chef de service de néonatalogie au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre honorable jury.

J'ai eu le privilège d'être une de vos élèves. Et j'ai toujours un profond respect pour votre sérieux et discipline.

Je vous remercie pour le modèle que vous donnez pour vos étudiants, grâce à vos compétences et rigueur.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma profonde gratitude, et ma haute considération.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE, MADAME
NADIA EL IDRISSE SLITINE

*A travers cet ouvrage, je rends hommage à Madame Nadia El Idrissi Slitine.
Professeur de Pédiatrie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.*

C'est avec un immense plaisir et détermination que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement.

Vous avez été une source d'inspiration de par votre intellect et votre haut degré d'humanité. J'ai été marqué durant toute la durée du travail par vos qualités, vous étiez un exemple de bienfaisance à suivre, et ce par votre douceur, votre gentillesse et votre modestie. Merci d'avoir toujours eu les mots justes pour m'accompagner, vous avez été un réel soutien.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et mon infinie reconnaissance et admiration.

*A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE
PROFESSEUR DE CHIRURGIE INFANTILE EL OUAFI
EL AOUNI KAMILI*

Je vous remercie vivement professeur pour avoir chaleureusement accepté de nous honorer par votre présence dans le jury.

J'ai toujours admiré votre simplicité, et la facilité de votre abord, je vous suis reconnaissante pour le savoir acquis grâce à vos hautes qualités humaines et professionnelles.

Je vous remercie également vous vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité.

Je vous réitère, cher maitre, mon profond respect et mes plus sincères remerciements.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME NAIMA FDIL

Professeur assistant de Chimie de Coordination Bio-organique à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

C'est pour moi un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Pour tous les efforts, et toute la patience que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Je vous remercie d'avoir cru en moi, pour m'avoir encouragé soutenue, et conseillée.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de ma profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

**A MON MAÎTRE MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMED
BOUSKRAOUI**

Professeur de pédiatrie à la faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech, chef de service de pédiatrie A au CHU Mohamed VI de Marrakech et doyen de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Vous avez toujours été une source d'inspiration pour vos étudiants. Vous avez tant donné à votre service et à notre faculté, contribuant ainsi à notre formation, tant sur le plan humain que sur le plan scientifique. Nous avons énormément appris grâce à la personne que vous êtes, merci pour votre dévouement, vous êtes un modèle à suivre pour les générations à venir.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de mon respect et de ma considération.

A MON MAÎTRE MADAME IMANE AITSAB

Professeur de pédiatrie à la faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech, chef de service de pédiatrie B au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, pour votre aide et soutien, qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité mon admiration.

Recevez cher maître l'expression de mon profond respect et ma grande admiration.

**A MON MAÎTRE MONSIEUR LE PROFESSEUR DE
PÉDIATRIE NOUREDDINE RADA**

Je vous rends hommage à travers ce travail pour votre humanité, ainsi que pour vos compétences en tant que médecin et enseignant qui font votre réputation.

Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect et admiration.

*A Docteur. DAOUDI résident en pédiatrie, et à Sabír SAID
future doctorant et chercheur PhD*

*Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression
de mes sentiments les plus distingués*

*A tout le personnel du service de néonatalogie, de pédiatrie A, et de
pédiatrie B, à Fatím Ezzahra, à Samía et à Salwa*

*Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et l'expression de ma
profonde gratitude.*



Liste d'abréviations



Liste d'abréviations

MPS	: Mucopolysaccharidose/mucopolysaccharidoses
GAG	: Glycoaminoglycanes
MPS IH	: Mucopolysaccharidose type I Hurler
MPS IHS	: Mucopolysaccharidose type I Hurler Scheie
MPS IS	: Mucopolysaccharidose type I Scheie
HS	: Héparane sulfate
DS	: Dermatane sulfate
DS	: Dérivations standards
KS	: Kératane sulfate
CS	: Chondroïtine sulfate
C4S	: Chondroïtine 4 sulfate
C6S	: Chondroïtine 6 sulfate
ASB	: Aryl Sulfatase B
CHU Med VI	: Centre hospitalier universitaire Mohammed VI
ROT	: Réflexes ostéotendineux
RCM	: Réflexes cutanéomuqueux
GFA	: Glaucome par fermeture de l'angle
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
HPLC	: La chromatographie en phase liquide à haute performance
CPG	: La chromatographie en phase gazeuse

Rx	: Radiographie
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
EEG	: Electroencéphalogramme
ERG	: Electrorétinogramme
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
PEV	: Potentiels évoqués visuels
PEA	: Potentiels évoqués auditifs
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
LCR	: Liquide céphalorachidien
ECG	: Electrocardiogramme
PIO	: Pression intra oculaire
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens
BHE	: Barrière hémato encéphalique
Mg	: Milligramme
Kg	: Kilogramme
Min	: Minime
Mod	: Modérée
Max	: Maximum
Sev	: Sévère
QI	: Quotient intellectuel

N : Nombre

FO : Fond d'oeil

LAF : Lampe à fente



Plan



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	6
RESULTATS	9
I. Le profil épidémiologique	10
1. La répartition selon le sexe des patients	10
2. La répartition des patients selon l'origine géographique	11
3. La répartition des patients selon la couverture sanitaire	11
4. La répartition selon le niveau socio économique	12
5. La répartition des patients selon l'âge	12
6. L'âge d'apparition des symptômes	13
7. L'âge de consultation	14
8. Les motifs de consultations	15
9. Les antécédents Personnels	16
10. Les antécédents familiaux	18
II. Les manifestations cliniques des MPS type I, III et VI	20
1. Les données anthropométriques	20
2. L'aspect général des patients	22
3. Le comportement du patient	26
4. Le développement psychomoteur	26
5. L'atteinte neurologique	26
6. L'atteinte cardiovasculaire	27
7. L'atteinte pleuro-pulmonaire	28
8. L'atteinte abdomino-pelvienne	29
9. L'atteinte ostéo-articulaire	31
10. L'atteinte ophtalmologique	34
11. L'atteinte oto-rhino-laryngologique	36
III. Les examens paracliniques	37
1. Les dosages biologiques	37
2. Les explorations radiologiques	38
3. L'électroencéphalogramme	50
4. Les potentiels évoqués auditifs (PEA)	50
5. Les explorations fonctionnelles visuelles	50
IV. Les traitements proposés	50
1. Le traitement symptomatique	50
2. Le traitement spécifique	51
V. Le conseil génétique	52
VI. L'évolution	52
VII. Le suivi	54
DISCUSSION	55
I. Le profil épidémiologique	56
1. La répartition selon le sexe des patients	56
2. La répartition des patients selon le l'origine géographique	57
3. L'âge d'apparition des symptômes	57

4. L'âge de consultation	58
5. Les motifs de consultation	60
6. Les antécédents familiaux	62
II. Les manifestations cliniques des MPS I, III et VI	63
1. Les données anthropométriques	63
2. L'aspect général des patients	65
3. Le comportement du patient	73
4. Le développement psychomoteur	74
5. L'atteinte neurologique	77
6. L'atteinte cardiovasculaire	78
7. L'atteinte pleuro-pulmonaire	79
8. L'atteinte abdomino-pelvienne	80
9. L'atteinte ostéo-articulaire	83
10. L'atteinte ophtalmologique	85
11. L'atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL)	88
III. Les examens paracliniques	88
1. Le dosage biologique	88
2. Les explorations radiologiques	90
IV. Le traitement	102
1. Les objectifs du traitement	102
2. Le traitement symptomatique	102
3. Le traitement spécifique	108
V. Le conseil génétique	112
VI. L'évolution	113
VII. Le suivi	115
VIII. Les autres types de MPS	115
1. La MPS II (Hunter)	115
2. La MPS IV (Morquio)	117
3. La MPS VII (Sly)	119
4. La MPS IX (Natowitz)	120
IX. Algorithme de la prise en charge des patients avec une MPS	122
RECOMMANDATIONS	123
CONCLUSION	126
ANNEXES	128
RESUMES	135
BIBLIOGRAPHIE	142



Introduction



Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont un groupe de troubles génétiques rares et progressifs des glycoaminoglycanes (GAG), causés par une déficience des enzymes responsables du métabolisme de la dégradation des GAG lysosomales.

L'accumulation des GAG partiellement dégradés et la perturbation de l'homéostasie cellulaire qui en résulte conduisent à un dégât cellulaire et tissulaire progressif.

Les MPS ont été subdivisées selon le déficit enzymatique et les manifestations systémiques et comprennent :

- MPS IH (Hurler), MPS IS (Scheie), MPS IH/S (Hurler/Sheie)
- MPS II (Hunter)
- MPS III (Sanfilippo)
- MPS IV (Morquio)
- MPS VI (Maroteaux-Lamy)
- MPS VII (Sly)
- MPS IX (Natowicz) [1]

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

Elle a un large spectre de sévérité avec 2 phénotypes: sévère (syndrome de Hurler) et atténué (syndromes de Hurler-Scheie et Scheie). Tous les patients atteints de MPS I présentent un large éventail de manifestations cliniques. [2]

La MPS II, aussi dénommée syndrome de Hunter est une rare maladie de stockage lysosomale, de transmission récessive lié au chromosome X. Elle est causée par un déficit enzymatique en iduronate-2-sulfatase, conduisant à l'accumulation des GAG : l'héparane sulfate et dermatane sulfate.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Le dépôt anormal des GAG entraîne un dysfonctionnement d'organes et de systèmes multiples et provoque un large spectre de maladies chroniques et progressives, mettant en danger la vie des patients. [3]

La MPS III, ou syndrome de Sanfilippo, est une maladie de stockage lysosomale dans laquelle l'héparane sulfate est accumulé dans les lysosomes, ainsi qu'à l'extérieur des cellules, comme matériel de stockage primaire.

Cette maladie est un complexe de quatre déficiences enzymatiques, impliquées dans la dégradation de l'héparane sulfate :

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

Le système nerveux central est principalement affecté dans tous les sous-types de MPS III. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour le syndrome de Sanfilippo. [4]

Le syndrome de Morquio (MPS IV) est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal, il comprend 2 types : Le syndrome de Morquio A (MPA IVA) causé par un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, et le syndrome de Morquio B causé par un déficit de la β -galactosidase. Cette carence enzymatique entraîne une accumulation progressive de GAG : la KS et la C6S principalement dans les lysosomes des os, du cartilage et des ligaments. La majeure partie de la KS est produite dans le cartilage ; par conséquent, les substrats non dégradés s'accumulent principalement à ce niveau et dans sa matrice extracellulaire, ce qui entraîne un impact direct sur le cartilage et le développement osseux. [5]

La MPS VI, ou syndrome de Maroteaux-Lamy est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal causé par un déficit de l'enzyme arylsulfatase B (ASB), impliquée dans la dégradation des glycoaminoglycanes (GAG) dermatane sulfate (DS) et chondroïtine 4-sulfate

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

(C4S). Cette carence enzymatique entraîne l'accumulation des GAG dans divers tissus et organes, ce qui entraîne une série de manifestations cliniques multisystémiques qui s'aggravent progressivement avec l'âge.

La prise en charge de la MPS VI comprend la thérapie enzymatique substitutive et le traitement médical et chirurgical des manifestations de la maladie. [6]

La MPS VII (syndrome de Sly) est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal qui se caractérise par un déficit d'activité enzymatique de la β -glucuronidase, celle-ci est l'une des enzymes impliquées dans la dégradation progressive de trois GAG : chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et héparane sulfate. Ces GAG s'accumulent dans les lysosomes de nombreux tissus, éventuellement conduisant à des dysfonctionnements cellulaires et organiques. [7]

La MPS IX est due à un déficit de l'enzyme hyaluronidase, avec une accumulation de l'hyaluronane, elle a été décrite pour la 1^{ère} fois chez une patiente en 1996, posant le diagnostic de la MPS IX, cette patiente avait des antécédents médicaux normaux, mis à part des épisodes fréquents d'otite moyenne et un ganglion qui a été excisé de son poignet gauche. Elle a également présenté des douleurs des masses des tissus mous péri-articulaires, et était légèrement de petite taille avec des érosions acétabulaires et une absence d'atteinte neurologique ou viscérale. [8] [9]

Au Maroc, et au CHU Mohamed VI de Marrakech, nous sommes régulièrement confrontés aux enfants atteints de MPS. Nous notons un grand problème de diagnostic et de prise en charge de ces pathologies encore méconnues dans notre contexte, et dont l'aspect évolutif est dramatique.

L'objectif de ce travail est de :

- Etudier les données cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives de ces affections, car celles-ci se caractérisent par une très grande hétérogénéité.
- Comparer nos résultats aux données de la littérature, afin d'évaluer la prise en charge dans notre contexte.



Matériel et Méthodes



I. Matériel « Population étudiée »

Notre série porte sur l'analyse rétrospective des patients qui ont été suivis dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech, en particulier les services de néonatalogie, pédiatrie A, pédiatrie B, et le laboratoire de biochimie sur une période de 5ans allant du 1^{er} Janvier 2015 au 30 Novembre 2019.

II. Méthodes

Nous avons regroupé les différents paramètres cliniques, paracliniques, et thérapeutiques des malades répondant aux critères d'inclusion sous forme d'un tableau de renseignements individuels (voir annexe N°I).

La collecte des données des patients a été établie en consultant les dossiers médicaux au sein des services de néonatalogie, de pédiatrie A et pédiatrie B, celle-ci a été affinée en contactant les familles des malades.

III. Critères d'inclusion

Tous les enfants ayant bénéficié d'un bilan biologique de certitude confirmant le diagnostic de MPS, et qui ont été suivis au sein du centre hospitalier universitaire Med VI, à l'hôpital mère-enfant.

IV. Critères d'exclusion

- Les enfants n'ayant pas eu un bilan de certitude ou en cours de diagnostic.
- Les patients dont le diagnostic de MPS a été établi et qui ont été suivis dans un établissement autre que le CHU Med VI.
- Les patients sans dossiers médicaux et injoignables par téléphone.

V. Analyse statistique

L'Exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisés à l'aide du logiciel Microsoft Excel©.

VI. Considérations éthiques

L'étude a été réalisée après l'obtention de l'autorisation du comité de thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.

Nous avons également obtenu l'accord des patients majeurs, et celui des tuteurs de ceux qui sont mineurs, afin de pouvoir publier leurs photographies personnelles.



Résultats



I. Le profil épidémiologique

Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 33 patients, avec 26 cas de MPS I, 4 cas de MPS III, et 3 cas de MPS VI, suivis dans différents services du CHU Med VI de Marrakech.

Aucun cas de MPS II, IV, VII, ou IX n'a été rapporté.

1. La répartition selon le sexe des patients

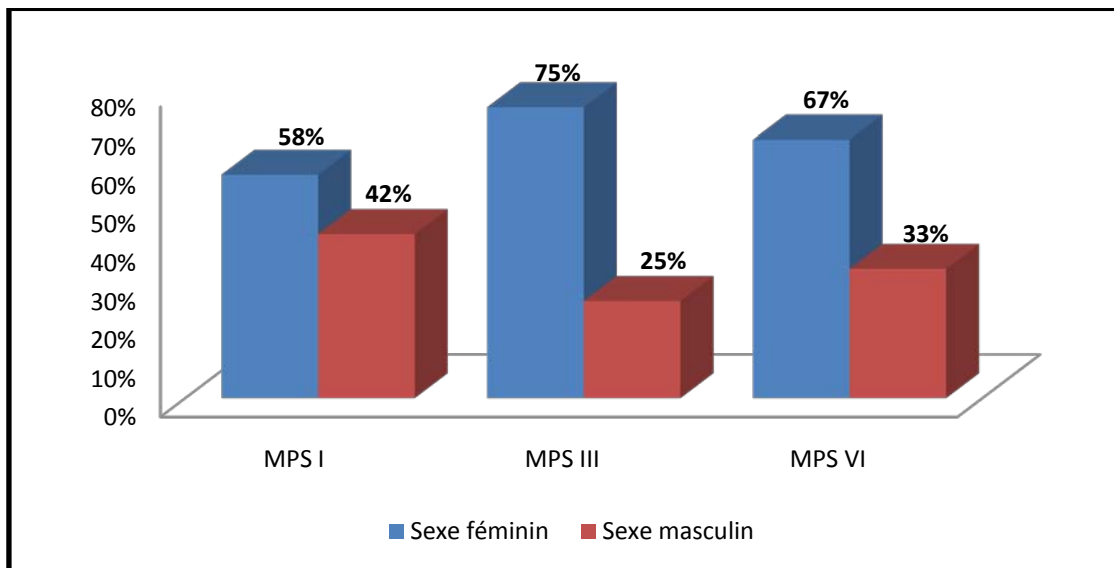


Figure 1. Répartition des sexes en fonction du type de la MPS

Notre série comporte un total de 33 patients, avec 13 garçons et 20 filles, le sex-ratio était de 0,65.

Nous avons noté une nette prédominance féminine chez les patients ayant une MPS type I (58%), III (75%) et VI (67%).

2. La répartition des patients selon l'origine géographique

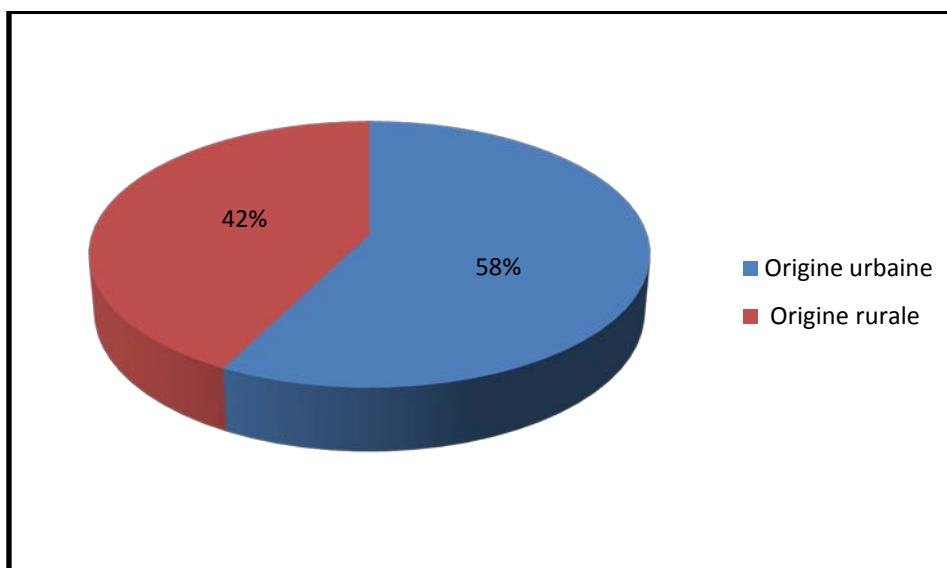


Figure 2. La répartition des patients selon leur lieu d'origine

La majorité des patients était d'origine urbaine, représentant 58% de l'ensemble avec 19 cas, les 14 patients restants étaient d'origine rurale, soit 42%.

3. La répartition des patients selon la couverture sanitaire

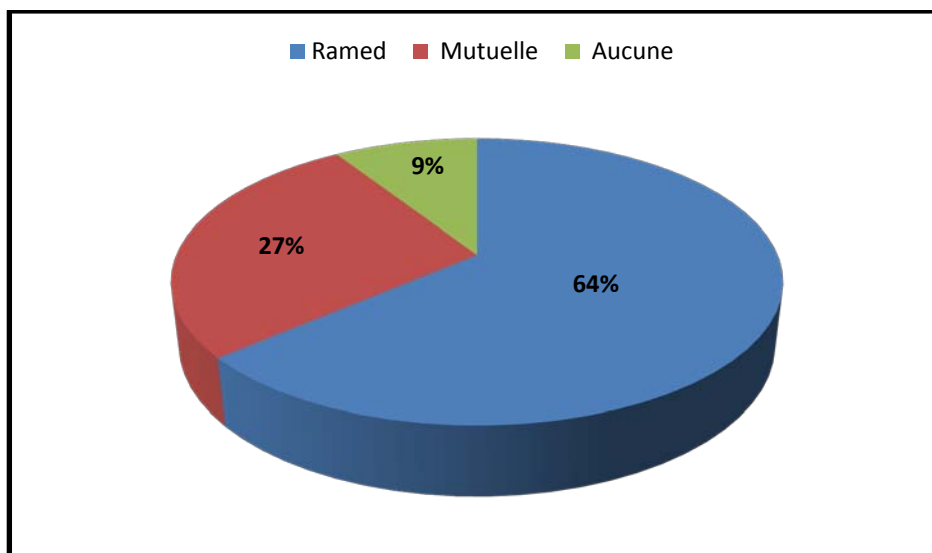


Figure 3. Le pourcentage des patients ayant une couverture sanitaire

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

21 patients étaient couverts par le Ramed, soit 64% de la totalité des cas, 9 patients étaient mutualistes, soit 27% de l'ensemble, et 3 patients n'ont bénéficié d'aucune couverture sanitaire, représentant 9%.

4. La répartition selon le niveau socio économique

Tableau I. Le niveau socio économique chez les patients de notre série

Faible	Moyen	Elevé
72,72%	27,27%	0%

24 parents sur 33 avaient un statut socio-économique bas représentant la majorité de notre étude (72,72%), tandis que 9 parents avaient un revenu moyen, représentant 27,27% de l'ensemble.

5. La répartition des patients selon l'âge

Tableau II. La fourchette d'âge des patients, et leur âge moyen selon le type de MPS

	La fourchette d'âge des patients	La moyenne d'âge des patients
MPS I	3 à 20ans	9,5 ans
MPS III	3 à 10ans	7 ans
MPS VI	3 à 12ans	8,33 ans

Les patients de notre série avaient un âge compris entre 3 et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 11,5 ans.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les patients avec une MPS I étaient âgés de 3 à 20 ans, avec une moyenne d'âge de 9,5ans, les cas de MPS III étaient âgés de 3 à 10 ans, avec une moyenne d'âge de 7ans, et les patients avec une MPS VI étaient âgés de 3 à 12 ans, avec une moyenne d'âge de 8,33 ans.

6. L'âge d'apparition des symptômes

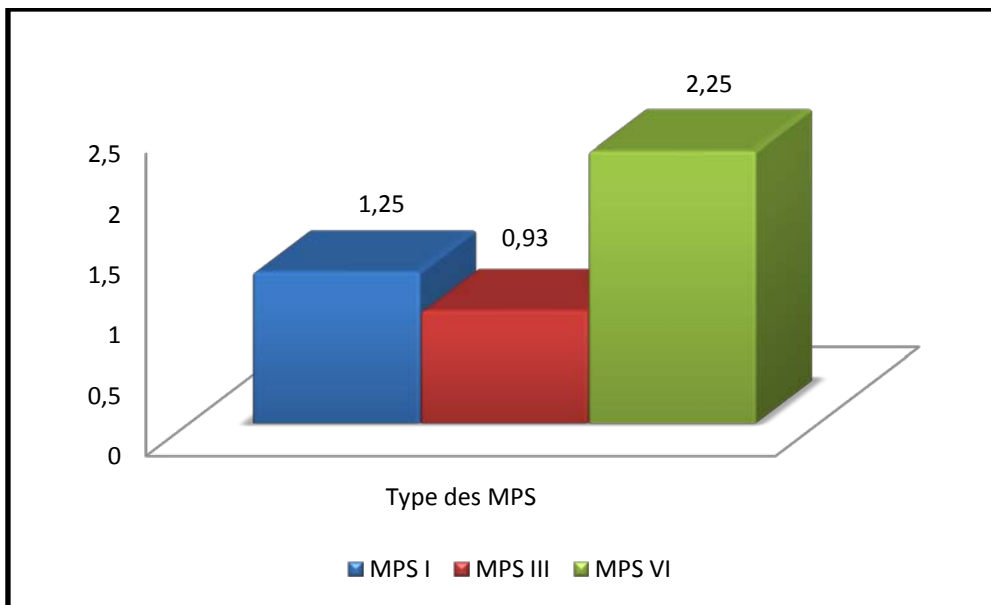


Figure 4. La moyenne d'âge d'apparition des symptômes en années selon le type de la MPS

Les symptômes apparaissent en moyenne à l'âge de :

- 1,47 an (17 mois) tout type confondu.
- 1,25 an (15mois) chez les patients avec une MPS I.
- 0.93 an (11mois) chez les patients avec une MPS III.
- 2,25 ans (27mois) chez les cas de MPS VI.

7. L'âge de consultation

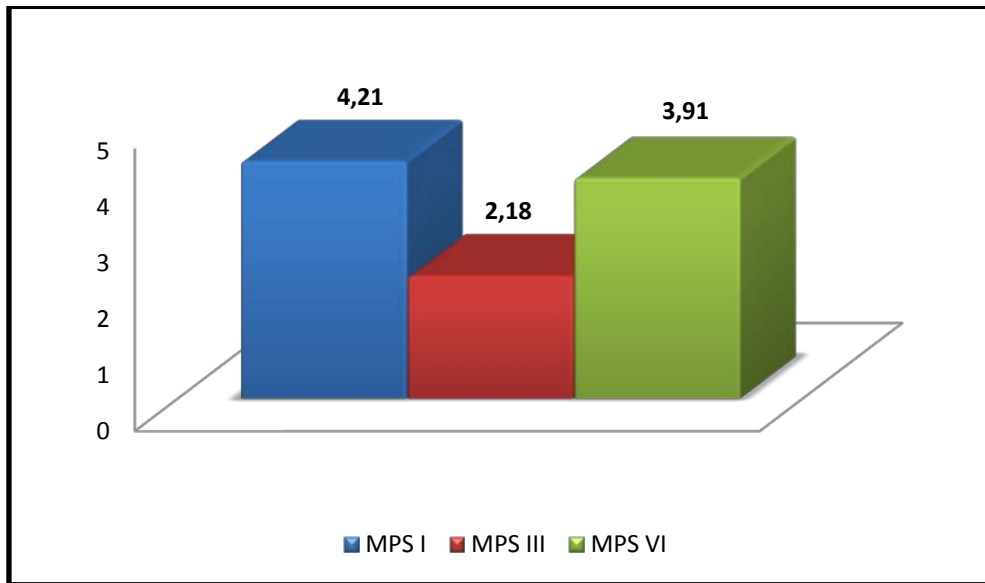


Figure 5. L'âge moyen de consultation en années selon le type de la MPS

Nous avons noté que l'âge de consultation était en moyenne de

- 3,43 ans (41 mois) tout type confondu.
- 4,21 ans (50 mois) chez les cas de MPS I.
- 2,18 ans (26mois) chez les cas de MPS III.
- 3,91 ans (47 mois) chez les cas de MPS VI.

