

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2012

THESE N°170

**LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES DE TYPE I
A PROPOS DE 10 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Boussof Elmehdi

Né le 11 Juillet 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Mucopolysaccharidose type I, Hurler, Scheie, alpha-L-Iduronidase, Dysmorphie, retard psychomoteur, dysostose multiple, Glycosaminoglycanes, enzymothérapie substitutive, greffe de la moelle osseuse.

MEMBRES DE JURY

Mr. CHABRAOUI LAYACHI
Professeur de Biochimie et Chimie
Mme. KRIOUILE YAMNA
Professeur de Pédiatrie
Mr. GAOUZI AHMED
Professeur de Pédiatrie
Mr. BENOACHANE THAMI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUY Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

49. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

51. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

54. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

56. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH

Pédiatrique

57. Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

58. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

59. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

60. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

61. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

62. Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

63. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

65. Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

66. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

71. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

72. Pr. BERRAHO Amina

Ophthalmologie

73. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

74. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

75. Pr. CHANA El Houssaine*

Ophthalmologie

76. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

77. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

78. Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

Chirurgie Générale

80. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

81. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

82. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH

Pharmacologie

84. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

86. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

87. Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

88. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

89. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

- | | |
|--|-------------------------|
| 91. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 92. Pr. DAOUDI Rajae | Ophtalmologie |
| 93. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 94. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 96. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 97. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 98. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 100. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 101. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|---|---|
| 102. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 103. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 104. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 105. Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
| 106. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 107. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 108. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 111. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 113. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 114. Pr. EL IDRISI LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 116. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 117. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 118. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 119. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 120. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 121. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 122. Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 123. Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie - Orthopédie |
| 124. Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 125. Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 126. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie -Obstétrique |
| 127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 128. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 129. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 130. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie - Pédiatrique |
| 131. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 133. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |

134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
136. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophthalmologie
138. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
139. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
140. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
141. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
143. <u>Mars 1995</u>	
144. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
145. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
146. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
147. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
148. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
149. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
150. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
151. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
153. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
154. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
155. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
156. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
157. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
158. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
159. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophthalmologie
160. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
161. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
162. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
163. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
164. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
165. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
166. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
167. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
168. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
169. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
170. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
171. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
172. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
173. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
174. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
175. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
176. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
177. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie

178. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

179. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

180. Pr. BEN AMAR Abdesselem

Chirurgie Générale

181. Pr. BEN SLIMANE Lounis

Urologie

182. Pr. BIROUK Nazha

Neurologie

183. Pr. BOULAICH Mohamed

O.RL.

184. Pr. CHAOUIR Souad*

Radiologie

185. Pr. DERRAZ Said

Neurochirurgie

186. Pr. ERREIMI Naima

Pédiatrie

187. Pr. FELLAT Nadia

Cardiologie

188. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Radiologie

189. Pr. HAIMEUR Charki*

Anesthésie Réanimation

190. Pr. KANOUNI NAWAL

Physiologie

191. Pr. KOUTANI Abdellatif

Urologie

192. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Chirurgie Générale

193. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pédiatrie

194. Pr. NAZI M'barek*

Cardiologie

195. Pr. OUAHABI Hamid*

Neurologie

196. Pr. SAFI Lahcen*

Anesthésie Réanimation

197. Pr. TAOUFIQ Jallal

Psychiatrie

198. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

199. Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

200. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

Pneumo-phtisiologie

201. Pr. ALOUANE Mohammed*

Oto-Rhino-Laryngologie

202. Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

203. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

204. Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

205. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

206. Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

207. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

208. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

209. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

210. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

211.

Janvier 2000

212. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

213. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

214. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
220. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
222. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
223. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
224. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
233. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
235. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
236. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
240. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
243. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
244. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
245. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
246. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
247. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
249. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
253. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
255. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
256. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
257. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
296. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
298. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
299. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
300. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
301. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

303. Pr. BENBOUAZZA Karima
 304. Pr. BENZEKRI Laila
 305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 306. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 307. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya
 308. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 309. Pr. CHKIRATE Bouchra
 310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 312. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 313. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 314. Pr. EL MANSARI Omar*
 315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 317. Pr. HADDOUR Leila
 318. Pr. HAJJI Zakia
 319. Pr. IKEN Ali
 320. Pr. ISMAEL Farid
 321. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 322. Pr. KRIOULE Yamina
 323. Pr. LAGHMARI Mina
 324. Pr. MABROUK Hfid*
 325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 327. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 328. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 329. Pr. OUJILAL Abdelilah
 330. Pr. RACHID Khalid *
 331. Pr. RAISS Mohamed
 332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 333. Pr. RHOU Hakima
 334. Pr. SIAH Samir *
 335. Pr. THIMOU Amal
 336. Pr. ZENTAR Aziz*
 337. Pr. ZRARA Ibtisam*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan
 339. Pr. AMRANI Mariam
 340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 341. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 342. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 344. Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

345. Pr. BOURAZZA Ahmed*
346. Pr. CHAGAR Belkacem*
347. Pr. CHERRADI Nadia
348. Pr. EL FENNI Jamal*
349. Pr. EL HANCHI ZAKI
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
352. Pr. HACHI Hafid
353. Pr. JABOUIRIK Fatima
354. Pr. KARMANE Abdelouahed
355. Pr. KHABOUZE Samira
356. Pr. KHARMAZ Mohamed
357. Pr. LEZREK Mohammed*
358. Pr. MOUGHIL Said
359. Pr. NAOUMI Asmae*
360. Pr. SAADI Nozha
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*
362. Pr. TARIB Abdelilah*
363. Pr. TIJAMI Fouad
364. Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

365. Pr. ABBASSI Abdellah
366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
368. Pr. ALLALI Fadoua
369. Pr. AMAR Yamama
370. Pr. AMAZOUZI Abdellah
371. Pr. AZIZ Nouredine*
372. Pr. BAHIRI Rachid
373. Pr. BARKAT Amina
374. Pr. BENHALIMA Hanane
375. Pr. BENHARBIT Mohamed
376. Pr. BENYASS Aatif
377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
378. Pr. BOUKLATA Salwa
379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
380. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
381. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
382. Pr. HAJJI Leila
383. Pr. HESSISSEN Leila
384. Pr. JIDAL Mohamed*
385. Pr. KARIM Abdelouahed
386. Pr. KENDOUCI Mohamed*
387. Pr. LAAROUSSI Mohamed
388. Pr. LYAGOUBI Mohammed
389. Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

390. Pr. RAGALA Abdelhak
 391. Pr. SBIHI Souad
 392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 393. Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * Enseignants Militaires**

Dédicaces :

Je dédie cette thèse à :

A mes très chers et précieux parents :

Aucun mot ne pourrait exprimer la grandeur de l'amour que j'éprouve pour vous.

Je vous offre le fruit de toutes ces années d'étude, le fruit des sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation, de votre encouragement insatiable et de votre patience.

Mon plus vif espoir est de vous voir à mes cotés pour l'éternité.

Que dieu puisse vous garder et vous combler de santé, de bonheur et de prospérité.

A mes deux très chères petites sœurs Sarra et Boutaina :

En témoignage de mon affection et de mon amour, avec mes vœux de réussite, de succès, d'avenir prometteur et joyeux.

A la mémoire de ma défunte grand-mère :

Que son âme repose en paix.

A mes autres grands parents :

Je vous dédie ce travail pour vous exprimer l'estime et le respect que je vous dois.

Merci pour vos prières et vos conseils faisant toujours preuve de sagesse.

A mes oncles et à mes tantes :

Je ne trouverai les mots pour vous exprimer mon affection et mon estime, je vous souhaite tous bonheur et prospérité.

A l'attention de mon très cher oncle Mourad et à sa femme Samia, une pensée profonde pour mon cousin Adam, récemment venu au monde.

A l'attention de mon défunt oncle Abdelmoumen : tu m'as toujours soutenu et tu continues à m'inspirer, je te considérais beaucoup plus comme un grand frère que comme un oncle.

A mes cousins et cousines :

Je vous souhaite tous bonheur, succès et prospérité.

A l'attention de Karim Elkhatabi, merci pour la présentation.

A mes amis :

Anas Elamri, Mohammed Zaidane, Imad Cherghou, Karim Elhanbali, Yassine Ait Benissa, Mohamed Bachiri, Ismael Berrada, Haitham Jdid, Fahd Idir, Achraf Elmnouar, Ismail Zeroual, Jihad Chaakouk, Adil Mai, Omar et Hamza Amrani, Ouadih Messoudi, Ilyas Badr, Karam Saoud, Ayoub Benzouina, Omar Elkhari, Guettabi Youssef, Basmat amal, Salma Azzaoui, Imane Acherki, Imane Gaouzi, Sofia Tazi, Soukaina Oudghiri, Meriem Belfatmi, Asaad Ouali Alami, Younes Sasbou, Imane Sefiani, Zineb Belahbib, Hicham Abdelmountakim, Youssra Benkacem, Amine Bourchachen, Soraya Berrada, Fadoua Bria.

Spéciale dédicace : Dr. Abidi, Dr. Yarbou et Dr. Ismaili.

Hôpital prince héritier Moulay Alhassan.

A Mme Laatik Badia.

Association : Vaincre les Maladies Lysosomales (VML Maroc).

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Remerciements :

A notre maître et rapporteur de thèse,

Mme le professeur Yamna Kriouile.

**Professeur de l'enseignement supérieur en
pédiatrie.**

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué, et de votre encadrement durant mon stage hospitalier.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi, en me guidant dans l'élaboration au point de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

**A notre maître et président de thèse,
Mr. le professeur Chabraoui Layachi.
Professeur de biochimie et chimie.**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

J'ai été touché pour votre sympathie et votre amabilité.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect.

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et de ma gratitude pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez disposé durant nos années d'études médicales.

**A notre maître et juge de thèse,
Mr. le professeur Gaouzi Ahmed.
Professeur de pédiatrie.**

J'ai été très ému par votre gentillesse et à la cordialité de votre accueil.

Vous avez accepté avec amabilité de m'aider à propos de ce sujet et d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma reconnaissance pour le temps que vous avez consacré à notre formation médicale.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

**A notre maître et juge de thèse,
Mr. le Professeur Benouachane Thami.
Professeur de pédiatrie.**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Votre modestie, votre sympathie et votre amabilité sont dignes de considération.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect, mon admiration et ma gratitude pour la qualité de la formation que vous nous avez prodigué.

A Mme le Docteur Talbaoui Habiba.

Permettez-moi de vous exprimer mon estime pour votre sympathie et votre disponibilité constante.

Sommaire :

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	5
I. Matériels : Population étudiée	6
II. Méthodes : Fiches d'exploitation des données	7
RESULTATS	10
OBSERVATIONS.....	12
DISCUSSION	35
I. Caractéristiques générales des patients	36
1) Sexe	36
2) Age de début de la maladie	36
3) Age à l'admission	37
4) La consanguinité	38
5) Les cas similaires dans la famille	39
II. Motifs de consultation	39
III. Manifestations de la mucopolysaccharidose type I	41
1) Le syndrome dysmorphique et le morphotype	41
2) Manifestations neuropsychiques	42
3) L'atteinte ophtalmologique	44
4) L'atteinte otorhinolaryngologique	45
5) L'atteinte ostéoarticulaire	46
6) L'atteinte abdominale	51
7) L'atteinte cardiovasculaire	51
8) L'atteinte respiratoire	52
IV. Examens Biologiques	54
A. D'orientation	54
B. De confirmation	54
V. Etude génétique	61
VI. Traitement	62
1) Traitements symptomatiques	62

2) Traitements spécifiques	66
VII. Evolution	70
VIII. Perspectives générales du travail	72
CONCLUSION	74
RESUME	76
REFERENCES	80

Liste des figures

Figure 1: Fiche de renseignements à remplir pour chaque malade	8
Figure 2 : Patient O. S. (Syndrome de Hurler) présentant dysmorphie faciale, distension abdominale, cyphose dorsale et retard staturo-pondéral	14
Figure 3: TDM cérébrale réalisée chez Z. A. (syndrome de Scheie) montrant une hypodensité de la substance blanche et une ventriculomégalie	16
Figure 4 : Incidence de face d'une radiographie abdomino pelvienne, réalisée chez (H. F.) et montrant un aspect grêle des branches ilio et ischio-pubiennes et en lames des cotes sur la partie supérieure du cliché.....	21
Figure 5 : Radiographies du rachis dorsolombaire, face et profil, réalisées chez (H. F.) et objectivant une légère augmentation de l'hauteur des vertèbres lombaires.....	22
Figure 6: TDM orbito-encéphalique réalisée chez cette même patiente, montre une scaphocéphalie et une atrophie cortico sous corticale associée à un élargissement du système ventriculaire	22
Figure 7: TDM du Rocher réalisée chez (K. F.) montre une otite moyenne bilatérale prédominante à gauche	23
Figure 8 : Mise en évidence d'une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 sur la radiographie du profil réalisée chez (Z. L.).....	25
Figure 9 : Radiographies du crâne, face et profil, réalisées chez (T. A.), montrant une scaphocéphalie et un aspect en « Oméga » de la selle turcique.....	28
Figure 10 : Radiographie du rachis dorsolombaire de face réalisée chez (T. I.) montrant une scoliose lombaire	29

Figure 11: Schémas résumant les étapes nécessaires à l'isolement des GAGs à partir des urines	57
Figure 12: profil électrophorétique de mucopolysaccharides sur plaque d'acétate de cellulose	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales localisations des gènes et déficits enzymatiques des mucopolysaccharidoses	4
Tableau 2 : Caractéristiques des mucopolysaccharidoses	4
Tableau 3 : Récapitulatif des observations et des résultats de l'étude	30
Tableau 4 : Différents motifs de consultations à l'admission des patients	39
Tableau 5 : Divers aspects de l'atteinte ophtalmologique chez nos patients	44
Tableau 6 : Caractéristiques radiologiques de la dysostose multiple d'après la littérature ...	50
Tableau 7. Anomalies échocardiographiques retrouvées chez les patients bénéficiant de cet examen.....	52
Tableau 8: Valeurs usuelles du dosage des GAGs urinaires par la méthode au DMB en fonction de l'âge.....	56
Tableau 9 : Taux Les valeurs usuelles des différentes activités enzymatiques testées.....	60

Introduction :

Introduction : [1-3]

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomale dues au déficit d'enzymes intervenant dans le catabolisme de molécules complexes : les mucopolysaccharides. On en distingue sept types cliniques qui correspondent à 11 déficits enzymatiques différents (Matériel complémentaire : Tableau 1 et 2).

La mucopolysaccharidose de type I correspond à la maladie de Hurler et à ses formes atténuées : Hurler-Scheie (MPS I-H/S) et Scheie (MPS I-S). Elle est liée au déficit d'une enzyme : l'alpha-L-Iduronidase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de l'organisme de deux mucopolysaccharides : le dermatane-sulfate (DS) et l'héparane-sulfate (HS), et entraînant leur excrétion accrue dans les urines.

Cette maladie a été décrite pour la première fois dans sa forme sévère par Gertrud Hurler en 1919, aujourd'hui on sait que c'est une maladie transmise selon un mode autosomique récessif, que le gène codant l'alpha-L-Iduronidase est localisé sur le chromosome 4 au locus 4p16.3 et que les différentes mutations sur ce locus sont les seules à pouvoir juger de la sévérité de la maladie. Son incidence est d'environ 1/80000 naissances (type I-H surtout), faisant donc d'elle « une maladie orpheline ».

Le tableau clinique s'enrichit progressivement vers une atteinte multiviscérale, mais la symptomatologie qui est souvent partielle et l'évolution lente des formes modérées font que le diagnostic est souvent difficile. Ce dernier n'est retenu de façon certaine qu'après la preuve biochimique du déficit de l'enzyme en cause.

En dehors des traitements symptomatiques qui restent importants, deux traitements spécifiques sont possibles actuellement : l'allogreffe de moelle osseuse ou de sang de cordon et l'enzymothérapie substitutive intraveineuse hebdomadaire (Aldurazyme®).

L'objectif de notre étude est de discuter les données de l'étude clinique, paraclinique et les thérapeutiques entretenues chez les patients de notre série, tout en les confrontant aux données de la littérature, ce qui nous permettra d'évaluer la conduite à tenir dans notre contexte. Notre second but serait de développer une base de données pour les mucopolysaccharidoses de type I, puis ultérieurement, un répertoire pour tous les autres types de mucopolysaccharidose qui feront l'objet des prochains travaux, nous espérons ainsi faciliter le suivi de ces patients et participer à la recherche dans ce domaine.

Tableau 1: Principales localisations des gènes et déficits enzymatiques des mucopolysaccharidoses [2].

MPS	Nom	Localisation	Enzyme	ES
I	(Hurler/Scheie)	4p16.3	α -l-Iduronidase	+
II	Hunter	Xq27.3-q28	Iduronate-2-sulfatase	+
IIIA	San Filippo	17q25.3	Héparane sulfate sulfatase	
IIIB	San Filippo	17q21.1	α -N-Ac-d-glucosaminidase	
IIIC	San Filippo	Xs 8	α -glucosaminide-N-Ac-transférase	
IIID	San Filippo	12q14	N-Ac-glucosamine-6-sulfatase	
IVA	Morquio	16q24.3	Galactose-6-sulfatase	
IVB	Morquio	3p21.33	β -galactosidase	
VI	Maroteaux-Lamy	5p11.13	arylsulfatase B	+
VII	Sly	7q21q.22	β -glucuronidase	
IX		3p21.3p21.2	Hyaluronidase	

MPS : mucopolysaccharidose ; ES : enzymothérapie substitutive

Tableau 2: Caractéristiques des mucopolysaccharidoses [2].

Maladie	Retard mental	Dysmorphie	Hépatosplénomégalie	Opacités cornéennes	Perte d'audition	Dysostose multiple
MPS IH	+	++	+	+	+	+++
MPS IS	-	+		+		±
MPS IH/S	±	+	+	+		++
MPS II sévère	+	+	+	-		++
MPS II modérée	-			-		+
MPS IIIA	+	+	+	±		±
MPS IV A	-	±		+	±	Dysplasie spondyloépiphyseaire
MPS VI	-	±	+	+	+	+++
MPS VII	+	+	+			+ à +++

Matériels et Méthodes :

I. **Matériels** : « Population étudiée »

CRITERES D'INCLUSION :

- ✓ **Période** : étude rétrospective étalée sur 10 ans allant de janvier 2002 à janvier 2012.
- ✓ **Lieu** : Unité de neurologie pédiatrique-maladies métaboliques. Service de pédiatrie II, hôpital d'enfant de Rabat.
- ✓ **Patients** : tous les malades suspects cliniquement ou radiologiquement d'être atteints d'une mucopolysaccharidose type I, et ayant bénéficié d'un bilan biologique de certitude confirmant ce diagnostic.

