

Synthèse à destination du médecin traitant

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Nom de la maladie rare**

Mucopolysaccharidoses

Synthèse à destination du médecin traitant

Les MPS sont des maladies de surcharge lysosomale dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAGs). Les principales molécules accumulées sont : le dermatane sulfate, constituant principal des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principal constituant de la membrane cellulaire, le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée. Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multisystémiques.

Les MPS sont des maladies rares, ayant une incidence cumulée de 1:25 000 à 1:30 000 naissances.

La transmission génétique de ces maladies est autosomique récessive à l'exception de la MPS II qui est liée à l'X. A ce jour, onze déficits enzymatiques, responsables des différents groupes de MPS (MPS I-IV, VI, VII et IX) ont été identifiés. Les gènes mutés pour ces déficits enzymatiques sont tous connus.

1- MPS I (déficit en alpha-L-iduronidase). Elle présente un continuum phénotypique dans lequel on peut identifier 3 entités bien décrites: la maladie de Hurler ou MPS I-H est la forme la plus sévère, avec une atteinte multiviscérale et neurologique progressive ; la maladie de Scheie ou MPS I-S, la moins sévère, n'a pas d'atteinte cognitive progressive ; la maladie de Hurler-Scheie ou MPS I-HS est une forme intermédiaire. L'incidence est estimée à 1:100 000 naissances. Des formes intermédiaires entre ces 3 entités sont observées.

2- MPS II (déficit en iduronate sulfatase) ou maladie de Hunter. On distingue 2 sous-types : MPS IIA, où existe une atteinte viscérale et neurodégénérative et MPS IIB, sans atteinte neurodégénérative. L'incidence est estimée à 1:80 000 garçons. De très rares cas de MPS II ont été décrits chez des filles.

3- MPS III ou maladie de Sanfilippo. Elle est due à 4 déficits enzymatiques différents, responsables de symptômes cliniques similaires, principalement neurologiques, (MPS IIIA : déficit en héparane-N-sulfatase ; MPS III-B : déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase ; MPS III-C : déficit en acétyl-CoA:alpha-glucosamine-N-acétyltransférase ; MPS III-D : déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase). L'incidence globale est estimée à 1:147 000 naissances, le type A étant le plus fréquent en France.

4- MPS IV ou maladie de Morquio. On en distingue 2 formes : MPS IVA ou maladie de Morquio A (déficit en galactose-6-sulfate sulfatase), forme la plus fréquente, dont l'incidence est estimée à 1:300 000 naissances ; MPS IVB ou maladie de Morquio B (déficit en bêta galactosidase). Les manifestations ostéoarticulaires sont au premier plan.

5- MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy (déficit en arylsulfatase B). Son incidence est estimée à 1:600 000 naissances. Comme dans la MPS I, les présentations cliniques varient à travers un continuum phénotypique, d'une forme rapidement progressive au sein de laquelle prédominent la petite taille et une atteinte multiviscérale sévère jusqu'à une forme lentement progressive dans laquelle le tableau est dominé par une atteinte ostéoarticulaire, cardiopulmonaire et ophtalmologique alors que la taille peut être normale.

6- MPS VII ou maladie de Sly (déficit en bêta-glucuronidase). C'est une affection très rare, la plupart des cas étant diagnostiqués en période anténatale . Seulement quelques patients sont actuellement vivants en France.

7- MPS IX (déficit en hyaluronidase) ; Décrite pour la première fois en 1996, c'est une affection exceptionnelle, aucun cas n'a été diagnostiqué en France à ce jour.

Dans toutes ces types de MPS, existe un continuum entre les formes sévères et modérées.

Les MPS sont des maladies chroniques, progressives et multiviscérales. L'âge des premiers symptômes est fonction de la sévérité de la maladie : les signes sont souvent observés dès les premiers mois de vie. Les formes les plus sévères peuvent avoir un début anténatal.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'étude biochimique (dosage des GAGs urinaires et de l'activité enzymatique). L'analyse en biologie moléculaire précise le génotype et permet le conseil génétique.

Différentes lignes de traitement spécifique sont utilisées ou en cours d'essai thérapeutique pour les MPS. Actuellement deux de ces traitements ont prouvé leur efficacité et sont validés pour certaines de ces maladies :

- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) (efficace essentiellement pour la MPS I).
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) par voie intraveineuse (MPS I, II, IV, VI).

Dans ce PNDS sont discutées plus spécifiquement les MPS qui relèvent de traitements spécifiques et validés.