8. Les motifs de consultations

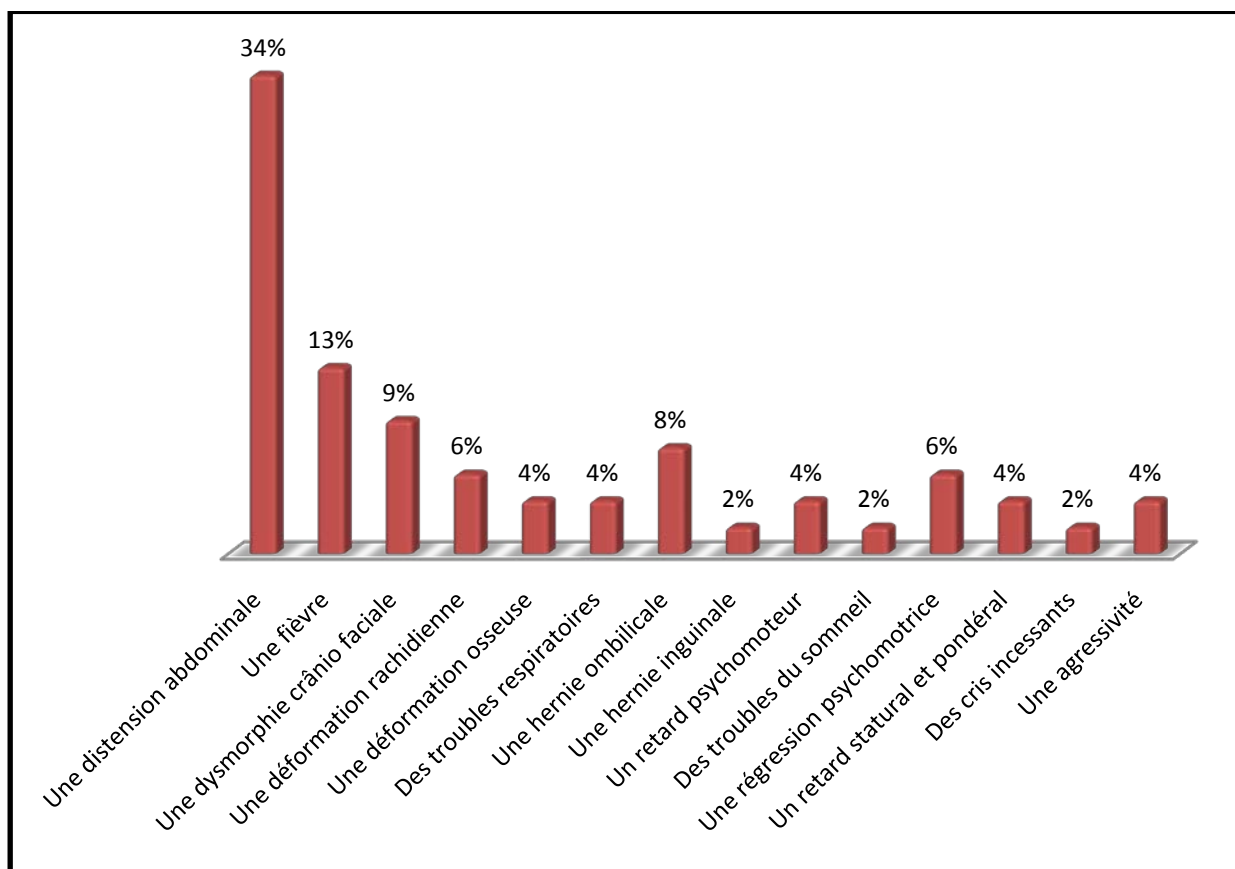


Figure 6. Les motifs de consultation objectivés dans notre série de cas

Les motifs pour lesquels les patients avec une MPS tout type confondu se présentaient en consultation, sont représentés par une distension abdominale (34%), une fièvre (13%), une dysmorphie crânio-faciale (9%), une déformation rachidienne (6%), une déformation osseuse (4%), des troubles respiratoires (4%), une hernie ombilicale (8%), une hernie inguinale (2%), une retard psychomoteur (4%), des troubles du sommeil (2%), une régression psychomotrice (6%), un retard statural et pondéral (4%), des cris incessants (2%) et une agressivité (4%)

Nous avons également regroupé les motifs de consultation spécifiques à chaque type de MPS dans le tableau ci-dessous :

Tableau III. Les motifs de consultations selon chaque type de MPS

	MPS I	MPS III	MPS VI
Motifs de consultations	<ul style="list-style-type: none"> • Une distension abdominale (44%) • Une fièvre (18%) • Une hernie ombilicale (10%) • Une dysmorphie crânio faciale (8%) • Des troubles respiratoires (5%) • Un retard psychomoteur (5%) • Une déformation osseuse (5%) • Une déformation rachidienne (3%) • Une hernie inguinale (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Une régression psychomotrice (38%) • Une agressivité (25%) • Une dysmorphie crânio faciale (13%) • Des cris incessants (13%) • Des troubles du sommeil (13%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Une distension abdominale (17%) • Une déformation rachidienne (33%) • Un retard statural et pondéral (33%) • Une dysmorphie crânio faciale (17%)

9. Les antécédents Personnels

9.1. Les antécédents médicaux

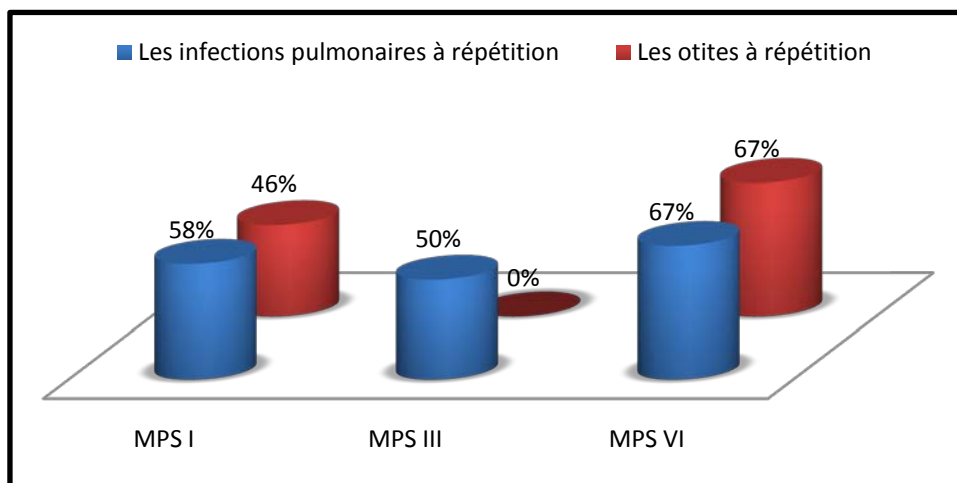


Figure 7. Les antécédents personnels les plus notés au cours de notre travail

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

En regroupant les différents antécédents médicaux des patients, nous avons noté que la totalité de ces derniers ont été vaccinés selon le programme national d'immunisation, à l'exception d'un seul cas.

Les principaux antécédents rapportés chez les patients ont été des infections pulmonaires (retrouvées chez 58% des cas de MPS I, 50% des cas de MPS III, et 67% des cas de MPS VI) et des otites (chez 46% des patients avec une MPS I et 67% des patients avec une MPS VI).

9.2. Les antécédents chirurgicaux

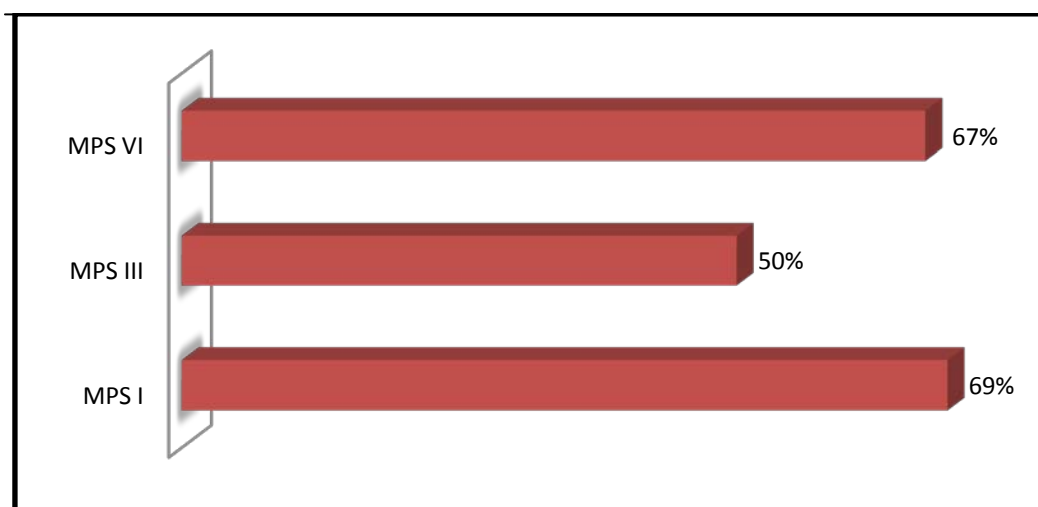


Figure 8. Le pourcentage des patients ayant eu un antécédent (ATCD) d'acte chirurgical

18 cas de MPS I ont rapporté un antécédent d'acte chirurgical (soit 69%), contre 2 cas de MPS III (50%) et 2 cas de MPS VI (67%).

Nous allons détailler les différents traitements chirurgicaux de ces patients dans le chapitre « Le traitement symptomatique ».

10. Les antécédents familiaux

7.1. La consanguinité

18 enfants de la totalité des patients sont issus d'un mariage apparenté (55%), 14 cas d'entre eux sont consanguins 1^{er} degré (78%), contre 4 patients consanguins 2^{ème} degré (22%).

15 patients sont issus d'un mariage non apparenté, ils représentent 45%.

Nous avons également détaillé la répartition de la consanguinité selon chaque type de MPS sur le diagramme suivant :

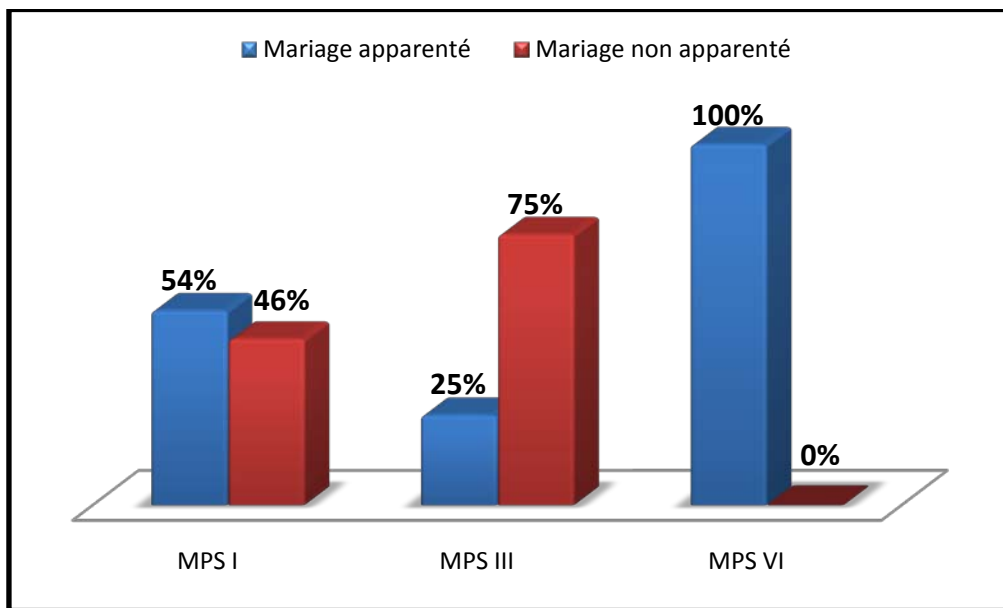


Figure 9. La répartition de la consanguinité des patients selon chaque type de MPS

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

La figure suivante représente la répartition du degré de consanguinité des patients issus d'un mariage apparenté selon chaque type de MPS :

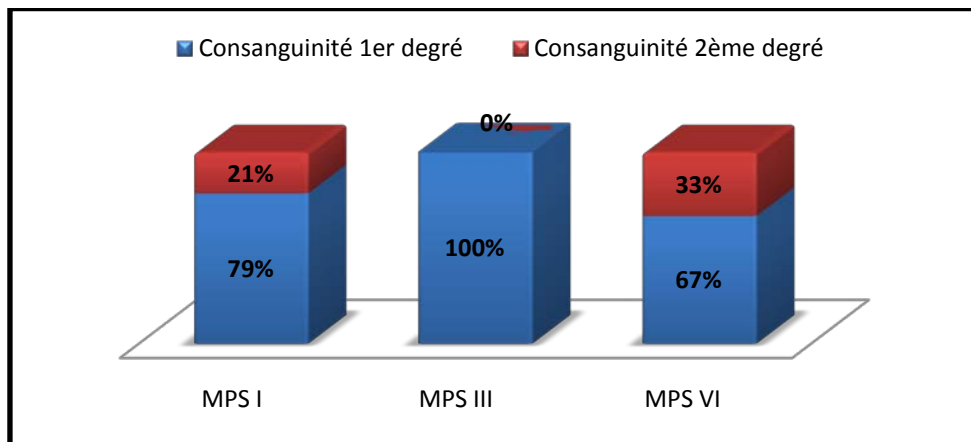


Figure 10. Degré de consanguinité chez les patients issus d'un mariage apparenté, en fonction du type de MPS

7.2. Les cas similaires dans la famille

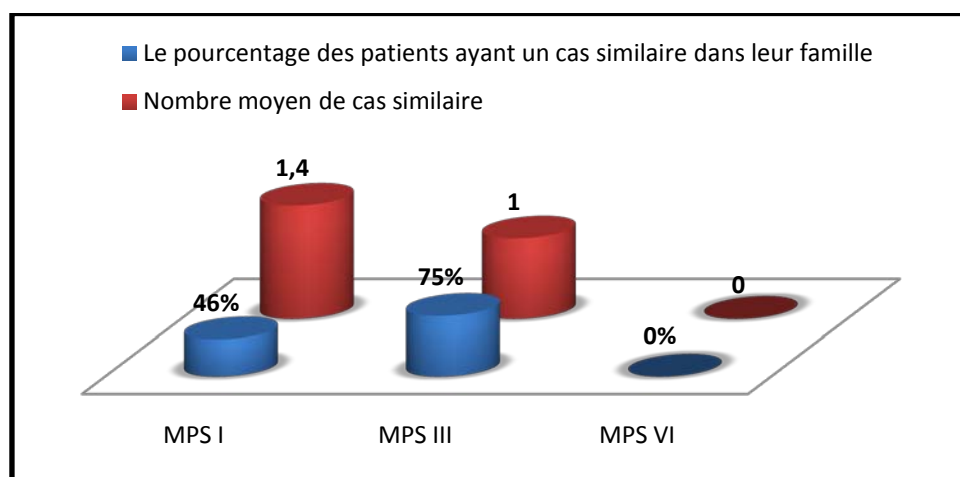


Figure 11. Histogramme montrant le pourcentage des cas qui ont un cas similaire dans leur famille, avec la moyenne de ces cas

12 enfants avec une MPS I (soit 46%) ont un cas similaire dans leur famille, avec en moyenne 1,4 cas.

3 patients avec une MPS III (soit 75%), avec en moyenne 1 cas similaire.

Aucun patient ayant une MPS VI n'a rapporté l'existence d'un cas similaire dans sa famille.

7.3. Le décès dans la fratrie

Seuls les patients ayant une MPS I, ont rapporté des cas de décès au sein de leur fratrie, ces derniers représentent 15% des cas de MPS I.

La moyenne d'âge de décès dans la fratrie était de 3,28 ans.

Une patiente est décédée suite à un arrêt cardiovasculaire.

La cause du décès des autres cas était inconnue.

II. Les manifestations cliniques des MPS type I, III et VI

1. Les données anthropométriques

En ce qui concerne les cas de MPS I :

- 22 patients avaient un retard statural, soit 85%.
- 16 patients avaient un retard pondéral, soit 62%.
- Le retard statural et pondéral ont varié de -1DS à -2DS.
- 12 patients ont présenté une macrocrânie, soit 46%.

Concernant les MPS III :

- 2 enfants ont présenté un retard statural, soit 50%
- Le retard statural était entre -1DS et -2DS.
- La totalité des cas de MPS III avaient un poids dans les normes.
- 1 seul cas avait une macrocrânie.

Concernant les MPS VI :

- La totalité des patients (3 patients) ont présenté un retard statural
- 2 patients avaient un retard pondéral, soit 67%.
- Le retard statural et pondéral correspondaient à -2DS pour tous les patients.
- 2 patients avaient une macrocrânie.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

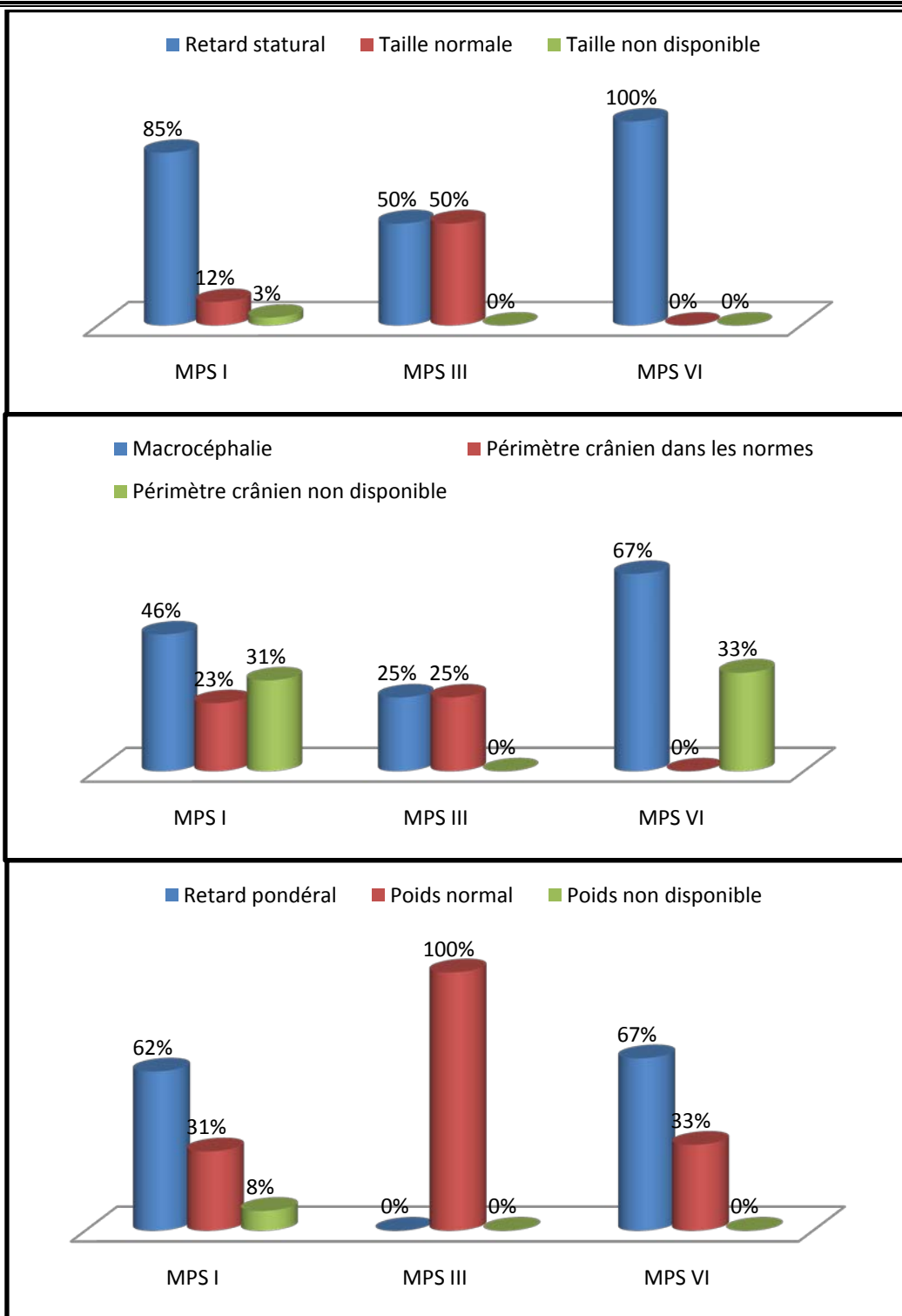


Figure 12. Données anthropométriques selon le type de MPS

2. L'aspect général des patients

Nous avons noté que le faciès était grossier chez tous les enfants, à des degrés variables. Les particularités de l'aspect des patients sont représentées sur le tableau suivant :

Tableau IV. Les différents traits notés chez les patients

	MPS I	MPS III	MPS VI
Une bosse frontale	62%	50%	100%
Un hypertélorisme	50%	-	33%
Une enclature nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez	31%	50%	100%
Une macroglossie	37%	25%	67%
Une hypertrophie gingivale	37%	75%	33%
Une lèvre inférieure épaisse et éversée vers l'extérieur	42%	100%	33%
Un petit front	12%	25%	-
Des sourcils proéminents	8%	-	33%
Un philtrum saillant	12%	75%	33%
Des anomalies dentaires	54%	50%	100%
Un hirsutisme	8%	100%	67%
Un cou court	73%	50%	67%
Une implantation basse des cheveux	46%	50%	33%
Des cheveux épais et abondants	38%	25%	33%
Une dolichocéphalie/ scaphocéphalie	35%	0%	67%
Une tâche mongoloïde	46%	0%	67%



Figure 13. Aspect du faciès dysmorphique des patients avec une MPS I



Figure 14. Epaissement des traits de visage d'une patiente atteinte d'une MPS I



Figure 15. Aspect de la dolichocéphalie



Figure 16. Aspect du faciès de l'enfant atteint d'une MPS III



Figure17. Aspect général d'une patiente atteinte d'une MPS VI

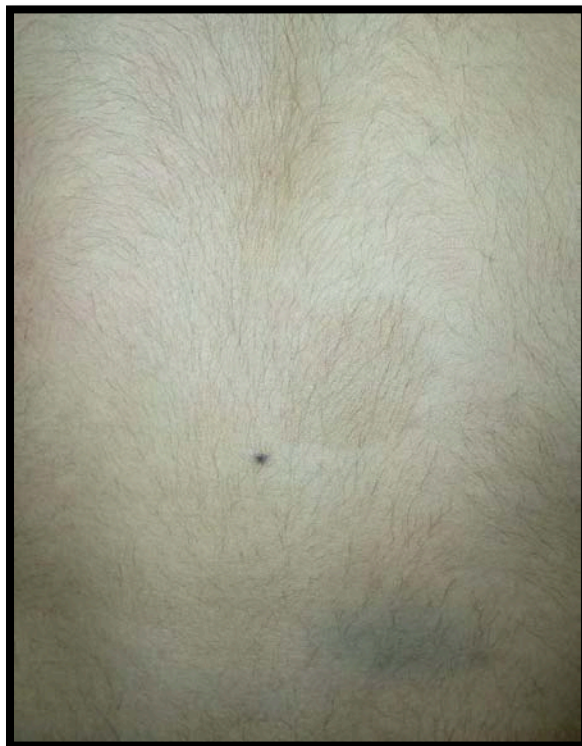


Figure 18. Photographie du dos d'un patient qui présente un hirsutisme avec une tâche mongoloïde

3. Le comportement du patient

Les troubles du comportement ont été noté chez :

- 8% des cas de MPS I, qui présentaient essentiellement des troubles du sommeil.
- 100% des cas de MPS III, ils étaient tous hyperactifs, avec des troubles du sommeil, et 75% d'entre eux étaient agressifs, avec un trouble autistique.

Les cas de MPS VI n'ont pas présentés de trouble de comportement.

4. Le développement psychomoteur

Les patients avec une MPS I ont un développement psychomoteur normal dans 62% des cas, anormal dans 25% des cas (avec une atteinte de la motricité globale et/ou fine dans 50% des cas et du langage dans 27% des cas), les données sont indisponibles chez 7% des patients.

Tous les patients avec une MPS III ont un développement psychomoteur anormal, avec une atteinte de la motricité globale et/ou fine, du langage, de la cognition et de la sociabilité.

Tous les patients avec une MPS VI ont un développement psychomoteur normal.

5. L'atteinte neurologique

En ce qui concerne les cas de la MPS I, nous avons noté que :

- 27% des cas avaient un trouble de la station debout
- 31% des cas avaient une marche anormale
- 14% ont présenté une anomalie des réflexes ostéotendineux (ROT) et/ou cutanéomuqueux (RCM)
- 8% ont présenté des épisodes de crises convulsives.

50% des cas de MPS III ont présenté des épisodes de crises convulsives.

L'examen neurologique était sans particularité chez les patients avec une MPS VI.

6. L'atteinte cardiovasculaire

Un souffle à l'auscultation a été objectivé chez 11 patients avec une MPS I, soit 42%, et chez 2 patients avec une MPS VI, soit 67%.

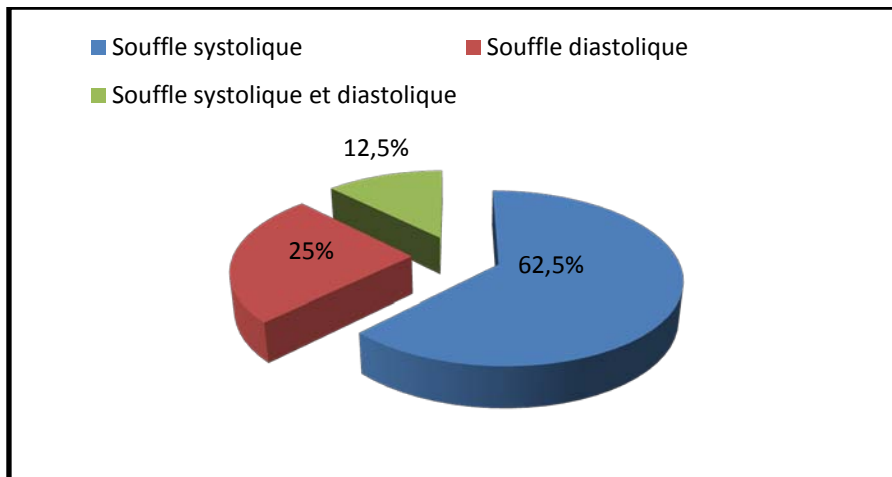


Figure 19. Les types de souffles retrouvés à l'auscultation cardiaque

Les caractéristiques des souffles se sont présentées comme suit :

- 62,5% de souffles systoliques
- 25% de souffles diastoliques
- 12,5% de souffles systoliques et diastoliques

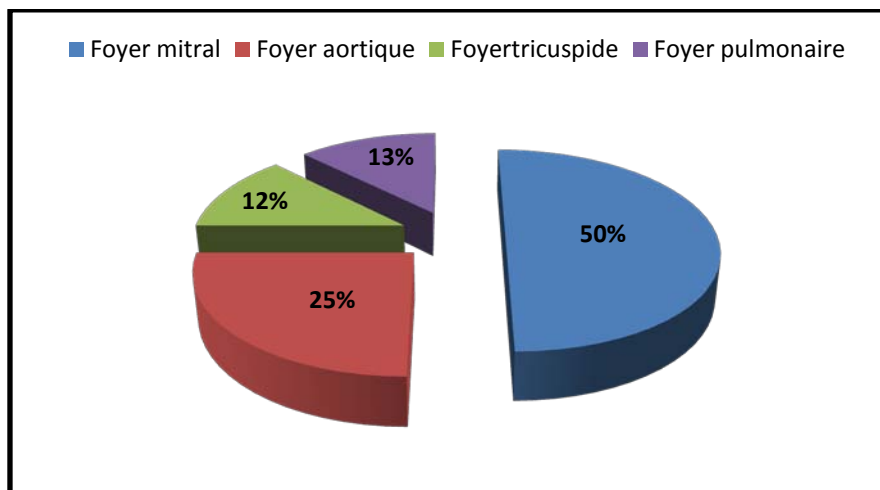


Figure 20. Les différents foyers des souffles retrouvés à l'auscultation cardiaque

Les foyers des souffles retrouvés lors de l'auscultation sont :

- Le foyer mitral 50%
- Le foyer aortique 25%
- Le foyer tricuspide 12,5%
- Le foyer pulmonaire 12,5%

L'examen clinique a également mis en évidence la présence d'une insuffisance cardiovasculaire chez 1 patient avec une MPS I, et une hypertension artérielle chez un cas de MPS I.

7. L'atteinte pleuro-pulmonaire

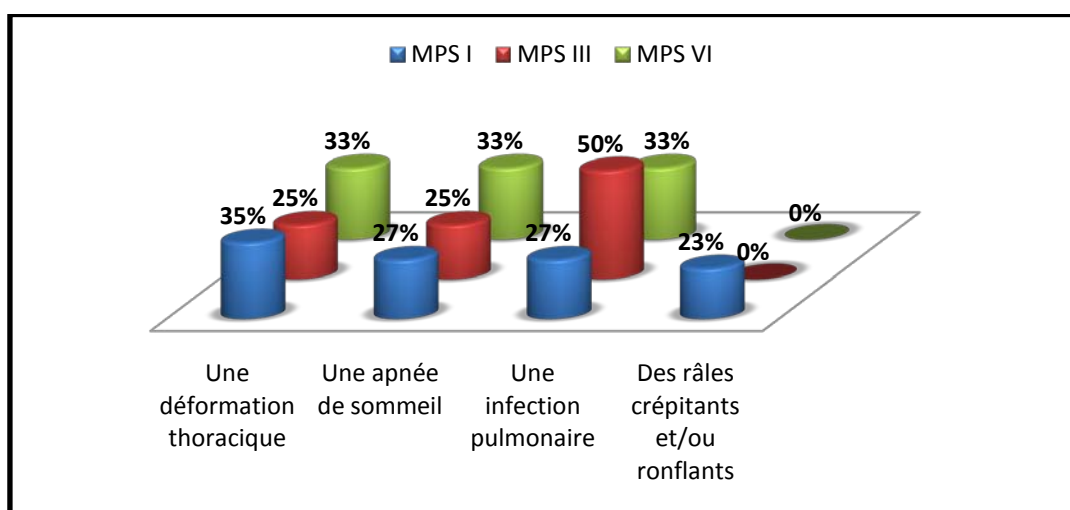


Figure21. Les anomalies retrouvées lors de l'examen pleuro-pulmonaire

A l'examen pleuro-pulmonaire nous avons noté :

- Une déformation thoracique chez 9 cas de MPS I (soit 35%), 1 cas de MPS III (soit 25%), et chez 1 cas de MPS VI (soit 33%).
- Une apnée de sommeil chez 7 cas de MPS I (soit 27%), 1 cas de MPS III (soit 25%), et chez 1 cas de MPS VI (soit 33%).
- Une infection pulmonaire chez 7 cas de MPS I (soit 27%), 2 cas de MPS III (soit 50%), et chez 1 cas de MPS VI (33%).
- Des râles crépitants et/ronflants chez 6 cas de MPS I (soit 23%).

8. L'atteinte abdomino-pelvienne

L'examen abdomino-pelvien a révélé une hépatomégalie chez 23 patients, soit 69% de la totalité des cas, une splénomégalie chez 10 patients (soit 30%), une distension abdominale chez 28 cas (soit 84%), une hernie ombilicale chez 27 patients (soit 81%), une hernie inguinale chez 7 patients (soit 21%), et des troubles de transit chez 7 patients (soit 21% de la totalité des patients).

