

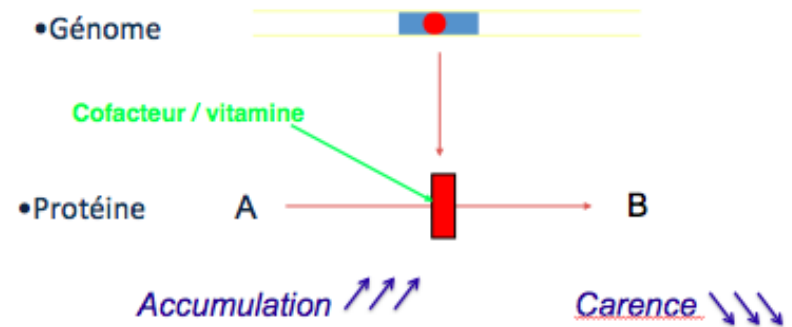
Mucopolysaccharidose de type I :

Des symptômes fréquents qui peuvent cacher une maladie rare !

Dr C. Wicker, Hôpital Necker-Enfants Malades , Paris

Centre de référence maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant
et l'adulte Ma.M.E.A

Classification maladies héréditaires du métabolisme

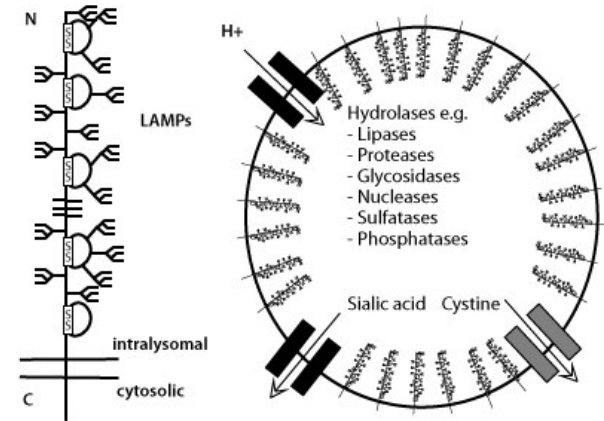


- Maladies d'intoxication
- Maladies par déficit énergétique
- Maladies par déficit enzymatique complexes

