

La mucopolysaccharidose de type II

Maladie de Hunter

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

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

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

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

La maladie

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

La mucopolysaccharidose de type II (MPS de type II), ou maladie de Hunter, est une maladie génétique rare due à l'accumulation anormale de composés appelés glycoaminoglycanes (ou mucopolysaccharides) dans les cellules du corps. Cette accumulation se produit surtout dans les os et les articulations, les oreilles, les poumons et le cœur et entraîne généralement une surdité, une petite taille, des troubles cardiaques, des douleurs articulaires...

Il existe un éventail de formes cliniques allant de formes sévères (de type A), avec une atteinte intellectuelle précoce, à des formes modérées (de type B) avec peu ou pas de répercussions intellectuelles.

● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La maladie de Hunter touche 1 naissance de garçon sur 100 000, ce qui correspond à 2 ou 3 naissances par an en France. La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) dans la population générale est d'environ 1/170 000.

Les formes sévères sont malheureusement les plus fréquentes.

● Qui peut en être atteint ?

Cette maladie ne touche que les garçons. Elle est présente dans toutes les populations.

● A quoi est-elle due ?

La maladie de Hunter est une maladie génétique qui fait partie des maladies dites « de surcharge lysosomale ». Cela signifie que certains composés, normalement éliminés ou recyclés par l'organisme, ne sont pas dégradés et s'accumulent dans les cellules (d'où le terme « surcharge »). Ces composés, appelés mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes), sont normalement dégradés dans des petits sacs appelés lysosomes, présents dans chaque cel-

lule. En effet, les lysosomes contiennent des substances appelées enzymes, qui décomposent (ou digèrent) normalement les mucopolysaccharides en petites molécules réutilisables par la cellule. Or, dans la MPS de type II, une de ces enzymes, l'iduronate-2-sulfatase, est anormale. Par conséquent, la dégradation des mucopolysaccharides et leur évacuation hors des cellules n'est pas réalisée correctement (*figure 1*). Ceux-ci s'accumulent dans les lysosomes et deviennent toxiques pour les cellules. Le nom de la maladie, mucopolysaccharidose, signifie « excès de mucopolysaccharides ». Les mucopolysaccharides qui s'accumulent en cas de MPS de type I sont le dermatane sulfate et l'héparane sulfate (*figure 2*).

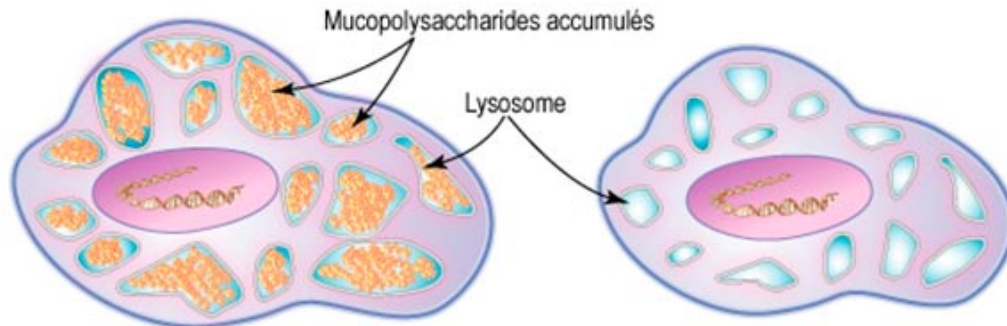
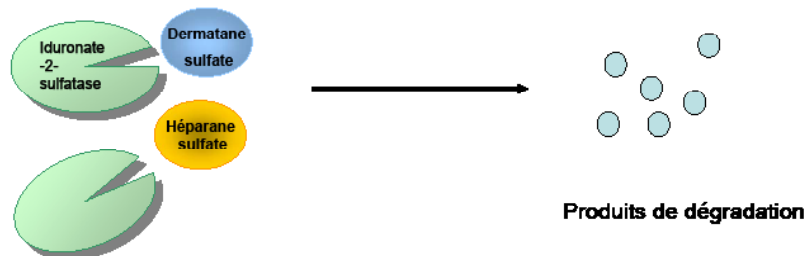


Figure 1
A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycanes) accumulés. À droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement.