Nous avons également regroupés le pourcentage et le nombre (N) des patients qui ont présenté ces anomalies selon chaque type de MPS dans le tableau suivant :

Tableau V. Les anomalies retrouvées au cours de l'examen abdomino-pelvien selon le type de MPS

	MPS I	MPS III	MPS VI
Une hépatomégalie	73% (N=19)	75% (N=3)	33% (N=1)
Une splénomégalie	31% (N=8)	25% (N=1)	33% (N=1)
Une distension abdominale	92% (N=24)	25% (N=1)	100% (N=3)
Une hernie ombilicale	88% (N=23)	25% (N=1)	100% (N=3)
Une hernie inguinale	23% (N=6)	0% (N=0)	33% (N=1)
Trouble de transit (diarrhée/constipation)	27% (N=7)	0% (N=0)	0% (N=0)



Figure 22. Aspect d'une distension abdominale, associée à une ascite et hernie ombilicale chez un patient présentant la maladie de Hurler à un stade très avancé



Figure 23. Une distension abdominale associée à une hernie ombilicale minime

9. L'atteinte ostéo-articulaire

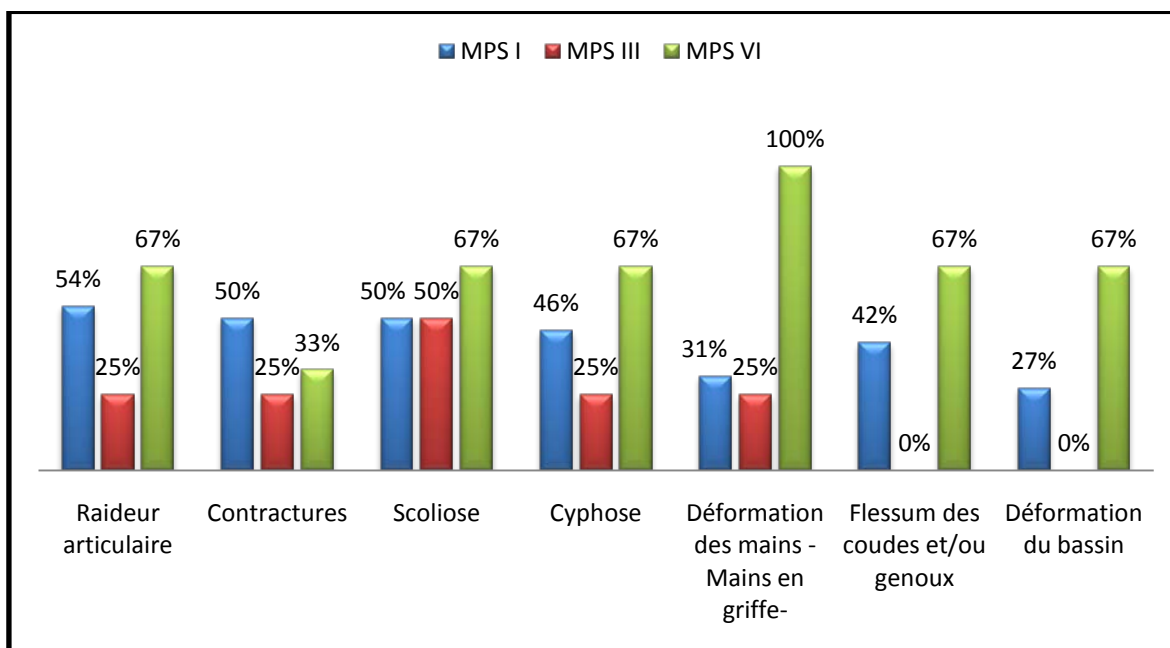


Figure 24. Les anomalies retrouvées à l'examen ostéo-articulaire selon le type de MPS

Les anomalies ostéo-articulaires que nous avons pu objectiver selon chaque type de MPS sont :

- ✚ Une raideur articulaire chez 54% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III, et 67% des cas de MPS VI.
- ✚ Des contractures chez 50% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III, et 33% des cas de MPS VI.
- ✚ Une scoliose chez 50% des cas de MPS I, 50% des cas de MPS III, et 67% des cas de MPS VI.
- ✚ Une cyphose chez 46% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III, et 67% des cas de MPS VI.
- ✚ Des mains en griffe chez 31% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III, et 100% des cas de MPS VI.
- ✚ Un flessum des coudes et/ou genoux chez 42% des cas de MPS I, et 67% des cas de MPS VI.
- ✚ Une déformation du bassin chez 27% des cas de MPS I, et 67% des cas de MPS VI.



Figure 25. Aspect d'un flessum du genou



Figure 26. Aspect d'un flessum du genou, avec un patient en décubitus dorsal



Figure 27. Aspect d'une cyphose



Figure 4. Atteinte ostéo-articulaire très avancée

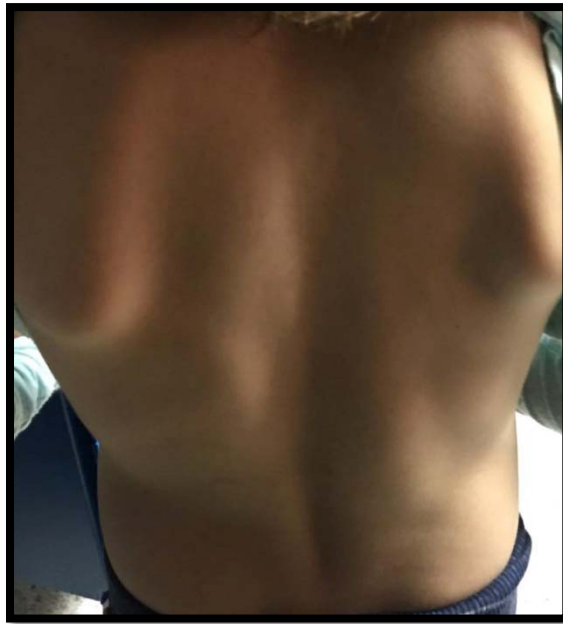


Figure 29. Aspect d'une déformation rachidienne avec une attitude scoliotique

10. L'atteinte ophtalmologique

Chez les cas de MPS I, on a noté un glaucome par fermeture de l'angle (GFA) chez 1 patient, une amblyopie chez 3 patients (soit 11% des cas), un strabisme chez 6 patients (soit 23% des cas), une baisse de l'acuité visuelle (BAV) chez 14 patients (54% des cas), ces derniers avaient tous une hypermétropie, et chez 14 patients (54% des cas), nous avons noté une cornée trouble.

Chez les cas de MPS III l'examen ophtalmologique n'a pas été réalisé chez 2 patients. Chez les 2 autres cas, aucune anomalie n'a été notée au cours de l'examen.

Chez les cas de MPS VI nous avons noté un strabisme chez 1 patiente, une BAV chez 2 patients (67% des cas), et une cornée trouble dans 67% des cas.



Figure 5. Aspect d'un strabisme divergeant chez une patiente avec une MPS I



Figure31. Correction d'une amblyopie chez une patiente avec une MPS I



Figure32. Opacités cornéennes très manifestes

11. L'atteinte oto-rhino-laryngologique

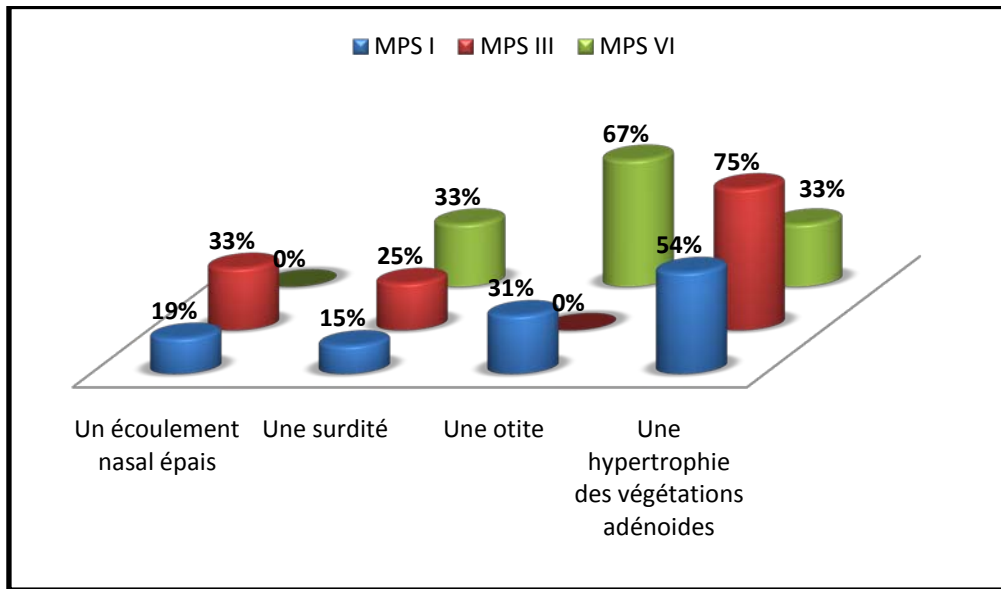


Figure 33. Les anomalies retrouvées à l'examen ORL selon le type de MPS

Les anomalies retrouvées à l'examen ORL dans notre contexte regroupent la surdité (chez 15% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III et 33% des cas de MPS VI), une otite (chez 31% des cas de MPS I et 67% des cas de MPS VI), l'hypertrophie des végétations ad no ides (chez 54% des cas de MPS I, 75% des cas de MPS et 33% des cas de MPS V), et un écoulement nasal épais (chez 19% des cas de MPS I et 33% des cas de MPS III).

III. Les examens paracliniques

1. Les dosages biologiques

Une plateforme a été créée en 2016 à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, pour le dépistage des maladies héréditaires, ce laboratoire fait bénéficier aux patients un dépistage gratuit, après suspicion d'une pathologie particulière de la part des médecins au CHU Med VI.

Le matériel disponible au sein de ce laboratoire comprend :

- Un spectrofluoromètre
- Un spectrophotomètre
- La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)
- La chromatographie en phase gazeuse (CPG)
- L'absorption atomique

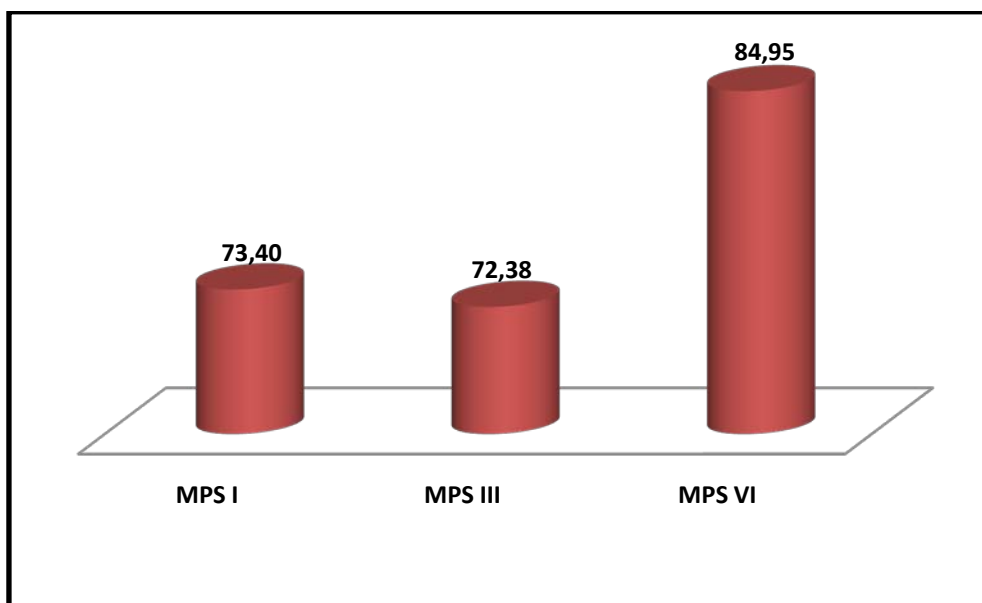


Figure 34. La moyenne des valeurs des GAG urinaires dans notre contexte (en mg/mmol créatinine) selon le type de MPS

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Le dosage urinaire des GAG a objectivé des valeurs augmentées dans tous les cas, avec une moyenne de :

- 73,40 mg/ mmol créatinine chez les cas de MPS I.
- 72,38 mg/mmol créatinine chez les cas de MPS III.
- 84,95 mg/mmol créatinine chez les cas de MPS VI.

L'activité enzymatique était effondrée chez tous les patients :

- Le taux d'alpha iduronidase est inférieur à 0,1 chez les enfants avec une MPS I.
- Le taux de l'aryl sulfatase est également effondré chez tous les cas de MPS VI.
- On a retrouvé un déficit en héparane sulfamidase, confirmant la MPS III A, chez 2 patientes.
- 1 cas avait un déficit en alpha N acetylglucoaminidase, confirmant ainsi la MPS III B
- Le dosage de l'activité enzymatique chez le dernier cas de MPS III est toujours en cours.

L'étude génétique a été réalisée chez 4 patients :

- 2 patientes ont présenté une mutation du gène SGSH : c. 1080del (p.Val361Serfs*52), confirmant ainsi la MPS III A.

Les résultats des 2 autres cas ne sont toujours pas disponibles.

2. Les explorations radiologiques

2.1. L'échographie cardiaque :

32 patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque.

Un seul patient n'a pas réalisé cet examen.

Le compte rendu de l'examen de 2 patients n'était pas disponible sur leur dossier.

Ces 3 patients étaient également injoignables pour qu'on puisse les convoquer et procéder à une nouvelle échographie.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les particularités de l'atteinte cardiovasculaire retrouvées sur les 30 échographies restantes se présentent comme suit :

La majorité des patients avait une fonction systolique conservée, elle a été notée chez :

- 70% de l'ensemble avec 21 cas sur 30
- 53,3% sont des patients avec une MPS I (16 patients)
- 6,6% sont des patients avec une MPS III (2 patients)
- 10% sont des patients avec une MPS VI (3 patients)

La contractilité myocardique segmentaire et globale était bonne chez 46,6% de la totalité des cas (soit 14 patients dont 10 cas de MPS I, 1 cas de MPS III et 3 cas de MPS VI),

Nous avons également objectivé chez 23,33% de la totalité des cas (7 patients dont 4 cas de MPS I et 3 cas de MPS III) une hypertrophie ventriculaire.

Une dilatation ventriculaire a été rapportée chez 10% des cas (3 patients), qui étaient tous des MPS I.

Concernant les valvulopathies :

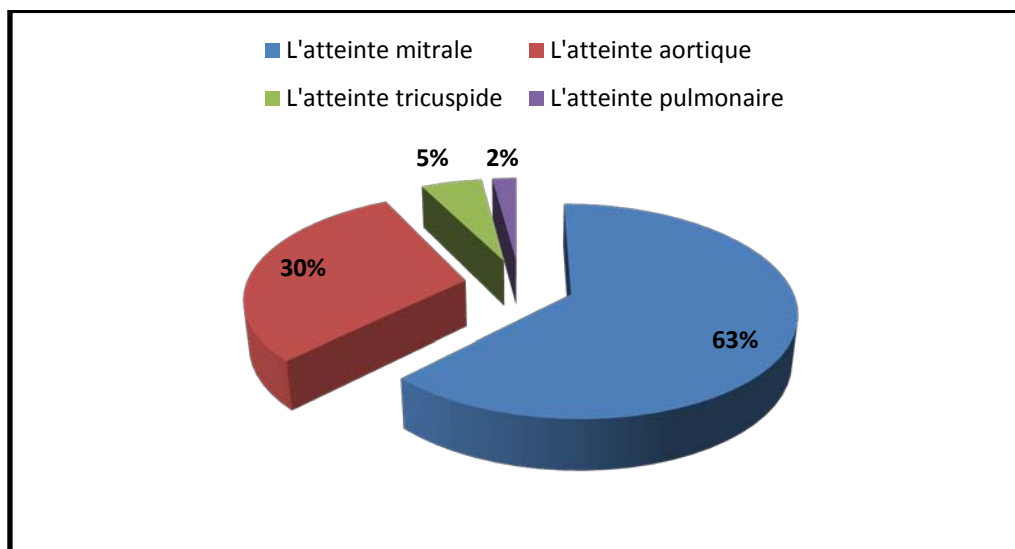


Figure 35. La répartition des valvulopathies retrouvées dans notre contexte

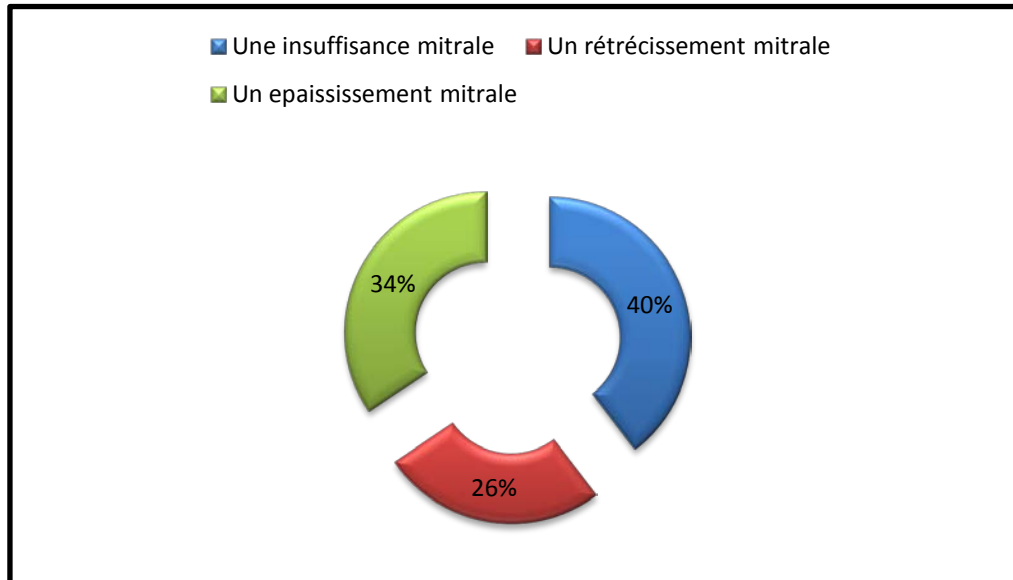


Figure 36. La répartition des anomalies de la valve mitrale

L'atteinte mitrale était la plus fréquemment retrouvée, celle-ci représente 62,36% de la totalité des valvulopathies, nous avons retrouvé :

- une insuffisance mitrale dans 39,65% des cas (78,26% d'entre eux étaient des MPS I, 13,04% des MPS III, et 8,69% des MPS VI),
- un rétrécissement mitral dans 25,86% des cas (93,33% d'entre eux étaient des MPS I, et 6,66% des MPS III),
- et un épaissement mitral dans 34,48% des cas (dont 85% de cas de MPS I, 10% de MPS III, et 5% de MPS VI).

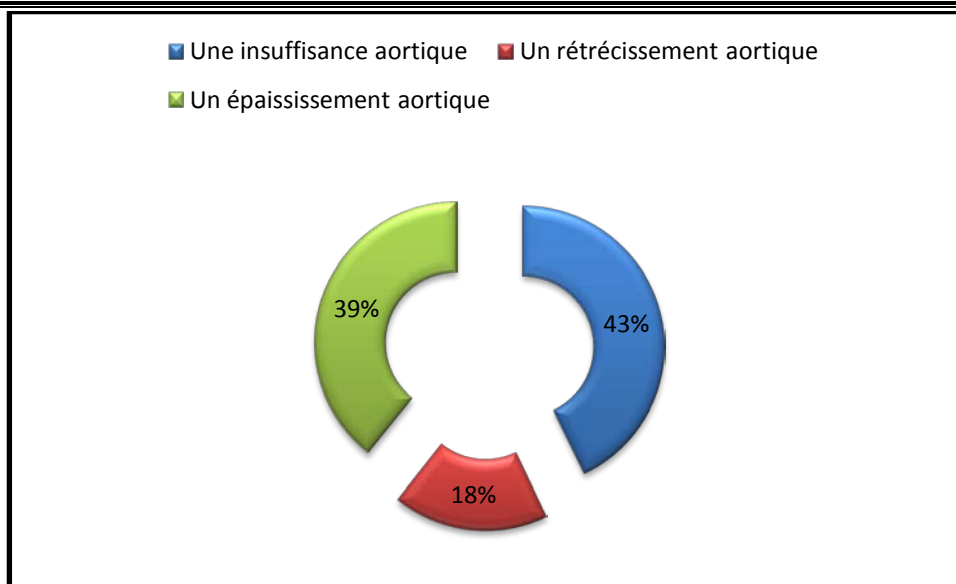


Figure37. La répartition des anomalies de la valve aortique

L'atteinte aortique a été retrouvée dans 30,1%, nous avons noté :

- une insuffisance aortique dans 42,85% des cas (83,33% des cas étaient des MPS I, et 20% des MPS VI)
- un rétrécissement aortique dans 17,85% des cas (avec 60% de cas de MPS I, 20% de cas de MPS III et 20% de cas de MPS VI)
- et un épaissement aortique dans 39,28% des cas (avec 81,1% de cas de MPS I, 9,09% de cas de MPS III et 9,09% de cas de MPS VI)

L'atteinte tricuspide a représenté 5,3%, la seule anomalie était l'insuffisance tricuspидienne retrouvée chez 80% de cas de MPS I, et 20% de cas de MPS VI.

L'atteinte pulmonaire a représenté 2,1%, nous avons objectivé une insuffisance de la valve pulmonaire chez 1 cas de MPS III et 1 cas de MPS VI, ainsi qu'une hypertension de l'artère pulmonaire chez 2 patients avec une MPS I.

La répartition de l'atteinte valvulaire selon chaque type de MPS a été résumée dans le tableau suivant :

Tableau VI. Les valvulopathies retrouvées à l'échocardiographie selon chaque type de MPS

	Le type de l'anomalie	Insuffisance valvulaire			Rétrécissement valvulaire			Epaississement valvulaire		
	Le type de MPS	I	III	VI	I	III	VI	I	III	VI
Les valves	Mitrale	78,26% (N=18)	13,04% (N=3)	8,69% (N=2)	93,33% (N=14)	6,66% (N=1)	-	85% (N=17)	10% (N=2)	5% (N=1)
	Tricuspide	80% (N=4)	-	20% (N=1)	-	-	-	-	-	-
	Aortique	83,33% (N=10)	-	16,66% (N=2)	60% (N=3)	20% (N=1)	20% (N=1)	81,8% (N=9)	9,09% (N=1)	9,09% (N=1)
	Pulmonaire	-	50% (N=1)	50% (N=1)	-	-	-	-	-	-

Nous avons également détaillé dans le tableau suivant le degré de sévérité de ces valvulopathies selon 3 niveaux : minime, modéré, et sévère :

Tableau VII. Le degré de sévérité de l'atteinte valvulaire

	Fuite valvulaire			Sténose valvulaire			Epaississement valvulaire		
	Min	Mod	Sev	Min	Mod	Sev	Min	Mod	Sev
Valve mitrale	68.58%	22.72%	9.09%	54.54%	27.27%	18.18%	68.42%	36.31%	5.26%
Valve aortique	33.33%	44.44%	22.22%	50%	-	50%	83.33%	8.33%	8.33%
Valve tricuspide	80%	-	20%	-	-	-	-	-	-
Valve pulmonaire	100%	-	-	-	-	-	-	-	-
Min: Minime; Mod: Modérée; Sev: Sévère									

Enfin nous avons retrouvé 2 cas de communication inter auriculaire (CIA) chez un cas de MPS I et un cas de MPS III).

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

2.2. L'échographie abdominale

57,69% des cas de MPS I (soit 15 patients) ont bénéficié d'une échographie abdominale, contre 1 cas de MPS VI.

Cet examen a objectivé soit une hépatomégalie, une splénomégalie, ou une hernie ombilicale et/ou inguinale.

2.3. La radiographie standard

Tableau VIII. Les radiographies les plus demandées selon le type de MPS

	Rx Thorax	Rx de l'avant bras	Rx du genou	Rx du rachis dorsal et lombaire	Rx du bassin	Abdomen sans préparation	Rx du cavum
MPS I	46%	7%	15%	30%	15%	7%	19%
MPS III	0%	0%	0%	0%	0%	0%	25%
MPS VI	0%	0%	33%	33%	0%	0%	0%

Les principaux clichés radiologiques demandés dans notre série de cas sont la radiographie du thorax, de l'avant-bras, du genou, du rachis dorsal et lombaire, du cavum et un abdomen sans préparation.

Les anomalies radiologiques les plus fréquemment retrouvées sont :

- Une hypertrophie des végétations adénoïdes
- Une cardiomégalie sur la radiographie thoracique
- Une déformation du rachis à type de scoliose ou de cyphose
- Une luxation de la hanche avec une déformation coxa valga
- Un genu valgum
- Une déminéralisation osseuse
- Un élargissement métaphysaire
- Une déformation du radius et de l'ulna

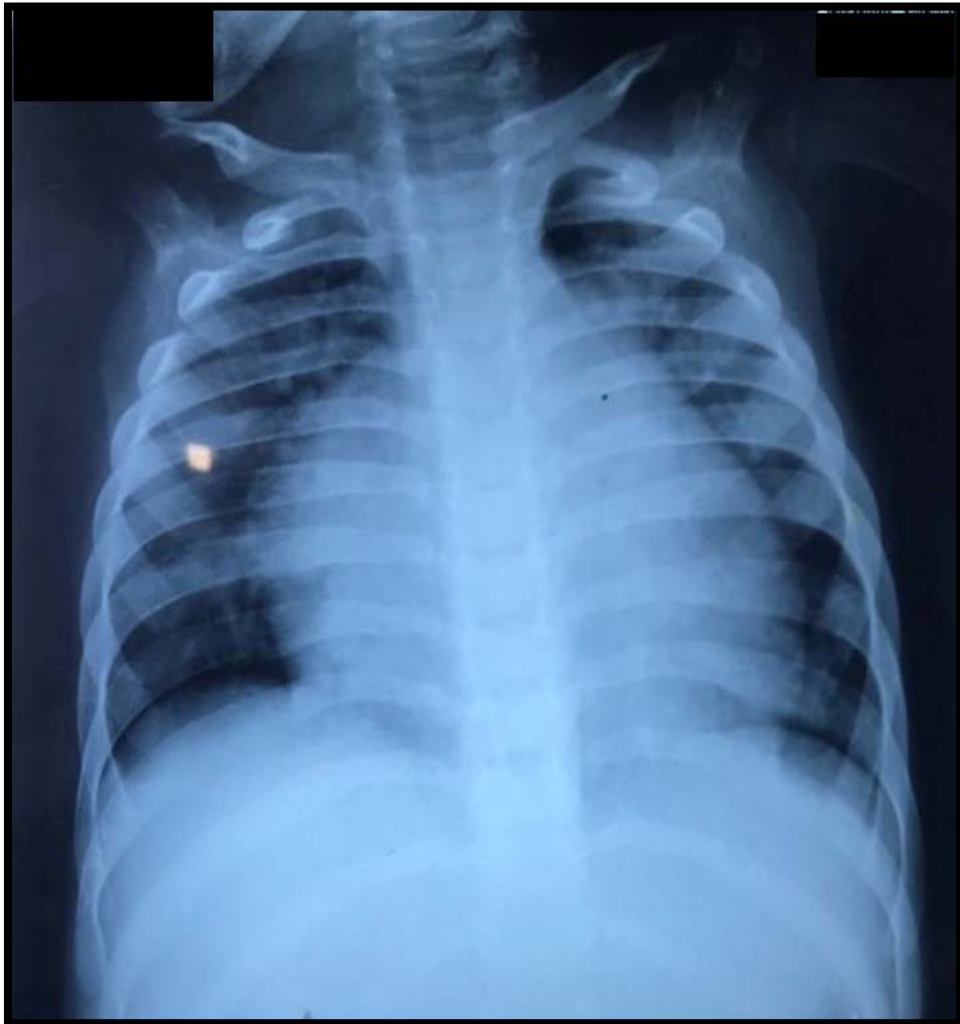


Figure 38. Radiographie thoracique objectivant une cardiomégalie chez un cas de MPS I âgé de 3 ans, avec un index cardio-thoracique de 0,56



Figure 39. Radiographie du rachis montrant une scoliose dorsale et lombaire



Figure 40. Radiographie du membre supérieur montrant un élargissement métaphysaire au niveau du radius et de l'ulna, avec une diaphyse effilée au niveau de l'ulna

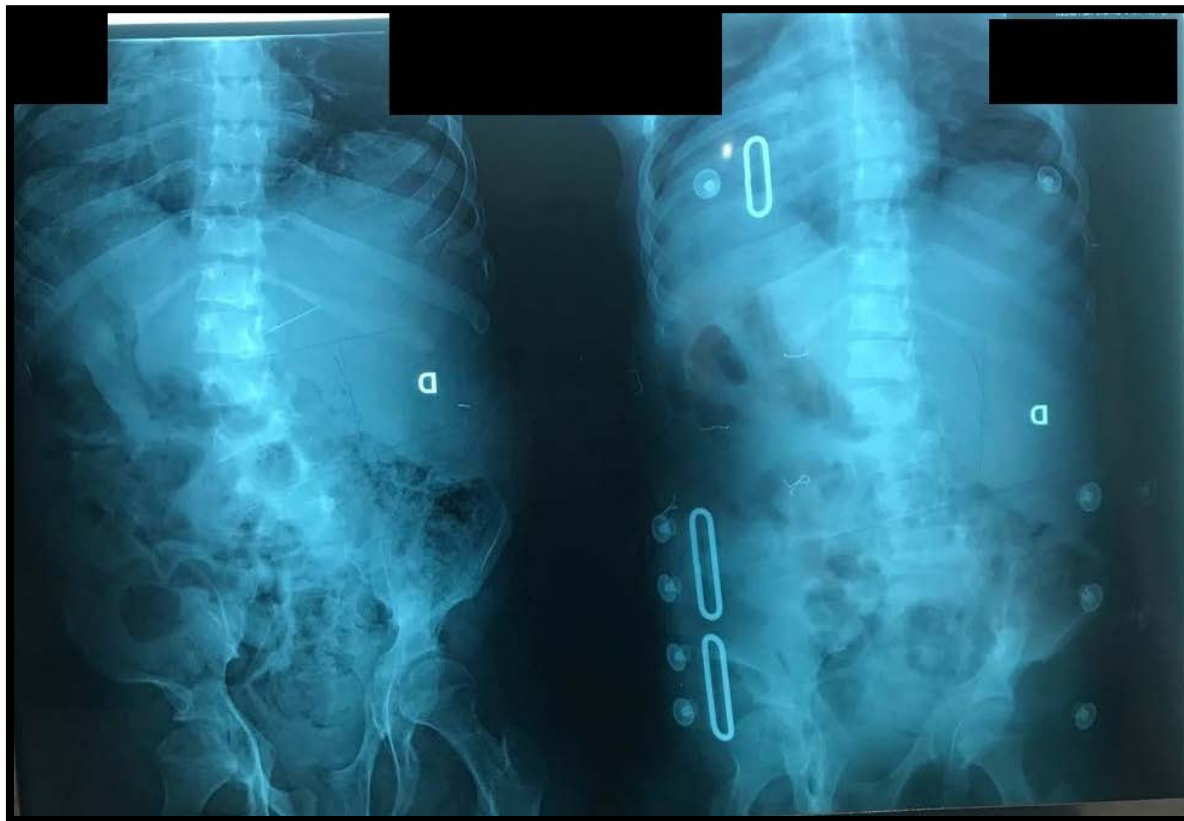


Figure 41. Radiographie du rachis de controle montrant une correction de la scoliose dorsale et lombaire, après mise en place d'un corset

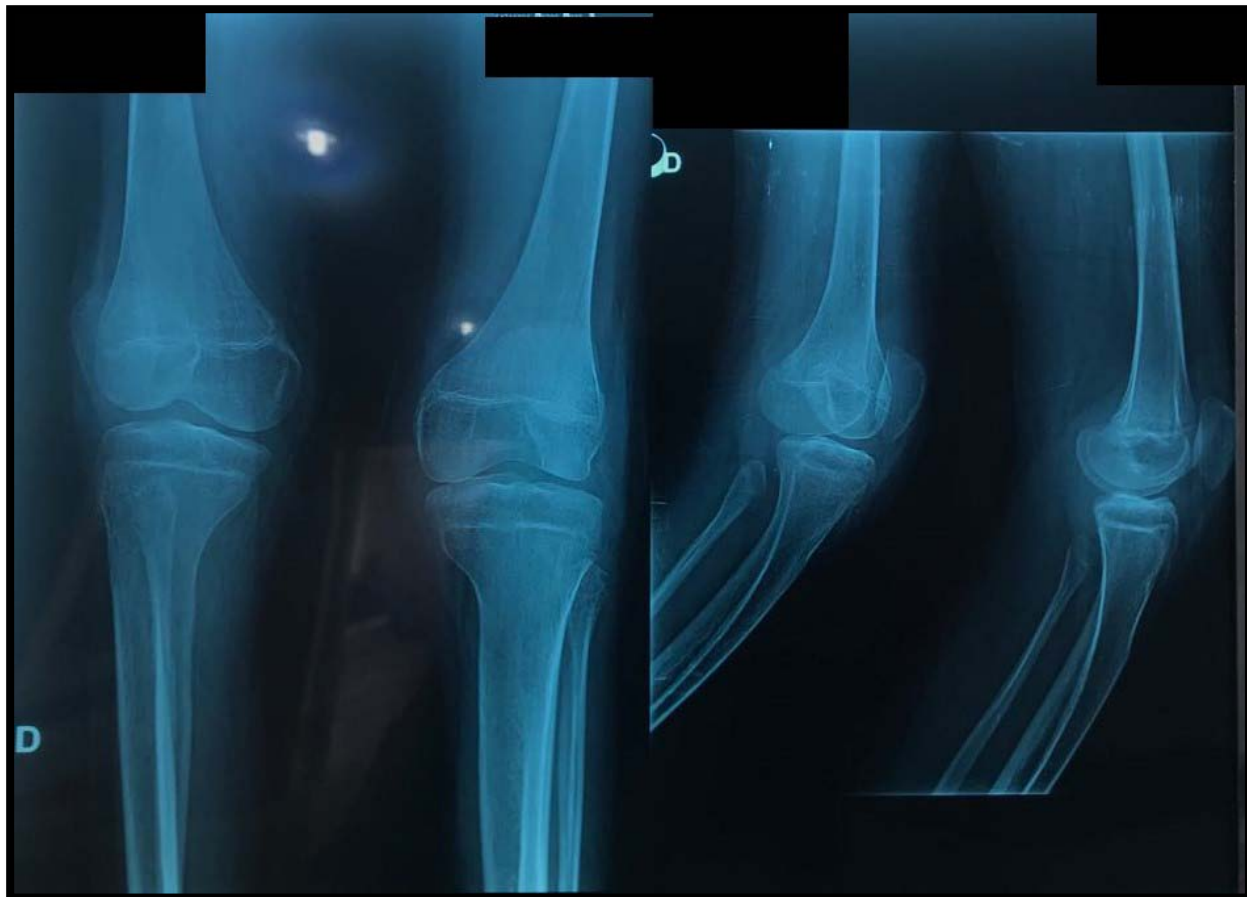


Figure 42. Radiographie du genou montrant un aspect déminéralisé de l'os avec élargissement de la métaphyse du tibia et un aspect effilé au niveau du péroné

2.4. L'imagerie cérébrale

La TDM cérébrale a été réalisée chez 5 patients, et l'IRM cérébrale chez 3 patients.

