

La mucopolysaccharidose de type III

Maladie de Sanfilippo

[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 III. 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 III ?

La mucopolysaccharidose de type III (MPS de type III), ou maladie de Sanfilippo, 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 le cerveau, mais aussi les poumons et les os et entraîne principalement des troubles du comportement, des atteintes respiratoires et un développement osseux anormal. La maladie de Sanfilippo est une affection grave, caractérisée par une dégradation intellectuelle rapide et sévère.

● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné) de la maladie de Sanfilippo est difficile à déterminer. Selon les études, la prévalence varie mais en moyenne elle est estimée à 1/70 000 naissances. C'est la plus fréquente des mucopolysaccharidoses, dont la prévalence globale dans la population s'élève à 1 cas sur 25 000 personnes.

● Qui peut en être atteint ?

Cette maladie atteint aussi bien les filles que les garçons. Elle est présente dans toutes les populations.

● A quoi est-elle due ?

La maladie de Sanfilippo 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 cellule. 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 maladie de Sanfilippo, une de ces enzymes 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 dans le cas de la MPS de type III est l'héparane sulfate (*figure 2*).

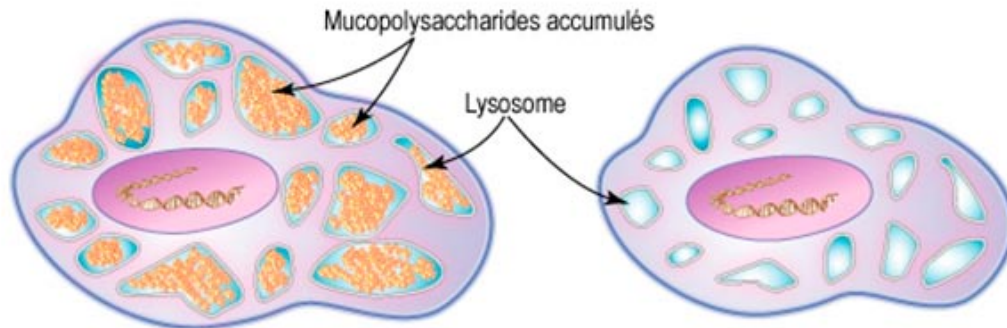
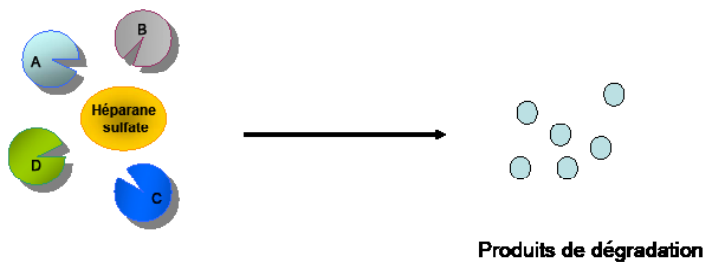


Figure 1
A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de mucopolysaccharides (ou glycoaminoglycans) accumulés. À droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation des mucopolysaccharides se fait correctement.

Conditions normales



Conditions où le gène *SGSH* est altéré

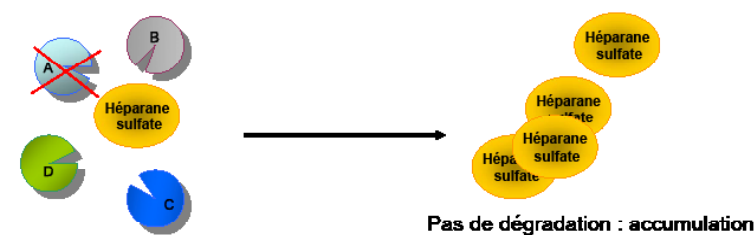


Figure 2
Dans les lysosomes, les quatre enzymes (A, B, C et D) ont pour rôle de dégrader l'héparane sulfate. C'est ce qui se passe sur le premier schéma. Lorsqu'une de ces enzymes ne fonctionne pas (par exemple la A, comme sur le schéma), l'héparane sulfate s'accumule et devient toxique.

