

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO (USTTB)



Faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019 N°.....

THESE

Etude Clinique, Paraclinique et Génétique des
Mucopolysaccharidoses (MPS)

Dans le Service de Neurologie du CHU du Point G

Présentée et soutenue publiquement le 07/08/2019 devant
la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Par

M. TEME Adama

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Boubacar TOGO

Membre : Dr Dramane COULIBALY

Directeur : Pr Cheick Oumar GUINTO

Co-Directeur : Dr Guida LANDOURE

DEDICACE

Je rends grâce

A

ALLAH : Le tout puissant, le miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, le clément, pour la miséricorde, la bonté et la grâce, tu m'as assisté tout au long de mon existence, seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie.

Au Prophète Mohamed (Que la paix et le salut de Dieu soit sur lui).

A mon très cher père Aboubacary.

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fourni beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans doute qu'on vous décerne le prix du père exemplaire.

BA: Recevez ici l'expression de ma profonde affection, j'implore le tout puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une longue vie heureuse et pleine d'affection.

A mes merveilleuses mères Madina TEME et Anta TEME.

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont tant admirables. Vous étiez toujours présentes pour nous écouter, nous reconforter, et nous montrer le bon chemin pour notre bien-être. Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes des mères formidables.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection tout en vous souhaitant longue vie dans le bonheur et de bonne santé.

A ma très chère femme (cousine) Awa TEME, A mes enfants (Fatoumata et Hamidou).

Merci de venir reconforter et de stabiliser ma vie. Qu'Allah me donne la force nécessaire pour vous faire face avec un esprit plein d'affection, Que le Dieu de la terre et des cieux nous assiste tout au long de notre vie, longue vie et bonne santé à vous. Ainsi soit-il.

A mes très chères sœurs: Rokia, Lamata, Tata, Habibaty.

En témoignage de mon affection et de mon attachement, avec mes vœux de réussite, de succès, d'avenir prometteur et joyeux tout au long de votre vie de foyer, que la bénédiction des parents vous accompagne; ainsi soit-il.

A mes frères: Abdoulaye, Adama, Ibrahim, Chiaka, Hamadoune, Boukary, Moussa, Feu Sékou O : Tout mes remerciements pour vos esprits et qu'Allah nous accorde une très longue vie de famille pour que nous bénéficions le fruit de tout ce qu'on sème.

A mes parents: Hamidou dit Balougo TEME et Hawa Poudiougou.

C'est le moment de vous rendre un hommage mérité. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude, que Dieu vous accorde longue vie.

A mes cousins et cousines:

Je vous souhaite tout bonheur, succès et prospérité.

A la mémoire de mes défunts grands-parents :

Que vos âmes reposent en paix.

A mes Oncles, Tontons et Tantes: Aldjouma Témé, Oumar Témé, Boukary Témé, Laya Témé, Godioloum Témé, Bougoï Témé, Mariam Kodio, Garibou Guindo, Ogotèmèlou Kassogué, Yabaye Témé, Mariam Poudiougou, Yaboudou TEME, Amré TEME, Laya Dara, Feu Seydou Babadji et famille.

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

A mes grands frères: Méssoum Témé, Benoit Togo, Eloi Togo, Bourama Togo, Issa Témé, Bourama Témé.

Vous qui n'avez jamais cessé de m'encourager, m'aider et de me soutenir, ma réussite faisait partie de votre préoccupation. Je ne pourrais jamais exprimer avec un mot tout ce que je ressens pour vous. Merci

A mes amis : Oumar Sall, Théophile Togo, Sékou Ongoïba, Amadou Ongoïba, Adama Karembé, Mady Touré, Oumar Traoré, Christophe Banou, Bourama Sylla.

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance, ma profonde gratitude pour votre amitié sans faille et de votre compréhension et encouragements.

Merci pour votre amitié fraternelle. Vous étiez toujours là aux moments difficiles comme aux moments de joie pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais une source de sourire tout au long de notre vie.

Aux Professeur Cheick Oumar Guinto, Mahamadou Traoré.

Chers maitres, merci de nous accepter parmi vous et de votre confiance.

Aux Docteurs: Guida Landouré, Lassana Cissé, Thomas Coulibaly, Mamadou Karambé, Samba O Djimdé, Adama Seydou Sissoko, Toumany Coulibaly, Kékouta Dembélé, Salimata Diarra, Hamidou Bagayoko, Mamadou Konaté, Oumar Samassékou.

Vous êtes des maitres exemplaires. Votre rigueur dans le travail, votre sens d'orateurs et votre synergie dans le travail font de vous des maitres admirables.

Chers maitres veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Aux Docteurs: Ibrahima Traoré, Charles Coulibaly, Ousmane Dicko, Adama Mamadou Koné, Mahamadou Sacko, Abdoulaye Yalcouyé, Abdoulaye Taméga, Abdoulaye Bocoum, Baneye Maïga, Emile Dembélé, Oumar Samassékou, Kankou Traoré, Maïmouna Togo, Oumarou TEME, Fousseïni Kané. Je vous dis merci pour vôtres aides.

A tous les internes de la Neurologie du CHU Point-G.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous nos patients qui nous ont accordé leur confiance...

Remerciements

Mes remerciements:

A toutes les familles TEME, Togo, Karembé, Dolo, Doumbo, Sall, Poudiougou, Ongoïba, Landouré, Bocoum, Yalcouyé, Niangaly, Dara, Ouologuém, Kodio, Tembély, Nango, Guindo, Babadji, Touré, Kéïta, Diarra, Traoré, Touré, Magassouba, Sissoko, Diakité, Sidibé, Sountoura, Diallo, Boré, Sylla, Kouyaté.

Très chères familles, vous m'avez supporté et adressé vos bénédictions tout au long de ce travail malgré mes défauts et sans arrière-pensée. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes frères et Co-chambriers: Seydou Kodio, Adama dit Luc Tembély, Moussa Zanké Diarra, Sékou Diallo, Karim Coulibaly, Koman Kéïta.

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude et merci pour vos aides et encouragements.

Aux internes du Service de Neurologie du CHU Point G :

Fatoumata Dagnon, Aba Cissé, Oumou Traoré, Cheick AK Cissé, Cheick Oumar Sidibé, Alex Joël Ouabo, César Donald, Tousaint Tamesse, Hassan Samir, Momath Josias, Mahamadou Sy.

Je vous remercie pour l'estime et le respect que vous avez manifesté à mon égard. Merci pour vos conseils et vos encouragements.

A tout le personnel du service de la neurologie du CHU Point-G.

A tout le corps infirmier et les techniciens de surface.

Merci pour votre bonne collaboration.

A mes camarades de la 7^{ème} et 8^{ème} promotion du numerus clausus à la FMOS.

Ce travail n'est que la somme de nos efforts consentis durant ce long trajet.
Trouvez ici mes sincères remerciement et reconnaissances.

A tout le personnel du Service Center Mali.

A tous les membres de la Société Malienne de Génétique Humaine.

A tous les membres de la Société Africaine de Génétique Humaine.

A tous les membres de la Société Malienne de Neurosciences.

A nos partenaires de la National Institute of Health NIH/NINDS.

A tous les membres du Consortium H3Africa.

A tous les membres de H3Africa Fellows's Club.

A tous mes camarades, aînés et cadets des facultés de Médecine et
d'Odontostomatologie et de Pharmacie

**A tous ceux dont les noms n'ont pas été cités mais qui de près ou de loin ont
contribué à la réalisation de ce travail.**

Liste des abréviations :

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ATCD: Antécédent

AR : Autosomique Récessive

AMM : Autorisation de mise au marché

AH : Acide hyaluronique

BLAST: Basic Local Aligement Search Tools

CAT : Conduite à tenir

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

Ca++ : Ions calcium

CS : Chondroïtine sulfate

CRP : Protéine C réactive

DS : Dermatan sulfate

DRPLA: Dentato-Rubro-Pallido-Luysienne

DNA: Desoxyribonucleic Acid

dNTPs : désoxynucléoside triphosphates

EEG : Électroencéphalographie

ECG: Electrocardiogramme

EMG : Electromyographie

EDTA: Acide Ethylene-Diamine-Tétra-Acétique

FDA : Food and Drug Administration

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMPOS: Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie

GS : Garçon de surface

GPe : Segment externe du Globus Pallidus








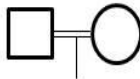


GPi : Segment interne du Globus Pallidus

HS : Héparane sulfate

H3A: Human Hereditary and Health in Africa

- IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique
- MPS :** Mucopolysaccharidose
- MPSs :** Mucopolysaccharidoses
- NCBI:** National Center for Biotechnology Information
- NIH:** National Institutes of Health
- NINDS:** National Institute of Neurological Disorders
- NFS :** Numération Formule Sanguine
- PCR:** Polymerase Chain Reaction
- PUT:** Putamen
- RBC:** Red Blood Cell
- Rx :** Radiographie
- TBP:** Tata Box binding protein
- TDM:** Tomodensitométrie
- UCL:** University College of London
- USA:** United States of America
- USTTB:** Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
- KS :** Kérotane sulfate
- MPSs:** Mucopolysaccharidoses
- PC :** Périmètre crânien
- VS :** Vitesse de sédimentation
- ORL :** Oto-rhino-laryngologie
- TES :** Traitement par enzyme de substitution
- SPG :** Les paraplégies spastiques héréditaires
- UICC :** Membre de l'Union Internationale contre le Cancer
- GFAOP:** Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique

Sigles d'un arbre généalogique (Pedigree) :

	Sujet sain sexe masculin
	Sujet sain sexe féminin
	Lien de mariage
	Patient (e) index
	Sujet malade de sexe masculin
	Sujet malade de sexe féminin
	Sujet vu en consultation
	Mariage consanguin
	Avortement
	Sujet décédé

**Hommages
Aux
Membres du Jury**

A notre maître et président du jury

Professeur Boubacar Togo

- Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS
- Chef du département de la pédiatrie du CHU Gabriel TOURE
- Chef de l'unité d'Oncologie Pédiatrique
- Membre de l'Union Internationale contre le Cancer (**UICC**)
- Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (**GFAOP**)

Cher maître, vous nous faites un grand honneur, en acceptant de présider ce jury, malgré vos nombreuses occupations. Votre simplicité, votre désir de transmettre le savoir, vos qualités scientifiques et votre modestie font de vous un maître de référence. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profond respect. Que Dieu tout puissant vous accorde longue vie afin que nous bénéficions d'avantage de votre formation.

A notre maître et juge
Dr. Dramane Coulibaly

- Spécialiste en Neurologie et Neurophysiologie
- Praticien hospitalier à l'Hôpital Mère-Enfant du Luxembourg
- Membre de la Société de Neurologie du Mali
- Membre de la Société malienne de lutte contre l'Epilepsie

Cher maître, c'est à la fois un honneur et un privilège de vous avoir dans notre jury, scientifique dévoué, vous avez toujours montré votre attachement particulier au développement de la Neurologie au Mali, votre simplicité et votre sens du dialogue font de vous un maître admiré et respecté par tous. Veuillez recevoir ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Co-directeur de Thèse
Docteur Guida Landouré

- Spécialiste en Neurogénétique (**MD, PhD**);
- Praticien hospitalier au CHU du Point G;
- Maître-assistant à la FMOS ;
- Investigateur principal de l'étude sur les pathologies neurologiques héréditaires au Mali;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Génétique Humaine;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences;
- Membre de la Société Malienne de Neurologie;
- Membre de la Société Africaine de Génétique Humaine;
- Membre de la Société Américaine de Génétique Humaine;
- Membre du consortium Human Hereditary and Health in Africa (**H3Africa**).

Cher Maître, c'est un grand honneur pour nous d'être parmi vos élèves. Votre générosité, Votre humilité, votre désir à faire évoluer le domaine de la recherche scientifique au Mali font de vous un chercheur modèle. Nous avons été également touché par votre modestie et de votre foi. Votre dynamisme, votre esprit d'équipe, votre rigueur dans la démarche scientifique, font de vous un maître de référence.

Cher maître, nous ne pourrions jamais vous remercier assez mais, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Puisse Allah l'omniscient vous aider à atteindre vos objectifs.

A notre maître et Directeur de Thèse
Professeur Cheick Oumar Guinto

- Professeur titulaire de Neurologie à la FMOS
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Coordinateur du DES de Neurologie
- Chef de Service de Neurologie du CHU du Point-G
- Membre fondateur de la Société Malienne de Neurosciences
- Président de la Société de Neurologie du Mali
- Membre du Consortium H3Africa

Cher Maître, nous avons été ému par votre disponibilité, votre modestie, votre sens de responsabilité, votre exactitude scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques vous place sans doute, au rang de maître de référence.

Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître, auprès de vous nous nous sommes toujours sentis auprès de notre propre père.

Soyez rassuré cher Maître, de notre entière disponibilité et de notre profonde gratitude.

Qu'Allah vous accorde encore longue vie auprès de nous et en bonne santé afin nous puissions continuer à bénéficier de vos enseignements.

Table des matières

1	INTRODUCTION :	2
2	OBJECTIF.....	5
2.1	Objectif général :	5
2.2	Objectifs spécifiques :	5
3	GENERALITES :	7
3.1	DEFINITION :	7
3.2	EPIDEMIOLOGIE :	7
3.3	RAPPEL.....	8
3.3.1	Rappel anatomo-physiologique :	8
3.3.2	Rappel génétique et mode de transmission :	9
3.3.3	PHYSIOPATHOLOGIE :	11
3.4	DIAGNOSTIC.....	13
3.4.1	CLINIQUE :	13
3.4.2	ASPECTS BIOLOGIQUES :	20
3.4.3	FORMES CLINIQUES :	23
2.4.3.1	Les MPS I (déficit en alpha-L-Iduronidase) :	23
2.4.3.2	MPS II (déficit en iduronate 2-sulfatase) ou maladie de Hunter :	23
2.4.3.3	MPS III ou maladie de San Filippo :	23
2.4.3.4	MPS IV ou maladie de Morquio :	24
2.4.3.5	MPS VI ou maladie de Marteau-Lamy (déficit en arylsulfatase B) :	24
2.4.3.6	MPS VII ou maladie de Sly (déficit en bêta-glucuronidase) :	24
2.4.3.7	MPS IX (déficit en hyaluronidase) :	25
3.4.4	PRISES EN CHARGE DES MPS :	27
4	METHODOLOGIE.....	30
4.1	Cadre de l'étude :	30
4.2	Lieu d'étude :	30
4.3	Type et période d'étude :	31
4.4	La Population d'étude :	31
4.5	Critères d'inclusion :	31
4.6	Critères de non inclusion :	31
4.7	La procédure.....	31

4.7.1	Les examens clinique et paraclinique :.....	32
4.7.2	L'information:.....	33
4.8	Le test génétique :.....	33
4.9	Variables :.....	35
4.10	Recueil et analyse des données :.....	35
4.11	Contraintes de l'étude :.....	35
4.12	Conflit d'intérêt :.....	36
4.13	Considérations éthiques :.....	36
5	RESULTATS.....	38
5.1	Epidémiologie:.....	38
5.1.1	Fréquence.....	38
5.1.2	Sexe des patients:.....	39
5.1.3	Age des patients à l'inclusion	39
5.1.4	Origine géographique.....	40
5.1.5	Ethnie.....	40
5.1.6	Motif de consultation	41
5.1.7	La consanguinité.....	41
5.1.8	La notion de cas similaire	42
5.2	Evaluation clinique	42
5.2.1	Age de début des symptômes :.....	42
5.2.2	Les données cliniques:.....	43
6	Evaluation paraclinique :.....	44
6.1	Imagerie.....	44
6.2	Test Génétique	45
6.3	La prise en charge :.....	45
6.3.1	Médicale :.....	45
6.3.2	Orthopédique :.....	45
6.3.3	Evolution :.....	45
	Tableau 9: Renseignements sur l'âge du début des symptômes, d'inclusion et du décès des patients.....	45
6.4	Observations :.....	46
6.4.1	Famille 1: (F.K et C.K).....	46
6.4.2	Famille 2: (K.K et Y.K).....	50

6.4.3	Famille n°3 : C.S	53
6.4.4	Famille n°4: (S.S).....	56
7	Commentaires/Discussion.....	59
8	Conclusion	65
9	Recommandations.....	66
10	REFERENCES:	68
	Annexes	74
11	ANNEXES.....	75
12	FICHE SIGNALETIQUE.....	82

Liste des illustrations des tableaux

Tableau 1 Résumé du diagnostic urinaire des MPS.....	22
Tableau 2 : Récapitulatif des MPS, enzymes déficitaires, GAGs accumulés et le locus :.....	26
Tableau 3: Enzymothérapies substitutifs	28
Tableau 4 : La répartition des patients selon le motif de consultation.....	41
Tableau 5 : Répartition des familles selon la notion de consanguinité.....	41
Tableau 6 : Répartition des familles selon la notion de cas similaire dans la famille.....	42
Tableau 7 : Récapitulatifs de quelques signes cliniques retrouvés chez nos patients.....	43
Tableau 8: Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie	44
Tableau 9: Renseignements sur l'âge du début des symptômes, d'inclusion et du décès des patients.	45
Tableau 10: La ségrégation familiale.....	48