La fabrication de l'iduronate-2-sulfatase est commandée par un gène, le gène *IDS*, localisé sur le chromosome X, l'un des deux chromosomes sexuels. Les gènes sont des morceaux d'ADN (la substance qui constitue les chromosomes) qui possèdent toutes les informations nécessaires au fonctionnement de l'organisme. C'est une anomalie (mutation) du gène *IDS* qui est responsable de la fabrication d'une enzyme iduronate-2-sulfatase altérée.

Conditions normales



Conditions où le gène *IDS* est altéré



Figure 2
Dans les lysosomes, l'iduronate-2-sulfatase a pour rôle de dégrader des déchets (de type mucopolysaccharides) qui sont appelés dermatane sulfate et héparane sulfate. Lorsque l'enzyme ne fonctionne pas, ce qui est le cas chez les malades, ces déchets s'accumulent et deviennent toxiques

● Comment expliquer les symptômes ?

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

L'accumulation progressive dans les cellules des mucopolysaccharides non dégradés finit par endommager les parties du corps touchées, et par les faire augmenter de volume (*voir plus loin*). À la naissance, les bébés ne sont pas malades, mais au fur et à mesure que leurs cellules emmagasinent les déchets, les symptômes apparaissent. En fonction de la gravité de l'anomalie génétique et donc de la sévérité du dysfonctionnement de l'enzyme iduronate-2-sulfatase qui en résulte (absence totale ou fonctionnement partiel), les symptômes sont plus ou moins sévères et concernent plus ou moins d'organes.

● Est-elle contagieuse ?

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

● Quelles en sont les manifestations ?

Les manifestations sont très variables en fonction de la sévérité de la maladie. Certaines personnes atteintes de MPS de type II n'auront que quelques symptômes relativement bénins qui ne seront pas visibles avant un certain temps et seront compatibles avec une vie quasi normale ; d'autres auront des problèmes très sévères dès la petite enfance avec une aggravation rapide. Les premières manifestations sont souvent peu spécifiques, incluant surtout des otites récurrentes, des « rhumes », des hernies (*voir plus loin*). Les autres manifestations apparaissent dès l'âge de 2 à 4 ans dans les cas les plus sévères et s'aggravent ensuite progressivement.

Il est important de noter qu'un enfant atteint ne présentera pas forcément la totalité des manifestations décrites ci-dessous, chaque malade étant particulier.

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

Formes modérées sans atteinte intellectuelle (type B)

Les formes modérées de la maladie de Hunter se manifestent de façon très variable. Les symptômes sont peu marqués, parfois à peine visibles. Ils apparaissent plus tard dans l'enfance ou l'adolescence et évoluent plus lentement.

Tout d'abord, il n'y a pas de dégradation des fonctions intellectuelles : l'intelligence est normale tout au long de la vie, même s'il peut exister quelques difficultés d'apprentissage.

Le malade ne présente aucun signe physique particulier, contrairement à ce qu'on peut observer dans les formes sévères, et sa taille est normale ou à peine inférieure à la moyenne.

Les principales manifestations sont des raideurs articulaires (certains mouvements sont un peu difficiles à faire), une perte progressive d'audition et des problèmes cardiaques. La raideur articulaire progressive peut constituer le premier signe de la maladie.

Les problèmes cardiaques peuvent en effet être observés : 75 % des adolescents de plus de 15 ans atteints de formes modérées souffrent d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire d'un mauvais fonctionnement du cœur, qui représente un danger non négligeable. Enfin, de fa-

çon plus rare, les poumons sont « encombrés », ce qui entraîne des difficultés respiratoires et un risque accru d'infections, potentiellement dangereuses.

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

De manière générale, les malades vivent jusqu'à l'âge adulte, parfois même jusqu'à 50 ans pour les moins sévèrement atteints.

Formes sévères avec atteinte cérébrale (type A)

Ces formes de la maladie sont beaucoup plus sévères car le cerveau est affecté.

