

La mucopolysaccharidose de type VI

Maladie de Maroteaux-Lamy

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur la mucopolysaccharidose de type VI. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que la mucopolysaccharidose de type VI?

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS de type VI), ou maladie de Maroteaux-Lamy, est une maladie génétique due à l'accumulation anormale de composés appelés glycoaminoglycanes (ou mucopolysaccharides) dans les cellules du corps. Cette accumulation se produit surtout dans les os et les articulations, les oreilles et le cœur et entraîne généralement des anomalies osseuses, une petite taille, une surdité et une atteinte du cœur (cardiaque). Les symptômes et la sévérité de la maladie varient considérablement d'un malade à l'autre.

● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) de la MPS VI est environ d'1 naissance sur 300 000, mais ce chiffre varie selon les pays.

● Qui peut en être atteint ?

Cette maladie se révèle quelques mois après la naissance (pour la forme la plus sévère) et atteint aussi bien les garçons que les filles. Elle est présente dans toutes les populations.

● A quoi est-elle due ?

La MPS de type VI est une maladie génétique qui fait partie des maladies dites « de surcharge lysosomale ». Cela signifie que certains composés, normalement éliminés ou recyclés par l'organisme, ne sont pas dégradés et s'accumulent dans les cellules (d'où le terme « surcharge »). Ces composés, appelés mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes), sont normalement dégradés dans des petits sacs appelés lysosomes, présents dans chaque cellule. En effet, les lysosomes contiennent des substances appelées enzymes, qui décomposent (ou digèrent) normalement les mucopolysaccharides en petites molécules réutilisables par la cellule. Or, dans la MPS de type VI, une de ces enzymes, l'arylsulfatase B, est anormale. Par conséquent, la dégradation des mucopolysaccharides et leur évacuation hors des cellules

n'est pas réalisée correctement (figure 1). Ceux-ci s'accumulent dans les lysosomes et deviennent toxiques pour les cellules. Le nom de la maladie, mucopolysaccharidose, signifie « excès de mucopolysaccharides ». Le type de mucopolysaccharide qui s'accumule est appelé dermatane sulfate (figure 2).

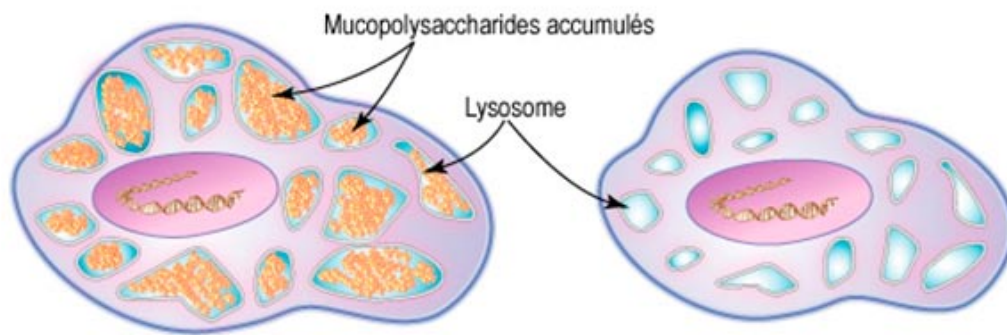
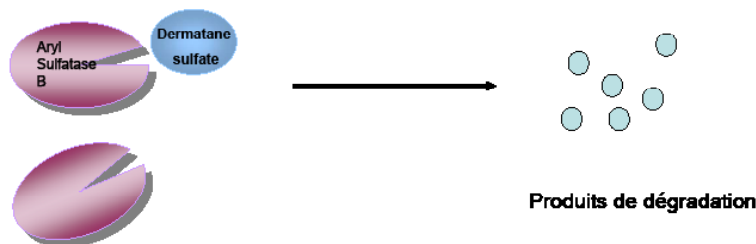


Figure 1
A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes) accumulés. A droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement.

La fabrication de l'arylsulfatase B (ou N-acétylgalactosamine-4-sulfatase) est commandée par un gène, le gène *ARSB*, localisé sur le chromosome 5. C'est une anomalie (mutation) de ce gène qui est responsable de la fabrication d'une enzyme arylsulfatase B altérée.

Conditions normales



Conditions où le gène *ARSB* est altéré

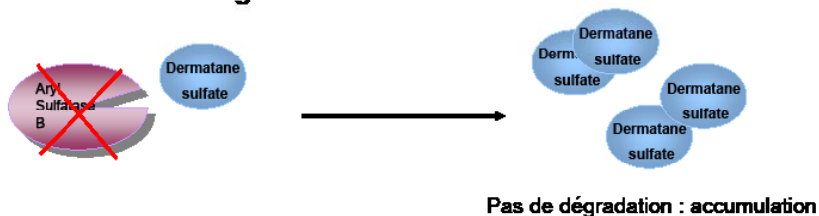


Figure 2
Dans les lysosomes, l'arylsulfatase B a pour rôle de dégrader un déchet (de type mucopolysaccharides) appelé dermatane sulfate. Lorsque l'enzyme ne fonctionne pas, ce qui est le cas chez les malades, ces déchets s'accumulent et dépassent le seuil de toxicité.

● Comment expliquer les symptômes ?

