

### **133. Syndrome de Hurler-Scheie (MPS1-H/S)**

#### **Synonymes :**

Mucopolysaccharidose de type 1 H/S

Déficiences en L-iduronidase  $\alpha$

Les différentes variantes de MPS1 sont :

Maladie de Hurler / Syndrome de Hurler / MPS1-H

Maladie de Hurler / Syndrome de Shearwater / MPS1-H/S

Maladie de Scheie / Syndrome de Scheie / MPS1-S

Nom le plus commun :

MPS 1 (Hurler-Scheie)

#### **Introduction**

La MPS 1 est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

#### *Différentes formes de MPS 1*

La première fois qu'un médecin a décrit un patient atteint de MPS 1, c'était en 1919. La maladie a reçu le nom du médecin, Gertrud Hurler. Plus de 40 ans plus tard, une forme légère de la maladie a été découverte et a reçu le nom du médecin, Harold Scheie. Avec le temps, il est apparu qu'une forme intermédiaire était également possible : le syndrome de Hurler/Scheie. Dans toutes les formes, il y a un problème avec la même enzyme. Elles sont donc toutes classées sous le nom de MPS 1 (= mucopolysaccharidose de type 1).

Les patients atteints de MPS 1 présentent des symptômes très différents. La gravité de leur maladie dépend de la nature exacte de l'anomalie du gène qui contrôle la production de l'enzyme. Cependant, il existe une distinction claire entre les deux groupes, qui est liée aux fonctions cérébrales du patient. Dans la MPS 1 "neuropathique", les fonctions cérébrales se détériorent à partir d'un certain point, en raison de l'accumulation dans le cerveau. Tout ce que ces patients ont appris, ils le perdent à nouveau. Cela ne se produit pas dans les MPS 1 "non neuropathiques". Dans ce cas, les fonctions cérébrales restent intactes et presque tous les patients ont un développement mental normal. La forme neuropathique de la MPS 1 comprend les enfants gravement atteints du syndrome de Hurler et, dans un certain nombre de cas, de Hurler-Scheie. La forme non neuropathique comprend les enfants présentant une forme plus légère de Hurler-Scheie et les patients de Scheie. Dans ces formes de MPS 1, les fonctions cérébrales restent généralement totalement intactes. En fait, chaque patient atteint de MPS 1 est différent et les symptômes varient de très légers à très graves.

*Rareté*

Toutes les formes de MPS 1 sont rares. On estime que ces trois formes combinées se produisent dans 1 cas sur 84 000 naissances vivantes. On estime que le syndrome de Hurler survient dans une naissance vivante sur 144 000. Pour le syndrome de Scheie, il est de 1 sur 600 000.

## **Contexte**

### *Maladies d'empilement lysosomale*

Les lysosomes sont des parties des cellules humaines. Ils sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les vieux éléments cellulaires cassés sont décomposés, ou les envahisseurs externes sont réduits. Dans les lysosomes, les grosses molécules sont découpées en petits morceaux, qui sont ensuite réutilisés ailleurs dans la cellule. En moyenne, les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer exactement. Dans un lysosome, une cinquantaine d'enzymes sont actives, chacune d'entre elles effectuant une étape spécifique dans le découpage des substances. Si une enzyme manque ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut pas être réalisée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'empilement lysosomales : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome.

Cela a des conséquences pour la cellule et finalement pour les organes et le corps.

### *Trop de mucopolysaccharides*

La molécule qui ne peut être traitée dans la MPS 1 est un mucopolysaccharide, une longue chaîne de protéines et de sucres. Les mucopolysaccharides renforcent les tissus conjonctifs, les cartilages et les vaisseaux sanguins et font partie de la cornée (la couche externe de l'œil). Ils sont également appelés glycosaminoglycanes (GAG). Normalement, les GAG sont produits en continu par l'organisme et les anciens GAG sont dégradés. Dans MPS 1, quelque chose ne va pas avec la panne.

La MPS 1 fait partie d'une "famille" de maladies. Dans toutes ces maladies, les lysosomes ne sont pas capables de recycler les GAG parce qu'il manque une enzyme, de sorte que le processus de dégradation reste bloqué quelque part. Cette famille de maladies est appelée mucopolysaccharidoses (MPS).