Quatre enzymes différentes peuvent être responsables de la maladie de Sanfilippo. Elles interviennent à différents niveaux de la dégradation de l'héparane sulfate (*figure 2*). Quelle que soit l'enzyme déficiente, le résultat est le même (accumulation d'une substance qui devrait être éliminée), ainsi que les symptômes : c'est pourquoi on parle de la maladie de Sanfilippo et non pas de quatre maladies différentes. Les quatre types A, B, C et D correspondent aux quatre déficits enzymatiques possibles :

- Le type A correspond à l'absence de l'enzyme appelée N-sulfoglucosamine sulfhydrolase (ou héparane sulfamidase).

- Le type B correspond à l'absence de l'enzyme appelée alpha-N-acétylglucosaminidase.
- Le type C correspond à l'absence de l'enzyme appelée héparane-alpha-glucosaminide -N-acétyltransférase.
- Le type D correspond à l'absence de l'enzyme appelée N-acétylglucosamine-6-sulfatase.

La fabrication de chacune de ces quatre enzymes est commandée par un gène (respectivement *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* et *GNS*). 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) de l'un de ces gènes qui est responsable de la fabrication d'une version altérée de l'enzyme correspondante.

● 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 (cerveau, os, œil...).

À la naissance, les bébés ne sont pas malades, mais au fur et à mesure que leurs cellules emmagasinent l'héparane sulfate, les symptômes apparaissent. En fonction de la gravité de l'anomalie génétique et donc de la sévérité du dysfonctionnement de l'enzyme (absence totale ou fonctionnement partiel), les symptômes sont plus ou moins sévères et l'évolution plus ou moins rapide.

● Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la maladie de Sanfilippo n'est pas contagieuse.

● Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Sanfilippo est une maladie dont on ne peut pas arrêter l'évolution, aboutissant à un déficit intellectuel profond et à des problèmes physiques variés. Elle évolue plus ou moins rapidement mais est toujours sévère. Quelques cas rares (quelques dizaines de malades) ayant peu de symptômes et une vie quasiment normale ont toutefois été rapportés.

Un bébé qui naît avec la maladie de Sanfilippo n'a aucun symptôme et a l'air en bonne santé.

Les premières manifestations apparaissent généralement entre l'âge de 2 ans et 6 ans, parfois plus tard. Tous les enfants atteints ne développent pas les mêmes manifestations dans le même ordre.

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

Troubles du comportement (atteinte du cerveau)

Les premiers signes de la maladie peuvent être des troubles du comportement : l'enfant est hyperactif, c'est-à-dire qu'il passe sans cesse d'une activité à l'autre, il est agité voire surexcité, court tout le temps, ne peut pas se concentrer, perturbe l'entourage... Beaucoup d'enfants « mâchouillent » constamment leurs mains, leurs vêtements ou tout ce qu'ils peuvent attraper. D'autres présentent un comportement agressif, soit envers les autres, soit envers eux-mêmes : ils se font « volontairement » mal (auto-mutilation). Ces troubles

s'accroissent avec l'âge.

Dans certains cas, l'enfant pleure de façon inexplicable, comme s'il se sentait mal. Ces symptômes inquiètent naturellement les parents, mais il est difficile pour les médecins de faire la distinction entre ces enfants malades et des enfants turbulents en bonne santé.

Parfois, l'enfant semble se développer moins vite que ses camarades du même âge : il est plus maladroit, tombe plus souvent, parle moins bien, mais ce retard est assez léger au début.

Des manifestations physiques peuvent accompagner ces premiers signes : les enfants sont souvent « encombrés », ils toussent, ont des sécrétions bronchiques importantes et respirent souvent bruyamment. Ils sont sujets à des otites à répétition.

Les troubles du sommeil sont fréquents : certains enfants dorment très peu la nuit. Ils sont incapables de dormir plusieurs heures de suite. Souvent, les enfants ne parviennent pas à « être propres ». Ceux qui le sont vont progressivement perdre la capacité à contrôler leurs besoins (perte du contrôle sphinctérien).

Plus l'enfant grandit, plus sa capacité à parler et à comprendre se dégrade (difficultés à articuler, vocabulaire de plus en plus pauvre). Certains enfants atteints d'une forme précoce de la maladie ne parviennent jamais à parler.

L'hyperactivité est suivie (vers l'âge de 10 ans) par une phase où les enfants sont plus calmes. Au fur et à mesure qu'ils grandissent, les troubles moteurs s'accroissent. Les enfants vont avoir de plus en plus de difficultés à marcher et à exécuter des mouvements, ils vont être instables et tomber souvent. À terme, il leur sera impossible de se déplacer et même de se maintenir assis.

Le déficit intellectuel ne cesse de s'accroître. L'enfant perd peu à peu tout intérêt pour ce qui l'entoure, il n'est plus stimulé par les jeux et finit par perdre le contact avec son entourage.

D'autres manifestations neurologiques peuvent s'ajouter à ces symptômes, et notamment des tremblements, une rigidité musculaire généralisée, des contractions involontaires de certains muscles... Progressivement, le volume des muscles qui ne sont plus utilisés va diminuer (amyotrophie).

Les convulsions ou crises d'épilepsie (se traduisant par des contractions ou secousses musculaires involontaires) sont fréquentes chez les malades d'une dizaine d'années.

Si l'atteinte cérébrale est de loin la plus caractéristique de la maladie de Sanfilippo, d'autres manifestations sont également présentes, de façon plus ou moins marquée.

Apparence physique

La maladie de Sanfilippo a peu d'effet sur les traits du visage des malades.

La peau peut paraître un peu épaissie, tout comme la langue et les gencives. Les cheveux et les sourcils des enfants sont assez épais et drus.

Les enfants ont souvent une tête assez volumineuse (macrocéphalie), mais cela se voit surtout après plusieurs années d'évolution.

Ils sont de taille normale, parfois même plus grands que les autres enfants lorsqu'ils sont jeunes. Leur croissance s'arrête ou diminue fortement à partir de 10 ans. Parfois, la puberté survient un peu tôt (à l'âge de 8-10 ans).

Atteinte des os et des articulations

La maladie atteint les os et les articulations, mais assez tardivement.

Les coudes sont souvent atteints en premier par une raideur articulaire qui oblige les enfants à avoir les bras un peu pliés. La raideur d'autres articulations (épaules, hanches, genoux) survient plus tardivement, limitant les mouvements des malades.

L'atteinte de la colonne vertébrale est assez rare et généralement peu importante.

Atteinte des voies respiratoires

L'atteinte respiratoire apparaît très tôt et se traduit par un encombrement répété des voies respiratoires (poumons surtout). De plus, les enfants ont tendance à avoir le nez qui coule en permanence. La maladie fragilise les voies respiratoires, et des infections pulmonaires fréquentes et sévères se développent.

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

Par ailleurs, les « ganglions » de la gorge (amygdales et les 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).

Atteinte de la bouche, des oreilles et des yeux

Les dents sont généralement assez petites et espacées, avec un émail fragile et grisâtre. Il existe un retard d'éruption chez de nombreux enfants. 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.

Comme les muscles de la bouche sont atteints et la langue élargie (macroglossie), la mastication et la déglutition peuvent à terme devenir difficiles, avec des risques d'étouffement par les aliments (fausses routes).

Par ailleurs, les otites à répétition et l'atteinte de l'oreille interne entraînent peu à peu une perte de l'audition.

Dans certains cas, des lésions de l'œil peuvent apparaître, dégradant la qualité de la vision.

Atteinte du système digestif et de l'abdomen

Le volume du foie et de la rate (deux organes situés dans l'abdomen) peut augmenter chez les enfants atteints de la maladie de Sanfilippo, surtout lorsqu'il sont jeunes. On parle d'hépatomégalie (volume du foie augmenté) et de splénomégalie (volume de la rate augmenté). Ces anomalies disparaissent généralement lorsque l'enfant grandit.