CRITERES D'EXCLUSION :

- ❖ Les patients n'ayant pas bénéficié d'un bilan de certitude (ou en cours de diagnostic).
- ❖ Les patients dont le diagnostic de mucopolysaccharidose type I a été établi par d'autres services.

II. Méthodes : « Fiches d'exploitation des données »

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

La collecte de données a été établie :

- ✓ en consultant les dossiers médicaux disponibles aux archives du service de pédiatrie II de l'hôpital d'enfants de Rabat, et auprès des aimables professeurs Y. Kriouile et A. Gaouzi.
- ✓ en contactant les familles des malades dont on dispose d'un numéro de téléphone ou d'une adresse.
- ✓ aussi, grâce à professeur Chabraoui et à Dr. Talbaoui, en se servant des informations disponibles au niveau du laboratoire de biochimie de l'hôpital Ibn-Sina de Rabat.

Les fiches d'exploitations préparées (Figure 1) comportent les informations et les caractéristiques générales des patients ; les données de l'examen clinique, de l'exploration paraclinique, les résultats de l'étude biochimique ; ainsi que les thérapeutiques envisagées, et dont bénéficient les différents patients actuellement.

Figure 1 : Fiche de renseignements à remplir pour chaque malade.

FICHE D'EXPLOITATION :

- N° dossier :
- Sexe : M / F
- Date de naissance :
- Age à l'admission :
- Origine géographique :
- Adresse :
- N°TEL :
- Mutualiste : oui / non

Motif de consultation :

Antécédents :

Consanguinité des parents : si oui, quel degré ?
Cas similaires dans la famille :
Retard psychomoteur :
Autres :

Histoire de la maladie :

- Age début de la maladie : <1ans ; [1 – 2 ans] ; >2ans
- Premières manifestations :
- Développement psychomoteur :
- Evolution générale :

Examen clinique :

- Dysmorphie :
- Atteinte neuropsychique :
- Atteinte abdomino-digestive :
- Atteinte ostéoarticulaire :
- Atteinte cardiovasculaire :
- Atteinte respiratoire :
- Atteinte ophtalmologique :
- Atteinte ORL :

Profil clinique :

°Hurler

°Hurler-Scheie

°Scheie

Examens complémentaires biologiques :

- **D'orientation (frottis) :**
- **De confirmation :**
- Dosage des GAGs urinaires :
- Electrophorèse des GAGS :
- Activité enzymatique de l'alpha-L-Iduronidase :

Imagerie non neurologique :

- Radiographies du squelette :
- Echographie abdominale :
- Echographie cardiaque :

Neuroradiologie :

- Radiographie du crâne :
- TDM cérébrale (tomodensitométrie) :
- IRM cérébrale (imagerie par résonance magnétique) :

Neurophysiologie :

- PEV (potentiels évoqués visuels) :
- PEA (p. évoqués auditifs) :
- EMG (électromyogramme) :

Traitement symptomatique :

- Médical :
- Chirurgical :

Traitement spécifique :

Suivi-Evolution :

Résultats :

Durant la période d'étude, concernant l'ensemble des malades admis au service de pédiatrie II de l'hôpital d'enfant de Rabat et inclus dans l'étude biochimique, un diagnostic de mucopolysaccharidose type I a été confirmé chez 10 patients. En effet :

Le tableau clinique évocateur : bien que la symptomatologie était de sévérité variable d'un malade à l'autre, ces 10 patients présentaient tous des manifestations cliniques communes à la mucopolysaccharidose de type I, dont un syndrome dysmorphique caractéristique qui a toujours été retrouvé chez ces différents patients.

Les explorations radiologiques : avaient fortement approuvé la suspicion clinique de la maladie, en dégagant des aspects encore évocateurs, que ce soit en matière de neuroradiologie, radiologie du squelette, échographie abdominale, échocardiographie ou par les autres techniques d'imagerie.

Le dosage des GAGs urinaires : montre une excrétion accrue chez tous les patients. Chez les patients dont on dispose des valeurs du dosage, l'excrétion des GAGs varie entre **48 et 62 mg/mmol de créatinine**. (Les valeurs usuelles normales selon tranche d'âge sont mentionnées sur le Tableau 3)

L'électrophorèse des GAGs urinaires : Chez tous les patients, le profil électrophorétique sur plaque d'acétate de cellulose a révélé la présence de **deux bandes anormales** qui correspondent au dermatane-sulfate (**DS**) et à l'héparane-sulfate (**HS**).

Le dosage de l'activité enzymatique : la mise en évidence du déficit enzymatique en α -L-iduronidase dans les leucocytes des patients a confirmé le diagnostic de la MPS I chez les 10 malades. Ce déficit était **total** chez l'ensemble des malades.

Observations :

Observation n° 1 : (O.S.)

Enfant né en 2003, issu de parents consanguins de 1^{er} degré, consultant à l'âge de 7ans pour un retard des acquisitions psychomotrices : positions assise et debout à l'âge de 4ans et marche à 6ans. Il est mutualiste.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage avec traits grossiers, front saillant et nez aplati ; une cyphose dorsale basse ; un retard staturo-pondéral (Poids à 25Kg soit -1DS et Taille à 125 cm soit -1DS) ; une distension abdominale avec hépatomégalie, et à l'auscultation cardio-pulmonaire : un souffle systolique minime au foyer mitral et des râles crépitants bilatéraux aux deux champs pulmonaires (figure 2).

L'examen ophtalmologique objective une diminution bilatérale de l'acuité visuelle à 9/10 et un aspect normal à la lampe à fente. L'examen ORL retrouve des végétations adénoïdes comprimant le tractus oro-pharyngé.

Devant les anomalies auscultatoires, on demande une échographie cardiaque qui révèle une insuffisance mitrale sur valves épaisses, et une radiographie thoracique objectivant une Bronchoalvéolite proximale.

Le bilan radiographique du squelette (mains, pieds, rachis dorsolombaire et bassin) est revenu normal.

Devant ce tableau, un dosage des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires et une activité enzymatique leucocytaire effondrée confirment une mucopolysaccharidose de type I. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler.

Suivi et traitement: Le patient a bénéficié d'une antibiothérapie pour sa Bronchoalvéolite, d'une adénoïdectomie et d'une amygdalectomie. Sa dernière consultation remonte au 12/01/2012.



Figure 2: Patient O. S. (Syndrome de Hurler) présentant dysmorphie faciale, distension abdominale, cyphose dorsale et retard staturo-pondéral.

Observation n° 2 : (Z.A.)

Patiente née en 1986, qui consulte à l'âge de 6 ans pour raideur articulaire et ayant comme antécédents une notion de souffrance néonatale.

L'histoire de la maladie souligne un bon développement psychomoteur puis installation d'une raideur articulaire à l'âge de 6ans.

L'examen à l'admission retrouve une dysmorphie faciale avec traits grossiers, macrocranie et front bombant ; un retard statural et une raideur articulaire ; l'examen abdominal trouve deux hernies : inguinale et ombilicale, et à l'auscultation cardiaque, un roulement diastolique au foyer mitral. L'avis ophtalmologique conclue une diminution bilatérale de l'acuité visuelle avec exophtalmie et cataracte, le reste de l'examen est revenu normal.

Les explorations neurologiques révèlent une hypodensité de la substance blanche avec ventriculomégalie à la TDM cérébrale (figure 3) et une activité normale à l'électroencéphalogramme.

Le bilan radiographique objective une **dysostose multiple** : la radiographie thoracique: un aspect affilé des côtes au niveau de la jonction costo-vertébrale, la radiographie du rachis: une scoliose, et à la radiographie du Bassin: un bassin étroit avec déformation des cols fémoraux.

L'échographie cardiaque visualise un rétrécissement mitral à 2cm° sur valves épaisses remaniées, l'échographie abdominale est normale.

L'excrétion accrue des GAGs urinaires, et l'activité enzymatique effondrée de l'Alpha-L-Iduronidase confirment le diagnostic de la maladie d'Hurler, le profil clinique est en faveur d'une maladie de Scheie.

Suivi et traitement: Dernière consultation remonte au 24/04/2012, un avis ORL est demandé. La patiente est sous kinésithérapie motrice et fonctionnelle.

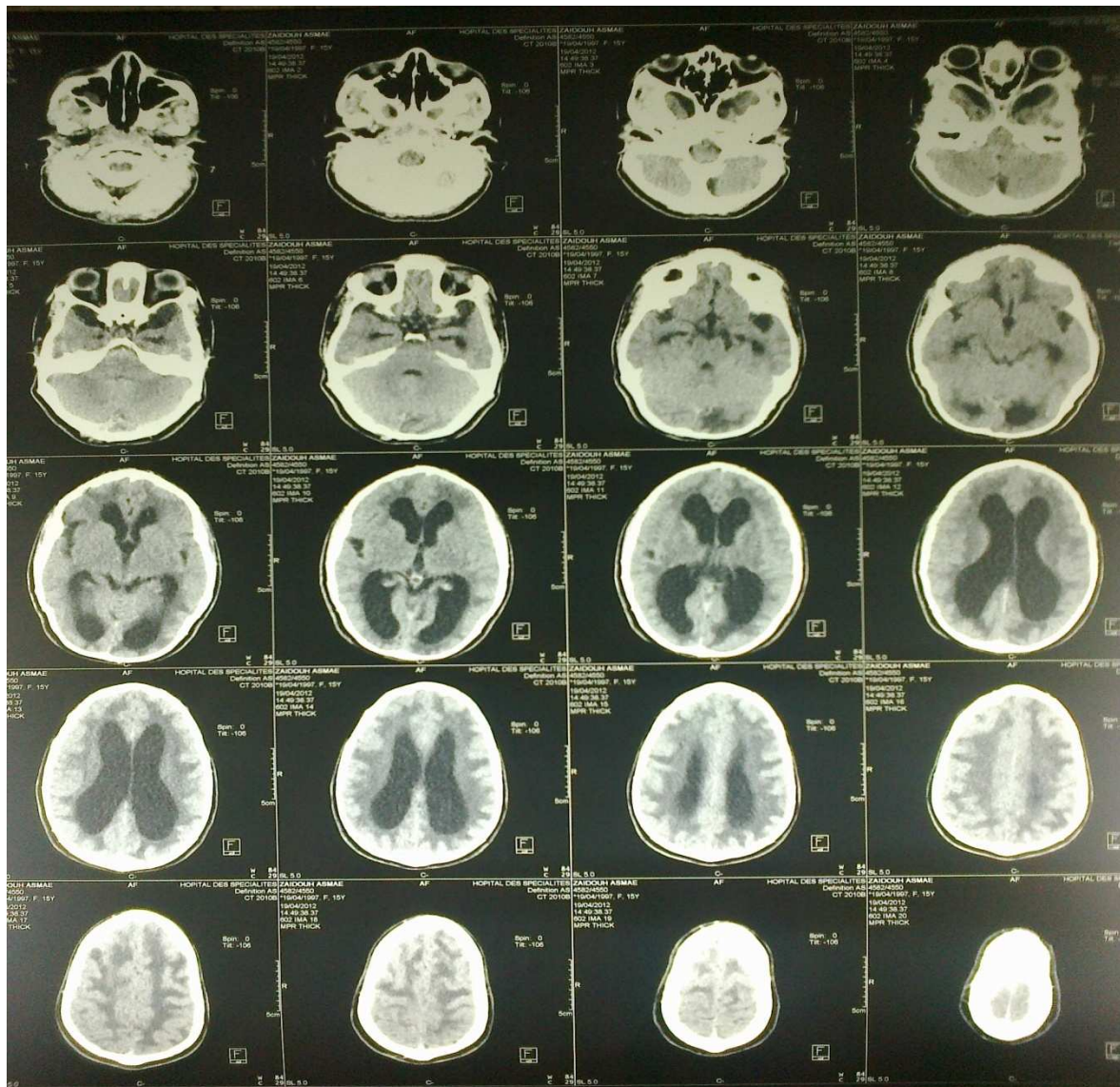


Figure 3 : TDM cérébrale réalisée chez Z. A. (syndrome de Scheie) montrant une hypodensité de la substance blanche et une ventriculomégalie.

Observation n° 3 : (F.M.)

Enfant né en 2000, dont les parents consultent après constatation d'anomalies sensorielles faites de diminution de l'acuité visuelle et d'hypoacousie apparues à l'âge de 5 ans, tout en rapportant un antécédent familial chez leur fils aîné présentant un tableau similaire fait d'une déformation du crâne avec bosses frontales et une cécité survenue à l'âge de 8 ans.

L'histoire clinique remonte à l'âge de 10 mois quand les parents constatent une augmentation du périmètre crânien, mais avec un bon développement psychomoteur, et sans retard des acquisitions. Depuis 2 mois, et après son 5^{ème} anniversaire, une symptomatologie intermittente faite de douleurs abdominales, vomissements et céphalées est apparue, évoluant finalement par une diminution de l'acuité visuelle et une hypoacousie qui avaient motivé la consultation.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie de la tête avec macrocranie (PC à 54cm) et bosses frontales, un retard staturo-pondéral (Poids : 15Kg soit -2DS/ Taille : 90 cm soit -3DS), une distension abdominale avec hépatosplénomégalie et éversion du nombril. Le fond d'œil et le reste de l'examen revenus normaux.

Le bilan radiographique objective une **dysostose multiple** : la radiographie du crâne montre une scaphocéphalie avec aspect en « Oméga » de la selle turcique, la radiographie thoracique : un aspect en lames des côtes, la radiographie du rachis : une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 et à la radiographie du Bassin un aspect de Coxa-valga.

L'excrétion accrue des GAGs urinaires, et l'activité enzymatique effondrée de l'Alpha-L-Iduronidase confirment le diagnostic de la maladie d'Hurler. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler-Scheie.

Suivi et traitement : le patient avait bénéficié de conseils sur l'hygiène alimentaire au cours de son hospitalisation vu ses problèmes de digestion, une cure d'hernie a été proposée. Sa dernière consultation remonte au 15/04/2005, perdu de vue depuis.

Observation n° 4 : (M.M.)

Enfant né en 1997, suivi par Pr. Gaouzi, ne présentant pas d'antécédents particuliers, adressé au service à l'âge de 8 ans pour suspicion d'une maladie métabolique après récurrence d'une hernie inguinale droite (opérée à 3 reprises) et une histoire de la maladie rapportant une dysmorphie faciale et une augmentation progressive du volume de l'abdomen. Ce patient est mutualiste.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage ; un retard statural (à -1,5 DS) ; une attitude scoliotique du rachis et raideur articulaire ; un genou valgum ; une distension abdominale avec présence : d'une hernie ombilicale, d'une cicatrice de cure d'hernie inguinale droite et une hépatomégalie ; à l'auscultation cardiaque : un souffle systolique minime au foyer mitral.

L'examen ophtalmologique objective une diminution bilatérale de l'acuité visuelle, un tonus oculaire normal mais à la limite supérieure (18mm Hg), des opacités punctiformes cornéennes à la lampe à fente avec un fond d'œil normal.

Un bilan radiographique réalisé montre : un aspect en oméga de la selle turcique à la radiographie du crâne, une attitude scoliotique à la radiographie du rachis dorsolombaire et la présence d'une anomalie de signal de la substance blanche à l'IRM cérébrale.

L'échographie cardiaque visualise des insuffisances aortique et mitrale minimales et l'échographie abdominale montre un foie augmenté de taille.

Devant ce tableau, un dosage des GAGs et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires (48mg /mmol) et une activité enzymatique leucocytaire effondrée (0nmol/h/mg de protéines) confirment une mucopolysaccharidose type I. Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler-Scheie.

Suivi et traitement :

- **Indication du traitement par ALDURAZYME** après consultation spécialisée en France, le 12/07/2010 chez Dr. Nathalie Guffon, service des maladies héréditaires du Métabolisme. Traitement débuté le 21/04/2011.
- Le 08/02/2011 : Un EMG (électromyogramme) réalisé revient en faveur d'un syndrome du canal carpien bilatéral, et un test d'efficiences intellectuelle (Wise-R) souligne une débilité légère.
- Des suivis réguliers ont permis d'évaluer l'état clinique sous traitement, le dernier remonte au 08/05/2012, et un RDV pour consultation multidisciplinaire est prévu le 28 juin 2012 à l'Hôpital mère enfant du groupement hospitalier Est. Lyon-France.

Evolution sous traitement :

- L'acuité visuelle bilatérale est à 10/10 après correction.
- L'hernie inguinale droite est réduite mais il y a apparition d'une hernie à gauche.
- Régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques.
- Amélioration clinique franche de la raideur articulaire.
- Reprise du développement staturo-pondéral après le ralentissement progressif qui caractérisait la croissance de l'enfant avant mise en route de l'enzymothérapie substitutive : le dernier poids est à 40 Kg soit - 1DS par rapport à l'âge (15ans) ; la **taille** est à **150,5 cm** soit à - 2DS.

Observations n° 5 et 6 : les deux sœurs (F.H.) et (F.K)

Il s'agit de deux sœurs jumelles nées en 1994, elles consultent à l'âge de 11 ans pour retards moteur et mental sévères. Elles sont issues de parents consanguins (2^{ème} degré), originaires de Béni Mellal, qui rapportent le décès de leurs deux sœurs aînées respectivement à l'âge de 5 jours et de 9 mois. Elles sont non mutualistes.

L'histoire de la maladie fut marquée dès la 1^{ère} année de leur vie par l'installation progressive d'une dysmorphie faciale associée à un retard manifeste des acquisitions psychomotrices (notamment la marche qui n'était possible qu'après l'âge de 3 ans), et à l'âge scolaire par des difficultés intellectuelles les obligeant à quitter l'école à 12 ans. L'évolution fut marquée par une recrudescence des épisodes d'otites et d'infections respiratoires traités généralement par antibiothérapie après consultation chez des médecins généralistes, et une stagnation de la croissance staturo-pondérale.

L'exploration clinique de ces deux sœurs retrouve une dysmorphie cranio-faciale, un retard staturo-pondéral et intellectuel, une distension abdominale associée à une hernie chez l'une d'entre elles (K.), l'exploration cardiaque retrouve des souffles d'insuffisance mitrale, l'examen ophtalmologique objective une diminution de l'acuité visuelle et un œdème papillaire bilatéral chez (H.), l'examen ORL souligne une otite bilatérale surajoutée à une sinusite maxillaire chez cette dernière.

La TDM cérébrale réalisée au profit de (H.) parle de scaphocéphalie et d'atrophie cortico sous corticale associée à un élargissement du système ventriculaire, La TDM du Rocher dont (K.) avait bénéficié montre une otite moyenne bilatérale prédominant à gauche.

Le bilan radiographique réalisé chez les deux sœurs objective un tableau similaire de dysostose multiple : un aspect en lames des côtes, grêle des branches ilio et ischio-pubiennes, et note une légère augmentation de la hauteur des vertèbres lombaires.

L'échographie cardiaque visualise une valve mitrale en insuffisance chez les deux sœurs alors que l'échographie abdominale est revenue normale.

