

LISTE DES ABREVIATIONS :

- CHU JRB : Centre Hospitalier Universitaire Joseph Rasseta de BEFELATANANA
- GAG : glycosaminoglycanes
- Dsm : dysplasie spondylo-épyphisaire
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- EEG : électro-encéphalogramme
- EMG : électromyographie
- PEV : potentiel évoqué visuel
- Kg : kilogramme
- DS : dérivation standard
- cm : centimètre
- Dl : décilitre
- mm³ : millimètre cube
- Mps : mucopolysaccharidoses

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

1) Epidémiologie.....	2
2) modes de transmissions	2
3) Mécanismes physiopathologiques	2
4) Symptômes	3
a) signes cliniques	3
b) Examens Complémentaires.....	6
5) Diagnostic	8
A) Diagnostic positif	8
B) Diagnostics différentiels	8
C) Les différentes formes de mucopolysaccharidoses	9
a)Mucopolysaccharidose de type I	9
- Maladie de Hurler.....	9
- Maladie de Scheie.....	9
- Maladie de Hurler-Scheie...	10
b)Mucopolysaccharidose de type II	10
c)Mucopolysaccharidose de type III.....	10
d)Mucopolysaccharidose de type IV	11
e)Mucopolysaccharidose de type VI	11
f)Mucopolysaccharidose de type VII	12

6) Traitement :	12
- But.....	12
- Moyens	12
- Indications.....	12
7) Complications évolutives et surveillances.....	13
DEUXIEME PARTIE : NOTRE OBSERVATION	14
TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	21
A) COMMENTAIRES	21
1) Aspects épidémiologiques	21
2) Aspects cliniques	21
3) Aspects paracliniques	24
4) Aspects thérapeutiques :	25
5) Aspects évolutifs :	25
B) SUGGESTIONS.....	26
- CONCLUSION	27
-	

INTRODUCTION :

Les mucopolysaccharidoses font partie des désordres innés du métabolisme. Elles constituent un groupe de désordres progressifs familiaux dans le métabolisme du tissu conjonctif qui sont causées par un déficit d'enzymes lysosomales impliquées dans la dégradation des glycosaminoglycans. (1)

C'est une pathologie rare ; on compterait une mucopolysaccharidose sur 24.000 à 30.000 naissances (2)

Ces maladies, décrites pour la première fois en 1917 ont été classifiées par Diaz et Belani. (3)

A l'exception de syndrome de Hunter (mucopolysaccharidoses II) qui est hérité comme un désordre lié à l'X, leur transmission se fait sur un mode autosomique récessive. (3)

Ce sont des maladies de surcharge lysosomiale. Elles sont caractérisées biochimiquement par une accumulation tissulaire et une excrétion urinaire accrue et qualitativement anormale des glycosaminoglycans (1) (4)

La prise en charge de ces maladies dont le pronostic actuel reste médiocre ne peut être que multidisciplinaire ; la greffe de moelle, la thérapie génique ou la substitution enzymatique reste pour le moment au stade d'essai (5), (6).

L'objectif de ce travail est de rapporter le premier cas malgache et d'en apporter quelques discussions par rapport aux données de la littérature.

La première partie sera consacrée aux rappels sur les mucopolysaccharidoses. Nous passerons ensuite à la présentation de notre observation, suivie des discussions et commentaires et la conclusion.

I) RAPPELS SUR LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES :

1) Epidémiologie :

À ce jour on dénombre 5600 maladies héréditaires environ (Mc Kusick, 1992), parmi lesquelles plus de 500 enzymopathies dont une quarantaine de maladies lysosomales.

Une étude rétrospective australienne de 1980 à 1996 a trouvé une fréquence d'un cas de mucopolysaccharidose sur 22.500 personnes. (2)

Ce sont des maladies qui semblent fréquentes en Afrique du nord, où le taux de consanguinité est de l'ordre de 30 à 35 % [4]. Ainsi, ALIF. L au Maroc a diagnostiqué 16 patients appartenant à 12 familles dont neuf sont consanguines (75 %). (7) (8).

2) modes de transmissions : (9) (10) (11)

La transmission de ces affections héréditaires se fait de façon récessive autosomique, à l'exception de la maladie de Hunter qui est récessive, liée au sexe. C'est la consanguinité qui est le principal facteur retrouvé. Par ailleurs, certaines mutations génétiques ont été décrites. Par exemple, le gène codant pour le α -L-iduronidase est localisé sur le bras court du chromosome 4 (p 16.3), en plus il y a plusieurs mutations décrites (W402X, P533R, Q70X ...) qui peuvent aussi influencer sur la sévérité de la maladie

3) Mécanismes physiopathologiques : (12)

Les glycosaminoglycans entrent dans la constitution des fibres conjonctives et élastiques, et sont la base de la substance fondamentale. Selon la nature de la chaîne peptidique et des sucres associés, on distingue, pour les principaux: (13)

* les héparanes sulfates

* les chondroïtines avec plus ou moins de radicaux sulfates

* le dermatane

Les mucopolysaccharidoses sont des affections transmissibles dues à un déficit des enzymes lysosomales nécessaires à la dégradation des glycosaminoglycans (GAG), appelés mucopolysaccharides acides. Ces derniers non ou partiellement dégradés sont stockés dans les lysosomes. Il s'en suit une élévation de leur excrétion dans les urines qui forme la base pour poser le diagnostic de cette pathologie (4).

L'accumulation intracellulaire de ces mucopolysaccharides dont la quantité peut atteindre 50% de volume cellulaire total altère la fonction cellulaire, et infiltre certains tissus comme le tissu conjonctif aboutissant ainsi au dysfonctionnement de certains organes : os, cerveau, cœur, foie, rate, arbre tracheo-bronchique, cartilage, vaisseaux (14).

4) Symptômes :

a) signes cliniques : (15)

Pour les mucopolysaccharidoses, ils font partie d'une douzaine de maladies métaboliques héréditaires se manifestant le plus fréquemment dans la première enfance (16). (17) Les tableaux cliniques varient suivant la nature du défaut biochimique et de l'absence ou du début de la dysfonction enzymatique par rapport au stade de maturation nerveuse.

L'association des anomalies neurologiques et ou psychiatriques, squelettiques et viscérales, dysmorphiques et parfois ophtalmologiques est pratiquement unique et hautement significative. (18)

Suivant leur prédominance, Kolodny et Adams les classent en trois groupes : les syndromes dysmorphiques, les viscéromégalias, et les formes neurologiques pures [17].