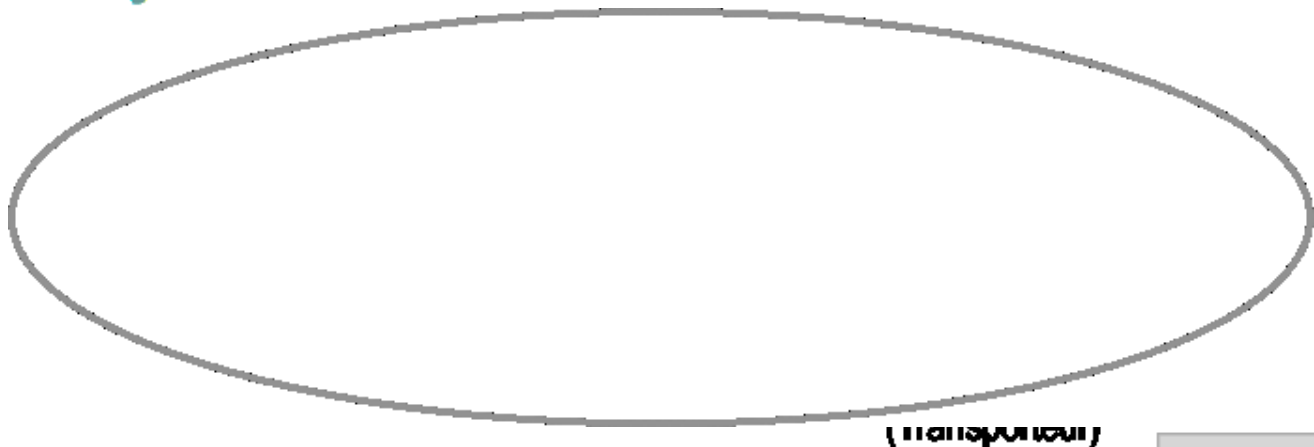
maladies peroxysomales

- CDG
- Métabolisme du cholestérol

Le lysosome



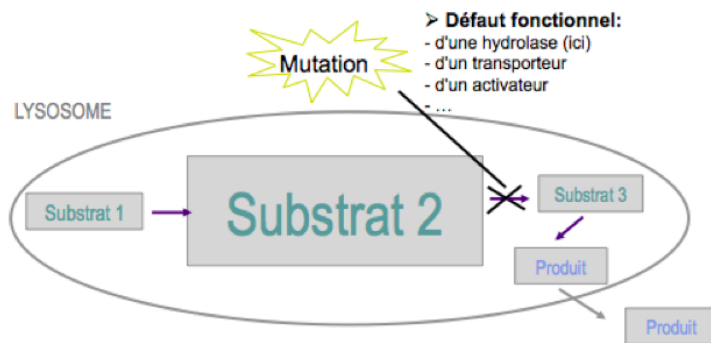
Catabolisme lysosomal



Produit

Les maladies lysosomales

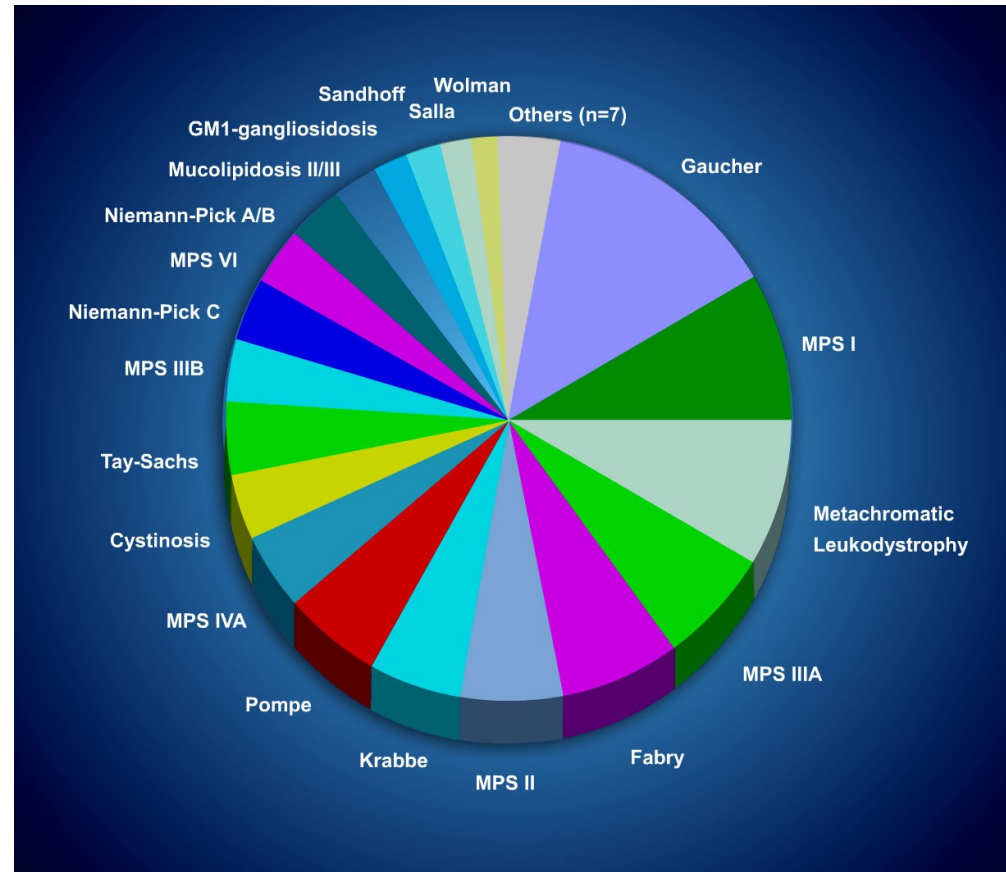
Accumulation de macromolécules non digérées dans les lysosomes



Ballonisation des cellules:
« surcharge »

Dysfonction cellulaire

> 50 maladies : génétique



Lysosomal Diseases Research Unit, Women's and Children's Hospital
Based on Australian diagnoses (1981-96) Meikle et al (1999) JAMA 281:
249-254.