L'excrétion accrue des GAGs urinaires, et l'activité enzymatique effondrée de l'Alpha-L-Iduronidase confirment le diagnostic avec un profil clinique en faveur d'un syndrome de Hurler.

Suivi et traitement : Ces deux jumelles sont âgées ce jour de 18 ans, elles portent des lunettes de correction pour leur problème de vision, et bénéficient d'un traitement antibiotique quand survient une récurrence d'infection ORL ou respiratoire. Elles sont suivies chez un cardiologue à Casablanca, une valvuloplastie est proposée chez ces deux patientes, mais faute de moyens, aucune d'entre elles n'a pu en bénéficier.

D'après la maman, l'état général de (H.) s'altère. Elle espère toujours bénéficier d'une thérapeutique efficace pour ses deux enfants.



Figure 4 : Incidence de face d'une radiographie abdomino pelvienne, réalisée chez (H. F.) et montrant un aspect grêle des branches ilio et ischio-pubiennes et en lames des cotes sur la partie supérieure du cliché.

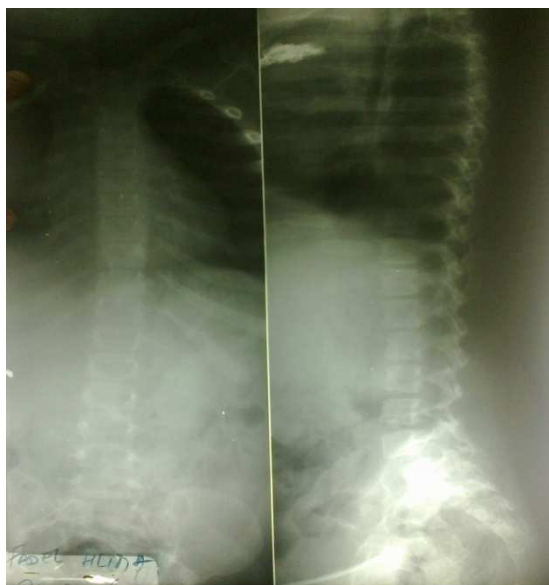


Figure 5 : Radiographies du rachis dorsolombaire, face et profil, réalisées chez (H. F.) et objectivant une légère augmentation de l'hauteur des vertèbres lombaires.

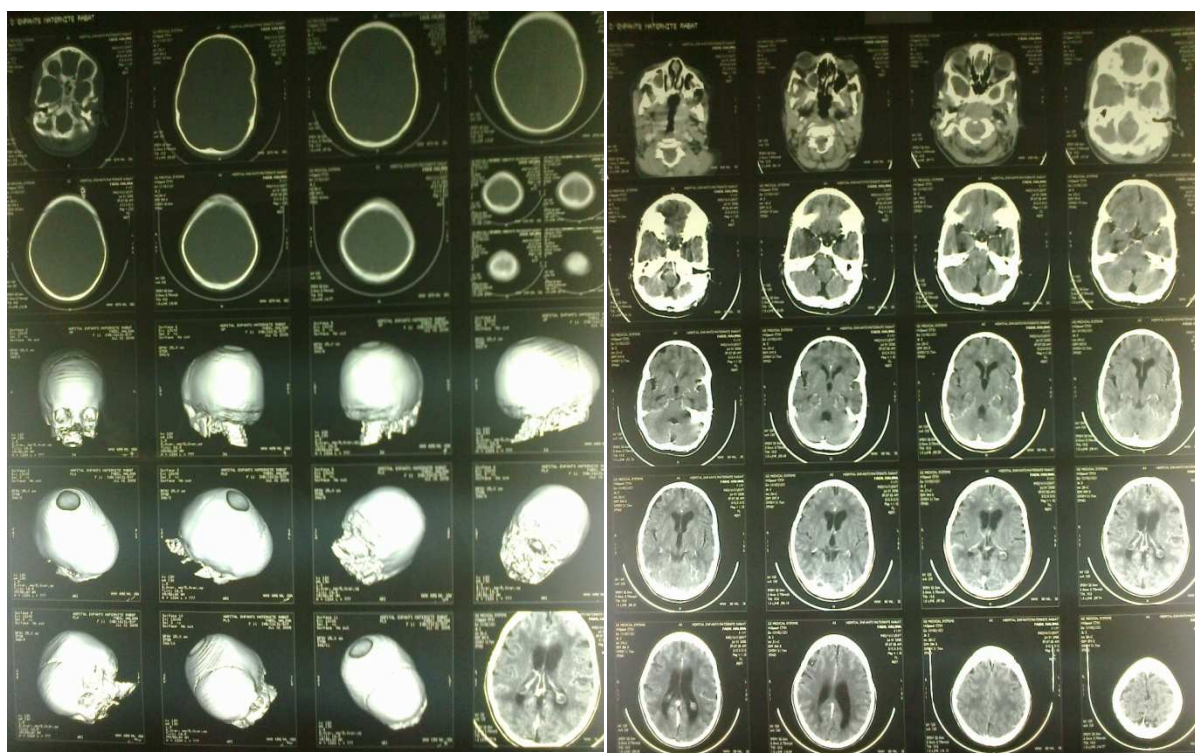


Figure 6 : TDM orbito-encéphalique réalisée chez cette même patiente, montre une scaphocéphalie et une atrophie cortico sous corticale associée à un élargissement du système ventriculaire.

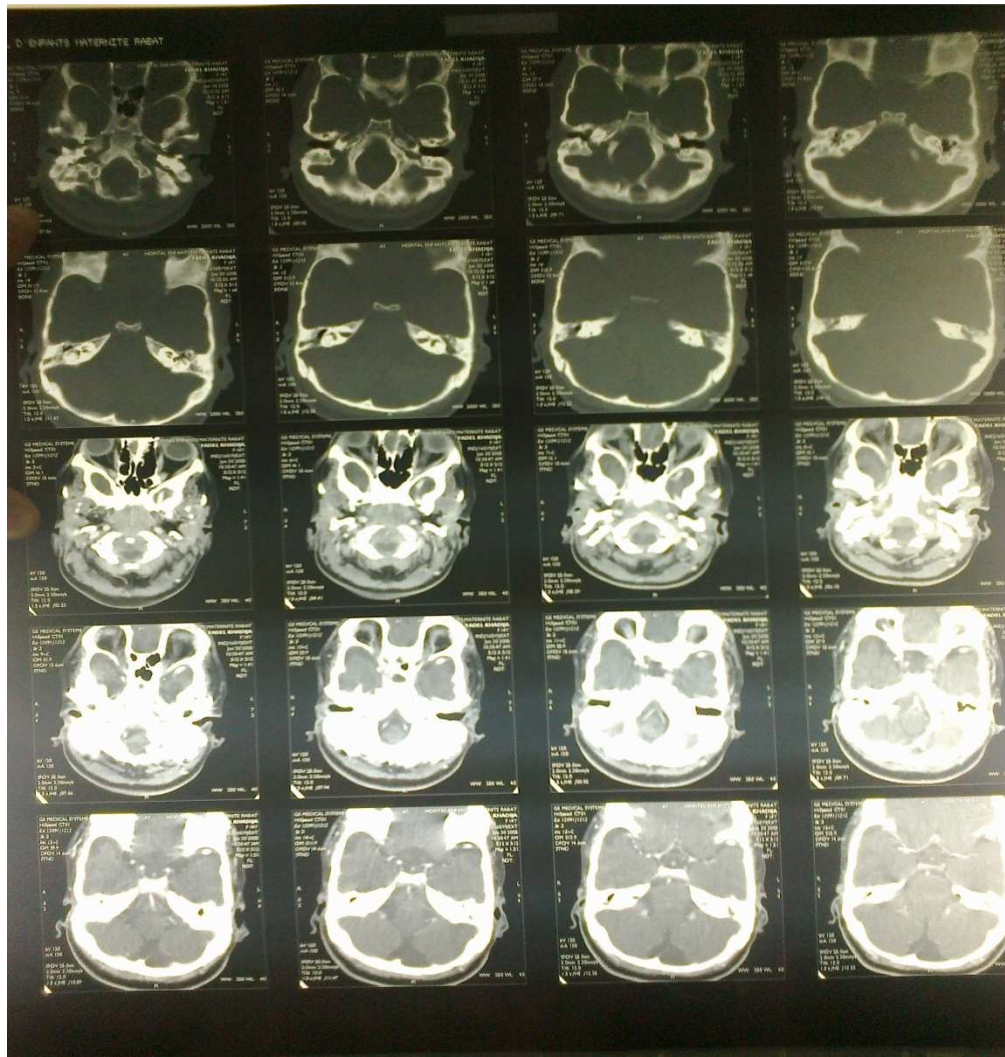


Figure 7 : TDM du Rocher réalisée chez (K. F.) montre une otite moyenne bilatérale prédominante à gauche.

Observation n° 7 : (L.Z.)

Enfant né en 2005 et issu de parents consanguins (1^{er} degré) originaires de Taza, qui se présente en consultation à l'âge de 5 ans pour retard psychomoteur, ayant comme antécédent : une hernie inguinale non opérée suite à un problème d'anesthésie.

L'histoire de la maladie remonte à la 1^{ère} année de la vie par un retard d'acquisition des postures assise et debout, un retard de la marche puis du langage.

L'examen clinique retrouve un syndrome dysmorphique (traits grossiers et front bombant) ; un retard statural (non chiffré) ; une distension abdominale, des hernies inguinale et ombilicale. Les examens cardiovasculaire, pleuro-pulmonaire et ophtalmologique sont revenus normaux.

Un bilan radiographique retrouve des végétations adénoïdes à la radiographie du Cavum, une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 à la radiographie du rachis, une opacité alvéolaire supérieure à la radiographie du thorax de face. La TDM cérébrale, l'échographie abdominale sont revenues normales.

Le bilan biologique confirme une mucopolysaccharidose type I, par une excrétion accrue de GAGs urinaires avec un profil Electrophorétique en faveur d'une MPS type 1 ou 2, et une activité enzymatique effondrée de l'Alpha-L-Iduronidase (à 0,1 nmol/h/mg de protéines). Le profil clinique est en faveur d'un syndrome de Hurler.

Suivi et traitement: le patient avait bénéficié d'une antibiothérapie au cours de son hospitalisation pour l'infection respiratoire ; et à l'âge de 6ans : d'une ablation des végétations adénoïdiennes + cure de l'hernie inguinale. Sa dernière consultation remonte au 13/12/2011.

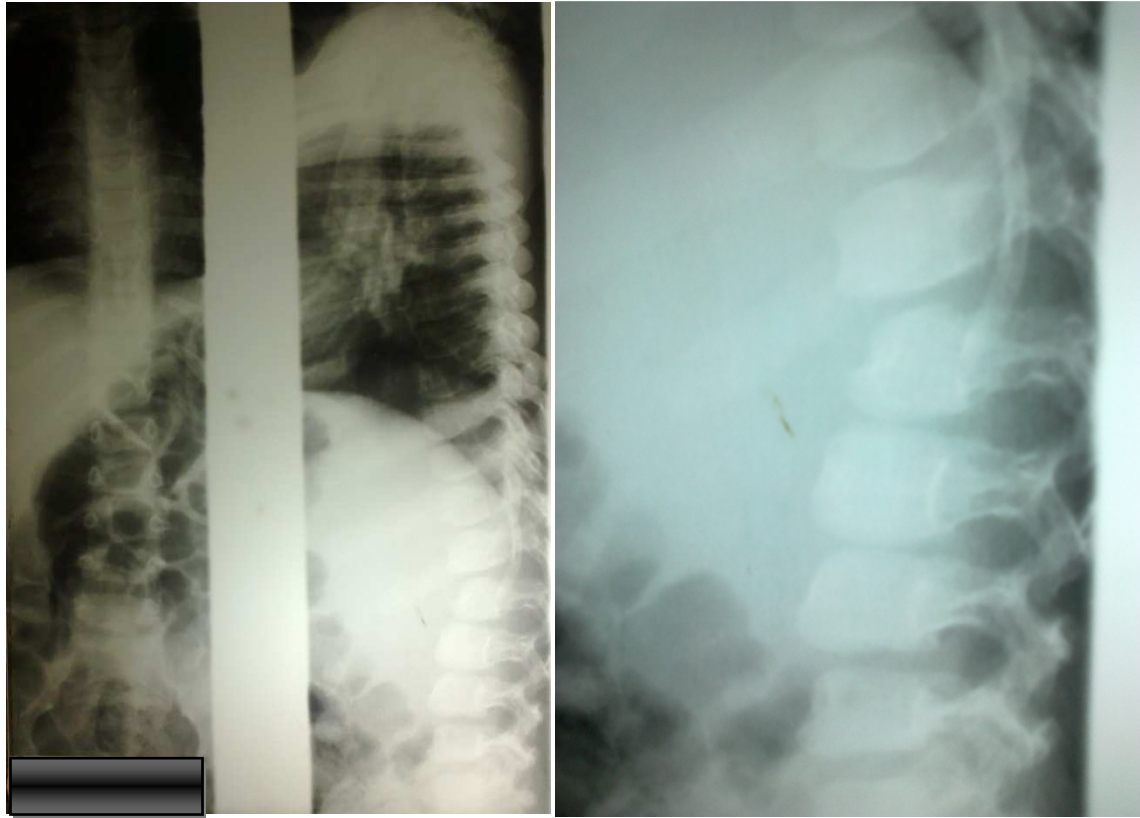


Figure 8 : Mise en évidence d'une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2 sur la radiographie du profil réalisée chez (Z. L.).

Observation n° 8 : (B.F.)

Fillette née en 2008, sans antécédents particuliers dont les parents consultent à l'âge de 2 ans pour retard des acquisitions psychomotrices : la patiente ne sait se tenir assise et ne se met pas debout ; et rapportent une histoire de gêne respiratoire.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie du visage avec traits grossiers, front saillant et macrocranie ; un retard statural (non chiffré) ; une distension abdominale avec hépatosplénomégalie, et des râles crépitants à l'auscultation pleuro-pulmonaire.

Le bilan radiographique du squelette montre une scaphocéphalie et aspect en « Oméga » de la selle turcique à la radiographie du crâne, et un aspect en lames des côtes à la radiographie thoracique, la radiographie du Cavum montre des végétations adénoïdes.

Devant ce tableau, un dosage des mucopolysaccharides et de l'activité enzymatique de l'Alpha-L-Iduronidase sont demandés : une excrétion accrue des GAGs urinaires et une activité enzymatique leucocytaire effondrée confirment le diagnostic d'une MPS type I. Le profil clinique est en faveur de la maladie de Hurler.

Suivi et traitement: La patiente a bénéficié d'une antibiothérapie pour sa Bronchoalvéolite. Sa dernière consultation remonte à 2010, perdue de vue depuis.

Observations n° 9 et 10 : Les frères (T.A.) et (T.I.)

Il s'agit de deux frères nés en 2002 et 2005, et âgés respectivement de 5 et 8 ans au moment de la consultation. Ils sont issus de parents consanguins de 2^{ème} degré qui consultent pour retard psychomoteur et dysmorphie chez leurs deux enfants.

L'histoire de la maladie, commune aux deux frères et faite d'un tableau polymorphe s'enrichissant progressivement avec le temps : il associe un retard des acquisitions psychomotrices (premiers mots à l'âge de 2 ans, position assise à un an, marche à 4ans pour T.I. et à 3ans pour T.A.); une dysmorphie cranio-faciale ; une distension abdominale sur laquelle s'ajoute une hernie ombilicale ; puis une stagnation de la croissance staturo-pondérale.

L'examen clinique retrouve une dysmorphie faite de scaphocéphalie, front saillant et cou court associés à une macroglossie chez le grand frère ; un retard de la croissance staturo-pondérale ; l'examen abdominal retrouve une hernie ombilicale chez les deux, une hépatosplénomégalie chez le grand frère, et une splénomégalie chez le cadet ; l'examen ostéoarticulaire fait découvrir une raideur articulaire, associée à une cyphoscoliose chez l'ainé et à une hyperlaxité ligamentaire au niveau des mains et pieds chez le cadet. Devant une exophtalmie vue chez le cadet, il bénéficie d'un examen du fond d'œil qui montre un œdème papillaire bilatéral de stase.

Le bilan radiologique objective :

- ✓ A la radiographie du crâne : une scaphocéphalie et un aspect en « Oméga » de la selle turcique.
- ✓ A la TDM cérébrale : une hypodensité de la substance blanche et une atrophie cortico-sous-corticale associées à une hydrocéphalie triventriculaire chez le frère aîné.
- ✓ A la radiographie du squelette : un aspect en lames des cotes, une scoliose lombaire et une hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2. Sur ces signes de dysostose multiple se surajoute chez l'ainé, une dysplasie cotyloïdienne bilatérale avec coxa-plana sur l'incidence du bassin.

Le diagnostic de certitude d'une mucopolysaccharidose type I est établi par la mise en évidence : d'une excrétion accrue du Dermatan-sulfate et de l'Héparane-sulfate dans les urines, et du déficit de l'activité de l'enzyme en question. Le tableau clinique est en faveur d'une forme sévère de la maladie (MPS I-Hurler).

Suivi et traitement : Conseils sur l'hygiène alimentaire et début d'une alimentation équilibrée au cours de l'hospitalisation devant leurs problèmes digestifs et le retard pondéral, puis cure de l'hernie ombilicale en faveur du frère aîné. Sortie des deux le : 07/10/2010, perdus de vue depuis.



Figure 9 : Radiographies du crâne, face et profil, réalisées chez (T. A.), montrant une scaphocéphalie et un aspect en « Oméga » de la selle turcique.



Figure 10 : Radiographie du rachis dorsolombaire de face réalisée chez (T. I.) montrant une scoliose lombaire.

Tableau 3 : Récapitulatif des observations et des résultats de l'étude.

Malade	1 (S.O)	2 (A.Z)	3 (M.F)	4 (M.M)	5 (H.F)	6 (K.F)	7 (Z.L)	8 (F.B)	9 (T.I)	10 (T.A)
Date de Naissance	2003	1986	2000	1997	1994	1994	2005	2008	2002	2005
Sexe	M	F	M	M	F	F	M	F	M	M
Origine	Taroudant	Beni Mellal	N.D.	Er-Rachidia	Beni Mellal	Beni Mellal	Taza	N.D.	Taza	Taza
Consanguinité	1 ^{er} degré	(-)	(-)	(-)	2 ^{ème} degré	2 ^{ème} degré	1 ^{er} degré	(-)	2 ^{ème} degré	2 ^{ème} degré
Cas similaires dans la famille	(-)	(-)	1 cas = frère (né en 1990) *Déformation du crâne + cécité à 8ans.	(-)	2 cas = sœur Hurler + sœur décédée à 9 mois (même tableau)	2 cas = sœur Hurler + sœur décédée à 9 mois (même tableau)	(-)	(-)	1cas =frère Hurler	1cas =frère Hurler
Age de début	A partir d'1 an	6ans	10 mois	A partir d'1 an	A partir d'1 an	A partir d'1 an	A partir d'1 an	A partir d'1 an	Avant 1 an.	Avant 1an.
Age de consultat°	7 ans	6ans	5ans	8ans	11ans	11ans	5ans	2 ans	8ans	5ans
Motif de consultat°	Retard psychomoteur	Raideur articulaire	Sd d'HTIC à ? + Acuité visuelle. + Hypoacousie	Récidives après cures d'hernie inguinale droite.	Retards psychomoteur et staturo-pondéral	Retards psychomoteur et staturo-pondéral.	Retard psychomoteur + Retard statural	Retard psychomoteur	Retards psychomoteur et staturo-pondéral + Macrocranie	Retards psychomoteur et staturo-pondéral + dysmorphie faciale.