Liste des illustrations des figures

Figure 1 : Structure d'une cellule eucaryote [11].	8
Figure 2 : Exemple de mode de transmission récessive [14].	10
Figure 3 : Coupe d'une cellule animale illustrant l'accumulation de mucopolysaccharides dans les lysosomale [8].	12
Figure 4 : Répartition des familles selon le type des maladies héréditaires	38
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.	39
Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge au moment de l'inclusion.	39
Figure 7 : Répartition des familles selon l'origine géographique.	40
Figure 8 : Répartition des patients selon l'ethnie	40
Figure 9 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessive avec 2 patients (IV : 13 et 15).	46
Figure 10 : Photos de la patiente montrant les signes décrits à l'examen au niveau céphalique.	48
Figure 11: Electrophorégrammes illustrant le profil de la variante observée dans la famille.	49
Figure 12 : Scanner dorsolombaire, radiographie céphalique et du membre inferieur ci décrites en dessus.	52
Figure 13 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessive avec 1 patient index (V : 2).	53
Figure 14 : Photos montrant les signes cliniques trouvés.	54
Figure 15 : Cliche des imageries ci-décrites en dessus.	55
Figure 16 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessive avec 1 patient index (V : 2).	56
Figure 17: Protocole de la PCR [45]	81
Figure 18: Résultat de la PCR de deux copies à 32 copies [45]	81

Introduction

1 INTRODUCTION :

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies métaboliques héréditaires rares, liées à un déficit enzymatique lysosomal responsable d'une accumulation de glycosaminoglycanes (GAGs) encore appelés mucopolysaccharides au niveau des lysosomes et causées par des gènes à transmission autosomique récessive à l'exception de la maladie de Hunter (MPS II) qui se transmet selon le mode lié à X [1]. A ce jour, onze déficits enzymatiques ont été décrits, responsables de sept types de MPS (I, II, III, IV, VI, VII, et IX) [2,3]. Les mucopolysaccharides sont des variétés de sucre qui sont présents dans la cellule, normalement éliminés ou recyclés par l'organisme par le biais des enzymes au niveau des lysosomes. Une altération ou l'absence de l'activité de ces enzymes a pour conséquence l'accumulation de ces sucres dans les cellules au niveau lysosomal et deviennent toxiques, d'où le terme de surcharge. Les glycosaminoglycanes accumulés sont l'héparane sulfate, la kératane sulfate, le dermatane sulfate, la chondroïtine sulfate et l'acide hyaluronique [1]. Le type de mucopolysaccharide accumulé dépend de l'enzyme manquante. Les MPS sont des maladies rares ayant une incidence cumulée estimée à 1/25 000 à 1/30 000 naissances avec une prévalence de 2 à 3,5 par 100 000 naissances [2,4-7]. Le diagnostic d'orientation repose sur l'identification et le dosage des produits accumulés dans l'urine (GAGs) puis sur la mise en évidence du déficit enzymatique spécifique dans le sang (leucocytes et éventuellement sérum) et la confirmation est moléculaire [5]. Les MPS sont caractérisées par une grande variabilité concernant l'âge de début et le degré d'atteinte des différents organes à l'exception de la maladie de Morquio dont le tableau clinique est distinct [3,7]. Le diagnostic clinique est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, entre autres la présence d'une hernie inguinale et/ou ombilicale, d'opacités cornéennes, d'hépatosplénomégalie, de cou court,

d'infections ORL répétées, d'anomalies de squelette (gibbosité, pieds varus ou valgus), de facies à traits grossiers et de signes cardiaques [1,8]. Les manifestations tardives communes aux MPS sont la macrocéphalie, l'hydrocéphalie, les mains en griffe, les cheveux épais en chaume, la surdité, les dents espacées et une arthropathie [1]. L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Le polymorphisme du tableau clinique et l'inaccessibilité au test de confirmation génétique dans notre contexte rendent difficile le diagnostic de la maladie alors qu'un diagnostic précoce associé à une prise en charge adaptée permet d'améliorer le pronostic à court et à long terme [9,10]. Les avancées dans le diagnostic biomoléculaire dans les pays développés contrastent avec le manque de données en Afrique au sud du Sahara et plus particulièrement au Mali. Cependant, les couts progressivement abordables des techniques de séquençage et l'installation récente de laboratoire biomoléculaire rendent possible l'investigation moléculaire de ces maladies au Mali. Nous avons ainsi entamé cette étude pour combler ce déficit dans notre pays avec un certain nombre d'objectifs.

Objectifs

2 Objectifs :

2.1 Objectif général :

- ❖ Etudier les mucopolysaccharidoses dans le Service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point-G.

2.2 Objectifs spécifiques :

- ❖ Décrire les aspects cliniques et paracliniques des MPS dans le Service de Neurologie du CHU Point-G.
- ❖ Déterminer la fréquence des MPS dans le Service de Neurologie du CHU Point-G.
- ❖ Identifier les anomalies génétiques sous-jacentes.

Généralités

3 GENERALITES :

3.1 DEFINITION :

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies métaboliques héréditaires rares, liées à un déficit enzymatique lysosomal responsable d'une accumulation de glycosaminoglycanes (GAGs).

3.2 EPIDEMIOLOGIE :

Les MPS sont des maladies rares ayant une incidence cumulée estimée à 1/25 000 à 1/30 000 naissances avec une prévalence de 2 à 3,5 par 100 000 naissances [2,4-7]. En Tunisie, selon une étude réalisée en 2009, la prévalence globale de toutes les MPS était de 2,3/100.000 naissances vivantes. La prévalence des types de MPS les plus fréquents (I, III et IV) dans leur série a été estimée à 0,63, 0,7 et 0,45 pour 100,000 naissances vivantes, respectivement. La prévalence de la MPS de type VI elle était de 0,3 pour 105 NV [6]. Très peu d'études ont été menées sur les MPS en Afrique, ce qui fait d'elles des maladies méconnues du corps médical et de la population générale et une sous-estimation de sa prévalence et incidence. Les rares études africaines ont été réalisées en Afrique du Nord et ont surtout porté sur les types I et II, notamment en Tunisie et au Maroc. Il n'existe pas de données publiées en Afrique de l'ouest plus particulièrement au Mali. Il y a sept types cliniques de MPS pour onze déficits enzymatiques différents [2,3]. Les MPS sont caractérisées par une grande variabilité concernant l'âge de début et le degré d'atteinte des différents organes à l'exception de la maladie de Morquio dont le tableau clinique est distinct [3,7]. La maladie étant de transmission autosomique récessive, elle touche les deux sexes sans distinction, sauf le type II (maladie Hunter) qui est liée au chromosome X.

3.3 RAPPEL

3.3.1 Rappel anatomo-physiologique :

La cellule humaine est une unité morphologique et fonctionnelle des tissus vivants, douée d'une vie propre. Chaque cellule humaine est constituée d'une membrane cellulaire, d'un cytoplasme et d'un noyau (Figure 1) [11]. Le cytoplasme contient: les mitochondries, le réticulum endoplasmique rugueux et lisse, les ribosomes, le centriole, l'appareil de golgi et les lysosomes [11]. Les lysosomes Vésicules sphériques qui contiennent plusieurs enzymes, les hydrolases acides qui digèrent les déchets de transformation qui ont lieu dans la cellule et participent à la défense de l'organisme [11]. Parmi ces enzymes on peut citer: l'héparane sulfate, la kératane sulfate, le dermatane sulfate, la chondroïtine sulfate et l'acide hyaluronique dont l'accumulation et la toxicité au niveau des différents viscères entraînent les MPS [12].

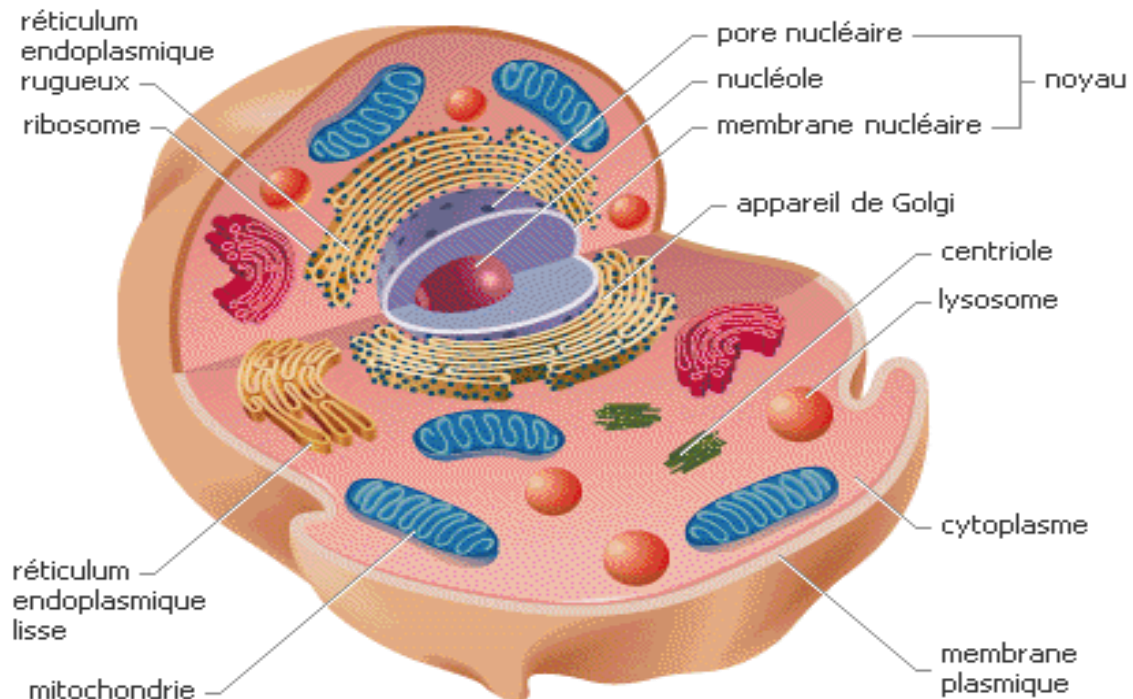


Figure 1 : Structure d'une cellule eucaryote [11].

3.3.2 Rappel génétique et mode de transmission :

Les mucopolysaccharidoses sont dues à une anomalie (mutation) des gènes : **IDUA, IDS, SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS, GALNS, GLB1, ARSB, GUSB, HYAL1**. Ces gènes sont à transmission autosomique récessif sauf le type II (maladie Hunter) qui se transmet selon le monde lié à l’X et elle atteint uniquement les garçons, cependant quelques cas de filles atteintes ont été rapportés. Ces cas sont dus à un phénomène appelé « inactivation du chromosome X » [13, 15]. La sévérité de la maladie dépend du défaut du gène (mutation). L’âge de déclaration des MPS est compris entre 6 mois et 6 ans.

Au total 11 déficits enzymatique sont à l’origine des différents types et sous types des mucopolysaccharidoses (**MPS I-IV, VI, VII, IX**). Le mode de transmission des MPS et le risque pour un couple d’avoir de nouveau un enfant atteint ainsi que les conséquences pour les autres membres de la famille, peuvent être précisés lors d’une consultation de génétique. Les MPS étant des maladies génétiques héréditaires. Elles sont dues aux anomalies des gènes situés sur les différents chromosomes en fonction du type. Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l’un provenant du père, l’autre de la mère. La transmission des MPS se fait de façon 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. Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints. Dans ce cas, la probabilité d’avoir un enfant atteint de MPS est de un sur quatre (**25%**) pour chaque grossesse. La sévérité de la maladie dépend du défaut du gène (mutation) qui entraînera la production d’une enzyme fonctionnant un petit peu ou bien pas du tout [11].

Le pedigree est construit avec le patient, la fratrie ses parents grand parents et les autres relations. Son intérêt est, d’abord de déterminer le mode de transmission, ce qui guidera le choix dans la recherche des anomalies et la détermination des sujets à risque.

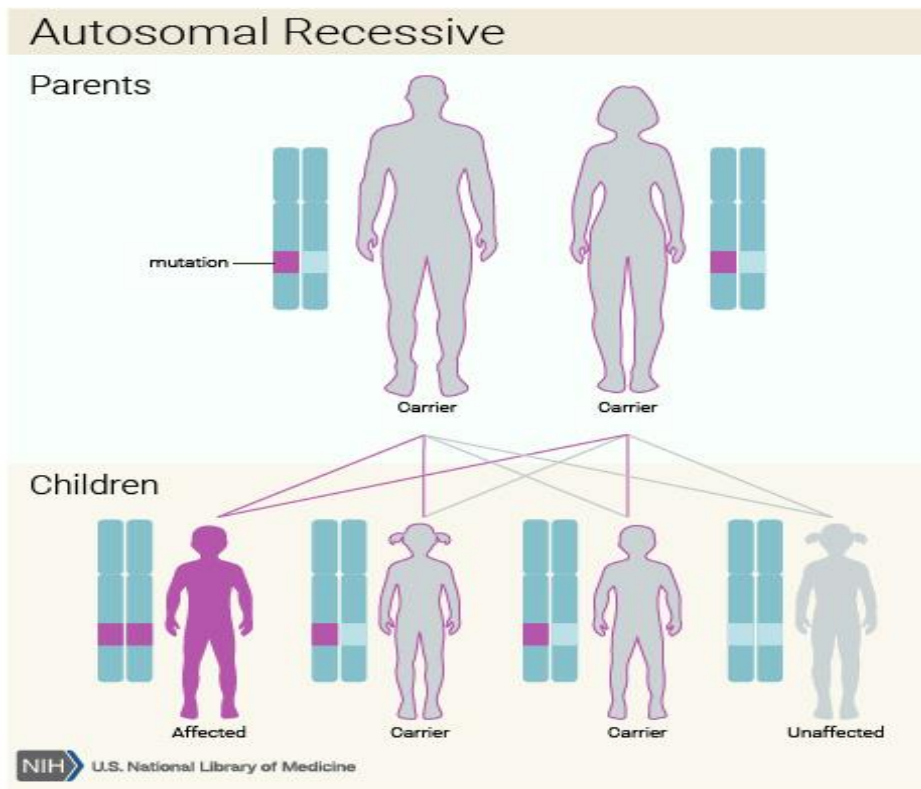


Figure 2 : Exemple de mode de transmission récessive [14].

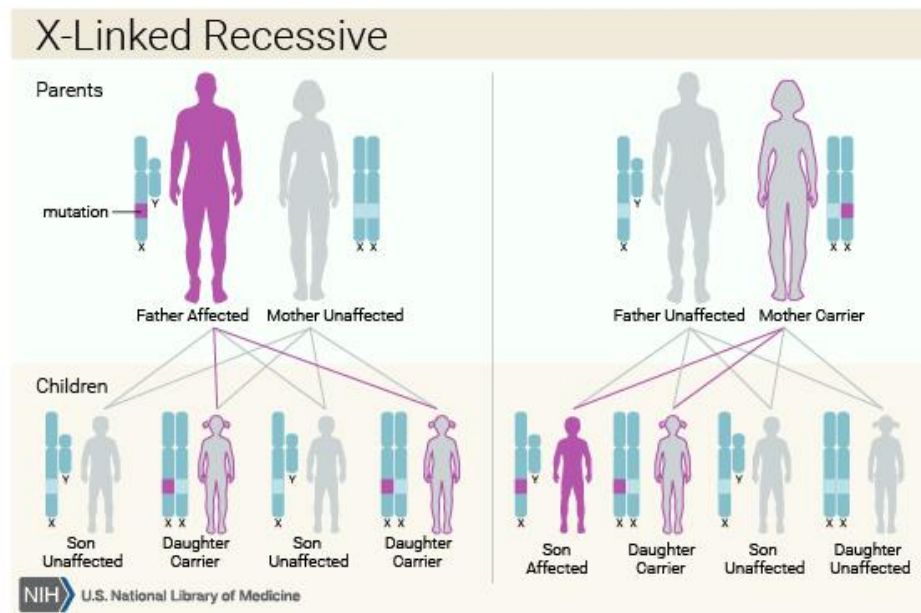
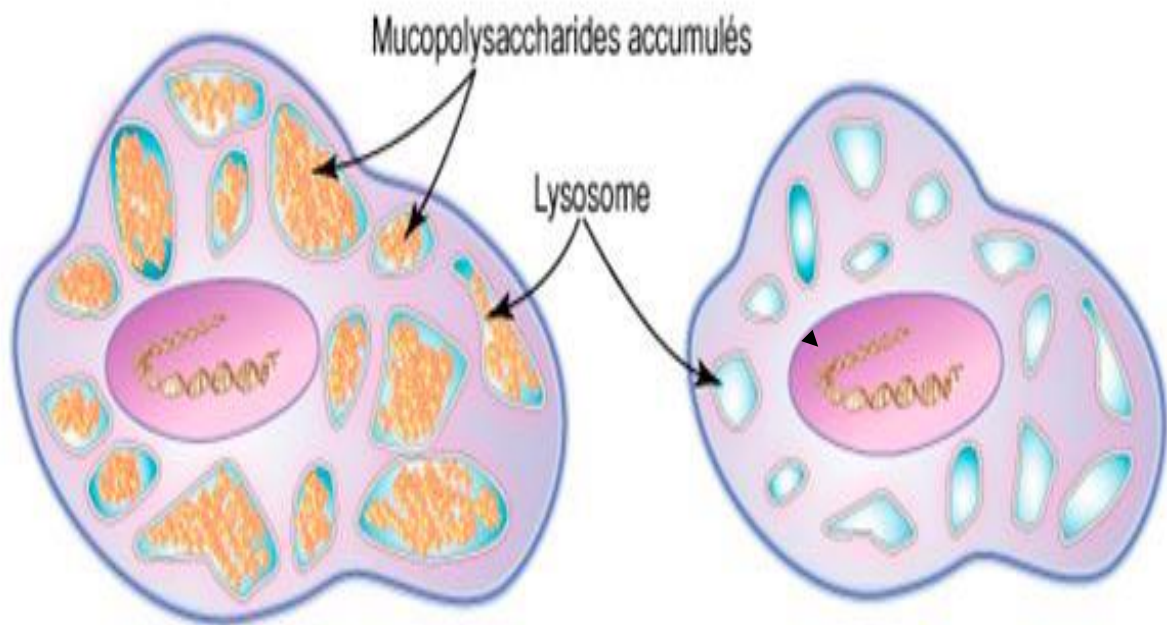


Figure 3 : Exemple de mode de transmission lié au chromosome X [14].