La caractéristique de toutes les maladies héréditaires métaboliques du système nerveux est la régression psycho-sensori-motrice. La dégradation mentale est caractéristique de la maladie de Hurler, de la maladie de Hunter et de tous les sous-types de la maladie de Sanfillipo. (19)

D'autres formes peuvent présenter une intelligence normale comme l'enfant porteur du syndrome de Scheie qui a généralement un développement cognitif normal. Un tableau autistique évoluant depuis plusieurs années peut être la manifestation psychiatrique des maladies métaboliques. (Sanfillipo)

Le syndrome dysmorphique associe mégacéphalie, trait facial grossier (mucopolysaccharidose I, mucopolysaccharidose II, mucopolysaccharidose VII), avec épaississement de la langue, des oreilles et des lèvres. Le système pilleux peut être développé et le sourcil broussailleux. On a un nanisme, une dysplasie osseuse sévère avec cyphose thoraco-lombaire, un épaississement des poignets et des bras, une dysostose multiple (mauvaise ossification), une instabilité atloïdo-axoïdienne et un syndrome du canal carpien.

Les viscéromégalies : augmentation du volume du foie, de la rate, abdomen protubérant avec une hernie ombilicale.

Les autres principales altérations sont : opacification de la cornée, glaucome, surdité, hydrocéphalie, hypertension artérielle, trouble du transit intestinal

Les principales causes de décès sont les complications cardiaques par fibroelastose endomyocardique, coronaropathie avec crises d'angor, les infiltrations de la muqueuse respiratoire avec pauses, encombrements, difficultés lors de l'intubation

- En fonction du type de mucopolysaccharidose, il peut ou non y avoir retard mental et régression neurologique (types IH, II, IIA, VII) ou opacification de la cornée (types I, IVA, VI). (14)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des mucopolysaccharidoses (20)

Maladie	Retard mental	dysmorphie	Hépato splénomégalie	Opacité cornée	Perte audition	Dysostoses multiples
MpsIH (Hurler)	+	++	+	+	+	+++
MpsIS (Scheie)	-	+		+		+/-
MpsIH/S (Hurler/Scheie)	+/-	+	+	+		++
Mps II sévère (Hunter)	+	+	+	-		++
Mps II modérée (Hunter)	-			-		++
Mps IIIA (Sanfillipo A)	+	+	+	+/-		+/-
Mps IVA (Morquio)	-	+/-		+	+/-	dsm
Mps VI Maroteaux Lamy	-	+/-	+	+	+	+++
Mps VII (sly)	+	+	+			+

Tableau 3. Classification des Mucopolysaccharidoses (21)

Classification	Nom	Manifestations Cliniques
Type I H	Hurler	Opacification de la cornée, dysostose multiple, organes de grande taille, maladie cardiaque, retard mental, espérance de vie réduite
type I H/S	Hurler/Scheie	Phénotype intermédiaire entre Hurler et Scheie
Type I S	Scheie	Opacification de la cornée, restrictions articulaires, intelligence normale
Type II (sévère)	Hunter	Dysostose multiple, organes de grande taille, sans opacification de la cornée, retard mental, espérance de vie réduite
Type II (légère)	Hunter	Intelligence normale, petite taille
Type III A	Sanfilippo A	Retard mental, hyperactivité, relativement peu de manifestations somatiques
Type III B	Sanfilippo B	Phénotype similaire au Type III A
Type III C	Sanfilippo C	Phénotype similaire au Type III A
Type III D	Sanfilippo D	Phénotype similaire à Type III A
Type IV A	Morquio A	Anomalies squelettiques typiques, opacification de la cornée, hypoplasie de l'odontoïde (structure de la première vertèbre s'articulant avec la seconde) Existence de formes plus légères
Type IV B	Morquio B	Spectre de gravité variable I
Type VI	Maroteaux-Lamy	Dysostose multiple, opacification cornéenne, intelligence normale, espérance de vie réduite pour les formes graves
Type VII	Sly	Dysostose multiple, augmentation de volume du foie, ample spectre de gravité

b) Examens Complémentaires

- Les données biologiques, sanguines, urinaires, médullaires, moléculaires ainsi que celles de l'imagerie (radiologique, IRM) et électrophysiologiques (EEG, EMG, PEV) associées aux caractères cliniques permettent un diagnostic précis.

- Le degré d'atteinte squelettique varie en fonction du type et de la forme de mucopolysaccharidose, l'étude radiographique la plus importante comme complément diagnostic est la radiographie simple avec pour incidences : profil de la colonne vertébrale (transition thoraco-lombaire), profil du crâne (selle turcique) et mains et pieds (antéropostérieur). Ces anomalies radiologiques sont regroupées sous le nom de *dysostose multiple*. (21) (22)

- Le crâne est habituellement augmenté de volume et dolichocéphale, avec fermeture prématuée de la suture sagittale et épaississement de la voûte crânienne. La selle turcique est allongée en forme de J avec hypertrophie des apophyses clinoïdes.
 - Le rachis est le siège d'une hypoplasie antérosupérieure des corps vertébraux de la charnière thoraco-lombaire avec formation d'une gibbosité[] due à la présence de vertèbres en « éperon » (23).
 - Les clavicules sont courtes et épaisses. Les côtes sont élargies, en forme de rame, effilées à leur insertion vertébrale.
 - Les modifications des os longs sont plus importantes aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, avec élargissement métaphysaire et diaphysaire, retard de l'ossification épiphysaire, et amincissement cortical.
 - Les métacarpiens (du 2^e au 5^e) ont une extrémité proximale effilée ; les phalanges proximales et intermédiaires sont courtes et trapues.
- Les types de mucopolysaccharides excrétés sont mis en évidence par une chromatographie de mucopolysaccharides urinaires et varient en fonction du type de mucopolysaccharidose, mais son vrai type ne peut l'être que par dosage de l'activité enzymatique sur leucocytes ou fibroblastes cutanés en culture.