Dysmorphie	Aspect grossier du visage, front saillant et nez aplati.	Traits grossiers, front bombant et macrocranie	Macrocranie avec bosses frontales et P.C. ↗ (54cm)	Dysmorphie progressive du visage	Dysmorphie du crâne	Dysmorphie du crâne	Aspect grossier du visage et front saillant	Traits grossiers, front bombant et macrocranie	Scaphocéphalie, front saillant, cou court et macroglossie.	Scaphocéphalie, front saillant, cou court
Atteinte neuro-psychique	Retard psychomoteur, troubles de l'attention et Instabilité psychique.	(-)	(-)	Test d'efficacité intellectuelle Wise-R : Débilité légère	retard moteur et mental (arrêt scolaire à 12 ans)	retard moteur et mental (arrêt scolaire à 12 ans)	Retard psychomoteur.	Retard psychomoteur.	retard moteur et mental sévère	retard moteur et mental sévère
Atteinte ostéo-articulaire	(-)	Raideur articulaire, Scoliose, côtes affilées, bassin étroit et cols fémoraux déformés.	Côtes en lames, hypoplasie des coins antéro-supérieurs de L2 et coxavalga.	Raideur articulaire, Genou Valgum et attitude scoliotique du rachis dorsolombaire.	Aspect grêle des branches ilio et ischio-pubiennes, légère augmentation de la hauteur des vertèbres lombaires et aspect en lames des côtes.	Aspect grêle des branches ilio et ischio-pubiennes, légère augmentation de la hauteur des vertèbres lombaires et aspect en lames des côtes.	Hypoplasie des coins antéro-supérieurs de L2.	Aspect en lames des côtes.	Raideur art, scoliose lombaire, hypoplasie des coins antéro sup de L2, aspect en lames des côtes et dysplasie cotyloïdienne bilatérale avec coxaplena.	Raideur articulaire, hyper laxité ligamentaire des poignets et mains, scoliose lombaire, hypoplasie des coins antéro sup de L2 et aspect en lames des côtes.
Troubles de croissance	Retard Staturo-pondéral : P (-1DS) T (-1DS)	Retard statural *Non Chiffré.	Retard Staturo-pondéral : P (-2DS) T (-3DS)	Retard statural : T (-1,5DS)	Retard Staturo-pondéral P (-3 DS) T (-? DS)	Retard Staturo-pondéral P (-3 DS) T (-? DS)	Retard statural *Non Chiffré.	Retard statural *Non Chiffré	Retard staturo-pondéral P (- 1 DS) T (-1,5 DS)	Retard staturo-pondéral : P (-1DS) T (-2DS)

Atteinte abdomino-digestive	Abdomen distendu + Hépatomégalie	Hernie ombilicale et inguinale	Abdomen distendu + Hépatosplénomégalie	Hernie ombilicale + inguinale opérée à 3 reprises + Hépatomégalie	Abdomen distendu	Abdomen distendu + Hernie ombilicale.	Abdomen distendu + Hernie ombilicale + Hernie inguinoscrotale importante	Distension abdominale + Hépatosplénomégalie + Hernie ombilicale.	Distension abdominale + Hépatosplénomégalie et gros pancréas homogènes + Hernie ombilicale.	Splénomégalie + Hernie ombilicale.
Atteinte oculaire	Acuité visuelle ↙ bilatérale	Acuité visuelle ↙ bilatérale + exophtalmie + cataracte	Fond d'œil (-)	↙ A.V. bilatérale. Tonus oculaire : 18mm-Hg (limite sup) LAF : opacités punctiformes (cornée)	A.V. bilatérale ↙ + Œdème papillaire bilatéral.	A.V. bilatérale ↙	(-)	(Non explorée)	Pas de signes d'appel (Non explorée)	Exophtalmie, Œdème papillaire bilatéral de stase.
Atteinte ORL	Végétations adénoïdes comprimant le tractus oro-pharyngé	Demandé !	Hypoacousie clinique.	(-)	Sinusite maxillaire droite et polype du sinus maxillaire gauche + Otites récidivantes.	Otites récidivantes.	Végétations adénoïdes	Végétations adénoïdes	Pas de signes d'appel (Non explorée)	Pas de signes d'appel (Non explorée)
Atteinte cardio-vasculaire	Insuffisance mitrale minime sur valves épaisses	Rétrécissement mitral sur valves épaisses	(-) à l'auscultation.	Insuffisance aortique et mitrale + VG légèrement dilaté.	Insuffisance mitrale sévère	Insuffisance mitrale sévère	(-) à l'auscultation.	(-)	(-) à l'auscultation.	(-) à l'auscultation.

Atteinte respiratoire	Broncho-alvéolite proximale.	(-)	(-)	(-)	Encombrement bronchique + gêne nocturne	Encombrement bronchique + gêne nocturne	Opacité alvéolaire supérieure droite.	Gène respiratoire + Broncho-alvéolite.	(-)	(-)
Profil clinique	HURLER	SCHEIE	HURLER-SCHEIE	HURLER-SCHEIE	HURLER	HURLER	HURLER	HURLER	HURLER	HURLER
Neuro-radiologie	N.R.	TDM cérébrale : *Hypodensité de la substance blanche. *Ventriculomégalie.	Radiographie du crâne : Scaphocéphalie avec aspect en «Oméga» de la selle turcique.	IRM cérébrale : Anomalie du signal de la substance blanche. Radiographie du crâne : Selle turcique en «Oméga».	TDM orbito-céphalique : *Atrophie cortico sous-corticale. *Elargissement du système ventriculaire. *Scaphocéphalie.	TDM du Rocher : Otite moyenne bilatérale prédominante à gauche.	TDM cérébrale : normale.	Radiographie du crâne : Scaphocéphalie avec aspect en «Oméga» de la selle turcique.	TDM cérébrale : *Hypodensité de la substance blanche, atrophie cortico-sous-corticale, hydrocéphalie triventriculaire. Radiographie du crâne : Scaphocéphalie avec aspect en «Oméga» de la selle turcique.	TDM cérébrale : *Hypodensité de la substance blanche, atrophie cortico-sous-corticale. Radiographie du crâne : Scaphocéphalie avec aspect en «Oméga» de la selle turcique.
Neuro-physiologie	N.R.	EEG : normal	Demandé	EMG : Sd canal carpien bilatéral	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.

Biologie d'orientation (frottis)	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Biologie de confirmation	Urine	Dosage des GAGs ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Dosage des GAGs ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Dosage des GAGs ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Dosage GAGs : ↗ 48mg /mmol Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2.	Dosage GAGs : ↗ 62mg/mmol (VN : 2,3-5,8) Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2	Dosage GAGs : ↗ 62mg/mmol (VN : 2,3-5,8) Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2	Dosage des GAGs : ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2	Dosage GAGs ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2	Dosage des GAGs : ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2	Dosage des GAGs : ↗ Electrophorèse : profil en faveur d'une MPS type 1/2
	Sang	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique effondrée	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg	Activité enzymatique effondrée = 0,1 nmol/h/mg	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg	Activité enzymatique nulle : = 0 nmol/h/mg
Etude Génétique	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Traitements symptomatiques	ATBtttpie Adénoïdectomie + Amygdalectomie	Kinésithérapie f° et motrice.	(-)	Correction ODG (acuité 10/10) + cure de l'hernie inguinale	Kinésithérapie thoracique + fluidifiants + Régime sans sel + ttt cardiosélectif + Lunettes de correction + ATBtttpie	Kinésithérapie thoracique + fluidifiants + Régime sans sel + Lunettes de correction + ATBtttpie	Cure de l'hernie inguinale + Ablation des végétations adénoïdiennes + ATBtttpie	ATBtttpie.	Cure de l'hernie ombilicale.	(-)	
Traitement spécifique	N.R.	N.R.	N.R.	Laronidase	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.

Abréviations : N.R. = Non Réalisé / N.D. = Non Disponible

Discussion :

I. Caractéristiques générales des patients :

1) Sexe :

Concernant notre série, le sexe ratio est = 1,5 (6 garçons pour 4 filles). On note donc que les deux sexes sont touchés avec une légère prédominance masculine.

Ce résultat concorde avec les données de la littérature, selon Gregory M. : la maladie de Hurler se transmet selon un mode autosomique récessif avec atteinte des deux sexes. En effet, le registre international des MPS I comportant 302 malades (en 2007) représentant 24 différents pays, rapporte un sexe ratio proche de 1 (= 1,08 : 157 garçons pour 145 filles) malgré une légère prédominance masculine [9].

2) Age de début de la maladie :

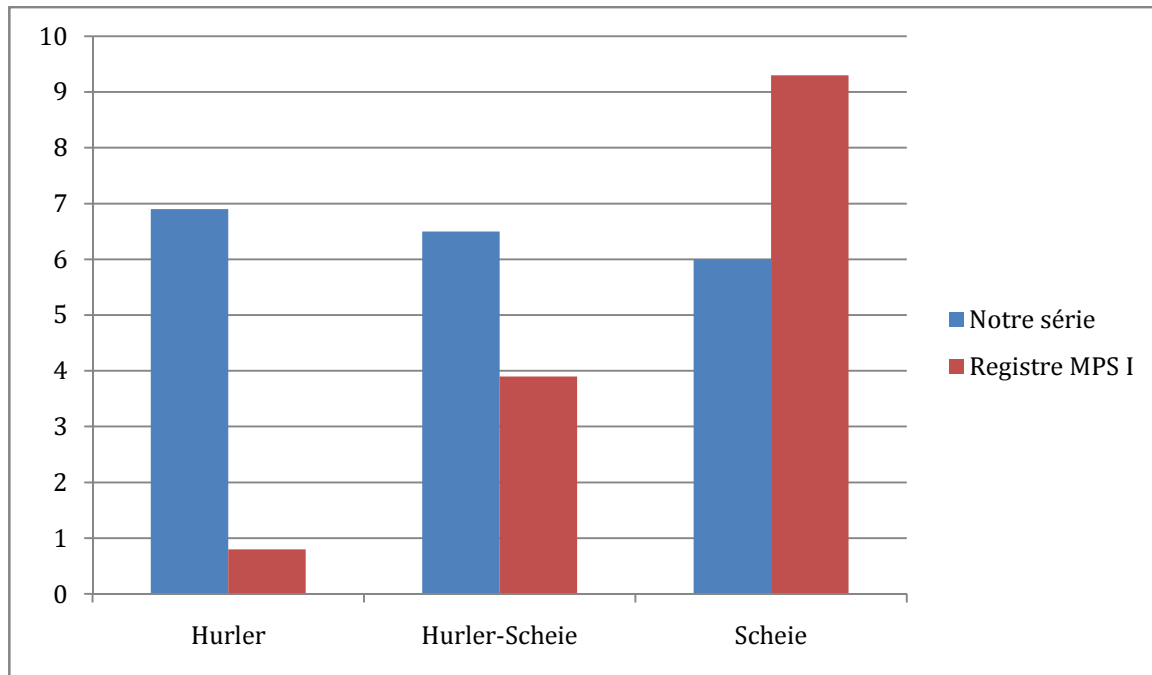
La présente étude montre que 9 malades soit 90% des cas, présentaient les premières manifestations au cours des deux premières années de la vie : chez 5 patients dès la première année et 4 patients dès la deuxième année. Une patiente, soit 10% des cas, n'avait développé ses premiers symptômes qu'à l'âge de 6 ans, elle présentait une forme modérée de la maladie (Scheie).

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature (comité d'évaluation des maladies lysosomales) affirmant que l'enfant est le plus souvent normal à la naissance, et que les signes n'apparaissent que progressivement au cours de la première année de vie pour aboutir à un tableau typique dès la 2ème année ; alors que pour les formes modérées de la maladie (Scheie et Hurler-Scheie), l'âge de début est généralement plus tardif [1].

3) Age à l'admission :

L'âge moyen à l'admission des malades de notre série est de **5,9 ans** avec des valeurs extrêmes allant de 17 mois à 11ans, la moyenne d'âge pour chaque tranche est décrite sur l'Histogramme ci-dessous :

Histogramme comparant les moyennes d'âge à l'admission entre la présente étude et les données de la littérature.



- **6,9 ans**, pour les 7 patients présentant un syndrome de Hurler, soit 70% des cas.
- **6,5 ans**, pour les deux patients Hurler-Scheie, soit 20% des cas.
- **6 ans**, âge de consultation de la seule patiente Scheie, soit 10% des cas.

Concernant notre série, on note un âge tardif à l'admission des malades présentant la forme sévère de la maladie (MPS I-Hurler), puisque le registre international des MPS I [9] montre que 88 % des 137 patients Hurler avaient présenté les premières manifestations puis diagnostiqués avant l'âge de 2 ans, contre un seul malade qui n'a été diagnostiqué qu'après l'âge de 6 ans, la moyenne d'âge au diagnostic de cette tranche est

de **0,8 ans**. Pour les 37 patients Scheie, seuls 7 malades (19%) présentaient des symptômes évocateurs et 2 d'entre eux seulement étaient diagnostiqués avant l'âge de 2 ans, la moyenne d'âge au diagnostic de cette tranche était de 9,3 ans. Pour le phénotype intermédiaire Hurler-Scheie, la moyenne d'âge, particulièrement variable dans la population générale, était de 3,9 ans au moment du diagnostic des patients du registre.

Hypothèses : vu que les malades Hurler sont originaires d'une zone rurale pour la plupart d'entre eux, deux questions se posent :

« Le retard d'admission serait dû à un problème d'accès au soin : ce sont les principes de proximité et d'accessibilité économique qui font défaut ? Ou c'est une méconnaissance de la maladie par les praticiens en périphérie du fait que c'est une maladie orpheline ? »

4) La consanguinité :

La maladie étant de transmission autosomique récessive, la consanguinité serait alors un facteur déterminant, multipliant le risque d'avoir un enfant malade.

Afin d'étudier la relation entre la consanguinité des parents et la fréquence de la maladie, S. Khedhiri et al. [10] réalisent une étude portant sur des cas de mucopolysaccharidose type I recrutés dans les services de pédiatrie des différentes zones géographiques de la Tunisie, et constatent après l'étude des arbres généalogiques des patients, que ces malades appartenaient à 4 grandes familles tunisiennes ; ils concluaient alors que la maladie est particulièrement fréquente, fortement associée à la consanguinité de 1^{er} degré en Tunisie et qu'il s'agit d'un fait social, vu la fréquence des mariages consanguins chez les musulmans et dans le monde arabe, en particulier dans le Moyen-Orient.

Selon une étude rétrospective colligée dans le service de pédiatrie IIA à l'hôpital d'enfant de Rabat portant sur 18 cas de mucopolysaccharidose et dont 3 malades Hurler en faisaient partie : la consanguinité était notée chez **83%** des patients [11].

Nos résultats concordent avec les données de la littérature puisque la consanguinité est retrouvée chez 6 patients soit **60%** des cas : de 1^{er} degré chez 2 patients et de 2^{ème} degré chez 4 patients. Elle est absente chez 4 patients soit 40% des cas.

5) Les cas similaires dans la famille :

Concernant notre étude, des cas similaires sont retrouvés chez 5 patients soit 50% des cas : il s'agit des deux frères (T.), des deux sœurs (F.) qui font partie des dix observations de la présente étude, et du frère aîné de (F.M.) n'ayant fait l'objet d'aucune étude clinique ou biochimique.

Selon S. Khedhiri [10], l'étude portant sur les 4 familles tunisiennes montre que le risque de récurrence s'accroît si un membre de la famille est atteint, d'où l'intérêt de rechercher les hétérozygotes et de donner des conseils génétiques au profit des familles touchées.

II. Motifs de consultation :

Les résultats de notre étude concernant ce paramètre, sont représentés sur le tableau 4 :

Tableau 4 : Différents motifs de consultations à l'admission des patients.

Signe clinique	Nombre de patient :	%
Retard psychomoteur	7	70%
Retard statural ou statur pondéral	5	50%
Dysmorphie	2	20%
Signes neurosensoriels	1 (hypoacousie et vision diminuée)	10%
Récidive d'hernie	1 (inguinale droite)	10%
Raideur articulaire	1	10%
<i>Plus d'un motif</i>	3	30%

Selon ces résultats, 70% des patients ne se présentent au service qu'après installation du retard psychomoteur, cela concorde avec les données de la littérature [13] décrivant ce symptôme comme motif de consultation le plus fréquent, et avec le paramètre « âge à l'admission » où la moyenne est élevée à 5,9 ans. Nous assistons malheureusement au diagnostic à un stade tardif de la maladie, ce qui ne permettra à aucune thérapeutique spécifique l'avantage d'éviter la détérioration neurologique déjà installée chez ces malades.

Le retard statural ou staturo-pondéral vient au second plan : alors qu'il était toujours associé à une dysmorphie et à un retard psychomoteur, il avait motivé la consultation chez 5 malades soit 50% des cas. Aussi, une dysmorphie motivant la consultation chez 2 malades soit 20% des cas, était surajoutée à des retards psychomoteur et staturo-pondéral.

Les autres symptômes d'appel, à savoir : une hypoacousie, diminution de l'acuité visuelle, une récurrence d'hernie ou une raideur articulaire avaient motivé la consultation chez un seul malade soit 10% des cas.

Hypothèses : Sachant que les retards psychomoteur et statural motivant la consultation chez les malades Hurler de notre série sont toujours associés à une dysmorphie retrouvée à l'examen clinique, deux questions se posent :

« Si l'on considère que ces malades avaient bénéficié au moins une fois dans leurs vies d'une consultation, cette dysmorphie ne serait-elle pas évocatrice de la maladie car méconnue par les médecins généralistes ? Ou ce sont les parents qui ne jugent pas nécessaire que cette dysmorphie fasse l'objet d'une consultation ? »

Selon Frederick Q. [12], la mucopolysaccharidose type I a ses propres particularités cliniques qui peuvent aider le diagnostic : en règle générale, l'accumulation des GAGs affecte principalement le système musculo-squelettique, mais il existe aussi d'autres symptômes non squelettiques évoquant la maladie :

- ✓ Les manifestations squelettiques révélatrices : la dysmorphie faciale caractéristique avec visage plat, front bombant et nez aplati ; cyphose ou scoliose du rachis ; limitation du mouvement des articulations ; genou valgum ; des mains en griffes ; un syndrome du canal carpien ; un ralentissement de la croissance qui débute à l'âge d'un an mais qui n'est généralement constaté qu'à partir de 3 ans.
- ✓ Les manifestations non squelettiques : une régression mentale ou un retard psychomoteur succède généralement le retard de croissance, il constitue probablement le motif de consultation le plus fréquent aboutissant au diagnostic [13]. Les infections des voies aériennes supérieures ou des otites à répétition, l'organomégalie ou des hernies permettent encore d'évoquer la maladie. Pour les formes les plus modérées (Scheie et Hurler-Scheie), des troubles de la vision ou des difficultés d'apprentissage sont un motif de consultation fréquent.