3.3.3 PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mucopolysaccharides sont des variétés de sucre qui sont présents dans la cellule, normalement éliminés ou recyclés par l'organisme par le biais des enzymes au niveau des lysosomes. Une altération ou l'absence de l'activité de ces enzymes a pour conséquence, l'accumulation de ces sucres dans les cellules au niveau lysosomal et deviennent toxiques (d'où le terme de surcharge). Le type de mucopolysaccharide accumulé dépend de l'enzyme manquante. Les glycosaminoglycanes accumulés sont l'héparane sulfate, la kératine sulfate, le dermatane sulfate, la chondroïtine sulfate et l'acide hyaluronique [1]. Ces glycosaminoglycanes proviennent eux-mêmes de la dégradation de protéoglycanes qui sont des constituants importants de la matrice extracellulaire (sauf l'acide hyaluronique) et du tissu conjonctif de tout l'organisme, les processus physiopathologiques étant encore incomplètement compris et font l'objet de recherche poussée [1]. Les enzymes qui sont censées dégrader les GAGs sont secrétées sous le contrôle des gènes qui sont localisés sur différents chromosomes. Les chromosomes sont situés dans le noyau, le nombre de chromosomes est constant pour une espèce déterminée (chez l'homme au nombre de 46, dont 44 sont autosomes et 2 sont gonosomes). Ils sont constitués essentiellement d'une double chaîne d'ADN et sont le support des gènes, facteurs déterminants de l'hérédité [5]. Un gène est un morceau d'ADN (acide désoxyribonucléique) contenant l'information nécessaire pour le fonctionnement de l'organisme. C'est une anomalie (mutation) dans le gène qui est responsable de l'altération de la fabrication de l'enzyme, d'où une accumulation de celle-ci dans la cellule. Les aspects d'une cellule animale normale et d'une autre cellule animale dans laquelle nous avons une accumulation de mucopolysaccharides (ancienne appellation) ou glycosaminoglycanes (GAGs) Figure 3.



Cellule anormale

Cellule normale

Figure 3 : Coupe d'une cellule animale illustrant l'accumulation de mucopolysaccharides dans les lysosomes [8].

3.4 DIAGNOSTIC

3.4.1 CLINIQUE :

Le diagnostic est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, comme la présence d'hernie inguinale et/ou ombilicale, d'opacités cornéennes, d'hépatosplénomégalie, de cou court, d'infections ORL répétées, d'anomalies de squelette (gibbosité, pieds varus ou valgus, facies à traits grossiers) et de signes cardiaques [1, 8].

Les manifestations tardives communes aux MPS sont entre autres la macrocéphalie, l'hydrocéphalie, les mains en griffe, les cheveux épais en chaume, la surdité, les dents espac es et l'arthropathie [1].

L'expression clinique des MPS est extrêmement variable. Elle varie en fonction du type de MPS avec des particularités spécifiques à chaque type. Cette expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS: on décrit ainsi un continuum allant d'une forme très sévère dont les symptômes peuvent débuter dès la période anténatale à une forme très mod r e diagnostiqu e à l'âge adulte. L'atteinte est généralement multi systémique et progressive. Les signes d'alerte; la présence d'un ou plusieurs de ces signes devant faire évoquer le diagnostic [16]:

Altération de la croissance: une avance staturo-pondérale est habituelle au cours des 2 ou 3 premières années de vie, puis apparaît une cassure de la courbe de la croissance staturale. Dans les MPS IVA et MPS VI, il existe plutôt un infléchissement précoce de la courbe staturale. La courbe du périmètre crânien (PC) montre souvent une macrocéphalie progressive.

Atteintes osseuses: les anomalies squelettiques sont précoces et dominant souvent le tableau clinique. Les premiers signes peuvent être une cyphose dont

la localisation thoraco-lombaire est très évocatrice, une déformation du sternum (pectus carinatum dans la MPS IV ou excavatum dans la MPS I), un genu valgum, un cou court. Au niveau des extrémités, il existe un enraidissement progressif des articulations, avec une camptodactylie (« main en griffe ») dans les MPS I, MPS II et MPS VI ou au contraire une hyper laxité distale dans la MPS IV. Le syndrome du canal carpien (ou du canal ulnaire beaucoup plus rare) est très fréquent et peut apparaître à un âge variable. Il est très évocateur du diagnostic lorsqu'il existe chez un enfant. Les modifications radiologiques sont multiples: aplatissement vertébral (platyspondylie), cols fémoraux longs en valgus (coxa valga), toits acétabulaires évasés ou aplatis, perte du modelage des os longs (dysostose multiple) et altérations épiphysaires. Rapidement, apparaissent des déformations vertébrales (rostre et vertèbres ovoïdes) et un aspect effilé en sucre d'orge des métacarpiens [17].

Atteinte cutanée: les taches mongoloïdes étendues sont un signe classique des MPS I, MPS II et MPS VI. On peut noter un aspect particulier en peau d'orange « granité » sur les omoplates ou les cuisses dans la MPS II.

Atteinte morphologique: une dysmorphie faciale existe dans la plupart des MPS, s'accroissant avec l'âge. Elle associe des traits épais, une saillie des bosses frontaux, une macrocrairie, une ensellure nasale marquée avec des narines larges et antéversées, une macroglossie, des cheveux drus, une hypertrichose etc [17].

Atteintes ORL et pulmonaire: notées dès les premiers mois de vie, un encombrement rhinopharyngé chronique et des infections ORL et bronchiques à répétition peuvent être les premiers signes de certaines MPS. La surdité de transmission et de perception est fréquente dans tous les types de MPS. Les patients atteints de formes les plus sévères peuvent développer un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

L'atteinte pulmonaire peut être obstructive et/ou restrictive. Des infections pulmonaires à répétition peuvent exister [17].

Atteinte ophtalmologique : les opacités cornéennes sont fréquentes et évocatrices du diagnostic. Il peut également exister une atteinte de la rétine, un glaucome et des troubles de la réfraction tels une hypermétropie, une myopie ou un astigmatisme [17].

Atteinte viscérale et digestive : l'hépatosplénomégalie est présente dans la majorité des MPS. Sont également observées des hernies inguinales et/ou ombilicales volumineuses, dont la caractéristique est la récurrence après leur cure chirurgicale. La présence d'une hernie inguinale chez un nourrisson, en l'absence de prématurité, doit faire évoquer le diagnostic et faire rechercher d'autres signes de MPS. Les troubles du transit sont fréquents (diarrhées, constipation) [17].

Atteinte stomatologique et dentaire : le retard d'éruption, une anomalie de l'émail dentaire, une diminution de l'ouverture buccale, une hypertrophie gingivale, une macroglossie, des kystes ou des abcès dentaires sont autant de signes évocateurs, bien que non exclusifs [17].

Atteinte cardiaque : la valvulopathie est quasi-constante dans les MPS I, II et VI, associée parfois à une cardiomyopathie, à une hypertension artérielle par sténose vasculaire, plus rarement à une coronaropathie [17].

Atteinte neurologique : Elle est présente de façon variable selon le type de MPS, débutant par un retard des acquisitions psychomotrices, pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers, associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices. Chez certains patients, des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), des troubles du spectre autistique ou des troubles du sommeil sont observés. Une hydrocéphalie

peut compliquer l'évolution. Une compression médullaire progressive est souvent présente à différents niveaux du rachis et peut être révélatrice de la maladie, en particulier chez l'adulte. L'instabilité de la charnière occipito-cervicale conjuguée au rétrécissement du canal médullaire au même niveau, souvent observés dans la MPSIVA, peut être à l'origine d'une compression médullaire aiguë, entraînant une tétraplégie, une paralysie diaphragmatique et respiratoire mettant en jeu le pronostic vital.

Un pluri-handicap apparaît de façon progressive dans la majorité des cas, voire un polyhandicap s'il y a une atteinte neurodégénérative [17].

Spécificités en fonction du type de MPS

Bien qu'il existe un spectre clinique commun à tous les types de MPS, chacun présente des particularités bien spécifiques.

MPS I

Type I-H : les enfants sont normaux à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les premiers mois de vie et un âge de diagnostic entre 4 et 18 mois devant des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoraco-lombaire, enraidissement articulaire, macrocéphalie, infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique). Le tableau s'enrichit progressivement et évoluer vers une atteinte multi viscérale et neurodégénérative [17].

Type I-S : les 1^{er} signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent dans la 2^{ème} ou parfois la 3^{ème} décennie devant un enraidissement poly articulaire invalidant, un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire [17].

Type I-HS : forme de gravité intermédiaire où les patients sont possiblement atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S [17].

Les complications neurologiques sont essentiellement:

Représentées par l'épaississement progressif des méninges cervicales (pachyméningite cervicale) responsable d'une compression médullaire haute progressive [17].

MPS II

Type II-A : le tableau est proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative au 1^{er} plan (troubles comportementaux importants dès la 1^{ère} année de vie) et des atteintes viscérales et orthopédiques proportionnellement moins marquées. Le diagnostic est habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Le tableau neurocognitif est proche de celui de la MPS III avec une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée caractéristique est possible avec des lésions nodulaires de couleur ivoire situées au niveau de la région sacrée, des fesses et des membres supérieurs [17].

Type II-B : il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative bien qu'une atteinte intellectuelle modérée et fixée puisse être présente. L'atteinte viscérale et ostéoarticulaires peut être aussi importante que dans la forme neurodégénérative.

Il n'y a pas d'opacités cornéennes dans la MPS II [17].

MPS III

L'atteinte du système nerveux central domine le tableau avec une atteinte somatique plus tardive. Des accès de cris ou pleurs inexplicables peuvent survenir

chez le nourrisson dès le 1^{er} mois de vie. Il existe une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal et extrapyramidal associé à une épilepsie conduisant à une perte de l'autonomie progressive et un état grabataire avec démence au cours de la deuxième décennie. Certains patients, notamment ceux porteurs des types C et D ont un phénotype plus atténué et des altérations morphologiques plus discrètes. L'hépatosplénomégalie est inconstante et tardive par rapport aux signes de régression neuro-développementale [17].

MPS IV

Type IV-A : il existe des formes sévères dont les premiers signes peuvent être visibles avant l'âge de 1 an, voire en anténatal à type d'anasarque foeto-placentaire, des formes intermédiaires (1-5 ans), des formes à progression lente dont les premiers signes peuvent apparaître au-delà de l'âge de 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est 5 ans. L'atteinte orthopédique est au 1^{er} plan avec une dysostose multiple, un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoraco-lombaire, une micromélie, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissantes, et un genu valgum marqué. Il existe un risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement majeur de la filière cervicale occipito-atloïdo-axoïdienne [17].

Type IV-B : atteinte essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. L'enfant est normal à la naissance et les symptômes débutent entre 1 et 3 ans : démarche dandinante, chutes fréquentes et genu valgum, puis apparition d'un thorax en carène. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni d'opacité cornéenne. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie [17].

MPS VI : dans les formes sévères, le diagnostic se fait en général avant l'âge de 2 ans devant une diminution de la vitesse de croissance, des déformations squelettiques, des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Les formes cliniques rappellent la MPS-I mais il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative. Des formes lentement progressives avec atteintes essentiellement ostéo-articulaire et cardio-pulmonaire ont été décrites.

MPS VII : l'âge de révélation est le plus souvent anténatal par une anasarque foeto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance.

MPS IX : dernière MPS décrite et exceptionnelle, elle se manifeste par de multiples masses péri articulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux.

3.4.2 ASPECTS BIOLOGIQUES :

Orientation biologique :

L'étude quantitative et qualitative des GAGs permet d'orienter les activités enzymatiques à étudier. Dans les formes cliniques modérées, notamment chez l'adulte, les taux urinaires de GAGs peuvent être normaux ou peu augmentés [17].

Confirmation biochimique du diagnostic.

Elle repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique profond dans les leucocytes (et éventuellement le sérum pour les MPSI, MPS II, MPS IIIB et MPS VII). Cette activité enzymatique peut aussi être mesurée dans les fibroblastes, les aminocytes en culture et les villosités choriales [17]. La valeur de l'activité enzymatique, mesurée classiquement avec les substrats synthétiques, ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées. En cas de déficit d'une sulfatase, il est impératif de mesurer l'activité d'une deuxième sulfatase pour éliminer un déficit multiple en sulfatase (maladie d'Austin) [17].

Confirmation génétique du diagnostic.

La recherche de mutations du gène codant pour l'enzyme déficitaire est systématiquement proposée et permet, dans certains cas, de prédire la sévérité du phénotype. Dans la perspective d'un diagnostic prénatal, l'étude des parents est indispensable pour préciser la ségrégation des allèles. Un conseil génétique est effectué dans le cadre d'une consultation de génétique clinique. Il a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité de la MPS, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse et sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Lors de la consultation, il faut réaliser un arbre généalogique. Pour la MPS II dont la transmission est liée

au chromosome X, il est important d'établir un arbre généalogique étendu et d'y rechercher les femmes conductrices potentielles. Lorsque les mutations responsables d'une MPS ont été identifiées, le diagnostic des apparentés hétérozygotes est fait par la recherche directe de la mutation causale [17].

Elle est réalisée par les parents ou le patient adulte : elle doit être expliquée et accompagnée par le généticien et/ou le conseiller en génétique avec proposition de consultation de génétique pour la parentèle [17].

Le diagnostic prénatal est réalisé par biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées ou éventuellement par étude enzymatique. Le diagnostic prénatal est effectué soit précocement par prélèvement de villosité chorales (biopsie de trophoblaste : de 11 à 13 semaines d'aménorrhée), soit, à partir de 15 ou 16 semaines d'aménorrhée par amniocentèse. Dans le cas de la MPS II, récessive liée au chromosome X, un diagnostic de sexe fœtal sur le sang maternel peut être proposé dès 9 semaines d'aménorrhée, pour éviter un diagnostic prénatal invasif aux femmes porteuses d'un fœtus de sexe féminin. En cas d'atteinte du fœtus, une interruption médicale de grossesse peut être proposée. Il s'agit de l'étude d'orientation et de la confirmation par le dosage de glycosaminoglycanes urinaires. Etude quantitative, c'est l'examen de première intention pour l'orientation du diagnostic et le dosage des enzymes sanguins ou sur prélèvement de la peau qui elle est une étude qualitative [12].

Tableau 1 : Résumé du diagnostic urinaire des MPS

Types	GAGS urinaires
MPS I; MPS II	Héparane Sulfate et Dermatane Sulfate (HS ET DS)
MPS III	Héparane Sulfate (HS)
MPS IV	Kératane Sulfate (KS)
MPS VI	Dermatane Sulfate (DS)
MPS VII	Chondroïtine Sulfate (CS) + DS + HS
MPS IX	Acide Hyaluronique

Le diagnostic de certitude fait appel à des méthodes enzymatiques et de la mutation génétique, qui est à chercher avec le prélèvement sanguin ou la peau.

3.4.3 FORMES CLINIQUES :

Il existe sept (7) différentes formes cliniques, avec onze (11) déficits enzymatiques [6].

2.4.3.1 Les MPS I (déficit en alpha-L-Iduronidase) :

Elle a été décrite pour la première fois par Gertrud Hurler en 1919, présente un continuum phénotypique dans lequel on peut identifier trois (3) entités bien décrites selon un ordre de sévérité décroissante [6] ; la maladie de Hurler ou MPS I-H est la forme la plus sévère, avec une atteinte multi viscérale 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 à 1:280 000 naissances. Des formes intermédiaires entre ces trois (3) entités sont observées, les types de glycosaminoglycanes accumulées sont (Dermatane sulfate et Héparane sulfate).

2.4.3.2 MPS II (déficit en iduronate 2-sulfatase) ou maladie de Hunter :

On distingue deux (2) sous types: MPS II-A, ou existe une entité viscérale et neurodégénérative et MPS IIB, sans atteinte neurodégénérative. L'incidence est estimée à 1:110 000 à 1:140 000 naissances [18]. De très rares cas de MPS II ont été décrits chez les filles [19,20,21,22], les types de glycosaminoglycanes accumulées sont (Dermatane sulfate et Héparane sulfate).