Les manifestations de la maladie dépendent de la quantité de mucopolysaccharides accumulés et de la partie du corps où ils s'accumulent (cerveau, os, œil...).

L'accumulation progressive dans les cellules des mucopolysaccharides non dégradés finit par endommager les parties du corps touchées. A la naissance, les bébés ne sont pas malades, mais au fur et à mesure que leurs cellules emmagasinent du dermatane sulfate, les symptômes apparaissent. En fonction de la gravité de l'anomalie génétique et donc de la sévérité du dysfonctionnement de l'enzyme arylsulfatase B qui en résulte (absence totale

ou fonctionnement partiel), les symptômes sont plus ou moins sévères et concernent plus ou moins d'organes.

● Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la MPS de type VI n'est pas contagieuse.

● Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations sont très variables d'un malade à l'autre. Certaines personnes atteintes de MPS de type VI n'auront que quelques symptômes qui ne seront pas visibles avant un certain temps et qui évolueront lentement ; d'autres auront des problèmes très importants dès la première année de vie avec un risque d'aggravation rapide. Il existe tout un éventail de formes intermédiaires, et donc toutes les manifestations décrites ci-dessous ne sont pas forcément présentes avec la même sévérité chez tous les malades. Certaines manifestations peuvent même ne jamais apparaître. Contrairement à d'autres mucopolysaccharidoses, il n'y a jamais de régression intellectuelle.

De plus, la prise en charge précoce permet de limiter l'évolution et donc l'aggravation de la maladie. En effet, il existe un traitement spécifique qui permet d'atténuer ces symptômes. Par ailleurs, chaque atteinte bénéficie d'une prise en charge particulière (*voir le chapitre « Traitement »*), permettant d'améliorer autant que possible la qualité de vie des malades.

Formes modérées

Dans les formes modérées de la maladie, l'enzyme est présente en petite quantité et donc assure un minimum de dégradation des mucopolysaccharides. Les manifestations sont donc peu marquées. Il y a peu ou pas de signe physique visible sur le visage, même à l'âge adulte, et la taille est normale ou quasi normale. Les manifestations les plus fréquentes sont des raideurs articulaires (certains mouvements sont un peu difficiles à faire) et une baisse de la vision.

Par ailleurs, des problèmes cardiaques peuvent également être observés, mais ils sont la plupart du temps peu sévères et ne gênent pas forcément les malades. Enfin, de façon plus rare, les poumons sont « encombrés », ce qui entraîne une toux et des difficultés respiratoires.

Le volume du foie et de la rate (deux organes situés dans l'abdomen) peut augmenter légèrement, sans que cela n'ait de conséquences majeures.

Formes sévères

Dans les formes sévères, les premières manifestations apparaissent entre les âges de 6 mois et 2 ans et s'accroissent progressivement.

Apparence physique

Dans les formes sévères, les traits du visage peuvent prendre une apparence particulière, les lèvres, paupières et lobes d'oreilles semblent épaissis. La peau paraît également peu élastique et épaisse, tout comme la langue et les gencives, ce qui amène l'enfant à avoir constamment la bouche ouverte.

Les cheveux sont généralement drus et épais, tout comme les sourcils. Il arrive que les poils du corps (système pileux) soit assez développé (hirsutisme).

Atteinte des os et des articulations

L'atteinte des os et des articulations est très marquée. La croissance est généralement rapide dans la première année de la vie (même supérieure à la moyenne, ce qui a tendance à rassurer les parents), puis elle ralentit vers 2 ou 3 ans et peut s'arrêter totalement vers 6 ou 8 ans. Les personnes restent de petite taille, souvent très inférieure à la moyenne (taille définitive de moins de 1 m pour les formes très sévères à 1,60 m pour les formes atténuées).

Les os ne se développent pas normalement, notamment au niveau des bras et des jambes, du bassin, de la colonne vertébrale (les vertèbres se déforment). Ces anomalies, visibles à la radiographie, sont responsables de plusieurs manifestations plus ou moins sévères. L'atteinte du bassin peut entraîner un déboîtement (luxation) des hanches. Le dos devient progressivement rond, voûté (cyphose). Une scoliose (déviation de la colonne vertébrale) peut également apparaître. Le cou des enfants est court et très raide, et leur thorax prend une forme particulière, pointant vers l'avant. Ces anomalies des os sont désignées par le terme « dysostose multiple ».

Progressivement, les articulations se déforment et les doigts prennent une position contractée, en « griffe » (figure 3). Les mains s'élargissent, avec des doigts relativement courts et larges. Le malade a de plus en plus de mal à attraper des objets ou à effectuer des mouvements nécessitant de la dextérité (écrire, boutonner une veste, faire ses lacets...).



Figure 3
déformation des doigts en « griffe » chez un enfant atteint de MPS.
Source : http://www.lysomed.be/patient/mps1/lyso_pt_mp_body_fr.asp

Les tendons d'Achille (situés derrière la cheville) se rétractent parfois, obligeant l'enfant à marcher sur la pointe des pieds. La marche est également entravée par une déviation plus ou moins marquée des genoux vers l'intérieur avec les chevilles écartées (*genu valgum*), ce qui donne une impression de jambes « en X » (figure 4).