III. Manifestations de la mucopolysaccharidose type I :

1) Le syndrome dysmorphique et le morphotype :

La revue de la littérature [8] nous indique que les signes spécifiques de la maladie comportent une **dysmorphie faciale caractéristique** : Il existe une macrocranie, des sourcils bas implantés, épais et des cheveux hirsutes ; le front est saillant, le nez aplati à sa racine avec des narines larges ; les lèvres sont épaisses et écartées ; la respiration se fait la bouche ouverte ; Il existe une macroglossie, et les dents sont petites et mal implantées.

Le morphotype : cette même revue note également que le cou est court avec une tête rentrée dans les épaules, un aspect trapu des membres, la limitation du jeu des articulations, les mains en griffes. L'abdomen est volumineux avec des hernies ombilicales et inguinales fréquentes. Le nanisme est sévère avec une taille inférieure à 1,40 m.

D'après notre présente étude, le morphotype était évocateur et la dysmorphie retrouvée chez tous les malades étudiés :

- Les traits grossiers, scaphocéphalie avec allongement antéropostérieur du crâne et front bombant sont retrouvés chez tous ces malades (100%).
- Le cou court est décrit chez 2 malades (20% des cas), le nez aplati et la macroglossie n'ont été rapportés qu'une seule fois (10% des cas), les anomalies dentaires ne sont décrites chez aucun de ces patients : cela est vraisemblablement secondaire au manque d'informations recueillies.

2) Manifestations neuropsychiques [13-14] :

Concernant notre série, une atteinte neurologique a été décelée chez 8 malades, soit **80% des cas**. Un retard psychomoteur franc est noté chez 7 patients présentant une forme sévère de la maladie (Hurler) soit 70% des cas ; une débilité légère et un syndrome du canal carpien chez l'un des deux patients présentant la forme intermédiaire (Hurler-Scheie) et qui était le seul à bénéficier d'un électromyogramme, soit 10% des cas. Aucune manifestation n'a été notée chez la patiente Scheie et le 2^{ème} patient Hurler-Scheie soit 20% des cas. Les manifestations neurosensorielles seront décrites indépendamment dans le cadre des atteintes ophtalmologique et auditive.

En matière d'imagerie, la tomodensitométrie réalisée chez 5 patients parmi les 7 présentant un retard psychomoteur est revenue normale chez un seul malade (âgé de 5 ans) soit 20% des malades explorés, et avait montré une atrophie cortico sous corticale dans 4 situations soit **80% des cas explorés**, souvent traduite par un élargissement du système ventriculaire ; une hypodensité de la substance blanche dans 2 situations ; et dans un seul cas, une hydrocéphalie. L'IRM n'a été réalisée que chez le patient Hurler-Scheie symptomatique, elle montrait une anomalie du signal de la substance blanche.

Selon une revue de la littérature, et d'après Grzegorz et al. [14], la plupart des patients souffrants d'une MPS I développent une affection du système nerveux central qui ne

traduit pas seulement la conséquence des symptômes neurologiques, mais aussi des troubles cognitifs :

Le degré d'atteinte neurologique est variable : elle est sévère chez le sous type clinique Hurler (MPS 1-Hurler), légère chez la forme intermédiaire Hurler-Scheie, et absente chez les malades Scheie.

Cette description est en parfait accord avec nos résultats.

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

En effet, les patients de notre étude montraient un profil psychologique similaire.

L'atteinte neurologique [13]: le développement psychomoteur est habituellement normal jusqu'à 6 mois et plus généralement jusqu'à l'âge de 1 an. Ensuite apparaît un ralentissement surtout du développement moteur avec légère hypotonie, puis la détérioration intellectuelle s'installe progressivement pour se préciser vers l'âge de 3 ou 4 ans avec perte du langage, rupture du contact, régression des acquisitions psychomotrices entraînant une dégradation intellectuelle profonde. L'hydrocéphalie se constitue la plupart du temps au cours de l'évolution de la maladie, elle s'exprime rarement cliniquement, d'où l'intérêt d'une surveillance vigilante à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne ou d'une croissance excessive et trop rapide du périmètre crânien avec une fontanelle bombante, large et tendue. Le syndrome du canal carpien est caractérisé par des douleurs surtout nocturnes au niveau de la main avec une perte du sens du toucher au niveau des doigts. La compression médullaire se voit surtout dans les formes à évolution lente (Hurler-Scheie et Scheie), elle est due soit à l'infiltration des méninges par les mucopolysaccharides au niveau de la région cervicale ou secondaire à une subluxation atloïdo-axoïdienne.

Les informations dont on dispose chez les malades sont similaires à ceux décrits dans la littérature sauf pour la compression médullaire qui n'a été décelée chez aucun des 3 patients présentant des formes modérées de la maladie.

L'imagerie cérébrale [13]: le scanner cérébral permet à la fois le diagnostic de l'hydrocéphalie, visualiser l'atrophie cérébrale corrélée au degré du retard mental, une hypodensité de la substance blanche, des kystes arachnoïdes ou l'infiltration de la dure-mère sur les coupes de la charnière cervico-occipitale qui peuvent également mettre en évidence une dysplasie de l'odontoïde. L'IRM a l'avantage de montrer des lésions plus étendues que celles visualisées à la TDM : des images lacunaires périvasculaires en T1 et des hypersignaux en périventriculaire observés en T2.

Nous avons retrouvé des aspects identiques chez nos malades pour la plupart des aspects décrits sur la TDM, sauf pour les kystes arachnoïdes, l'infiltration de la dure mère, et la dysplasie de l'apophyse odontoïde.

3) L'atteinte ophtalmologique :

Chez les 8 patients dont nous disposons d'informations sur ce plan, l'évaluation de l'acuité visuelle, l'examen à la lampe à fente, le fond d'œil ou la mesure des pressions intraoculaires retrouve un signe ophtalmologique chez 6 malades soit une fréquence de 75% chez les malades explorés.

Les différents symptômes ophtalmologiques retrouvés, sont décrits sur le tableau 5 :

Tableau 5 : divers aspects de l'atteinte ophtalmologique chez nos patients.

Signes ophtalmologiques	Nombre de cas	%
<i>Diminution de l'acuité visuelle</i>	5	50%
<i>Exophtalmie</i>	2	20%
<i>Œdème papillaire bilatéral de stase</i>	2	20%
<i>Opacités cornéennes</i>	1	10%
<i>Cataracte</i>	1	10%
<i>Pression intraoculaire élevée</i>	1 (18mm Hg : normale mais à la limite supérieure)	10%
<i>Plus d'un signe</i>	4	40%

Selon une étude réalisée par Golzamin et al. [15], portant sur l'étude des signes ophtalmologiques développés par les enfants égyptiens souffrant d'une maladie génétique, parmi ces patients, la forme sévère de la mucopolysaccharidose type I (Syndrome de Hurler) a été diagnostiquée chez cinq enfants présentant diverses manifestations ophtalmologiques : une **cornée trouble** chez 44,4% des patients, des **paupières bouffies** (gonflées) ont été observées dans 33,3% des cas, tandis qu'un **nystagmus** et une **atrophie optique** ont été remarqués chez 11,1% des patients.

Dans une autre étude égyptienne, Shawky et al. [16] ont rapporté **opacification de la cornée** et le début de **l'atrophie optique** chez 5,6% des patients atteints de MPS de type I.

Selon Lala-Gitteau et al. [17], l'accumulation des GAGs présents sous diverses formes dans les tissus oculaires, peut entraîner des **opacités stromales**, un **glaucome secondaire**, une **rétinopathie de type pigmentaire**, et/ou un **œdème papillaire**.

Alors que cette atteinte est souvent au second plan, l'examen ophtalmologique, y compris la lampe à fente, fond d'œil et la mesure régulière de la pression intraoculaire, sont nécessaires pour la détection précoce et de gestion des complications potentielles. Ainsi, une meilleure connaissance du tableau clinique par les ophtalmologistes pourrait améliorer le pronostic de cette maladie.

4) L'atteinte otorhinolaryngologique :

Chez les 7 patients dont nous disposons d'informations, l'examen ORL retrouve une affection chez 6 malades soit une fréquence de **85,7%**. Malheureusement, aucun malade n'avait bénéficié d'une étude des potentiels évoqués auditifs afin d'explorer la surdité. Par ordre décroissant : des végétations adénoïdes sont retrouvées chez 3 malades, une infection à type d'otite moyenne ou de sinusite chez 2 malades, et une hypoacousie clinique chez un malade. Cette symptomatologie est rapportée communément par différentes revues de la littérature, en effet :

Selon Stephen M. Wold [18], l'otorhinolaryngologiste joue un rôle essentiel dans l'approche multidisciplinaire pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Les raisons les plus fréquentes de référence dans la population générale sont l'otite moyenne séreuse qui est presque toujours présente quelque soit le motif de consultation, la perte auditive, et l'obstruction des voies aériennes supérieures.

La perte d'audition est extrêmement fréquente, elle est généralement d'une nature mixte, et malheureusement souvent présente au moment du diagnostic. Bien que la surdité de transmission est généralement attribuée à des épanchements chroniques et à un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, la cause de la surdité de perception est moins claire, mais on pense qu'elle est en rapport avec le dépôt des GAGs dans le canal cochléaire, les stries vasculaires, et le nerf cochléaire. Bien que la surdité exerce certainement un effet sur le développement du langage et de la qualité de vie, **l'obstruction des voies aériennes supérieures** peut se présenter à des degrés divers allant de l'apnée du sommeil à une urgence obstructive menaçant la vie du malade : les sécrétions respiratoires excessives, l'hypertrophie adénoamygdalienne, la macroglossie, l'anatomie anormale du larynx, le rétrécissement sous-glottique retrouvés chez les malades MPS I sont des manifestations ORL fréquentes et à l'origine de beaucoup de problèmes d'anesthésie [19] [31].

5) L'atteinte ostéoarticulaire :

Dans les mucopolysaccharidoses, bien que le déficit touche une variété d'enzymes différentes, les manifestations cliniques ostéoarticulaires et en particulier radiologiques sont similaires [2]:

5.1) La raideur articulaire :

Concernant notre étude, une raideur articulaire a été décrite chez 4 patients soit dans **40%** des cas : elle siégeait au niveau des épaules, des genoux, des mains ou des pieds,

elle n'était pas d'allure inflammatoire. Deux de ces 4 patients présentaient pour chacun une forme modérée de la maladie, et la raideur constituait le motif de consultation de la patiente présentant un syndrome de Scheie.

Ces résultats concordent avec les données de la littérature : En effet, selon Cimaz et al. [20], le premier signe qui motive une consultation est souvent l'apparition d'un enraidissement articulaire douloureux (dont le caractère évolutif va contre le diagnostic d'arthrogrypose), précédant le diagnostic dans 80 % des syndromes de Scheie et de Hurler-Scheie. Selon Mankin et al. [21], la diminution des amplitudes articulaires touche préférentiellement les mains (mains en griffe) mais aussi les épaules ou n'importe quelle articulation.

L'absence de rythme et de signes inflammatoires, l'atteinte des IPD (articulations interphalangiennes distales) permettent la distinction avec les rhumatismes inflammatoires et les connectivites et ce d'autant qu'il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique. La raideur et les rétractions articulaires sont dues aux déformations métaphysaires par défaut de remodelage osseux et à l'épaississement des capsules articulaires et des tendons dû aux dépôts de GAG [22].

5.2) Le syndrome du canal carpien :

Concernant notre étude, un syndrome du canal carpien a été retrouvé chez le seul patient bénéficiant d'un électromyogramme et qui présentait un syndrome d'Hurler-Scheie.

En effet, selon Aldenhoven M. [22], ce syndrome est fréquent dans les MPS I mais il est rare chez l'enfant (60 % des SCC chez l'enfant sont dus à une MPS) ; il peut être associé à des doigts à ressaut, particulièrement dans les phénotypes atténués.

5.3) Le retard statural :

Concernant notre étude, un retard de la croissance staturale ou staturo-pondérale a été retrouvé tous les malades soit à une fréquence de **100%**. Un retard staturo-pondéral est retrouvé chez 6 malades, variant entre [-1DS ; -3DS] pour les deux paramètres. Un retard statural seul est retrouvé chez 4 malades, il est chiffré chez un seul d'entre eux à -1,5DS.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature : selon Gérard C. [2] La taille est généralement réduite (moins de 150 cm) mais peut être normale dans les formes atténuées. Le développement axial est plus perturbé que le développement appendiculaire, en rapport avec un défaut d'ossification enchondrale du cartilage de conjugaison.

5.4) Dysostose multiple : des anomalies radiologiques

« Le terme dysostose multiple est utilisé pour décrire les anomalies squelettiques observées dans les MPS »

Concernant notre étude, l'étude radiologique du squelette montre que chez 9 patients, soit **90%** des cas : l'aspect en lame des côtes est le plus fréquent, il est retrouvé chez 6 patients soit 60% des cas ; la scoliose, l'hypoplasie des coins antérosupérieurs de L2, l'aspect en « Oméga » de la selle turcique et la scaphocéphalie chez 5 patients soit 50% des cas ; des cols fémoraux déformés, coxa-plana, coxa-valga, bassin étroit, genou valgum, ou aspect grêle des branches ilio- et ischio-pubienne, sont retrouvés chez un seul patient pour chaque signe, soit dans 10% des cas. Des aspects similaires sont décrits dans la revue de la littérature (Tableau 6).

D'après la revue de littérature [2], le dermatane sulfate s'accumulant dans les MPS I a des similitudes avec le lipopolysaccharide (LPS) bactérien. Simonaro et al. [23] ont fait l'hypothèse que l'accumulation progressive des GAGs entraînait une augmentation de l'apoptose des chondrocytes via une activation des voies de signalisation du LPS et des récepteurs toll-like (TLR4), favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires

(TNF- α , IL-1 β), de chémokines et de métallo-protéases (MMP). Il en résulte une dégradation de la matrice cartilagineuse, majorée par les contraintes mécaniques. La perturbation de la formation osseuse endochondrale, majorée dans les sites soumis à des contraintes articulaires, pourrait expliquer le défaut focal d'ossification de certains sites cartilagineux à l'origine de la cyphose thoracique, de la dysplasie acétabulaire et du genu valgum. Le tableau 6 résume les différents aspects radiologiques de la dysostose retrouvés dans la littérature.

Tableau 6 : Caractéristiques radiologiques de la dysostose multiple d'après la littérature [2].

Radiographie	Aspects retrouvés
Crâne	Macrocéphalie, fermeture prématurée de la suture sagittale, épaissement de la voûte crânienne, mastoïdes et sinus para nasaux peu développés, condyles mandibulaires aplatis, malformation des dents, selle turcique allongée en forme de J avec hypertrophie des apophyses clinoides.
Thorax	Court, clavicules courtes et épaisses, côtes élargies, en forme de rame, effilées à leur insertion vertébrale.
Rachis	Hypoplasie antérosupérieure des corps vertébraux de la charnière thoracolombaire, vertèbres « en éperon », corps vertébraux ovales, diminués de hauteur ou aplatis, cyphose thoracolombaire secondaire.
Bassin	Petit et rétréci ; hypoplasie de la région acétabulaire supérieure (cotyle élargi avec un toit à l'obliquité accentuée), coxa-valga, têtes fémorales dysplasiques.
Os long	Élargissement métaphysaire et diaphysaire, retard de l'ossification épiphysaire, amincissement cortical ; aspect effilé des portions distales du radius et de l'ulna, genu valgum secondaire.
Métacarpiens/métatarsiens : (du 2e au 5e)	Extrémité proximale effilée, phalanges proximales et intermédiaires courtes et trapues, phalanges terminales hypoplasiques ; os du carpe petits et déformés.

6) L'atteinte abdominale : organomégalie et hernies.

Concernant notre série, l'exploration abdominale clinique et échographique avait révélé une augmentation du volume d'un organe chez 6 patients, soit **60%** des malades : une hépatomégalie chez 5 patients, une splénomégalie chez 4 patients (associée à l'hépatomégalie dans 3 situations), et un gros pancréas chez un seul malade. Des hernies ont été retrouvés chez 7 malades, soit une fréquence de **70%** : une double hernie inguinale et ombilicale retrouvée chez 3 patients et une hernie ombilicale seule chez les 4 autres. Une récurrence de l'hernie inguinale après cure chirurgicale avait motivé la consultation chez l'un de ces malades.

Ceci est en accord avec les données de la littérature qui nous apprend que l'infiltration des viscères par les mucopolysaccharides entraîne une hépatosplénomégalie qui gêne la course du diaphragme engendrant un syndrome respiratoire restrictif, et participe à la distension abdominale avec comme conséquence une apparition d'hernies ombilicales et inguinales ayant la caractéristique de récidiver souvent après cure chirurgicale [8] [24].

7) L'atteinte cardiovasculaire :

Sur notre série, 5 patients soit **50%** des cas présentaient un souffle à l'auscultation des foyers valvulaires motivant la réalisation d'une échographie cardiaque qui avait objectivé une atteinte cardiaque chez tous ces cas, chez les 5 autres patients l'examen cardiovasculaire était normal. Les différentes anomalies retrouvées à l'échocardiographie sont décrites sur le tableau 7, et nous avons constaté qu'ils étaient en accord avec les données de la littérature :

Tableau 7 : Anomalies échocardiographiques retrouvées chez les patients bénéficiant de cet examen.

<i>Anomalies échocardiographiques</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
Insuffisance mitrale	4	80% (4/5)
Rétrécissement mitral	1	20% (1/5)
Insuffisance aortique	1	20% (1/5)
Dilatation ventriculaire gauche	1	20% (1/5)

Selon Raymond et al. [25], devant une cohorte réalisée afin d'étudier l'épaississement intima-média de la paroi carotidienne au cours des MPS, l'échocardiographie cardiaque réalisée en faveur des 6 patients atteints de mucopolysaccharidose type I montre une insuffisance mitrale chez tous ces patients, une insuffisance aortique chez 2/6, et une dilatation ventriculaire gauche dans 7 situations parmi les 16 patients tous sous-types de mucopolysaccharidose confondus. Cette étude avait prouvé également que l'épaississement de la paroi carotidienne est principalement lié à l'accumulation des GAGs dans les parois de l'artère.