Le plus souvent, l'enfant ne présente aucun signe particulier à la naissance. Les premières manifestations apparaissent durant la première année de vie puis s'accroissent progressivement pour devenir plus marquées vers deux ans.

Apparence physique

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

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

Atteinte des os et des articulations

L'atteinte des os et des articulations concerne tous les malades, mais ne se remarque pas quand l'enfant est bébé. La croissance est généralement rapide dans la première année de la vie (même supérieure à la moyenne), puis elle ralentit et s'arrête vers l'âge de 4-6 ans. Les personnes restent de petite taille, souvent très inférieure à la moyenne. Selon la sévérité de la maladie, la taille définitive peut aller de moins de 1 m à 1,60 m.

Progressivement, les articulations de la main se déforment et les doigts prennent une position contractée, en « griffe » (figur 3). Les mains s'élargissent, avec des doigts relativement courts et larges.



Figure 3
déformation des doigts en « griffe » chez un enfant atteint de MPS de type I. Cet aspect est aussi rencontré dans la MPS de type II.

Source : http://www.lysomed.be/patient/mps1/lyso_pt_mp_body_fr.asp

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

De manière générale, toutes les articulations sont raides, rendant la plupart des mouvements difficiles à effectuer (par exemple, les hanches et des genoux se « bloquent » en position demi-fléchie, les tendons d'Achille, situés derrière la cheville, se rétractent obligeant l'enfant à marcher sur la pointe des pieds).

Par la suite, au fur et à mesure que l'enfant grandit, il apparaît que les os ne se développent

pas normalement, notamment au niveau des bras et des jambes, du bassin, de la colonne vertébrale (les vertèbres sont déformées). Ces anomalies, visibles à la radiographie, sont responsables de plusieurs symptômes plus ou moins importants.

L'atteinte du bassin peut entraîner un déboîtement (luxation) des hanches. Le dos devient progressivement rond, voûté (cyphose). Une scoliose (déviation de la colonne vertébrale) peut également apparaître. Le cou des enfants est court et très raide, et leur thorax a souvent une forme particulière, pointant vers l'avant. Ces anomalies des os sont désignées par le terme « dysostose multiple ».

Atteinte du système digestif et de l'abdomen

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

De manière générale, l'abdomen des malades est volumineux et gonflé. En effet, le volume du foie et de la rate (deux organes situés dans l'abdomen) peut augmenter nettement. On parle d'hépatomégalie (volume du foie augmenté) et de splénomégalie (volume de la rate augmenté). Cela peut être source de gêne ou d'inconfort, voire de douleurs.

Il est également fréquent que les malades souffrent de troubles du transit intestinal (constipation mais surtout diarrhée importante).

Atteinte du cœur et des vaisseaux

L'atteinte cardiaque, liée elle aussi à l'accumulation des mucopolysaccharides, est présente chez tous les malades mais survient à un âge variable. Elle peut même apparaître chez des enfants de moins d'un an.

Une insuffisance cardiaque peut apparaître, c'est-à-dire que le cœur ne peut plus assurer correctement sa fonction de pompe. En résultent un essoufflement, une difficulté à respirer (dyspnée), provoqués par des efforts de moins en moins importants. De plus, l'hypertension artérielle est fréquente.

Quant aux vaisseaux qui irriguent le cœur (les artères coronaires), ils peuvent rétrécir, ce qui provoque une « angine de poitrine » : il s'agit d'une douleur brutale, comme si la poitrine était serrée dans un étau. Dans certains cas rares, les malades peuvent avoir une crise cardiaque (infarctus du myocarde). Cela peut survenir à l'adolescence ou à l'âge adulte chez les personnes atteintes de formes modérées.

Atteinte respiratoire

Les poumons et les bronches sont également atteints, et les voies respiratoires (par lesquelles l'air passe) rétrécissent. Les enfants sont souvent « encombrés », ils toussent, ont des sécrétions bronchiques importantes et respirent souvent bruyamment. Leur nez a tendance à couler en permanence.