Les anomalies qui ont été objectivées sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IX. Les anomalies retrouvées à l'imagerie cérébrale

	TDM cérébrale	IRM cérébrale
Les anomalies retrouvées	<ul style="list-style-type: none">• une méga grande citerne• une hydrocéphalie tétra ventriculaire• une malformation de Dandy-Walker• une atrophie cérébrale cortico sous corticale• une craniosténose avec une scaphocéphalie.	<ul style="list-style-type: none">• des lésions démyélinisantes• une myélopathie cervicale arthrosique• une leucodystrophie mineure avec cavitation du corps calleux.

2.5. L'imagerie rachidienne

Nous avons noté qu'une TDM lombaire a été réalisée chez 1 seul patient, et qu'une IRM médullaire a été faite par 3 patients. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau X. Les anomalies objectivées à l'imagerie rachidienne

	TDM lombaire	IRM médullaire
Les anomalies retrouvées	<ul style="list-style-type: none">• Une scoliose Dorsale et lombaire	<ul style="list-style-type: none">• Une atrophie du corps calleux• Une compression de la moelle avec souffrance médullaire• Une scoliose et cyphose de la charnière dorsale et lombaire• Une déformation rachidienne cervicale, dorsale et lombaire.

3. L'électroencéphalogramme

L'EEG a été réalisé chez 3 patients, il était pathologique chez une patiente mettant en évidence des anomalies épileptiques en fronto-temporal avec une généralisation secondaire.

4. Les potentiels évoqués auditifs (PEA)

Les PEA ont été réalisés chez un patient, et ont montré une présence d'onde V reproductible à droite jusqu'à -30DB et à gauche jusqu'à -30DB.

5. Les explorations fonctionnelles visuelles

Les explorations fonctionnelles visuelles ont été réalisées chez 1 seul patient, celui-ci a bénéficié d'un :

- Electrorétinogramme (ERG) Flash montrant des réponses discernables photopique et scotopique avec des amplitudes diminuées
- Pattern ERG qui a montré une réponse discernable reflétant du fonctionnement des 15° centraux avec une amplitude diminuée
- Potentiel évoqué visuel (PEV) damier qui a montré des résultats discernables avec morphologie étalée.

IV. Les traitements proposés

1. Le traitement symptomatique

Les principaux traitements symptomatiques attribués aux patients sont répartis comme suit :

Tableau XI. Les traitements symptomatiques attribués aux patients selon le type de MPS

	MPS I	MPS III	MPS VI
Amygdalectomie	15%	25%	0%
Adénoïdectomie	31%	100%	33%
Verres de correction	62%	0%	67%
Orthophonie	15%	25%	0%
kinésithérapie motrice	19%	50%	33%
Cure de hernie ombilicale et/ou inguinale	46%	0%	67%

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les patients ont également bénéficié d'un traitement chirurgical orthopédique, l'absence de documentation de ce traitement chez les patients ne nous a pas permis de connaître les détails de la prise en charge attribuée à ces derniers, Toutefois on a noté chez certains l'utilisation d'un corset de siège, l'antécédent d'une chirurgie pour une dysplasie de la hanche, ou une luxation de la hanche.

On a également noté que les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique pour les douleurs articulaires à base de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils ont été mis sous antibiotiques durant leurs épisodes d'otites ou d'infections respiratoires.

Tous les patients ayant une MPS III, ont été mis sous mélatonine.

2. Le traitement spécifique

2.1 Le traitement des cas de MPS I

7 cas de MPS I ont bénéficié d'un traitement spécifique, à base d'enzymothérapie substitutive, l'iduronidase, avec une dose de 100 unités/kg/semaine, le mode d'administration du traitement était par voie intraveineuse.

L'observance du traitement était bonne pour 6 patients, un seul cas a interrompu le traitement.

Parmi ces patients un cas a bénéficié d'un don de la part de la société mère productrice du traitement, dans le cadre de son programme humanitaire, offrant au patient un traitement enzymatique (Aldurazyme[®]) pour une durée de 6mois.

2.2 Le traitement des cas de MPS III

Un traitement à base de génisteine a été proposé pour 2 patientes avec une MPS III, et a été démarré, même s'il n'est toujours pas disponible au Maroc.

2.3 Le traitement des cas de MPS VI

Les patients avec une MPS VI n'ont toujours pas bénéficié du traitement spécifique à base d'enzymothérapie substitutive. Celui-ci n'est toujours pas disponible au Maroc.

Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

V. Le conseil génétique

Deux cas ont eu un conseil génétique, même s'il a été recommandé à tous les patients.

VI. L'évolution

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

Pour le reste des patients qui ne sont pas sous traitement spécifique, et qui sont toujours suivis au CHU, l'évolution est marquée surtout par l'altération de leur qualité de vie.

Pour les cas de MPS III, on a noté une légère amélioration de leur sommeil, suite à l'administration de la mélatonine, avec une aggravation progressive de leur comportement.

La prise de génisteine par les 2 cas de MPS III a été marquée par l'amélioration du comportement d'une patiente, celle-ci est devenue moins agressive après 18 jours de traitement.

L'évolution des cas de MPS VI, a été marquée chez tous les patients par une aggravation progressive des symptômes ostéologiques et articulaires, à type de raideur articulaire ou de déformation osseuse.

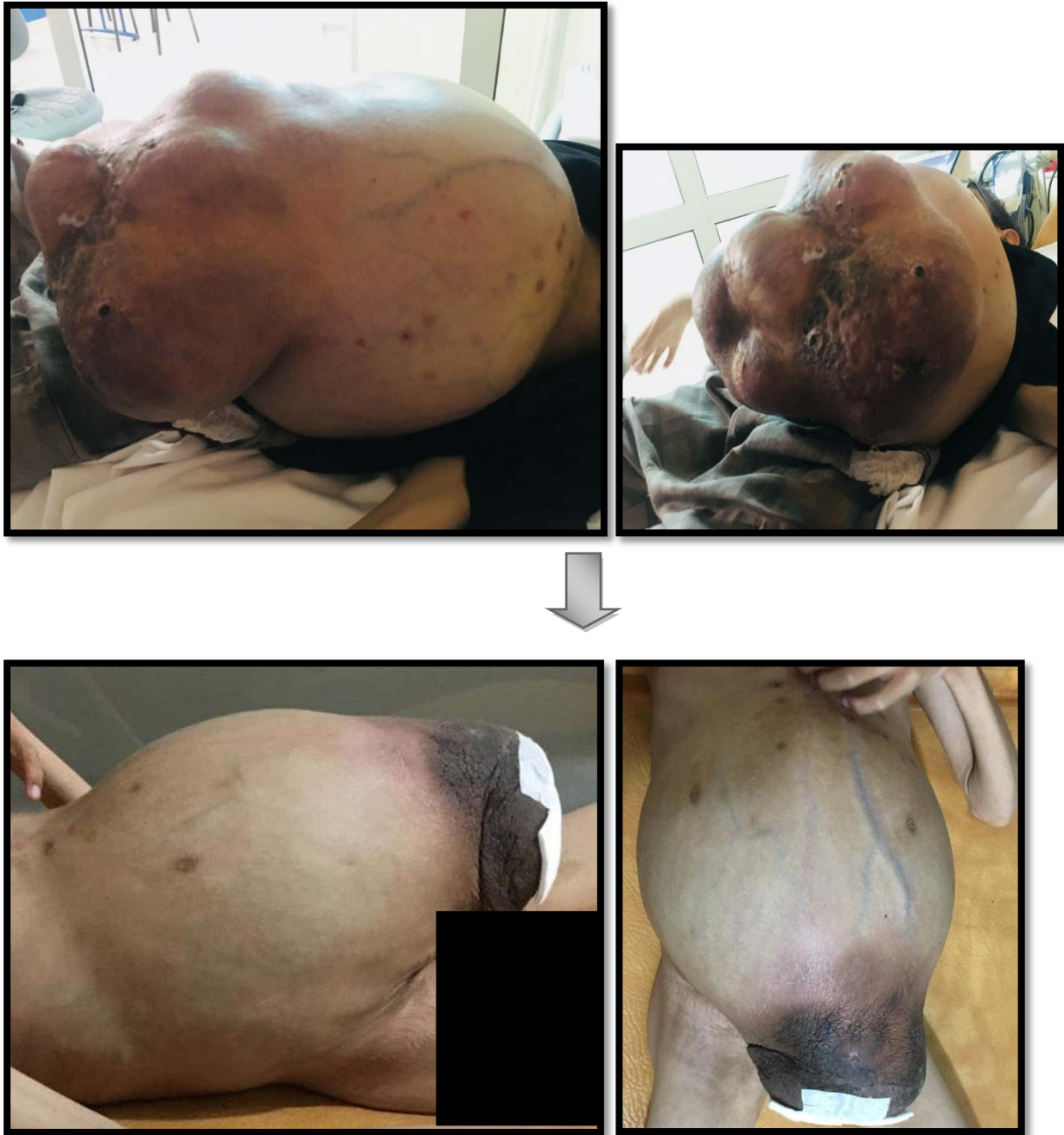


Figure 43. Evolution d'une distension abdominale, qui a régressé après 4 séances de prise de l'Aldurazyme

VII. Le suivi

Les services de pédiatrie proposent un suivi trimestriel pour les patients atteints d'une MPS.

Le contrôle de l'atteinte cardiovasculaire par échographie cardiaque est assuré chaque semestre au minimum, et en fonction de l'atteinte cardiaque.



Discussion



I. Le profil épidémiologique

1. La répartition selon le sexe des patients

Nous avons noté au cours de notre travail que le sex-ratio était de 0.65, les 2 sexes sont touchés, mais la prédominance est féminine, que ce soit chez les patients ayant une MPS I, III ou VI.

Ceci ne concorde pas avec les données de Khan, qui a mené une étude en 2017, où la prédominance était masculine chez les patients ayant une MPS I et VI, avec un sex-ratio de 1 chez les patients ayant une MPS III. [10]

Selon Raghachaitanya.S et al, les 2 sexes sont atteints de manière égale chez les patients atteints de MPS I. [11]

V. Delgadillo, a mené une étude sur 55 patients espagnols: la prédominance était féminine dans sa série de cas avec un total de 28 patientes filles qui ont représenté 51% de la totalité des patients et un total de 27 garçons qui ont représenté 48% de la totalité de l'étude, ce qui est concordant avec nos données. [12]

Tableau XII. La prédominance du sexe décrite dans notre contexte et dans la littérature

	Notre étude	Selon Khan et al	Selon Raghachaitanya S et al	Selon V. Delgadillo
MPS I	Prédominance féminine	Prédominance masculine	Pas de prédominance du sexe	-
MPS III	Prédominance féminine	Pas de prédominance du sexe	-	-
MPS VI	Prédominance féminine	Prédominance masculine	-	Prédominance féminine

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

2. La répartition des patients selon le l'origine géographique

58% de nos patients sont issus de milieux urbains, et 42% de milieux ruraux.

La répartition géographique est rarement citée dans les études, un travail a été réalisé au Maroc en 2000 par N. Alif, qui a réuni 16 patients des différentes régions du Maroc, l'origine des patients a été mentionnée selon la répartition des zones géographiques du Maroc. [13]

Les données de la littérature, notamment dans les pays occidentaux, classent les patients selon leurs origines ethniques, A.Khan a mis en évidence que l'appartenance du patient à une certaine origine peut être corrélée à une mutation spécifique qui peut prédire le phénotype de la MPS, celui-ci a donc comparé la prévalence des naissances des patients ayant une MPS dans différents pays. [10]

La répartition géographique dans notre contexte n'est peut être pas représentative de la réalité, la répartition des patients au niveau rural est peut être sous estimée, du fait de l'accès difficile de ce groupe social aux soins.

3. L'âge d'apparition des symptômes

Au cours de notre étude, nous avons noté que l'âge d'apparition des symptômes a été en moyenne de :

- 1,47ans tout type confondu
- 1,25ans (15mois), 0.93an (11mois) et 2,25ans (27mois), chez les patients atteints respectivement de MPS I, III et VI.

Nos données sont similaires à ceux de la littérature puisque selon Khan et al, l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 8 mois (0.66 an) en moyenne chez les patients ayant une

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

MPS I, 40 mois (3,33 ans) chez les patients ayant une MPS III, et 21 mois (1,75 an) chez les cas de MPS VI. [10]

Raghachaitanya.S, a noté dans son étude que les enfants atteints du syndrome de Hurler ne naissent généralement pas avec les signes de la maladie, mais développent des symptômes au cours de la 1^{ère} année de vie. [11]

Quant à K.V. Truxal, il a mentionné dans son travail que les 1ers symptômes de la MPS III apparaissent au cours des 4 premières années de vie. [14]

Enfin selon P.R. Harmatz, le phénotype à progression rapide de la MPS VI est associé à un début rapide de manifestations cliniques, généralement avant l'âge de 2 ans. Tandis que pour la forme atténuée, celle-ci est marquée par l'apparition des symptômes à un âge plus avancé. [6]

Tableau VIII. Comparaison de l'âge moyen d'apparition des symptômes, au cours de notre étude et selon les données de la littérature, en fonction du type de MPS

	Notre étude	Selon Khan et al	Selon Raghachaitanya S et al	K.V. Truxal	Selon P.R. Harmatz	
					La forme atténuée	La forme rapide
MPS I	1,25ans (15 mois)	8 mois	1 an	-	-	-
MPS III	0.93an (11mois)	40 mois	-	1-4ans	-	-
MPS VI	2,25 ans (27mois)	21 mois	-	-	Entre l'enfance et l'adolescence	<2ans

4. L'âge de consultation

L'âge moyen de consultation dans notre contexte est d'environ:

- 3,43 ans tout type confondu.
- 4,21ans chez les cas de MPS I.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

- 2,18 ans chez les cas de MPS III.
- 3,91 ans chez les cas de MPS VI.

Selon Khan et al, l'âge moyen du diagnostic en Suisse est de 15mois (1,25an) chez les patients avec une MPS I, 54 mois (4,5 ans) chez les patients ayant une MPS III, et 69 mois (5,75 ans) chez les patients avec une MPS VI. [10]

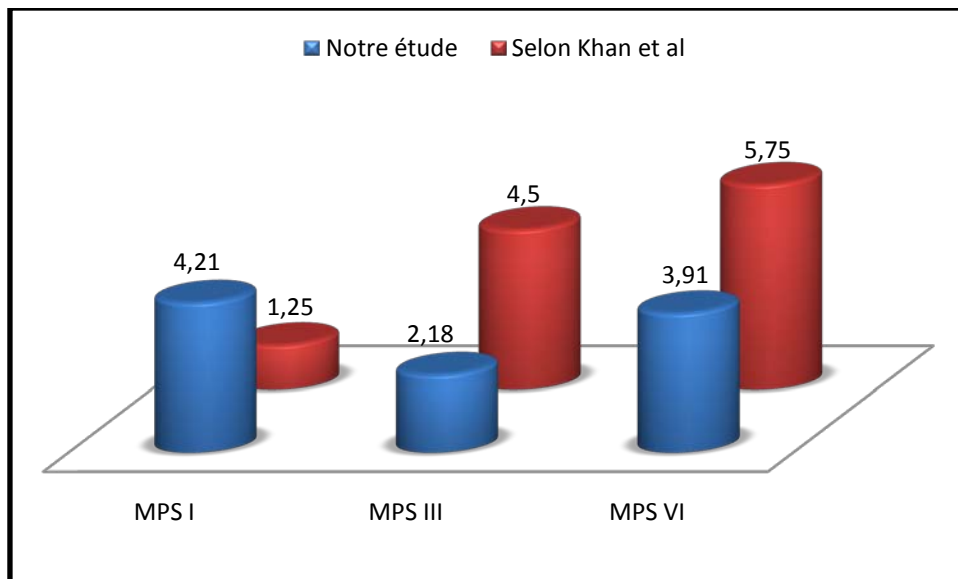


Figure 6. Comparaison de la moyenne d'âge de consultation (en années) dans notre contexte et selon les données de Khan et al.

Les cas de MPS I consultent à un âge plus avancé que celui décrit dans la littérature, ceci peut être expliqué par leur niveau socio-économique défavorisé (voir tableau I).

De plus certaines familles ne prennent pas conscience du caractère anormal de certains symptômes apparents, et ne consultent qu'après aggravation de ces derniers.

Le chiffre d'âge moyen de consultation dans notre contexte paraît plus bas que celui de la littérature chez les cas de MPS III, ceci est expliqué par le fait qu'une patiente dans notre série a consulté très précocement, et a bénéficié d'un dépistage de la maladie étant donné que sa sœur aînée présente la même maladie, son âge a donc fait basculer cette moyenne d'âge.

5. Les motifs de consultation

5.1. Les motifs de consultation chez les patients avec une MPS I

Selon N. Alif, dans la majorité des cas, les motifs de consultation, dans sa série de cas de MPS I, avaient un retard statural, une hernie ombilicale ou inguinale, une volumineuse protubérance de l'abdomen. [13]

Dans notre contexte les patients avec une MPS I ont consulté pour une distension abdominale, une fièvre, une hernie ombilicale et/ou inguinale, une dysmorphie crânio-faciale, des troubles respiratoires, un retard psychomoteur, ou pour une déformation osseuse ou rachidienne.

La distension abdominale et l'hernie ombilicale et/ou inguinale sont donc les principaux motifs qui poussent les parents des cas de MPS I dans notre contexte à consulter, nos données sont donc en accord avec celles de la littérature.

Tableau XIII. Les motifs de consultation décrit dans ce travail et dans la littérature

	Notre étude	Selon N.Alif
Motifs de consultation	<ul style="list-style-type: none">-Une distension abdominale-Une fièvre-Une hernie ombilicale ou inguinale-Une dysmorphie crânio-faciale- Une déformation osseuse ou rachidienne-Des troubles respiratoires-Un retard psychomoteur	<ul style="list-style-type: none">-Le retard statural-La hernie ombilicale ou inguinale-Une volumineuse protubérance de l'abdomen

5.2. Les motifs de consultation chez les cas de MPS III

Wagner. VF affirme dans son étude que les symptômes de la maladie de Sanfilippo sont progressifs selon l'âge :

- Durant les 3 premières années les patients présentent des troubles du langage, et des troubles moteurs.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

- Entre l'âge de 3 - 10 ans ils présentent des troubles du comportement, y compris l'hyperactivité et les comportements agressifs ou provocateurs. [15]

Ceci correspond à nos données, puisque nos patients ont consulté pour une régression psychomotrice, une agressivité, une dysmorphie crânio faciale, des cris incessants, ou pour des troubles de sommeil.

Il est à noter que l'âge des enfants dans notre contexte était compris entre 3 et 10ans, les signes cliniques qu'ils ont présentés à la consultation sont compatibles avec leur âge.

Tableau X. Comparaison des motifs de consultation et l'âge moyen de consultation des cas de MPS III, entre notre étude et les données de la littérature

	Notre étude	Selon Wagner. VF
Motifs de consultation les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none">- Une régression psychomotrice- Une agressivité- Des troubles du sommeil- Des cris incessants	<ul style="list-style-type: none">-Des troubles du langage-Des troubles moteurs hyperactivité-Des comportements agressifs ou provocateurs-Des troubles du sommeil

5.3. Les motifs de consultation des cas de MPS VI

Selon Valayannopoulos et al, les patients se présentent essentiellement pour une atteinte ostéo-articulaire avec un retard statural. [16]

Nos données sont donc en accord avec ceux de Valayannopoulos, puisque nos patients ont consulté pour : une déformation rachidienne, une dysmorphie crânio-faciale, un retard staturo-pondéral, ou pour une distension abdominale.

Tableau XIV. Les motifs de consultation dans notre contexte comparés à la littérature

	Notre étude	Selon Valayannopoulos et al
Les motifs de consultation	-Une déformation rachidienne -Une dysmorphie crânio-faciale -Un retard staturo-pondéral -Une distension abdominale	-Une atteinte ostéo-articulaire -Un retard statural

6. Les antécédents familiaux

6.1. La consanguinité

La majorité des enfants de notre série étaient issus d'un mariage apparenté, ces derniers représentaient 55% de l'ensemble des patients, 78% d'entre eux étaient consanguins 1^{er} degré, contre 22% qui étaient consanguins 2^{ème} degré. Le reste des patients soit 45%, étaient issus d'un mariage non apparenté.

Nous avons également remarqué durant ce travail que les patients qui étaient issus d'un mariage non apparenté, pour une grande partie d'entre eux, étaient issus de la même région. Nous pouvons citer la région d'Attaouia, El Kelaa des Sraghna, et Essaouira, on peut donc supposer que c'est également une forme de consanguinité, puisque la population de cette région s'unit entre elle, et y reste installée sans se déplacer.

N.Alif a rapporté la même notion dans son étude, elle montre que 56 % des patients sont issus d'une union consanguine (1^{er} ou 2^{ème} degré). Les parents de 5 patients sont issus du même village, ils ignorent leur consanguinité, mais elle a supposé que, si elle existe, elle est supérieure au second degré. [13]

Ceci a été suggéré également par Baehner, d'après lui une très forte prévalence à la naissance des patients ayant une MPS a été identifiée chez la population turque vivant en Allemagne, contrairement aux autres pays de l'Union Européenne. Ceci pourrait être lié à un degré élevé de consanguinité au sein de cette population ethnique. Étant donné que la prévalence à la naissance semble être 10 fois plus élevée chez les turcs Allemands que chez les non-turcs allemands. [17]

6.2. Le décès dans la fratrie

Seuls les patients ayant une MPS I, ont rapporté la notion de décès au sein de leur fratrie, ces derniers représentent 15% des cas de MPS I. On ignore si ces derniers étaient atteints de la même pathologie à l'exception d'une patiente à qui on avait confirmé la MPS, cette patiente n'avait pas bénéficié du traitement, elle est décédée à l'âge de 15 ans suite à un arrêt cardiaque. La moyenne d'âge du décès était de 3,28 ans.

En effet selon A.Clarke, Les patients non traités présentant la forme la plus grave de MPS meurent généralement au cours de la première décennie. En revanche, l'espérance de vie pour les patients non traités, avec un phénotype atténué, s'étend à la deuxième ou de la troisième décennie. [18]

II. Les manifestations cliniques des MPS I, III et VI

1. Les données anthropométriques

Les enfants atteints de MPS ne semblent généralement pas affectés à la naissance, mais peuvent développer de multiples manifestations cliniques, y compris un retard de croissance profond en grandissant. L'âge d'apparition et le rythme de progression varient selon le type de MPS.

Tableau XV. Les données anthropométriques selon le type de MPS

	Retard statural	Retard pondéral	Macrocrânie
MPS I	85%	62%	46%
MPS III	50%	0%	25%
MPS VI	100%	67%	67%

Pour les cas de MPS I :

- Le retard statural et pondéral varient de -1DS à -2DS.
- Le retard pondéral varie de - 1 DS à -2DS.

Concernant les MPS III :

- Le retard statural varie de -1DS à -2DS.

Concernant les MPS VI :

- Le retard statural et pondéral correspondent à -2DS pour tous les patients.

Dans notre série les patients ayant une MPS VI avaient un retard statural plus significatif que les 2 autres types.

H.Y. Lin, a recruté dans une étude 129 patients taiwanais atteints de MPS I, II, III, IVA, et VI. Les patients ayant une MPS IVA ont le retard de croissance le plus significatif par rapport à tous les autres types de MPS, suivi par ceux ayant une MPS VI, MPS I, MPS II, et enfin les patients avec une MPS III. [19]

Nos données concordent ainsi avec ceux de la littérature, où nous retrouvons que le retard de croissance était plus significatif chez les cas de MPS VI, puis I, puis III.

H.Y. Lin a ajouté que les patients ayant une MPS, avec un âge inférieur à 2 ans ont une taille et un poids plus élevé que ceux de la population normale. Toutefois, leur croissance ralentissait dans les années qui suivent. [19]

Nous n'avons pas pu objectiver ce phénomène chez nos patients, vu que le plus jeune âge noté était de 3ans.

Ce phénomène a été expliqué par Agnieszka ~~Ł~~żyńska -Świątkowska, ses résultats ont démontré que le processus de croissance des garçons naïfs avec MPS I et II diffère significativement de celui de la population générale. Au moment de la naissance, le processus de croissance de tous les bébés atteints de MPS I et II était plus rapide que celui de la population normale et la différence était statistiquement significative.

Le pathomécanisme de ce phénomène n'est toujours pas clair. Chez les patients atteints de MPS I et II, les GAG accumulés sont l'HS et la DS. Une hypothèse suppose que la croissance excessive dans la vie fœtale et au début de la vie postnatale pourraient être liés au fait que l'HS, agit comme corécepteur à plusieurs protéines, y compris les facteurs de croissance. Un niveau

accru de HS pourrait donc sur stimuler la croissance osseuse axiale chez les enfants atteints de MPS aux premiers stades du développement. [20]

2. L'aspect général des patients

2.1. Chez la série des cas de MPS I :

Selon Raghachaitanya.S, l'aspect général est caractérisé par des traits qui comprennent un faciès grossier une macrocraînie, des os frontaux proéminents, un hypertélorisme avec une exophtalmie, l'aspect plat de l'arête nasale, des lèvres épaisses avec un cou court et raide.

Ces traits caractéristiques étaient autrefois décrits dans la littérature médicale par le terme gargoylisme. [11]

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

AL. Clarke note chez les patients avec une MPS I un épaississement des ailes du nez, des lèvres, des lobules de l'oreille et de la langue qui devient progressivement plus évident. Il note aussi un épaississement du calvarium, une scaphocéphalie. Une hypertrichose faciale et corporelle qui est souvent observée à l'âge de 24 mois. Enfin le cuir chevelu est grossier, raide et ressemble à du chaume. [21]

Nos données sont donc similaires à celles de la littérature, les principaux aspects crânio-faciaux et physiques retrouvés dans notre contexte sont une bosse frontale, un hypertélorisme, une ensellure nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez, une macroglossie, une hypertrophie gingivale, une lèvre inférieure épaissie et éversée vers l'extérieur, un petit front, des anomalies dentaires, un cou court, des cheveux épais, une implantation basse des cheveux, une dolichocéphalie, et une tâche mongoloïde.

Leur faciès était grossier, avec une dysmorphie variable d'un patient à un autre.