Tableau 2 : Classification selon les enzymes déficitaires (12)

Types	syndrome	Déficit enzymatique
Mucopolysaccharidose IH	Hurler	IDA (α -L-iduronidase)
Mucopolysaccharidose IS	Scheie	IDA (α -L-iduronidase)
Mucopolysaccharidose IHS	Hurler-Scheie	IDA (α -L-iduronidase)
Mucopolysaccharidose II	Hunter	IDS (iduronate-2-sulfatase)
Mucopolysaccharidose III A	San fillipo A	HSS (héparane sulfate sulfatase)
Mucopolysaccharidose III B	San fillipo B	α -N-Ac-D-glucosaminidase
Mucopolysaccharidose IIIC	San fillipo C	α -glucosaminide-N-Ac-transferase
Mucopolysaccharidose III D	San fillipo D	GNS (N-Ac-glucosamine-6-sulfatase)
Mucopolysaccharidose IV A	Morquio A	GALNS (galactose-6-sulfatase)
Mucopolysaccharidose IV B	Morquio B	GLBI (β -galactosidase)
Mucopolysaccharidose VI	Maroteaux-Lamy	ARSB (arylsulfatase B)
Mucopolysaccharidose VII	Sly	GUSB (β -glucuronidase)

La recherche de lymphocytes vacuolés dans le sang est un appoint diagnostic quand elle est positive. Des cellules de Buhot, de Gasser peuvent être observées au myélogramme.

Le diagnostic anténatal peut être fait précocement par dosage enzymatique sur biopsie choriale ou trophoblastique. (24)

Pour les autres examens : l'EEG est un indicateur du stade de maturation des structures nerveuses supérieures et de leur éventuel dysfonctionnement et ce depuis les premiers jours de la vie et jusqu'à l'âge adulte (25), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour voir une subluxation atloïdo-axoïdienne.

5) Diagnostic

a) Diagnostic positif :

Le diagnostic des mucopolysaccharidoses est avant tout clinique devant l'association d'anomalies neurologiques et/ou psychiatriques, squelettiques et viscérales, dysmorphiques et parfois ophtalmologiques

Le dosage des GAG sur les urines de 24 heures est le test diagnostic préliminaire le plus utile, couplé à une électrophorèse des mucopolysaccharidoses urinaires (4). Le dosage de l'activité enzymatique (sur leucocytes ou fibroblastes cutanés en culture) est indispensable pour confirmer le diagnostic.

b) Diagnostics différentiels :

- La macrocéphalie est à différencier des hydrocéphalies dues à d'autres causes : séquelles de méningites, tumeurs cérébrales...

- La régression psychosensorielle et mentale après une phase de développement normal permet d'éliminer avec une quasi-certitude les malformations congénitales, les embryopathies ou les traumatismes obstétricaux

- Les dysostoses multiples modérées peuvent être confondues avec des coxopathies, type maladie de Legg-Perthes et Calvé.

- Le syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMCS) est une dysplasie osseuse de transmission autosomique récessive qui, en raison de signes cliniques et radiologiques voisins, constitue le principal diagnostic différentiel de la maladie de Morquio. (26) (27)

c) Les différentes formes de mucopolysaccharidoses :

a) Mucopolysaccharidose de type I (19)

Le déficit en α -L-iduronidase dont le gène a été localisé en 4p16.3 peut se manifester sous trois formes différentes selon les mutations.

- Maladie de Hurler (type IH) (28)(29) (30)

La maladie de Hurler a été décrite en 1919, elle a une fréquence estimée à 1/100 000 naissances. L'infiltration des muqueuses respiratoires s'accompagne d'un encombrement naso-pharyngé avec respiration bruyante, pauses respiratoires nocturnes obstructives. Une surdité se développe et peut limiter les capacités verbales de ces enfants. Il est fréquent de noter des souffles à l'auscultation cardiaque et l'échocardiogramme témoigne d'une atteinte valvulaire et myocardique. La selle turcique est allongée en J. Une hydrocéphalie se développe fréquemment du fait de l'infiltration des méninges, elle semble jouer un rôle non négligeable dans la détérioration mentale et doit être traitée précocement. Le décès survient en général avant l'adolescence du fait de l'aggravation des atteintes respiratoires et cardiaque.

- Maladie de Scheie (type IS)

Cette forme modérée est symptomatique après l'âge de 5 ans, est caractérisée par une raideur articulaire distale avec déformations des mains en griffe et une valvulopathie aortique, des opacités cornéennes. Il existe une dysmorphie faciale limitée mais l'intelligence et la croissance sont normales.

- Maladie de Hurler-Scheie (type IH/S)

Il s'agit d'un phénotype clinique intermédiaire entre les deux formes précédentes, caractérisé par une atteinte somatique progressive, une évolution lente émaillée de complications parfois mortelles : atteinte cardiaque, accidents respiratoires liés au rétrécissement trachéal.

b) Mucopolysaccharidose de type II (maladie de Hunter)

La maladie de Hunter (0,6/100 000) est due à un déficit en iduronate-2-sulfatase. Elle se transmet de façon récessive liée au sexe. Le **gène IDS** est situé sur la partie téloïérique du bras long du chromosome X dans la région dite Xq28 (Xq27.3-q28). Son spectre clinique est aussi étendu entre deux formes extrêmes : sévère et modérée.

La forme sévère, apparente entre 2 et 5 ans, ressemble à la maladie de Hurler, à l'exception des opacités cornéennes absentes. L'atteinte neurodégénérative progressive et l'atteinte cardiaque conduisent au décès dans la deuxième décennie.

La forme modérée ressemble à la maladie de Scheie (ou de Hurler-Scheie), avec une survie au-delà de la deuxième décennie. La maladie de Hunter est très rare chez la fille.

c) Mucopolysaccharidose de type III (maladie de Sanfillipo) (31)(32)

La maladie de Sanfillipo (1/200 000) recouvre une entité clinique démembrée en quatre variétés biochimiques selon l'enzyme déficiente :

- héparane-sulfatase dans le type A (gène en 17q25.3),
- α -N-acétyl-D-glucosaminidase dans le type B (gène en 17q21.1),
- α -glucosaminide-N-acétyl-transférase dans le type C (gène en 14)
- N-acétyl-glucosamine-6-sulfate-sulfatase dans le type D (gène en 12q14).

Ces quatre enzymes sont nécessaires à la dégradation de l'héparane sulfate.