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

La maladie fragilise les voies respiratoires. Des infections pulmonaires fréquentes et sévères se développent.

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

Anomalies du crâne et compression de la moelle épinière

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

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

Atteinte de la bouche et des oreilles

Les dents sont généralement assez petites et espacées, avec un émail fragile et grisâtre. Il existe un retard d'éruption chez la moitié des enfants atteints environ.

Des petites boules (kystes) se forment fréquemment à l'endroit où les dents définitives doivent pousser, ce qui empêche l'éruption normale des dents et peut entraîner de fortes douleurs que les enfants ne savent pas toujours exprimer. Il arrive souvent que les parents cherchent pendant longtemps la source de ces douleurs, qui entraînent en outre des problèmes de sommeil et d'alimentation.

La mâchoire inférieure (mandibule) apparaît courte et large et il peut exister une limitation d'ouverture de la bouche. De plus, comme les muscles de la bouche sont atteints et la langue est élargie, mâcher (mastication) et avaler (déglutition) peuvent devenir difficiles, avec un risque d'étouffement par les aliments (fausses routes).

Par ailleurs, les oreilles sont également atteintes : cela provoque des otites à répétition et une perte progressive de l'audition, pouvant aller jusqu'à une surdité.

Atteinte des yeux

Les personnes atteintes de forme sévère (enfants et adultes) subissent souvent une perte progressive de la vision, car des lésions peuvent apparaître sur la rétine (surface du fond de l'œil qui reçoit les images et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques).

Atteinte cutanée

La peau est infiltrée et s'épaissit par endroits, formant parfois des bandes larges, ayant un aspect de peau d'orange, principalement au niveau de l'omoplate et/ou des cuisses.

Atteinte du cerveau

L'accumulation des mucopolysaccharides dans les cellules du cerveau entraîne des troubles du comportement puis une régression intellectuelle de l'enfant. Dans les premières années de vie, des troubles du comportement importants peuvent apparaître : hyperactivité, obs-

tination, agressivité, ou encore exubérance.

Puis, aux alentours de 6 ans, le développement psychomoteur s'arrête et régresse rapidement : l'enfant perd peu à peu ce qu'il avait acquis, à commencer par le langage, la manipulation fine des objets, puis la marche... Après quelques années, le déficit intellectuel est important.

En outre, la perte de l'audition et le grossissement de la langue contribuent à rendre la maîtrise du langage difficile. Des troubles du toucher (perte de sensibilité) peuvent également être observés. Après l'âge de 10 ans, des convulsions sont fréquentes (crises avec secousses musculaires et/ou période d'inconscience de durée variable).

● Quelle est son évolution ?

L'évolution dépend bien évidemment de la sévérité de la maladie. Les enfants atteints de la maladie de Hunter de type A ont des symptômes sévères qui s'aggravent avec le temps. L'évolution est différente d'un enfant à l'autre, mais à l'adolescence, la grande majorité des enfants atteints de la forme sévère ne peuvent plus marcher, sont très amaigris et faibles, avec une contraction anormale des muscles du corps. Leur espérance de vie est très diminuée, le décès survenant généralement avant ou au début de l'âge adulte. Les problèmes cardio-vasculaires et respiratoires constituent les principales causes de décès.

A l'inverse, les personnes atteintes du type B de la maladie n'ont pas de régression intellectuelle et leur espérance de vie peut être prolongée.

Toutes les formes intermédiaires étant possibles, un malade particulier n'entrera pas forcément dans l'une des « catégories » A ou B, et il peut présenter une combinaison des différents symptômes avec une sévérité et une évolution variables.

Le diagnostic

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

Le diagnostic se fait généralement tardivement, car les premières manifestations sont peu spécifiques et donc peu alarmantes (encombrement nasal, otites répétées...). Le diagnostic définitif n'est généralement obtenu qu'entre l'âge de 2 et 4 ans.