2.4.3.3 MPS III ou maladie de San Filippo :

Elle est due à 4 déficits enzymatiques différents, responsables de symptômes cliniques similaires. Principalement neurologiques, (MPS III-A: déficit en Héparane-N-sulfatase; MPS III-B: déficit en alpha-N-acétylglycosaminidase; MPS III-C déficit en acétyl-CoA: alpha-glucosamine-N-acétyltransferase; MPS III-D: déficit en acétylglycosamine-6-sulfatase). L'incidence globale est estimée

à 1:147 000 naissances, le type A étant le plus fréquent en France, le glycosaminoglycane accumulé est l'héparane sulfate.

2.4.3.4 MPS IV ou maladie de Morquio :

On en distingue deux 2 formes: MPS IV-A 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 IV-B ou maladie de Morquio B (déficit en bêta galactosidase). Les manifestations ostéoarticulaires sont au premier plan; l'aspect clinique est le même pour les deux 2 types, il est caractéristique par un nanisme, raccourcissement du tronc, des opacités cornéennes minimales, une dysplasie osseuse différente des autres MPS et une préservation de l'intelligence ; le type de glycosaminoglycane accumulé est (Kérotane sulfate) [3].

2.4.3.5 MPS VI ou maladie de Marteau-Lamy (déficit en arylsulfatase B) :

Son incidence est estimée à 1: 340 000 naissances [18]. Comme dans le 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 multi viscérale sévère jusqu'à une forme lentement progressive dans laquelle le tableau est dominé par une atteinte ostéoarticulaire, cardio-pulmonaire et ophtalmologique alors que la taille peut être normale. Il y a deux 2 formes: une forme sévère avec atteinte somatique plus marquée et une forme atténuée, dans les 2 cas l'intelligence est préservée [11]. Le type de glycosaminoglycane accumulé est (Dermatane sulfate).

2.4.3.6 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; même signes que la maladie de Hurler et ne peut être distinguée que

par les études enzymatiques. Le type de glycosaminoglycane accumulé est (Chondroïtine sulfate A et C).

2.4.3.7 MPS IX (déficit en hyaluronidase) :

Décrite pour la première fois en 1996, c'est une affection exceptionnelle et les études ont colligées que quelques cas dans le monde. Dans ce cas c'est l'acide hyaluronique qui est accumulé [16,23].

Tableau 2 : Récapitulatif des MPS, enzymes déficitaires, GAGs accumulés et le locus :

MPS	Nom de la maladie	Enzyme déficiente	GAGs accumulés	Nom du gène	Localisation du gène
I	Hurler/Scheie	alpha-L-Iduronidase	DS et HS	DS et HS	4p16.3
II	Hunter	Iduronate-2-sulfatase	DS et HS	<i>IDS</i>	Xq28
III A	Sanfilippo A	Héparane-N-sulfatase	HS	<i>SGSH</i>	17q25.3
III B	Sanfilippo B	alpha-N-acétylglycosaminidase	HS	<i>NAGLU</i>	17q21
III C	Sanfilippo B	acétyl-CoA :alpha-glucosamine-N-acétyltransferase	HS	<i>HGSNAT</i>	8p11.1
III D	Sanfilippo D	N-acétylglucosamine-6-sulfatas	HS	<i>GNS</i>	12q14
IV A	Morquio A	Galactose-6-sulfatase (N-acétylgalactosamine 6-sulfatase)	KS et CS	<i>GALNS</i>	16q24.3

IV B	Morquio B	Bêta-galactosidase	KS	<i>GLB1</i>	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	DS et CS	<i>ARSB</i>	5q11.q13
VII	Sly	Bêta-glucuronidase	DS, HS et CS	<i>GUSB</i>	7q21.11
IX	Syndrome de Natowicz	Hyaluronidase	AH	<i>HYAL1</i>	3p21.3-p21.2

3.4.4 PRISES EN CHARGE DES MPS :

La prise en charge est d'abord symptomatique et l'évaluation du degré d'atteinte doit être à l'intervalle régulier [16]; fait appel à de nombreuses spécialités, ORL, Ophtalmologie, Neurochirurgie, Pneumologue, cardiologie, Kinésithérapie Puis spécifique.

Le traitement spécifique: fait appel à 4 types de traitements :

- **La greffe de moelle osseuse**, un diagnostic précoce est impératif pour de meilleurs résultats.
- **L'enzyme de substitution**: Le traitement par enzymothérapie (**TES**) consiste à apporter de façon exogène au patient l'enzyme manquante grâce à des perfusions intraveineuses hebdomadaires, à vie et actuellement utilisée pour les

MPS I, II, IV, et VI. Pour ceux du type III et VII, des essais thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

- **La greffe de moelle ou de cellules souches.**
- **Enzymes recombinantes ou de substitution.**

Indications et posologies :

Tableau 3: Enzymothérapies substitutifs

Type	DCI	Nom	AMM	Posologie	Voie IV	Durée
MPS I	Iaronidase	Aldurazyme	2003	100UI/Kg/S	perfusion	3 à 4 H
MPS II	L'idursulfase	Elaprase	2007	0.5mg/kg/S	perfusion	3 à 4 H
MPS IV	L'elosulfase alpha	Vimizim	2006	2mg/kg/S	perfusion	3 à 4 H
MPS VI	Galsulfase	Naglazyme	2006	1mg/kg/S	Perfusion	3 à 4 H

Ces traitements ne sont pas systématiques et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre spécialisé de référence ou de compétence, selon le type de MPS.

Méthodologie

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre de l'étude :

Le recrutement des patients s'est déroulé dans le Service de Neurologie du CHU du Point "G". Les examens biologiques ont été réalisés dans des laboratoires partenaires et l'imagerie dans les centres radiologiques nationales. La partie génétique a été réalisée dans le laboratoire de Neurosciences de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), le laboratoire de Neurogénétique du Service de Neurologie, CHU du Point G Bamako, Mali et dans le laboratoire partenaire au National Institutes of Health des Etats-Unis.

4.2 Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU de Point G dirigé par un Professeur titulaire de neurologie (Chef de Service). Le personnel est composé de 8 médecins spécialistes dont trois maîtres assistants, sept médecins en spécialisation, 12 étudiants en thèse, deux majors d'infirmiers (A et B), sept infirmiers et sept techniciens de surface, une secrétaire du chef de service. Le service dispose de deux salles de consultations et de deux salles d'examen électro-neurophysiologiques (EEG et EMG), ainsi que de deux (2) unités d'hospitalisations au rez-de-chaussée.

Unité A : (18 lits, 10 salles d'hospitalisations dont deux salles V.I.P, une salle de 1^{ère} catégorie, 6 salles de 2^{ème} catégorie et une salle de 3^{ème} catégorie) avec un bureau pour le major et une salle pour le corps infirmier. L'unité est pilotée par quatre spécialistes dont un maître-assistant, trois DES, cinq thésards, un major, cinq infirmiers et deux techniciens de surface.

Unité B : (19 lits, 10 salles d'hospitalisation dont 2 salles V.I.P, une salle de 1^{ère} catégorie, 5 salles de 2^{ème} catégorie et 2 salles de 3^{ème} catégorie) avec un bureau du major, une salle d'infirmière et une salle de technicien de surface. L'unité est

également pilotée par trois spécialistes dont deux maitres assistants, quatre DES, six thésards, un major, quatre infirmiers et deux techniciens de surface.

A l'étage, il y'a un bureau et un secrétariat du Professeur, Chef de Service, six bureaux pour les spécialistes, une salle des internes, une salle des DES, une salle de formation et de réunion, une salle de staff et un laboratoire de biologie moléculaire.

4.3 Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude de recherche active, longitudinale et descriptive. Elle s'est déroulée sur une période de 18 mois allant du 1^{er} Aout 2017 au 31 Janvier 2019.

4.4 La Population d'étude :

Elle a porté sur des patients vus en consultation dans le Service de Neurologie du CHU du Point G ou à domicile, présentant des signes suspects de MPS et inclus dans le protocole de recherche de H3Africa.

4.5 Critères d'inclusion :

Il s'agit de tous les patients présentant des signes cliniques pouvant faire suspecter une MPS et les parents proches ayant signé le consentement éclairé, de participation au protocole de recherche H3Africa numéro U01HG007044.

4.6 Critères de non inclusion :

Tous les patients avec des signes de MPS n'ayant pas donnés leur consentement, ou chez qui d'autres causes ont été retrouvées.

4.7 La procédure

Elle s'était fait conformément au protocole de recherche numéro U01HG007044 sur les maladies neurologiques héréditaires déjà en cours et approuvé par le Comité d'Ethique de la FMOS. La sélection a été faite parmi les familles vues sous le protocole ci-dessus cité et enrôlées après un consentement libre et éclairé

global puis individuel ou un assentiment pour les patients mineurs ou inaptes. Le consentement des patients a été fait dans des locaux sécurisés, non accessible au public pendant l'entretien dans le but de garder les échanges confidentiels. Après présentation des membres de l'équipe de recherche composée de neurologues cliniciens, d'un neurogénéticien et de thésards. Le consentement était obtenu après une explication minutieuse des grandes lignes de l'étude et dans la langue du participant. Le caractère volontaire est libre de la participation à l'étude de recherche et de la possibilité de retrait sans conséquences ont été soulignés. Les objectifs et les procédures étaient expliqués en détails y compris les risques, inconvénients, inconforts, et les avantages potentiels.

Deux exemplaires de la fiche de consentement étaient signés par le participant, l'investigateur et un témoin. Le participant gardait un exemplaire et l'autre était gardé dans les archives de l'étude sous scelle. Certains de ces patients étaient vus au cours de notre consultation Neurogénétique de routine ou référés par des collègues opérant dans d'autres structures. Un numéro d'anonymat unique d'étude était attribué à chaque participant et les familles étaient numérotées par ordre d'enrôlement. Aussi, les parents proches affectés ou non ont été enrôlés pour tester la ségrégation d'éventuelles mutations et servir comme contrôles dans cette étude ou d'autres études futures après consentement.

4.7.1 Les examens clinique et paraclinique :

Une histoire familiale était recueillie et un arbre généalogique (pedigree) construit sur un support Power Point. Les patients avaient bénéficié d'un examen clinique réalisé par une équipe pluridisciplinaire comprenant des neurologues (du C.H.U Point "G", C.H.U Gabriel Touré et Hôpital Mère-Enfant Luxembourg) et un neurogénéticien. Des imageries du squelette, une échographie abdominale et un bilan biologique (NFS, VS, CRP, créatininémie) étaient réalisés. En plus, des consultations spécialisées (cardiologique,

pneumologie ORL, Ophtalmologique, entre autres) selon l'orientation clinique et les plaintes des patients, ont été réalisées pour compléter le tableau clinique. Un traitement symptomatique a été instauré au besoin.

4.7.2 L'information:

Les médecins susceptibles de reconnaître les signes de MPS, étaient informés de notre étude. Aussi, par occasion, notre étude était expliquée sur les antennes télé ou radio de la place. A travers les présentations scientifiques, le personnel soignant était informé et invité à référer toute suspicion de MPS.

4.8 Le test génétique :

Il comporte les étapes suivantes :

- **La collecte de sang :**

Il a été prélevé 10 ml de sang périphérique chez tous les sujets de notre étude. Le matériel utilisé pour le prélèvement comprend du coton hydrophile, de l'éthanol, des épicroliennes, un garrot et un tube mouillé EDTA.

- **L'extraction d'ADN :**

Nous disposons pour l'extraction d'ADN de deux laboratoires bien équipés. Le kit d'extraction était Puregene Blood DNA Kit C (Qiagen, CA, USA). Le matériel et le protocole d'extraction sont respectivement cités et décrits en annexe 1.

- **La PCR simple (Sanger) :**

Pour un premier temps, le gène le plus incriminé, IDUA (Iduronidase), a été testé et si négatif, les autres ont été testés selon l'orientation du tableau clinique. Le gène IDUA est constitué de 14 exons. Des amorces, un avant et un inverse de chaque exon des différents gènes ont été commandées de la compagnie IDT DNA Technologies Inc. (USA). Le master mix Fast Start Master Mix de Roche

(USA) a servi de solution de PCR. Ces amorces ont été utilisées pour amplifier les exons et les sites de splicing par PCR. La technique utilisée pour la PCR a été faite suivant le protocole en annexe (3). Les produits de PCR ont été visualisés par électrophorèse sur gel d'agarose de 1%, obtenu par dissolution dans l'eau chaude de la poudre d'agarose dans une solution tampon contenant du tris-acetate-EDTA (TAE) et 10% de Syber Safe Dye. Le support de migration est constitué d'un gel d'agarose à 1,5% qui permet de séparer les fragments de taille comprise entre 200 et 600 Pb, environ. La séparation s'est faite à voltage constant, 70 volts pendant 15 à 20 minutes environ de migration. Les bandes ont été coupées et purifiées en utilisant le kit Qiagen Gel Extraction Kit (Qiagen, Valencia, CA USA). Pour les PCR à bande unique, le reste du produit de PCR a été purifié directement par le Kit PCR Purification de Qiagen. Pour le séquençage, une réaction comportant l'amorce avant et une autre comportant l'amorce inverse ont été envoyées à la compagnie GENEWIZ aux Etats-Unis.

- La détection des mutations :

Les résultats de PCR ont été recueillis sur leur plateforme et la visualisation faite en utilisant le logiciel ChromaPro. En plus, les séquences ont été comparées à la séquence humaine normale en utilisant l'outil BLASTn (Basic Local Alignment Search Tool) de NCBI (National Library of Medicine, Bethesda MD) du NIH (National Institutes of Health) qui permet d'aligner des nucléotides. La répercussion des variantes a été vérifiée en les visualisant dans les séquences cDNA des gènes en question sur le site Ensembl de la European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire). Les variantes étaient vérifiées dans les bases de données de polymorphisme telles ExAC, gnomAD, dbSNP et ClinVar. La nature délétère a été vérifiée en utilisant les outils SIFT et PolyPhen2. Les variantes ont été ensuite testées chez

le reste des membres de familles afin de confirmer la ségrégation des variantes avec le statut malade dans les différentes familles.

4.9 Variables :

Les variables caractéristiques principales de notre étude étaient :

-Variables sociodémographiques: âge, sexe, poids, profession, ethnie, résidence, statut matrimonial, nombre d'enfants.

Les variables sociodémographiques sont obtenues à travers l'interrogatoire du patient, des parents au patient et/ou de ses proches et notifiées sur un dossier médical.

-Variables cliniques: âge du début des symptômes, troubles du développement squelettique, atteintes viscérales, troubles mentaux, mode de transmission.

-Variables Paracliniques: type d'anomalies squelettiques, types des GAGs urinaires, type de l'enzyme déficitaires, type de MPS, type de mutations.

4.10 Recueil et analyse des données :

Le recueil des données a été fait sur dossier médical dur transcrit ensuite en électronique et les informations essentielles sur un fichier Excel et REDCap. La rédaction du texte a été faite sur fichier Word 2010. Les graphes ont été générés à partir de fichiers Excel 2010 et les références par le logiciel EndNote. La fiche d'enquête globale de l'étude générale (annexe) a été utilisée pour le recueil des données.

4.11 Contraintes de l'étude :

La perte de certains patients (décès), l'inaccessibilité de certaines zones ou à d'autres membres de familles avaient limité notre pouvoir d'enrôlement de sujets significatifs mais aussi la réalisation de certains examens clés. Dans certains cas, les examens étaient inaccessibles.

4.12 Conflit d'intérêt :

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt matériel ou financier lié à cette étude.

4.13 Considérations éthiques :

Notre étude se fait dans le cadre d'un projet de recherche approuvé par les comités d'éthique Malien (FMPOS) et du NIH (USA) et financé par le National Institute of Neurological Disorders and Stroke des USA sous le numéro U01HG007044. L'éligibilité des participants à notre étude était conditionnée à la signature du consentement éclairé. Le consentement était fait par un investigateur expérimenté. Cet exposé avait pour but de s'assurer que chaque participant comprend les détails et tous les points importants de l'étude à savoir : le caractère volontaire de la participation et la possibilité de retrait à tout moment, le but de l'étude, les critères de participation, les procédures, les risques et désagréments, la confidentialité et la compensation financière. Le consentement est écrit en français. Cependant, il est traduit dans la langue du participant qui ne comprend pas français. A noter que notre équipe contient des investigateurs fluents en Bamanakan, en Peuhl, en Sonrhäi, en Soninké, en Dogon et en Khasonké. Un assentiment est fait pour les mineurs et les personnes mentalement handicapées. Les fiches de consentement établies étaient dotées de numéros de sticker (numéro d'étude du patient) afin de garantir l'anonymat des participants et la confidentialité des informations recueillies. Le même numéro était retrouvé sur la fiche d'enquête et sur les tubes de prélèvement et d'ADN pour un même participant. Des numéros de téléphone des participants étaient répertoriés pour la retro information. Toutes les données, y compris un fichier principal reliant les numéros d'échantillons d'ADN aux participants étaient stockées dans un serveur institutionnel sécurisé. Conformément aux recommandations du Comité d'Ethique de la FMOS, tous les participants à notre étude ont bénéficié d'une compensation financière correspondant à **3000 FCFA**.