Classification

- **Mucopolysaccharidoses (MPS):** anomalie de dégradation des GAG (longue chaîne de sucres sulfatées ou acétylées constituant matrice extracellulaire) **fréquentes**
- **Oligosaccharidoses:** anomalie de dégradation des protéines glycosylées avec chaînes latérales de carbones
- **Sphingolipidoses:** anomalie de dégradation des lipides membranaires contenant des céramides (sphingolipides présents ds le SN) **fréquentes**
- **Mucolipidoses:** déficit de plusieurs enz lysosomales (déf d'importation) : signes des MPS et des Sphingolipidoses
- **Maladies du « trafic » lipidique** (maladie de NP-C; Wolman et CESD)
- Autres: Maladie de Pompe (glycogénose II); anomalies du transport lysosomal, CLN ...

MPS type 1

- **MPS type I**
 - I H, Hurler syndrome (alpha-L-iduronidase)
 - I H/S, Hurler-Scheie syndrome
 - I S, Scheie syndrome
- **MPS type II**
 - Hunter syndrome (iduronate sulfatase, (X-linked))
- **MPS type III A-D, Sanfilippo syndrome** (heparan *N*-sulfatase)
- **MPS type IV A, Morquio syndrome** (galactose 6-sulfatase)
- **MPS type VI, Maroteaux-Lamy syndrome** (arylsulfatase B)
- **MPS type VII, Sly syndrome** (beta-glucuronidase) rarissime

Forme la plus fréquente
traitements disponibles
À connaître

Maladies lysosomales: présentation clinique

Maladies pluri-systémiques ++ et progressives +++

SNC

Foie, rate

Squelette (os et cartilage)

Sphère ORL

Oeil: cornée, cristallin, rétine

Peau

Coeur: myocarde, valve

Cas clinique : Assia

- Grossesse de déroulement normal
- Pas d'antécédents particuliers
- Premières inquiétudes : croissance exponentielle du PC sur +4 DS

⇒ Macro-crânie avec suspicion de cranio-sténose

⇒ Adressée en neuro chirurgie à 2 ans 1/2

Cas clinique : Assia

- Examen ophtalmologique :

- Œdème papillaire



- IRM cérébrale :

- Hydrocéphalie + obstacle au retour veineux
- Élargissement des espaces de Virchow Robin
- Anomalies de la substance blanche péri ventriculaire

- Mesure de la PIC élevée

⇒ Décompression chirurgicale

⇒ Opacités cornéennes



Cas clinique : Assia

- Consultation de génétique :
 - Hernie inguinale droite opérée
 - Hernie ombilicale toujours présente à 3 ans
 - Infections ORL répétées
 - Tache mongoloïde
 - HMG, pas de SMG
 - Développement psycho-moteur normal mais retard de langage
 - Pas de déformation dorsale
 - Limitation articulaires modérées au niveau des membres, mains en griffe, hanches stables
 - ETT : épaissement valvulaire tricuspide et mitral

Cas clinique : Assia

- Au total :
 - Macrocrânie avec anomalies IRM : atteinte neurologique
 - Opacités cornéennes : atteinte ophtalmologique
 - Atteinte ORL
 - HSMG + Hernies multiples : atteinte viscérale
 - Atteinte osseuse
 - Atteinte cardiaque

=> Diagnostic de mucopolysaccharidose de type I

Prise en charge : Assia

- Début enzymothérapie :
 - Diminution du volume abdominal
 - Evolution plutôt favorable

Cas clinique : Gabin

- Adressé à 5 mois et demi
- 2^{ème} enfant d'un couple non apparenté
- Atcd familiaux :
 - Mère : DT1 + thyroïdite Hashimoto
 - Père : asthme, allergies
 - Frère : 3 ans, bien portant
- Grossesse normale
- Accouchement à 37 SA
 - Macrosomie : PN 4,210 kg, TN 53 cm (99^{ème} P)
 - Apgar : 10/10
 - MMH : 1 semaine réanimation NN

Cas clinique : Gabin

- Bronchiolite à VRS à 2 mois : hospitalisé
- Suivi régulier : « encombrement chronique »
- Examen clinique :
 - Traits grossiers
 - Hernie ombilicale
 - Cyphose
 - HMG (5 cm), pas de SMG
 - Développement normal