Cette maladie est caractérisée par une dégénérescence sévère du système nerveux central, responsable d'un retard psychomoteur, de troubles du comportement puis d'une détérioration mentale, contrastant avec une atteinte somatique modérée.

d) *Mucopolysaccharidose de type IV (maladie de Morquio) (33)*

La maladie de Morquio, transmise selon un mode récessif autosomique est secondaire à deux déficits enzymatiques distincts :

- N-acétyl-galactosamine-6-sulfatase dans la mps IV A (gène en 16q24.3)
- β -galactosidase dans la mps IV B (gène en 3p21.33), chaque déficit entraînant un spectre étendu de manifestations cliniques.

Ces deux formes sont caractérisées par un nanisme, une dysplasie spondylo-épiphysaire sévère distincte de celle des autres mucopolysaccharidoses, et une intelligence préservée. L'évolution de la maladie est caractérisée par un arrêt presque total de la croissance à partir de l'âge de 10 ans.

La complication majeure est le développement d'anomalies neurologiques secondaires à une myélopathie cervicale par subluxation atloïdo-axoïdienne nécessitant le plus souvent une stabilisation chirurgicale C1-C2.

e) *Mucopolysaccharidose de type VI (maladie de Maroteaux et Lamy) (34) (35), (36), (37), (38)*

La maladie de Maroteaux et Lamy est due à un déficit en N-acétyl-galactosamine-4-sulfatase (arylsulfatase B) (39). Le gène est localisé en 5p11-p13. L'existence de nombreuses mutations explique l'hétérogénéité clinique. (S65F, P116H, R315Q). La fréquence de la naissance du type VI est estimée à 1/1.300.000 (40, 41, 42). Le développement psychomoteur est normal et l'atteinte somatique, dans les formes sévères, est similaire à celle de la maladie de Hurler.

f) *Mucopolysaccharidose de type VII (maladie de Sly)*

La maladie de Sly est très rare : 35 cas décrits en 2001 ;(43) elle est due à un déficit en β -glucuronidase avec élimination excessive de chondroïtine sulfate. La présentation clinique varie de l'anasarque fœto-placentaire aux formes modérées de l'adulte. Les jeunes enfants ont l'aspect de la maladie de Hurler.

6) Traitement (5) (6)

- **But :** essayer de stopper l'évolution de la maladie, de prévenir et de traiter les complications évolutives
- **Moyens :** La prise en charge de ces maladies est multidisciplinaire
 - ❖ Non médicamenteux : kinésithérapies respiratoires, thérapie génique, appareillage auditif, prise en charge pédopsychiatrique.
 - ❖ Médicamenteux : fluidifiants, antihypertenseurs, corona-dilatateurs, tonicardiaques, enzymes recombinantes
 - ❖ Chirurgie : adénoido-amygdalectomies, greffe moelle, greffe de cornée, aérateurs transtympaniques
- **Indications :**
 - Il faut insister sur l'importance des traitements symptomatiques à visée respiratoire (kiné, fluidifiants, adénoido-amygdalectomies, traitements de apnées obstructives), cardiaque : (antihypertenseurs, corona-dilatateurs, tonicardiaques), auditive (aérateurs transtympaniques, appareillage), ophtalmique (traitement d'un glaucome.)
 - Des essais cliniques avec l' α -L-iduronidase recombinante pour les patients atteints de type I sont prometteurs. (44) (45) (46) (47)

- L'allogreffe de moelle osseuse a été utilisée essentiellement dans le type I, VI, (48) (5) corrigant les atteintes somatiques, sans effet sur les atteintes oculaires et squelettiques. L'indication de cette modalité thérapeutique dans les autres types est controversée.
- Leur sévérité clinique et l'absence de thérapie effective pour la majorité de ces désordres justifient le développement de méthodes du transfert du gène : (Thérapie génique : injection de rétrovirus, micro-encapsulation...). Cette thérapie est encore au stade précoce de son développement. (49)

7) Complications évolutives et surveillances :

- Le pronostic en général réservé est assumé par l'identification des mutations en cause et dépend ainsi de la maladie causale : grave et décès précoces pour le syndrome de Hurler et pour certaines formes sévères.
- Le décès est précoce survient avant l'âge de 10 ans par infiltration et atteinte de la fonction respiratoire et cardiaque
- retard mental et état démentiel avancé chez la plupart des formes (Sanfillipo)
- pour les formes moins sévères (Scheie) : une survie prolongée avec longévité normale et grossesse peut se voir.

Les difficultés d'intubation lors de l'anesthésie ne font qu'aggraver le pronostic de ces enfants. (50) (51)

En l'absence de traitement spécifique, ces enfants nécessitent une surveillance continue de leur état clinique, avec évaluation de l'audition, de la vision, et de la fonction articulaire pour améliorer la qualité de vie et diminuer le handicap.

OBSERVATION :

Nous rapportons le cas de Minah, née le 26 octobre 1999 à Antananarivo, adressée en consultation externe pédiatrique par son médecin traitant pour macrocéphalie et trouble visuel. Elle a été hospitalisée dans le service de pédiatrie Hôpital Joseph Rasseta du centre hospitalo-universitaire de Befelatanana Antananarivo le 11 Octobre 2004.

Histoire de la maladie :

L'augmentation progressive du périmètre crânien a été constatée par ses parents depuis l'âge de un an, ainsi que les troubles visuels mal caractérisés avec changement de la coloration de la cornée. Aucun bilan ni traitement n'ont été effectués jusqu'alors à part des massages chez le tradipraticien au vue par ses parents d'une difficulté à la marche et sa petite taille.

Dans ses antécédents personnels :

La grossesse de la mère s'était déroulée sans aucun incident, son accouchement, à domicile, assisté par une sage-femme se serait passé sans aucun problème.

Son poids de naissance est de 3,200 Kg, elle a crié immédiatement ; il n'y a eu ni cyanose, ni difficulté à la tétée ni de problème particulier durant sa période néo-natale.

Elle est à jour de ses vaccinations.

La position assise est acquise à 7 mois, la marche à 15 mois, la parole à 2 ans et demi.

Elle n'a présenté ni méningite, ni crises vaso-occlusives anoxique, ni céphalées, ni notion de traumatisme crânien ni aucune pathologie particulière lors de sa petite enfance a part les viroses respiratoires et digestives bénignes sans lendemain.

Elle n'est pas encore scolarisée.

Antécédents familiaux :

Elle est le dernier d'une fratrie de 4, qui sont tous en bonne santé apparente.