Il est fréquent que les malades souffrent de troubles du transit intestinal, surtout d'une diarrhée importante, difficile à traiter. Elle a tendance à s'estomper avec l'âge.

Atteinte du cœur et des vaisseaux

L'atteinte du cœur est présente chez certains malades, mais apparaît longtemps après les

premiers symptômes. 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, des difficultés à respirer (dyspnée), provoqués par des efforts de moins en moins importants. Les battements du cœur peuvent être plus rapides ou bien irréguliers (arythmie).

Beaucoup plus rarement, les vaisseaux qui irriguent le cœur (les artères coronaires) peuvent rétrécir à cause du stockage anormal des mucopolysaccharides. Ce rétrécissement peut provoquer ce qu'on appelle une angine de poitrine, qui est une douleur brutale, comme si la poitrine était serrée dans un étau, voire une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

● **Quelle est son évolution ?**

Même s'il existe des formes atténuées de la maladie, on considère que la MPS de type III est une maladie progressive mortelle, dont l'évolution est impossible à enrayer aujourd'hui.

Les types A, B, C et D sont pratiquement identiques, même si le type A semble plus sévère avec un début plus précoce. La maladie évolue plus ou moins vite en fonction des malades. Dans certains cas, l'évolution sera régulière. Dans d'autres cas au contraire, des périodes de dégradation brutale surviendront, entrecoupées de phases stables.

Trois phases peuvent être distinguées. La première phase correspond au léger retard de développement et à l'apparition de troubles du comportement. Pendant la seconde phase, les enfants sont très agités, et déclinent rapidement, commençant à perdre le langage, l'audition, et ce qu'ils avaient acquis. La troisième phase de la maladie est marquée par un comportement plus calme mais aussi par la perte progressive des capacités physiques (perte de la marche) et intellectuelles.

La dégradation intellectuelle et physique de l'enfant est inéluctable, aboutissant au décès à l'adolescence ou au début de l'âge adulte dans la grande majorité des cas, souvent au cours d'une infection respiratoire.

Toutefois, certaines personnes atteintes de formes très modérées de la maladie ont peu de symptômes, une dégradation intellectuelle très tardive, et peuvent mener une vie quasiment normale.

De plus, le développement de nouveaux traitements apporte un véritable espoir pour essayer d'enrayer l'évolution de cette maladie.

Le diagnostic

● **Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Sanfilippo ? En quoi consistent les tests diagnostiques ? A quoi vont-ils servir ?**

La maladie de Sanfilippo est souvent diagnostiquée tard (entre 2 et 6 ans), car les premiers symptômes (otites, nez qui coule, diarrhée, comportement agité) ne sont pas alarmants pour les médecins.

Lorsque le déficit psychomoteur devient évident aux yeux des parents, le « retard » de l'enfant est évalué par un médecin qui évoque généralement le diagnostic à ce moment-là.

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

- par la mise en évidence de la présence en forte quantité dans les urines d'héparane sulfate. Comme il n'est pas dégradé, il est effectivement rejeté dans les urines à un taux anormalement élevé.

- par la mise en évidence de l'absence (ou du déficit) d'une des quatre enzymes pouvant être responsables de la maladie.

La mesure du taux d'héparane sulfate se fait en laboratoire spécialisé sur un échantillon d'urine. Si ce taux est anormalement élevé, le laboratoire analysera l'activité des quatre enzymes dans un prélèvement de sang ou de peau. Si l'une des quatre enzymes est peu ou pas active du tout, le diagnostic de MPS de type III est confirmé, et le type (A, B, C ou D) peut être déterminé.

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 ?**

Le fait que la maladie de Sanfilippo se manifeste d'abord par des symptômes peu spécifiques risque d'entraîner les médecins sur des « fausses pistes ». Les troubles du comportement font penser au syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention (HADA), qui est un problème comportemental également associé à des troubles du sommeil. C'est l'apparition du déficit psychomoteur qui conduira les médecins à penser à une maladie lysosomale. Les examens décrits ci-dessus permettront d'établir le diagnostic avec certitude.