### *L'enzyme défectueuse ou manquante*

Dans toutes les formes de MPS 1, il y a un problème avec la même enzyme : l' $\alpha$ -L-iduronidase. Il est généralement (presque) complètement absent. L' $\alpha$ -L-iduronidase participe à la dégradation de deux GAG : le dermatan sulfate et l'héparan sulfate. Ces substances sont non seulement présentes en grande quantité dans l'urine des patients, mais elles s'accumulent également dans les lysosomes, provoquant les symptômes de la maladie.

### *Autres mucopolysaccharidoses*

Outre la MPS 1 (Hurler/Scheie), il existe six autres maladies dans lesquelles les mucopolysaccharides s'accumulent dans les lysosomes. Elles portent toutes le nom du premier médecin à avoir décrit la maladie, mais ont également un numéro (MPS 2 à 7). Certaines peuvent encore être divisées en différentes formes, comme la MPS 1 (Hurler/Scheie). Résumons:

MPS 2 (Hunter)

MPS 3 A, B, C, D (Sanfilippo)

MPS 4 A, B (Morquio)

MPS 6 (Maroteaux-Lamy)

MPS 7 (Sly)

(MPS 5 n'existe plus. À l'origine, le syndrome de Scheie était appelé MPS 5, mais lorsqu'il s'est avéré que la même anomalie enzymatique était à l'origine du syndrome de Scheie, cette maladie a été classée dans la catégorie MPS 1).

### Symptômes

#### *Hurler*

Les enfants atteints de la forme sévère de la MPS 1 semblent souvent tout à fait normaux peu après la naissance, mais souffrent plus souvent de hernies ombilicales et inguinales que les autres enfants. Ces enfants souffrent également souvent d'infections récurrentes des voies respiratoires supérieures au cours des premiers mois de leur vie. Les anomalies du squelette sont très frappantes. La colonne vertébrale peut se souder et la position et la forme des pieds peuvent changer. Le crâne prend une forme différente et devient plus grand. En outre, les traits du visage deviennent plus grossiers. De nombreux enfants atteints de MPS I Hurler présentent une dysplasie de la hanche.

Le diagnostic est généralement posé avant la deuxième année de vie par les symptômes typiques de la MPS 1 : le développement est retardé, le patient présente de nombreuses infections des oreilles ou des voies respiratoires, et le foie et la rate sont hypertrophiés. Dans la plupart des cas, la cornée est trouble : la couche externe et transparente de l'œil n'est plus claire. D'autres symptômes peuvent également être constatés, tels qu'une grosse langue, une raideur des articulations et un front proéminent. En partie à cause de la déformation du crâne, l'hydrocéphalie n'est pas à exclure.

Sans traitement, le développement mental atteint généralement son apogée vers l'âge de deux à quatre ans. Ensuite, les capacités mentales diminuent à nouveau : tout ce que les patients ont déjà appris, ils le perdent à nouveau. Cependant, il existe des enfants qui continuent à se développer mentalement plus longtemps.

Lorsque les patients non traités vieillissent, les symptômes s'aggravent. Ce sont surtout les déformations du squelette qui posent problème. Les enfants présentent un "nanisme" : ils restent petits et présentent de graves déformations. Ces déformations rendent difficile le déplacement des enfants, ce qui entraîne à son tour de nouvelles déformations, par exemple au niveau des hanches, des genoux et des mains. Certains enfants développent une hydrocéphalie, en partie à cause de déformations du crâne.

Les symptômes mentionnés précédemment s'aggravent également (infections, augmentation du volume du foie et de la rate, problèmes oculaires) et les traits du visage deviennent de plus en plus grossiers : les enfants ont une grosse langue, des lèvres épaisses et des cheveux grossiers. Les voies respiratoires sont de plus en plus touchées, ce qui rend la respiration difficile pour les enfants.

Sans traitement, les enfants atteints de cette forme grave de MPS 1 meurent généralement avant l'âge de 10 ans à la suite d'une infection ou de problèmes respiratoires et cardiaques.