Figure 45. Aspect du cou chez un enfant avec une MPS I



Figure 46. Aspect d'une patiente avec un phénotype atténué



Figure 47. Aspect de la bosse frontale



Figure 48. Aspect de la scaphocéphalie



Figure 49. Aspect d'un patient ayant une MPS I atténuée

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

	Notre étude	Selon ALClarke	Selon Raghachaitanya .S
Aspect général décrit	<ul style="list-style-type: none"> • Une bosse frontale • Un hypertélorisme • Une en selle nasale avec un retroussement de l'extrémité du nez • Une macroglossie • Une hypertrophie gingivale • Une lèvre inférieure épaissie et éversée vers l'extérieur • Un petit front • Des anomalies dentaires • Un cou court • Des cheveux épais • Une implantation basse des cheveux • Une dolichocéphalie • Une tâche mongoloïde 	<ul style="list-style-type: none"> • Un épaississement des ailes du nez, des lèvres, des lobules de l'oreille et de la langue • Une macrocéphalie • Une scaphocéphalie • Une hypertrichose faciale et corporelle • Un cuir chevelu grossier et raide 	<ul style="list-style-type: none"> • Une macrocraînie • Des os frontaux proéminents • Un hypertélorisme • Une exophtalmie • Un aspect plat de l'arrête nasale • Des lèvres épaisses • Un cou court et raide

2.2. L'aspect général des patients avec une MPS III :

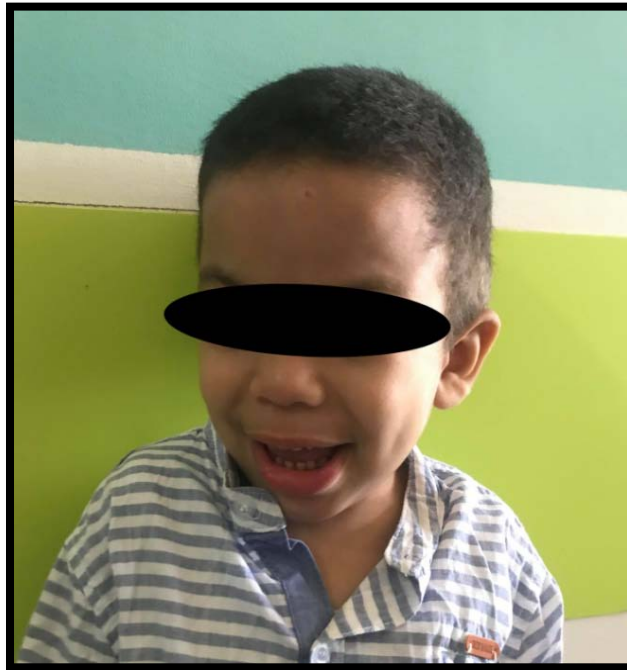


Figure 50. Aspect général d'un patient avec une MPS III



Figure 51. Aspect d'une patiente ayant une MPS III et qui présente un hirsutisme

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Selon Wagner VF, les patients avec une MPS III se caractérisent par des traits dysmorphiques moins importants, avec un faciès moins grossier, présent chez la plupart des individus affectés, qui tend à devenir plus évident au fil du temps à mesure que les GAG s'accumulent dans les tissus mous. Il note une chevelure épaisse, un hirsutisme, des poils grossiers et épais, une synophridie, une dolichocéphalie, une macrocéphalie, des dysmorphoses incluant un épaissement de l'alaie nasi épais (ailes du nez), des lèvres, des pavillons ou lobules d'oreilles, une macroglossie, et une peau dure et épaisse causant des difficultés pour la prise de sang. [15]

Nos données sont donc similaires à celles de la littérature. Nos patients présentent un aspect moins grossier par rapport aux autres types de MPS (Voir Figures 46 et 47). Les principales anomalies retrouvées sont une bosse frontale, un retroussement de l'extrémité nasale et/ou ensellure nasale, un hirsutisme, une chevelure épaisse avec une basse implantation, un philtrum saillant, une macroglossie, une hypertrophie gingivale, des lèvres épaisses, des anomalies dentaires, et un cou court.

Tableau XVII. Description de l'aspect des patients avec une MPS III dans notre contexte et dans la littérature

	Notre étude	Selon Wagner VF
L'aspect général décrit	<ul style="list-style-type: none">• Une bosse frontale• Un retroussement de l'extrémité nasale et/ou ensellure nasale• Un hirsutisme• Une chevelure épaisse avec une basse implantation• Un philtrum saillant• Une macroglossie• Une hypertrophie gingivale• Des lèvres épaisses• Des anomalies dentaires• Un cou est court	<ul style="list-style-type: none">• Une chevelure épaisse• Un hirsutisme• Des poils grossiers et épais• Une synophridie• Une dolichocéphalie• Une macrocéphalie• Un épaissement de l'alaie nasi, des lèvres, des pavillons ou lobules d'oreilles• Une macroglossie▪ Une peau dure et épaisse

2.3. L'aspect général des patients avec une MPS VI :

Selon P.R. Harmatz, les patients ayant une MPS VI sont caractérisés par des traits de visage grossiers avec une bosse frontale, une arête nasale déprimée, une macroglossie, une hypertrophie gingivale, des anomalies dentaires et un hirsutisme. [6]

La dysmorphie des patients ayant un syndrome de Maroteaux Lamy dans notre contexte s'est caractérisée essentiellement par une bosse frontale, un nez aplati, un hirsutisme, des troubles dentaires, une macroglossie, un cou court, une dolichocéphalie et par la présence d'une tâche mongoloïde.

Nos données sont similaires à celles de la littérature.



Figure 52. Aspect d'une patiente ayant une MPS VI, avec une dolichocéphalie, une bosse frontale, et un philtrum saillant

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

	Notre étude	Selon P.R. Harnatz
Aspect général décrit	<ul style="list-style-type: none">• Une bosse frontale• Un nez aplati• Un hirsutisme• Des troubles dentaires• Une macroglossie• Un cou court• Une dolichocéphalie• Une tâche mongoloïde	<ul style="list-style-type: none">• Une bosse frontale• Une arête nasale déprimée• Une macroglossie• Une hypertrophie gingivale• Des anomalies dentaires• Un hirsutisme

3. Le comportement du patient

Peu de patients avec une MPS I ont présenté un trouble du comportement notamment des troubles du sommeil, ces derniers étaient essentiellement causés par des pathologies ORL ou pneumologiques.

Les cas de MPS VI n'ont pas présenté de trouble de comportement.

Les troubles du comportement ont été surtout notés chez les cas de MPS III, on retrouve des troubles du sommeil, une hyperactivité, une agressivité et un trouble autistique.

Ces résultats concordent avec ceux de V F. Wagner, qui affirme que le phénotype comportemental du MPS III est souvent une caractéristique de la maladie. Presque tous les enfants atteints présentent une hyperactivité souvent insensible aux médicaments et des comportements agressifs et destructeurs tels que les accès de colère et les crises de colère courants et difficiles à contrôler.

Le comportement devient moins problématique avec l'âge en raison de la diminution de la mobilité et de l'initiative résultants de la neurodégénérescence progressive. [15]

4. Le développement psychomoteur

L'évaluation du développement psychomoteur a été évaluée dans notre contexte à travers le test de Gesell. (Voir Annexe N°II)

4.1 Le développement psychomoteur dans la MPS I

L.A.Clarke, explique que le développement psychomoteur précoce des cas de MPS I peut être normal, le retard de développement est habituellement évident à l'âge de 18 mois par une diminution lente de la capacité intellectuelle.

Au moment de leur décès, à l'âge de huit à dix ans, la plupart des enfants ont de graves déficiences intellectuelles.

Les enfants atteints d'une MPS I grave développent des habiletés langagières limitées probablement liées à la triade : retard de développement, perte auditive chronique et hypertrophie de la langue [21]

L'atteinte cérébrale selon B.Héron dans la maladie de Hurler, se manifeste d'abord par un retard des acquisitions motrices chez le nourrisson (insuffisance posturale avec retard d'acquisition de la tenue de tête ou de la station assise libre), puis de la marche qui peut être gênée par un équin ou varus équin des pieds ; cette atteinte se manifeste également par une absence habituelle d'acquisition de la propreté, et un retard de langage aggravé par les problèmes ORL et sensoriels. [22].

Ces données rejoignent notre étude où les patients avec une MPS I ont un développement psychomoteur anormal, ils avaient une anomalie de la motricité globale et/ou fine, du langage, et de la cognition.

Tableau XIX. Les anomalies du développement psychomoteur décrites dans la MPS I

	Notre étude	Selon L.A.Clarke	Selon B.Héron
Les anomalies du développement psychomoteur	<ul style="list-style-type: none">• Anomalie de la motricité globale et/ou fine• Anomalie du langage• Anomalie de la cognition	<ul style="list-style-type: none">• Anomalie du langage• Anomalie de la cognition	<ul style="list-style-type: none">• Anomalie de la motricité• Anomalie du langage• Absence d'acquisition de la propreté

4.2 Le développement psychomoteur dans la MPS III

V.Delgadillo montre dans son étude menée sur une série de 55 patients atteints de MPS III que la capacité de s'asseoir sans aide a été acquise entre 6 et 8 mois, la marche de façon autonome entre 12 et 20 mois, les premiers mots simples ont été acquis après l'âge médian de 18 mois, le contrôle sphinctérien était partiel chez 52 patients et a été signalé comme acquis seulement chez 44% des patients dont l'âge médian était de 3,2 ans. [12]

Elle rapporte donc un retard du langage, et d'acquisition de la propreté.

Quant à VF. Wagner, elle rapporte que le développement de la petite enfance peut être normal, mais il n'est pas rare qu'il y ait un retard du développement du langage dès l'âge d'un an, avec un retard du développement moteur. Ces retards sont souvent évidents chez les enfants atteints entre 2 et 6ans.

Par la suite, les patients ayant une MPS III présentent une perte progressive des capacités motrices et cognitives (vers 3-4ans dans la forme rapidement progressive, et plus tardivement dans la forme bénigne) associée à une perte des compétences verbales avant l'âge de 10 à 15 ans. [15]

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les cas de MPS III ont présenté dans notre contexte une anomalie de la motricité globale et/ou fine, du langage, de la cognition, et de la sociabilité.

Nos données rejoignent la littérature, cependant nous n'avons pas pu recueillir les données sur la propreté sphinctérienne.

4.3 Le développement psychomoteur dans la MPS VI

Dans notre série, les cas de MPS VI avaient un développement psychomoteur normal.

Nos données diffèrent de celles de A.CM.Azevedo, il montre dans son étude, réalisée sur 25 patients atteints de MPS VI, que 30% de ces patients ont un QI inférieur à la normal. Les anomalies décelées sur l'IRM cérébrale ne corrélaient pas avec les scores du QI obtenus, il a été donc suggéré que les limitations physiques liées à la maladies telles que la fatigue, la baisse d'acuité visuelle et la surdité, peuvent avoir un impact sur le QI.[23]

Tableau XX. Les anomalies du développement psychomoteur décrites dans notre étude et dans la littérature selon le type de MPS

		Atteinte du développement psychomoteur				
		Motricité globale et/ou fine	Langage	Cognition	Sociabilité	Autre
Notre étude	MPS I	Retard présent	Retard présent	Retard présent	-	-
	MPS III	Retard présent	Retard présent	Retard présent	Retard présent	-
	MPS VI	-	-	-	-	-
Selon L.A Clarke (MPS I)		-	Retard présent	Retard présent	-	-
Selon B.Héron (MPS I)		Retard présent	Retard présent	-	-	Absence d'acquisition de la propreté
Selon V.Delgadillo (MPS III)		-	Retard présent	-	-	Retard d'acquisition de la propreté
Selon V.F.Wagner (MPS III)		Retard présent	Retard présent	Retard présent	-	-
Selon A.CM.Azevedo (MPS VI)		-	-	Retard présent	-	-

5. L'atteinte neurologique

5.1 L'atteinte neurologique dans la MPS I

L'atteinte neurologique s'est manifestée dans notre contexte par un trouble de la station debout, une marche anormale, des anomalies des ROT et/ou RCM, et des crises convulsives.

L'atteinte neurologique chez les patients ayant une MPS I est décrite dans la littérature en rapport avec le développement psychomoteur et intellectuel.

5.2 L'atteinte neurologique dans la MPS III

50% des cas de MPS III dans notre contexte ont présenté des crises convulsives, sans autre anomalie objectivée à l'examen clinique.

Selon Héron.B, Les patients avec un syndrome de Sanfilippo ont une évolution qui est marquée par une progression nette de l'atteinte neurologique à partir de la fin de la première décennie, on note :

- _ Une perte des acquisitions psychomotrices (apraxie puis perte de la marche, de la station assise, de l'intérêt pour l'environnement et de la mastication-déglutition)
- _ Une atteinte extrapyramidale (akinésie, rigidité plastique ou tremblements d'action, parfois syndrome dystonique ou dyskinétique qui peut être accentué par un traitement neuroleptique) puis tétraplégie spastique.
- _ Une amyotrophie des extrémités des membres liée à une neuropathie périphérique responsable de troubles vasomoteurs distaux, d'une hypo-réflexivité ostéo-tendineuse, et de douleurs neuropathiques.
- _ Une épilepsie généralisée fréquente chez le grand enfant ou l'adolescent. [22]

Le fait que l'examen neurologique des patients avec la maladie de Sanfilippo reste pauvre dans notre contexte peut être expliqué par le jeune âge des patients, qui varie entre 3 et 10 ans.

5.3 L'atteinte neurologique dans la MPS VI

L'examen neurologique était sans particularité chez la totalité des patients ayant une MPS VI dans notre série de cas. Ce qui rejoint les données de Héron.B qui a expliqué qu'il n'y a pas d'atteinte cérébrale dégénérative notable dans la maladie de Maroteaux Lamy, des difficultés d'apprentissage et troubles cognitifs spécifiques peuvent être observés, mais sont favorisés par l'atteinte sensorielle.[22]

6. L'atteinte cardiovasculaire

L'anomalie la plus fréquente qu'on a pu objectiver lors de l'examen cardiovasculaire était un souffle à l'auscultation chez 42% des cas de MPS I, et 67% des cas de MPS VI.

Ce souffle était systolique (dans la majorité des cas), diastolique ou systolique et diastolique.

Il a été essentiellement retrouvé au niveau du foyer mitral, puis au niveau aortique, et ensuite au niveau tricuspide et pulmonaire.

L'examen clinique a également mis en évidence la présence d'une insuffisance cardiovasculaire et une hypertension artérielle chez 1 cas respectivement atteint d'une MPS I.

L'examen cardiovasculaire était sans particularité chez la totalité des patients ayant une MPS III.

Nos données sont en accord avec ceux de S.Lin, qui a analysé l'atteinte cardiovasculaire chez 60 patients atteints de MPS I, II, III, IV, et VI. Un souffle cardiaque est considéré comme l'anomalie cardiaque la plus fréquente, il a été retrouvé chez 43% des patients, en particulier chez les patients atteints de MPS I (75 %) et VI (71 %). Ce souffle était essentiellement systolique. [24]

7. L'atteinte pleuro-pulmonaire

Selon Saghachaitanya, V.Valayannopoulos, et B.Héron:

- Les patients développent souvent des infections pulmonaires avec des sécrétions épaisses qui entraînent un recours fréquent à l'urgence et aux hospitalisations.
 - L'épaississement des tissus mous des voies aériennes supérieures et les anomalies du cartilage trachéal entraînent une obstruction progressive des voies respiratoires et une apnée du sommeil. Chez certains patients, l'apnée du sommeil n'est pas reconnue et peut causer une hypoxémie importante durant la nuit, entraînant des complications comme l'hypertension pulmonaire et le cœur pulmonaire chronique.
 - L'infiltration progressive de l'interstitium pulmonaire, la rigidité et l'écrasement antéro-supérieur du grill costal conduisent progressivement à une insuffisance respiratoire.
- [11] [22] [16]

Dans notre étude, les infections pulmonaires étaient retrouvées dans 27% des cas de MPS I, 50% des cas MPS III, et 33% des cas de MPS VI, une apnée de sommeil dans 27% des cas de MPS I, 25% des cas et 33% des cas, une déformation thoracique dans 35% des cas de MPS I, 25% des cas, et 33% des cas de MPS VI, et des râles crépitants et/ou ronflants chez 23% des cas de MPS I.

Nos données rejoignent celles de la littérature.

8. L'atteinte abdomino-pelvienne



Figure 53. Ascite de grande abondance associée à une hernie ombilicale chez un patient ayant une MPS I type Hurler



Figure 54. Légère distension abdominale associée à une hernie ombilicale minime

L.A.Clarke explique que chez les patients avec une MPS I, la protubérance de l'abdomen est causée par une hépato-splénomégalie, celle-ci reste progressive et courante. Bien que la taille des organes puisse être massive, le stockage des GAG dans le foie et la rate n'entraîne pas de dysfonctionnement des organes.

Il a ajouté que les hernies inguinales sont également courantes et devraient être réparées chirurgicalement avec l'espoir qu'elles ne récidivent plus. Les hernies ombilicales ne sont généralement pas traitées, à moins qu'elles ne soient trop importantes.

De nombreux enfants atteints de MPS I ont périodiquement des selles molles et de la diarrhée, parfois en alternance avec des périodes de constipation grave. Ces problèmes peuvent ou non diminuer avec l'âge; ils sont exacerbés par la faiblesse musculaire et l'inactivité physique, ainsi que par l'utilisation d'antibiotiques. [21]

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Wegrzyn et al ont suggéré que les infections microbiennes gastro-intestinales atypiques peuvent être à l'origine de ces troubles gastro-intestinaux dans les MPS. [21][25]

Selon J.Jakobkiewicz-Banecka, les patients ayant une MPS III présentent essentiellement une hépatomégalie, ainsi qu'une splénomégalie chez une minorité de patients. [4]

V.Valayannopoulos, explique que l'examen physique chez les patients ayant une MPS VI retrouve en parallèle avec le reste des symptômes physiques, une protrusion abdominale fréquente, une hépato splénomégalie et une hernie ombilicale et/ou inguinale. [16]

Les données de notre étude rejoignent celles de la littérature, nous avons retrouvé comme anomalie une hépatomégalie (73% des cas de MPS I, 75% des cas de MPS III et 33% des cas de MPS VI), une splénomégalie (31% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III et 33% des cas de MPS VI), une distension abdominale (92% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III et 100% des cas de MPS VI), une hernie ombilicale (88% des cas de MPS I, 25% des cas de MPS III et 100% des cas de MPS VI), une hernie inguinale (23% des cas de MPS I et 33% des cas de MPS VI), et un trouble du transit (diarrhée/constipation) retrouvé dans 27% des cas de MPS I.

Tableau XXI. Les anomalies abdomino-pelviennes décrites dans ce travail et dans la littérature

	Notre étude	Selon LA.Clarke (MPS I)	Selon J.Jakobkiewicz-Banecka (MPS III)	Selon V.Valayannopoulos (MPS VI)
Les anomalies abdomino-pelviennes	<ul style="list-style-type: none">• Une hépatomégalie• Une splénomégalie• Une distension abdominale• Une hernie ombilicale et/ou inguinale• Un trouble du transit	<ul style="list-style-type: none">• Une hépatomégalie• Une splénomégalie• Une distension abdominale• Une hernie ombilicale et/ou inguinale• Un trouble du transit	<ul style="list-style-type: none">• Une hépatomégalie• Une splénomégalie	<ul style="list-style-type: none">• Une hépatomégalie• Une splénomégalie• Une distension abdominale• Une hernie ombilicale et/ou inguinale

9. L'atteinte ostéo-articulaire

Selon Raghachaitanya.S les anomalies squelettiques chez les cas de MPS I surviennent vers l'âge de 6 mois, mais deviennent plus évidentes sur le plan clinique vers l'âge de 10 à 14 mois. Il note une augmentation rapide de la taille de la tête due à la craniosynostose et à l'hyperostose du crâne, des déformations du rachis et de la hanche, un développement osseux et cartilagineux anormal (en particulier au niveau du rachis et des mains), un syndrome du canal carpien, une raideur articulaire progressive et des contractures qui limitent la mobilité et qui sont douloureuses, et une cyphose dorsale [11]

Jakobkiewicz-Banecka. J explique que dans le cadre de la maladie de Sanfilippo, certains syndromes orthopédiques peuvent survenir, notamment une scoliose, une cyphose, une lordose lombaire, une dysplasie de la hanche, un syndrome du canal carpien [4]

P.R.Hartmaz a également décrit les anomalies musculo-squelettique associés à la MPS VI, il cite le genu valgum, la dysplasie de la hanche, la cyphoscoliose, la raideur et les contractures articulaires. [6]

Dans notre étude, les anomalies ostéo-articulaires sont similaires à la littérature, nous avons retrouvé une scoliose et/ou cyphose, des déformations de mains, un flessum des coudes et/ou des genoux, une déformation du bassin, une raideur et des contractures articulaires.

Tableau XIX. Comparaison entre les différentes anomalies ostéo-articulaires retrouvées au cours de notre étude et dans la littérature

Anomalies décrites dans notre contexte (MPS I, III, et VI)	Selon Raghachaitanya.S (MPS I)	Selon Jakobkiewicz-Banecka (MPS III)	Selon P.R.Hartmaz (MPS VI)
<ul style="list-style-type: none"> • Raideur articulaire • Contractures • Scoliose • Cyphose • Déformation des mains-Mains en griffe • Flessum des coudes et/ou genoux • Déformation du bassin 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocrânie • Déformation du rachis et de la hanche • Développement anormal des os et du cartilage • Syndrome du canal carpien • Raideur et contractures articulaires • Cyphose dorsale 	<ul style="list-style-type: none"> • Scoliose • Cyphose • Lordose lombaire • Dysplasie de la hanche • Syndrome du canal carpien 	<ul style="list-style-type: none"> • Genu valgum • Dysplasie de la hanche • Cyphoscoliose • Raideur et contractures articulaires



Figure 55. Patient atteint d'une MPS I, qui présente un flessum du coude et du genou



Figure 56. Patient avec une MPS I qui présente une scoliose

10. L'atteinte ophtalmologique

10.1 L'atteinte ophtalmologique dans la MPS I

Selon JL. Ashworth, les patients atteints de MPS I Hurler ont une maladie oculaire grave, avec un trouble cornéen marqué, une dégénérescence de la rétine associée à une atrophie de la tête du nerf optique, qui peut limiter le succès d'une greffe de cornée, et un glaucome à angle ouvert.

Les patients avec une MPS I Scheie présentent une opacification cornéenne légère, ces derniers ont rarement besoin d'une greffe de cornée, des pathologies rétinienne, un glaucome à angle fermé suite à des dépôts des GAG dans la chambre antérieure et un gonflement, une atrophie du nerf optique (rarement) et un œdème maculaire [1]

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous retrouvons les mêmes anomalies rapportées dans la littérature, cependant, aucune dégénérescence de la rétine ou atrophie du nerf optique n'ont été rapportées. Certains patients n'ont pas de diagnostic précis, mais seulement une symptomatologie non spécifique telle qu'une amblyopie, et une BAV.

Tableau XXII. Les anomalies ophtalmologiques décrites dans notre étude et dans la littérature chez les cas de MPS I

	Notre étude	L'étude de JL. Ashworth
Les anomalies ophtalmologiques	<ul style="list-style-type: none">• Un glaucome par fermeture de l'angle• Une amblyopie• Un strabisme• Une baisse de l'acuité visuelle avec une hypermétropie• Une cornée trouble	<ul style="list-style-type: none">• Un glaucome à angle ouvert• Un trouble cornéen• Une dégénérescence de la rétine avec atrophie de la tête du nerf optique• Un œdème maculaire

10.2 L'atteinte ophtalmologique dans la MPS III

JL. Ashworth explique dans son étude que les patients atteints par la maladie de Sanfilippo présentent généralement des manifestations ophtalmologiques modérées, notamment la rétinopathie modérée à sévère, la dégénérescence rétinienne, l'atrophie du nerf optique, et l'opacité cornéenne, mais elle n'est pas usuellement retrouvée [1]

Au cours de notre étude l'examen ophtalmologique n'a pas été réalisé chez 2 patients. Chez les 2 autres cas, aucune anomalie n'a été notée au cours de l'examen.

10.3 L'atteinte ophtalmologique dans la MPS VI

JL. Ashworth note chez les cas de MPS VI une opacification importante et progressive de la cornée (avec une possibilité de bénéficier de la greffe de cornée), une cornée épaisse, des glaucomes par angle fermé et par angle ouvert, un gonflement et une atrophie du nerf optique, un œdème papillaire qui peut être secondaire à l'hydrocéphalie, et un ptosis [1]

Dans notre étude nous retrouvons une cornée trouble, un strabisme et une BAV.

Tableau XXIII. Comparaison entre nos données ophtalmologiques et ce de la littérature selon le type de MPS

	Notre étude	L'étude L. Ashworth
MPS I	<ul style="list-style-type: none"> • Un glaucome par fermeture de l'angle • Une amblyopie • Un strabisme • Une baisse de l'acuité visuelle avec une hypermétropie • Une cornée trouble 	<ul style="list-style-type: none"> • Un glaucome à angle ouvert • Un trouble cornéen • Une dégénérescence de la rétine avec atrophie de la tête du nerf optique • Un œdème maculaire
MPS III	-	<ul style="list-style-type: none"> • Une rétinopathie modérée à sévère • Une dégénérescence rétinienne • Une atrophie du nerf optique • Une opacité cornéenne
MPS VI	<ul style="list-style-type: none"> • Un strabisme • Une BAV • Une cornée trouble 	<ul style="list-style-type: none"> • Une opacification importante et progressive de la cornée • Une cornée épaisse • Des glaucomes par angle fermé et par angle ouvert • Un gonflement et une atrophie du nerf optique • Un œdème papillaire • Un ptosis



Figure 57. Aspect d'un strabisme convergent chez un cas de MPS VI

11. L'atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL)

Les manifestations ORL décrites par M.A. Simmons sont une otite moyenne avec un épanchement, dus au dépôt des GAG dans les trompes d'Eustache et l'oreille moyenne, et une surdité mixte, elle est soit congénitale, soit secondaire au dépôt des GAG partiellement dégradés dans l'oreille interne ou dans le système nerveux central. [26]

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, nous avons noté un écoulement nasal épais, une surdité, une otite, et une hypertrophie des VA.

III. Les examens paracliniques

1. Le dosage biologique

1.1. Le dosage des GAG

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

La spectrophotométrie avec utilisation des teintures incluant le bleu d'alcan et le bleu de diméthylène ont été développées pour mesurer les GAG urinaires totaux.

La chromatographie sur couche mince et l'électrophorèse sont utilisées pour l'identification qualitative des GAG.

La sensibilité et la spécificité de ces 2 méthodes, n'est pas suffisante pour la détection de tous les types de MPS, surtout le type IV, dans lequel les GAG sont difficiles à séparer et visualiser et entraînent de faux négatifs.

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

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie de masse est développée récemment, c'est une technique sensible et précise pour un dosage plus spécifique de chaque GAG (CS, DS, HS, et KS) dans le sang, les urines, le liquide céphalorachidien (LCR) et les tissus.[27][28]

Les techniques utilisées dans notre contexte sont la spectrophotométrie (à balayage), et la chromatographie sur couche mince.

Le dosage urinaire des glycoaminoglycanes dans notre étude a objectivé des valeurs augmentées dans tous les types de MPS.

1.2. L'activité enzymatique

Quatre millilitres de sang périphérique sont généralement prélevés dans un tube d'héparine sodique. Le plasma est séparé, et les leucocytes sont isolés du sang total. Les leucocytes sont stockés à - 80 °C jusqu'au processus de fermentation. Tous les troubles de MPS sont confirmés par des analyses enzymatiques respectives. Ils sont réalisés à l'aide d'un fluorigène artificiel (4-méthylumbelliferyl), à l'exception de l'arylsulfatase B qui est dosé par méthode photométrique à l'aide du sulfate para-nitrocatechol comme substrat.

Dans notre étude l'activité enzymatique est effondrée dans tous les types de MPS.

L'activité enzymatique n'était pas disponible chez un seul patient.

1.3. L'étude génétique

L'étude de A. Zanetti souligne la nécessité d'achever le bilan diagnostique des patients atteints de MPS diagnostiqués antérieurement, par l'identification des variantes génétiques.

Le diagnostic moléculaire est essentiel et fournit une certitude diagnostique. Au cours de ces dernières années, le diagnostic moléculaire des MPS, et en général des maladies héréditaires

mono géniques, s'est enrichi de nouvelles approches analytiques qui ont permis un meilleur diagnostic dans des délais raccourcis. [29]

Dans notre contexte l'étude génétique a été réalisée chez 4 patients, 2 patientes ont présenté une mutation du gène SGSH c. 1080del (p.Val361Serfs*52), confirmant ainsi la MPS III A. Les résultats des 2 autres cas ne sont toujours pas disponibles.

2. Les explorations radiologiques

2.1. L'échographie cardiaque :

L'atteinte cardiaque est une atteinte fréquente au cours des MPS, son dépistage permet une prise en charge spécifique, et oriente vers le diagnostic des MPS.

Comme pour toutes les maladies lysosomales de stockage, le diagnostic et la prise en charge précoces sont essentiels, par conséquent une interprétation correcte des résultats du laboratoire, ainsi que ceux de l'imagerie (notamment l'échocardiographie) permettraient de faciliter ce diagnostic.