Si le médecin suspecte la présence d'une mucopolysaccharidose, il peut vérifier qu'il s'agit d'une MPS de type II de deux manières différentes :

- par la mise en évidence de la présence en forte quantité dans les urines des deux sucres qui s'accumulent, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate. Comme ils ne sont pas dégradés, ils sont effectivement rejetés dans les urines à un taux anormalement élevé.
- par la mise en évidence de l'absence (ou du déficit) en enzyme iduronate-2-sulfatase.

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

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

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

La maladie de Hunter peut être confondue avec d'autres maladies lysosomales, et notamment d'autres mucopolysaccharidoses (types I et VI). La mucopolysaccharidose de type I (ou maladie de Hürler, ou maladie de Scheie) est très proche de la maladie de Hunter, avec une excrétion urinaire des mêmes composés, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate. Cependant, les enfants atteints de MPS de type I présentent des anomalies des yeux plus précoces (leur cornée, membrane transparente située à l'avant de l'œil, devient opaque). Ils ont également des anomalies osseuses plus prononcées, et n'ont ni troubles du comportement ni signes cutanés. De plus, l'enzyme anormale dans la maladie de Hürler est différente de celle de la maladie de Hunter. C'est aussi le cas pour la mucopolysaccharidose de type VI (ou syndrome de Maroteaux-Lamy).

● Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare?

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

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants?

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

La maladie de Hunter est une maladie génétique héréditaire. Elle se transmet selon un mode d'hérédité « lié à l'X ».

Chaque cellule du corps contient 23 paires de chromosomes. Dans chaque paire, un chromosome provient du père, l'autre de la mère. Une de ces paires détermine le sexe de l'individu : les femmes ont deux chromosomes X (un X vient de la mère, l'autre du père), les hommes ont un X et un Y (le X vient de la mère, le Y du père). Le gène de l'enzyme iduronate-2-sulfatase est situé sur le chromosome X. Si les filles héritent d'un chromosome X avec le gène anormal, l'autre X va « compenser » ce défaut et va produire l'enzyme correctement. Les filles ne sont donc pas malades, mais elles pourront transmettre la maladie à leurs fils.

Les garçons, en revanche, n'ont qu'un seul X : s'ils héritent du chromosome avec le gène anormal, ils développeront forcément la maladie parce qu'ils n'ont pas de deuxième X permettant de compenser. C'est pourquoi cette maladie atteint uniquement les garçons (*figure 4*).

En réalité, une dizaine de cas de filles atteintes par la maladie de Hunter a été rapportée. Ces cas sont dus à un phénomène appelé « inactivation du chromosome X », au cours duquel le gène altéré situé sur l'un des chromosomes X prend le dessus (s'exprime préférentiellement) par rapport au gène normal situé sur l'autre X.

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

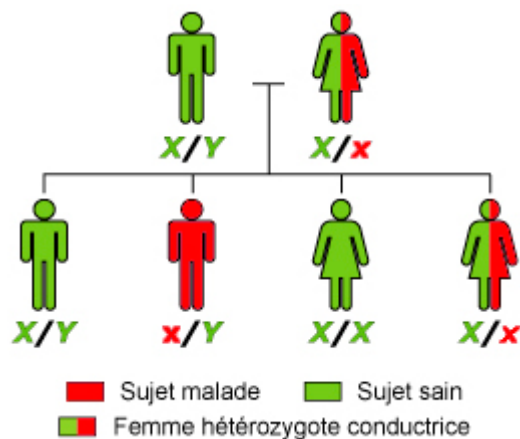


Figure 4 : Illustration de la transmission récessive liée à l'X - cas d'une mère conductrice et d'un père sain
 Sur ce schéma, la mère est porteuse du gène muté (x), mais son deuxième chromosome X compense l'anomalie et la femme n'est donc pas malade. Elle a un risque sur deux de transmettre le « mauvais » chromosome X (x) à ses fils. Un garçon sur deux issu de cette union pourra donc être malade. Les filles du couple, en revanche, ne peuvent pas être malades, puisqu'elles possèdent au moins un bon X qui « compense ». Une fille sur deux sera néanmoins porteuse du gène muté (on parle de femme conductrice), et pourra à son tour le transmettre à ses fils
 Source : <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/4-XR/XRmere-sain.png>

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de Hunter, il est possible de réaliser un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie.