Résultats

5 RESULTATS

Dans notre étude, sept (07) familles comportant neuf (09) patients avec le phénotype des MPS ont été inclus. En effet, le tableau clinique des patients a montré un syndrome de dysmorphique caractéristique, bien que certains avaient des complications pulmonaires et ORL.

5.1 Epidémiologie:

5.1.1 Fréquence

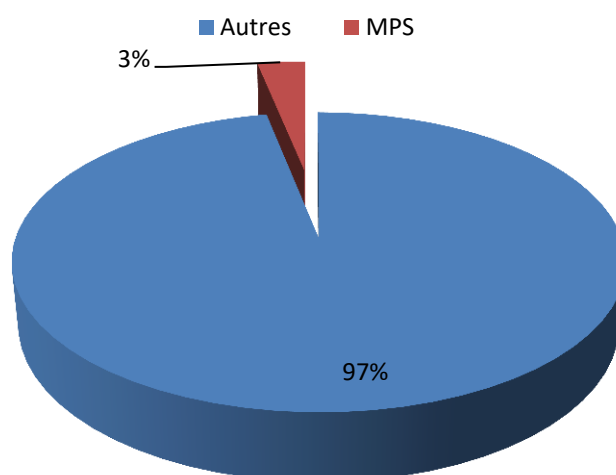


Figure 4 : Répartition des familles selon le type des maladies héréditaires

Les familles comportant des patients avec le phénotype des MPS représentaient 3% des 255 familles atteintes de maladies héréditaires enrôlées dans notre protocole.

5.1.2 Sexe des patients:

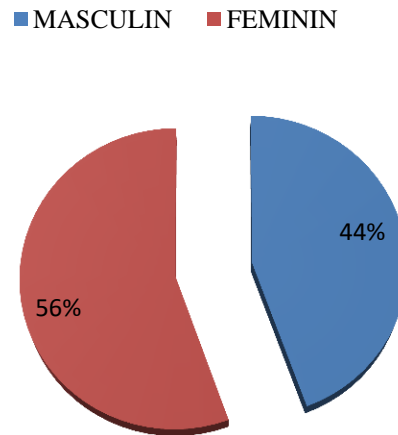


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

Nous avons observé une prédominance féminine avec **56%** des cas, soit un sex-ratio (femme/homme) de **1,25**.

5.1.3 Age des patients à l'inclusion

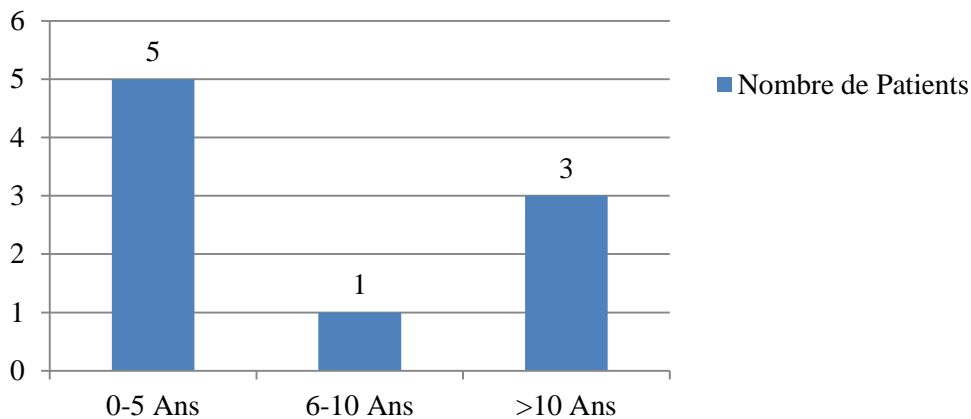


Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge au moment de l'inclusion.

La tranche d'âge la plus représentée était celle de **0-5** ans avec cinq patients soit **56%** des cas. L'âge moyen de nos patients était de **7** ans avec des extrêmes de **1** an et **19** ans.

5.1.4 Origine géographique

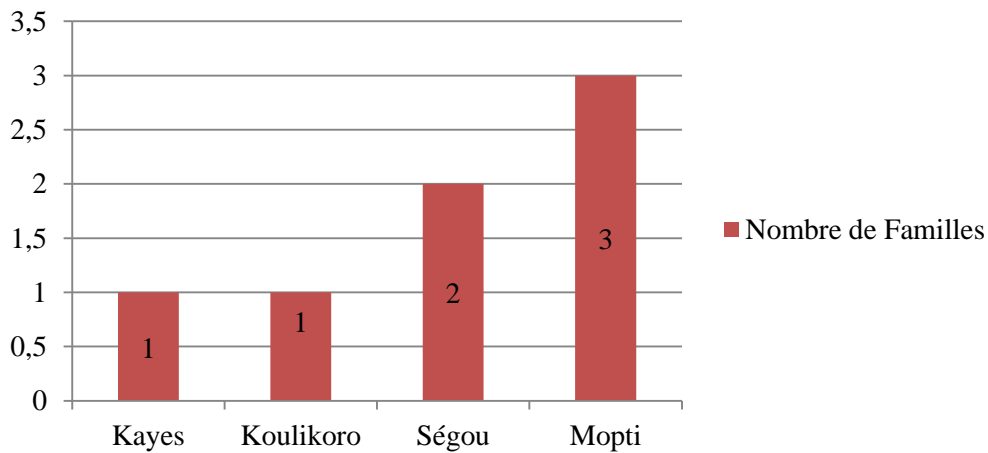


Figure 7 : Répartition des familles selon l'origine géographique.

La région de Mopti était la plus représentée avec une fréquence de **43%**; suivie de la région de Ségou avec **29%**.

5.1.5 Ethnie

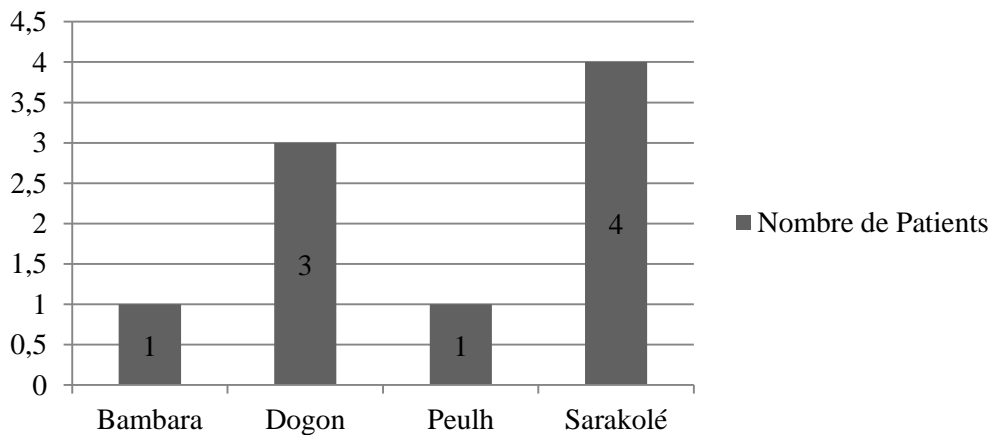


Figure 8 : Répartition des patients selon l'ethnie

Les Soninkés étaient les plus représentés dans notre étude, soit **44,44%** des cas, suivis des Dogons avec **33,33%** des cas.

5.1.6 Motif de consultation

Tableau 4 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

Motif de référence	Nombre de patient	Pourcentage
Retard mental associé à une dysmorphie	05	56
Suspicion de MPS	03	33
SPG	01	11
Total	09	100

Le retard mental associé à une dysmorphie étaient les motifs de consultation les plus représentés, soit **56%**.

5.1.7 La consanguinité

Tableau 5 : Répartition des familles selon la notion de consanguinité.

Familles	Nombre	Pourcentage
Avec notion de consanguinité	05	71
Sans notion de consanguinité	02	29
Total	07	100

La notion de consanguinité a été retrouvée dans **5** familles, soit **71%** des cas.

5.1.8 La notion de cas similaire

Tableau 6 : Répartition des familles selon la notion de cas similaire dans la famille.

Familles	Nombre	Pourcentage
Avec notion de cas similaire	04	57
Sans notion de cas similaire	03	43
Total	07	100

Dans cette étude nous observons que les familles avec une notion de cas similaire de la maladie étaient les plus représentées, soit **57%**.

5.2 Evaluation clinique

5.2.1 Age de début des symptômes :

L'ensemble des patients inclus dans notre étude pour suspicion de MPS avait un début de la symptomatologie avant **5 ans** soit **100%** des patients.

5.2.2 Les données cliniques:

Tableau 7 : Récapitulatifs de quelques signes cliniques retrouvés chez nos patients.

Signes cliniques	Nombre de patient	Pourcentage
Dysmorphie faciale, Macrocéphalie, Aspect court du cou, Genoux valgus, Dent espacés, Retard mental	9	100
Distension abdominale, Trouble du langage	7	78
Hypotonie	6	67
Infections broncho-pulmonaires	5	55
Atteinte oculaire, Raideur articulaire, Cheveux touffus, Hernie Ombilicale	3	33
Infections ORL	2	22
Trouble de l'audition	1	11

L'ensemble de nos patients avaient une dysmorphie caractéristique, soit **100%** des cas.

6 Evaluation paraclinique :

6.1 Imagerie

Tableau 8 : Répartition des patients selon le résultat de l'imagerie.

Bilans	Résultats	Nombre de patient	Pourcentage
Echographie abdominale	Multiple adénopathie mésentériques en faveur d'une adénolymphite de l'enfant.	1	11
	Normale	5	55,56
Echographie cardiaque	Dilatation de l'aorte ascendante avec trouble de la relaxation.	1	11
	Insuffisance mitrale grade-I	1	11
	Normale	6	67
TDM du crâne	Une déformation de la boîte crânienne avec allongement antéropostérieur, réduction du diamètre bipariétale sans lésion cérébrale.	1	11
TDM du rachis dorsolombaire	Tassements vertébraux T1-T2, T3 ; hernies discales étagées avec arrondissement des angles vertébraux.	1	11
Rx du crâne, dorsolombaire, des membres inférieurs.	Normale	1	11

L'échographie cardiaque a été réalisée chez huit (8) patients soit **89%** des cas et six (6) ont bénéficiés d'une échographie abdominale, soit **66,67%** des cas.

6.2 Test Génétique

Le test génétique a été demandé chez tous nos patients, dont un résultat de confirmation génétique pour une famille à la mucopolysaccharidose type-1 (MPS-I), soit 11% avec une analyse de la ségrégation familiale montrant de tare chez les deux parents biologique. Et le reste des résultats génétique pour les autres familles sont toujours en cours.

6.3 La prise en charge :

6.3.1 Médicale :

L'amoxicilline sirop ; Ibuprofène sirop ; Clonazépam ; Sels de Réhydratation Orale ; Solution saline hypertonique ; Céfadroxil ; Paracétamol sirop ; acephylline piperazine, diphenhydramine hcl sirop ; Erythromycine 250 ml en sachet ont été utilisés chez 4 de nos patients pour des infections broncho-pulmonaires à répétitions, soit 44,44% et l'artéméther-luméfantine devant l'adjonction du paludisme chez un patient, soit 11,11%.

6.3.2 Orthopédique :

Des séances de kinésithérapie en ambulatoire ont été prescrites chez un patient, soit 11,11% des cas.

6.3.3 Evolution :

Chez certains, l'évolution était marquée par des broncho-pneumopathies récurrentes qui ont conduit aux décès de ces patients (Tableau 9).

Tableau 9: Renseignements sur l'âge du début des symptômes, d'inclusion et du décès des patients.

Patients	Age du début des manifestations	Age à l'inclusion	Age au moment du décès
A.O	4 mois	13 mois	2 Ans
F.K	6 mois	2 Ans	5 Ans
Y.K	3-4 mois	14 mois	4 Ans

C.S	8 mois	5 Ans	9 Ans
-----	--------	-------	-------

Nous déplorons 4 décès avant l'âge de 10 ans soit dans **44,44%** des cas.

6.4 Observations :

6.4.1 Famille 1: (F.K et C.K)

Patientes de **19 et 12 ans** d'ethnie Dogon issues d'un mariage consanguin, référées par un neurologue pour une dysmorphie associée à un retard mental.

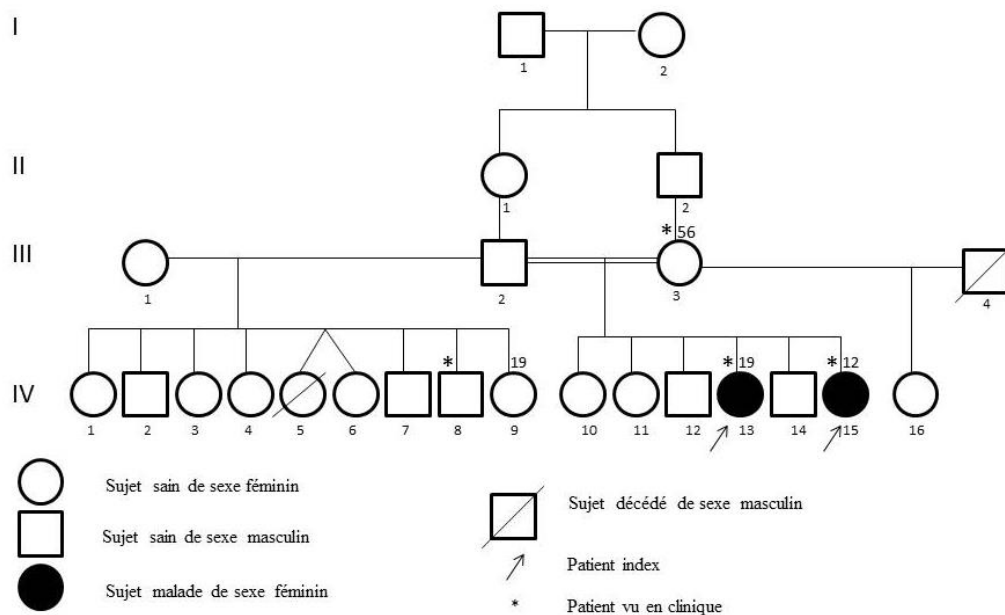


Figure 9 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessif avec 2 patients (IV : 13 et 15).

L'interrogatoire révèle que la grossesse et l'accouchement étaient sans particularités. Cependant, à cinq mois, les parents ont remarqué une hypotonie avec peu de gestes, un retard de la position assise et la marche n'a été possible qu'à l'âge de cinq ans chez toutes les deux. Elles auraient présentés progressivement un retard de développement psychomoteur à type de limitation des mouvements des membres supérieurs (ne peut les porter au-dessus de la

tête), une déformation des membres inférieurs et un retard du langage. Plus tard, les Patientes ont développés des troubles psychiatriques (psychorigidité, des agitations psychique, cris, insomnie) de sévérité progressive et des troubles oculomoteurs mais beaucoup plus sévère chez sœur aînée. L'examen physique retrouve : visage trapu, dents espacées avec aspect de luxation de la mâchoire inférieure, bouche béante, nez trapu et large, petit menton, agrandissement de l'espace interoculaire, cheveux touffus, tête bassement implantée (cou court), trouble du langage et de l'audition, thorax bombé en avant , scoliose à convexité gauche, sein gauche affaissé et en dehors (chez l'aînée), limitation des manœuvres des membres supérieurs (surélévation des membres au-dessus de l'épaule impossible), abductions limitées aux deux côtés, dystonie en griffe des doigts, hippocratisme digitale, hypertonie du poignets (résistance), déformation des jambes en équin avec pieds plats, des orteils petits et déviés en dehors atrophie jambière globale. A la station debout on remarque un équinisme, marche en trainant les pieds sans flexion des genoux, gros orteils écarté des autres orteils. Patiente agitée avec des mouvements de balancement antéropostérieur avec une note de signe de grasping avec bruit du cœur audible et réguliers avec une tachycardie à 126 battements par minute, abdomen souple pas organomégalie (chez l'aînée).

Les consultations cardiologique et ophtalmologique sont sans particularités.



Figure 10 : Photos de la patiente montrant les signes décrits à l'examen au niveau céphalique.

Le test génétique a été réalisé chez une patiente parmi les deux, et a montré la variante suivante : **c.235G>A** (Tableau 10).

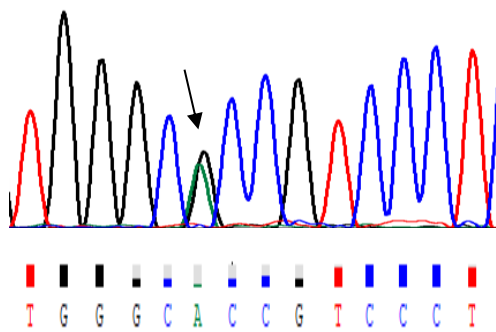
La ségrégation de la famille est la suivante :

Tableau 10: La ségrégation familiale.