L.Boffi explique que lors des débuts de la maladie il est possible d'observer des feuillets épaissis et fibrosés, et une fuite qui va s'aggraver au fur et à mesure que la maladie progresse. A un stage avancé les valves cardiaques deviennent calcifiées et épaissies causant une sténose valvulaire, et le myocarde devient infiltré et s'hypertrophie, cette infiltration reste moins importante que celle observée dans d'autres maladies de surcharge tel que le syndrome de Fabry. L'endocarde apparaît fibrosé avec une échogénicité dense. La dilatation et la diminution de l'élasticité de l'aorte ascendante sont également décrites, ceci est dû aux effets secondaires de l'accumulation des GAG sur la formation de la tropoélastine. Les malformations congénitales telles que la coarctation de l'aorte ont rarement été décrites.[30]

Selon S.Lin le type I, II, et VI sont les plus touchés, les types III et IV ont une atteinte cardiovasculaire moins fréquente. Les structures cardiovasculaires les plus affectées étaient la valve mitrale et la valve aortique. Les anomalies observées comprennent : une sténose

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

valvulaire dans 60 %, une fuite mitrale dans 52%, une fuite aortique dans 27%, une hypertrophie du septum inter ventriculaire SIV (55 %), une hypertrophie septale asymétrique (42 %), un prolapsus de la valve mitrale PVM (33 %) et une dysfonction diastolique (23%). [24]

Au cours de notre étude, nous avons pu objectiver les mêmes anomalies présentées par S.Lin et L.Boffi.

Chez la majorité de nos patients la fonction systolique était conservée, avec une bonne contractilité du myocarde, 23,33% de la totalité des patients ont présenté une hypertrophie myocardique, 1 cas a présenté une hypertrophie septale, le ventricule gauche était dilaté chez 2 patients, le ventricule droit était dilaté chez 1 patient.

L'atteinte mitrale était la plus fréquente (62,3% des cas) objectivant : une insuffisance mitrale (39,65%), un rétrécissement mitral (25,86%), et un épaissement mitral (34,48%). Par contre aucun prolapsus mitral n'a été objectivé.

L'atteinte aortique venait en 2^{ème} lieu, ce résultat est également similaire à celui de S.Lin. Celle ci a été objectivée chez 30,1% des cas, avec une insuffisance aortique (42,85%), un rétrécissement aortique (17,85%), et un épaissement aortique (39,28%).

L'atteinte tricuspide a représenté dans notre étude 5,3%, avec comme anomalie un insuffisance valvulaire.

Enfin l'atteinte pulmonaire a été retrouvée dans 2,1% des cas, elle est représentée par l'insuffisance pulmonaire et l'hypertension de l'artère pulmonaire.

Tableau XXIV. Comparaison des résultats de l'échocardiographie entre notre étude et celle de la littérature

	Selon notre étude	Selon L.Boffi	Selon S.Lin
Les anomalies objectivées à l'échocardiographie	<ul style="list-style-type: none"> • Une hypertrophie myocardique • Une hypertrophie septale • Une dilatation ventriculaire • Une cardiopathie congénitale (CIA) • Une insuffisance mitrale, un épaissement mitral, et une sténose mitrale • Une insuffisance aortique, un épaissement aortique, et une sténose aortique • Une insuffisance tricuspide • Une insuffisance pulmonaire et une HTAP 	<ul style="list-style-type: none"> • Une hypertrophie myocardique • Une malformation congénitale (coarctation de l'aorte) • Un épaissement valvulaire • Une fuite valvulaire • Une sténose valvulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Une hypertrophie du septum inter-ventriculaire • Un prolapsus de la valve mitrale • Un dysfonctionnement diastolique • Une sténose et une fuite mitrale • Une sténose et une fuite aortique

Tableau XXV. Le degré de sévérité des valvulopathies selon S.Lin

Sévérité	Minime	Modérée	Sévère
Sténose mitrale	50%	12%	2%
Régurgitation mitrale	42%	10%	0%
Sténose aortique	57%	3%	2%
Régurgitation aortique	20%	7%	0%

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

- Le degré de sévérité des valvulopathies dans notre contexte est représenté sur les histogrammes suivants :

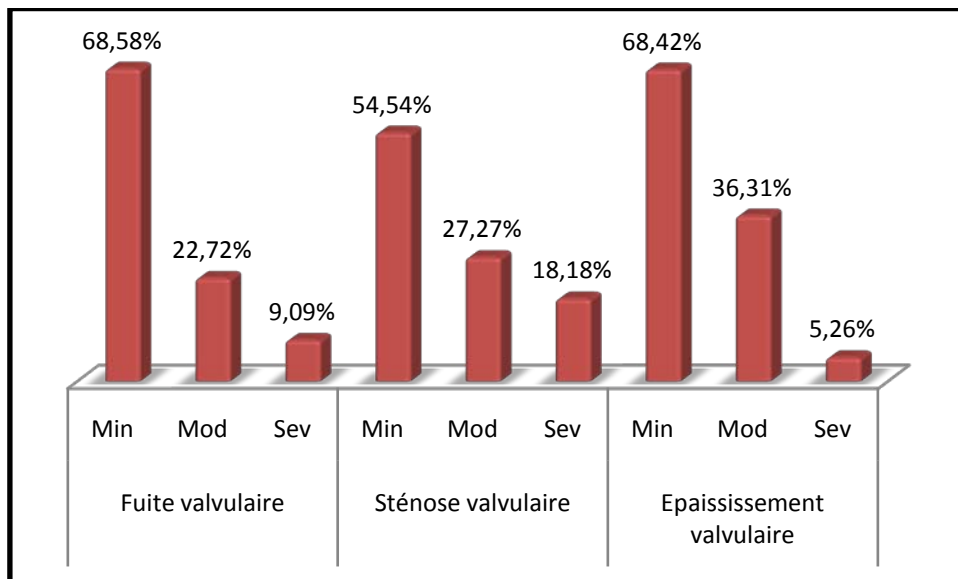


Figure 58. Le degré de sévérité de l'atteinte mitrale chez nos patients

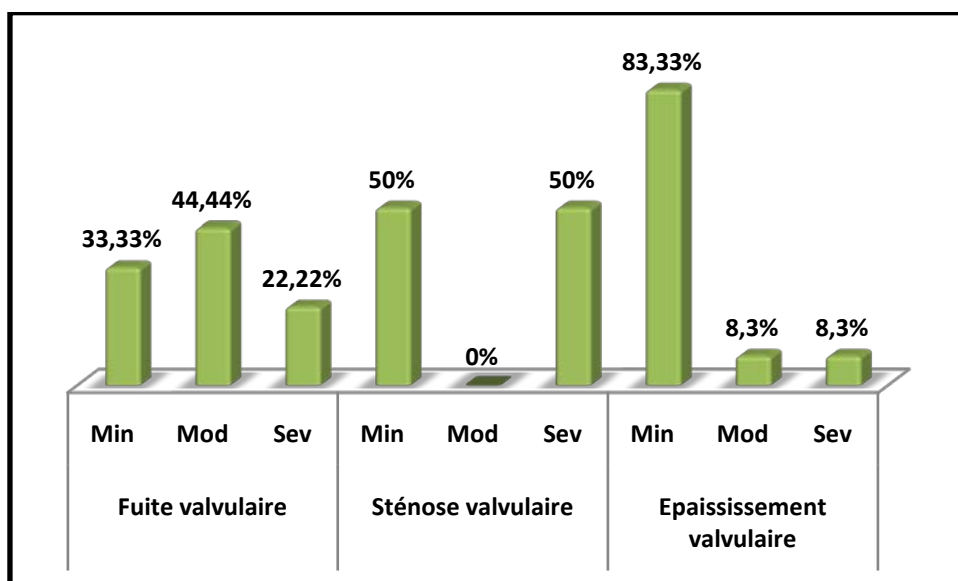


Figure 59. Le degré de sévérité de l'atteinte aortique chez nos patients

Nos résultats concordent avec ceux de S.Lin, l'atteinte mitrale et la sténose aortique sont majoritairement minimales, la fuite aortique est minimale selon S.Lin, contrairement à nos données où elle est modérée.

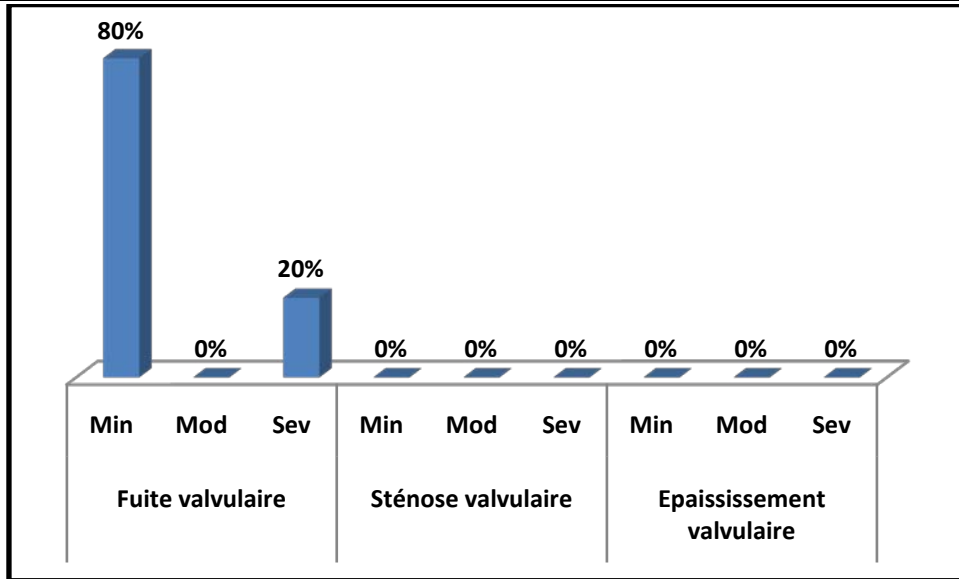


Figure 60. Le degré de sévérité de l'atteinte tricuspide chez nos patients

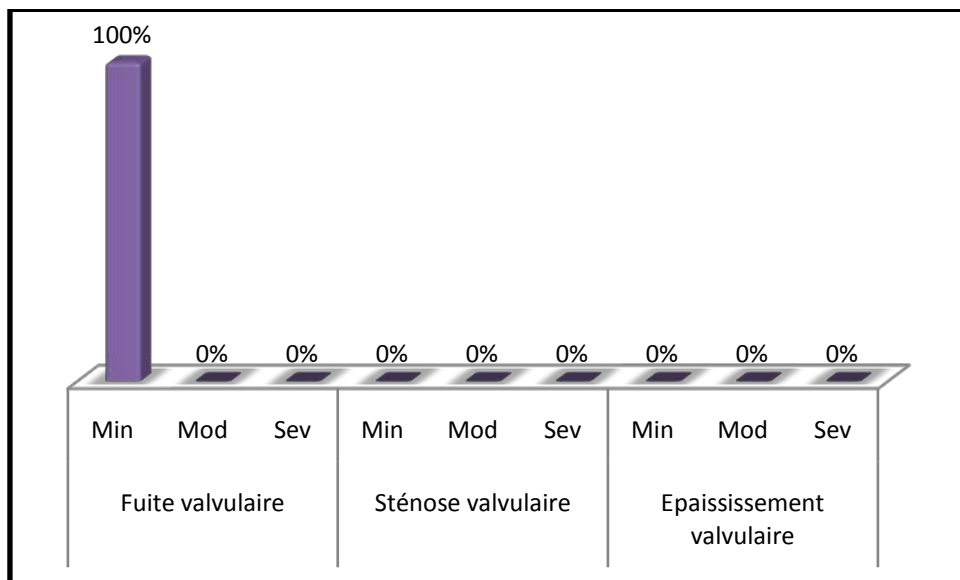


Figure 61. Le degré de sévérité de l'atteinte pulmonaire chez nos patients



Figure 62. Aspect échographique d'une valve mitrale épaissie

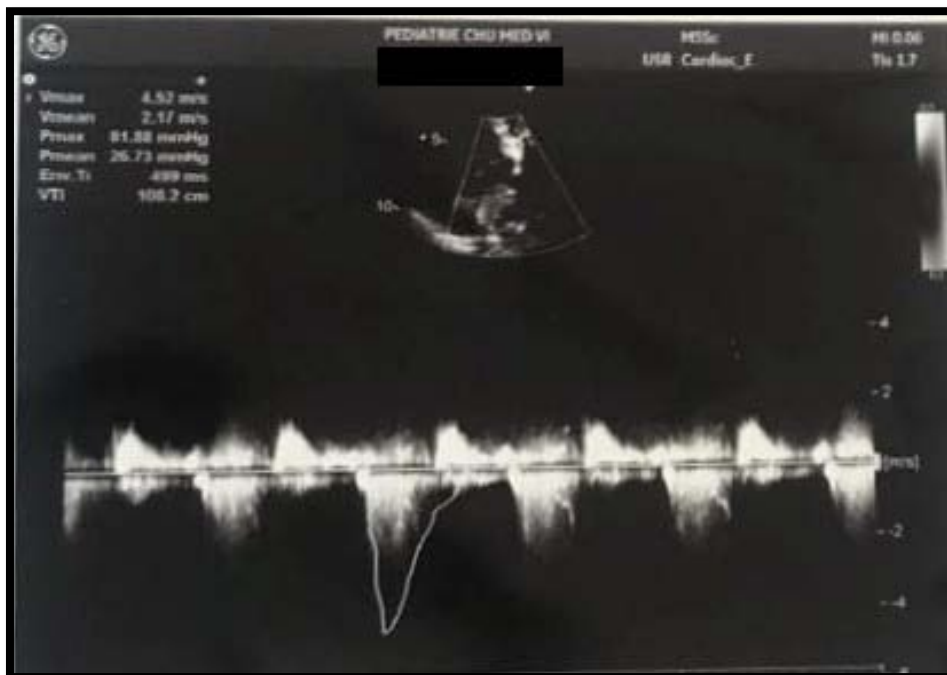


Figure 63. Aspect échographique d'une insuffisance mitrale minime sur valve mitrale épaissie

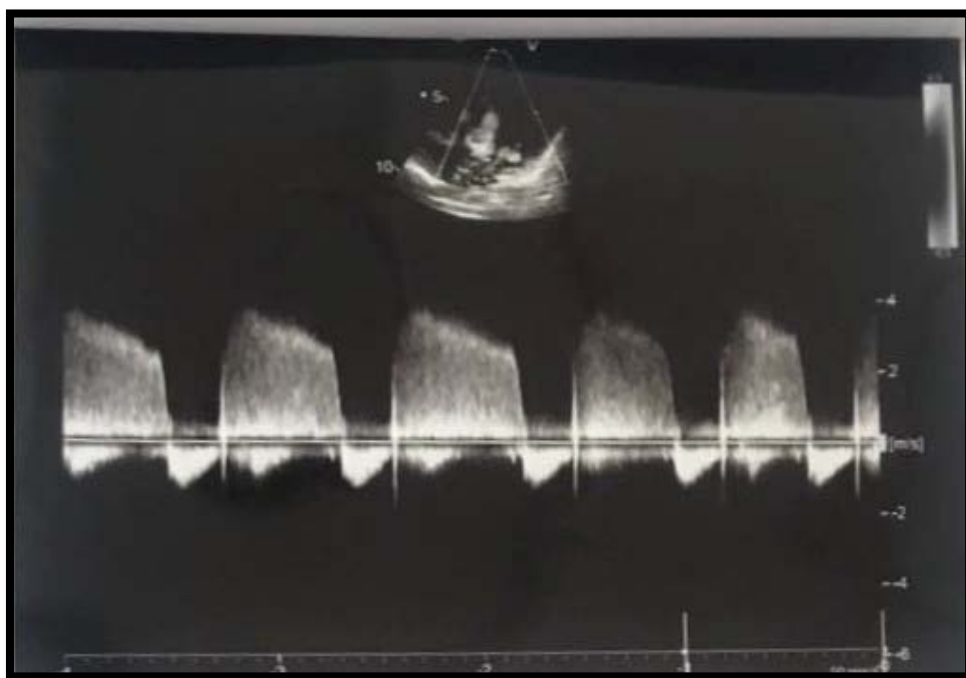


Figure 64. Aspect échographique d'une sténose aortique modérée sur cusps aortiques épaissis

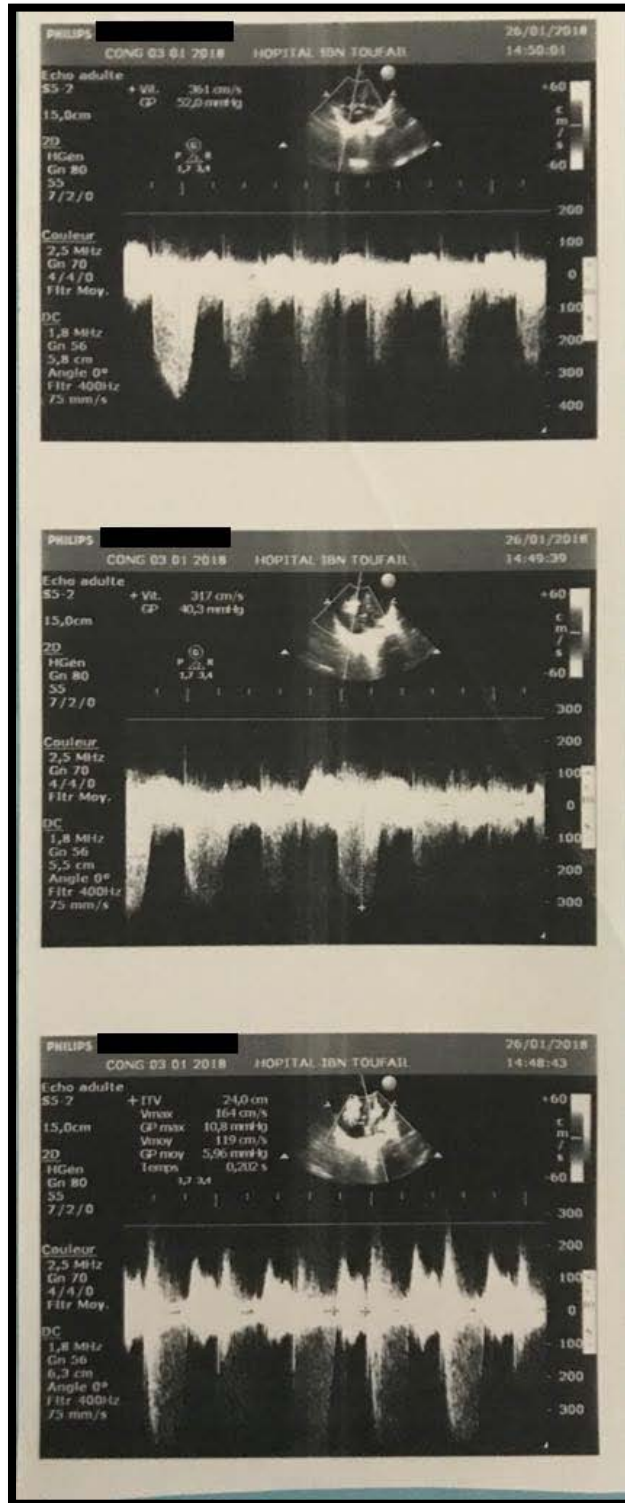


Figure 65. Echocardiographie d'un cas de MPS I montrant une insuffisance mitrale et tricuspide modérée, avec une infiltration de la valve mitrale, aortique et tricuspide.

2.2. La radiographie standard

La dysostose multiple est la constellation des anomalies radiographiques classiquement observées dans les MPS, résultant d'un défaut de fonctionnement du système de la croissance endochondrale et membranaire dans tout le corps.

Selon K. White la dysostose inclue des corps vertébraux hypoplasiques et avec une déformation cyphotique, avec ou sans scoliose, des acétabules minces et volumineuses, causant une subluxation ou dislocation franche des têtes fémorales et des genoux, qui sont généralement en position valgus, une macrocraînie, avec un calvarium épais, une selle turcique en forme de J, un élargissement des clavicules et des côtes, des épiphyses hypoplasiques et des diaphyses épaissies, une incurvation du radius distal, et des métacarpes courts et minces et qui s'effilent proximatement. [31]

Ce qui rejoint les anomalies radiologiques qu'on a pu observer sur les radiographies standards, nous citons une hypertrophie des végétations adénoïdes, une cardiomégalie sur la radiographie thoracique, une déformation du rachis à type de scoliose ou de cyphose, une luxation de la hanche avec déformation, un genu valgum, une déminéralisation osseuse, un élargissement métaphysaire et une déformation du radius et de l'ulna.

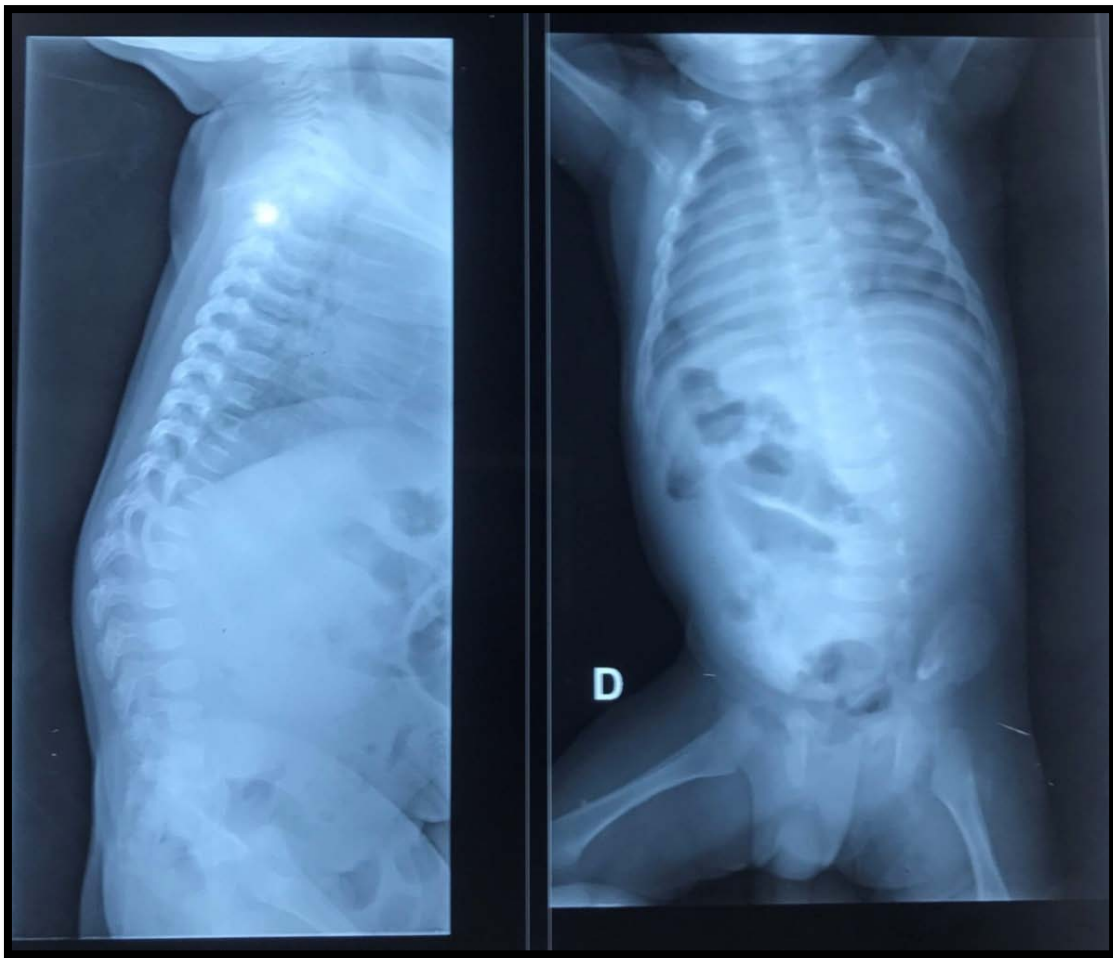


Figure 66. Aspect radiologique d'une cyphose dorsolombaire

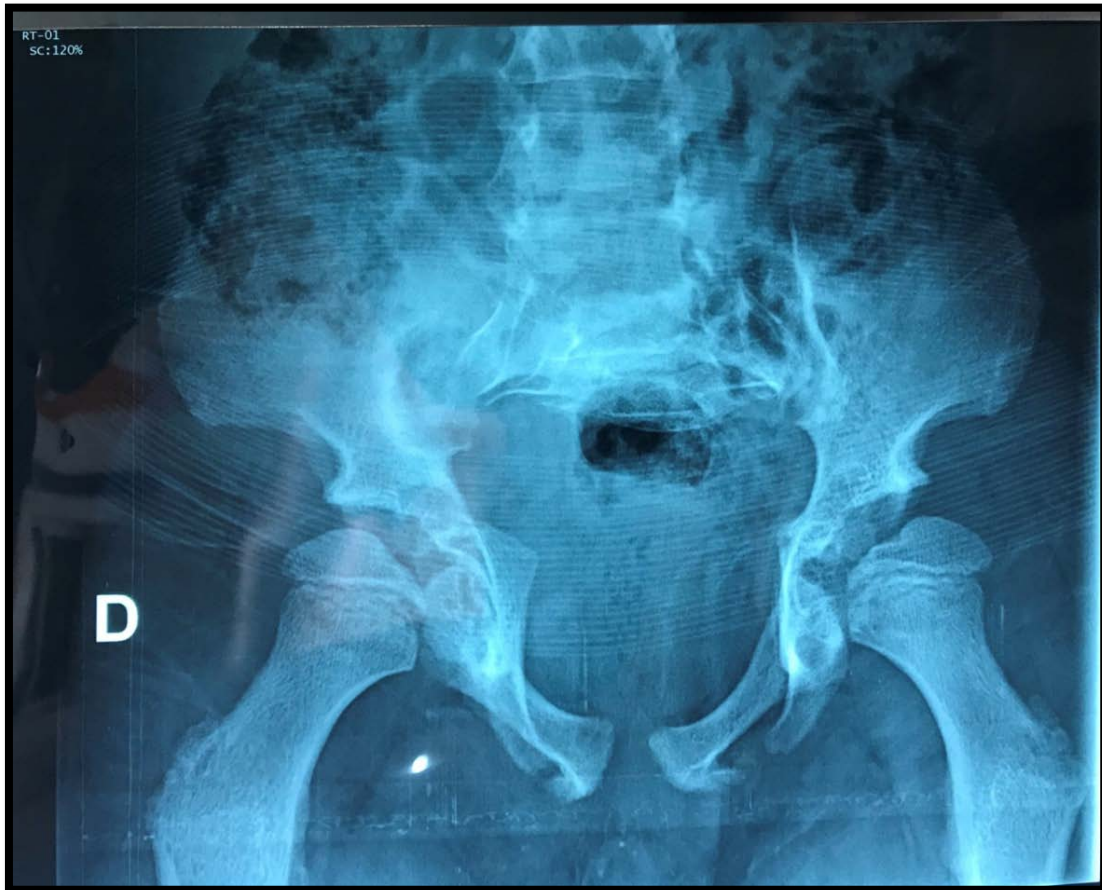


Figure 67. Radiographie du bassin montrant un coxa valga bilatéral avec une subluxation des hanches

2.3. L'imagerie cérébrale et rachidienne

Selon R.Reichert, l'IRM est plus performante en neuroimagerie, dans les MPS on retrouve des espaces péri vasculaires élargis, des lésions de la substance blanche, une hydrocéphalie, une atrophie cérébrale, une sténose du canal rachidien cervical avec ou sans compression de la moelle épinière, une myélopathie, des corps vertébraux en forme de coin, de plateau, ou en forme de billes, une déformation du disque intervertébral, une cyphose, une scoliose, une dysplasie odontoïdienne, un épaissement du diploe , des anomalies morphologiques de la selle turcique et une macrocéphalie [32]

Nous retrouvons une similitude aux données de la littérature, nos patients ont également été explorés par une TDM cérébrale et lombaire, et une IRM cérébrale et médullaire.

Tableau XXVI. Les anomalies retrouvées grâce à la neuroimagerie dans notre contexte et dans la littérature

Les anomalies retrouvées dans notre contexte grâce à la neuroimagerie	Les anomalies décrites par R.Reichert
<ul style="list-style-type: none"> • une macrocraînie • une méga grande citerne • une hydrocéphalie tétra ventriculaire • une malformation de Dandy-Walker • une atrophie cérébrale cortico sous corticale • une craniosténose • une scaphocéphalie • des lésions démyélinisantes de la substance blanche • une myélopathie cervicale arthrosique • une leucodystrophie mineure avec cavitation du corps calleux • une atrophie du corps calleux • une compression de la moelle épinière avec souffrance médullaire • une scoliose et/ou cyphose de la charnière dorsale et lombaire 	<ul style="list-style-type: none"> • des espaces péri vasculaires élargis • des lésions de la substance blanche • une hydrocéphalie • une atrophie cérébrale • une sténose du canal rachidien cervical avec ou sans compression de la moelle épinière • une myélopathie • déformations des corps vertébraux • une cyphose • une scoliose • anomalies morphologiques de la selle turcique • une macrocéphalie

IV. Le traitement

1. Les objectifs du traitement

La prise en charge des mucopolysaccharidoses vise à :

- Améliorer la qualité de vie du patient.
- Ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Prévenir les complications de la maladie.

2. Le traitement symptomatique

Compte tenu de la diversité des atteintes somatiques, la prise en charge de ces maladies requiert une équipe multidisciplinaire, incluant pédiatres, chirurgiens orthopédiques, neurochirurgiens, cardiologues, oto-rhino-laryngologistes, kinésithérapeutes et autres.

Les nombreuses complications évolutives des MPS nécessitent la mise en œuvre de diverses procédures visant à améliorer leur qualité de vie. [33]

1.1 Le traitement à visée ORL

Actuellement le traitement chirurgical en ORL n'est pas curatif, mais il est entrepris soit en réponse aux symptômes présents ou afin de prévenir leur apparition dans le futur.

L'utilisation judicieuse de la chirurgie ORL a la capacité d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients :

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

M.A.Simmons propose l'adénoïdectomie et l'amygdalectomie comme modalités thérapeutiques pour gérer l'obstruction aérienne, dans les cas extrêmes une trachéotomie peut être requise. Ces interventions devraient être réalisées avec prudence en raison de l'instabilité du cou (raideur du cou et de l'articulation temporo-mandibulaire) [26]

Dans notre contexte les patients ont subi essentiellement :

- une amygdalectomie
- une polypectomie
- une adénoïdectomie

En effet suite à ces procédures chirurgicales les patients rapportent une amélioration des symptômes.