#### *Hurler-Scheie*

Les patients atteints du syndrome de Hurler-Scheie présentent, à un degré plus ou moins important, les symptômes typiques associés à la MPS 1. Contrairement aux patients Hurler, ils ont presque tous un développement mental normal ou presque normal. Physiquement, ils peuvent avoir de gros problèmes. Ils présentent souvent des déformations des articulations des bras, des jambes, des pieds, des poignets et des doigts. Comme leurs voies respiratoires sont souvent touchées, ils sont sensibles aux infections.

Dans les variantes les plus graves, les patients présentent des déformations squelettiques précoces et une hypertrophie du foie et de la rate. Parfois, les traits du visage peuvent être grossiers. Les patients souffrent souvent d'une opacification de la cornée à un âge précoce, mais cela n'affecte pas directement leur vision.

### *Scheie*

Le syndrome de Scheie est la forme la plus légère de la MPS 1, mais même dans cette forme, les symptômes peuvent varier considérablement. Par conséquent, certains patients ressentent la maladie comme grave, alors que d'autres non.

Les patients souffrent souvent d'une opacité de la cornée. Physiquement, ils souffrent des os et des articulations. La surdité et les maladies cardiaques sont également possibles. Comme pour les autres formes de MPS 1, les infections de l'oreille et des voies respiratoires sont fréquentes.

En général, les fonctions cérébrales ne se détériorent pas chez les patients atteints du syndrome de Scheie. Les patients atteints d'une forme légère de MPS 1 ont généralement une espérance de vie normale.

### Diagnostic

Selon la gravité de la MPS 1, les patients ont souvent consulté de nombreux spécialistes avant que le diagnostic ne soit posé. En raison de la rareté de la maladie, les médecins n'envisagent pas d'emblée la MPS 1. Si les symptômes sont graves, le diagnostic est généralement posé au cours des deux premières années de la vie. Si les symptômes sont légers, le diagnostic est très rarement posé avant que les patients aient entre dix et vingt ans. Tout d'abord, l'urine peut être testée : si elle contient de grandes quantités de mucopolysaccharides (ou glycosaminoglycanes, GAG), cela indique fortement que le patient est atteint de MPS 1. Le diagnostic définitif est établi en mesurant l'activité enzymatique dans le sang du patient ou sur un morceau de peau.

En général, seul le diagnostic de MPS 1 peut être posé. La distinction entre la forme Hurler, Scheie ou Hurler/Scheie- n'est souvent possible que sur la base de la gravité des symptômes. Parfois, l'anomalie génétique spécifique à l'origine de la maladie est connue, car il y a déjà eu des patients présentant cette anomalie spécifique. Dans ce cas, il est possible de dire avec certitude de quel type de MPS 1 le patient est atteint. Cependant, cela ne donne pas de certitude sur l'évolution ultérieure de la maladie, car les différences entre les patients sont assez importantes.

La MPS 1 est une maladie héréditaire. Un enfant ne devient malade que s'il reçoit de son père et de sa mère un gène comportant l'"erreur". Cela signifie que les parents sont souvent porteurs. Très rarement il s'agit d'une nouvelle erreur, alors les parents ne sont pas porteurs. Les frères et sœurs du patient peuvent également être affectés (2 "erreurs") ou porteurs (1 "erreur", 1 gène sain). Ils seront testés pour voir s'il leur

manque la même enzyme. Le dépistage prénatal des futurs frères et sœurs est possible.

### **Traitement**

La MPS 1 ne peut pas être guérie. Dans le cas du syndrome de Hurler, une greffe de cellules souches est possible si le patient ne présente pas de symptômes évidents de retard de développement. En pratique, cela signifie que le diagnostic est posé à un jeune âge. La transplantation doit être effectuée le plus jeune possible, et de préférence avant l'âge de 2,5 ans.

#### *Transplantation de moelle osseuse*

Si le syndrome de Hurler est détecté à un stade précoce, une greffe de cellules souches peut être effectuée pour prévenir la détérioration des fonctions cérébrales. Il y a des conditions strictes pour une greffe de cellules souches dans le syndrome de Hurler. Tout d'abord, la transplantation doit avoir lieu avant l'apparition de symptômes de détérioration mentale. En outre, le patient ne doit pas avoir plus de 2,5 ans et doit s'être développé normalement jusqu'au moment du diagnostic et de la transplantation. En principe, c'est la thérapie standard.