Il s'agit d'une atteinte constante de l'endocarde et des valves cardiaques qui du fait de l'infiltration par les mucopolysaccharides perdent leur mobilité normale. Il s'y associe une infiltration du myocarde responsable d'une myocardiopathie, une atteinte des artères coronaires qui peut être à l'origine d'angine de poitrine, et une hypertension artérielle.

8) L'atteinte respiratoire :

Concernant notre étude, une atteinte respiratoire a été décelée chez 5 patientes soit dans **50%** des cas : 3 patients (30%) présentaient une infection respiratoire à l'examen d'admission, et rapportaient une notion d'épisodes multiples antérieurs, ce qui avait motivé la réalisation de radiographies thoraciques objectivant une pneumonie franche dans un cas, et deux bronchoalvéolites ; deux autres patientes (20%) souffraient d'un encombrement bronchique chronique avec notion de gêne respiratoire nocturne.

Selon Marianne S. [26], la plupart des manifestations respiratoires sont caractérisées par une obstruction des voies aériennes qui est liée à un dépôt de GAGs. Initialement, les symptômes obstructifs sont plus prononcés au niveau des voies aériennes supérieures, puis les manifestations trachéo-bronchiques arrivent dans un 2ème temps, ces dernières sont plus fréquemment liées au décès chez les MPS I et II. Les pneumologues doivent également être très attentifs à l'apnée du sommeil.

Les aspects variables de l'atteinte respiratoire sont [26] [31]:

- ✓ La rhinorrhée chronique, l'otite et l'hypertrophie adénoamygdalienne qui sont communes avec les manifestations ORL.
- ✓ Au niveau des voies aériennes supérieures : la macroglossie, le pharynx étroit, la limitation d'ouverture buccale conséquence de l'enraidissement articulaire temporo-mandibulaire, le stridor et la laryngomalacie.
- ✓ Au niveau des voies aériennes inférieures : sténose sub-glottique, la sténose trachéale, la trachéomalacie, la bronchomalacie, la bronchite et la pneumonie.
- ✓ Le syndrome respiratoire restrictif : responsable d'une insuffisance respiratoire progressive, est la conséquence des déformations osseuses thoraciques et rachidiennes et de l'hépatosplénomégalie.
- ✓ Les troubles du sommeil : ou apnée du sommeil, due à l'obstruction des voies aériennes mais aussi d'origine centrale suite à l'hydrocéphalie, la dégénérescence neuronale ou à la compression cervicale [27].

IV. Examens Biologiques :

1) D'orientation [37] :

Aucun de nos patients n'avait bénéficié de ces examens hématologiques alors qu'ils peuvent aider au diagnostic quand la symptomatologie clinique est évocatrice :

- Le frottis sanguin montre la présence de cellules de GASSER : Il s'agit de lymphocytes dont le cytoplasme contient quelques vacuoles souvent groupés à un pôle de la cellule et qui sont centrées par un point plus sombre à la coloration de May-Grunwald-Giemsa. Ces cellules sont peu nombreuses et il faut observer plusieurs frottis pour en déceler une ou deux.

L'anomalie d'Alder est très rare dans ce type de mucopolysaccharidose : il s'agit de polynucléaires, parfois de lymphocytes, monocytes ou même de cellules jeunes avec de nombreuses granulations volumineuses irrégulières, occupant presque tout le cytoplasme et recouvrant parfois le noyau.

- Le myélogramme : montre de grandes cellules réticulaires qui contiennent de nombreuses granulations fortement basophiles, connues sous le nom de cellules de Gasser II.

2) De confirmation : Protocoles biochimiques utilisés [4]

Selon L. Chabraoui [5], l'étude biochimique des GAGs urinaires est une étape indispensable au diagnostic biologique de la maladie d'Hurler ou de ses formes modérées. L'idéal serait de réaliser cette étude sur les urines de 24 heures, mais en raison des difficultés dans le recueil de celles-ci chez l'enfant, nous travaillons généralement sur les urines de la première miction matinale qui sont concentrées. Ceci est possible grâce à l'expression du dosage quantitatif par rapport à la créatinine.

Le dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-L-Iduronidase qui apporte la preuve irrévocable du diagnostic relève d'une procédure relativement coûteuse et longue. Cette

étude est réalisée sur les leucocytes sanguins, elle nécessite donc leur isolement et le dosage des protéines qui permet une expression fiable des résultats.

2.1) Prélèvements :

- *Urinaires* : les urines de 24 heures, de 12 heures ou tout simplement les urines de la 1^{ère} miction matinale sont recueillies dans un flacon propre sans additif et immédiatement adressées au laboratoire. Les urines de 24 heures ou de 12 heures doivent être conservées au frais.
- *Sanguins* : les prélèvements sanguins se font sur tube EDTA, de préférence au laboratoire ou dans le service clinique à condition de les transmettre dès leur réalisation. Généralement 10 ml de sang sont nécessaires mais un minimum de 5 ml peut suffire pour rechercher le déficit enzymatique.

2.2) Dosage de la créatininurie :

La créatininurie est déterminée sur une dilution au 1/10 des urines dès leur réception au laboratoire. Dans ce dosage, la créatinine forme avec le picrate, un complexe coloré dont on mesure la cinétique de formation.

2.3) Dosage des GAGs par la méthode spectrophotométrique au DMB :

Concernant notre série, on note une excrétion accrue des GAGs chez tous les malades, variant entre **48 et 62 mg/mmol de créatinine** chez les patients dont on dispose des valeurs du dosage.

Cette méthode décrite par De Jong J. G. N et coll. a été optimisée et utilisée en routine dans notre laboratoire. Ce dosage est basé sur la métachromatie qui résulte de l'action de la DMB sur les GAGs sulfatés. La fixation du DMB sur les GAGs entraîne la formation d'une coloration violette proportionnelle à la concentration des GAGs de la solution. Les

valeurs usuelles déterminées chez des sujets normaux sont représentés en fonction de l'âge sur le tableau 8.

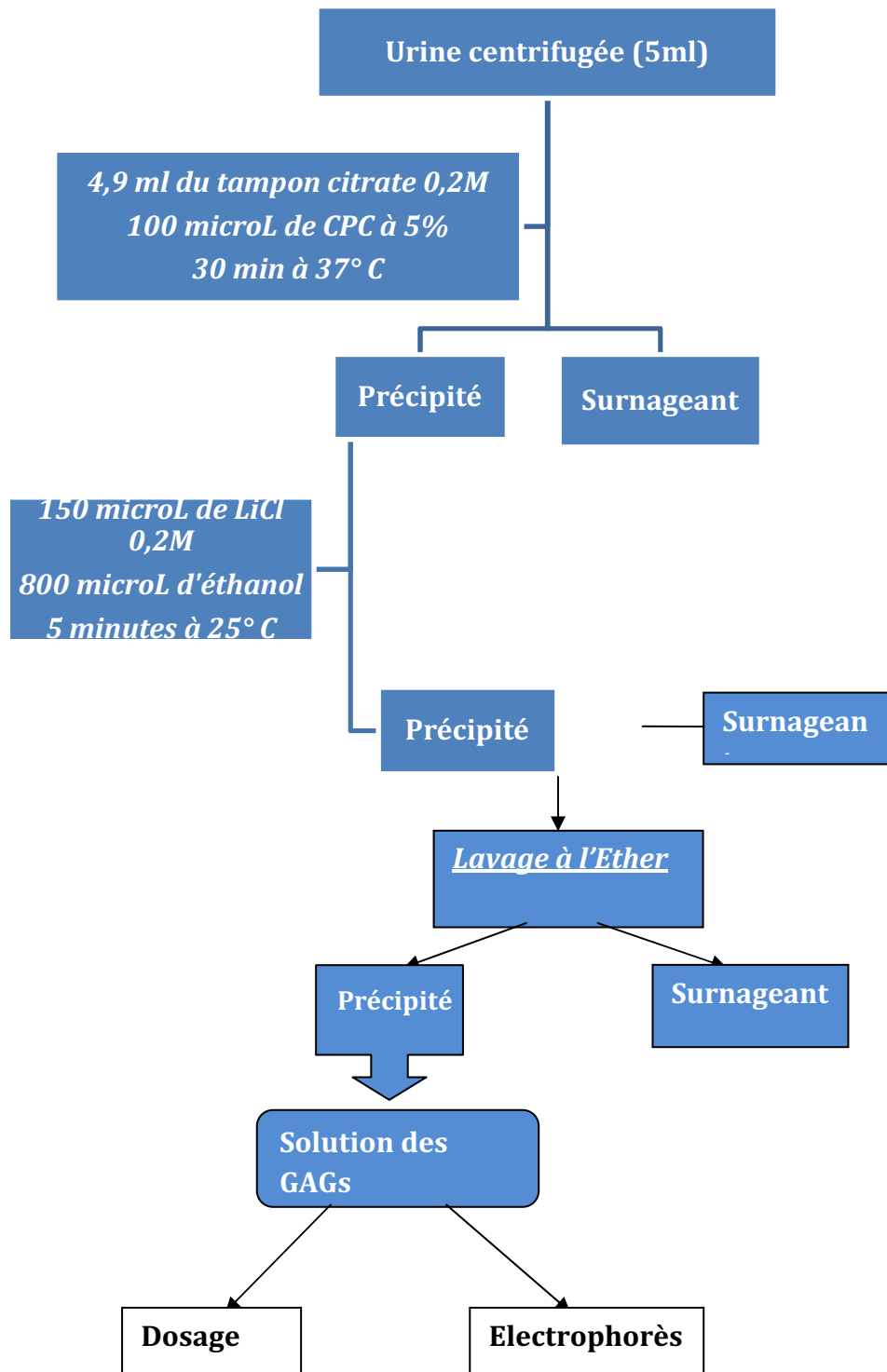
Tableau 8 : Valeurs usuelles du dosage des GAGs urinaires par la méthode au DMB en fonction de l'âge [4].

Age	Taux des GAGs en mg/mmol de créatinine
[0-1 an]	3,7 à 26,16
] 1-4 ans]	5,32 à 13,82
] 4-10 ans]	2,67 à 7,55
] 10-15 ans]	2,27 à 5,81
> 15ans	0,81 à 1,73

2.4) Isolement des GAGs par la méthode de Hopwood et Harisson :

Elle consiste à traiter l'urine par le CPC (chlorure de cétypyridinium) et à faire une précipitation différentielle des GAGs selon le schéma décrit dans la figure 1. C'est une méthode rapide qui permet d'obtenir une solution assez pure de GAGs qui seront séparés par électrophorèse.

Figure 11 : schémas résumant les étapes nécessaires à l'isolement des GAGs à partir des urines [5].

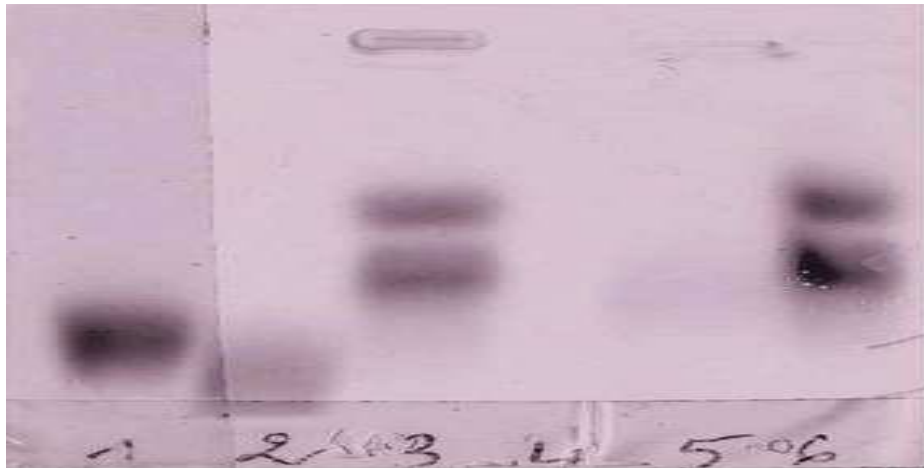


2.5) Electrophorèse des GAGs urinaires :

Chez tous nos patients, le profil électrophorétique sur plaque d'acétate de cellulose a révélé la présence de **deux bandes anormales** qui correspondent au dermatane-sulfate (**DS**) et à l'héparane-sulfate (**HS**). Ce profil électrophorétique est en faveur d'une MPS I ou d'une MPS II.

L'évaluation qualitative des GAG urinaires se fait par électrophorèse sur gel d'acétate de cellulose en tampon acétate de baryum à 0,05 M. Les bandes sont colorées par le diméthylméthylène blue à 0,02 % (Figure 12). Cependant, les anomalies biochimiques à l'électrophorèse des GAGs ne permettent pas de distinguer la MPS de type I de celle de type II (déficit en iduronate-2-sulfatase), où une excrétion urinaire accrue de DS et HS est observée. Cette limite diagnostique est surpassée grâce au dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-L-Iduronidase dont le déficit est spécifiquement en rapport avec la mucopolysaccharidose de type I [28-29].

Figure 12 : profil électrophorétique de mucopolysaccharides sur plaque d'acétate de cellulose [8].



1. Étalon chondroïtine-sulfate A
2. Étalon chondroïtine-sulfate C
3. Étalon héparane/dermatane-sulfates
6. Malade X présentant deux bandes anormales, qui correspondent aux héparane/dermatane-sulfates par comparaison aux étalons.

2.6) Dosage de l'activité enzymatique de l' α -L-Iduronidase :

Etude relativement coûteuse et longue, mais elle apporte la preuve irrévocable du diagnostic. Elle nécessite l'isolation des leucocytes sanguins et le dosage des protéines qui permet une expression fiable des résultats.

a) Isolement des leucocytes :

Il se fait d'abord à partir de 5 à 10 ml de sang frais prélevé sur EDTA. Le sang est dilué dans une solution de chlorure de l'ammonium qui lyse les hématies, puis les globules blancs sont récupérés en culots. Celui-ci est rincé au sérum physiologique et utilisé pour le dosage de l'activité enzymatique ou congelé à -80°C jusqu'à son utilisation.

b) Dosage des protéines leucocytaires :

Les globules blancs sont lysés par sonication ou par congélation-décongélation dans l'azote liquide et le volume du lysat est ajouté avec le sérum physiologique. Le dosage des protéines est réalisé par la méthode de Lowry et le résultat est exprimé en mg/ml.

c) Détermination de l'activité enzymatique :

Concernant les patients de la présente étude, la mise en évidence du déficit enzymatique en α -L-iduronidase dans les leucocytes des patients a confirmé le diagnostic de MPS I chez les 10 malades. Ce déficit était **total** chez l'ensemble des malades, avec une activité enzymatique **nulle** chez 6 patients (**0 nmol/h/mg**), et **effondrée** chez les 4 autres (**<0,1 nmol/h/mg**).

Les activités de l'alpha-mannosidase et de la β -galactosidase sont déterminées par des méthodes fluorimétriques, ces deux activités enzymatiques servent de témoin pour valider la qualité du culot leucocytaire (Tableau 9). La détermination de l'activité

enzymatique de l' α -L-Iduronidase est réalisée par une méthode colorimétrique grâce à sa propriété d'hydrolyse spécifique du substrat phényl- α -L-iduronide, à température ambiante, à pH = 3,5, en phénols et α -L-iduronide ; la réaction est arrêtée (après 18 h d'incubation) par l'addition d'un réactif, qui sera réduit lors de l'oxydation des phénols. Le dérivé coloré produit présente un maximum d'absorbance à 760 nm (lecture au spectrophotomètre) ; l'absorbance est proportionnelle à la quantité de phénol libérée par l'enzyme à partir du substrat pendant l'incubation [8].

Cependant, le déficit enzymatique ne permet pas de prédire la sévérité de l'atteinte, d'où la nécessité et l'importance de l'étude moléculaire, où la corrélation entre certaines mutations et le degré de sévérité est avérée [28] [29].

Tableau 9 : Les valeurs usuelles des différentes activités enzymatiques testées [8].

Enzymes lysosomiques	Activité enzymatique (nmoles/h/mg de protéines)
α -L-iduronidase	10-25
α -mannosidase	114-510
β -galactosidase	80-500

Selon L. Chabraoui [9], l'expérience dans ce domaine à l'Hôpital d'Enfants de Rabat avait débuté en 1991 avec la création au sein du laboratoire de biochimie d'un Centre d'étude des maladies héréditaires du métabolisme (CEMHM). Grâce à la collaboration avec le laboratoire de biochimie métabolique de l'hôpital Debrousse de Lyon, notre laboratoire au CHU Ibn-Sina a pu installer les techniques colorimétriques, électrophorétiques et chromatographiques permettant le diagnostic des mucopolysaccharidoses et des oligosacchariduries. De 2003 à 2009, nous avons pu transférer les techniques enzymatiques dans le CEMHM, ce qui nous a permis de porter le diagnostic de certitude de 78 cas de MPS avec une prédominance de la maladie de Hurler.

V. Etude génétique :

Concernant notre série, aucune des familles atteintes n'avait bénéficié d'une étude moléculaire.

Selon David C. [38], la caractérisation moléculaire identifie au moins 100 mutations distinctes, incluant des réarrangements géniques complexes, des mutations faux sens, non sens, du site d'épissage, de grandes ou petites délétions intra géniques et des insertions au niveau du gène codant l'alpha-L-Iduronidase qui sont rapportés dans la base de donnée «Human Gene Mutation Database : www.hgmd.org ». Cela reflète le haut degré d'hétérogénéité moléculaire de cette grande variabilité clinique observée chez les malades MPS I. Toutefois, plusieurs mutations ont démontré une prévalence plus élevée dans certaines régions géographiques, telles que la P533R et la G51D suggérant une origine méditerranéenne ou la forte prévalence de la p.W402X et la p.Q70X parmi les patients de race blanche. Les deux dernières mutations semblaient être associées au phénotype plus sévère. Néanmoins, la prédiction du phénotype clinique d'un patient par une analyse génétique est entravée par le nombre élevé de mutations et de polymorphismes présents dans le gène codant l'alpha-L-Iduronidase. Il ya donc une nécessité de poursuivre les études détaillées de la corrélation génotype-phénotype.

Selon N. Alif et N. Mouane [39], concernant 16 patients appartenant à 12 familles marocaines dont 9 sont consanguines (75%) et chez qui un diagnostic de mucopolysaccharidose type I a été confirmé, une étude moléculaire réalisée chez ses même patients et leurs familles -afin d'apporter la preuve génétique du diagnostic- retrouve la mutation P533R dans 24 des 26 allèles étudiés, la fréquence de cet allèle mutant était donc de 92%.

Etant donné que chez les patients marocains, la lésion génétique responsable du trait mucopolysaccharidique est engendrée le plus souvent par l'allèle P533R, on pourrait utiliser celle-ci comme outil pour le diagnostic prénatal, le dépistage dans les familles des sujets porteurs de la mutation, et pour le conseil génétique.