Le sexe du fœtus est d'abord déterminé par prélèvement sanguin sur la mère en début de grossesse. Si c'est une fille, il n'y a pas de problème, mais si le fœtus est de sexe masculin, un diagnostic prénatal est proposé.

Le diagnostic prénatal consiste à rechercher l'anomalie génétique (mutation du gène *IDS* chez le fœtus si la mutation responsable a été identifiée), ou l'absence de l'activité de l'enzyme iduronate-2-sulfatase, par le biais d'un prélèvement de villosités choriales (plus rarement d'une amniocentèse).

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

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

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

● **Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Le diagnostic d'un cas de MPS de type II dans une famille mène à une enquête chez les femmes de la famille (enquête familiale) pour savoir si elles sont porteuses ou non du gène défectueux (on dit « conductrices »). En effet, les sœurs et les tantes maternelles d'une personne atteinte de la maladie de Hunter peuvent être porteuses du gène altéré et ont alors un risque de 50 % de transmettre la maladie à leurs fils. Des tests génétiques permettent ainsi d'identifier de façon fiable les femmes conductrices, et de les informer du risque de transmission.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● **Existe-t-il des traitements pour cette pathologie ? Quels en sont les bénéfices ? Quels en sont les risques ?**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement permettant de « réparer » les gènes malades et de guérir la maladie. Cependant, en fonction du degré de sévérité de la maladie, plusieurs traitements peuvent être proposés pour améliorer la qualité de vie des malades, en traitant les symptômes grâce à une prise en charge pluridisciplinaire et en essayant de corriger le déficit en enzyme iduronate-2-sulfatase.

La greffe de moelle osseuse

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

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

Le traitement enzymatique substitutif

Depuis 2006, un nouveau traitement est disponible, permettant d'administrer directement une enzyme identique à l'iduronate-2-sulfatase dans le sang du malade. Le traitement enzymatique substitutif (ou enzymothérapie substitutive) par l'idursulfase (nom de l'enzyme de substitution) permet de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour dégrader en partie les déchets accumulés dans les cellules du malade. Il y a trop peu de recul pour déterminer précisément l'efficacité de cette enzymothérapie, mais les essais cliniques ont montré des améliorations significatives, comme une réduction rapide de la taille du foie ou de la rate, et une amélioration des capacités motrices, cardiaques et respiratoires. Cependant, l'enzyme ne parvient pas jusqu'au cerveau, et donc ne permet pas de réparer les lésions neurologiques déjà existantes. La régression psychomotrice est néanmoins plus lente et plus tardive grâce au traitement.

L'enzyme doit être administrée au malade de préférence chaque semaine par perfusion (durant environ 3 heures), et ce durant toute la vie.

Il y a pour l'instant peu d'effets indésirables observés. Ceux-ci sont principalement liés à la perfusion (démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, fièvre, maux de tête, rougeurs du visage) et sont facilement atténués. Une sorte « d'allergie » à l'enzyme survient dans quelques cas, mais elle est bien contrôlée par les médecins et s'estompe progressivement. Dans l'ensemble, ce traitement est très bien toléré par les malades.

● Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Comme il n'y a pas de traitement permettant de faire régresser complètement tous les symptômes, une prise en charge pluridisciplinaire, destinée à corriger ou réduire les différents troubles (respiration, audition, motricité, fonctionnement cardiaque...), est indispensable.

Traitement des problèmes respiratoires

Les difficultés respiratoires et les infections sont souvent très importantes au cours de la maladie de Hunter. Les infections doivent d'abord être traitées par des antibiotiques. Des vaccins (contre les pneumocoques et la grippe) peuvent éventuellement être administrés pour limiter les risques.

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

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

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

Dans les cas où les difficultés respiratoires deviennent trop importantes, une trachéotomie peut éventuellement être réalisée : il s'agit d'une ouverture faite dans la trachée par chirurgie, au niveau du cou, permettant de faire passer un tube (canule) qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire. Il s'agit toutefois d'une solution extrême qui doit être discutée avec le corps médical et concerne peu de cas.