● **Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ? Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Si un couple a déjà donné naissance à un enfant atteint de la maladie de Sanfilippo, les enfants à venir pourront subir des tests (urinaires ou sanguins) dès la naissance pour dépister la maladie et assurer une prise en charge rapide. Comme le diagnostic de la maladie se fait tardivement, il n'est toutefois pas rare que les parents donnent naissance à un second enfant atteint sans savoir qu'ils sont transmetteurs de la maladie.

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission ?**

Le mode de transmission de la maladie de Sanfilippo et le risque pour un couple d'avoir de nouveau un enfant atteint, ainsi que les conséquences pour les autres membres de la famille, peuvent être précisés lors d'une consultation de génétique.

La maladie de Sanfilippo est une maladie génétique héréditaire. Elle est due à l'anomalie de l'un des quatre gènes cités plus haut. Chaque individu possède deux exemplaires de chaque gène, l'un provenant du père, l'autre de la mère. La transmission de la MPS de type III se fait de façon récessive, ce qui signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux (*figure 3*), à savoir un des quatre gènes en cause (celui de l'héparane sulfamidase (type A), de l'alpha-N-acétylglucosaminidase (type B), de l'héparane-alpha-glucosaminide-N-acétyltransférase (type C) ou de la N-acétylglucosamine-6-sulfatase (type D)). Seuls les enfants ayant reçu le gène

défectueux (muté) à la fois de leur père et de leur mère sont atteints.

Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint de MPS de type III est de 1 sur 4 pour chaque grossesse.

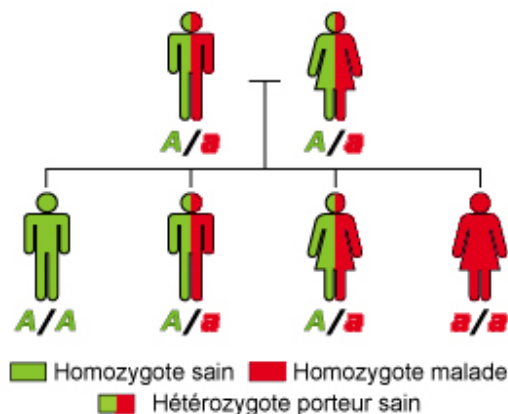


Figure 3

Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).

L'enfant a/a a reçu deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Sanfilippo (on dit qu'il est homozygote).

Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance.

L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Soruce : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm>)

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de Sanfilippo, 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 atteint ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (mutation du gène *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT*, ou *GNS* si la mutation responsable a été identifiée) ou l'absence de l'activité de l'une des quatre enzymes par le biais d'une amniocentèse ou d'un prélèvement de villosités chorales.

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 (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

Le prélèvement de villosités chorales a l'avantage de se pratiquer plus 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.

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).

Le traitement, la prise en charge, la prévention

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

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique contre la maladie de Sanfilippo. La greffe de moelle osseuse, parfois proposée pour les autres types de mucopolysaccharidoses, n'est pas efficace dans la MPS de type III et le remplacement de l'enzyme défectueuse ou manquante (traitement enzymatique substitutif), comme cela se fait pour d'autres MPS, ne fonctionne pas.

Cependant, l'encadrement et le soutien de l'enfant, grâce à une prise en charge pluridisciplinaire destinée à corriger ou réduire les effets de la détérioration des différentes fonctions touchées par la maladie (comportement, respiration, audition, motricité...), permettent de stimuler l'enfant, d'utiliser au mieux ses possibilités de mouvement et de limiter les douleurs.