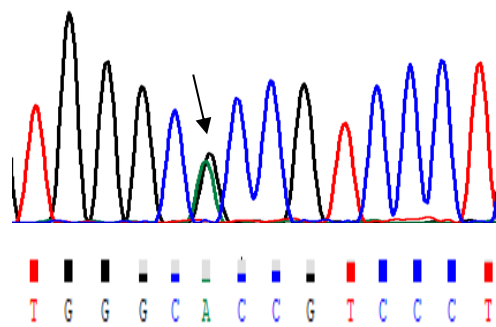
Individu	Gène	c.235G>A; (p.Ala79Thr)	Exon	Chromosome /Locus
Patient	IDUA	ACC/ACC homozygote		
Père	IDUA	ACC/GCC hétérozygote	2	4p16.3
Mère	IDUA	ACC/GCC hétérozygote		

Dans cette variante de la famille nous pouvons observer que la patiente a la variante sous la forme homozygote par contre les deux parents l'ont sous la forme hétérozygote tous sur le même chromosome, du même locus et sur le même exon.

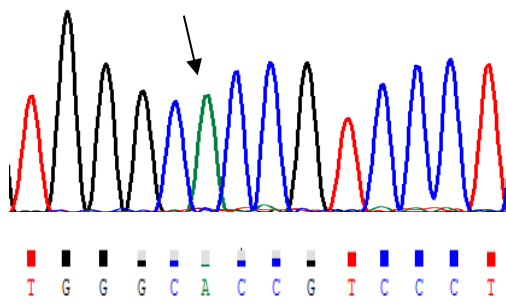
Les Chromatogrammes de la variante observée :



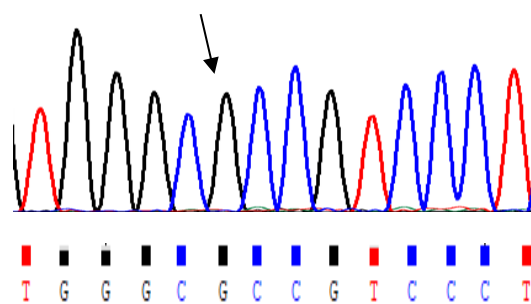
c.235G>A/G; (p.Ala79Thr) le père.



c.235G>A/G; (p.Ala79Thr) la mère.



c.235G>A/A; (p.Ala79Thr) le patient.



Chromatogramme normale.

Figure 11: Electrophorégrammes illustrant le profil de la variante observée dans la famille.

La flèche montre un pic de la substitution observé dans la famille numéro 1 dont le patient est homozygote (A/A), les parents (Père et Mère) hétérozygotes (A/G) comparé à un chromatogramme normal (G/G) sur le même exon (2) et le même chromosome 4.

Pour les trois autres observations, les résultats génétiques sont-en cours pour la correction.

6.4.2 Famille 2: (K.K et Y.K)

Patients de 1 an et 2 ans d'ethnies Soninkés issues d'un mariage consanguin venus en consultation pour retard statural et de déformations osseuses.

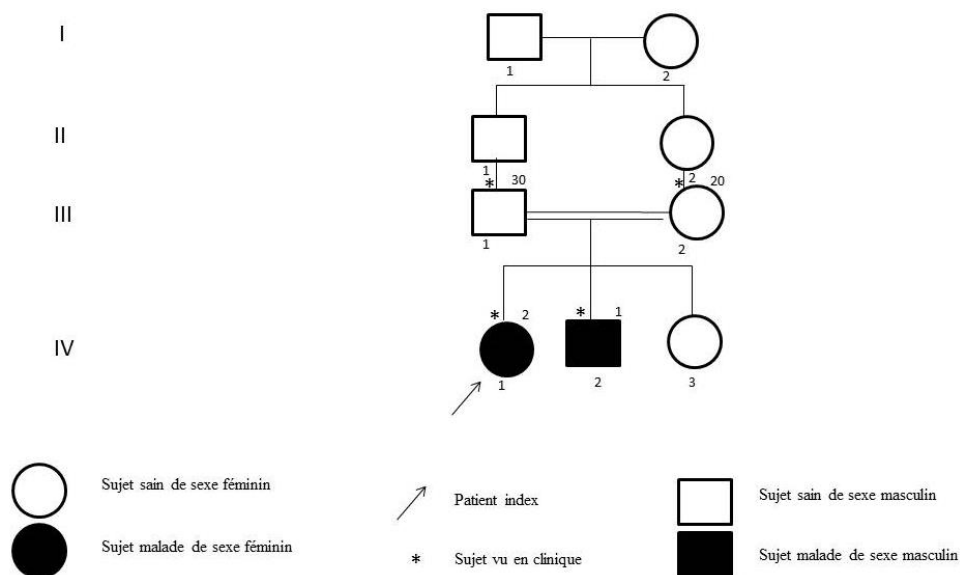


Figure 13 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessif avec 2 patients index (IV : 1 et 2)

A l'interrogatoire les parents révèlent que, la fille aurait faite plus de 6 mois sans s'asseoir, et aurait présenté, une toux, de rhinorrhée à répétition avec une respiration bruyante et aurait faite plus de deux ans et demi sans pouvoir ramper et ne peut parler (seulement les noms sont prononcés). Au fil du temps, une déformation crânio-faciale avec allongement antéropostérieur et une déformation de la colonne vertébrale se sont installés. Cependant, elle comprend bien les commandes et les exécute, et ne présente pas de troubles auditifs ni de la vision, son jeune frère de 1 an présente les mêmes symptômes.

A l'examen physique, on note une hernie ombilicale, un visage dysmorphique, un nez aplati, une tête allongée en antéropostérieur. Il se tient debout au soutien mais s'épuise rapidement, la cheville gauche en rotation interne et les jambes écartées.

L'échographie abdominale a montré de multiples adénopathies péri-mésentériques en faveur d'une adénolymphite de l'enfant. NFS: Pas de grande particularité; Ionogramme sanguin complet: chlore 116 mEq (96-108), Phosphore 1,76 mmol/l (0,87-1,50); Transaminases ASAT: 63 UI/l (10-40). Les radiographies du crâne, dorsolombaire et de la jambe droite (cuisse et tibia/péroné) : ont montré un crâne allongé en antéropostérieur, une déformation de la colonne vertébrale (cyphose lombaire).

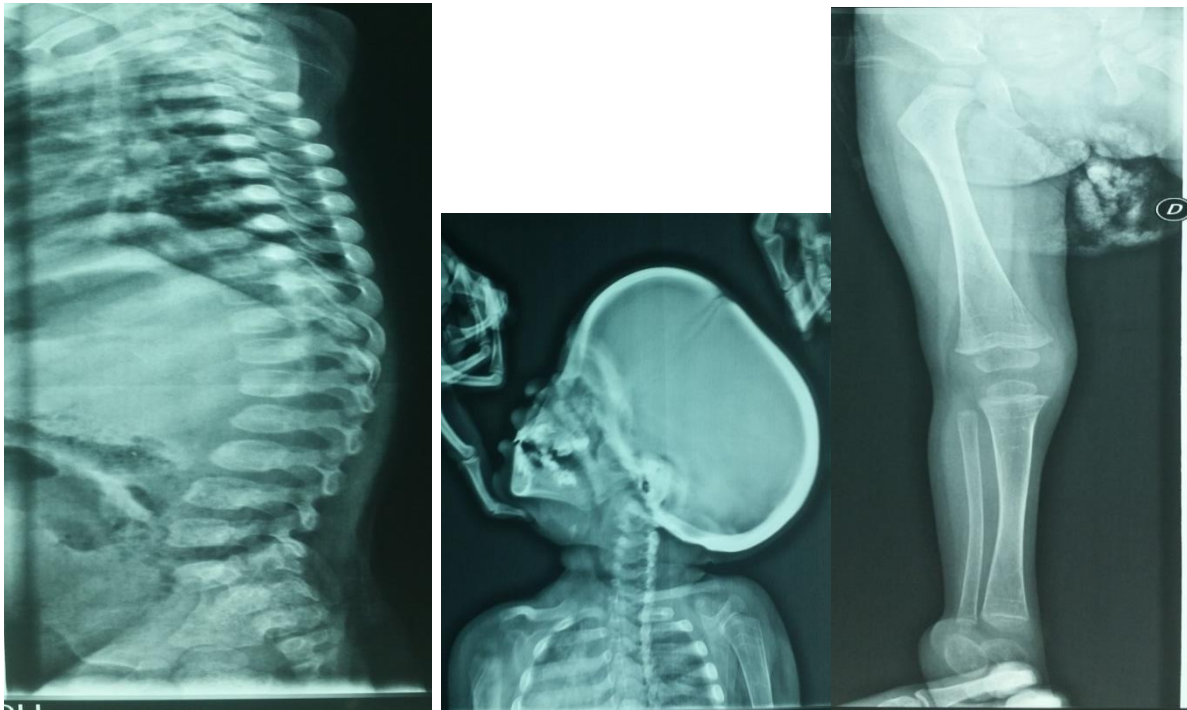


Figure 12 : Scanner dorsolombaire, radiographie céphalique et du membre inférieur ci décrites en dessus.

Le test génétique: le gène IDUA testé a montré des variations déjà décrites en causes de la MPS-I et l'étude de la ségrégation est en cours.

6.4.3 Famille n°3 : C.S

Patient de 5 ans d'ethnie Peulh issu d'un mariage consanguin venu pour dysmorphie et trouble de la marche.

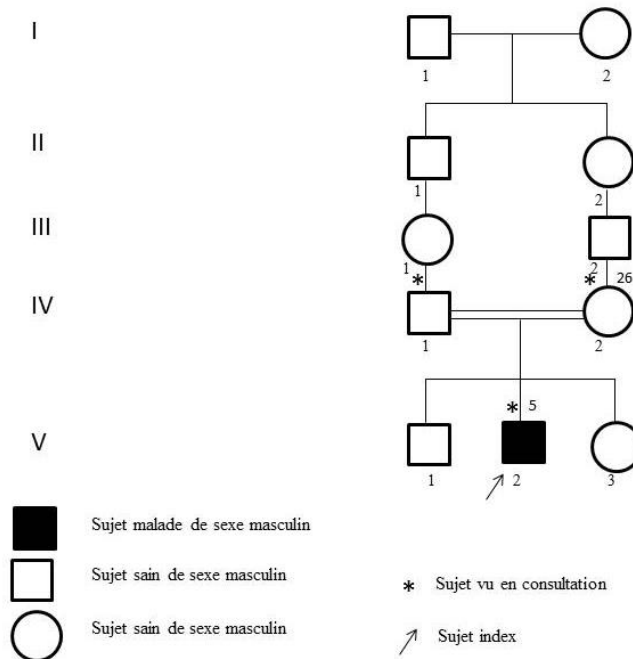


Figure 13 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessif avec 1 patient index (V : 2).

L'interrogatoire révèle que la grossesse et l'accouchement étaient sans particularité. Il aurait vite crié et a présenté un tableau de diarrhée et de vomissements avec altération de l'état général peu de temps après l'accouchement. La position assise a été acquise à 8 mois et la marche à 2 ans. Les parents auraient constaté progressivement une augmentation du volume crânien et une déformation du rachis dorso-lombaire, un retard de développement, une limitation des mouvements articulaires, une rhinite chronique et une otite droite purulente récidivante. Il n'y avait pas de troubles de la vision ni de l'audition et pas de trouble cognitif mais le langage s'est progressivement détérioré.

A l'examen, on note une macrocéphalie avec deux bosses (frontale et occipitale), un nez trapu, une déformation thoracique, des doigts en flexion (ankylose), un trouble oculomoteur (strabisme convergent), des membres courts, une atrophie scapulaire, une légère rigidité, des réflexes ostéo tendineux vifs aux membres inférieurs, et un pied droit en équin avec une légère boiterie à droite.



Figure 14 : Photos montrant les signes cliniques trouvés.

Dans l'évolution, le patient a présenté des céphalées récurrentes et des infections broncho-pulmonaires à répétition, une plaie suppurée sur le cuir chevelu, une raideur articulaire, une difficulté à tenir la tête à la marche, une raideur articulaire et une douleur abdominale postprandiale. Cependant, l'examen ORL et pulmonaire étaient normaux. Par contre, l'examen Cardiaque a montré une insuffisance mitrale probablement rhumatismale. La TDM cérébrale a montré une déformation de la boîte crânienne avec allongement antéropostérieur et une réduction du diamètre bipariétale sans lésion cérébrale. La TDM du rachis a montré un tassement vertébral T1-T2-T3 hernies discales étagées et un arrondissement des angles des vertèbres.



Figure 15 : Cliche des imageries ci-décrites en dessus.

Le test génétique: le gène IDUA testé a montré des variations déjà décrites en causes de la MPS-I et l'étude de la ségrégation est en cours.

6.4.4 Famille n°4: (S.S)

Patiente de 6 ans, Soninké issue d'un mariage consanguin, référée par un médecin pour suspicion de paraplégie spastique.

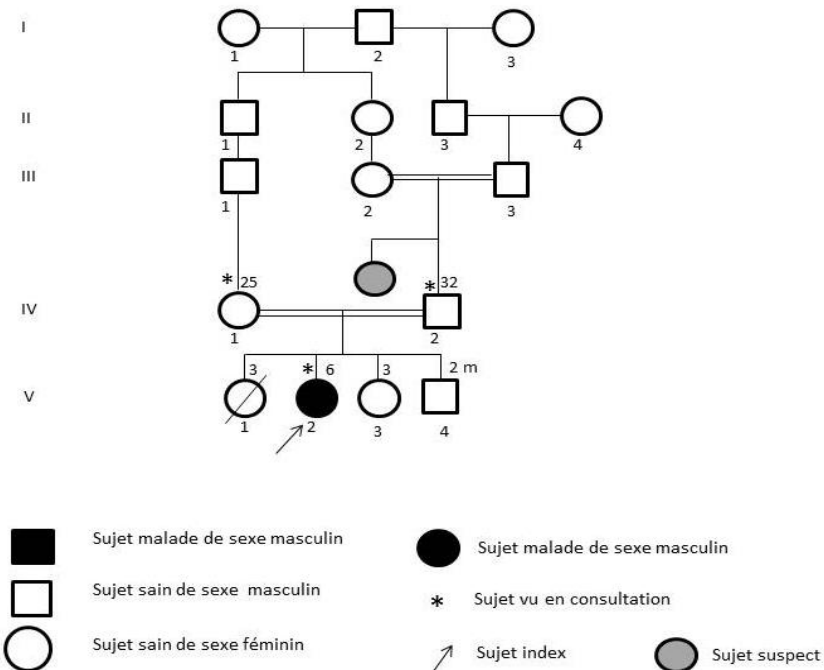


Figure 16 : Arbre généalogique de la famille montrant un mode de transmission autosomique récessif avec 1 patient index (V : 2).

Le début de la maladie remonterait à un an après la naissance marqué par des épisodes de diarrhées, de dyspnée et une hypotonie axiale. Ces symptômes se sont associés à un retard de développement psychomoteur, la position assise étant acquise à l'âge de 8 mois, associé à un retard de langage (d'après les parents elle comprend tout ce qu'on lui dit). Elle n'arrive pas à se mettre debout pour marcher. Ils signalent également que l'enfant avait des toux fréquentes. A noter que la patiente aurait été hospitalisée à l'âge de 3 ans pour malnutrition et un mois plus tard, elle aurait été opérée pour hernie ombilicale. L'évolution fut marquée par la récurrence de la toux et de la diarrhée et la patiente se déplace avec les mains en position assise. L'examen physique montre une dysmorphie faciale, un cou court, une bouffissure du thorax et un PC à 49 cm. La patiente

n'arrive pas à émettre de mots mais arrive à exécuter quelques ordres et réclame des objets dont elle a besoin en les pointant. Elle tient bien la tête et ne présente pas de déficit objectif aux membres supérieurs. Cependant, on note un déficit moteur au niveau des deux membres inférieurs avec une force musculaire (FM) globale à 2/5 de façon bilatérale, une amyotrophie diffuse des membres une hypotonie à gauche et une légère hypertonie à droite. Aussi, une déformation des pieds en équin et une cyphose dorsale ont été notées. Les réflexes ostéo-tendineux (ROT) bicipitaux et tricipitaux étaient normaux, rotuliens et achilléens vifs avec une trépidation épileptoïde et les réflexes cutanéoplantaires étaient indifférents. L'examen pulmonaire et abdominal a montré, quelque râle crépitant, une hépatomégalie et une splénomégalie.

NB : Présence d'une cicatrice de laparotomie au niveau abdominal.

Le test génétique: le gène IDUA testé a montré des variations déjà décrites en causes de la MPS-I et l'étude de la ségrégation est en cours.