Par ailleurs le traitement médical proposé est l'antibiothérapie durant les épisodes d'otites ou d'infections respiratoires.

1.2 Le traitement à visée ophtalmologique

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

- La correction des troubles de réfraction, en particulier l'hypermétropie et l'astigmatisme, sont courantes. Les lunettes ne sont pas bénéfiques pour tous les patients en raison de troubles oculaires comorbides.
- Dans les cas de strabisme, l'évaluation de la stéréopsie devrait être réalisée. Une lentille photochromique peut être bénéfique pour les symptômes de photophobie.
- Pour l'opacification de la cornée actuellement le seul traitement est la greffe de cornée.
- Le syndrome de l'œil sec est répandu chez les patients qui ont subi une transplantation des cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas de la kératoconjonctivite, il faut diminuer l'exposition cornéenne, les lubrifiants topiques sont également recommandés, avec des stéroïdes topiques et/ou de la cyclosporine topique pour les cas graves.[34]

La prise en charge ophtalmologique dans notre contexte repose sur :

- La correction de l'acuité visuelle par des verres de correction
- Un seul cas a été traité chirurgicalement pour son glaucome
- Aucun patient n'a bénéficié d'une greffe de cornée.

1.3 Le traitement à visée ostéo-articulaire

Pour les patients qui présentent une atteinte musculo-squelettique importante, de nombreuses interventions orthopédiques peuvent être nécessaires pour corriger les malformations et améliorer la qualité de vie des patients. [35]

K.K.White propose :

- Une stabilisation chirurgicale ou orthopédique de la cypho-scoliose
- Une reconstruction chirurgicale de la dysplasie de la hanche
- Des dispositifs orthopédiques (Orthofix), ou ostéotomie pour la correction du genu valgum. [31]

Dans notre contexte certains patients ont bénéficié d'une correction des déformations ostéo-articulaires, grâce à un traitement chirurgical ou orthopédique.

Nous n'avons pas pu connaître les détails de la prise en charge de ces derniers vu l'absence de documentation. Toutefois, on a noté chez certains l'utilisation d'un corset de siège, pour d'autres ils ont eu recours à une chirurgie pour une dysplasie de la hanche, ou une luxation de la hanche.

Le recours à une kinésithérapie motrice était fréquent chez nos patients.

1.4 Le traitement à visée cardiovasculaire

a. Le Traitement médical

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

Les stratégies conservatrices sont indiquées en raison du risque péri opératoire d'une intervention chirurgicale.[30]

b. Le traitement chirurgical

Une intervention chirurgicale pour le remplacement valvulaire est indiquée chez :

- les patients symptomatiques sans comorbidités significatives, avec une déformation thoracique ne limitant pas l'intubation

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

- les patients asymptomatiques atteints de valvulopathies graves et présentant des signes évidents de progression (atteinte fonctionnelle systolique, dilatation de la chambre, hypertension pulmonaire et arythmies).[30]

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

1.5 Le traitement à visée antalgique

Les études cliniques suggèrent fortement que les patients ayant une MPS souffrent de douleurs chroniques, induits par l'accumulation des GAG et suite aux maladies musculo-squelettiques résultantes. Chez ces patients, l'impact négatif de la douleur sur la qualité de leur vie est largement connu. J M. Politei et al, ont approuvé l'utilisation de l'approche de l'organisation mondiale de la santé d'une échelle analgésique pour guider la sélection de médicaments analgésiques pour les patients atteints de MPS et ayants des douleurs chroniques. La sélection appropriée des médicaments en combinaison avec d'autres suite à des lignes directrices posologiques appropriées devrait permettre d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur. Les médicaments comprennent les analgésiques en vente libre, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les analgésiques adjuvants (Par exemple pour la douleur neuropathique les gabapentinoïdes), et les opioïdes. L'administration de ces médicaments est régi par l'augmentation de l'incidence et de la sévérité de la douleur au fur et à mesure que la maladie progresse, avec une augmentation de la force analgésique des médicaments. [36]

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

Tableau XXVII. Les médicaments analgésiques recommandés pour le traitement de soutien de la douleur aigue ou chronique dans les MPS

ANALG ESIQUE	DOSE	RESTRICTIONS
Acétaminophène	10-15 mg/kg/dose chaque 4-6 heures, sans dépasser 5 doses en 24 heures	Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, déficit en G6PD
Dipyron	10-15 mg/kg/dose chaque 6-8 heures	Attention à la toxicité de l'os maladies médullaires comme l'agranulocytose et l'anémie aplasique.
Ibuprofène	5-10mg/kg 2à3 fois /jour, la dose journalière maximale est de 20 mg/kg	Utiliser la dose efficace la plus faible pour réduire le risque de saignements gastro-intestinaux. La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
Diclofénac	1 mg/kg/jour en 2à 3 fois/jour (50-150 mg/jour)	
Gabapentine	Titration progressive de 100mg/jour à un max de 2400mg/jour	
Prégabaline	75-300mg/jour	
Tramadol	100-400 mg/jour	La prudence est de mise chez les patients atteints d'épilepsie
Morphine	Titration de 30-120 mg chaque 12 heures	Surveillez la dépendance; la constipation nécessite un contrôle du régime
Lidocaïne	2-5 mg/kg	Utilisation restreinte en unité de soins intensive
Kétamine	1-4,5 mg/kg	Utilisation restreinte en unité de soins intensive
Acide zolédronique	4mg en IV chaque 4 semaines	Utilisation uniquement chez l'adulte
Dexmédétomidine	0,3-2mcg /kg/ heure	Utilisation restreinte en unité de soins intensive

[36]

1.6 Le traitement à visée neurologique

Afin d'éviter la survenue des complications neurologiques, il est préconisé de procéder à une dérivation ventriculopéritonéal si hydrocéphalie, et une décompression de moelle épinière cervicale si compression.[35]

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

Nous avons noté que tous les cas de MPS III présentaient des troubles du sommeil. Ils ont donc tous été mis sous mélatonine.

Fraser J, explique que la gestion des troubles du sommeil des enfants atteints de MPS III doit répondre à une approche individuelle. Si l'on devait leur prescrire un médicament, la mélatonine devrait être le premier à être essayé, probablement c'est le plus bénéfique et avec le moins d'effets secondaires.

L'enfant doit le prendre chaque nuit à la même heure (environ 30 minutes avant l'heure prévue pour le sommeil), et devrait être installé dans une pièce sombre. La dose de départ est de 2 mg, elle est habituellement satisfaisante pour la plupart des patients, une dose supplémentaire peut être proposée si l'enfant se réveille avant un délai de 3 h. Si aucun effet n'est obtenu dans les trois nuits d'après, la dose doit être augmentée régulièrement jusqu'à un maximum de 10 mg.

L'efficacité devrait être testée au moins 1 mois, à moins que des effets secondaires importants ne surviennent. Fraser J encourage l'utilisation d'agendas pour le sommeil pour surveiller le succès des traitements. Il ne semble pas y avoir des avantages évidents pour les benzodiazépines, les antihistaminiques ou la thioridazine. Mais il suggère ces trois premiers à être essayés avant l'administration d'antipsychotiques en raison de leurs effets secondaires.

Il préconise également des modifications de l'environnement, y compris les restrictions et les modifications de sécurité à la maison. [37]

1.7 Le traitement à visée digestif

14 patients ont eu recours à une cure de hernie ombilicale et/ou inguinale. Cette cure est également recommandée par C.Caillaud comme traitement symptomatique de la hernie. [33]

3. Le traitement spécifique

2.1 Les traitements spécifiques actuellement disponibles

a) Les thérapies substitutives

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

La MPS de type I a été la première à bénéficier dès 2003 d'une thérapie substitutive basée sur l'utilisation de la laronidase qui est un analogue de l' α L iduronidase humaine

L'efficacité de cette enzyme recombinante a été démontrée lors d'essais cliniques incluant des patients de phénotypes et d'âges différents. Cependant, après administration intraveineuse, l'enzyme ne peut franchir la barrière hémato encéphalique (BHE), ce qui limite son efficacité au niveau du système nerveux central. [33]

R.Giugliani et al montrent que le schéma posologique de la laronidase (Aldurazime®) actuellement approuvé a une efficacité similaire et une sécurité potentiellement améliorée par rapport aux schémas utilisant des doses plus élevées, indépendamment de la fréquence des doses. Ce schéma posologique est de 0,58 mg/kg (100 U/kg) par semaine, a été choisi pour l'évaluation chez les patients atteints de MPS I basé sur des données précliniques et cliniques qui ont confirmé que ce schéma posologique est sûr et efficace chez les patients. [38]

La MPS de type VI peut être traitée depuis 2005 par la galsulfase qui est une arylsulfatase B (ou N-acétylgalactosamine 4-sulfatase) humaine, actuellement c'est la première ligne recommandée pour le traitement des MPS VI. La thérapie implique une prise en charge hebdomadaire par perfusions intraveineuses avec l'arylsulfatase B humain recombinant ou le galsulfase (Naglazyme®) pour remplacer l'enzyme défectueuse. P.R.Harmatz suggère que la

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

galsulfase aux doses de 1 ou 2 mg/kg/ semaine par voie intra veineuse, est bien tolérée et sans danger chez les nourrissons également [6]

Autres mucopolysaccharidoses :

La MPS de type II dispose elle aussi depuis 2006 d'une thérapie substitutive reposant sur l'idursulfase, qui est une iduronate sulfatase recombinante produite en cellule humaine.

Une N-acétylgalactosamine-6 sulfatase recombinante dans la MPS de type IVA ou maladie de Morquio de type A. [33]

Par ailleurs, une thérapie substitutive pour la MPS VII a été approuvée en utilisant la β -glucuronidase humaine, aussi connue sous le nom de vestronidase alfa. [39]

Dans notre contexte 7 patients ayant une MPS I ont bénéficié d'un traitement spécifique, à base d'enzymothérapie substitutive, l'iduronidase, avec une dose de 100 unités/kg/semaine, le mode d'administration du traitement est par voie intraveineuse. L'observance du traitement est bonne pour 6 patients, un seul cas a interrompu le traitement.

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

b) La transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) permet elle aussi l'apport d'une enzyme active dans un organisme qui en est dépourvu. Elle consiste à administrer par voie intraveineuse la moelle histocompatible d'un donneur à un patient préalablement soumis à une myéloablation. Les cellules injectées s'implantent dans la moelle osseuse et deviennent une source de production de la protéine manquante qui est ensuite délivrée aux différents tissus et organes par le biais du recaptage spécifique aux enzymes lysosomales.

Cette approche thérapeutique est actuellement recommandée avant l'âge de 2 ans chez les patients atteints de maladie de Hurler. Elle peut cependant être limitée par le manque de donneur compatible et elle présente des risques non négligeables (rejet de greffe, réaction du greffon contre l'hôte, décès).

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été moins nombreuses dans les autres MPS et les résultats sont assez hétérogènes. Dans la plupart des études, le bénéfice au niveau cognitif n'est souvent que partiel. Un élément important est la précocité de la transplantation, sachant que certaines mucopolysaccharidoses sont parfois diagnostiquées plus tardivement que le type I. Les indications de cette approche sont donc discutées au cas par cas dans la maladie de Hunter (type II) et la maladie de Maroteaux-Lamy (type VI), du fait de la disponibilité d'une thérapie substitutive spécifique pour chacune de ces affections. Pour ce qui est de la maladie de Sanfilippo (type III), dont l'atteinte est principalement neurologique, la greffe a été peu pratiquée, même si cette affection ne dispose par ailleurs d'aucun traitement.[33]

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

2.2 Les stratégies thérapeutiques en développement

2.2-1 Les thérapies moléculaires

a. Les thérapies substitutives ciblées :

Les thérapies substitutives disponibles pour les MPS ont une efficacité relativement modeste sur certains tissus comme l'os, ceci du fait d'un recaptage relativement faible. Ainsi, il a été montré qu'un couplage de l'enzyme à un oligopeptide acide pourrait faciliter le recaptage osseux, notamment dans le modèle de la maladie de Morquio. D'autre part, l'une des principales limites des enzymes recombinantes est leur incapacité à passer la BHE, ce qui les rend peu efficaces dans les MPS avec atteinte neurologique. Il a été montré que l'utilisation de très fortes doses permet de passer la BHE. Cependant, si elle était utilisée chez l'homme, cette stratégie entraînerait une augmentation du coût du traitement, qui constitue déjà 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, mais encore relativement peu chez l'homme. [33][40]

b. Les thérapies par réduction de substrat :

Une autre stratégie thérapeutique envisageable dans les MPS consiste à inhiber la biosynthèse des substrats afin d'éviter leur accumulation excessive. Il a ainsi été montré que la rhodamine B, peut réduire l'accumulation des GAG en inhibant leur biosynthèse. La synthèse des GAG peut également être inhibée par la génistéine, même si elle semble traverser la BHE, ce passage est modeste et d'autres composés de la même famille sont actuellement en cours d'étude. [33]

Le polysulfate de pentosane a diminué l'inflammation systémique et articulaire, a amélioré la motilité, et a stabilisé les malformations du crâne et de la trachée, il a également réduit la concentration des GAG urinaires et des tissus chez les patients ayant une MPS VI.[40]

Dans notre contexte, la génistéine a été proposée et a été démarrée pour 2 patientes ayant une MPS IIIA.

c. La translecture de codons stop :

Certaines mutations sont des anomalies de type non-sens générant l'apparition d'un codon stop prématuré Il a été montré que certains antibiotiques de la famille des aminosides, comme la gentamycine, étaient capables de diminuer la fidélité de la traduction, permettant ainsi de restaurer la synthèse d'un minimum de protéine fonctionnelle, Dans la maladie de Hurler, la gentamycine est efficace sur un grand nombre de mutations différentes, avec des résultats variables selon le type de codon stop , mais compte tenu de sa toxicité, son utilisation à long terme en clinique est peu envisageable. [33][40]

d. Les molécules chaperonnes :

Elles pourraient constituer une autre approche thérapeutique pour les MPS. L'idée est ici d'utiliser des composés capables de se fixer à une enzyme mal conformée, afin d'éviter sa dégradation et de lui permettre un acheminement vers son lieu d'action. Il a été montré que des inhibiteurs compétitifs réversibles ou des analogues de substrats peuvent agir comme des chaperonnes. À certaines concentrations, ils pourraient se fixer sur le site actif d'une enzyme, qui la rendrait résistante à la dégradation. Un dérivé du galactose, le N-octyl-4-épi-β-

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

valiénamine, a été testé dans le déficit en β -galactosidase responsable de la gangliosidose à GM1 et de la maladie de Morquio de type B (MPS IVB). Il a montré sa capacité à inhiber la β -galactosidase in vitro et à l'inverse, à augmenter l'activité de cette enzyme lorsqu'il est utilisé à des concentrations basses. Les molécules de ce type ont l'avantage d'être de petite taille et de pouvoir passer la BHE, mais leur efficacité reste limitée et restreinte à certains patients présentant des mutations particulières. [33][40]

2.2-2 La thérapie génique

La thérapie génique vise à corriger les séquences génétiques dans les cellules des patients. Dans l'approche ex vivo, les cellules du patient (cellules souches, fibroblastes, etc.) sont recueillies, cultivées in vitro, corrigées génétiquement et réinjectées consécutivement chez le patient.

Contrairement à la thérapie génique in vivo, l'ADN corrigé est injectée directement dans l'organisme du patient. La plupart des efforts in vivo utilisent des vecteurs viraux pour délivrer les gènes dans les cellules cibles.

En principe, les patients ayant une MPS ou une autre maladie lysosomal sont de bons candidats pour des approches de thérapie génique, même un nombre relativement faible de cellules corrigées peut donner une concentration suffisante d'enzymes dans le sang.

V. Le conseil génétique

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

1 seul cas a bénéficié d'un conseil génétique, or celui-ci a été recommandé à tous les patients par leur médecin traitant.

Selon N.Alif, lorsque le diagnostic est évoqué, il est nécessaire de le confirmer et d'identifier le type en vu d'établir un arbre décisionnel pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal. [13]

VI. L'évolution

Nous avons noté une nette amélioration clinique chez les patients ayant une MPS type I sous enzymothérapie substitutive, avec régression des signes cliniques notamment la distension abdominale, l'hépatomégalie, la splénomégalie, mais aussi une diminution des douleurs articulaires. Pour le reste des patients qui ne sont pas sous traitement spécifique, l'évolution est marquée surtout par l'altération de leur qualité de vie.

En effet selon C.Caillaud, l'enzymothérapie prolonge significativement la survie des patients, elle réduit la surcharge au niveau des tissus (foie, voies aériennes supérieures...) et l'excrétion de GAG dans les urines. D'autre part, elle freine le déclin cognitif des patients, même s'ils conservent des difficultés d'apprentissage. [33]

Pour les cas de MPS III, on a noté une légère amélioration de leur sommeil, suite à l'administration de la mélatonine, avec une aggravation progressive de leur comportement. Ceci a été discuté dans la partie du traitement symptomatique, Nos patients ont donc répondu efficacement au traitement à base de mélatonine.

Selon Caillaud la génistéine diminue les GAG et la neuroinflammation au niveau du SNC et elle permet une amélioration des tests de comportement, ce qui rejoint nos données puisque nous avons noté une amélioration du comportement d'une patiente, qui est devenue moins agressive après 18 jours de traitement. [33]

L'évolution des cas de MPS VI a été marquée par une aggravation des symptômes ostéologiques et articulaires à type de raideur articulaire ou de déformation osseuse.



Figure 68. Evolution d'une distension abdominale suite à l'administration de l'Aldurazyme (4 séances)

VII. Le suivi

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

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

Le contrôle dans notre contexte de l'atteinte cardiovasculaire par échographie cardiaque est assuré chaque semestre et en fonction de la sévérité de l'atteinte, et ce à tous les types de MPS.

Ce qui rejoint les données de L.Boffi, qui explique que les patients présentant une valvulopathie légère ou stable devraient faire l'objet d'une évaluation clinique, d'un ECG, et échocardiographie une fois par an. Par contre, en cas de valvulopathie modérée, le suivi se fait deux fois par an. Les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque non contrôlée par des méthodes pharmacologiques doit faire l'objet d'une évaluation clinique, d'un ECG, et échocardiographie tous les 3-6 mois. [30]

VIII. Les autres types de MPS

1. La MPS II (Hunter)

La MPS II aussi appelée Hunter est une rare maladie de stockage lysosomal récessive liée au chromosome X. Elle est causée par un déficit enzymatique en iduronate-2-sulfatase conduisant à l'accumulation de l'HS et la DS.

Elle est caractérisée par une atteinte multisystémique et provoque un large spectre de symptômes, les patients ont été catégorisés selon 2 phénotypes : sévère (avec une atteinte neurocognitive progressive) et atténuée (sans déficience neurocognitive).

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Concernant le phénotype sévère avec régression neurocognitive (le plus fréquent) : Les premiers symptômes apparaissent habituellement au cours de la première année de vie et augmentent graduellement avant l'âge de 2 à 3 ans, avec des symptômes tels que des traits faciaux grossiers, une hépatomégalie ou splénomégalie, des articulations raides et des contractures, une dysostose multiple, une obstruction des voies respiratoires supérieures, une surdité, des valvulopathies et une atteinte neurologique profonde et progressive. La mort survient habituellement au cours de la deuxième décennie de la vie.

Pour le phénotype atténué un retard mental léger peut être présent, mais sans déclin cognitif. Les formes atténuées de MPS II sont diverses. Les symptômes sont généralement moins marqués que ceux du phénotype sévère et apparaissent généralement plus tard dans l'enfance ou l'adolescence. Malgré l'absence de d fici nce cognitive, les symptômes somatiques tels qu'une surdité, un glaucome, une rétinopathie, une dysostose multiple, un syndrome du canal carpien, une compression de la colonne vertébrale, des valvulopathies et cardiomyopathies, une dysfonction des voies respiratoires supérieures, une insuffisance respiratoire, une hépatosplénomégalie, une diarrhée chronique et une petite taille sont courantes. Les patients survivent jusqu'à l'âge adulte.

La MPS de type II dispose elle aussi depuis 2006 d'une thérapie substitutive qui est l'iduronate sulfatase recombinante produite en cellule humaine (Elaprase®). Elle est efficace sur le périmètre de marche, mais aussi sur la taille du foie et sur la fréquence des infections respiratoires. Par contre, il n'y a pas, de bénéfice au niveau cognitif du fait de l'incapacité de l'enzyme à passer la BHE.

La transplantation des cellules souches h matopo i tique est également proposée pour cette maladie, toutefois le bénéfice n'est que partiel si on prend en considération l'atteinte neurologique et l'âge du diagnostic qui est tardif. [39][3]

2. La MPS IV (Morquio)

Le syndrome de Morquio comprend 2 types : Le syndrome de Morquio A (MPA IVA) qui est un trouble autosomique récessif du stockage lysosomal causé par un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase entraînant une accumulation progressive de GAG (KS et C6S), et le syndrome de Morquio B qui est une maladie autosomique récessive causée par un déficit de la β -galactosidase.

Les manifestations cliniques de la MPS IVA varient d'une forme sévère caractérisée par une dysplasie osseuse retrouvée à la naissance, à une forme moins sévère caractérisée par une atteinte osseuse significative chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte. Les patients atteints de la forme grave de la maladie ne survivent souvent pas au-delà de la deuxième ou troisième décennie de leur vie en raison de l'instabilité cervicale et à l'atteinte pulmonaire.

L'apparition des symptômes de la maladie survient généralement avant l'âge d'un an chez les enfants avec une forme sévère, et jusqu'à la fin de la deuxième décennie chez les patients avec une forme atténuée. Cependant, le diagnostic n'est souvent posé qu'à l'âge de deux ou trois ans avec une dysplasie squelettique plus marquée.

Les manifestations cliniques rapportées comprennent :

- Un retard statural très marqué, avec une croissance qui ralentit à partir de 18 mois et qui s'arrête vers l'âge de 7 ou 8 ans
- Des troubles dentaires : des dents de petite taille, avec un émail fin et une couleur grisâtre
- Des déformations osseuses : genu valgum, cyphose, pectus carinatum, une dysplasie de la hanche, des déformations vertébrales et autres, associées à une instabilité et laxité articulaire
- Une mobilité réduite allant à l'handicap physique
- Des manifestations pulmonaires: une dyspnée, une apnée de sommeil, des pneumonies à répétitions.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

- L'atteinte cardiaque est caractérisée essentiellement par un souffle à l'auscultation, l'exploration cardiaque par échocardiographie montre un épaissement des valves aortique et mitrale, avec une régurgitation.
- L'atteinte neurologique retrouve une diminution des forces musculaires, une hypotonie, une diminution des réflexes ostéotendineux et cutanéomusculaires
- Une atteinte oculaire où l'on peut retrouver une opacification de la cornée, une rétinopathie, un glaucome, une hypermétropie
- Des infections ORL récurrentes et une surdité mixte sont courantes

La dysostose dans le syndrome de Morquio B est similaire à celle de Morquio A, elle affecte principalement la stabilité de l'os trabéculaire et des ligaments. Les patients ont un aspect unique dû à leur petite taille avec un tronc disproportionnellement court avec un degré variable de cyphoscoliose, une poitrine de pigeon (pectus carinatum), un cou court, une macrocrairie avec hypoplasie du milieu du visage et protrusion mandibulaire, de grandes articulations (coudes, poignets, genoux, chevilles), coxa et genua valga, des pieds plats et hyperextensibles.

Les thérapies proposées comprennent la thérapie enzymatique substitutive pour le syndrome de Morquio A utilisant la Nacetylgalactosamine 6-sulfatase humaine recombinante appelée elosulfase alfa (Vimizim®) avec une dose de 2mg/kg/semaine par voie intraveineuse, et la greffe de cellules souches qui conduisent toutes les deux à l'amélioration partielle des symptômes cliniques.

Des mesures de soutien sont souvent fournies. Pour les douleurs articulaires, les patients peuvent recevoir des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antibiotiques sont prescrits pour les infections ORL. Les interventions chirurgicales sont généralement nécessaires tout au long de la vie : l'adénoïdectomie, l'amygdalectomie, la décompression/fusion cervicale, la chirurgie corrective du genou et la chirurgie de la hanche. [5] [41] [39][42] [43]

3. La MPS VII (Sly)

Mucopolysaccharidose VII (syndrome de Sly ; MPS VII) est un trouble de stockage lysosomal récessif autosomique très rare, caractérisé par le déficit de la β -glucuronidase, c'est l'une des enzymes impliquées dans la dégradation progressive GAG : CS, DS et HS sulfate entraînant un dysfonctionnement cellulaire et organique.

Les manifestations cliniques se présentent comme tel :

- Le faciès est grossier avec une macrocraie et un cou court.
- Les caractéristiques oculaires prédominantes sont l'opacification de la cornée, une BAV, et une photosensibilité
- Les patients présentent aussi des infections des oreilles et des voies respiratoires, une hypertrophie de la langue qui est associée à des ronflements, la dentition est caractérisée par des dents petites et très espacées, et une hypertrophie gingivale
- La surdité est également décrite
- Les enfants ont des épisodes de bronchites chroniques, une apnée de sommeil, une obstruction des voies aériennes et une dyspnée
- L'atteinte cardiaque est caractérisée essentiellement par les valvulopathies et une cardiomyopathie
- L'atteinte musculo-squelettique comprend une dysostose multiple à la radiographie des os, une perte de l'amplitude des mouvements articulaires, des contractures et des raideurs articulaires, une cyphose et scoliose, un genu valgum, des pieds varus équin, et des mains en griffe
- Les patients ont généralement un tronc de petite taille, avec une déformation pectus carinatum ou excavatum
- Les patients présentent également une hépatosplénomégalie, une hernie ombilicale ou inguinale

- Les enfants ont un vocabulaire très limité avec un retard mental

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.

Dans l'ensemble, le médicament est sûr, mais un plus grand nombre d'essais cliniques sont nécessaires pour déterminer l'effet de la thérapie sur l'efficacité clinique et son impact sur le squelette, le système cardiovasculaire et le système nerveux central. [39][7]

4. La MPS IX (Natowitz)

La mucopolysaccharidose IX est due à un déficit de l'enzyme hyaluronidase, avec une accumulation de la GAG hyaluronane.

M.R. Natowitz a décrit la 1^{ère} patiente ayant ce type en 1996.

La patiente âgée de 14 ans sans antécédents médicaux particuliers, à l'exception de certains épisodes fréquents d'otites moyennes et un ganglion qui a été excisé de son poignet gauche à l'âge de 6 mois.

À 7 ans, elle a noté une masse tissulaire de consistance molle sur le bord latéral de la peau de sa cheville gauche. Au cours de l'année suivante, des masses péri articulaires supplémentaires se sont développées sur le deuxième doigt droit, au niveau la fosse poplitée, de la rotule gauche, et au niveau des deux malléoles externes.

Des biopsies des lésions de la cheville et du doigt et de la peau ont été effectuées.

A l'âge de 9 ans, la patiente a présenté de nombreux épisodes de tuméfaction passagère et douloureuse de la région péri articulaire et une tuméfaction cutanée généralisée. Ces épisodes accompagnaient ou faisaient suite à un effort ou à une fièvre, se résolvant spontanément dans un délai de 72 heures.

Entre l'âge de 8 à 14 ans, la patiente a présenté un ralentissement de sa croissance, certaines masses ont augmenté de volume, et de nouvelles sont apparues.

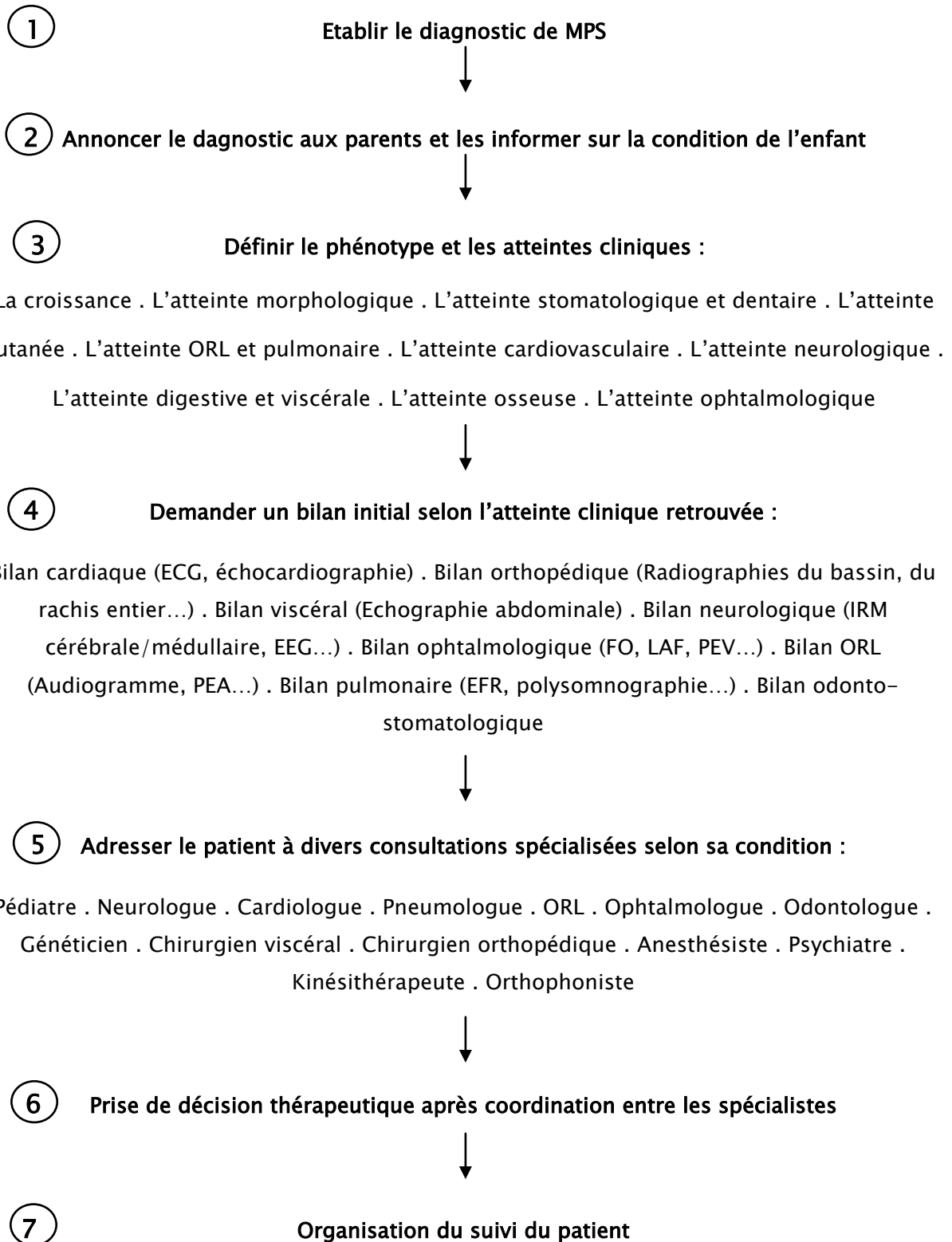
Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Son état général était conservé, à l'âge de 14 ans son périmètre crânien était de 53cm, son poids était de 43,5kg et sa taille était de 145cm.