Traitement des problèmes osseux et articulaires

Les manifestations ostéo-articulaires sont très invalidantes, restreignant peu à peu l'ensemble des mouvements et nécessitant souvent des mesures orthopédiques et le recours à un fauteuil roulant. La raideur articulaire peut être limitée par des exercices réguliers de physiothérapie ou de kinésithérapie, par des massages... Les douleurs peuvent être calmées par des médicaments comme le paracétamol.

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

La déformation de la colonne vertébrale dans la maladie de Hunter ne nécessite généralement pas le port d'un corset, mais cela peut être envisagé dans certains cas.

Traitement des problèmes cardio-vasculaires

Des médicaments contre l'hypertension sont parfois nécessaires. Dans certains cas, les valves cardiaques (structures élastiques empêchant le sang de refluer d'une cavité du cœur à l'autre, ou d'une artère vers le cœur) doivent être remplacées par une intervention chirurgicale.

Traitement des difficultés d'alimentation

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

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

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

Traitement des problèmes d'audition, de vision et des problèmes bucco-dentaires

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

Généralement, il est recommandé de retirer les végétations adénoïdes car elles sont responsables des récurrences des otites.

Lorsque la perte de l'audition est trop importante, un appareillage auditif peut être utile pour permettre de préserver les possibilités de communication de l'enfant en favorisant l'apprentissage du langage.

La prise en charge par un orthophoniste (pour les troubles du langage) est très importante.

Des soins dentaires réguliers sont également indispensables.

La détérioration de la vision, quand elle survient, est malheureusement impossible à enrayer.

Traitement de l'hydrocéphalie et de la compression de la moelle osseuse

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

Par ailleurs, s'il y a un risque de compression de la moelle osseuse, une opération chirurgi-

cale permet d'effectuer une décompression.

Traitement des problèmes cutanés

Il n'y a pas de traitement spécifique pour les marques cutanées.

Traitement de la douleur

Enfin, pour de multiples raisons (infections, complications, problèmes dentaires...), la douleur est fréquente au cours de la maladie de Hunter. Des anti-douleurs (antalgiques) de puissance progressive peuvent permettre de soulager la personne à différents stades de la maladie.

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

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

De plus, comme l'espérance de vie augmente avec les nouveaux traitements, les complications survenant plus tardivement (complications auditives, visuelles, ou ostéo-articulaires) deviennent plus fréquentes et nécessitent une surveillance médicale très contraignante. Les interventions chirurgicales peuvent également être fréquentes, surtout lorsque les problèmes osseux et articulaires sont importants.

● Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Face à la MPS, il y a plusieurs moments où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique.

En fonction de la sévérité de la maladie, les doutes et les moments d'angoisse ne seront pas les mêmes pour tous. De manière générale, l'annonce du diagnostic, et la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir, est un moment très difficile où les parents ressentent colère, détresse et isolement profond.

L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Pour certains parents, il est difficile de préserver le couple, de consacrer suffisamment de temps aux autres enfants. Les frères et sœurs peuvent ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie. L'aide d'un professionnel peut être nécessaire pour favoriser la communication. De plus, les parents peuvent être désemparés, notamment en cas de troubles du comportement rendant l'enfant agressif, hyperactif et difficile à calmer. Un psychologue pourra aider les parents à trouver leur place, à redéfinir leur rôle. Les soins médicaux lourds, les décisions concernant les traitements, le regard des autres, et la dégradation inexorable de l'état de santé de son enfant sont également difficiles à supporter seuls. Cela est particulièrement difficile à traverser dans les cas des formes sévères (forme de type A), qui restent des maladies mortelles.

Pour les enfants et les adultes moins sévèrement atteints, une aide psychologique peut s'avérer utile pour favoriser l'intégration sociale, scolaire puis professionnelle.