Commentaires/Discussion

7 Commentaires/Discussion

Les mucopolysaccharidoses (MPS) constituent un groupe de maladies de surcharge lysosomale rares, comprenant un grand nombre d'affections polymorphes [24]. Les MPS sont des maladies génétiques de transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS de type II qui est liée au chromosome X [26]. À ce jour, 11 déficits enzymatiques donnant lieu à 7 types de MPS (I, II, III, IV, VI, VII, IX) ont été caractérisés (les dénominations MPS V et VIII ne sont plus utilisées) [25]. La plupart d'entre elles sont diagnostiquées chez l'enfant ou l'adolescent et sont de mauvais pronostic en raison de l'atteinte viscérale, ce qui explique qu'elles ne soient généralement pas observées à l'âge adulte [24, 26]. Les MPS les plus couramment observées en âge adulte sont les types IVA (maladie de Morquio), VI (maladie de Maroteaux-Lamy) et VII (maladie de Sly) dans lesquels les manifestations ostéoarticulaires dominent le tableau, sans déficit intellectuel et avec une moindre fréquence des atteintes viscérales [25]. Le diagnostic est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, comme la présence d'hernie inguinale et/ou ombilicale, d'opacités cornéennes, d'hépatosplénomégalie, un cou court, des infections ORL répétées, des anomalies du squelette, une gibbosité, des pieds varus ou valgus, des facies à traits grossiers et des signes cardiaques [1,8]. Les manifestations tardives communes aux MPS sont la macrocéphalie, l'hydrocéphalie, des mains en griffe, des cheveux épais en chaume, une surdité, des dents espacées et une arthropathie [1]. Notre travail, s'est déroulé dans le Service de Neurologie du C.H.U du Point G pour sa partie clinique, dans notre laboratoire de Neurosciences de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de Bamako pour sa partie biologique et, au besoin, dans les laboratoires partenaires de la National Institutes of Health (NIH) des USA. C'est une étude de recherche active, longitudinale et descriptive s'étant étendue sur une période de 18 mois sur les MPS. Elle rapporte neuf

patients provenant de sept familles. Ces patients de sexe masculin et féminin, étaient âgés de **13** mois à **19** ans.

Cette étude est la toute première en Afrique de l'ouest, rapportant les caractéristiques des MPS sur le plan clinique, paraclinique et génétiques. Elle a caractérisé le phénotype des MPS dans sept familles (**9** patients) avec une confirmation génétique dans une famille. Des études sur les caractéristiques cliniques et moléculaires de mucopolysaccharidoses type-I ont été rapportées en Afrique du Nord en 2012 (en Algérie) par **Adjtoutah Z** [27] et au Maroc par **Elmehdi B** [28]. Elle a contribué aussi à faire la prise en charge symptomatique des patients atteints de cette pathologie dans les limites des moyens disponibles. Cependant il est à signaler que, l'inaccessibilité aux bilans biologiques urinaires pour le dosage des (GAGs) et celle du dosage des enzymes lysosomales, à l'IRM de façon temporaire pour faute technique et à l'inaccessibilité à certains patients ou parents du fait de leur zone de résidence repliée ou souvent un décès prématuré avant une exploration complète ont constitué les limites de la présente étude.

Caractéristiques générales des patients :

Durant la période de notre étude, la fréquence des MPS était estimée à **3%** sur l'ensemble des pathologies héréditaires enrôlées et étudiées sous le protocole "étude clinique et génétique des maladies neurologiques héréditaires au Mali". Elle a apporté, une preuve génétique dans une famille pour l'MPS-I. Notre résultat est très proche de la cohorte rapportée par **Adjtoutah Z** en **2012** sur **13** patients provenant de 11 familles montrant que les deux sexes sont touchés avec un sex-ratio de **1,6** en faveur du sexe féminin, à la différence que l'étude Algérienne n'a pas dégagé la fréquence des MPS-I. Cela pourrait être expliqué par le but et le type de leur étude qui étaient centrés sur la description de la maladie dans son ensemble. Différent de notre résultat, **Elmehdi B** [28] et la

revue de littérature de **Gregory M [29]** rapportent une prédominance masculine sur la cohorte de **10** et **302** patients un sex-ratio de **1,5** et **1,08** en faveur des garçons respectivement. Cette différence pourrait être expliquée par la taille de notre échantillon ou juste un hasard.

On sait que la classification est basée essentiellement sur l'âge de début de la symptomatologie et la présence ou non d'un retard intellectuel [27]. La présente étude montre un début de la symptomatologie de la maladie au cours des deux premières années de vie et la présence d'un retard intellectuel chez tous les patients. Ce qui correspond au MPS-IH qui est le plus sévère avec une apparition plus précoce des signes (dans les deux premières années de vie). 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 2^{ème} année; alors que pour les formes modérées de la maladie (Scheie et Hurler-Scheie), l'âge de début est généralement plus tardif [30].

L'âge de nos patients au premier examen était compris de 13 mois à 19 ans, avec une moyenne de **7** ans. Considérant cette moyenne d'âge à l'admission nous constatons un résultat proche de celle de **Elmehdi B [28]** et de **Adjtoutah Z [27]** qui ont trouvé respectivement **5,9** ans et **8** ans. Ce retard de diagnostic dans notre étude pourrait s'expliquer par le manque de spécialistes pour diagnostiquer cette pathologie ou la non disponibilité du test génétique qui a été introduit avec notre étude alors qu'il est disponible dans les régions d'Afrique du nord depuis plusieurs années. En plus, les connaissances et ressources faibles de la population générale pourraient limiter leur accès aux quelques spécialistes.

Notre cohorte a établi que les familles originaires de la région de Mopti étaient les plus touchées avec une fréquence de **43%** ; suivie de la région de Ségou avec

29%. En plus, les Soninkés étaient les plus représentés dans notre étude soit **44,44%** des cas, suivi des Dogons avec **33,33%** des cas. Ces résultats pourraient s'expliquer par le taux élevé de mariage consanguin dans ces régions et au sein de ces ethnies du Mali comme rapporté dans la littérature qui indique que la consanguinité serait un facteur déterminant, multipliant le risque d'avoir un enfant malade [31]. Notre cohorte rapporte une notion de consanguinité dans **71%** des cas, soit **5** familles. Ce résultat est proche de ceux de **Elmehdi B et al** [28] et **Y. Kriouile et al.** [32] qui avaient trouvé respectivement **60%** et **83%** de cas. Le retard mental et la dysmorphie étaient le motif de consultation dans **56%** des cas. Ceci est conforme à la littérature [33] qui indique que les signes spécifiques de la maladie comportent une dysmorphie faciale caractéristique. Dans cette étude, une notion de cas similaire était rapportée dans plus de la moitié des cas, soit **57%**. Ce résultat est proche des données de **B. Elmehdi et al.** [28] qui avaient retrouvé des cas similaires dans **50%** des familles. L'ensemble de nos patients avaient une dysmorphie associée à un trouble du développement psychomoteur, proche des résultats de **B. Elmehdi et al.** [28] qui ont trouvé qu'une dysmorphie et un retard psychomoteur étaient toujours associés dans leur cohorte dans **50%** des cas. Ceci pourrait être expliqué par la présence de types atténués dans leur cohorte et concorde avec les données de la littérature qui stipulent que la MPS-IH est toujours associée à une atteinte encéphalique, ce qui lui donne le caractère grabataire comparé aux autres types. L'ensemble des études sur les MPS-I dans plusieurs populations à travers le monde rapportent une prédominance de la forme sévère qui est beaucoup plus retrouvée, allant de 54 % à Taïwan [34] à plus de 88% des cas en Allemagne [35]. Les études réalisées en Afrique du Nord rapportent que 62% de formes sévères au Maroc [36] et près de 70% en Tunisie [37-39]. Toutefois, cette forme sévère est relativement plus faible (33%) chez 57 patients chinois [40]. Pour une étude entreprise sur l'ensemble des MPS, le test génétique effectué sur 4

patients (4 familles) est en faveur du type-I. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les MPS-I seraient les plus fréquentes de l'ensemble des MPS et les plus étudiées, et cela confirme ceux rapportées par **N. Alif et al.** [41]. A notre connaissance, aucune étude génétique sur les MPS n'avait encore été rapportée en Afrique de l'ouest. Ainsi, nous rapportons la mutation **c.235G>A; (p.Ala79Thr)** sur le bras court du chromosome 4 dans notre cohorte, dans une famille. A l'état homozygote chez la patiente et hétérozygote chez les parents. Cette mutation a été rapportée par **L. Pollard** et al en Octobre 2014 [43] et **Donati M.A** et al en Novembre 2018 [44] rapportent que cette mutation a été observée chez les patients d'Afrique (Nord et Ouest) et chez les Afro-Américain. Ces résultats suggérer que l'Afrique pourraient être l'origine de cette variant. La mutation la plus fréquente dans la population d'Afrique du Nord est : **p.P533R**, alors que les mutations les plus retrouvées dans la population française sont **p.W402X** et **Q70X** [42,43]. Cependant, nous n'avons pas trouvé pour le moment ces mutations dans notre étude.

Conclusion/Recommandations

8 Conclusion

Les maladies de surcharge lysosomale présentent une très grande variabilité clinique, en particulier les mucopolysaccharidoses (MPS), ce qui complique le diagnostic. Les mucopolysaccharidoses sont des maladies héréditaires rares dont le diagnostic d'orientation repose sur le dosage des mucopolysaccharides dans les urines. Le test génétique est le seul moyen de confirmation de la maladie et enfin, de donner le types d'MPS.

Cependant, la recherche de la notion de consanguinité et de cas similaires familiaux est importante. C'est une maladie dont la prise en charge symptomatologique est multidisciplinaire mais le traitement spécifique repose sur la substitution enzymatique de façon précoce pour éviter l'installation des signes et complications irréversibles.

9 Recommandations

Nous formulons les recommandations suivantes:

❖ Aux autorités politiques et sanitaires :

- Renforcer l'enseignement de la génétique dans le système éducatif Malien.
- Assurer les moyens de formation des chercheurs, des médecins et étudiants dans les domaines de la biologie moléculaire sur l'ensemble de ces aspects, afin de mieux comprendre ces pathologies et faciliter leur prise en charge.
- Mettre en place les moyens pour véhiculer l'information sur les maladies génétiques dans leur ensemble et la place de la consanguinité sur leur survenue afin d'aider les couples à risque à prendre de bons choix.
- Créer des centres spécialisés dans la prise en charge des maladies génétiques confirmées.
- Faciliter la prise en charge des maladies génétiques en général et des MPS en particulier en mettant à leur disposition les traitements déjà disponibles.

❖ Aux personnels de santé:

- Penser aux mucopolysaccharidoses devant un syndrome de dysmorphie et de retard mental plus ou moins associés à un syndrome infectieux pulmonaire ou ORL récurrent.
- Référer tout cas suspect de mucopolysaccharidose à l'équipe de Neurogénétique du CHU de Point G.
- Sensibiliser la population face à ces maladies afin de raccourcir le temps de diagnostic.

❖ Aux populations :

- Consulter tôt pour tout cas de dysmorphie associée ou pas à un retard mental.

- Aider les agents de santé à établir le diagnostic et faciliter la prise en charge.
- Accepter les enfants affectés par la maladie et leurs accompagner jusqu'aux derniers moments.

10 REFERENCES:

- [1] Benmansour A. Mucopolysaccharidoses. *Bata J Med Sci* 2015; 2:40-44, Baloghova J; Chief Editor: Elston DM. Mucopolysaccharidoses Type I-VII : emedicine.medscape.com/article/1115193-overview.
- [2] Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F et al, "cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germanay", *Journal of Inherited Metabolic Disease*, vol. 28, no. 6, pp1011- 1017, 2005.
- [3] Neufeld EF, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzlerk W, Vogelstein B, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill. pp 3421–3452.
- [4] H.-Y. S.-P. LIN, Chuang C.-K et al. Incidence of mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004, *American Journal of Medical Genetics, Part, Vol. 149*. no. 5, pp. 960-964, 2009.
- [5] Malm G, Lund A. M, Manson J.-E, and Heiberg A, "Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence", *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 97, no.11, pp1577-1581, 2008.
- [6] Ben Turkia H, Tebib N, Azzouz H et al., "Incidence of Mucopolysaccharidoses in Tunisia", *La Tunisie Medicale*, vol. 87, no.11, pp. 782-785, 2009.
- [7] Nelson J, Crowhurst J, Carey B, and Greed L, "Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia, *American Journal of Medical Genetics*, vol. 123, 3, PP.310-313, 2003.
- [8] Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 01 56 53 8136/www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType1-FRfrPub132.pdf | Octobre 2009
- [9] Peters C. Hematopoietic cell transplantation for storage diseases. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds.

- [10] Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J et al. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 203_8.
- [11] <https://fichesmanip.wordpress.com/2017/01/24/lorganisation-dune-cellule-eucaryote/> .
- [12] Pennock CA. A review and selection of simple laboratory methods used for the Study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the Mucopolysaccharidoses. *J Clin Pathol* 29:111, 1976.
- [13] Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer of rare diseases (2011). 6. 72. 10.1186/1750-1172-6-72.O, Bruce IA, Meirleir L et al: Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet journal*
- [14] <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns/>
- [15] Manara R, Rampazzo A, Cananzi M, Salviati L, Mardari R, Drigo P, Tomanin R, Gasparotto N, Priante E, Scarpa M: Hunter syndrome in an 11-year-old girl on enzyme replacement therapy with idursulfase: brain magnetic resonance imaging features and evolution. *J Inher Metab Dis* 2010.
- [16] Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H et al. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 6296_630.
- [17] Groupement Maladies Héritaires du Métabolisme (G2M). Mucopolysaccharidoses. Filières de Santé Maladies Rares. Protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de Santé (HAS); 2016. Disponible à : https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2659924/fr/mucopolysaccharidoses-mps.

- [18] Vieira T, Schwartz I, Munõz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M et al. 2008. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet Part A* 146A:1741–1747.
- [19] Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999; 105(1-2):151–6.
- [20] Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997;101(3):355–8.
- [21] Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.*2005; 32(4):270–2.
- [22] Sukegawa K, Matsuzaki T, Fukuda S, Masuno M, Fukao T, Kokuryu M, Iwata S, Tomatsu S, Orii T, Kondo N. Brother/sister siblings affected with Hunter disease: evidence for skewed \times chromosome inactivation. *Clin Genet.*1998; 53(2):96–101.
- [23] Imundo L, Leduc CA, Guha S et al. A complete deficiency of hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1013_22.
- [24] Lehman TJA, Miller N, Norquist B, et al. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50: v41–8.
- [25] Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, Schaeffer Th, Fautrel B. Les mucopolysaccharidoses vues chez l'adulte en rhumatologie. *Revue du rhumatisme* [En ligne]. 13 janvier 2017. 85 (2017) 30–38: [9 pages]. Disponible à l'URL: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.030>
- [26] Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:389.
- [27] Adjtoutah Z. Caractéristique clinique et moléculaire d'une cohorte de 13 patients Algériens atteints de MPS-I [Thèse]. Pharmacie : Rouen ; 2012.96 p.

- [28] Elmehdi B. Les mucopolysaccharidoses de type I à propos de 10 cas I [Thèse]. Médecine : Rabat ; 2012
- [29] Gregory M. Pastores , Pamela Arn, Michael Beck, Joe T.R. Clarke, et al. 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.
- [30] 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.
- [31] Khedhiri S, Chkioua L, H. Bouzidi, Dandana A, Ben Turkia H, Miled A, et al. Les mucopolysaccharidoses de type I et IVA : aspects cliniques et consanguinité en Tunisie. *Pathologie Biologie* 57 (2009) 392–397. Elsevier Masson SAS.
- [32] Kriouile Y, Talbaoui H, Chabraoui L, Benhammou B. 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.
- [33] 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.
- [34] Lin H-Y, Lin S-P, Chuang C-K, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *American journal of medical genetics Part A* 2009; 149A: 960–4.
- [35] Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphan et journal of rare diseases* 2008; 3: 24.

- [36] Alif N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, Bou AN, Nabet P. Mucopolysaccharidosis type I: characterization of a common mutation. *Annals of human genetics* 1999; 63: 9–16.
- [37] Chkioua L, Khedhiri S, Kassab A, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type I in Tunisia: identification of novel mutation and eight Novel polymorphisms. *Diagnostic pathology* 2011; 6: 39.
- [38] Chkioua L, Khedhiri S, Jaidane Z, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of alphaL-iduronidase mutations in Tunisian families. *Archives de pédiatrie* 2007;14:1183–9.
- [39] Chkioua L, Khedhiri S, Turkia HB, et al. Mucopolysaccharidosis type I: molecular characteristics of two novel alpha-L-iduronidase mutations in Tunisian patients. *Diagnostic pathology* 2011; 6: 47.
- [40] Wang X, Zhang W, Shi H, et al. Mucopolysaccharidosis I mutations in Chinese patients: identification of 27 novel mutations and 6 cases involving prenatal diagnosis. *Clinical genetics* 2012; 81: 443–52.
- [41] Alif N, Mouane N, Hess K, Straczek J, Sebbar S, Belahsen Y, Abkari A, et al. Mucopolysaccharidose de type I au Maroc : manifestations cliniques et profil génétique. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 : 597-604.
- [42] Chkioua L, Ferchichi S, Khedhiri S, Laradi S, Bibi A, Amira D, et al. La mucopolysaccharidose de type I : stratégie diagnostique en Tunisie. *Ann Biol Mol Pratique quotidienne* 2007;65(2):175-9.
- [43] L. Pollard, S. Braddock, K. Christensen, D. Boylan, B. Heese and col. **Identification of four recurrent IDUA Sequence Changes that Significantly Reduce Enzyme Activity** : Actes du symposium 2014 de l'APHL sur le dépistage et le dépistage génétique chez les nouveau-nés, Anaheim, CA, 27-30 octobre 2014.