Pas de notion de cas semblable ni dans la fratrie ni dans la famille
Les parents sont non consanguins, tout deux habitent Antananarivo.

Dans la famille non plus, on n'a trouvé aucun problème particulier.

Examen clinique :

L'approche clinique est facile, l'enfant est coopérante et parle très bien.

L'examen clinique montre une disproportion très frappante entre le crâne et la taille. Elle pèse 11,650 Kg pour une taille de 70 cm (-4DS) et son périmètre crânien est à 52 cm (+2DS).

Elle est apyrétique, ses conjonctives sont bien colorées, et elle est en bon état général apparent.

Le front est très proéminent. Elle ne présente ni macroglossie, ni ensellure nasale ni épaississement de lèvres et des oreilles

Minah montre un hirsutisme au niveau du dos et des épaules.

La démarche de Minah se fait en dandinant. Il y a une limitation de l'amplitude de l'abduction des deux bras occasionnant une irritation importante au niveau du creux axillaire. Cette raideur articulaire a été également notée au niveau du coude ; enfin il y a un élargissement de l'extrémité inférieure des avant-bras avec déformation des doigts en flexion irréductible. Elle a aussi une cyphose lombaire et une hernie ombilicale avec distension abdominale. La palpation abdominale montre une splénomégalie de stade 2, il n'y a pas d'hépatomégalie.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire réalisé le jour de son entrée ne révèle aucune anomalie. On n'a trouvé ni surdité, ni syndrome du canal carpien.

On constate une coloration blanche de la cornée, l'enfant semble voir normalement ce qu'on lui montre mais l'acuité visuelle a été évaluée à 2/10 pour les deux yeux par l'ophtalmologue qui a noté également une dystrophie cornéenne et une photophobie. L'examen du fond d'œil est impossible à pratiquer. Par ailleurs, le reste de l'examen clinique est dans les limites de la normale



Figure 1 : Disproportion entre crâne et la taille

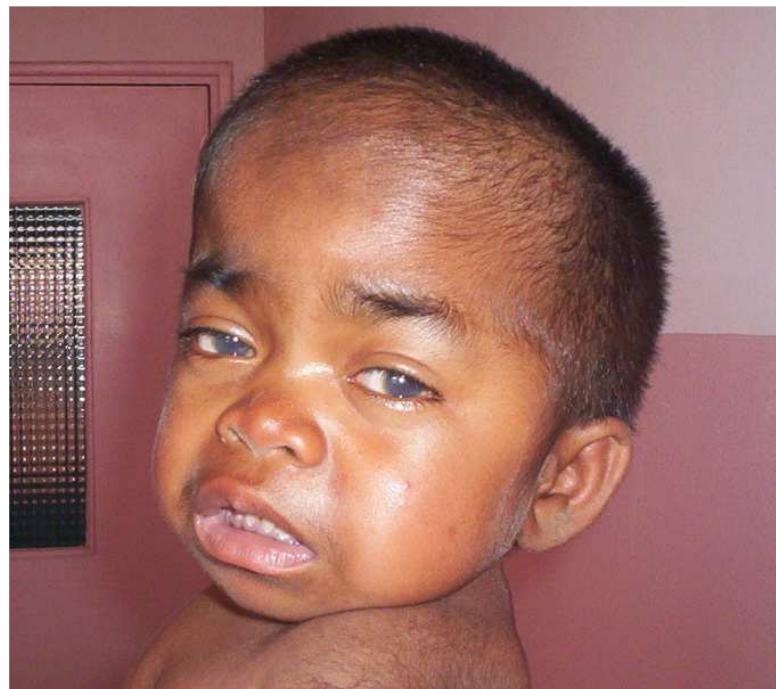


Figure 2 : opacification de la cornée

En résumé, il s'agit d'une petite fille de 5 ans sans antécédent particulier qui présente un syndrome dysmorphique, des anomalies squelettiques, viscérales et ophtalmologiques.

Examens paracliniques :

Les examens biologiques réalisés dans notre service retrouvent sur le plan :

- hématologique :
- ✓ Hématies : 4.710.000/ mm³
- ✓ taux d'hémoglobine : 13g/dl
- ✓ leucocytes : 6.300/ mm³
- ✓ avec répartition normales des éléments de la lignée blanche
- ✓ plaquettes : 213.000/mm³

- radiologique : Les modifications radiologiques regroupent celles de la dysostose multiple :

- La radiographie du crâne montre bien l'augmentation du volume de la boîte crânienne, absence de signe d'hypertension intracrânienne. La selle turcique semble non allongée.

- La radiographie de la colonne dorsolombaire montre une cyphose lombaire. Le rachis est le siège d'une hypoplasie antérosupérieure des corps vertébraux de la charnière thoraco-lombaire avec formation d'une gibbosité.

FIGURE 3 :

Augmentation du volume
de la boîte crânienne



FIGURE 4 :

Cyphose lombaire importante



- Les modifications des os longs sont plus importantes aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, avec élargissement métaphysaire et diaphysaire.

L'association de ces signes cliniques et paracliniques nous fait orienter au diagnostic de mucopolysaccharidoses ; ainsi des bilans spécifiques ont été demandés :

- La cytologie (effectuée à l'Institut Pasteur de Madagascar) ne retrouvait pas de granulations d'Alder dans les granuleux, monocytes et lymphocytes.

- Un échantillon d'urine a été envoyé au laboratoire PASTEUR MER1EUX du Great Ormond Street Hospital de Londres pour le dosage urinaire :

- PH:6,
- créatinine urinaire : 4,9 mmol/l,
- total des Glycosaminoglycans : 567 mg/l,
- Electrophorèse des urines montre Chondroïne et dermatane sulfate.

Evolution :

Aucun traitement spécifique n'a été institué durant son hospitalisation mais elle a bénéficié de vitamines. Elle a été examinée sans traitement particulier mais un suivi régulier a été prévu.

En conclusion, il s'agit d'une fille de 5 ans qui est entrée pour dysmorphie viscéromégalias, lésions cornéennes avec un discret retard psychomoteur

La présence de Chondroïne sulfate et de dermatane sulfate à l'électrophorèse des urines fait poser le diagnostic de mucopolysaccharidose.

III) COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :**1) Aspects épidémiologiques :**

C'est une maladie très rare, en effet, elle touche une personne sur 22.000 environ (2)

Nous pensons que c'est le premier cas malgache rapporté dans la littérature

Sa transmission se fait sur le mode autosomique récessive à l'exception de la maladie de Hunter, transmise en récessivité liée au sexe d'où la manifestation chez des enfants homozygotes. (3) La prédominance en zone de fort taux de consanguinité est notable, comme en Tunisie (7) ce qui pourrait être le cas aussi dans certaines régions de notre pays ou les mariages consanguins sont non rares.

Pour notre cas, ses parents sont originaires d'Antananarivo et sont non consanguins.

Par ailleurs, des mutations génétiques sont notées pour les différentes classes de mucopolysaccharidoses (10) (11)

2) Aspects cliniques : (9)

À la naissance, les enfants ne présentent pas d'altérations cliniques, mais une atteinte progressive variable apparaît au bout de quelques mois, ainsi qu'un tableau clinique spécifique, en fonction du déficit enzymatique et du degré de sévérité de la maladie (2). (16)

Pour notre observation, on note une naissance sans problème particulier ainsi qu'une période néonatale simple, l'augmentation progressive du périmètre crânien a été constatée par ses parents depuis l'âge de un an mais ne les ont pas alerté ; ce n'est que quelques années plus tard, vers l'âge de 4 ans, que les parents se sont inquiétés devant la petite taille de leur fille, ce qui les a amené à aller consulter.

Le phénotype général des mucopolysaccharidoses comporte un faciès grossier, une mégacéphalie, une cyphose dorsolombaire, une opacification de la cornée, un abdomen protubérant, une Hépato-splénomégalie, une régression neurologique, une raideur articulaire, un épaissement des poignets et des bras et des dysostoses multiples occasionnant un nanisme (1) (15).

Tous ces signes ont été retrouvés chez Minah à part l'hépatomégalie et le retard du développement psychomoteur.

En effet, le foie de Minah n'a pas été palpé, cependant, une splénomégalie de stade 2 a été notée.

En ce qui concerne son développement neuropsychique, il reste dans les limites de la normale pour l'âge et aucune dégradation n'a été remarquée du moins jusqu'à son hospitalisation.

Classiquement, les enfants atteints se signalent de trois façons : par un syndrome dysmorphique (MPS I, MPS II, MPS VII) (28)(29), par une dégradation mentale (MPS III), par l'association d'une dysplasie osseuse sévère, d'un dysmorphisme modéré et d'une intelligence normale (MPS IV, MPS VI). (15) (14)

La présence de dépôts cornéens est très fréquente au cours des mucopolysaccharidoses, elle est retrouvée dans le syndrome de Hurler (I), la maladie de Morquio (type IV) et de Maroteaux Lamy (type VI).

L'atteinte de la cornée au cours des maladies métaboliques a un grand intérêt diagnostic car elle permet dans certains cas d'orienter le diagnostic dont la certitude ne peut être posée que sur les dosages enzymatiques.

Notre observation présente une opacification cornéenne mais ne semble pas lors de l'hospitalisation présenter de retard neuropsychiques. Cliniquement, Minah pourrait être classé dans une de ces formes : I H, IS, IV A, IV B, VI. ou la forme VII.

3) Aspects paracliniques :

La confirmation est obtenue par chromatographie de mucopolysaccharides urinaires et dosage enzymatique par coloration métachromatique sur les fibroblastes et les leucocytes périphériques et de la moelle osseuse. (4)

Le diagnostic définitif nécessite le dosage des enzymes spécifiques dans différents tissus ou dans des cultures de fibroblastes cutanés (4)

Devant le tableau clinique typique, un échantillon d'urine a été analysé qui est revenu avec la présence de chondroïne et de dermatane sulfate, ce qui nous a amené à la classer au type VI ou maladie de Maroteaux Lamy avec la clinique.(34)

Le dosage enzymatique spécifique n'a pu être réalisé, de même que pour l'identification d'une éventuelle mutation en cause.

4) Aspects thérapeutiques :

En dehors des traitements symptomatiques, les traitements actuels, non réalisables encore dans notre pays, se basent sur le remplacement enzymatique (6) et l'allogreffe de moelle osseuse(45) (48). Quand à la thérapie génique, très prometteuse, elle reste pour le moment aux essais. (44) (49)

Pour le type VI (Maroteaux-Lamy) la greffe de moelle osseuse semblerait apporter une bonne évolution si elle est réalisée tôt (5) (46) (48). L'indication de cette modalité thérapeutique dans les autres types de mucopolysaccharidoses est controversée.

5) Aspects évolutifs : (50)

Les mucopolysaccharidoses évoluent de façon différentes selon le type et le degré de sévérité de la maladie.

Dans les formes graves, on peut observer une incapacité mentale et physique ainsi qu'une réduction significative de l'espérance de vie de la personne atteinte comme la maladie de Hurler, les formes graves du type II, VI.

Pour certaines formes comme le type IS, VI, une survie presque normale est observée avec possibilité de grossesse bien menées à terme.

A 4 ans, lors de son hospitalisation, Minah ne présente pas les signes d'atteintes cardiaques et respiratoires, principales causes de décès retrouvées dans les mucopolysaccharidoses.

Elle a été exeatée dans un état stable et n'a pas été revu depuis sa sortie. Pour ce type de maladie, une survie jusqu'à l'âge adulte est possible.

SUGGESTIONS :

Malgré sa rareté, les mucopolysaccharidoses existent bel et bien à Madagascar, d'autant plus qu'on est un de ces pays chez qui les mariages consanguins sont fréquents.

La prévention est semblable à toutes les maladies à transmission récessive, c'est la consultation prénuptiale qui recherche des antécédents familiaux de malformations, de maladies génétiques ou métaboliques, la proscription des mariages consanguins.

Les maladies métaboliques tels que les mucopolysaccharidoses apparaissent à partir de la première année chez un enfant qui habituellement a eu un développement psychomoteur dans les limites de la normale. Il faut y penser devant un enfant qui entre dans sa deuxième année avec classiquement: un syndrome dysmorphique, une dégradation mentale, une dysplasie osseuse avec ou sans opacification cornéenne.

L'examen d'orientation sera la recherche de glycosaminoglycans dans les urines.