Cas clinique : Gabin

- Adressé à Necker : Dosage des enzymes leucocytaires sanguines
 - > déficit de l'activité α -L-iduronidase
 - > MPS 1 confirmée à l'âge de 6 mois
- Mise en place d'un traitement précoce :
 - Enzymothérapie : efficacité sur ORL/HSMG
 - Projet de greffe de moelle : atteinte neuro +++

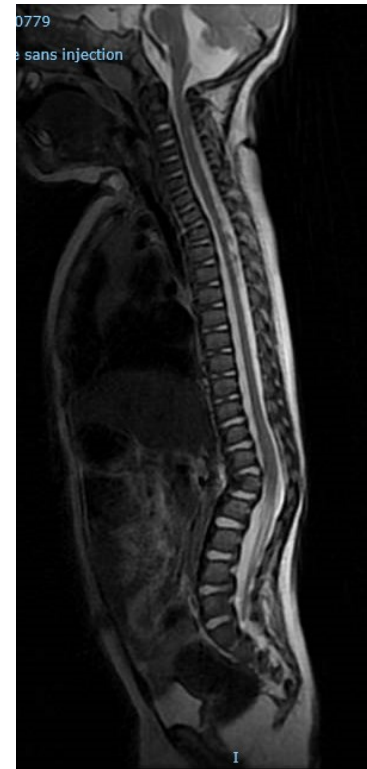
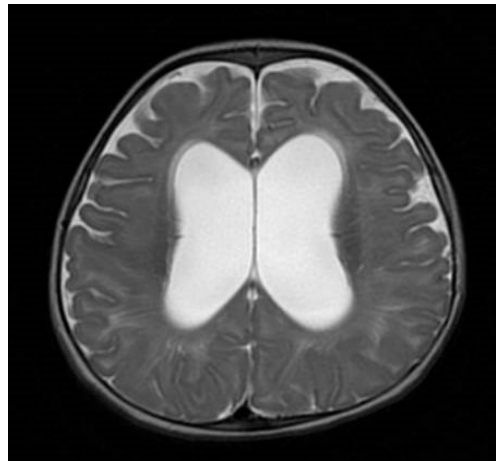
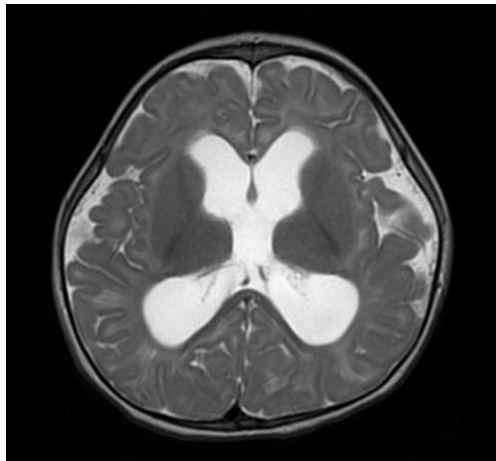
Prise en charge multidisciplinaire

- Evaluation des atteintes :
 - Orthopédiques :
 - Cyphose + hypoplasie des vertèbres L1/L2 « en rostre »
 - Etude des amplitudes articulaires
 - Cardiaque : ETT
 - Viscérale : Echographie abdominale
 - ORL :
 - Pas de macroglossie
 - Otite séreuse bilatérale
 - Pas de signes cliniques de SAOS : pas d'indication à une polysomnographie pour le moment



Prise en charge multidisciplinaire

- Evaluation des atteintes :
 - Ophtalmologique : opacités cornéennes bilatérales
 - Neurologique :
 - Évaluation développement : QD normal
 - IRM cérébrale et médullaire :
 - Hydrocéphalie tri-ventriculaire marquée
 - Pas d'anomalies de la charnière cervico-occipitale



Cas clinique : Ahmed, né le 9/01/2014

- Parents non consanguins
- Grossesse sans particularités, accouchement normal en janvier 2014
- Luxation congénitale des 2 hanches avec traitement par lange durant 1 mois
- Radio des hanches après 1 mois de traitement :



=> Adressé à un orthopédiste spécialisé : RDV octobre 2014

Cas clinique : Ahmed, né le 9/01/2014

- A l'examen clinique chez l'orthopédiste à 10 mois :