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

Le suivi se fait dans un service spécialisé dans les maladies lysosomales, qui organise une

prise en charge pluridisciplinaire (pédiatre, neuropédiatre, orthopédiste, cardiologue...), dont les coordonnées se trouvent sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Des examens réguliers sont nécessaires pour suivre l'évolution de la maladie. Leur fréquence est fixée par l'équipe médicale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

● **Peut-on prévenir cette maladie ?**

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

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

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

Les personnes atteintes du type B peuvent avoir une vie (et une espérance de vie) quasi normale, travailler, et même avoir des enfants... Les enfants ou adolescents atteints de ces formes modérées de MPS de type II peuvent généralement suivre une scolarité en interaction avec les autres enfants, avec quelques aménagements. A la demande des parents, le chef d'établissement peut mettre en place un Projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions. Compte-tenu des besoins de l'enfant, certains aménagements sont nécessaires. Pour les enfants reconnus « handicapés » par la Commission des Droits et de l'Autonomie (CDA) qui relève de la Maison Départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant (rendre les locaux accessibles, demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire...) sont alors définis par la MDPH.

Mais dans sa forme sévère (type A), la MPS de type II reste une maladie progressive, handicapante et mortelle. La prise en charge dépend alors des capacités de l'enfant à se déplacer, à parler, à respirer et à manger. Il est difficile d'accepter la perte de certains acquis, notamment la perte du langage, ou de la marche. De même, savoir quel comportement adopter face à un enfant agressif ou hyperactif du fait de sa maladie, est un problème difficile à gérer, surtout au sein d'une fratrie.

Il faut également garder à l'esprit que même si l'enfant perd ce qu'il a appris et « régresse », il continue à être conscient du monde qui l'entoure, à jouer, à communiquer... Le potentiel des enfants atteints dépasse souvent les attentes des parents et des médecins, et il est important de stimuler ces enfants de différentes manières pour leur assurer confort et épanouissement et assurer au mieux leur développement cognitif, physique et émotionnel. Il est toutefois indispensable pour les parents et les frères et sœurs de se ménager des moments de repos, de détente, pour puiser les forces nécessaires pour faire face au quotidien.

Par ailleurs, le fait que la maladie soit diagnostiquée de plus en plus tôt et que les traitements actuels (notamment l'enzymothérapie) permettent de limiter l'altération de certaines fonctions aident l'enfant à vivre avec sa maladie et apportent de nouveaux espoirs.

● ● ● En savoir plus

● **Où en est la recherche ?**

Les recherches menées sur cette maladie et de manière générale sur les maladies lysosomales ont pour objectif premier de trouver un traitement permettant de remplacer le gène malade par un gène fonctionnel (thérapie génique) et donc de guérir la maladie. Cela empêcherait également l'atteinte cérébrale, ce qui n'est pas le cas avec les options théra-

peutiques actuelles. Des essais de thérapie génique, technique qui consiste à apporter le gène manquant dans le cerveau par le biais d'un virus inoffensif, ont obtenu des résultats encourageants en 2006. Néanmoins, plusieurs années de recherche sont encore nécessaires pour qu'un traitement par thérapie génique puisse voir le jour.

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

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

● Les prestations sociales en France

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

En France, les personnes atteintes de mucopolysaccharidose de type II bénéficient d'une prise en charge à 100% (exonération du ticket modérateur) par la Sécurité sociale du financement des soins et des frais médicaux au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

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

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

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

L'un des parents peut prétendre à une Allocation journalière de présence parentale (AJPP) si le médecin traitant juge que sa présence auprès de l'enfant est indispensable. Une demande d'hospitalisation à domicile ou encore d'une aide à domicile peut être faite. Les parents d'enfants scolarisés atteints de mucopolysaccharidose de type II, peuvent solliciter un

Projet personnalisé de scolarisation (PPS) (« voir la rubrique « *Vivre avec* »).

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

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

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

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

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

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

**Maladies Rares
Info Services**

0 810 63 19 20

N° Azur, prix appel local

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Nathalie Guffon

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

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

Docteur Agnès Bloch-Zuppan

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

Association Vaincre les Maladies
Lysosomales



*Association Française des
Conseillers en Génétique*