La prise en charge même dans les pays développés, reste difficile, coûteux et se base pour le moment aux mesures multidisciplinaires symptomatiques : kinésithérapie motrice et respiratoire, avis cardiological, endocrinologique et neurologique... La création d'une unité spéciale pédiatrique associant les pathologies endocrinianes et métaboliques pourraient améliorer la survie de ces enfants qui ont un pronostic réservé et qui nécessitent un suivi rigoureux et très spécialisé.

CONCLUSION :

Les mucopolysaccharidoses sont rares chez l'enfant. Ce sont des maladies de surcharge lysosomiale caractérisées par une accumulation et une excrétion urinaire des glycosaminoglycans

La transmission se fait de façon récessive autosomique ou liée au sexe pour certaines formes à part les mutations, c'est la consanguinité qui est le principal facteur retrouvé.

L'association des anomalies neurologiques, psychiatriques, squelettiques, viscérales, dysmorphiques et parfois ophtalmologiques est typique.

Le dosage des glycosaminoglycans urinaires, l'électrophorèse des mucopolysaccharides urinaires et le dosage de l'activité enzymatique (sur leucocytes ou fibroblastes cutanés en culture) est indispensable pour confirmer le diagnostic

La prise en charge de ces maladies dont le pronostic actuel reste médiocre ne peut être que multidisciplinaire ; la greffe de moelle, la thérapie génique ou la substitution enzymatique.

La prévention actuelle réside sur la consultation prénuptiale et sur la proscription de la consanguinité.

BIBLIOGRAPHIES:

- 1) Wraith J.: Lysosomal disorders, *Semin. Neonatol.* 7 (2002) : 75–83
- 2) Herrick I.A, Rhine E.J. : The mucopolysaccharidoses and anaesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth* 35 (1988) : 67–73.
- 3) Diaz J., Belani K.G.: Perioperative management of children with mucopolysaccharidoses. *Anesth Analg* 77 (1993) : 1261–70.
- 4) Neufeld E.F., Muenzer J. : The mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver CR, 7th ed. New York, Med Pub Div; 1995 : 2465.
- 5) Hoogerbrugge P.M et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *Lancet* 345 (1995), pp. 1398–1402.
- 6) Kakkis E.D. et al., Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I: one year follow-up of ten patients. *Am J Hum Genet* 65 (1999) : 25
- 7). Alif, Net al : Mucopolysaccharidosis type I: characterization of a common mutation that causes Hurler syndrome in Moroccan subjects. *Ann. Hum. Genet.* 63 (1999) : 9-16
- 8) Laradi S. et al : Etude clinico-biologique et moléculaire des mucopolysaccharidoses en Tunisie du centre et du sud, *An de Biol Clin*, 59, vol 1 (2001), 100-4
- 9) Warzok R., Seidlitz G. : Mucopolysaccharidoses. Genetics, clinical pathology, therapeutic regimes. *Zentralbl Pathol* 138 (1992) : 226–34.
- 10) Haddad F., Hill R.A., Jones D. H., Triggering in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Orthop B* 7 (1998) : 138–40

- 11) Mc Kusick V. A et al : The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine* 44 (1965) : 445-83
- 12) Constantopoulos G., Dekaban A. S. : Neurochemistry of the mucopolysaccharidoses: Brain lipids and lysosomal enzymes in patients with four types of mucopolysaccharidosis and in normal controls. *J Neurochem* 30 (1978) : 965-73.
- 13) Bunge S. et al : Mucopolysaccharidosis type I: identification of 13 novel mutations of the alpha-L-iduronidase gene. *Hum. Mutat.* (1995), 6: 91-4
- 14) Wraith J.E.: The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 72 (1995) : 263-7.
- 15) Eggli K.D., Dorst J.P. : The mucopolysaccharidoses and related conditions. *Semin Roentgenol* 21 (1986) : 275-94.
- 16) Fernandes J., Saudubray J.M., Van den Berghe G. : Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Springer, 2000, (3) : 468
- 17) Adams R.D., Lyon G. : Neurology of hereditary metabolic diseases of children, Hemisphere, New York (1982) : 814-5.
- 18) Lyon G., Adams R., Kolodny E.: Neurology of hereditary metabolic diseases of children, McGraw-Hill, New York (1996).
- 19) Constantopoulos G., Iqbal K., Dekaban A. S. : Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II, and IIIA: Glycosaminoglycans and lipids of isolated brain cells and other fractions from autopsied tissues. *J Neurochem* 34 (1980) : 1399-411.
- 20) Chalès G., Guggenbuhl P.: Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses, France, May 2004.
- 21). Sizonenko P., Griscelli C. : Précis de pédiatrie , ed payot, 1996 : 1186-7
- 22). Mc Alister W.H., Herman T.E. : Osteochondrodysplasias, dysostoses, chromosomal aberrations, mucopolysaccharidoses, and mucolipidoses. In: D. Resnick, Editor, Philadelphia (2002) : 4449-533.

- 23). Levin T.L et al : Lumbar gibbus in storage diseases and bone dysplasias. *Pediatr Radiol* 27 (1997) : 289–94.
- 24) Lake B.D., Young E.P., Winchester B.G.: Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases, *Brain Pathol.* 8 (1998) : 133–49.
- 25) Hughes J.R.: The EEG in Psychiatry: an outcome with summarized points and references. *Clin EEG* 26 (1995) : 92–101.
- 26) . Dyggve H.V., Melchior J.C, Clausen J.: Morquio-Ullrich's disease : an inborn error of metabolism, *Arch Dis Child* 28 (1962) : 525–34.
- 27) Naffah J., Deux nouveaux cas de syndrome de Dyggve-Melchior-Clausen avec hypoplasie de l'apophyse odontoïde et compression spinale. *Arch Fr Pédiatr* 27 (1974) : 985–92.
- 28) Brady R.O. et al : Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency, *N Engl J Med* 276 (1967) : 1163–7
- 29) Bach G., Friedman R., Weissman B. Neufeld E.F. : The defect in Hurler and Scheie syndrome: deficiency of α -L-iduronidase, *Proc Natl Acad Sci USA* 69 (1972) : 2048–51.
- 30) Matalon R., Dorfman A. : Hurler's syndrome, an alpha-L-iduronidase deficiency, *Biochem Biophys Res Commun* 47 (1972) : 959
- 31) Hara A, Kitazawa N., Taketomi T.: : Abnormalities of glycosphingolipids in mucopolysaccharidosis type III B. *J Lipid Res* 25 (1984) : 175–184.
- 32). McAlister W.H., Herman T.E. : Osteochondrodysplasias, dysostoses, chromosomal aberrations, mucopolysaccharidoses, and mucolipidoses., Philadelphia (2002) : 4449–533.
- 33) Hopwood J.J., Elliott H. : Urinary excretion of sulphated *N*-acetylhexosamines in patients with various mucopolysaccharidoses, *Biochem. J.* 229 (1985) : 579–86.
- 34) McKusick V., Neufeld E. : *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw-Hill, NY, USA (1983) : 751–71.