Figure 4
Déformation caractéristique des genoux (*genu valgum*) chez un enfant atteint du syndrome de Maroteaux-Lamy.
Source : <http://www.emedicine.com/orthoped/topic203.htm>

Un syndrome du « canal carpien », dû à la compression des nerfs de la main au niveau du poignet, est très fréquent. Chez beaucoup d'enfants, il ne provoque au début aucun symptôme. Cependant, s'il n'est pas traité rapidement, il entraîne des engourdissements et des picotements, puis de véritables douleurs, au niveau de la main voire du coude. Ces douleurs peuvent réveiller l'enfant la nuit. Sans traitement, les muscles de l'avant-bras perdent petit à petit leur volume et s'affaiblissent.

De manière générale, tous les mouvements des malades sont limités en amplitude en raison de l'atteinte articulaire (notamment au niveau des hanches et des genoux, qui se « blo-

quent » en position demi-fléchie). Dans les formes les moins sévères de la MPS de type VI, la raideur articulaire progressive, moins marquée, peut constituer le premier signe de la maladie.

Anomalies du crâne et de la moelle épinière

La tête des enfants malades est généralement volumineuse (macrocéphalie), le crâne étant allongé d'avant en arrière. Une accumulation excessive de liquide à l'intérieur du crâne (liquide céphalo-rachidien) peut survenir : il s'agit de l'hydrocéphalie, qui se traduit par des maux de tête, une perte de l'équilibre, des troubles visuels ou encore des troubles de la marche. L'hydrocéphalie peut être traitée par une intervention chirurgicale.

Par ailleurs, il existe un risque de compression de la moelle épinière. La moelle épinière est une sorte de cordon situé à l'intérieur de la colonne vertébrale, qui « prolonge » le cerveau et achemine les messages nerveux du cerveau vers les différentes parties du corps. Une compression de la moelle épinière est une complication sévère, puisqu'elle peut entraîner une paralysie des membres ou des muscles assurant la respiration. Heureusement, une surveillance médicale étroite permet généralement d'éviter ces complications.

Atteinte des yeux

Les enfants atteints de MPS de type VI subissent souvent une perte progressive de la vision. A terme, le malade peut devenir aveugle.

En effet, les mucopolysaccharides se déposent et s'accumulent sur la cornée, qui est la membrane transparente située à l'avant de l'œil. Celle-ci devient progressivement opaque, ce qui gêne la vision (*figure 5*). Les lumières intenses deviennent pénibles car très éblouissantes.

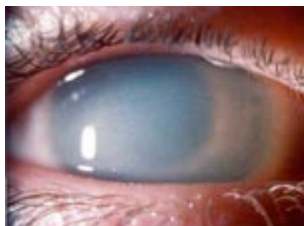


Figure 5
Opacification de la cornée chez un malade atteint de MPS.
Source : www.lysomed.be/patient/mps1

Par ailleurs, il est fréquent que la tension du liquide contenu à l'intérieur de l'œil soit anormalement élevée (glaucome). Le glaucome peut également altérer la vision, d'où l'importance de surveiller son apparition.

Atteinte du système digestif et de l'abdomen

Il est fréquent que les enfants présentent une ou plusieurs hernies. Il peut s'agir du premier signe de la maladie, présent parfois dès la naissance. Une hernie correspond à une boule, située au niveau de l'aîne (hernie inguinale) ou du nombril (hernie ombilicale), causée par un organe (intestin par exemple) qui sort en partie de sa cavité naturelle et s'introduit dans un petit trou pour former cette boursoufflure. La hernie est particulièrement visible lorsque l'enfant tousse, pleure ou fait un effort. Les hernies peuvent être corrigées par une opération chirurgicale mais elles récidivent très fréquemment après la ou les intervention(s).

De manière générale, l'abdomen des malades est volumineux et gonflé. Le volume du foie et de la rate (deux organes situés dans l'abdomen) peut augmenter nettement chez les enfants atteints de la MPS de type VI. On parle d'hépatomégalie (volume du foie augmenté) et de splénomégalie (volume de la rate augmenté). Cela peut être source de gêne ou d'inconfort, voire de douleurs.

Il est également fréquent que les malades souffrent de troubles du transit intestinal (consti-

pation mais surtout diarrhée importante).

Atteinte du cœur et des vaisseaux

L'atteinte cardiaque, liée à l'accumulation dans le cœur des mucopolysaccharides, est fréquente mais survient à un âge variable. Généralement, elle ne pose pas de problèmes avant tard dans la vie. A terme, une insuffisance cardiaque risque d'apparaître, c'est-à-dire que le cœur ne peut plus assurer correctement sa fonction de pompe. En résultent un essoufflement, des difficultés à respirer (dyspnée), provoqués par des efforts de moins en moins importants. Les battements du cœur peuvent être plus rapides ou bien irréguliers (arythmie).

Atteinte des voies respiratoires

Les poumons et les bronches sont également atteints, et les voies respiratoires (par lesquelles l'air passe) rétrécissent. De plus, la cage thoracique est trop étroite, ce qui peut gêner les poumons. La respiration devient alors moins efficace et les poumons sont plus sensibles aux infections. Ces infections se traduisent par de la fièvre, des douleurs thoraciques ou abdominales, une difficulté à respirer et souvent une toux.

Les poumons et le nez sont « encombrés », et les enfants respirent bruyamment. Cet encombrement pose surtout des problèmes la nuit : les malades ronflent, ont un sommeil agité et peuvent souffrir d'apnées du sommeil (ils « oublient » de respirer pendant quelques secondes). Ces arrêts respiratoires sont parfois effrayants pour les parents, mais ils peuvent être palliés par un système de ventilation nocturne (*voir plus loin*).

Par ailleurs, les « ganglions » de la gorge (amygdales et végétations adénoïdes) peuvent être anormalement enflés. Pour libérer les voies respiratoires et limiter les pauses pendant le sommeil (apnées du sommeil), on peut retirer ces ganglions par chirurgie (amygdalectomie, adénoïdectomie).

Les atteintes cardio-vasculaires et respiratoires sont particulièrement sévères dans la MPS de type VI, et elles peuvent être responsables de complications graves potentiellement mortelles.

Atteinte de la bouche et des oreilles

Les dents sont généralement assez petites et espacées, avec un émail fragile et grisâtre. Il existe un retard d'éruption chez de nombreux enfants.

Des petites boules (kystes) se forment fréquemment à l'endroit où les dents définitives doivent pousser, ce qui empêche l'éruption normale des dents et peut entraîner de fortes douleurs que les enfants ne savent pas toujours exprimer.

Comme les muscles de la bouche sont atteints et la langue élargie (macroglossie), la mastication et la déglutition peuvent à terme devenir difficiles, avec des risques d'étouffement par les aliments (fausses routes).

Par ailleurs, les oreilles sont également atteintes au cours de la MPS de type VI : cela provoque des otites à répétition, qui risquent de faire baisser l'audition. Parallèlement, les constituants de l'oreille interne (organes qui transmettent les sons au cerveau sous forme d'impulsions électriques) sont atteints par la maladie, ce qui provoque à terme une baisse d'audition (voire une surdité) chez de nombreux malades, surtout dans les formes sévères.

● Quelle est son évolution ?

L'évolution dépend bien évidemment de la sévérité de la maladie. Chez les enfants atteints d'une forme sévère, les manifestations de la maladie s'aggravent rapidement. Les adolescents et les adultes sont pour la plupart contraints de se déplacer en fauteuil roulant. Leur espérance de vie est très diminuée, le décès survenant généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. L'atteinte cardio-vasculaire et l'atteinte respiratoire constituent les principales causes de décès. Les formes modérées, en revanche, peuvent n'être découvertes qu'à l'âge adulte car les manifestations sont atténuées. L'espérance de vie peut alors être bien plus élevée.

Quant aux formes intermédiaires, il est impossible de décrire leur évolution puisque celle-ci dépend de la sévérité des atteintes des différents organes.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic de la MPS de type VI ? En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?

Le diagnostic est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, comme la présence de hernies inguinales et/ou ombilicales, d'un encombrement du nez et des voies respiratoires avec infections à répétition, d'otites répétées... L'existence d'une courbure anormale du dos lorsque l'enfant est assis (cyphose), d'une raideur articulaire progressive, d'opacités cornéennes est parfois ce qui pousse les parents à consulter. Si le médecin suspecte alors la présence d'une mucopolysaccharidose, il peut vérifier qu'il s'agit d'une MPS de type VI de deux manières différentes :

- par la mise en évidence de la présence en forte quantité dans les urines de dermatane sulfate. N'étant pas dégradé, il est effectivement rejeté dans les urines à un taux anormalement élevé.

- par la mise en évidence de l'absence (ou du déficit) en enzyme arylsulfatase B.

La mesure du taux de dermatane sulfate se fait en laboratoire spécialisé sur un échantillon d'urine. Si ce taux est anormalement élevé, le laboratoire analysera l'activité de l'enzyme dans un prélèvement de sang ou de peau. Si l'enzyme est peu ou pas active du tout, le diagnostic de MPS de type VI est confirmé.

La mutation génétique en cause dans la maladie peut être identifiée (diagnostic moléculaire), afin de faciliter l'enquête chez les autres membres de la famille.

En moyenne, le diagnostic de la MPS de type VI n'est posé que deux ans et demi après les premiers symptômes.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La MPS de type VI peut être confondue avec d'autres mucopolysaccharidoses (types I et II surtout). La mucopolysaccharidose de type I, ou maladie de Hürler, a des symptômes très proches mais les malades souffrent d'un déficit intellectuel. Par ailleurs, l'enzyme déficiente n'est pas la même. Quant à la mucopolysaccharidose de type II, ou syndrome de Hunter, elle se distingue également par un déficit enzymatique différent et parfois par des lésions caractéristiques de la peau.

● Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Oui, ce dépistage est possible lorsqu'un enfant naît et que l'un de ses frères et/ou soeurs est atteint de la MPS de type VI. Étant donné qu'il s'agit d'une maladie héréditaire, il y a un risque pour que les autres enfants du couple soient également atteints. Le diagnostic décrit ci-dessus est alors réalisé dès la naissance : plus la maladie est diagnostiquée tôt, mieux elle sera prise en charge.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants?

Le mode de transmission de la MPS de type VI et le risque pour un couple d'avoir de nouveau un enfant atteint peuvent être précisés lors d'une consultation de génétique.

La MPS de type VI est une maladie génétique héréditaire. Elle est due à l'anomalie d'un gène sur le chromosome 5. Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. La transmission de la maladie se fait de façon autosomique récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux (*figure 6*). Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux à la fois de leur père et de leur mère sont atteints.

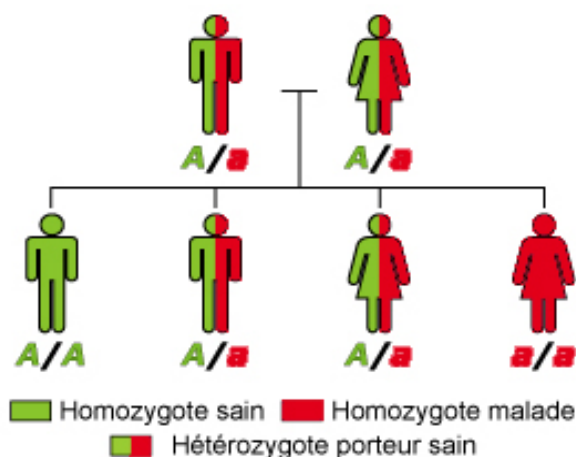


Figure 6 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la MPS de type VI (on dit qu'il est homozygote).

Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.

L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Le risque de transmettre une maladie autosomique récessive, quelle qu'elle soit, est plus élevé en cas de mariage consanguin.

Source : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>)

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de MPS de type VI est de 1 sur 4 pour chaque grossesse.

La sévérité de la maladie dépend du défaut du gène (c'est-à-dire de la mutation) qui entraînera la production d'une enzyme fonctionnant un petit peu ou bien pas du tout.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de Hürler, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (mutation du gène *IDUA* si la mutation responsable a été identifiée), ou l'absence de l'activité de l'enzyme alpha-L-iduronidase, par le biais d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique ou enzymatique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à l'aide d'une seringue sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15^e semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

Le prélèvement de villosités chorales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 12^e semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de génétique au préalable. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et s'il s'avère que le fœtus est atteint de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels en sont les bénéfices ? Quels en sont les risques ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement permettant de « réparer » les gènes malades et de guérir de la MPS de type VI. Cependant, en fonction du degré de sévérité de la maladie, plusieurs traitements peuvent être proposés pour améliorer la qualité de vie des malades, en traitant les symptômes grâce à une prise en charge pluridisciplinaire et en essayant de corriger le déficit en enzyme arylsulfatase B.

Le traitement enzymatique substitutif

Depuis 2005, un nouveau traitement est disponible, permettant d'administrer directement une enzyme identique à l'arylsulfatase B dans le sang.

Le traitement enzymatique substitutif, ou enzymothérapie substitutive, par la galsulfase (nom de l'enzyme de substitution utilisée) permet de fournir suffisamment d'enzymes pour dégrader en partie les mucopolysaccharides accumulés dans les cellules.

L'enzyme est administrée chaque semaine par perfusion (qui dure quelques heures), et ce toute la vie durant.

Les premiers effets peuvent être longs à apparaître, car l'enzyme de substitution détruit peu à peu les déchets qui se sont accumulés pendant des mois ou des années, mais ce traitement est particulièrement efficace sur les symptômes respiratoires et cardiaques. Il permet également d'accroître la tolérance à l'exercice, de réduire le volume du foie et de la rate, de diminuer le phénomène d'apnée du sommeil... Les malades ont une meilleure

endurance (ils marchent plus longtemps, peuvent monter les escaliers plus facilement) et se sentent moins fatigués. L'atteinte osseuse et articulaire devient moins sévère mais dans une moindre mesure. L'enzymothérapie peut être commencée chez les jeunes enfants.

Quelques effets indésirables ont été observés, notamment des maux de tête, de la fièvre, des douleurs articulaires ou abdominales et des éruptions cutanées légères. Une sorte d'allergie à l'enzyme survient dans quelques cas, mais elle est très bien contrôlée par les médecins et s'estompe progressivement. Dans l'ensemble, ce traitement est très bien toléré. Cependant, cette thérapie étant très récente, il n'y a pas encore de suivi à long terme pour évaluer précisément son effet sur la qualité et l'espérance de vie des malades.

La greffe de moelle osseuse

Jusqu'à très récemment, la greffe de moelle osseuse était le seul traitement disponible pour pallier le déficit en enzyme et était donc effectuée sur certains enfants. La moelle osseuse, substance liquide située à l'intérieur des os, est le site de fabrication des cellules sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes. L'objectif de la greffe est d'apporter au malade une nouvelle moelle provenant d'un donneur compatible (souvent un frère ou une sœur), qui contient des globules blancs dépourvus de l'anomalie génétique. Ceux-ci fabriqueront l'enzyme manquante et la « distribueront » aux cellules de l'organisme via la circulation sanguine.

Cependant, à l'heure actuelle, elle n'est quasiment plus préconisée, car les risques sont trop importants et que les bénéfices ne sont pas supérieurs à ceux de l'enzymothérapie. En effet, la greffe de moelle osseuse peut entraîner des complications graves et il n'y a aucune garantie qu'elle « prenne », c'est-à-dire qu'elle soit bien tolérée par le malade.

● **Quelles sont les autres options thérapeutiques ?**

La MPS de type VI a de nombreuses conséquences sur plusieurs fonctions (respiration, audition, vision, fonctionnement cardiaque...) ; il faut donc prendre en charge tous les symptômes pour aider au mieux le malade.

Traitement des problèmes osseux et articulaires

Les manifestations ostéo-articulaires sont extrêmement invalidantes. La raideur articulaire peut être limitée par des exercices réguliers de physiothérapie ou de kinésithérapie, par des massages... Ces exercices sont indispensables pour préserver au maximum la mobilité articulaire et la marche. Dans certains cas, des chaussures orthopédiques adaptées peuvent aider le malade à avoir une meilleure posture et soulager les articulations et le dos.

La déformation du dos (cyphoscoliose) peut être prise en charge grâce à un corset permettant de maintenir l'enfant dans une bonne posture et de limiter l'évolution. Une opération est parfois nécessaire.

Enfin, le syndrome du canal carpien, qui peut s'accompagner d'une perte de sensibilité des doigts, d'une perte de force de la main et de fortes douleurs dans l'avant-bras, doit être traité précocement par chirurgie.

Traitement des problèmes cardio-vasculaires

Des médicaments contre l'hypertension sont parfois nécessaires.

En cas d'endommagement trop important des valves cardiaques (structures élastiques empêchant le sang de refluer d'une cavité du cœur vers l'autre, ou d'une artère vers le cœur), celles-ci peuvent être remplacées par des valves artificielles par une intervention chirurgi-

cale. C'est une opération relativement courante mais longue et nécessitant une anesthésie générale.

Traitement des problèmes respiratoires

Les difficultés respiratoires et les infections sont souvent très importantes.

Les infections doivent d'abord être traitées par des antibiotiques. Des vaccins (contre les pneumocoques et la grippe) peuvent éventuellement être administrés pour limiter les risques.

En outre, plusieurs solutions peuvent être envisagées pour aider le malade à mieux respirer, à commencer par des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à drainer les sécrétions pour libérer les bronches. En dehors des séances faites par le kinésithérapeute, les parents peuvent apprendre à réaliser certains massages et mouvements pour soulager l'enfant.

Il est parfois conseillé d'enlever les amygdales, ainsi que les végétations, car elles contribuent à obstruer les voies respiratoires lorsqu'elles sont enflées. Leur ablation est très simple et se fait sous anesthésie générale, avec une hospitalisation d'une demi-journée. Cette opération permet à l'enfant de mieux respirer, mais aussi d'avoir moins d'otites et d'être plus éveillé.

Les épisodes d'interruption nocturne de la respiration (apnée du sommeil) peuvent amener à mettre en place un système de ventilation mécanique, au moins pendant la nuit. Il s'agit d'un masque que l'on porte en dormant et qui insuffle de l'air.

Si les difficultés respiratoires sont trop importantes et qu'elles ne cessent de se dégrader, une trachéotomie peut éventuellement être réalisée : il s'agit d'une opération consistant à créer un orifice dans la trachée, à travers lequel un tube est introduit, pour faciliter la respiration. Il s'agit toutefois d'une solution extrême qui doit être discutée avec les médecins.

Traitement des difficultés d'alimentation

Des séances d'orthophonie peuvent permettre de préserver la mastication et d'aider les enfants à avaler leurs aliments sans risque. A terme, une alimentation mixée et l'épaississement des liquides peuvent être nécessaires pour éviter les fausses routes à répétition (passage des aliments dans les voies respiratoires). Les parents peuvent apprendre certaines techniques permettant de limiter les fausses routes (positionnement adapté de la tête de l'enfant, de la cuillère, de la tasse...) auprès de l'équipe soignante.

Dans certains cas, une gastrostomie peut être réalisée pour permettre à l'enfant de s'alimenter sans risque : cette intervention consiste à poser un petit tuyau plastique reliant directement l'estomac à la paroi extérieure du ventre. Elle a pour but de mettre en place une sonde qui permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale), pour s'assurer que l'enfant ne perde pas trop de poids.

Même si une gastrostomie est mise en place, il est possible de maintenir en parallèle une alimentation « normale » bien qu'en moindre quantité, qui permettra de préserver le plaisir de manger et d'offrir au malade les aliments qu'il aime.

Traitement des problèmes oculaires, auditifs et bucco-dentaires

Malheureusement, l'opacification de la cornée est difficile à enrayer, même si des greffes de cornée sont parfois efficaces, et beaucoup de malades ont une mauvaise vision qui ne se corrige pas. Les yeux étant particulièrement sensibles aux fortes luminosités, il est conseillé de porter des lunettes de soleil et une casquette si besoin, pour se protéger des

lumières éclatantes.

La survenue d'otites à répétition, caractérisées par une accumulation de liquide dans l'oreille (otites séreuses), justifie parfois la mise en place de « yoyos ». Le yoyo est un drain en plastique qui permet d'évacuer le liquide coincé dans l'oreille pour aérer le tympan.

Lorsque la perte de l'audition est trop importante, un appareillage auditif peut être nécessaire pour permettre d'aider le malade à communiquer.

La prise en charge par un orthophoniste (pour les troubles de l'articulation et du langage) et par un psychomotricien (pour les troubles psychomoteurs) est extrêmement importante.

Des soins dentaires réguliers sont également recommandés.

Traitement des problèmes neurologiques (hydrocéphalie)

L'hydrocéphalie (ou accumulation de liquide dans le cerveau) impose une prise en charge rapide car le cerveau risque d'être endommagé. Le traitement consiste en l'implantation chirurgicale d'un tube flexible (un cathéter) qui draine hors du cerveau l'excès de liquide et le dirige dans une autre partie du corps où il sera absorbé (généralement dans la cavité abdominale). De cette façon, la pression exercée sur le cerveau diminue.

Traitement de la douleur

Enfin, pour de multiples raisons (infections, complications, problèmes dentaires...), la douleur est fréquente au cours de la MPS de type VI. Des anti-douleurs (antalgiques) de puissance progressive peuvent être pris par le malade. Le médecin sera de bon conseil pour aider les parents (ou les malades) à soulager les douleurs.

● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

Si un traitement par enzyme de substitution est mis en place, il est très important que les injections d'enzyme soient faites régulièrement, une fois par semaine. Il s'agit d'une contrainte importante pour les familles devant se rendre chaque semaine une demi-journée à l'hôpital.

Par ailleurs, la régularité du suivi et la fréquence de certaines opérations chirurgicales (orthopédiques ou autres) sont contraignantes, surtout lorsque le lieu de suivi est éloigné du domicile. Les interventions chirurgicales peuvent également être fréquentes, surtout lorsque les problèmes osseux et articulaires sont importants.

● **Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?**

Face à la MPS de type VI, il y a plusieurs moments où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique. En fonction de la sévérité de la maladie, les doutes et les moments d'angoisse ne seront pas les mêmes pour tous.

De manière générale, l'annonce du diagnostic, et la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir, est un moment très difficile où les parents ressentent colère, détresse et sentiment d'impuissance. L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Pour les parents ayant un enfant gravement malade, il est difficile de préserver le couple, de consacrer suffisamment de temps aux autres enfants et de ne pas surprotéger l'enfant malade. Les frères et sœurs peuvent ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie. L'aide d'un professionnel peut

être nécessaire pour favoriser la communication. Un psychologue pourra aider les parents à trouver leur place, à redéfinir leur rôle, à faire face aux réflexions de l'entourage, mais également à accepter leurs moments de découragement et de fatigue.

Pour les malades, il est parfois difficile d'accepter sa maladie et le handicap qu'elle entraîne (notamment à l'adolescence) comme l'impossibilité de marcher pour certains. Un soutien pourra être bénéfique pour réussir à s'intégrer socialement, scolairement ou professionnellement.

● **Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?**

Le suivi se fait dans un service spécialisé dans les maladies lysosomales, qui organise une prise en charge pluridisciplinaire (pédiatre, neuropédiatre, orthopédiste, cardiologue...), dont les coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Des examens réguliers sont nécessaires pour suivre l'enfant et adapter les soins à l'évolution de la maladie. Leur fréquence est fixée par l'équipe médicale.

Les radiographies, tout d'abord, permettent de suivre la déformation des os et de la colonne vertébrale et de mettre en place les mesures orthopédiques qui s'imposent.

Une IRM (imagerie par résonance magnétique) ou un scanner permettent de surveiller la moelle épinière et d'intervenir à temps afin d'éviter sa compression.

Un électrocardiogramme (ECG, enregistrement de l'activité cardiaque) et une échocardiographie (image du cœur obtenue par échographie) réalisés régulièrement permettent de surveiller le fonctionnement du cœur.

De même, des contrôles ophtalmologiques et des visites régulières chez le dentiste et l'oto-rhino-laryngologiste (spécialiste du nez, de l'oreille et de la voix) sont conseillés.

Enfin, une étude du sommeil (polysomnographie) peut être nécessaire en cas d'apnée du sommeil et de difficultés respiratoires. Cet examen est réalisé à l'hôpital dans un centre de sommeil et permet, si besoin, de mettre en place une assistance respiratoire.

● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou pour soigner son enfant ?**

De manière générale, les personnes atteintes de la MPS de type VI sont particulièrement sensibles aux infections, et il est nécessaire de soigner chaque infection, même minime, par des antibiotiques pour éviter qu'elle ne s'aggrave. Ainsi, il ne faut pas hésiter à consulter son médecin lorsque l'enfant est plus encombré ou plus enrhumé que d'habitude.

Par ailleurs, il est important d'avoir une alimentation équilibrée pour ne pas accentuer les troubles digestifs. Lorsque l'enfant a des difficultés à avaler et à mâcher, ce qui est souvent le cas dans les formes sévères, il peut être nécessaire de lui cuisiner des aliments liquides ou mixés (soupes, purées, bouillies) de sorte à ce qu'il continue à s'alimenter correctement et sans risque d'étouffement. Cependant, aucun régime alimentaire particulier ne permet d'éviter l'accumulation de mucopolysaccharides.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

Le diagnostic de MPS de type VI doit impérativement être signalé à l'équipe soignante, surtout si une anesthésie doit être envisagée, pour que les précautions nécessaires soient pri-

ses. En effet, la MPS de type VI s'associe à des difficultés d'intubation (insertion dans la trachée d'un tube introduit par le nez ou la bouche et permettant d'insuffler de l'air) lors d'une anesthésie générale. Ces difficultés sont liées d'une part à l'extrême fragilité du cou, et d'autre part au faible diamètre de la trachée, rétrécie en raison de l'accumulation du kératane sulfate. Dans le cas où une anesthésie générale ne peut pas être évitée, des précautions particulières s'imposent donc pour ne pas risquer de déclencher un stress respiratoire ou une compression de la moelle épinière.

A l'école, ou lorsque l'enfant est en vacances, il est impératif d'informer les enseignants ou les accompagnateurs des risques liés à l'anesthésie (à qui le médecin peut donner une lettre à transmettre en cas d'accident).

● Peut-on prévenir cette maladie?

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie héréditaire, mais les traitements peuvent dans une certaine mesure limiter les complications de la maladie.

Vivre avec

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Selon la sévérité de la maladie, les conséquences sur la vie quotidienne peuvent varier considérablement.

Les personnes atteintes des formes moins sévères de la maladie peuvent avoir une vie (et une espérance de vie) quasi normale, travailler, avoir des enfants...

Les enfants ou adolescents atteints de ces formes modérées de MPS de type VI peuvent généralement suivre une scolarité en interaction avec les autres enfants, avec quelques aménagements. Les problèmes d'audition et de vision comme le grossissement de la langue sont autant de facteurs contribuant à rendre l'acquisition et/ou la maîtrise du langage difficile. Des adaptations seront peut-être nécessaires pour respecter le rythme de l'enfant. A la demande des parents, le chef d'établissement peut mettre en place un Projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions. Compte-tenu des besoins de l'enfant, certains aménagements sont nécessaires. Pour les enfants reconnus « handicapés » par la Commission des Droits et de l'Autonomie (CDA) qui relève de la Maison Départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant (rendre les locaux accessibles, demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire...) sont alors définis par la MDPH.

Mais dans sa forme grave, de loin la plus courante, la maladie de Maroteaux-Lamy reste une maladie progressive, très handicapante et mortelle. La prise en charge dépend alors des capacités de la personne à se déplacer, à parler, à respirer et à manger. Le fait qu'il n'y ait pas de dégradation intellectuelle permet de préserver les relations et la communication avec le malade. De nombreuses mesures peuvent être entreprises pour lui assurer confort et épanouissement et préserver au mieux ses capacités physiques. Il est par ailleurs indispensable pour les parents de se ménager des moments de repos, de détente, pour puiser

les forces nécessaires pour faire face au quotidien.

Enfin, rappelons que le fait que la maladie soit diagnostiquée de plus en plus tôt et que les traitements actuels (notamment l'enzymothérapie) permettent de limiter l'altération de certaines fonctions aident les enfants et les adultes à vivre du mieux possible avec la MPS de type VI, et apportent de nouveaux espoirs.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Les recherches menées sur cette maladie et de manière générale sur les maladies lysosomales ont pour objectif premier de trouver un traitement permettant de remplacer le gène malade par un gène fonctionnel. Des essais de thérapie génique, technique qui consiste à apporter le gène manquant par le biais d'un virus inoffensif, ont obtenu des résultats encourageants sur certains modèles animaux. Une autre piste de recherche est l'amélioration de l'enzymothérapie dans le but de traiter l'atteinte osseuse qui reste mal corrigée.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux maladies lysosomales. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui sont au courant de la législation et des droits.

bénéficiaire d'une prise en charge à 100% (exonération du ticket modérateur) par la Sécurité sociale du financement des soins et des frais médicaux au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100%, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations - aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ... - demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, suivant leur état de santé, une Allocation adulte handicapé (AAH) et une Prestation de compensation du handicap (PCH)

peuvent être allouées aux personnes atteintes. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints.

Une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80%, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de santé de la personne.

L'un des parents peut prétendre à une Allocation journalière de présence parentale (AJPP) si le médecin traitant juge que sa présence auprès de l'enfant est indispensable. Une demande d'hospitalisation à domicile ou encore d'une aide à domicile peut être faite. Les parents d'enfants scolarisés atteints de mucopolysaccharidose, peuvent solliciter un Projet personnalisé de scolarisation (PPS) (« voir la rubrique « *Vivre avec* »).

Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas compatibles entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation.

Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (à consulter [ici](#)), qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

**Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale**

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Maladies Rares
Info Services

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Nathalie Guffon

Centre de référence des maladies
rénales rares et des maladies héréditaires
du métabolisme

Département de pédiatrie - Unité
des maladies métaboliques
CHRU Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Docteur Agnès Bloch-Zuppan

Centre de référence des manifestations
odontologiques des maladies rares
Service de soins bucco-dentaires
CHU Hôpital Civil - Hôpitaux universitaires
de Strasbourg, Strasbourg

Association Vaincre les Maladies
Lysosomales



*Association Française des
Conseillers en Génétique*