VI. Traitement :

1) Traitement symptomatique [30] :

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

✓ Traitement à visée neurologique :

Concernant nos patients, un seul malade présentait une hydrocéphalie triventriculaire non évolutive et n'avait donc bénéficié d'aucune intervention ; la cure chirurgicale du syndrome du canal carpien n'a encore pas été proposé chez le patient présentant ce syndrome.

La revue de la littérature [32] nous explique qu'en cas d'hydrocéphalie confirmée par tomodensitométrie, une dérivation du LCR par cathétérisme ventriculo-péritonéal s'avère efficace ; la cure chirurgicale du syndrome du canal carpien diminue les douleurs au niveau de la main. Aussi, la cure décompressive sur la moelle cervicale peut s'avérer nécessaire dans les formes d'évolution prolongée mais aucun de nos patients n'avait présenté une lésion de ce type.

✓ Traitement à visée respiratoire, ORL :

Concernant nos malades, une kinésithérapie respiratoire est proposé chez les deux sœurs jumelles souffrant d'encombrement bronchique, elles continuent à recevoir une antibiothérapie pour les épisodes récidivants d'otite alors qu'il s'agit d'une otite séreuse chronique justifiant la pose d'aérateurs tympaniques ; 4 de nos patients avaient bénéficié d'une antibiothérapie au cours de leur hospitalisation, deux pour des surinfections respiratoires, et deux autres pour sinusite et otite. Une amygdalectomie avec ablation des végétations adénoïdes a été réalisée chez les deux patients présentant cette dernière entité.

La kinésithérapie thoracique et les fluidifiants des sécrétions bronchiques sont utiles en cas d'encombrement bronchique, par contre il faut éviter les sédatifs de la toux et les hypnotiques qui risquent d'aggraver les troubles respiratoires et provoquer des apnées de sommeil ; Les antibiotiques permettent de traiter efficacement les surinfections respiratoires et ORL, mais ils doivent être utilisés à bon escient [13]. L'ablation des amygdales et des végétations peut réduire l'obstruction des voies aériennes hautes et rendre la respiration plus facile, mais les végétations se redéveloppent par la suite. Une otite séreuse chronique peut justifier la mise en place de drains aérateurs trans-tympaniques qui améliorent l'audition. La surdité par atteinte cochléaire peut être améliorée par l'utilisation d'un appareil acoustique, mais malheureusement, cette thérapeutique n'a été proposée chez aucun patient car l'exploration de la surdité n'avait fait l'objet d'étude chez aucun de nos patients [31].

✓ Traitement à visée cardiovasculaire :

Concernant notre série, deux patientes sont suivies chez un cardiologue et bénéficient d'un traitement cardiosélectif (non précisé), elles sont candidates en compagnie d'un 3^{ème} patient à un remplacement valvulaire encore non accompli chez les trois, faute de moyens économiques.

Un traitement tonicardiaque en cas d'insuffisance cardiaque, vasodilatateur coronarien en cas d'angine de poitrine, antihypertenseur en cas d'HTA sont susceptibles d'améliorer l'état clinique des enfants [13], un remplacement valvulaire est indiquée chez les patients présentant une atteinte valvulaire sévère [32].

✓ Traitement à visée ophtalmologique :

Parmi les 5 patients présentant une baisse de l'acuité visuelle, 3 d'entre eux portent maintenant des lunettes de correction ; le patient présentant une pression intraoculaire à la limite supérieure bénéficie d'un suivi régulier dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire à l'étranger.

Il faut protéger les enfants des lumières vives en leur faisant porter des lunettes de soleil et corriger une éventuelle baisse de l'acuité visuelle par des lunettes de correction. La tension oculaire doit être surveillée régulièrement pour dépister et traiter chirurgicalement un glaucome débutant [13].

✓ Traitement à visée ostéoarticulaire :

Concernant nos malades, l'utilisation de paracétamol paraît être la modalité thérapeutique utilisée pour entretenir la douleur osseuse quand elle est présente. Chez deux patients souffrant d'une raideur articulaire, la kinésithérapie motrice est entamée chez une patiente, chez le 2^{ème} patient on note une amélioration de cette raideur après instauration d'une enzymothérapie substitutive, aucune chirurgie orthopédique n'a été procédée chez nos malades.

Il faut calmer les douleurs par des massages, la chaleur et par les médicaments antalgiques habituels (salicylés, paracétamol). Des chaussures orthopédiques adaptés sont utiles, ainsi qu'une kinésithérapie motrice en cas de raideur articulaire [13], les patients sont aussi candidats à une chirurgie orthopédique pour corriger les déformations osseuses surtout au niveau des hanches, des genoux et des pieds [32].

✓ Traitement à visée digestive :

Les patients faisant l'objet de cette étude avaient bénéficié de conseils sur l'hygiène alimentaire au cours de leur hospitalisation. Une cure d'hernie au profit des 3 patients présentant une hernie inguinale mais on note une récurrence après cure dans un cas.

L'alimentation doit toujours être équilibrée. En cas de constipation, des aliments en fibres, les massages abdominaux et l'huile de paraffine peuvent s'avérer utiles. Inversement, en cas de diarrhée, l'utilisation de pansements intestinaux et la diminution des fibres sont nécessaires [13]. Les hernies doivent généralement être corrigées chirurgicalement, mais il s'agit plutôt d'une affaire de bon sens, car en absence d'une thérapeutique spécifique remédiant aux causes de la distension, les récurrences restent

fréquentes et les chirurgiens discutent toujours l'indication des cures dans cette situation.

✓ Précautions en cas d'anesthésie :

Nos patients sont candidats éventuels à un certain nombre d'interventions chirurgicales, et par conséquent à une anesthésie : quand une anesthésie générale est nécessaire, elle doit être réalisée en milieu hospitalier, dans d'excellentes conditions de surveillance, par un anesthésiste entraîné et informé des difficultés d'intubation.

L'obstruction des voies aériennes supérieures chez les patients souffrant de cette maladie est un sujet qui a marqué beaucoup d'accents en particulier dans la littérature d'anesthésie [19], certains auteurs décrivent ce problème comme « le pire problème des voies aériennes en anesthésie pédiatrique », vu l'ensemble des manifestations pathologiques que présentent ces enfants et posant surtout des difficultés d'intubation, mais vu encore que ces patients sont candidats à un nombre assez fréquent d'interventions chirurgicales associé à un risque de mortalité postopératoire élevé : en effet le registre des MPS I note en 2012 une moyenne de 6,3 interventions par patient et un taux de mortalité élevé en postopératoire et qui était généralement lié soit à la procédure, soit à une complication d'anesthésie [32].

2) Traitements spécifiques :

2.1) Enzymothérapie substitutive : AMM en 2003.

Concernant notre série, un seul patient Hurler-Scheie bénéficie actuellement d'une enzymothérapie substitutive. Pour les autres patients mutualistes, ils sont parrainés par l'association VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) qui se charge des procédures auprès des compagnies d'assurance afin de faire bénéficier à ces patients d'une prise en charge palliant l'inconvénient majeur qui est le coût élevé de cette thérapeutique et qui s'estime à plusieurs centaines de milliers d'Euros par an pour chaque malade.

Le premier essai clinique pour le traitement par thérapie enzymatique substitutive de la mucopolysaccharidose de type I porta sur 10 malades pour la plupart atteints de maladie de Hurler-Scheie (MPS-IHS) car l'enzyme recombinante ne pouvant du fait de son haut poids moléculaire franchir la barrière hémato encéphalique, des résultats thérapeutiques modestes étaient attendus en cas d'inclusion d'enfants souffrant de maladie de Hurler (MPS IH) avec atteinte du système nerveux central. L'essai thérapeutique visait essentiellement à montrer la bonne tolérance et l'innocuité des perfusions hebdomadaires de Laronidase ainsi qu'à explorer certains critères d'efficacité thérapeutique. Les résultats furent favorables avec diminution sous traitement de l'excrétion urinaire de glycosaminoglycanes (héparane sulfate et dermatane sulfate) et réduction des volumes splénique et hépatique mesurés par échographie [33]. Un essai international multicentrique en double aveugle contre placebo a ensuite inclus 45 malades âgés de plus de cinq ans atteints de MPS I. Les critères primaires d'efficacité étaient la capacité vitale forcée, qui fut statistiquement améliorée, et le test de marche pendant six minutes lors duquel le périmètre de marche fut testé avant et après traitement. Pendant la période en double aveugle de l'essai, le groupe traité par Laronidase gagna 19 mètres, alors que la marche des patients du groupe placebo continua de se dégrader. Après un an de traitement, la progression du périmètre de marche fut de 41 mètres pour le groupe traité. Parmi les critères secondaires ou tertiaires analysés, la diminution de l'excrétion urinaire des glycosaminoglycanes fut confirmée (-54% à 6 mois et -65% à 1 an) de même qu'une réduction modérée du volume hépatique, une diminution du nombre d'apnées du sommeil (-6 événements par heure à 6 mois) et une petite amélioration de la raideur articulaire des épaules [34]. La Laronidase (Aldurazyme®), a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe en 2003.

Effets secondaires [40] : la perfusion de protéines recombinantes comporte le risque quasi-constant de développer des anticorps qui peuvent conduire à des réactions de type anaphylactique ou qui puissent inhiber l'action de l'enzyme (anticorps neutralisants). Afin de diminuer le risque de réaction anaphylactique, des traitements

antihistaminiques, antipyrétiques et parfois corticoïdes sont proposés systématiquement avant chaque perfusion. Dans les MPS de type I, il a été montré que les anticorps générés sont de type IgG et qu'ils ne possèdent pas de pouvoir neutralisant. Chez la plupart des patients, les titres d'anticorps ont diminué pendant le traitement ce qui suggère le développement d'une tolérance immune pour ces protéines recombinantes.

Considérations financières et éthiques [40] :

Malgré le bénéfice indiscutable de ce traitement dans l'amélioration de la qualité de vie des patients, un des inconvénients majeurs de ce traitement est son coût qui s'élève à plusieurs centaines de milliers d'euros par an pour chaque patient, et qui est dû à des dépenses importantes de la part des laboratoires durant de longues années de recherche. Ces coûts sont intégralement pris en charge par l'assurance maladie en France alors que ce n'est pas le cas au Maroc. Il est possible que l'arrivée de plusieurs molécules concurrentes sur le marché puisse influencer le coût de ces traitements.

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

Par ailleurs, la réalisation d'une perfusion hebdomadaire en milieu hospitalier, sans interruption, peut être contraignante pour l'organisation de la vie personnelle et professionnelle des patients et des familles ; il est néanmoins important de rappeler que ce traitement enzymatique ne remplace pas les traitements symptomatiques adjuvants ni la prise en charge rééducative, ni le soutien psychologique au patient et à sa famille.

2.2) Greffe de la moelle osseuse :

Concernant notre série, aucun patient n'a pu bénéficier d'une greffe de la moelle osseuse vu que leurs âges dépassaient 2 ans.

La première greffe de moelle osseuse indiquée pour maladie métabolique a été performée en 1980 chez un patient présentant un syndrome de Hurler. Cette greffe a entraîné non seulement une correction biochimique, mais aussi une amélioration de la croissance, du développement psychomoteur et de plusieurs autres manifestations somatiques de la maladie chez cet enfant [41].

Les agences de régulation [Food and Drug Administration (FDA) et European Medicine Agency (EMA)] ont demandé d'organiser un registre de surveillance clinique de l'efficacité thérapeutique au long cours de l'enzymothérapie (MPS I Registry®) [35 ; 36] et de tester l'efficacité de la Laronidase chez les enfants âgés de moins de 5 ans précédemment exclus des essais cliniques. En effet, chez les enfants très jeunes, atteints de maladie de Hurler, l'enzyme ne passe pas la barrière hémato-méningée et l'alternative thérapeutique qui existe est la greffe de moelle osseuse qui, à condition qu'elle soit réalisée très tôt, donne de bons résultats thérapeutiques mais est accompagnée d'une morbi-mortalité élevée et pose des problèmes de recrutement des donneurs. À ce jour, la thérapie enzymatique substitutive est généralement privilégiée au-dessus de deux ans, tandis que la greffe reste en première intention pour les malades âgés de moins de deux ans, atteints de la forme sévère de l'affection.

2.3) Greffe de sang de cordon ombilical :

Encore aucun de nos patients n'avait bénéficié de cette thérapeutique innovante.

Selon Vinod K. [42] : pour les patients présentant des phénotypes sévères, particulièrement impliquant le système nerveux central, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est le seul traitement actuellement disponible

qui peut conduire à une correction métabolique à long terme et l'amélioration des symptômes neurocognitifs et fonctionnels, en particulier lorsque cette transplantation est effectuée au début de l'évolution de la maladie. L'utilité clinique et biochimique de cette thérapeutique dépend de la capacité des cellules hématopoïétiques à se greffer et à se distribuer comme les cellules microgliales dans le cerveau, les macrophages des alvéoles pulmonaires, et les cellules de Kupffer dans le foie, fournissant une source d'enzyme normale qui peut corriger les conséquences de la carence enzymatique au sein des cellules voisines. Cette thérapeutique est en général applicable aux différents types de mucopolysaccharidose, mais le syndrome de Hurler reste son modèle prototypique. La moelle osseuse était la seule source du greffon dans le passé, toutefois dans les 5 dernières années, de nombreux patients ont été traités par transplantation des cellules souches provenant de sang de cordon ombilical, permettant un accès rapide et une augmentation du nombre de transplantations, les résultats obtenus étaient très favorables.

La compatibilité entre donneur et receveur peut ne pas être parfaite car les cellules de cordon ombilical sont plus immatures que celles de la moelle osseuse, de plus les maladies du greffon contre l'hôte sont moins fréquentes avec les cellules de cordon qu'avec les cellules de moelle osseuse, et enfin l'irradiation n'est pas obligatoire avec cette greffe de cellules de cordon ombilical.

2.4) Traitements en cours d'étude : (revue de la littérature)

a) Enzymothérapie intrathécale :

Des essais d'enzymothérapie intrathécale sont en cours dans la MPS I, MPS II, et MPS III afin d'adresser les symptômes neurologiques de ces mucopolysaccharidoses [40].

b) Thérapies géniques :

« Le transfert direct de gènes dans le système nerveux central empêche l'émergence d'une maladie neurologique dans un modèle murin de la mucopolysaccharidose type I » :

Selon une étude réalisée par Daniel A. et al. [43], la perfusion néonatale chez une souris MPS I d'un adénovirus, vecteur de transduction du gène humain de l' α -L-iduronidase, empêche l'accumulation des GAG et l'émergence de dysfonction neurocognitive (après un test de mise à jour nommé labyrinthe aquatique de Morris). Les résultats suggèrent la possibilité d'amélioration des résultats pour les MPS et d'autres maladies neurologiques quand un haut niveau de l'expression des gènes peut être réalisé par contact direct, et l'administration précoce du vecteur dans le système nerveux central.

VII. Evolution :

1) Sous traitement par enzymothérapie substitutive :

Concernant le seul malade traité figurant sur notre série, il reçoit une dose de 100 Ui/semaine, et l'évolution après un an de traitement souligne de très bons résultats :

- Régression de l'hépatosplénomégalie après contrôles échographiques.
- Amélioration clinique franche de la raideur articulaire.
- Reprise du développement staturo-pondéral après le ralentissement progressif qui caractérisait la croissance de l'enfant avant mise en route de l'enzymothérapie : la taille actuelle est à **150,5 cm** soit - 2DS, il a donc gagné **10,5 cm** de taille rien qu'après sa première année de traitement.

Cela concorde avec les données de la littérature, car l'amélioration observée chez notre malade fait partie des critères secondaires et tertiaires jugeant de l'efficacité du traitement enzymatique substitutif au cours de l'étude multicentrique décrite précédemment (voir chapitre traitement : enzymothérapie substitutive).

2) Sans traitement :

L'état général des autres patients Hurler s'altère pour la plupart d'entre eux, et on assiste à une dégradation physique progressive. Pour les 2 autres patients présentant les

formes atténuées de la maladie : Scheie et Hurler-Scheie, âgés respectivement de 25 et 12 ans, c'est surtout la qualité de vie qui affectée en présence d'une raideur articulaire, d'une surdité ou de problèmes de vision.

L'évolution de la maladie de Hurler est particulièrement sévère, elle retentit sur la croissance staturale de telle sorte que la taille finale des malades ne dépasse 1,40m, elle est marquée par la dégradation physique et mentale progressive avec perte des acquisitions antérieures. L'espérance de vie pour le syndrome d'Hurler est proche de 10ans ; sinon, c'est l'âge adulte pour les formes modérées Hurler-Scheie et Scheie. Une infection intercurrente ou une défaillance cardiaque sont les causes habituelles du décès [12].

VIII. Perspectives générales du travail :

- ✓ **La sensibilisation** des médecins généralistes et des médecins de l'enfant vis-à-vis l'intérêt du diagnostic précoce de cette maladie « orpheline » : des posters résumant les travaux réalisés avec des images annexes décrivant surtout la dysmorphie caractéristique, permettraient de rendre plus facile la reconnaissance clinique de la maladie de Hurler et de ses formes modérées.

- ✓ **L'approche multidisciplinaire** : la présente étude, aussi bien que la revue de la littérature nous suggèrent qu'une approche clinique plus globale de cette maladie et faisant appel à différentes disciplines médico-chirurgicales semble indispensable. Notre perspective serait d'assembler une équipe de spécialistes volontaires, afin que les malades admis puissent bénéficier au minimum d'un examen clinique complet, comportant bien évidemment un avis neuropsychiatrique, orthopédique, bilan ophtalmologique, ORL, cardiovasculaire et respiratoire avec explorations fonctionnelles ; et aussi d'un bilan d'imagerie complémentaire et neurophysiologique. Nous rappelons donc qu'une bonne connaissance du tableau clinique s'exige, et nous espérons qu'une

telle action recrutant différents spécialistes puisse rendre encore une fois le diagnostic plus précoce et alors laisser plus de chance aux traitements spécifiques ; puis encore améliorer la qualité de vie des malades en instaurant toutes les thérapeutiques symptomatiques envisageables et utiles.

- ✓ **Le conseil génétique** : il s'agit d'expliquer aux familles des malades au cours du suivi en consultation, les notions d'hérédité, d'homozygotie et d'hétérozygotie, le risque augmenté d'avoir un enfant atteint, et puis conseiller un diagnostic prénatal aux familles qui ont déjà plusieurs enfants, et à leurs enfants non atteints d'éviter, à l'âge adulte, les mariages consanguins.