Cliniquement elle avait un faciès dysmorphique avec une dépression de l'arête nasale, une lèvre bifide, et une fente palatine. La patiente n'a pas présenté de scoliose, de cyphose, d'adénopathie ou d'organomégalie. Ses examens ophtalmologiques et neurologiques étaient normaux et son rendement scolaire était bon. Les antécédents familiaux et les résultats des mesures de routine des produits chimiques sanguins étaient sans particularité.

Le déficit de l'hyaluronidase, associée à la biosynthèse continue de son substrat, suggère que la patiente pourrait être à risque s'altérer lentement. Le succès de l'enzymothérapie substitutive exogène chez les patients atteints de la MPS, ou d'un autre trouble de stockage lysosomal, suggère que l'administration de l'hyaluronidase pourrait constituer une forme de traitement appropriée. [8]

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





Recommandations



Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

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

L'établissement du diagnostic doit être fait le plus précocement possible, cela suppose la reconnaissance parfaite des signes cliniques précoces, qui doivent orienter l'examen biologique. Une amélioration des techniques biochimiques est nécessaire afin de raccourcir les délais diagnostiques.

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

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

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

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

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

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

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

être entouré par une équipe expérimentée capable d'effectuer une trachéotomie d'urgence si nécessaire.

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

Le traitement par enzymothérapie pour les MPS traitables devrait être généralisé à tous les patients, et ne devrait pas exclure les Ramédistes. Ceci constitue une inégalité sociale, et prive les patients de leur droit aux soins.

Cette situation est responsable de leur dépression et de leur démission du programme de suivi, ce qui se traduit par un nombre de perdus de vue importants.

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



Conclusion



Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

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

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

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

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

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



Annexes



Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Annexe N°I

Données des patients

	Patient X	Patient X+1	Patient X+n...
Service d'hospitalisation/suivi			
N° de dossier/IP			
Date de naissance			
Origine et/ou lieu de résidence			
Couverture sanitaire			
Téléphone du tuteur			

Antécédents

			Patient X	Patient X+1	Patient X+n...
Personnels	Médicaux	Vaccination selon le PNI			
		Infections pulmonaires à répétition			
		Otites à répétition			
		Sinusites à répétition			
		Antécédent d'hospitalisation			
		autres			
	Chirurgicaux	Oui/Non			
	si oui indiquer le motif				
Familiaux	Consanguinité des parents	Oui/Non			
		Si oui définir le degré			
	Grossesse suivie				
	Lieu d'accouchement				
	Nombre de fratrie				
	Cas similaires dans la famille	Oui/Non			
		si oui définir le nombre d'enfants atteints			
	Décès dans la fratrie	Oui/Non			
		si oui âge de décès			
	Niveau socio économique de la famille				
Autres					

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Histoire de la maladie		Patient X	Patient X+1	Patient X+n...	
Motif de consultation					
Signes associés					
Age de consultation					
Evolution générale	bonne évolution				
	détérioration de l'état				
Décès	Oui/Non				
	si oui définir âge lors du décès et la cause				
Examen clinique		Patient X	Patient X+1	Patient X+n...	
Taille, poids, PC, retards	Sexe				
	Age				
	Taille				
	Poids				
	Périmètre crânien				
	Retard statural				
	Retard pondéral				
	Macrocéphalie				
Aspect général du patient	Epaississement des traits du visage	Bosse frontale			
		Hypertélorisme			
		Ensellure nasale + retroussement de l'extrémité du nez			
		Macroglossie			
		Hypertrophie gingivale			
		lèvre inférieure épaisse et éversée vers l'extérieur			
	Faciès grossier				
	Petit front				
	Sourcils proéminents				
	Philtrum saillant				
	Retard de l'éruption dentaire				
	Hirsutisme				
	Cou court				
Implantation basse des cheveux					

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

	Cheveux épais et abondants				
	Dolichocéphalie				
	Tâche mongoloïde				
Adénopathies					
Comportement de l'enfant	Hyperactivité				
	Agressivité				
	Trouble du sommeil				
	Autres				
Développement psychomoteur	Motricité globale + fine				
	Langage				
	Cognition				
	Sociabilité				
E. Neurologique	Marche				
	Station debout				
	ROT				
	RCM				
	Sensibilité				
	Tonus				
	Atteinte des nerfs crâniens				
	Système sphinctérien				
	Coordination				
	Convulsions				
	Paralyse				
	Autres				
E. Cardiologique et vasculaire	HTA				
	Souffle				
	Bruit surajouté				
	Insuffisance cardiaque				
	Autres				
E. Pulmonaire	Déformation thoracique	Aspect en carène			
		Autres			
	Infection pulmonaire				
	Obstruction des voies aériennes supérieures				
	Apnée du sommeil				
	Insuffisance respiratoire				
Autres					
E. Abdominal et pelvien	HPM				
	SPM				
	Distension abdominale				

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

	Diarrhée chronique					
	Hernies	ombilicale				
		inguinale				
Autres						
E. ostéologique et articulaire	Raideur articulaire					
	Contractures					
	Syndrome du canal carpien					
	Scoliose					
	Cyphose					
	Déformation des mains	mains en griffe				
		camptodactylie				
		bradydactylie				
		autres				
Déformation du bassin						
Autres						
E. Ophtalmologique	Glaucome (par fermeture de l'angle antérieur)					
	Rétinopathie					
	Strabisme					
	Amblyopie					
	Perte de la vision	compression du nerf optique				
		trouble de la cornée				
	Baisse d'acuité visuelle					
Autres						
E. ORL	Surdité					
	Otites					
	Sinusites					
	Ecoulement nasal épais					
	Stridor					
	Autres					

Examens paracliniques		Patient X	Patient X+1	Patient X+n...
Biologiques	Dosage des GAG urinaires			
	étude génétique			
	Activité enzymatique et type de MPS			
Imagerie	Echographie cardiaque			
	Echographie abdominale			

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

	Radiographie thorax			
	Radiographie des os longs			
	Radiographie du crâne			
	TDM cérébrale			
	IRM cérébrale			
Autres	EMG			
	EEG			
	PEV			
	Fond d'œil+tonométrie			
	PEA			
	EFR			
	Bronchoscopie			

Traitement		Patient X	Patient X+1	Patient X+n...
Préventif	Vaccination contre le pneumocoque			
	Shunt ventriculopéritonéal			
Symptomatique	Amygdalectomie			
	Adénoïdectomie			
	Trachéotomie			
	Remplacement valvulaire			
	Décompression et stabilisation de la moelle épinière			
	Décompression du nerf optique			
	Verres de correction			
	Orthophonie			
	kinésithérapie motrice			
	Cure d'hernie ombilicale et/ou inguinale			
	Autres			
Spécifique	nature du traitement	Enzymothérapie substitutive		
		thérapie génétique		
		greffe de la moelle osseuse		
	dose administrée			
	mode d'administration			
	âge d'administration			

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

	observance			
Conseil génétique				
Fréquence du suivi				
Evolution				

Annexe N°II

Age	Motricité	Cognition	Langage	Personnalité et développement social
1 mois	Manque de contrôle de la tête	Breve poursuite oculaire	Faciès expressif	Fixe l'entourage
	Posture asymétrique en décubitus dorsal	Laisse immédiatement tomber un jouet	Petits sons gutturaux	Écoute les bruits
4 mois	Tient la tête droite avec petits mouvements salutatoires	Tente de saisir un hochet	« Roucoule »	Sourire « social »
	Attitudes symétriques en décubitus dorsal	Regarde le hochet mis dans sa main	Rit bruyamment	Spontané
7 mois	En position assise, s'appuie en avant	Dirige la main vers un jouet et le saisit	Cris aigus	Met les pieds en bouche
		Transfère un jouet d'une main à l'autre	M-m (cris)	
9 mois	S'assied, rampe	Combine 2 jouets	Dada – Mama	« Jeux de nursery »
		Saisit une bille entre pouce et index	Un autre mot	Capable de manger un biscuit
11 mois	Marche tenu par une main	Met le cube dans la tasse	Deux autres mots	Coopère lorsqu'on l'habille
		Essaie de construire une tour de 2 cubes	Répond à « donne-moi »	
15 mois	Marche seul en trotinant	Tour de 2 cubes	4 – 6 mots	Désigne ce qu'il désire par sons et gestes
		Met les cubes dans la tasse		Jette des jouets
18 mois	Marche correctement	Tour de 3 – 4 cubes	10 mots	Propre le jour
	S'assied lui-même sur une chaise basse	Imite un mouvement	Jargon	Transporte et embrasse une poupée
2 ans	Court	Tour de 6 – 7 cubes	Assemble 2 – 3 mots	Demande d'aller aux toilettes la journée
	Monte et descend seul les escaliers	Gribouille spontanément de façon circulaire Imite les traits verticaux	Nomme 3 – 5 dessins	Met la poupée au lit
3 ans	Roule à tricycle	Imite une maison avec des cubes	Phrases	Mange seul correctement
	Se tient à cloche-pied pendant un moment	Imite un cercle Imite une croix	Dit son nom et son sexe	Met ses chaussures
4 ans	Saute à cloche-pied	Copie un pont	Raconte une histoire	Défait ses boutons
		Dessine un bonhomme comprenant 2 – 4 parties (outré la tête)	Compare la longueur de 2 lignes Compte 4 pièces	Va aux toilettes seul
5 ans	Saute à la corde	Copie triangle et carré	Nomme 4 couleurs Compare 2 poids Compte 10 pièces Questions sur la signification des mots	Joue avec plusieurs enfants
				S'habille et se déshabille



Résumés



RESUME

Titre : Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohammed VI de Marrakech

Rapporteur : Pr. Nadia EL IDRISSE SLITINE

Mots clés : Mucopolysaccharidoses, polymorphisme clinique, explorations paracliniques, traitement.

Introduction : Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe hétérogène de maladies de surcharge lysosomales, liées à un déficit enzymatique lysosomal responsable de l'accumulation des glycosaminoglycanes (GAG) dans de nombreux tissus et organes. Cette accumulation donne lieu à une variété de manifestations cliniques avec un décès prématuré dans les cas graves.

Objectif : L'objectif de ce travail est de dégager les données cliniques, biologiques, radiologiques, et thérapeutiques de cette affection.

Matériels et méthodes : Notre série porte sur l'analyse rétrospective de 33 patients, 26 sont des patients ayant une MPS I, 4 patients ont une MPS III, et 3 patients ont une MPS VI, qui ont été suivis dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech, en particuliers les services de néonatalogie, pédiatrie A, pédiatrie B, et chirurgie infantile viscérale et traumatologie, sur une période allant du 1^{er} Janvier 2015 au 30 Novembre 2019.

Les données des patients ont été recueillies grâce à une fiche d'exploitation, et ensuite ont été traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel©.

Résultats : Notre série comporte un total de 33 patients, leur âge est compris entre 3 et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 11,5 ans. Le sex-ratio noté est de 0.65, 55% de la totalité des patients sont issus d'un mariage apparenté. La majorité des patients sont issus d'un milieu urbain, et ont un niveau socio économique faible. Les antécédents médicaux les plus notés chez ces patients sont les infections pulmonaires et ORL répétitifs. Les patients consultent en moyenne à l'âge de 4ans, 2ans et 4 ans chez respectivement les cas de MPS I, III et VI. La distension abdominale, les hernies ombilicale et/ou inguinales ou encore les troubles de comportement sont les motifs de consultation les plus notés. Les patients ont présenté un polymorphisme clinique avec une atteinte de divers organes notamment le cœur, les poumons, le cerveau, l'appareil digestif... l'imagerie nous a permis de mieux explorer la maladie, et ce grâce à l'échocardiographie, l'imagerie cérébrale, ou encore grâce aux clichés radiologiques. Le dosage urinaire des GAG a objectivé des valeurs augmentées chez tous les patients. La prise en

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

charge des enfants était basée essentiellement sur un traitement symptomatique médical, chirurgical et fonctionnel, visant à soulager les symptômes de la maladie, surtout pour les patients qui ne bénéficient toujours pas de traitement spécifique. Le traitement enzymatique substitutif à base d'Aldurazyme* a été administré chez 7 patients avec une MPS de type 1, un traitement à base de génisteine a été proposé pour 2 patientes avec une MPS III, et enfin concernant les patients avec une MPS VI ils n'ont toujours pas encore bénéficiés d'un traitement spécifique de la maladie. L'évolution de ces patients est satisfaisante pour ceux qui sont sous Aldurazyme, or le reste des patients, et surtout pour ceux qui présentent une forme sévère, ont une évolution marquée par l'altération de leur état avec une accentuation des signes cliniques.

Conclusion : en prenant en considération le niveau socioéconomique des patients, le coût du traitement, et la non disponibilité de ce dernier pour certains types, une prise en charge précoce avec un accompagnement de ces patients et de leur famille permettra de mieux stabiliser la maladie et de limiter ses dégâts.

ABSTRACT

Title : Mucopolysaccharidosis at Mohammed VI University Hospital of Marrakech

Director of thesis : Prof. Nadia EL IDRISSI SLITINE

Keywords: Mucopolysaccharidosis, clinical polymorphism, paraclinical investigations, treatment.

Background : Mucopolysaccharidoses are a heterogeneous group of lysosomal disorders, linked to a lysosomal enzyme deficiency causing glycosaminoglycans accumulation in many tissues and organs. This accumulation results in a variety of clinical manifestations with premature death in severe cases.

Objective: The aim of this study is to identify the clinical, biological, radiological and therapeutic data of this condition.

Materials and methods: Our series includes a retrospective analysis of 33 patients, 26 of whom are MPS I patients, 4 patients have MPS III, and 3 patients have MPS VI, who were followed in the various departments of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech, particularly the neonatology unit, pediatrics A, pediatrics B, and visceral and traumatology pediatric surgery departments, over a period from January 1, 2015 to November 30, 2019.

Patient data were collected through an individual information file, and then processed using Microsoft Excel© software.

Results: Our series includes a total of 33 patients, their age is between 3 and 20 years, with an average age of 11,5 years. The sex ratio noted is 0.65, 55% of all patients come from a related marriage. The most of the patients come from an urban environment, and have a low socioeconomic level. The most common medical history in these patients is repetitive lung and ENT infections. Patients consult on average at 4 years of age, 2 years of age and 4 years of age in MPS I, III and VI cases respectively, abdominal distension, umbilical and/or inguinal hernias or behavioural disorders are the most common reasons for consultation.

Patients presented a clinical polymorphism with damage to various organs including the heart, lungs, brain, digestive system... imaging allowed us to better explore the disease, thanks to echocardiography, brain imaging, or even radiological images.

The urinary GAG assay objectified increased values in all patients. The management of children was based mainly on symptomatic medical, surgical and functional treatment to relieve the symptoms of the disease, especially for patients who still do not receive specific treatment.

Les mucopolysaccharidoses au CHU Mohamed VI de Marrakech

Enzyme replacement therapy based on Aldurazyme* was administered to 7 patients with a type 1 MPS, genistein-based therapy was proposed for 2 patients with a MPS III, and finally for patients with a MPS VI they have not yet received any specific treatment for the disease. The evolution of these patients is satisfactory for those on Aldurazyme, but the rest of the patients, and especially for those with severe forms, have a marked evolution by the alteration of their condition with an increase in clinical signs.

Conclusion: By taking into consideration the socio-economic level of patients, the cost of treatment, and the unavailability of treatment for certain types, early management with support for these patients and their families will help to better stabilize the disease and limit its damage.

ملخص

العنوان: داء عديد السكاريد المخاطي في مستشفى محمد السادس ، مراكش
المشرف: الأستاذة : نادية الإدريسي سليطين
الكلمات المفتاحية: داء عديد السكاريد المخاطية ، تعدد الأشكال السريري ، الاستكشافات شبه السريرية ، العلاج.

مقدمة: عديد السكاريد المخاطية هي مجموعة غير متجانسة من اضطرابات التخزين الليزوزومية المرتبطة بنقص إنزيم الليزوزوم المسؤول عن تراكم الجليكوزامينوجليكان في العديد من الأنسجة والأعضاء. يؤدي هذا التراكم إلى ظهور مجموعة متنوعة من المظاهر السريرية مع الوفاة المبكرة في الحالات الشديدة.

الهدف: الهدف من هذا العمل هو تحديد البيانات السريرية والبيولوجية والإشعاعية والعلاجية لهذه الحالة.

عملنا هو دراسة رجعية تضم 33 مريضًا ، 26 مريضًا يعانون من النوع 1 و 4 مرضى لديهم النوع 3 ، و 3 مرضى لديهم النوع 6 ، والتي تمت مراقبتها في أقسام مختلفة من مستشفى محمد السادس في مراكش لا سيما مصلحة طب الأطفال حديثي الولادة ، طب الأطفال ، و مصلحة جراحة الأطفال ، لفترة تمتد من 1 يناير 2015 إلى 30 نوفمبر 2019 و الهدف منها هو تحديد البيانات السريرية والبيولوجية والإشعاعية والعلاجية لهذه الاضطرابات.

النتائج: تتراوح أعمار مرضانا بين 3 سنوات و 20 سنة، بمتوسط عمر 11,5 سنوات. 55 ٪ من المرضى هم من زواج الأقارب. غالبية المرضى يأتون من المناطق القروية ولديهم مستوى اجتماعي اقتصادي منخفض. يستشير المرضى في المتوسط في سن 4 سنوات و سنتين و 4 سنوات على التوالي لحالات MPSI و III و VI . يعد انتفاخ البطن وفتق السرة و / أو الأربية أو الاضطرابات السلوكية من أكثر أسباب التشاور. قدم المرضى تعدد الأشكال السريرية بنوبة في مختلف الأعضاء بما في ذلك القلب والرئتين والدماغ والجهاز الهضمي ... لقد سمح لنا التصوير باستكشاف المرض بشكل أفضل ، وذلك بفضل تخطيط صدى القلب أو تصوير المخ أو الصور الإشعاعية. أظهر الفحص GIG البولي زيادة في القيم لجميع المرضى.

استندت معالجة الأطفال في المقام الأول إلى العلاج الطبي والجراحي والوظيفي الذي يهدف إلى تخفيف أعراض المرض، خاصةً للمرضى الذين لا يزالون لا يتلقون علاجًا محددًا.

تم إعطاء العلاج البديل الإنزيمي المستند إلى العلاج القائم على جينيسيتين لمريضين من النوع 6 فلم يستفيدوا بعد من علاج محدد للمرض.

7 مرضى من النوع 1. تم اقتراح 3 ، أما المرضى الذين يعانون من

إن تطور هؤلاء المرضى مرض بالنسبة لأولئك الذين يتناولون الدورازيم ، لكن بقية المرضى ، وخاصةً أولئك الذين لديهم شكل حاد ، لديهم تطور ملحوظ بسبب تدهور حالتهم مع إبراز العلامات السريرية.

الخلاصة: مع الأخذ بالاعتبار المستوى الاجتماعي والاقتصادي للمرضى ، وتكلفة العلاج ، وعدم توفر هذا النوع لأنواع معينة، فإن الإدارة المبكرة بدعم من هؤلاء المرضى وعائلاتهم ستساعد على استقرار المرض و للحد من أضرارها.



Bibliographie



1. **Jane L. Ashworth, FRCOphth, Susmito Biswas, et al.**
“Mucopolysaccharidoses and the Eye,”
Surv. Ophthalmol. Vol. 51 _ NUMBER 1 _ JANUARY-FEBRUARY 2006.
2. **L. M. Jennifer L. Taylor, Kristin Clinard, Cynthia M. Powell, et al.**
“The North Carolina Experience with Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening,” *J Pediatr. 2019 Aug;211193–200.e2. doi 10.1016/j.jpeds.2019.04.027. Epub 2019 May 24.*
3. **Vassili Val Nathalie Guffon, Bénédicte Heron, Brigitte Chabrol, et al.**
“Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study,”
Orphanet J. Rare Dis. 1043 DOI 10.1186/s13023-015-0259-0.
4. **G. W. Joanna Jakobkiewicz-Banecka, Magdalena Gabig-Ciminska, Anna Kloska, et al.**
“Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III,”
Front Biosci (Landmark Ed). 2016 Jun 1;211393–409.
5. **C. J. A. Shunji Tomatsu, Eriko Yasuda, Pravin Patel, et al.**
“Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies,”
Pediatr Endocrinol Rev. 2014 Sep;12 Suppl 1141–51.
6. **R. S. Paul R. Harnatz.**
“Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment.,”
Front. Biosci. Landmark, 22, 385–406, January 1, 2017.
7. **Adriana M Montaño, Ngu Lock-Hock, Robert D Steiner, et al.**
“Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII),”
J Med Genet. 2016 Jun;53(6)403–18. doi 10.1136/jmedgenet-2015-103322. Epub 2016 Feb 23.
8. **MARVIN R. N ATOWICZ, M. P RISCILLA S HORT, Y U W ANG , et al.**
“CLINICAL AND BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF HYALURONIDASE DEFICIENCY,”
N Engl J Med. 1996 Oct 3;335(14)1029–33.
9. **B. A. W. BARBARA TRIGGS-RAINE, TIMOTHY J. SALO, HONG ZHANG et al.**
“Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX,”
Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 6296–6300, May 1999 Genet.

10. **Shaukat A. Khan, Hira Peracha, Diana Ballhausen, et al.**
“Epidemiology of mucopolysaccharidoses.”
Mol Genet Metab. 2017 July; 121(3) 227–240. doi10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
11. **Raghachaitanya Sakuru; Pradeep C. Bollu.**
“Hurler Syndrome,”
2019, *StatPearls Publ. LLC.Bookshelf ID NBK532261PMID 30335294.*
12. **M. J. C. and M. P. Verónica Delgadillo¹, Maria del Mar O’Callaghan, Laura Gort**
“Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain,”
Orphanet J Rare Dis. 2013 Dec 6;8189. doi 10.1186/1750-1172-8-189.
13. **N. Alif , K. Hess, J. Straczekz, et al**
“Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil genetique,”
Arch Pediatr. 2000 Jun;7(6)597-604.
14. **K.V. Truxal, H. Fu, D.M.McCarty, et al**
“A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: Implications for clinical trial design,”
Mol Genet Metab. 2016 Nov;119(3)239-248. doi 10.1016/j.ymgme.2016.08.002. Epub 2016 Aug 18.
15. **N. H. Wagner VF, Adam MP, Ardinger HH, et al**
“Mucopolysaccharidosis Type III.”
Ed. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle Univ. Washington, Seattle; 1993-2019. 2019 Sep 19.
16. **Vassili Valayannopoulos, Helen Nicely, Paul Harmatz, et al.**
“Mucopolysaccharidosis VI,”
Orphanet J. Rare Dis., 2010.
17. **B. M. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al.**
“Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany.”
J Inherit Metab Dis. 2005;28(6)1011-7.
18. **M. J. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al.**
“Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management,”
J Pediatr. 2017 Mar;182363-370. doi 10.1016/j.jpeds.2016.11.036. Epub 2016 Dec 7.

19. Lin HY, Lee CL, Chiu PC, et al.

“Relationships among Height, Weight, Body Mass Index, and Age in Taiwanese Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses,”

Diagnostics (Basel). 2019 Oct 14;9(4). pii E148. doi 10.3390/diagnostics9040148.

20. A. T.S. Agnieszka Rózdzyńska-Świątkowska, Agnieszka Jurecka, Joachim Cieślik, et al.

“Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II,”

World J Pediatr. 2015 Aug;11(3)226–31. doi 10.1007/s12519-014-0517-6. Epub 2014 Nov 20.

21. A. A. Clarke LA, Adam MP, Ardinger HH, et al.

“Mucopolysaccharidosis Type I.,”

SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle Univ. Washington, Seattle; 1993–2019. 2002 Oct 31 [updated 2016 Feb 11].

22. B. Héron.

“Aspects neurologiques des mucopolysaccharidoses.,”

Arch. Pédiatrie, 2014 Jun;21 Suppl 1S14–21. doi 10.1016/S0929-693X(14)72254-7.

23. S. I. Azevedo AC, Artigalás O, Vedolin L, et al.

“Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI.,”

J Inherit Metab Dis. 2013 Mar;36(2)357–62. doi 10.1007/s10545-012-9559-x.

24. Shan-Miao Lin, Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, et al.

“Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis,”

Mol. Genet. Metab. 111 493–498.

25. W. A. Wegrzyn G, Kurlenda J, Liberek A, et al.

“Atypical microbial infections of digestive tract may contribute to diarrhea in mucopolysaccharidosis patients: a MPS I case study.,”

BMC Pediatr. 2005 May 9;5(1)9.

26. M.A. Simmons , I.A. Bruce , S. Penney, et al.

“Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses,” *Int. J. Pediatr.*

Otorhinolaryngol. 69, 589–595.

27. Shaukat A Khan, Robert W. Mason, Roberto Giugliani, et al.

“Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis,”

Mol Genet Metab. 2018 Sep;125(1–2)44–52. doi 10.1016/j.ymgme.2018.04.011. Epub 2018 May 17.

28. **T. Shunji Tomatsua , Tadashi Fujiib, Masaru Fukushib, et al.**
“Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses,”
Mol Genet Metab. 2013; 110(0) 42–53. doi10.1016/j.ymgme.2013.06.007.
29. **Angelica Rampazzo , Daniela Concolino , Rita Barone, et al.**
“Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study,”
Eur J Pediatr. 2019 May;178(5)739–753. doi 10.1007/s00431–019–03341–8. Epub 2019 Feb 26.
30. **Lucia Boffi, Pierluigi Russo, Giuseppe Limongelli.**
“Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists,”
Ital. J. Pediatr. 2018, 44(Suppl 2)122 <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0560-3>.
31. **Klane K. White.**
“Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses,”
Rheumatol. 2011;50v26_v33 doi10.1093/rheumatology/ker393.
32. **L. F. Reichert R, Campos LG, Vairo F, et al.**
“Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know”
Radiogr. 2016 Sep–Oct;36(5)1448–62. doi 10.1148/rg.2016150168.
33. **Caillaud C.**
“Principles of therapeutic approaches for mucopolysaccharidoses,”
Arch Pediatr. 2014 Jun;21 Suppl 1S39–45. doi 10.1016/S0929-693X(14)72258-4.
34. **Shizuka Tomatsu.**
“Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses,”
J Clin Med. 2019 Sep 14;8(9). pii E1467. doi 10.3390/jcm8091467.
35. **H. Noh, J. I. Lee.**
“Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses,”
J. Clin. Pharm. Ther. 2014, 39, 215–224.
36. **C. M. L. Juan M. Politei, Gisel Gordillo–Gonzalez, Norberto B. Guelbert, et al.**
“Recommendations for Evaluation and Management of Pain in Patients With Mucopolysaccharidosis in Latin America,”
J. Pain Symptom Manage. Vol. 56 No. 1 July 2018

37. D. M. Fraser J, Wraith JE.

“Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians.”

Clin Genet. 2002 Nov;62(5)418–21.

38. M. A. W. Roberto Giugliani , Verónica Muñoz Rojas , Ana Maria Martins , et al.

“A dose–optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I,”

Mol. Genet. Metab. 96 13–19.

39. Hironori Kobayashi, Seiji Yamaguchi, Hui Hsuan Chen, et al.

“Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future,”

J. Hum. Genet. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0662-9>.

40. Florian B. Lagler.

“Current and Emerging Therapies for Mucopolysaccharidoses,”

Handb Exp Pharmacol. 2019 Aug 27. doi 10.1007/164_2019_263.

41. C. G. G. C.J. Hendriksza, P. Harmatzb, M. Beckc, et al.

“Review of Clinical Presentation and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA,”

Mol Genet Metab. 2013 ; 110(0) 54–64. doi10.1016/j.ymgme.2013.04.002.

42. E. Kazuki Sawamoto, Yasuyuki Suzuki, William G. Mackenzie, et al.

“Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes,”

Expert Opin Orphan Drugs. 2016 ; 4(9) 941–951. doi10.1080/21678707.2016.1214572.

43. Maria Bleier, Nataliya Yuskiv, Tina Priest, et al.

“Morquio B patient/caregiver survey: First insight into the natural course of a rare GLB1 related condition,”

Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep; 16 57–63. Publ. online 2018 Jul 20. doi 10.1016/j.ymgmr.2018.06.006.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 271

سنة 2019

داء عديد السكاريد المخاطي في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/12/18

من طرف

الآنسة نجوى عماد

المزدادة في 24 شتنبر 1994 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

داء عديد السكاريد المخاطي – تعدد الأشكال السريرية – الإستكشافات شبه السريرية – العلاج

اللجنة

الرئيس	السيد	ف. م. ر. ماء العينين
المشرف	السيدة	أستاذة في طب الأطفال. ن. الإدريسي سليطين
الحكم	السيد	أستاذة في طب الأطفال. أ. أ. كاملي
عضو مشارك	السيدة	أستاذة في جراحة الأطفال. ن. فضيل
		أستاذة مساعدة متخصصة في الكيمياء البيوعضوية.