Pour une greffe de cellules souches, il faut un donneur approprié (ayant le "même" type de tissu que le patient). S'il est trouvé, la moelle osseuse du patient est détruite par une chimiothérapie et il reçoit de nouvelles cellules souches du donneur. Ces nouvelles cellules souches fabriquent des cellules sanguines qui contiennent la quantité normale de l'enzyme alpha-L-iduronidase. De cette manière, le patient reçoit l'enzyme manquante, qui est transportée vers les organes et le cerveau. Cela ralentit la progression de la maladie et peut prévenir la détérioration mentale. Aujourd'hui, on utilise souvent des cellules souches isolées à partir du sang du cordon ombilical d'un donneur anonyme.

Une greffe de cellules souches est assez invasive. Les effets à long terme doivent encore être observés. Il est déjà clair qu'il existe un risque considérable de complications suite à la transplantation. Les cellules du donneur peuvent réagir à l'organisme par une réaction de rejet ("maladie de la transplantation"). Par conséquent, le patient doit prendre des médicaments dès le premier instant pour que la transplantation soit réussie. Ces médicaments ont de nombreux effets secondaires possibles.

Le syndrome de Hurler ne peut être complètement guéri par une greffe de cellules souches, car il est impossible de réparer à temps le défaut enzymatique dans toutes les cellules. Toutefois, les symptômes peuvent être considérablement réduits, ce qui rapproche le tableau clinique de celui des formes légères de la MPS 1.

#### *Thérapie de remplacement des enzymes*

Depuis 2002, une nouvelle option thérapeutique est disponible : la thérapie de remplacement des enzymes (ERT). Dans cette thérapie, le patient reçoit l'enzyme manquante sous forme de médicament. Le médicament est administré chaque semaine par perfusion à l'hôpital ou à domicile et doit être administré à vie. Aucun effet secondaire du traitement n'a été décrit à ce jour. La thérapie n'ayant été administrée que pendant une période relativement courte en Belgique, on ne peut guère se prononcer sur son effet à long terme. Cependant, la thérapie permet

d'améliorer la fonction pulmonaire et les patients bénéficient d'une plus grande liberté de mouvement dans leurs articulations. L'important pour les patients est que l'ERT n'a aucune influence sur les fonctions cérébrales. L'enzyme a une structure trop importante et ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, de sorte que toute accumulation dans le cerveau se poursuit. Les fonctions cérébrales continuent donc de se détériorer et le handicap mental continue d'augmenter. L'ERT peut peut-être améliorer la qualité de vie de ces patients.

Grâce à diverses interventions, la vie du patient peut être rendue plus supportable en remédiant ou en atténuant les problèmes physiques :

#### *Hydroencéphalie*

Mise en place d'une dérivation qui draine le liquide céphalo-rachidien dans la cavité abdominale.

#### *Colonne vertébrale instable ou fusionnée*

Chirurgie et stabilisation des vertèbres.

#### *Douleur et difficulté à bouger parce que les os sont fragilisés.*

Anti-inflammatoires et physiothérapie.

#### *Syndrome du canal carpien*

Chirurgie visant à sectionner le nerf afin de soulager la pression douloureuse.

#### *Apnée du sommeil*

L'ablation des amygdales du nez et de la gorge et l'utilisation d'un respirateur pendant la nuit.

#### *Opacification de la cornée*

Transplantation de la cornée (la couche externe et transparente de l'œil)

#### *Glaucome*

Chirurgie et médicaments.

#### *Problèmes d'estomac et d'intestin*

Régime alimentaire et laxatifs.

#### *Infections de l'oreille et perte d'audition*

Mise en place de drains (en cas d'inflammation temporaire), ou d'un appareil auditif.

#### *Dysplasie de la hanche*

Certains enfants peuvent bénéficier d'une chirurgie de la hanche.

#### **Hérédité**

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".