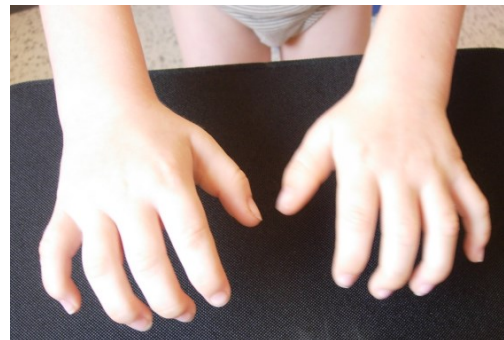
=> Cyphoscoliose majeure

⇒ Mise en place des attelles pour les hanches et d'un corset

⇒ Adressé en génétique pour avis sur cette scoliose : janvier 2016

Cas clinique : Ahmed, né le 9/01/2014

- Consultation génétique :
 - Dysmorphie faciale
 - Rhinite obstructive depuis la naissance avec ronflements permanents, pauses respiratoires nocturnes et sueurs
 - Développement psychomoteur normal
 - Limitation articulaire au niveau des épaules avec flessum des coudes
 - Mains trapues



Cas clinique : Ahmed, né le 9/01/2014

- Dosage des enzymes leucocytaires : diagnostic de MPS 1 confirmé

⇒ URGENCE THERAPEUTIQUE
indication de la greffe de moelle avant
2 ans !!

Prise en charge multidisciplinaire

- Evaluation des atteintes :
 - Orthopédiques :
 - Échographie des hanches normale
 - Cardiaque : ETT normale
 - Viscérale : Echographie abdominale : HMG
 - ORL :
 - Hypertrophie amygdales et végétations : indication opératoire => **urgence AVANT greffe**
 - Exploration du SAOS clinique :
 - Polysomnographie pathologique : mise en place VNI

Prise en charge multidisciplinaire

- Evaluation des atteintes :
 - Ophtalmologique : RAS
 - **Neurologique** :
 - Évaluation développement : décalage des acquisitions modéré :
 - QD postural : 72
 - QD coordination : 101
 - QD langage : 78
 - QD socialisation : 93
 - IRM cérébrale et médullaire : dilatation des espaces de Virchow Robin, moelle normale
 - EMG : pas d'atteinte de syndrome du canal carpien

MPS 1

- Prototype des MPS
- Incidence: entre 0,7 et 1,6/100 000 naissances
- Enfants normaux à la naissance
- À partir de 2 à 3 mois : **signes cliniques simples à dépister**
 - Infections ORL, bronchites à répétition
 - Radio thoracique: anomalies costales et rachis
 - Hernies inguinales et ombilicales récidivantes
 - +/- Tache mongoloïde étendue
 - Etc....

=> Maladie progressive multisystémique

MPS 1 : dysmorphie faciale

Traits du visage épais : **faciès « grossier »**

Macrocrânie, hypoplasie de la racine du nez,
cheveux épais et drus, macroglossie,
anomalies dentaires, bosses frontales

MPS1 : atteinte ORL

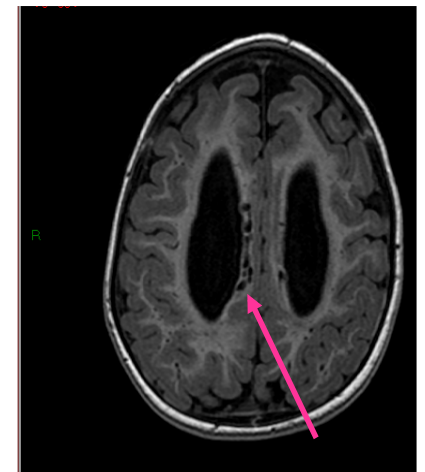
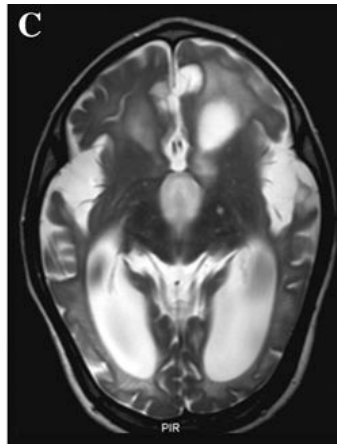
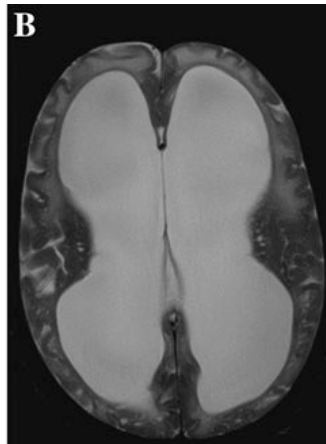
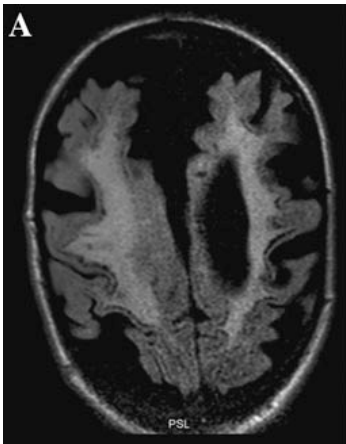
- **Infections ORL** récidivantes
- « encombrement chronique »
- **Apnées du sommeil**
- Surdité

⇒ La gravité de l'atteinte ORL conditionne le risque anesthésique chez ces patients

⇒ Anesthésie systématiquement dans un centre spécialisé +++

MPS1: atteinte neurologique

- **Retard mental** dans les formes neurologiques
- **Hydrocephalie**
 - En général communicante
 - Signes d'HTIC: vomissements, oedème papillaire, perte de vision, macrocranie évolutive
- Syndrome du canal carpien
- Anomalie de la substance blanche et élargissement des espaces de Virchow-Robin à l'IRM

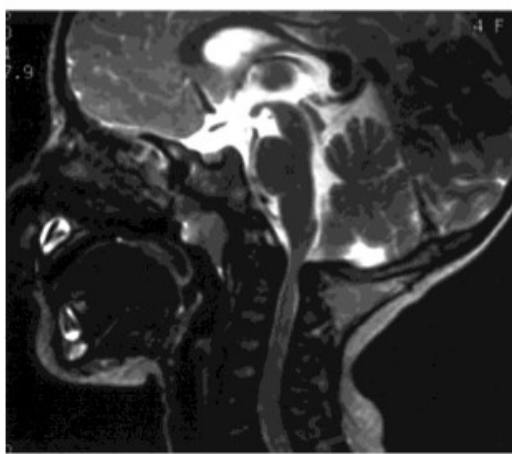


MPS1: atteinte neurologique

- **Etroitesse du trou occipital et du canal rachidien + instabilité C1-C2**

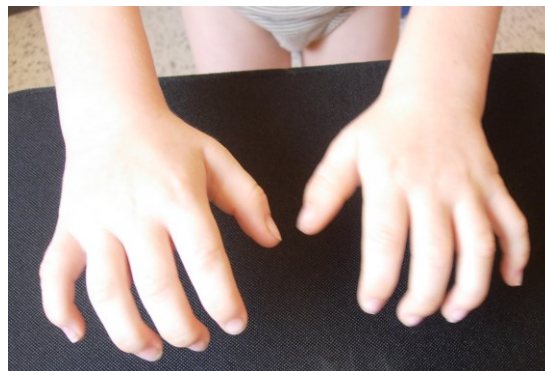
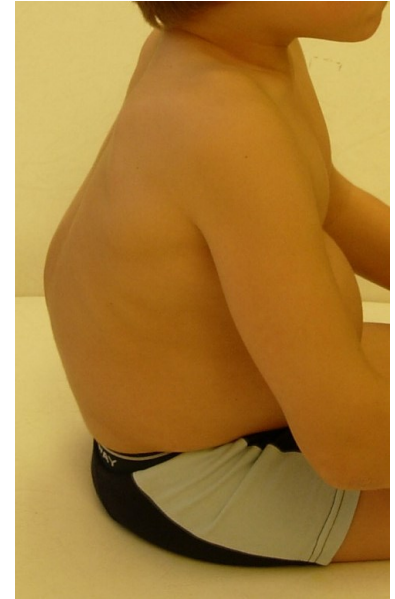
=> Risque de compression médullaire:

- Précautions +++ lors de la mobilisation de la tête, en particulier lors de l'examen ophtalmologique et de l'anesthésie



MPS 1 : atteinte osseuse

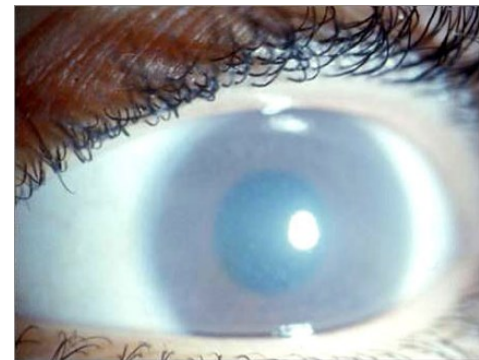
- Enraidissement articulaire progressif, dysostoses multiples,
- **Cyphoscoliose**, saillie de L1,
- Dysplasie fémorale et cotyloïdienne,
- Nanisme,
- Os des mains courts, trapus => **main en griffe** caractéristique





MPS1 : autres atteintes

- **Viscérale :**
 - **Hépatosplénomégalie**
 - **Hernies** ombilicales et inguinales récidivantes
 - Tâche mongoloïde étendue
- **Cardiaque :**
 - Valvulopathies
 - Cardiomyopathie hypertrophique
- **Ophtalmologique :**
 - **Opacités cornéennes**
 - Troubles de la réfraction
 - Glaucome
 - Rétinopathie



MPS I: 3 formes



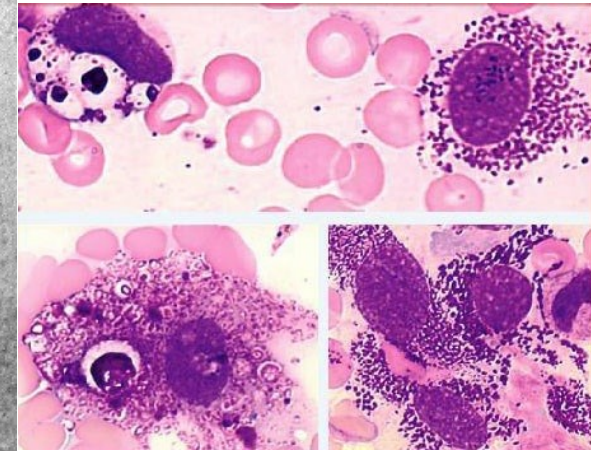
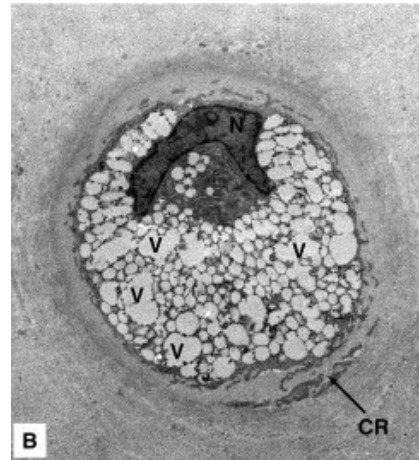
	Sévère	Modérée	Tardive
Dg	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie
DC	6/24 mois	2/8ans	10/20 ans
SNC	10 ans	Jeune adulte	Adulte
	+++	++	+/-

Mucopolysaccharidoses: diagnostic

Orientation diagnostique:

Clinique +++ et radio
osseuses ++

recherche de lymphocytes
vacuolés sur frottis



Screening biologique:

dosage quantitatif puis
qualitatif des GAG
urinaires

Confirmation diagnostique:

Dosage activité enzymatique
Biologie moléculaire

	sulfate	Heparan Sulfate	Keratan Sulfate	Chondroïtin sulfate
MPS I	++	++		
MPS II	+++	+++		
MPS III		++		
MPS IV			++	
MPS VI	+			
MPS VII	+			+

Traitement symptomatique

Antibiotiques: otites, infections ORL

Chirurgie ORL: amygdales, végétations, otites

Cure chirurgicale des hernies inguinales et ombilicale

Chirurgie: canal carpien, dysplasie odontoïde, genu valgus, arthrodèse, laminectomie...

Ophthalmologie: correction optique des amétropies, traitement médical ou chirurgical du glaucome, greffe de cornée à un stade tardif

=> Précautions +++ lors de l'anesthésie

Kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie, soutien psychologique ...

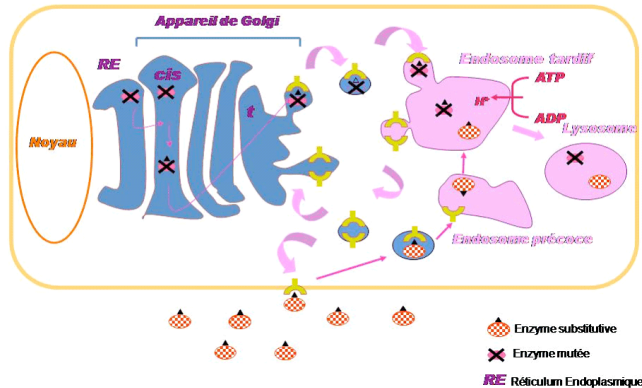
⇒ **Intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire**

⇒ **Rôle du pédiatre :**

- assurer le lien avec le spécialiste
- assurer suivi : vaccinations, croissance, etc...

Enzymothérapie substitutive intraveineuse

Transport d'une enzyme exogène au lysosome



Principe:

Apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie.

Limites:

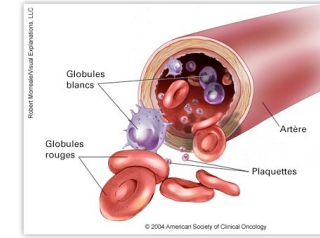
Ne passe pas la barrière hémato-méningée = inefficace sur la symptomatologie neurologique

Pas d'action sur les symptômes ophtalmologiques

Mauvaise pénétration dans l'os (vascularisation pauvre)

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

Greffe de moelle osseuse



Principe:

Administrer par voie intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques
Les cellules injectées deviennent une source de production de l'enzyme manquante non seulement au niveau de la moelle osseuse mais également au niveau du système nerveux central par le biais des cellules microgliales.

Limites

La mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables même avec la technique actuellement recommandée de greffe de sang de cordon
Certaines manifestations cliniques peuvent continuer à évoluer malgré la TCSH, notamment au niveau squelettique, cardiaque, oculaire, ORL et neurologique

Indication

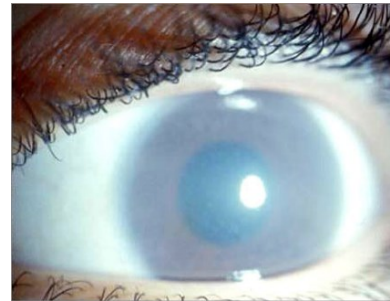
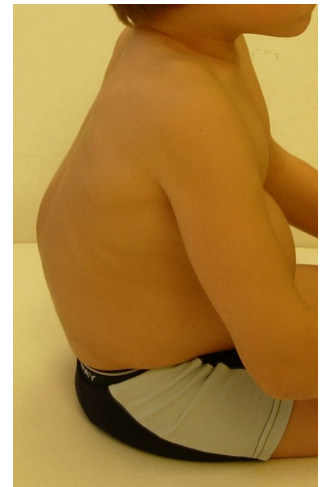
Mucopolysaccharidose de type I avant l'âge de 2ans1/2 avec un QD>70

Intérêt d'un diagnostic très précoce

MPS1 : ce qui doit alerter/inquiéter

Infections ORL répétées associées à:

- Hernie ombilicale et/ou inguinale
- ET/OU Traits grossiers/macroglossie
- ET/OU Hépatosplénomégalie
- ET/OU Tâche mongoloïde étendue
- ET/OU Cyphose thoracolombaire
- ET/OU Retard de langage/surdité



MP1 : conduite à tenir

- Radiographies du squelette
- Demander RAPIDEMENT un avis spécialisé

⇒ **le pronostic dépend de la rapidité du diagnostic et donc de la prise en charge thérapeutique**

- Rôle pivot du médecin traitant
 - faire un diagnostic précoce
 - suivi du patient et de la famille :
 - Maladie chronique
 - Lourdeur des traitements, etc...

Centres de référence parisiens

- Dr Bénédicte Héron à Trousseau:
benedicte.heron@aphp.fr
- Dr Samia Pichard à Robert Debré:
samia.pichard@aphp.fr
- Dr Anaïs Brassier à Necker:
anais.brassier@aphp.fr