- ✓ **Répertoire informatisé des malades** : ce travail nous avait permis de répertorier l'ensemble des malades MPS I diagnostiqués par l'unité de neuropédiatrie et des maladies métaboliques du service de pédiatrie II à l'hôpital d'enfants de Rabat, et donc de faciliter leur suivi et d'évaluer la conduite à tenir dans notre contexte. A la lumière de cette étude, nous envisageons organiser un répertoire pour les autres types de mucopolysaccharidoses diagnostiqués par l'unité de neuropédiatrie, et dans un second temps, un répertoire global au niveau de notre honorable CHU. Le but d'une telle organisation du travail, est l'évaluation permanente des attitudes diagnostiques et thérapeutiques, dans une perspective d'amélioration des connaissances ainsi que du sort de nos patients.

- ✓ **L'assurance maladie** : bien que le bénéfice des thérapeutiques existantes soit indiscutable en matière d'amélioration de la qualité de vie des malades, leurs coûts élevés restent encore inaccessibles pour les familles atteintes, et l'assurance maladie au Maroc n'ouvre pas droit à une prise en charge intégrale des soins. Le travail perpétuel de quelques associations marocaines a pu pallier à cet inconvénient majeur chez seulement quelques patients mutualistes, alors que nous espérons toujours faire bénéficier à l'ensemble de nos patients, d'une couverture des lourdes dépenses que supposent ces traitements actuels.

Conclusions :

L'étude clinique réalisée au sein de notre service a permis de suspecter cliniquement le diagnostic de la mucopolysaccharidose type I qui était fortement approuvée par la suite grâce aux différentes explorations paracliniques ; puis la mise en place dans notre laboratoire de la méthode de dosage de l'alpha-L-Iduronidase nous a permis non seulement de poser le diagnostic de certitude de la maladie de Hurler, mais aussi de faire la distinction entre MPS I et MPS II, ce que l'électrophorèse ne pouvait mettre en évidence.

Notre perspective est de procéder à une approche diagnostique multidisciplinaire et globale qui intéressera tout malade admis au service, afin d'explorer les atteintes multi-systémiques qu'engendre cette affection, puisque le traitement symptomatique revêt une importance certaine. Nous souhaitons également appuyer une sensibilisation des médecins généralistes et des pédiatres vis à vis les premières manifestations de la maladie, car de la rapidité diagnostique vont dépendre les possibilités thérapeutiques représentées par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et l'enzymothérapie substitutive.

Le traitement par l'enzyme de substitution génère un grand espoir chez les malades du fait de son efficacité sur les symptômes non neurologiques de la maladie. Cependant il n'est pas exempt d'inconvénients : en premier lieu, de son coût élevé, qui reste jusqu'à présent en dehors de la portée des familles atteintes, d'autre part ce traitement doit être poursuivi à vie d'où la nécessité de créer des associations pour assister la prise en charge des malades.

Effectivement, des associations ont vu le jour au pays, leur but commun est d'améliorer le sort de ces malades, qui normalement devraient être intégralement pris en charge par le ministère de la santé, et notamment par ses différents systèmes de couverture médicale.

Résumés :

RESUME

Titre : Mucopolysaccharidose de type I (à propos de 10 cas)

Auteur : Boussof Elmehdi

Rapporteur : Pr. Kriouile Yamna.

Mots clés : Mucopolysaccharidose type I, Hurler, Scheie, alpha-L-Iduronidase, Dysmorphie, retard psychomoteur, dysostose multiple, Glycosaminoglycanes, enzymothérapie substitutive, greffe de la moelle osseuse.

La MPS I est due à un déficit enzymatique en α -L-iduronidase, elle a un spectre clinique très large. Sa forme la plus sévère (maladie de Hurler) est une affection de révélation pédiatrique, dont il importe de faire le diagnostic précocement, car de la rapidité diagnostique vont dépendre les possibilités thérapeutiques représentées par la greffe de moelle osseuse et l'enzymothérapie.

L'examen clinique à la naissance est le plus souvent normal à l'exception d'une possible hernie inguinale ou ombilicale, signe à ne pas méconnaître en l'absence de prématurité. Avant l'âge de deux ans, apparaissent des signes spécifiques, parmi lesquels une dysmorphie faciale. Plusieurs signes, souvent non spécifiques, vont ensuite progressivement apparaître, les enfants sont ainsi souvent initialement reçus en consultation par des pédiatres ou des généralistes qu'il importe de sensibiliser au diagnostic de la MPS I avant le stade du retard psychomoteur.

A l'opposé du spectre clinique existent des cas plus rares : la maladie de Scheie dont le diagnostic est souvent fait tardivement à l'âge adulte, ses signes cliniques pouvant être limités à une petite taille, un certain degré d'enraidissement articulaire et de scoliose, et une atteinte valvulaire cardiaque ; entre ces deux pôles du spectre clinique de la MPS I existe un phénotype intermédiaire, connu sous le nom de maladie de Hurler-Scheie. Le diagnostic de certitude est commun à toutes ces formes, il est biochimique et consiste à mettre en évidence le déficit enzymatique en question.

À ce jour, la thérapie enzymatique substitutive est généralement privilégiée au-dessus de deux ans, tandis que la greffe reste en première intention pour les malades âgés de moins de deux ans atteints de la forme sévère de l'affection, sans oublier les traitements symptomatiques qui sont d'importance majeure pour les malades et leur entourage.

ABSTRACT

Title : Mucopolysaccharidosis Type I

Author: Boussof Elmehdi

Director of thesis: Pr. Kriouile Yamna

Keywords: Mucopolysaccharidosis Type I, Hurler, Scheie, α -L-iduronidase, dysmorphia, psychomotor retardation, dysostosis multiplex, glycosaminoglycans, enzyme replacement therapy, bone marrow transplantation.

Mucopolysaccharidosis I is due to a deficiency of the enzyme α -L-iduronidase, it has a broad clinical spectrum. Its most severe form (Hurler syndrome) is a disorder with pediatric revelation, which it is important to diagnose early because the therapeutic possibilities -represented by the bone marrow transplant and enzyme therapy- will depend on the rapidity of diagnosis.

At birth the clinical exam is often normal except a possible umbilical or inguinal hernia, a sign that we shouldn't ignore in the absence of prematurity. Before the age of two, specific signs start to show up, including facial dimorphism. After this age, various symptoms often non specific will progressively show up, in the most time children are initially received by pediatricians or general practitioners, so the awareness of a Mucopolysaccharidosis diagnosis before psychomotor retardation is very necessary.

Counter to this clinical form exist the rarer cases: the Scheie disease whose the diagnosis is often done tardily at an adult age, its clinical signs could be limited at a small size, some degree of stiffness, scoliosis, and a reached heart valve. Between these two poles of Mucopolysaccharidosis clinical spectrum, there's an intermediate phenotype named 'Hurler-Scheie'. The diagnosis is common to all of these forms, it is biochemical and it consists on proving the enzyme deficiency.

To date, Enzyme replacement therapy is generally preferred over two years, while transplantation remains first-line for patients aged less than two with the severe form of the affection ; well symptomatic treatments are important for patients and their families.

ملخص

العنوان: مرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1

الكاتب: بوصوف المهدي

الموטר: الاستاذة كريول يامنة.

الكلمات الأساسية: مرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1 - شذوذ البنية - تخلف نفسي حركي - الجليكوزامينوجلوكان - العلاج الانزيمي البديل - زرع النخاع العظمي

مرض عديدات السكريات المخاطية ناتج عن نقص أنزيمي في "الفا - ل - إيدوغونيداز" وله مجموعه سريري واسع. يعد شكله الاكثر حده (مرض هيرلير) داءا يظهر منذ الطفولة والذي من المهم تشخيصه مبكرا نظرا لان الإمكانيات العلاجية المتمثلة في زرع النخاع العظمي او العلاج الانزيمي رهينة بسرعة التشخيص.

عادة ما يكون الفحص السريري طبيعيا عند الولادة باستثناء فتق أربي او سري الذي من الواجب عدم تجاهله في غياب مشكل النضج غير ال مكتمل. و تظهر علامات محددة قبل عمر السنين من بينها خلل في بنية الوجه ثم يتوالى تدريجيا بعد ذلك ظهور عدة علامات، غير نوعية، فغالبا ما يستقبل الاطفال من طرف طبيب الأطفال أو الطبيب العام الواجب تحسيسهم بضرورة تشخيص مرض عديدات السكريات المخاطية قبل مرحلة التخلف النفسي و الحركي.

في مقابل هذه المجموعة السريرية، توجد حالات نادرة: مرض "شاي" و الذي غالبا ما يتم تشخيصه في وقت متأخر عند سن الرشد، تقتصر علاماته السريرية على قامة قصيرة مع اعوجاج في العمود الفقري و إصابة صمامات القلب؛ كما يوجد نمط ظاهري وسيط بين هذين القطبين من الطيف السريري لمرض عديدات السكريات المخاطية وهو مرض "هيرليرشاي". تشخيص المرض بصفة اكيده مشترك بين جميع هذه الأشكال وهويوكيميائي و يتجلى في تسليط الضوء على النقص الأنزيمي المسؤول عن هذه الاعراض.

و يفضل حتى الآن العلاج الأنزيمي البديل بالنسبة لمن يتجاوز عمره السنين، في حين أن الزرع يبقى الخيار الأول بالنسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن ذلك و المصابين بالشكل الحاد من الداء، ناهيك عن علاج الأعراض الذي يكتسي اهمية بالغة بالنسبة للمرضى و أسرهم.

Références :

- 1) B. Héron-Longé.** « Comité d'évaluation et de traitement des maladies lysosomales, centre référence, hôpital Trousseau, 75012 Paris, France »
Les mucopolysaccharidoses : diagnostic et traitements. La Revue de médecine interne 28S (2007) S294–S295.
- 2) Gérard Chalès, Guillaume Coiffier, Pascal Guggenbuhl.**
Manifestations ostéoarticulaires des mucopolysaccharidoses et des glycogénoses. Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 254–261.
- 3) D.P. Germain, C. Boucly, R.Y. Carlier, E. Caudron, P. Charlier, F. Colas, F. Jabbour, V. Martinez, S. Mokhtari, D. Orlikowski, N. Pellegrini, C. Perronne, H. Prigent, R. Rubinsztajn, K. Benistan.**
Thérapies enzymatiques substitutives des maladies lysosomales. La Revue de Médecine interne 31 (2010) S279-S288.e3.
- 4) MOUFID A.**
Diagnostic biochimique des mucopolysaccharidoses. Intérêt du dosage et de l'électrophorèse des glycoaminoglycanes urinaires. Thèse de médecine Rabat, N° :33, (1991).
- 5) TOUYAR A. (auteur) ; Pr. CHABRAOUI LAYACHI (Directeur de thèse) ; Pr. GAOUZI AHMED (rapporteur du jury) et al.**
MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE IVA MALADIE DE MORQUIO TYPE A (A PROPOS DE DIX OBSERVATIONS). Thèse de médecine, N°375. Année 2006.
- 6) L. Chabraoui, H. Talbaoui, C. Caillaud.**
Épidémiologie des maladies de surcharge lysosomale au Maroc. Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2009, Issue 416, Sup 1, Novembre 2009, Pages 33-34.

7) A. Gaouzi, A. Oulahiane, N. Elhaddad, H. Ouleghzal.

Forme atténuée du syndrome de Morquio : une cause méconnue de retard statural (à propos de 3 cas). Archives de Pédiatrie, Volume 18, Issue 9, Septembre 2011, Pages 979-982.

8) Belaid Imessaoudene, Sihem Hallal, Meriem Amina Ghouali, Arezki Berhoune.

La maladie de Hurler : à propos de 30 cas. Revue Francophone des Laboratoires, Novembre 2011. N° 436, p : 73-76.

9) Gregory M. Pastores , Pamela Arn, Michael Beck, Joe T.R. Clarke, Nathalie Guffon, Paige Kaplan, Joseph Muenzer, Denise Y.J. Norato, Elsa Shapiro, Janet Thomas, David Viskochil, J. Edmond Wraith.

The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Molecular Genetics and Metabolism 91 (2007) 37-47.

10) S. Khedhiri, L. Chkioua, H. Bouzidi, A. Dandana, H. Ben Turkia, A. Miled, S. Laradi.

Les mucopolysaccharidoses de type I et IVA : aspects cliniques et consanguinité en Tunisie. Pathologie Biologie 57 (2009) 392-397. Elsevier Masson SAS.

11) Y. Kriouile, H. Talbaoui, L. Chabraoui, B. Benhammou.

LES MUCCOPOLYSACCHARIDOSES : étude rétrospective de 18 cas de MPS colligés dans le service de pédiatrie IIA à l'hôpital d'enfant de Rabat sur une période de 8 ans allant de janvier 2002 au décembre 2010. Communication 2010.

12) Frederick Quiney, Rouin Amirfeyz, Sarah Smithson, Martin Gargan, Fergal Monsell.

The mucopolysaccharidoses. Orthopaedics and Trauma (2012) 26:1, 60-63. 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

13) MOUTI O.

Les manifestations neurologiques des mucopolysaccharidoses (revue de la littérature). Thèse de médecine Rabat, N° : 87, (1997).

14) Grzegorz We grzyn, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Magdalena Narajczyk, Andrzej Wis´ niewski, Ewa Piotrowska, Magdalena Gabig-Cimin ska, Anna Kloska, Monika Słomin´ ska-Wojewódzka, Anna Korzon-Burakowska, Alicja We grzyn.

Why are behaviors of children suffering from various neuronopathic types of mucopolysaccharidoses different?. Medical hypotheses 75 (2010) 605-609. Elsevier Ltd 2010.

15) Golzamin R. El-Hawary, Rabah M. Shawky, Azza Salah El-Din, Sahar M. Nour El-Din.

Ocular features in Egyptian genetically disabled children. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2011) 12, 171-181.

16) Shawky RM, Abd El-Monim MT, El-Sebai AA, El-Sayed SM.

Cardiac and ocular manifestations in Egyptian patients with mucopolysaccharidoses. Eastern Med Health J 2001;7(6):981-91.

17) E. Lala-Gitteau, S. Majzoub, F. Labarthe, S. Blesson, P.-J. Pisella.

Un point d'appel ophtalmologique à l'origine du diagnostic de deux cas de mucopolysaccharidose. Journal Français d'Ophtalmologie (Février 2007), Volume 30 ; issue 2 ; Pages 165-169.

18) Stephen M. Wold, Craig S. Derkay, David H. Darrow, Virginia Proud.

Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 27–31.

19) R.W. Walker, M. Darowski, P. Morris, J.E. Wraith.

Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children, *Anaesthesia* 49 (12) (1994) 1078–1084.

20) Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al.

Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:18.

21) Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA.

Hand and foot abnormalities associated with genetic disease. *Hand* 2011;6:18–26.

22) Aldenhoven M, Sakkers RJ, Boelens J, et al.

Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1659–65.

23) Simonaro CM.

Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:85–8.

24) Stephan vom Dahl, Eugen Mengel.

Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hépatosplénomégalie. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 619–628.

- 25) Raymond Y. Wand, Kelly K. Covault, Eileen M. Halcrow et al.**
Carotid Intima-Media thickness is increased in patients with mucopolysaccharidose.
Molecular Genetics and Metabolism 104 (2011) 592-596.
- 26) Marianne S. Muhlebach, William Wooten, Joseph Muenzer.**
Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. Paediatric Respiratory Reviews
12 (2011) 133-138.
- 27) S.E.J. Leighton, B. Papsin, A. Vellodi, R. Dinwiddie, R. Lane.**
Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 58 (2001) 127-138.
- 28) Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I.**
Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary
glycosaminoglycan analysis : a study of 2,000 urine samples. Clin Chim Acta
1993;221:171-81.
- 29) Tatapudi R, Gunashekhar M, Suryanarayana Raju P.**
Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: A rare case report. Contemp.
Clin. Dentist. 2011;2(1):66-8.
- 30) Paillet C, Froissart R, Guffon N, et la participation du comité de rédaction.**
Mucopolysaccharidose de type I : traitements actuels. Dossier du CNHIM
2006;XXVII(2):25-36.
- 31) Saturnino Santos, Laura López, Luis González, M. Jesús Domínguez.**
Hearing Loss and Airway Problems in Children with Mucopolysaccharidoses. Acta
Otorrinolaringol Esp. 2011; 62(6) : 411-417.

- 32) Pamela Arn, Chester Whitley, J. Edmond Wraith , H. Warner Webb, Lisa Underhill, Lakshmi Rangachari, Gerald F. Cox.**
High rate of postoperative mortality in patients with Mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 477–484.
- 33) Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al.**
Enzyme-replacement therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N. Engl. Journal Medicine* 2001 ; 344:182-8.
- 34) Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al.**
Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatric* 2004;144:581-8.
- 35) Wraith JE.**
The first 5 years of clinical experience with Laronidase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:489-506.
- 36) Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al.**
Long-term efficacy and safety of Laronidase in the treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.
- 37) Micheline Maier-Redelsperger, Odile Fenneteau.**
Aspects cytologiques des maladies de surcharge lysosomale. *Revue française des laboratoires*, Mai 1998, N° 303.

- 38) David C. Kasper, Furhan Iqbal, Lenka Dvorakova, Jiri Zeman, Martin Magner, Olaf Bodamer, Arnold Pollak, Kurt R. Herkner, Chike B.**
Rapid and accurate denaturing high performance liquid chromatography protocol for the detection of α -L-iduronidase mutations causing Mucopolysaccharidosis type I.
- 39) N. Alif, N. Mouane, K. Hess, J.Straczek, S. Sebbar, Y. Belahsen, A. Abkari, P. Nabet, M.A. Gelot.**
Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 597-604.
- 40) V. Valayannopoulos, A. Brassier, A. Chabli, C. Caillaud, M. Lemoine, T. Odent, J.B. Arnoux, P. de Lonlay.**
Le traitement par enzymothérapie des maladies lysosomales. Archives de pédiatrie 18 (2011) 1119–1123.
- 41) Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al.**
Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet 1981; 8249:709 –12.
- 42) Vinod K. Prasad and Joanne Kurtzberg.**
Transplant Outcomes in Mucopolysaccharidoses. Seminars in Hematology; Vol 47, N°: 1, January 2010, p (59 – 69).
- 43) Daniel A. Wolf, Andrew W. Lenander, Zhenhong Nan, Lalitha R. Belur, Chester B. Whitley, Pankaj Gupta, Walter C. Low, R. Scott McIvor.**
Direct gene transfer to the CNS prevents emergence of neurologic disease in a murine model of Mucopolysaccharidosis type I. Neurobiology of Disease 43 (2011) 123–133.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.

قلم ابقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

مرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1 بصدد 10 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

من طرف

السيد: بوصوف المهدي

المزاد في 11 يوليوز 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

- الكلمات الأساسية مرض عديدات السكريات المخاطية نوع 1 - شذوذ البنية - تخلف نفسي حركي -
الجليكوزامينوجليكان - العلاج الانزيمي البديل - زرع النخاع العظمي .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : الشبراوي العياشي

أستاذ في البيوكيمياء

مشرف

السيدة : كريول يامنة

أستاذة في طب الاطفال

السيد : كاوزي احمد

أستاذ في طب الاطفال

أعضاء

{

السيد: بنوشان التهامي
أستاذ في طب الاطفال