Traitement des troubles du comportement

Les troubles du comportement et du sommeil sont difficiles à traiter et leur prise en charge reste insatisfaisante, puisque les traitements disponibles ne sont pas efficaces chez beaucoup d'enfants, en particulier en ce qui concerne l'hyperactivité. Les enfants réagissent très différemment les uns des autres aux médicaments : il est donc impossible de savoir à l'avance si tel ou tel traitement va faire effet. Les antihistaminiques ou les neuroleptiques, s'ils sont pris au début de la maladie, peuvent montrer une certaine efficacité. Quant aux troubles du sommeil, les antidépresseurs tricycliques permettent de les réguler en tranquilisant l'enfant. La mélatonine peut également aider à rétablir un meilleur rythme veille-sommeil.

Traitement des troubles neurologiques

Il n'y a aucun traitement permettant de limiter la dégradation intellectuelle des malades.

L'épilepsie peut habituellement être bien traitée par des antiépileptiques (comme le valproate de sodium, la carbamazépine, l'oxcarbazépine).

Les tremblements, la rigidité et les contractions musculaires répondent peu aux traitements.

Des séances réalisées par un psychomotricien peuvent aider l'enfant à retarder la perte des fonctions motrices et à maximiser ses capacités.

Traitement des problèmes respiratoires

Les difficultés respiratoires et les infections sont souvent très importantes au cours de la maladie de Sanfilippo. 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 l'enfant à mieux respirer, à commencer par des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable 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, ainsi que les végétations, car elles contri-

buent 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, mais aussi d'avoir moins d'otites et 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, au moins pendant la nuit. Il s'agit d'un masque que l'on porte en dormant et qui insuffle de l'air.

Si les difficultés respiratoires sont trop importantes et qu'elles ne cessent de se dégrader, une trachéotomie peut éventuellement être réalisée : il s'agit d'une opération consistant à créer un orifice dans la trachée, à travers lequel un tube est introduit, pour faciliter la respiration. Il s'agit toutefois d'une solution extrême qui doit être discutée avec les médecins.

Traitement des problèmes osseux et articulaires

Les manifestations ostéo-articulaires sont relativement peu marquées chez les jeunes enfants, mais elles peuvent par la suite devenir invalidantes, restreignant peu à peu l'ensemble des mouvements. La raideur articulaire peut être limitée par des exercices réguliers de physiothérapie ou de kinésithérapie, par des massages... Certains appareillages orthopédiques (par exemple des attelles nocturnes) sont parfois nécessaires pour stabiliser les déformations (des chevilles, du dos) et préserver la marche et la mobilité le plus longtemps possible.

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 à l'enfant 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.

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.

Une prise en charge par un orthophoniste (pour les troubles du langage) est recommandée.

Des soins dentaires réguliers sont également indispensables, parfois sous anesthésie en raison des troubles du comportement.

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

Traitement des problèmes cardio-vasculaires

En cas d'endommagement trop important des valves cardiaques (structures élastiques empêchant le sang de refluer d'une cavité du cœur vers l'autre, ou d'une artère vers le cœur), celles-ci peuvent être remplacées par des valves artificielles au cours d'une intervention chirurgicale. C'est une opération relativement courante mais longue et risquée chez des malades déjà affaiblis.

Traitement de la douleur

Les déformations osseuses ou articulaires, les infections, certaines complications liées à l'atteinte neurologique (et notamment la fonte musculaire) peuvent être sources de douleur.

Des médicaments anti-douleurs (antalgiques), de puissance variable, peuvent permettre de soulager la personne à différents stades de la maladie.

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

Les différentes séances de psychomotricité, kinésithérapie, ou encore orthophonie requièrent beaucoup de temps et une bonne organisation de la part de la famille. Lorsque l'état de l'enfant se dégrade trop, et que des opérations sont faites pour aider l'enfant à respirer ou manger (trachéotomie ou gastrostomie), l'adaptation du malade et de sa famille aux nouveaux dispositifs est délicate et nécessite l'appui de l'équipe médicale.

● Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

Face à la maladie de Sanfilippo, 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 sentiment d'impuissance. L'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille s'en trouvent bouleversés. Pour les parents ayant un enfant gravement malade, 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, difficile à calmer. Cela peut être particulièrement difficile à traverser dans les cas des formes graves courantes qui restent des maladies mortelles. Un psychologue pourra aider les parents à trouver leur place, à redéfinir leur rôle, à faire face aux réflexions de l'entourage, mais également à accepter leurs moments de découragement et de fatigue.

Les soins médicaux lourds, les décisions concernant les traitements, et la dégradation inexorable de l'état de santé de son enfant avec qui la communication finit par être impossible sont également difficiles à supporter seuls.

Pour les formes moins sévères, une aide psychologique peut s'avérer utile pour aider l'enfant

à s'intégrer socialement et à comprendre sa maladie.

● **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'enfant et adapter les soins à l'évolution de la maladie. Leur fréquence est fixée par l'équipe médicale.

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.

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

Une étude du sommeil (polysomnographie) peut être nécessaire en cas de troubles importants, mais aussi en cas d'apnées du sommeil et de difficultés respiratoires. Cet examen est réalisé à l'hôpital dans un centre de sommeil. Il permet notamment d'évaluer la fréquence et la longueur des épisodes d'apnée et de mettre en place une éventuelle assistance respiratoire.

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

De manière générale, les personnes atteintes de la maladie de Sanfilippo 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 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 III doit impérativement être signalé à l'équipe soignante, surtout si une anesthésie doit être envisagée, pour que les précautions nécessaires soient prises. En effet, la MPS de type III 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.

A 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.

Vivre avec

● 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 enfants ou adolescents atteints d'une forme modérée de MPS de type III, ce qui est rare, 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 grave, de loin la plus courante, la maladie de Sanfilippo reste une maladie progressive, très handicapante et mortelle. La prise en charge dépend alors des capacités de la personne à se déplacer, à parler, à respirer et à manger.

L'impact de la maladie sur la vie quotidienne ne sera pas le même aux différents stades de son évolution. La première phase, marquée par un retard du développement et des troubles du comportement, est très difficile à vivre pour l'entourage, mais aussi pour l'enfant qui est épuisé nerveusement. Si le diagnostic n'est pas établi, c'est une période de doutes, d'inquiétude, où la famille doit faire face aux critiques et aux remarques des enseignants, médecins, amis...

Lorsque le diagnostic est connu, le sentiment de fatalité et d'impuissance peut être dévastateur, et les parents doivent apprendre à faire face à la perte de communication et d'autonomie de leur enfant. Il est difficile de supporter la perte des acquis, notamment la perte du langage, de la « propreté » (capacité à aller aux toilettes seul), 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.

En dépit de toute la stimulation et l'amour que prodigue la famille à l'enfant malade, la dégradation intellectuelle est telle que celui-ci finit par perdre le contact avec son entourage. Cela étant, de nombreuses mesures peuvent être entreprises pour lui assurer confort et épanouissement maximum et stimuler autant que possible son développement cognitif, physique et émotionnel.

De manière générale, il est indispensable pour les parents et les frères et sœurs de se ménager des moments de repos, de détente, afin de puiser les forces nécessaires pour faire face au quotidien.

● ● ● 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 et d'empêcher l'atteinte cérébrale. L'espoir repose aujourd'hui sur la thérapie génique, technique qui consiste à apporter le gène manquant dans le cerveau par le biais d'un virus inoffensif. Des résultats encourageants ont été obtenus chez des modèles animaux atteints de maladie de Sanfilippo de type A et B. Dans le même ordre d'idée, des chercheurs explorent une voie qui consiste non pas rétablir la dégradation de l'héparane sulfate, mais à limiter sa production (traitement par diminution du substrat), soit en stoppant la fabrication des enzymes nécessaires à cette production, soit en rendant ces enzymes inactives.

Par ailleurs, un essai clinique est en cours sur une vingtaine d'enfants atteints de la maladie de Sanfilippo pour évaluer l'effet d'un médicament, le miglustat, sur les troubles du comportement et les différents symptômes.

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

En contactant les associations de malades consacrées aux maladies lysosomales ou à la maladie de Sanfilippo. 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 III 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, 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° Azar, 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*