- 35) Litjens T. et al : Identification, expression, and biochemical characterization of *N*-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am. J. Hum. Genet* 58 (1996) : 1127–34
- 36) Isbrandt D. et al : Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): six unique arylsulfatase B gene alleles causing variable disease phenotypes. *Am. J. Hum. Genet* 54 (1994) : 454–63
- 37) Voskoboeva E., Isbrandt D., von Figura K, Krasnoplotskaya X, Peters C. : Four novel mutant alleles of the arylsulfatase B gene in two patients with intermediate form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Hum. Genet* 93 (1994) : 259–64
- 38) Jin W., Jackson E., Desnick J., Schuchman H.: Mucopolysaccharidosis type VI: identification of three mutations in the arylsulfatase B gene of patients with the severe and mild phenotypes provides molecular evidence for genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet* 50 (1992): 795–800
- 39) Neufeld E.F., Muenzer J.: The mucopolysaccharidoses. In: C. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et al. *The metabolic basis of inherited disease*, McGraw-Hill, New York (1995), 2465–93.
- 40). Lowry R.B. et al : An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 85 (1990) : 389–390.
- 41) Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E, Carey W.F. : Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281 (1999) : 249–54.
- 42) Nelson J. : Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101 (1997) : 355–8.
- 43) Gillett P.M. et al., Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) presenting as neonatal cholestasis with hepatosplenomegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33 (2001) : 216–20.
- 44) Rodriguez M. et al : Combined home enzyme replacement therapy and unrelated cord blood transplantation for Hurler's syndrome (MPSI) in a paediatric HSCT center : Miami, FL : Jan 05.

- 45) Roscoe D., Schiffmann R : Enzyme-replacement therapy for metabolic storage disorders : *The Lancet Neurology, Volume 4, Issue 1, 2005* : 20
- 46) Anson D.S. *et al.* : Correction of human mucopolysaccharidosis type-VI fibroblasts with recombinant *N*-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Biochem. J* 284 (1992) : 789–94
- 47) Kakkis E.D et al : Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I : New England Journal of Medicine Vol: 344, Issue 3, 2001 : 182-8
- 48) Krivit W.*et al.*, Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis Type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med* 311 (1984) : 1606–11.
- 49) Daly T.M., Vogler C., Levy B., Haskins M.E., Sands M.S. : Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999a) : 2296–300.
- 50) Walker M., Darowski M., Morris P, Wraith J. : Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 49 (1994), 1078–84.
- 51) Tobias J.D. : Airway management in the pediatric trauma patient. *J Intensive Care Med* 13 (1998) : 1–14.

Nom et Prénoms : **RAKOTOMAHEFA NARISON Mbolanirina Lala**

Titre du mémoire : « **un cas de mucopolysaccharidose vu au service de pédiatrie de BEFELATANANA** »

Rubrique : Pédiatrie

Nombre de pages : 27

Nombre de tableaux : 2

Nombre de figures : 4

Nombre de schémas : 0

Nombre de graphiques : 0

Nombre d'annexe : 0

Nombre de bibliographies : 51

RESUME

Les mucopolysaccharidoses sont des maladies génétiques rares caractérisées par une surcharge lysosomiale dues aux troubles du métabolisme des glycosaminoglycans qui se trouvent ainsi accumulés dans les tissus et excrétés de façon accrue dans les urines.

Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de cinq ans vu au CHUA HJRB* qui présente le tableau clinique typique de mucopolysaccharidose associant macrocéphalie, dysmorphisme crânio-facial et une hernie ombilicale ; les radiographies ont montré une augmentation du volume de la boîte crânienne et une cyphose lombaire. Le dosage des glycosaminoglycans dans les urines ainsi que l'électrophorèse des mucopolysaccharides urinaires a permis de faire le diagnostic en retrouvant la présence de chondroïtine sulfate et de dermatane sulfate. L'évolution clinique est variable selon le type, pouvant être très grave pour certaines formes. Les seuls traitements spécifiques actuels non réalisables encore dans notre pays, sont la thérapie par substitution enzymatique ou l'allogreffe de moelle épinière. La thérapie génique est encore en cours d'essai.

Malgré sa rareté, dysmorphisme crânio-facial, opacité cornéenne et retard psychomoteur doit orienter au diagnostic qui est à confirmer par dosage enzymatique.

Mots-clés : retard psychomoteur- macrocéphalie- opacité cornéenne- mucopolysaccharidoses- enfant

Directeur de mémoire : Professeur RAZANAMPARANY Marcel

Adresse de l'auteur : Logement 8 internats 1 CHU - JRA - 101 Antananarivo

SUMMARY

Mucopolysaccharidoses are the rare genetic illnesses characterized by an overcharge lysosomiale owed to unrests of glycosaminoglycans metabolism that are accumulated thus in tissues and excreted of way increased in urines.

Authors bring back the case of a five year child seen to the CHUA HJRB * that present the picture clinic typical of mucopolysaccharidose associating macrocéphaly, crâniofacial dysmorphism and an umbilical hernia; x-ray showed an increase of the volume of the cranial box and a lumbar cyphosis. The dosage of glycosaminoglycanes in urines as well as the urinary mucopolysaccharides electrophoresis permitted to make the diagnosis while recovering the presence of chondroïtine sulphate and dermatane sulphate. Clinic evolution is variable according to the type, being able to be very serious for certain shapes. The specific treatments are the therapy by substitution enzymatique or the allogreffe of bone marrow. Genic therapy is again under test.

In spite of its rarity, craniofacial dysmorphism, corneal opacity and delay psychomotor must orient to the diagnosis that is to confirm by specific enzymatique dosages.

Key-words : delay psychomotor - macrocéphalie - corneal opacity - mucopolysaccharidosis - child

Director of memory : Professor RAZANAMPARANY Marcel

Author's address: Logement 8 internat 1 CHU-JRA - 101 Antananarivo