[44] M.A Donati, E. Pasquini, M. Spada, G. Polo, A Burlina : **Newborn screening in mucopolysaccharidoses**. November 2018, 44 (Suppl 2): 126
<https://doi.org/10.1186/s13052-018-0552-3> octobre 2014.

[45] VIERSTRAETE, Andy. Principle of the PCR. *University of Ghent, Belgium*, 1999.

Annexes

11 ANNEXES

Annexe1: Matériels d'extraction d'ADN :

- une centrifugeuse (1,5 et 50 ML MICROCENTRIFUGE)
- des pipettes 10/200/1000 ul et les embouts correspondants
- des tubes eppendorf de 1,5ml
- un vortex,
- des RBC,
- des CELL LYSIS,
- de PROTEIN PRECIPITATION SOLUTION,
- d'isopropanolol,
- de tubes de 50ml,
- éthanol à 70 %,
- DNA HYDRATATION SOLUTION,
- BUFFER LYSIS,
- Des tubes column de 2ml,
- Un appareil pour l'incubation et un shaking,
- Un spectrophotomètre NanoDrop 2000.

Annexe 2: Procédure de l'extraction d'ADN

On a procédé à l'extraction selon 6 étapes en utilisant les tubes de 50ml EDTA, avec les numéros des stickers correspondants qui sont les numéros d'enrôlements.

1^{ère} étape:

Objectifs: elle a pour but d'obtenir les globules blancs puisqu'ils contiennent l'ADN.

La mise en tube de 30ml de RBC cell lysis solution, et on ajoute 10ml de sang puis on retourne 10 fois environ afin d'obtenir un mélange homogène. Ce mélange est mis au repos pendant 5min à une température entre 15-25°C, puis centrifugé à 25°C à 2000 x g (rcf) pendant 2 min. On verse avec précaution le liquide surnageant (hématocytes) dépourvus d'ADN, en gardant environ 200 ul du liquide résiduel et le culot de globules blancs au fond du tube.

2^{ème} étape:

Objectifs: de lyser les leucocytes contenant l'ADN.

On vortexe vigoureusement le pellet dans liquide résiduel brièvement jusqu'à ce que le pellet soit complètement dispersé dans le liquide. On ajoute 10ml de cell lysis solution puis on vortexe fortement pendant 10s et ainsi, une solution gluante est obtenue.

3^{ème} étape:

Objectifs: c'est de précipiter les protéines (d'assembler les protéines)

On ajoute 3.33 ml de protein precipitation solution à la solution obtenue à l'étape précédente et à vortexer vigoureusement pendant 20s puis centrifuge à 2000 x g (rcf) pendant 5 secondes.

4^{ème} étape:

Objectif: c'est de précipiter l'ADN (rassembler l'ADN)

La mise en tube de 10ml de propranol-2 dans de nouveau tube 50 ml EDTA avec les mêmes numéros d'échantillons respectifs. Une fois la centrifugation terminée, le liquide surnageant sera versé dans de nouveaux tubes contenant de l'isopropranol, puis tournés 50 fois jusqu'à la visualisation à l'œil nu d'un filament blanc flottant. Cependant, l'absence de filament ne signifie pas absence d'ADN. Centrifuger à 25°C, 2000 x g (rcf) pendant 3 secondes.

Après la centrifugation, on jette le liquide surnageant en gardant le dépôt blanchâtre au fond du tube qui correspond au pellet d'ADN à sécher pendant 5min.

5^{ème} étape:

Objectif: le lavage de l'ADN

On ajoute 10 ml d'éthanol 70%: préparé à partir de 35ml éthanol pur et 15ml d'eau pour un tube de 50ml. Pour débarrasser le culot de toute impureté après de multiples manipulations, il va être lavé en le remuant plusieurs fois. Centrifuger à 25°C à 2000 x g (rcf)*pendant une seconde car l'étape suivante est très délicate. Une fois la centrifugation terminée, on verse délicatement le liquide surnageant tout en gardant le culot d'ADN, et laisser sécher pendant 15 minutes.

6^{ème} étapes :

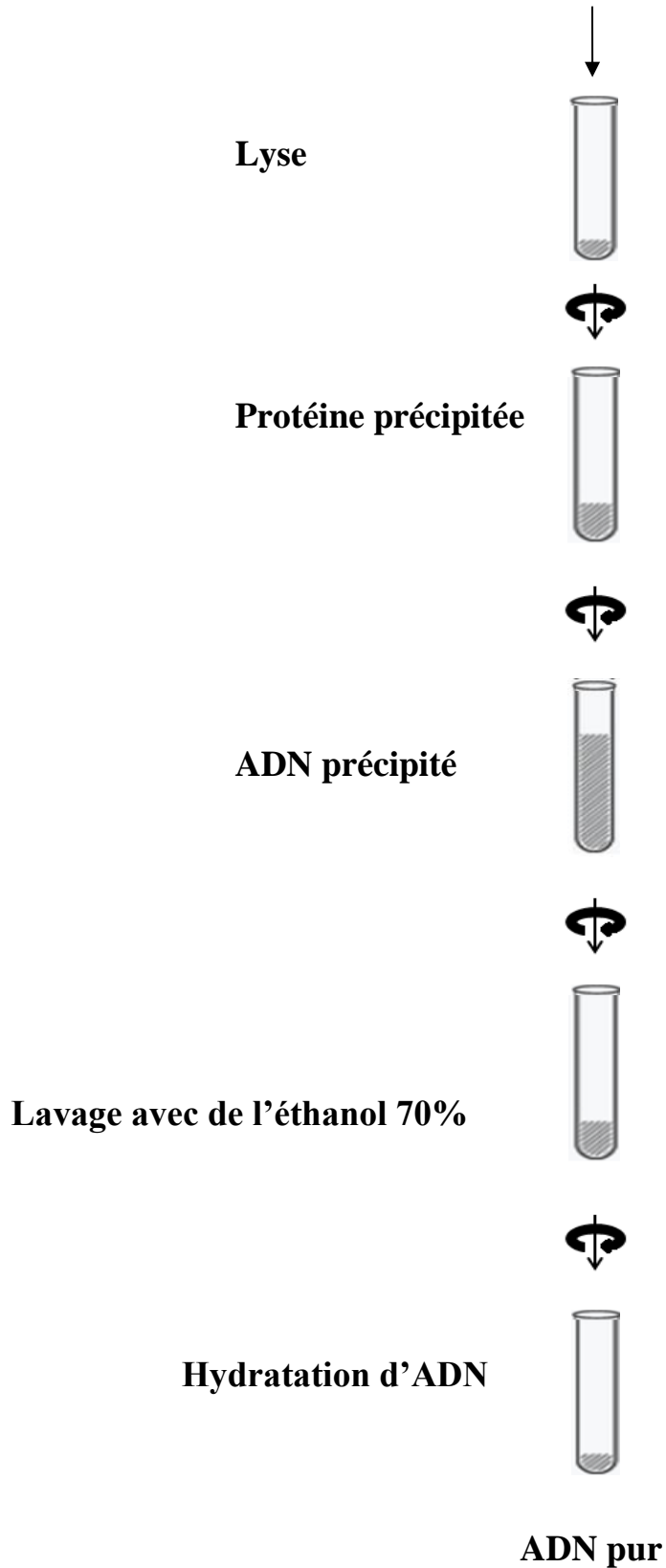
Objectif: réhydratation d'ADN

Après le séchage, on ajoute 500ul de DNA hydration solution et secouer à une vitesse moyenne jusqu'à une dissolution complète du culot dans la solution, puis placer dans le bain-marie à 65°C pendant une heure.

Une fois l'heure épuisée, centrifugé l'ADN sur une courte durée de quelques secondes pour pouvoir rassembler les gouttelettes éparpillées dans le tube suite de l'évaporation. Placer l'échantillon en léger balancement durant toute la nuit.

Le lendemain l'échantillon d'ADN pur sera centrifugé brièvement et mis dans un nouveau tube gradué avec le sticker correspond, conserver dans climat de -80°C pour un stockage prolongé. Et ainsi l'extraction prend fin.

Schéma d'extraction d'ADN Simple



Annexe 3 : Technique d'amplification de l'ADN: PCR (Polymerase Chain Reaction)

But: Elle a pour but de produire une quantité élevée d'un fragment d'ADN.

Réactifs: la PCR a été effectuée en utilisant les réactifs suivants

- ADN à amplifier
- Amorces: pour initier la synthèse d'ADN, le choix des amorces se font selon les critères ci-dessous cités :
 - 19-24pb
 - Un en avant (5')
 - Un en inverse (3')
 - C ou G aux bouts
 - 50% AT, si possible
- dNTPs (désoxynucléoside triphosphates)
- Polymérase (enzyme): assemble le nouveau brin d'ADN
- Solution tampon: qui permet à la réaction de se tenir
- Eau

Phases: on procède selon 3 étapes de 30- 40 cycles voir figure ci-dessous.

Etape 1: dénaturation

Etape 2: recuit

Etape 3: extension

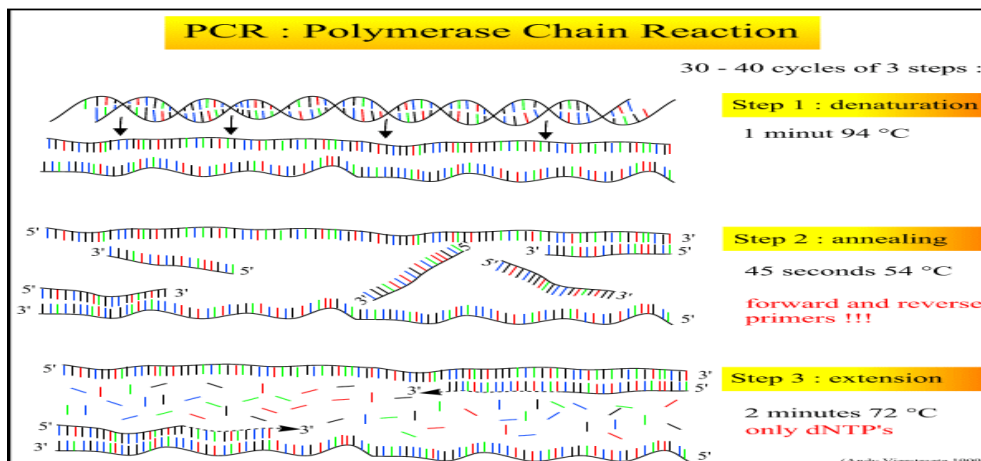


Figure 17: Protocole de la PCR [45]

Résultat: c'est obtenir 100 000 paires de bases en une minute environ voire figure ci-dessous

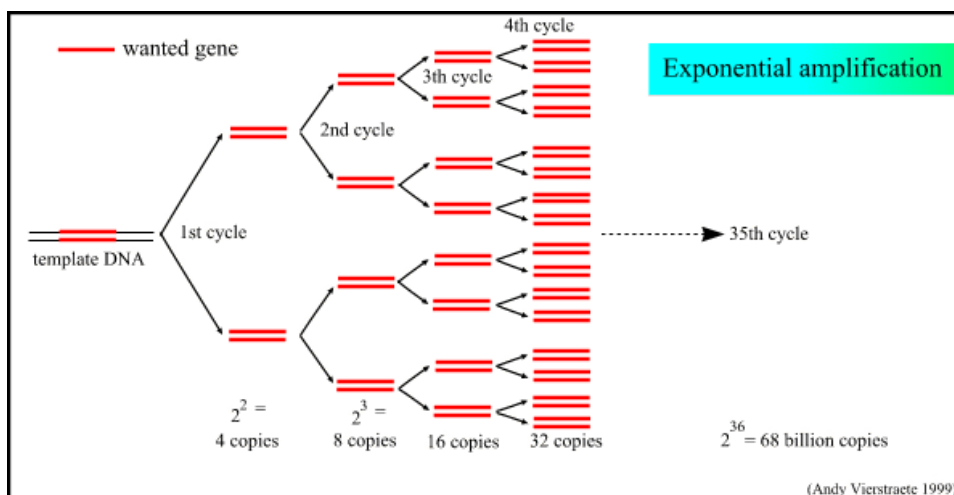


Figure 18: Résultat de la PCR de deux copies à 32 copies [45]

12 FICHE SIGNALETIQUE

Nom: TEME

Prénom: Adama

Email: ledocteme@yahoo.com

Gmail: ledocteme@gmail.com

Tel : +223 79 36 24 65

Titre: Aspects cliniques, paracliniques et génétiques des mucopolysaccharidoses au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

Année universitaire: 2018 - 2019

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie (FMOS), Faculté de la Pharmacie (FAPH).

Secteur d'intérêt: Neurologie, Neurogénétique, Biologie moléculaire, recherche scientifique.

Résumé: Il s'agissait d'une étude de recherche active longitudinale et descriptive approuvée par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako et du National Institut Health des USA qui s'est déroulé dans le Service de Neurologie du CHU du Point-G sur une période de 18 mois (du 1^{er} Aout 2017 au 31 Janvier 2019). Elle avait pour but de décrire les aspects cliniques, Paracliniques et génétiques des Mucopolysaccharidoses dans la population malienne. Elle a concerné les patients présentant un phénotype des Mucopolysaccharidoses avec ou sans histoire familiale, vus en consultation ou référés par d'autres praticiens, ayant donné leur consentement éclairé oral et écrit. Les patients étaient examinés et leurs tests génétiques réalisés à partir de prélèvements de sang périphérique. Au total notre étude a enrôlé neuf patients (07 familles) avec phénotype des MPS ; dont un résultat

génétique à confirmer une mutation par substitution faux sens pour le gène IDUA testé en fonction des signes clinique du patient. Cette mutation est localisée à la position **c.235G>A; (p.Ala79Thr)** sur le bras court du chromosome 4. L'âge de nos patients était compris entre 1 an à 19 ans avec une moyenne de 7 ans. Un syndrome de dysmorphie caractéristique associé au retard psychomoteur a dominés les signes dans 100% et 67% de façon respective. Le test génétique est en cours pour les autres familles. Notre étude démontre que les MPS sont bien présentent dans certaines régions du Mali. L'accès aux dosages des glycosaminoglycanes urinaire associé aux tests génétiques pourraient élucider beaucoup d'autres cas.

Les investigateurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt matériel ou financier lié à cette étude.

Mots clés: Mucopolysaccharidoses, Glucosaminoglycanes, Consanguinité, IDUA, Mutation, Substitution, Neurogénétique, Mali.

Name: TEME

First name: Adama

Email: ledocteme@yahoo.com

Gmail: ledocteme@gmail.com

Tel: +223 79 36 24 65

Title: Clinical, paraclinical and genetic Aspects of mucopolysaccharidoses at University Hospital Center (CHU) of Point G.

College year: 2018 - 2019

City: Bamako

Country: Mali

Deposit of local: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology (FMOS), Faculty of Pharmacy (FAPH).

Sector of interest: Neurology, Neurogenetics, Molecular Biology, Scientific Research.

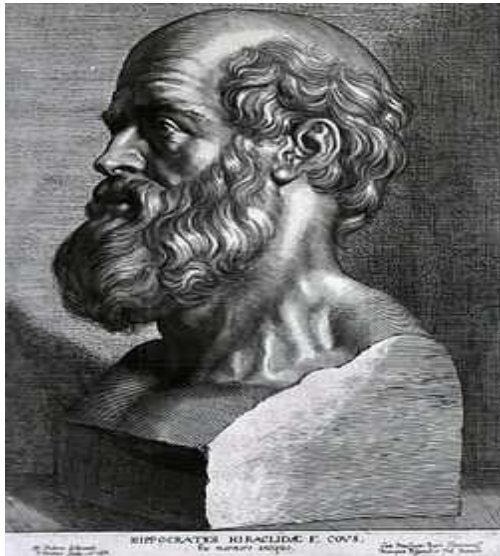
Summary: This was a longitudinal and descriptive active research study approved by the Ethics Committees of the Faculty of Medicine and Odontostomatology of Bamako and the US National Institute of Health which took place in the Department of Neurology of the Point-G University Hospital for a period of 18 months (from August 1, 2017 to January 31, 2019). Its purpose was to describe the clinical, paraclinical and genetic aspects of Mucopolysaccharidoses in the Malian population. It concerned patients with a Mucopolysaccharidosis phenotype with or without a family history, seen in consultation or referred by other practitioners and who gave their informed oral and written consent. Patients were examined and their genetic tests performed using peripheral blood samples. In total our study enrolled nine patients (07 families) with MPS phenotype; including a genetic result to confirm a false-sense substitution mutation for the IDUA gene tested based on clinical signs of

the patient. This variant is located at the position c.235G>A; (p.Ala79Thr) on the short arm of chromosome 4.

The age of our patients ranged from 1 year to 19 years with an average of 7 years. A dysmorphic syndrome associated with psychomotor retardation dominated the signs in 100% and 67% respectively. Genetic testing is underway for other families. Our study shows that MPS are well present in some areas of Mali. The accesses to the urinary glycosaminoglycans doses associated to genetics testing could elucidate many other cases.

Conflict of interest disclosure: The authors declare no conflict of interest, in terms of scientific, financial and personal.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Glucosaminoglycans, Consanguineous, IDUA, Mutation, Substitution, Neurogenetics, Mali.



SERMENT

D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !