

Faculté des sciences de la motricité

Évaluation des atteintes ostéo-articulaires chez les enfants atteints de mucopolysaccharidoses de types I et II traités par enzymothérapie substitutive : confrontation aux données de la littérature

Une étude rétrospective

Auteur : Vroman Lynn
Promotrice : Nassogne Marie-Cécile
Année académique 2025 - 2026
Master en kinésithérapie et réadaptation [60.0] - KINE2M

UCLouvain FSM : Déclaration d'utilisation des aides et outils Intelligence Artificielle (IA)

J'ai utilisé l'IA pour ce projet : ☐ Oui
☐ Non

Si vous avez utilisé l'IA dans ce travail, veuillez préciser comment ci-dessous :

Texte (par exemple, vérification orthographique, génération de texte, production d'idées, ...)

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

--

Images

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

--

Code, aide à la programmation, ou algorithmes

Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

--

Autres utilisations

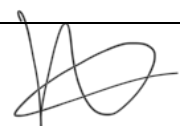
Le cas échéant, veuillez résumer (500 caractères maximum):

--

Je connais les règles de de la Faculté des sciences de la motricité de l'UCLouvain en matière d'intelligence artificielle. Je déclare que toute utilisation d'aides ou d'outils d'intelligence artificielle est explicitement mentionnée dans le présent formulaire de déclaration

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

13/05/2026



Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier ma promotrice de mémoire **Professeure Marie-Cécile Nassogne**, docteure en neuropédiatrie et cheffe de service en neuropédiatrie aux Cliniques Universitaires de Saint-Luc, pour sa disponibilité et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

J'ai également eu la chance de bénéficier de l'aide du **service de neuropédiatrie** lors de la récolte des données de la cohorte.

Mes remerciements vont par ailleurs, à l'**Institution des Cliniques Universitaires Saint-Luc** qui m'a permis d'exploiter les données concernant leur patientèle.

Et enfin, je remercie **ma famille et tous mes proches** pour leur soutien indéfectible durant tout mon parcours universitaire et plus particulièrement lors de la rédaction de ce mémoire.

Tables des matières

Abréviations	4
1. Introduction	6
1.1. Généralités	6
1.2. Maladies lysosomiales	6
1.3. Les différentes formes de MPS	7
1.4. Mucopolysaccharides et Glycosaminoglycanes	10
1.5. MPS I et II	10
1.5.1. MPS I ou Maladies de Hürler, Hürler-Scheie, Scheie	12
1.5.2. MS II ou Maladie de Hunter	12
1.6. Enzymothérapie	13
2. Matériels et méthode.....	14
2.1. Population clinique étudiée	14
2.1.1. Critères d'inclusion	14
2.1.2. Critères d'exclusion	15
2.1.3. Récoltes des données	15
2.2. Base de données	15
2.2.1. Stratégie de recherche	15
2.2.2. Critères de sélection des articles	15
2.2.3. Sélection des études	16
3. Résultats.....	17
3.1. Résultats de la cohorte de Saint-Luc	18
3.1.1. Caractéristiques de la cohorte	18
3.1.2. Le Patient 7 : illustration clinique en l'absence d'ERT	20
3.1.3. Évolution des amplitudes articulaires sous ERT	21
3.1.3.1. Ceinture scapulaire (flexion, abduction et rotation externe d'épaule)	26
3.1.3.2. Membre supérieur distal (extension de coude et de poignet).....	26
3.1.3.3. Membre inférieur (extension de hanche, extension et flexion de genou)	27
3.1.3.4. Synthèse des résultats sous ERT	27
3.1.4. Le Patient 1 après l'arrêt de l'ERT.....	27
3.1.5. Comparaison directe : Patient 1 (traité) versus Patient 7 (non traité)	28
3.2. Résultats issus de la littérature	30
3.2.1. Caractéristiques des études retenues	31
3.2.2. Atteintes articulaires en l'absence d'ERT	33

3.2.2.1.	Prévalence et chronologie des atteintes périphériques et axiales.....	33
3.2.2.2.	Les contractures articulaires comme signe d'appel clinique.....	33
3.2.2.3.	Douleur et progression de l'arthropathie.....	34
3.2.3.	Effet de l'ERT sur les amplitudes articulaires.....	34
3.2.3.1.	Données issues des revues et essais d'homologation.....	34
3.2.3.2.	Données goniométriques détaillées chez les patients MPS I (Tylki-Szymanska et al., 2010)35	
3.2.3.3.	Données goniométriques détaillées chez les patients MPS II (Marucha et al., 2022)	36
3.2.3.4.	Données goniométriques issues de la série de cas de Chan et al. (2023).....	38
3.2.4.	Persistance des atteintes malgré l'ERT : Miller et al. (2023).....	39
3.2.5.	Comparaison directe entre patients traités et non traités : Racoma et al. (2021) et Muenzer et al. (2006)	40
3.2.6.	Données fonctionnelles	43
3.2.6.1.	Test de marche de 6 minutes (6MWT).....	44
3.2.6.2.	Questionnaires MPS-HAQ et CHAQ.....	45
3.2.6.3.	Synthèse fonctionnelle	45
4.	<i>Discussion</i>	45
4.1.	Comparaison entre les données de la littérature et les données provenant de la cohorte des Cliniques Saint-Luc	45
4.1.1.	Une efficacité sélective de l'ERT sur la ceinture scapulaire.....	45
4.1.2.	La détérioration progressive des articulations distales du membre supérieur	47
4.1.3.	Le membre inférieur : entre stabilisation et progression.....	48
4.1.4.	Effet stabilisateur de l'ERT	49
4.1.5.	Comparaison patient traité versus patient non traité : convergence et nuances avec Racoma et al. (2021) et Muenzer et al. (2006)	50
4.1.6.	Influence de l'âge d'initiation et de la durée du traitement	52
4.1.7.	Implications cliniques et perspectives kinésithérapiques.....	53
4.2.	Limitations.....	53
5.	<i>Conclusion</i>	55
6.	<i>Références</i>	56
7.	<i>Annexes</i>	58

Abréviations

Abréviation	Signification
6MWT	Test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Test)
AH	Acide hyaluronique
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CS	Chondroïtine sulfate
CVF	Capacité vitale forcée
DS	Dermatane sulfate
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymothérapie substitutive)
É.T.	Écart-type
GAG(s)	Glycosaminoglycane(s)
HS	Héparane sulfate
KS	Kératane sulfate
LT	Long terme
MPS	Mucopolysaccharidose
MPSs	Mucopolysaccharidoses
MPS-HAQ	Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire
MSL	Maladies de surcharge lysosomale
NS	Non significatif
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PICO(S)	Population, Intervention, Comparateur, Outcome (et Study design)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ROM	Range of Motion (Amplitude articulaire)
SFTR	Sagittal – Frontal – Transverse – Rotation (méthode goniométrique standardisée)
SNC	Système nerveux central

Abréviation	Signification
TPI2	Logiciel d'analyse de données cliniques (Cliniques universitaires Saint-Luc)
TSCH	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
UI	Unités internationales

1. Introduction

1.1.Généralités

En 1947, le Professeur Christian de Duve décrit pour la première fois les lysosomes, mettant en évidence leur rôle fondamental dans les mécanismes de dégradation cellulaire. Cette découverte a marqué un tournant décisif dans la compréhension des processus d'élimination des déchets produits par l'organisme. Plus encore, elle a ouvert la voie à l'identification progressive des maladies lysosomiales héréditaires, parmi lesquelles figurent les mucopolysaccharidoses (MPSs). (Duve, Christian de, 2005)

Ces dernières appartiennent au vaste groupe des 50 maladies de surcharge lysosomiale, caractérisées par un déficit enzymatique entraînant l'accumulation pathologique de substrats non dégradés.

Dans le cas spécifique des MPSs, ce sont les mucopolysaccharides, ou glycosaminoglycanes (GAG), qui ne sont pas correctement dégradés et qui s'accumulent dans l'organisme des patients.(Anderson, 2018)

En raison de la rareté de ces pathologies, dont l'incidence est estimée à environ un nouveau cas pour 100 000 naissances (Jameson et al., 2019), ce sujet d'étude demeure peu documenté et n'a pas encore été abordé dans le cadre d'un mémoire. Dans ce travail, nous analyserons dans quelle mesure l'enzymothérapie impacte les atteintes osseuses et articulaires, qui persistent fréquemment malgré le traitement, chez des patients âgés de 2 à 18 ans atteints de MPS de types I et II.

Ce mémoire s'inscrit dans une démarche clinique visant à mieux appréhender les limites du traitement enzymatique, particulièrement en ce qui concerne les atteintes ostéo-articulaires, avec pour perspective d'optimiser la prise en charge globale des patients.

1.2.Maladies lysosomiales

Les maladies de surcharge lysosomiale (MSL) résultent de variants pathogènes affectant les gènes responsables de la synthèse des enzymes lysosomiales.

La méthode de classification la plus courante de ces maladies se base sur la nature du substrat s'accumulant dans l'organisme, ainsi dans le cas des MPSs ce sont les glycosaminoglycanes également appelés mucopolysaccharides.

On identifie 7 différents types de MSL dans la littérature (Rajkumar & Dumpa, 2026):

- Sphingolipidoses : maladie de Gaucher, maladie de Fabry, leucodystrophie métachromatique, ...
- Oligosaccharidoses : déficit en fucosidase, ...
- Mucopolysaccharidoses : syndrome de Hurler (MPS I), syndrome de Hunter (MPS II), ...
- Céroïdes-lipofuscinoses neuronales
- Sialidoses
- Mucolipidoses
- Divers : déficit en lipase, cystinose, maladie de Pompe, ...

Les MSL sont rares avec une incidence combinée de 1 sur 8000 naissances. Les maladies les plus répandues sont la maladie de Fabry, la maladie de Gaucher, la leucodystrophie métachromatique, et la maladie de Pompe. (Rajkumar & Dumpa, 2026)

1.3. Les différentes formes de MPS

Les MPSs sont des MSL caractérisées par une accumulation de GAGs dans différents organes et tissus. Elles entraînent une atteinte multisystémique et progressive.

Onze déficits enzymatiques ont été identifiés, responsables des 7 différents types de MPSs (Coutinho et al., 2012):

- MPS I ou maladie de Hurler : déficience de l'enzyme alpha-L-iduronidase.
- MPS II ou maladie de Hunter : déficience de l'enzyme iduronate-2-sulfatase.
- MPS III ou maladie de Sanfilippo : déficience de l'enzyme héparane-N-sulfatase pour le type A, de l'enzyme alpha-N-acétylglucosaminidase pour le type B, de l'alpha-glucosaminide N-acétyltransférase pour le type C, et de l'enzyme N-acétylglucosamine-6-sulfatase pour le type D.
- MPS IV ou maladie de Morquio : déficience de la galactose-6-sulfatase pour le type A et de la bêta-galactosidase pour le type B.
- MPS VI ou maladie de Maroteaux-Lamy : déficit en arylsulfatase B.
- MPS VII ou maladie de Sly : déficit en bêta-glucuronidase.
- MPS IX : déficit en hyaluronidase.

Leur mode de transmission est autosomique récessif, exception pour la MPS II avec une transmission récessive liée à l’X. Leur incidence globale cumulée est estimée à 1 sur 25 000 (Anderson, 2018). Les 2 formes les plus répandues sont la maladie de Hurler et la maladie de Hunter.

Les **différents types de MPS** présentent des similitudes cliniques, mais se caractérisent chacun par un tableau symptomatique qui leur est spécifique, reflétant une grande hétérogénéité phénotypique

- **Altération de la croissance**

Dans la majorité des cas la croissance staturo-pondérale est dans la norme pour les 2 à 3 premières années de vie, mais un ralentissement survient, se manifestant par une cassure de la courbe de croissance.

Une très petite taille est caractéristique de la maladie de Morquio (MPS IV).

- **Atteinte osseuse**

L’atteinte osseuse constitue l’une des manifestations cliniques les plus précoces et représente souvent un élément majeur du tableau clinique du patient. Les premiers signes se manifestent par une cyphose thoraco-lombaire, une déformation du sternum, un cou court, et un genu valgum.

On peut observer un enraidissement des extrémités, un syndrome du canal carpien, une camptodactylie (« main en griffe »), mais aussi une hyperlaxité distale, notamment chez le patient atteint de MPS IV.

Au niveau radiologique les affections sont nombreuses et variées avec un aplatissement vertébral, une coxa valga, des toits acétabulaires aplatis ou évasés, une dysostose multiple, des altérations épiphysaires.

- **Atteinte cutanée**

L’accumulation tissulaire sous-cutanée s’accompagne d’une modification graduelle des traits, qui deviennent plus marqués et grossiers.

- **Atteinte ORL et pulmonaire**

Un encombrement rhinopharyngé chronique, ainsi que les infections de la sphère ORL et bronchiques à répétition, peuvent constituer les premiers signes de certaines MPSs.

- **Atteinte ophtalmologique**

Les atteintes peuvent être variées, incluant une atteinte rétinienne, un glaucome ainsi que des troubles de la réfraction tels que la myopie, l’astigmatisme ou encore

l'hypermétropie. Le signe le plus évocateur est l'installation d'une opacité cornéenne.

- **Atteinte morphologique**

La plupart des patients présentent une dysmorphie faciale s'accroissant avec l'âge. Elle se décrit par des traits épaissis, une proéminence des bosses frontales, une macrocraie, un nez très marqué avec de larges narines antéversées, une macroglossie, des cheveux drus, etc...

Cependant certaines formes modérées ne présentent pas cette dysmorphie.

- **Atteinte viscérale et digestive**

Les troubles du transit sont fréquents, une hépatomégalie est retrouvée dans la majorité des cas. D'autres atteintes peuvent être observées notamment des hernies inguinales ou ombilicales.

- **Atteinte somatologique et dentaire**

Les atteintes sont diverses, et peuvent être évocatrices sans pour autant être systématiques comme une diminution de l'ouverture buccale, un abcès dentaire, des kystes, ...

- **Atteinte cardiaque**

Il peut y avoir un épaississement des valves, une cardiopathie hypertrophique, mais aussi de l'hypertension artérielle.

- **Atteinte neurologique centrale**

Inconstante, l'atteinte neurologique varie selon le type de MPSs, pouvant aller d'un retard d'acquisition motrice à une déficience intellectuelle de degré variable.

Elle peut aussi être associée à une régression progressive des fonctions cognitives et motrices. (Heron et al., 2025)

L'évolution clinique des MPS tend vers un plurihandicap progressif.

Dans les formes associées à une dégénérescence neurologique, ce tableau peut s'aggraver jusqu'au stade de polyhandicap avec une altération majeure de l'autonomie et un impact sur l'espérance de vie.

1.4. Mucopolysaccharides et Glycosaminoglycanes

Les GAG, ou mucopolysaccharides, sont les constituants structurels fondamentaux des tissus conjonctifs. Au-delà de ce rôle de soutien, la littérature actuelle indique qu'ils occuperaient également une fonction clé dans la signalisation cellulaire.

Ils interviendraient dans de multiples processus biochimiques, tels que la régulation de la croissance cellulaire, la cicatrisation ou encore la prolifération cellulaire.

Les GAGs sont formés d'une succession d'unités disaccharidiques dont la nature permet de les classer en plusieurs familles distinctes : les héparanes sulfate (HS), les dermatanes sulfate (DS), les acides hyaluronique (AH), les kératanes sulfates (KS), et les chondroïtines sulfate (CS).

La dégradation des GAGs s'effectue au sein des lysosomes grâce à l'action de diverses enzymes. C'est le déficit de ces dernières qui est à l'origine des MPSs.

Dans le cas des MPS I et II, ce sont les HS et DS qui s'accumulent dans l'organisme des patients atteints.

Le HS intervient de manière déterminante dans l'organisation de la matrice extracellulaire et dans la modulation des facteurs de croissance cellulaire.

Le DS exerce des fonctions essentielles au niveau de la physiologie cornéenne mais est aussi impliqué dans la croissance squelettique. (Casale & Crane, 2026)

1.5. MPS I et II

Les mucopolysaccharidoses de types I et II (MPS I et MPS II) constituent les formes les plus fréquentes du groupe des MPS. La prévalence à la naissance est estimée à **1 cas pour 100 000** concernant la maladie de Hurler (MPS I), et **entre 1 cas pour 100 000 à 1 cas pour 170 000** naissances masculines pour la maladie de Hunter (MPS II) (Anderson, 2018).

La répartition épidémiologique de ces affections présente de fortes disparités géographiques : la maladie de Hunter s'avère prédominante en Asie du Sud-Est, tandis que la maladie de Hurler s'observe plus fréquemment au sein des populations occidentales (Hampe et al., 2021).

Les MPS I et MPS II partagent plusieurs manifestations cliniques communes, incluant des atteintes squelettiques progressives responsables d'une petite taille, la présence de hernies inguinales et ombilicales, une hydrocéphalie, une perte de l'audition, des traits faciaux grossiers, un abdomen proéminent associé à une

hépatosplénomégalie, ainsi qu'une atteinte neurologique responsable de divers troubles fonctionnels.

Bien que les mucopolysaccharidoses de type I (MPS I) et de type II (MPS II) partagent une base phénotypique commune, elles se distinguent par des manifestations cliniques spécifiques permettant d'orienter un diagnostic différentiel.

Chez les patients atteints de MPS I, la maladie se manifeste aussi par un épaississement de la cornée ainsi qu'une hypoplasie de l'odontoïde.

Chez les patients MPS II on observe des affections cutanées comme une peau épaissie, la persistance de taches mongoliques, des épisodes de diarrhées ou de convulsions. Sur le plan cognitif, les troubles du comportement sont davantage présents chez les patients MPS II. (Hampe et al., 2021)

Les différences cliniques dans le profil des symptômes s'expliquent par la nature du déficit enzymatique mais aussi par les produits s'accumulant dans l'organisme, à savoir le dermatane sulfate (DS) et l'héparane sulfate (HS).

Bien que ces deux pathologies résultent d'une incapacité à métaboliser les mêmes glycosaminoglycanes (GAG), la distinction repose sur la proportion relative de ces produits de stockage.

On retrouve un rapport DS/HS plus élevé chez les patients MPS I, cette prédominance de DS semble davantage associée à des atteintes viscérales et squelettiques.

À l'inverse, la MPS II présente un rapport DS/HS nettement inférieur, marquant une accumulation prépondérante d'héparane sulfate. (Hampe et al., 2021)

L'excès d'HS semble interférer avec les mécanismes de différenciation neuronale, les processus de croissance cellulaire et les voies de neurotransmission, expliquant ainsi la prévalence et la sévérité accrue des troubles cognitifs chez ces patients. (Casale & Crane, 2026)

Au-delà des variations du ratio DS/HS, les MPS I et II se distinguent par la nature de leurs produits de dégradation, et plus particulièrement par leur degré de sulfatation. Ce niveau de sulfatation va avoir un impact sur le tableau clinique : l'accumulation de résidus fortement sulfatés, caractéristique de la MPS II, provoque davantage d'atteintes sur le système nerveux central (SNC). (Hampe et al., 2021)

1.5.1. MPS I ou Maladies de Hürler, Hürler-Scheie, Scheie

Sur le plan clinique, la mucopolysaccharidose de type I (MPS I) se subdivise en trois phénotypes distincts, formant ainsi un continuum de sévérité. Le syndrome de Hurler en constitue la forme la plus grave : son incidence est estimée à 1 pour 100 000 naissances (Anderson, 2018), et il se caractérise par un début précoce de la symptomatologie dès la première année de vie.

À l'inverse, le syndrome de Scheie constitue la forme la plus atténuée du spectre, sa prévalence est estimée à 1 pour 500 000 (Anderson, 2018). Bien que les patients atteints de ce phénotype présentent un développement intellectuel préservé et une espérance de vie quasi normale, la majorité d'entre eux développeront un handicap progressif, dû à des atteintes osseuses dégénératives, cornéennes et cardiaques.

Le syndrome de Hurler-Scheie se distingue par un tableau clinique plus modéré qui se situe entre les 2 formes précédemment décrites, associant une déficience intellectuelle variable, et des manifestations osseuses et viscérales moins prononcées.

Le traitement de référence pour les patients atteints de la forme sévère de MPS I repose sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TSC), issues soit de la moelle osseuse d'un donneur, soit du sang de cordon. Cette procédure exige une intervention la plus précoce possible après le diagnostic, ainsi qu'un conditionnement myéloablatif préalable. La démarche thérapeutique consiste à administrer les cellules souches hématopoïétiques par voie intraveineuse au patient MPS I. Une fois greffées, ces cellules constituent une nouvelle source de production de l'enzyme déficiente, agissant non seulement au niveau du tissu hématopoïétique, mais aussi au sein du système nerveux central par l'intermédiaire des cellules microgliales.

L'autre traitement de référence pour la MPS I est l'enzymothérapie : l'enzyme préconisée est la laronidase afin de traiter les atteintes non neurologiques comme les atteintes articulaires par exemple. (Heron et al., 2025)

1.5.2. MS II ou Maladie de Hunter

La maladie de Hunter présente un sous- type A et B. Le sous-type A se distingue par un tableau clinique plus sévère avec une atteinte neurodégénérative au premier plan se manifestant par des troubles du comportement importants. Les patients atteints présentent aussi des atteintes viscérales et orthopédiques, qui restent globalement moins importantes que les atteintes neurologiques.

Le sous-type B partage les mêmes atteintes viscérales et ostéoarticulaires que le sous-type A. En revanche il se distingue par l'absence de la composante neurodégénérative même si on observe une déficience intellectuelle modérée.

Concernant le traitement de référence pour les patients souffrant de MPS II, il est préconisé de commencer une enzymothérapie avec des injections hebdomadaires d'Idursulfase.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'est pas un traitement recommandé dans le cadre d'un patient présentant un diagnostic de MPS II. (Heron et al., 2025)

1.6.Enzymothérapie

L'enzymothérapie substitutive représente une approche thérapeutique ciblée dont l'objectif est de pallier le déficit enzymatique spécifique chez les patients atteints de mucopolysaccharidoses. Cette technique consiste à administrer par voie intraveineuse l'enzyme déficitaire, sous la forme d'une protéine recombinante, au moyen de perfusions hebdomadaires. Dans le cadre de la MPS I, l'enzyme de substitution utilisée est la laronidase (Aldurazyme®). Administré à une posologie recommandée de 100 UI/kg par semaine, ce traitement traite principalement les manifestations cliniques non neurologiques. Avec cette thérapie, on observe une amélioration de plusieurs paramètres, notamment une diminution de la concentration des glycosaminoglycanes (GAG) dans les urines dès les premières semaines, une augmentation de la capacité respiratoire et de l'endurance physique, ainsi qu'une diminution de l'hépatomégalie. (Jameson et al., 2019)

Ce traitement présente certaines limites liées à son mode d'administration.

En effet, l'enzyme perfusée par voie intraveineuse ne franchit pas efficacement la barrière hémato-encéphalique, ce qui restreint considérablement son impact sur les atteintes neurologiques centrales. Une réponse immunitaire à la laronidase peut être observée, elle se traduit par le développement d'anticorps chez les patients. À cela peuvent s'ajouter divers effets secondaires, tels que des bouffées vasomotrices, de la fièvre, des céphalées ou encore des éruptions cutanées.

Concernant la MPS II, le traitement de référence est l'idursulfase (Elaprase®), prescrit avec une posologie établie à 0,5 mg/kg par semaine.

Cependant comme pour la laronidase, l'enzyme ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Le traitement ne permet donc pas de lutter contre les troubles

neurologiques, le handicap mental et les troubles du comportement présents chez les sujets MPS II.

On constate des améliorations dans les concentrations de GAGs urinaires, mais aussi des bénéfices respiratoires, une réduction du volume hépatique et splénique, et une amélioration des atteintes articulaires. Mais l'idursulfase comporte également ses limites avec des réactions immunitaires liées à la perfusion avec un risque d'anaphylaxie dans de rares cas. (Muenzer et al., 2012)

Chez certains sujets, le traitement par ERT peut être interrompu dans 2 cas : si la progression des atteintes continue malgré le traitement ou si les bénéfices attendus ne sont plus atteints. Il est préconisé d'établir une discussion avec la famille afin de voir les réels apports de l'ERT chez le patient et de décider en fonction du confort de vie de celui-ci. (Heron et al., 2025) (Muenzer et al., 2012)

C'est dans cette démarche clinique que s'inscrit ce mémoire, dont l'objectif est de mieux appréhender les limites de l'ERT face aux atteintes articulaires. Pour ce faire, les données articulaires d'une cohorte de patients suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc seront analysées et comparées aux données de la littérature, afin de dégager des pistes concrètes pour l'optimisation de la prise en charge globale de ces patients.

2. Matériels et méthode

Cette étude rétrospective évalue les effets de l'enzymothérapie chez les patients atteints de MPS I et II. Dans un premier temps, les paramètres articulaires des patients suivis au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc pour MPS I et MPS II ont été revus et analysés. Ces résultats ont été comparés aux données de la littérature scientifique.

Dans cette partie, je vais aborder dans un premier temps la stratégie de sélection des articles pour la base de données, pour ensuite définir les critères de sélection de la population clinique étudiée.

2.1.Population clinique étudiée

2.1.1. Critères d'inclusion

Les patients devaient être âgés de moins de 18 ans et suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Sur la base de ces critères, 7 sujets ont été sélectionnés.

2.1.2. Critères d'exclusion

Les patients exclus de cette étude, sont les patients âgés de plus de 18 ans, ainsi que ceux dont le dossier médical était jugé trop incomplet pour permettre le recueil des données nécessaires.

2.1.3. Récoltes des données

Avant de commencer la récolte de données il a fallu faire une demande au comité d'éthique afin de pouvoir exploiter les données de la cohorte.

Après l'accord du comité d'éthique, les dossiers médicaux des patients ont fait l'objet d'une analyse rétrospective anonymisée via le logiciel TPI2, au sein des Cliniques universitaires de Saint-Luc.

Les patients bénéficient d'un suivi régulier à intervalles de six à douze mois, au cours duquel les bilans articulaires sont réalisés par un médecin ou un kinésithérapeute.

La période de récolte des données accordée par le comité d'éthique s'étend du 01/01/2010 au 31/12/2025.

2.2. Base de données

2.2.1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche documentaire s'est appuyée sur deux bases de données scientifiques : PubMed et Embase.

L'identification et la sélection des études pertinentes ont été structurées selon le modèle PICO. Ce cadre méthodologique a permis d'élaborer des équations de recherche précises, en combinant les termes clés à l'aide des opérateurs booléens « AND » et « OR », adaptées aux spécificités des moteurs de recherche.

La période couverte s'étend de 2006 à 2026, l'année de départ correspondant à la publication de la première étude d'envergure ayant évalué l'efficacité de l'enzymothérapie de substitution (ERT).

2.2.2. Critères de sélection des articles

L'intégralité du processus de recherche et de sélection des études a été réalisée par un seul évaluateur. En dehors de toute inadéquation avec la question de recherche, aucun critère d'exclusion n'a été établi pour la sélection des articles.

Les critères spécifiques de la méthode PICOS sont détaillés dans le « tableau 1 » ci-dessous.

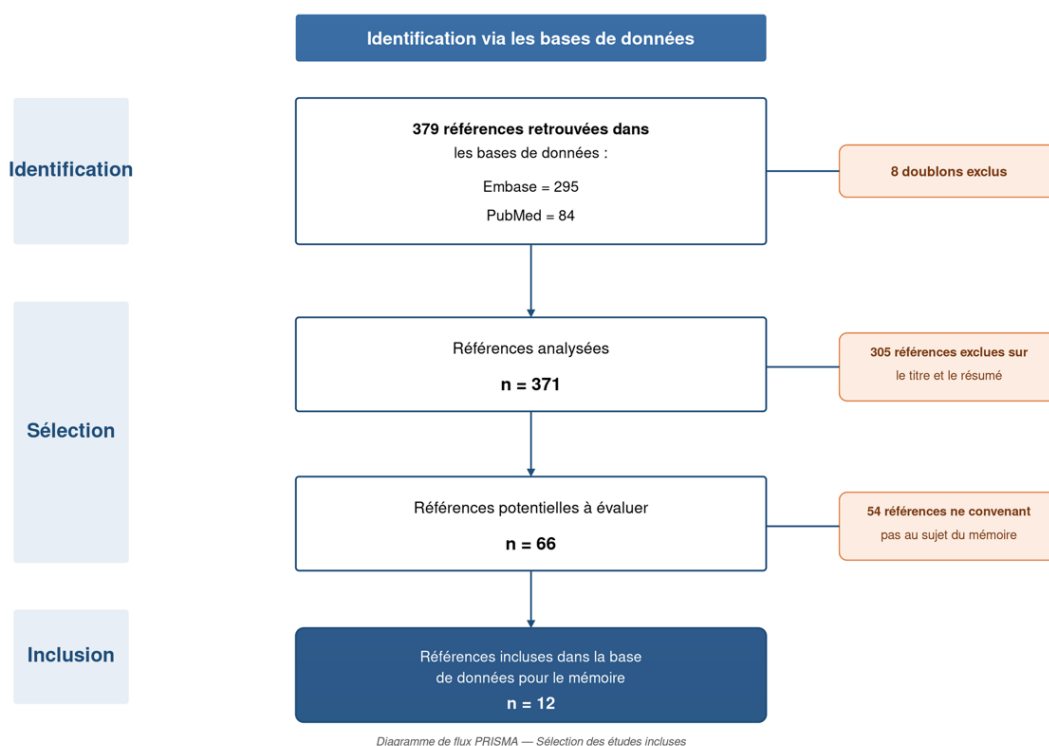
Tableau 1 – Critères PICO(s)

Critères PICO(S)	
Population	Patients atteints de MPS I et II.
Intervention	Traitement par enzymothérapie.
Comparaison	
Outcomes : critères de jugements	Atteintes osseuses et articulaires.
Study Design : Type d'étude	Pas de limitation.

Ces éléments ont servi de base de travail pour l'élaboration d'une équation de recherche (mise en annexe 1), appliquée sur les deux plateformes.

2.2.3. Sélection des études

Figure 1 - Sélections des articles pour la base de données



La sélection des articles s'est basée sur la méthode de PRISMA. (Mateo, 2020)

A. Phase d'identification

La phase d'identification a consisté à recenser l'ensemble de la littérature susceptible de répondre à la problématique de ce mémoire. À cette fin, deux bases de données biomédicales de référence, Embase et PubMed, ont été interrogées au moyen de l'équation de recherche présentée précédemment. Cette requête a généré un corpus initial de 379 références. Préalablement à la sélection plus approfondie, un dédoublonnage a été réalisé sur le logiciel Zotero, ramenant le corpus à 371 références.

B. Phase de sélection

La sélection s'est déroulée en deux étapes successives visant à affiner progressivement le corpus.

Un premier tri a été effectué par lecture des titres et des résumés. Cette analyse de surface a permis d'écarter 302 références jugées non pertinentes au regard de la thématique étudiée, réduisant le corpus à 69 références.

Un second tri a ensuite porté sur la lecture du texte intégral des articles restants, afin d'en évaluer l'éligibilité au regard des critères d'exclusion définis précédemment et de leur pertinence dans le cadre du mémoire. À l'issue de cette lecture approfondie, 55 références ont été exclues.

C. Phase d'inclusion

Au terme du processus de sélection, la base documentaire finale retenue pour ce mémoire est constituée de 12 références.

3. Résultats

Avant d'aborder les résultats issus de la cohorte des Cliniques universitaires Saint-Luc et de la revue de la littérature, il convient de rappeler le point de départ historique sur lequel s'appuie l'ensemble du raisonnement clinique présenté dans ce mémoire.

En 2006, Muenzer et ses collaborateurs ont publié dans *Genetics in Medicine* la première étude clinique évaluant l'enzymothérapie substitutive (ERT) par idursulfase dans la MPS II.

Cet essai randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo, a porté sur 96 patients âgés de 5 à 31 ans. Ils étaient répartis en trois groupes : un groupe placebo, un groupe recevant l'idursulfase chaque semaine (0,5 mg/kg) et un groupe recevant le traitement une semaine sur deux.

L'analyse des résultats repose sur le test de marche de 6 minutes (6MWT) et la capacité vitale forcée qui représente le volume d'air total expulsé le plus rapidement et complètement possible après une inspiration maximale (%CVF).

Après un an de suivi, les résultats du groupe traité comparés à ceux au placebo, ont montré une amélioration significative de 37 mètres en moyenne au 6MWT ($p = 0,013$) et une progression de 2,7 % sur la %CVF ($p = 0,065$).

En ce qui concerne les atteintes articulaires, seule celle du coude a montré une amélioration significative ($p = 0,0476$), tandis qu'aucun bénéfice notable n'a été observé pour les autres articulations.

Cette étude déterminante a permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de l'idursulfase (ERT pour la maladie de Hunter) et constitue le socle de l'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire.

Elle met également en lumière une observation essentielle pour la suite de la réflexion : bien que l'ERT améliore de manière nette les paramètres fonctionnels globaux, tels que la marche et la capacité respiratoire, son effet sur la mobilité articulaire reste limité et varie selon l'articulation considérée.

Ce chapitre présente les résultats issus de la cohorte des Cliniques universitaires Saint-Luc ainsi que les données extraites de douze articles de la littérature scientifique.

Six sections examinent les atteintes articulaires chez les patients atteints de MPS de type I et II, en analysant l'impact de l'enzymothérapie substitutive, la persistance des lésions articulaires malgré le traitement, la comparaison entre patients traités et non traités, ainsi que les données fonctionnelles qui y sont associées.

3.1. Résultats de la cohorte de Saint-Luc

3.1.1. Caractéristiques de la cohorte

L'étude des amplitudes articulaires dans le cadre de ce mémoire porte sur une cohorte de sept patients suivis aux Cliniques Saint-Luc, dont l'âge s'étend de 6 à 18 ans. Les données descriptives sont synthétisées dans les Tableaux 3 et 4.

Il y a six enfants suivis pour une MPS II (Hunter) et un enfant suivi de MPS I (Hurler). Six enfants ont bénéficié d'une enzymothérapie substitutive (ERT), seul le patient 7 n'a pas été traité par ERT.

Le commencement du traitement par ERT a eu lieu à un âge moyen de 3,3 ans.

Le patient 1 a suspendu sa thérapie par ERT après 12,9 ans de traitement.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et thérapeutiques des patients (n = 7)

Patient	Sexe	Type MPS	Année de naissance	Âge au diagnostic (ans)	Âge début ERT (ans)	Durée traitement (ans)
1	M	MPS II (Hunter)	2007	2,9	3,5	12,9
2	F	MPS I (Hurler)	2013	3,1	4,1	8,8
3	M	MPS II (Hunter)	2020	2,6	3,0	3
4	M	MPS II (Hunter)	2019	2,8	2,8	4,2
5	M	MPS II (Hunter)	2019	3,8	4,4	1,7
6	M	MPS II (Hunter)	2022	2,2	2,2	1,7
7	M	MPS II (Hunter)	2009	2,2	—	—
Moyenne ± É.T.	—	—	—	2,8 ± 0,5 (n=7)	3,3 ± 0,8 (n=6)	5,3 ± 4,1 (n=6)

ERT : enzyme replacement therapy. Le Patient 1 a arrêté son traitement en 2024 ; sa durée de traitement est calculée jusqu'à cette date. Pour les autres patients, le calcul a eu lieu jusqu'au 31/12/2025.

Tableau 3. Traitement et comorbidités principales des patients de la cohorte (n = 7)

Patient	Traitement	Comorbidités principales
1	Idursulfase	Insuffisance valvulaire aortique, accès veineux difficile.
2	Aldurazyme	Cyphose thoraco-lombaire, insuffisance valvulaire aortique, perte auditive, opacité cornéenne.
3	Idursulfase	Cyphose sévère, otite chronique.
4	Idursulfase	Hépatosplénomégalie, otite chronique, crise épileptique, perte auditive.
5	Idursulfase	Hépatosplénomégalie.
6	Idursulfase	Otite chronique.
7	Aucun	Cholestase biologique, atrophie cortico-sous-corticale sévère, perte auditive, épilepsie.

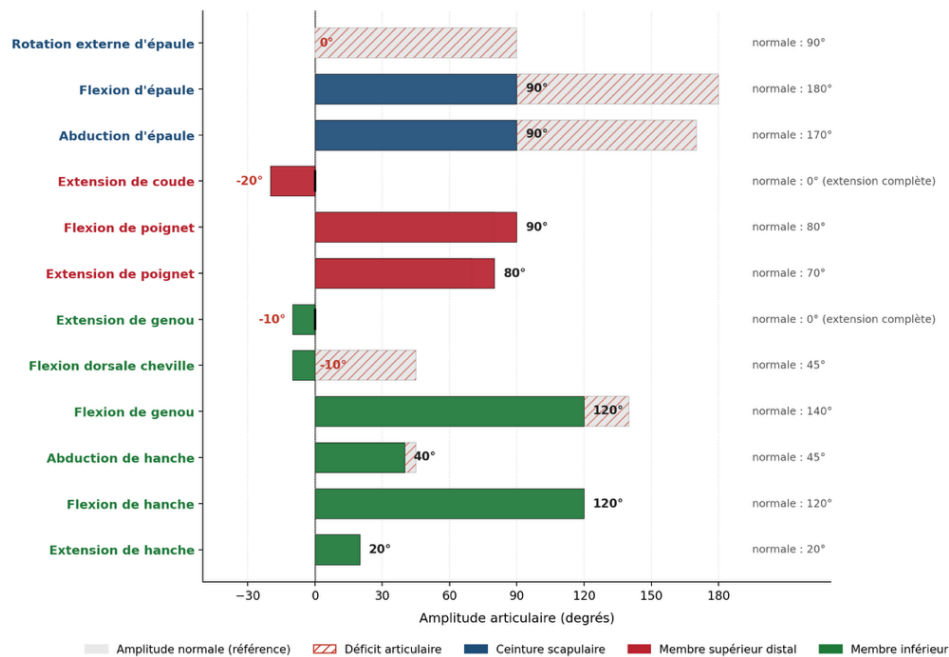
3.1.2. Le Patient 7 : illustration clinique en l'absence d'ERT

Le Patient 7 n'a pas bénéficié d'une enzymothérapie substitutive en raison d'atteintes avancées et d'un rejet de la perfusion. Il a été suivi de l'âge de deux à seize ans.

Atteint d'une forme sévère de MPS II associée à une atrophie cortico-sous-corticale, à une perte auditive et à une épilepsie, il présente à 16 ans un tableau d'enraidissement marqué : flexion d'épaule à 90°, abduction d'épaule à 90°, rotation externe à 0°, extension de hanche à 20° et flexion de genou à 120°. Ces valeurs serviront de point de comparaison clinique avec celles du Patient 1 (traité) dans la section 1.5.

Pour mieux apprécier l'impact de la maladie sur les amplitudes articulaires, la Figure 2 compare ces données articulaires aux normes de référence.

Figure 2. Patient 7 – MPS II non traitée par ERT, Comparaison des amplitudes articulaires aux valeurs de référence (mesure du 14/08/2025)



Lecture : les barres colorées représentent l'amplitude atteinte par le Patient 7. Les zones hachurées rouges indiquent le déficit par rapport à la norme. Pour les mesures bilatérales, le côté le plus restreint a été retenu.

3.1.3. Évolution des amplitudes articulaires sous ERT

L'évolution de l'amplitude articulaire passive (ROM passif) sous enzymothérapie substitutive a été analysée chez les six patients ayant bénéficié d'un traitement (P1 à P6).

Quatre temps de mesure ont été retenus : avant traitement (baseline), aux alentours de 6 mois, à 1 an, puis à la dernière visite disponible (suivi à long terme).

La durée totale de suivi varie sensiblement d'un patient à l'autre : 18 mois pour les patients les plus récemment inclus (P5 et P6) à plus de 12 ans pour le Patient 1. Pour les patients 2 et 3, aucune visite n'était disponible aux alentours de 6 mois ; la valeur retenue à ce temps correspond donc à la mesure la plus proche, en l'occurrence celle réalisée à 1 an.

Les comparaisons appariées entre la baseline et chacun des temps de suivi ont été réalisées par test de Wilcoxon des rangs signés (équivalent au test des signes pour échantillons appariés), avec un seuil de significativité fixé à 0,05.

Tableau 4. Évolution de l'amplitude articulaire passive (ROM) sous ERT – synthèse (n = 6)

Mouvement (ROM de référence)	Baseline (° ± É.T.)	~6 mois (° ± É.T.)	~1 an (° ± É.T.)	Long terme (° ± É.T.)	p (6m)	p (1an)	p (LT)
Flexion épaule (180°)	114,0 ± 13,4 (n=5)	118,0 ± 22,8 (n=5)	125,0 ± 26,9 (n=5)	136,7 ± 25,8 (n=6)	0,750	0,250	0,062
Abduction épaule (180°)	106,0 ± 15,2 (n=5)	118,0 ± 19,2 (n=5)	124,0 ± 24,1 (n=5)	144,0 ± 27,0 (n=5)	0,250	0,250	0,125
Rotation externe épaule (90°)	45,0 ± 17,3 (n=4)	42,5 ± 25,0 (n=4)	46,2 ± 26,3 (n=4)	36,2 ± 7,5 (n=4)	—	0,500	1,000
Extension coude (0°)	-8,3 ± 6,8 (n=6)	-11,7 ± 7,5 (n=6)	-10,8 ± 6,6 (n=6)	-13,3 ± 5,2 (n=6)	0,250	0,500	0,125
Extension poignet (70°)	57,5 ± 22,7 (n=6)	56,7 ± 19,7 (n=6)	56,7 ± 19,7 (n=6)	43,0 ± 17,9 (n=5)	1,000	1,000	—
Extension hanche (30°)	-6,2 ± 9,5 (n=4)	-5,0 ± 7,1 (n=2)	-5,0 ± 7,1 (n=2)	-5,0 ± 7,1 (n=2)	—	—	1,000
Extension genou (0°)	-5,0 ± 4,5 (n=6)	-7,5 ± 4,2 (n=6)	-10,0 ± 7,1 (n=6)	-12,5 ± 9,6 (n=4)	0,500	0,125	0,500
Flexion genou (135°)	132,5 ± 15,0 (n=4)	132,5 ± 15,0 (n=4)	145,0 ± 10,0 (n=4)	145,0 ± 10,0 (n=4)	—	—	—

Format : moyenne ± écart-type (nombre de patients avec donnée disponible). Les valeurs négatives indiquent un déficit (ex. : déficit d'extension). Lorsque l'amplitude était mesurée bilatéralement, le côté le plus restreint a été retenu.

Tests statistiques : test de Wilcoxon des rangs signés (échantillons appariés), comparant chaque point temporel à la valeur baseline. * $p < 0,05$. Les cellules en vert signalent une amélioration $\geq 10^\circ$ par rapport à la baseline.

Limites : avec $n = 6$, la puissance statistique est limitée. Les Patients 2 et 3 n'ont pas de visite à 6 mois (la visite la plus proche a été utilisée). Aucune correction pour comparaisons multiples n'a été appliquée.

Aucune des comparaisons appariées (baseline versus 6 mois, 1 an ou long terme) n'atteint le seuil de significativité statistique ($p < 0,05$). Les p-values s'échelonnent de 0,062 (flexion d'épaule, baseline vs long terme) à 1,000.

Ce résultat ne signifie pas pour autant l'absence d'effet : il traduit l'impossibilité, dans une cohorte de cette taille, de mettre en évidence un effet statistiquement robuste.

Cette absence de significativité doit être nuancée par deux éléments :

(1) la taille restreinte de l'échantillon ($n = 6$) ;

(2) la grande variabilité interindividuelle, particulièrement marquée pour la rotation externe d'épaule (écart-type au baseline = $17,3^\circ$) et l'extension du poignet (écart-type = $22,7^\circ$).

Les valeurs aberrantes observées sur les boîtes à moustaches de la Figure 5, notamment la flexion d'épaule à 80° (P2) et l'extension du poignet à 20° (P5), témoignent de la dispersion des données.

Compte tenu de la taille restreinte de l'échantillon, cette analyse a une visée descriptive et exploratoire : les p-valeurs du Tableau 4 sont fournies à titre indicatif. La lecture privilégie l'ampleur des variations (Δ en degrés) ainsi que la cohérence des trajectoires individuelles avec celles décrites dans la littérature.

L'évolution individuelle des amplitudes est présentée dans la Figure 3.

La distribution des valeurs aux quatre temps de mesure est visible dans la Figure 4.

Enfin, la variation moyenne par rapport à la baseline est représentée dans la Figure 5.

Figure 3. Évolution individuelle de l'amplitude articulaire (ROM passif) sous ERT

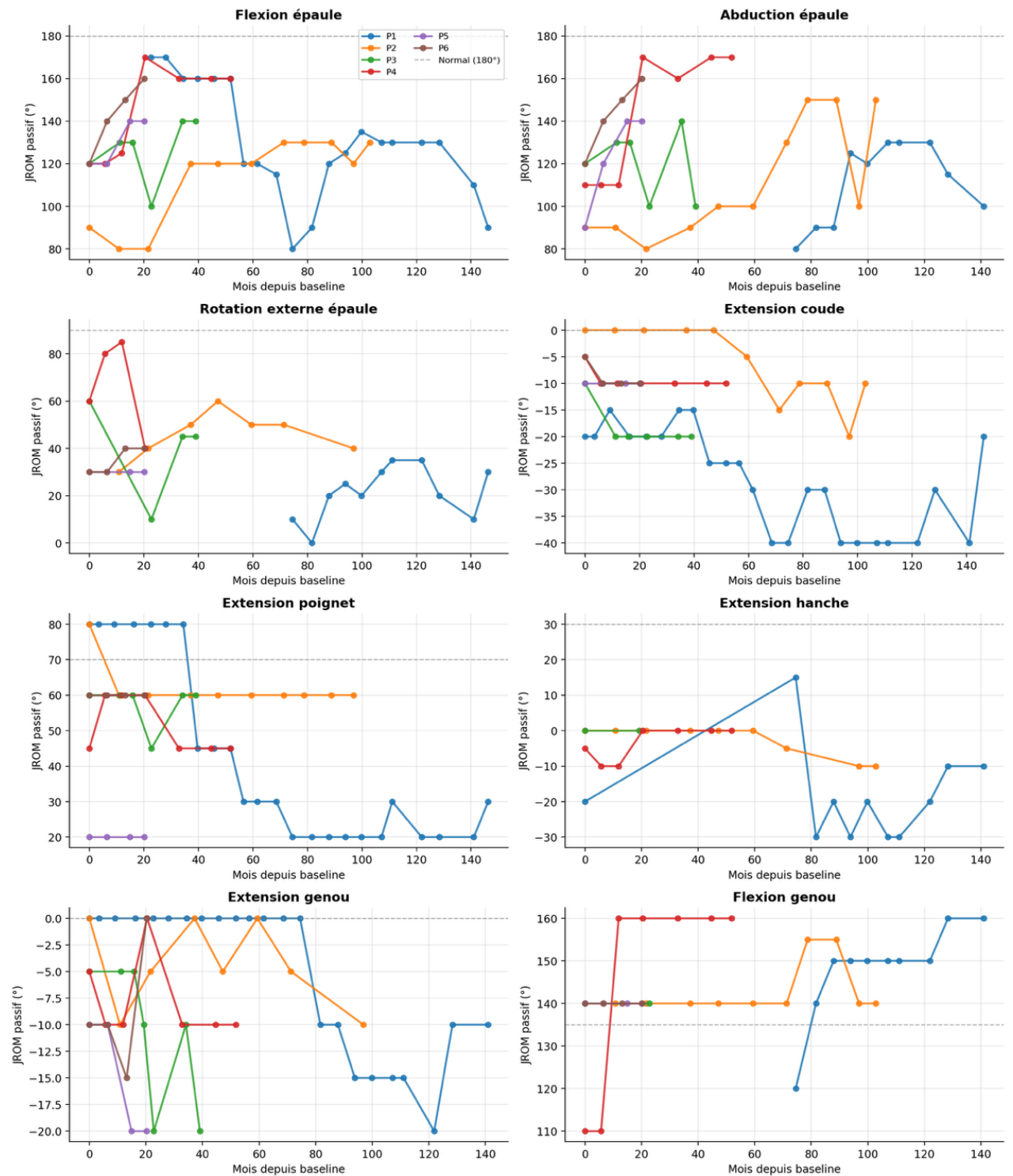


Figure 4. Distribution du ROM aux quatre points temporels ($n = 6$)

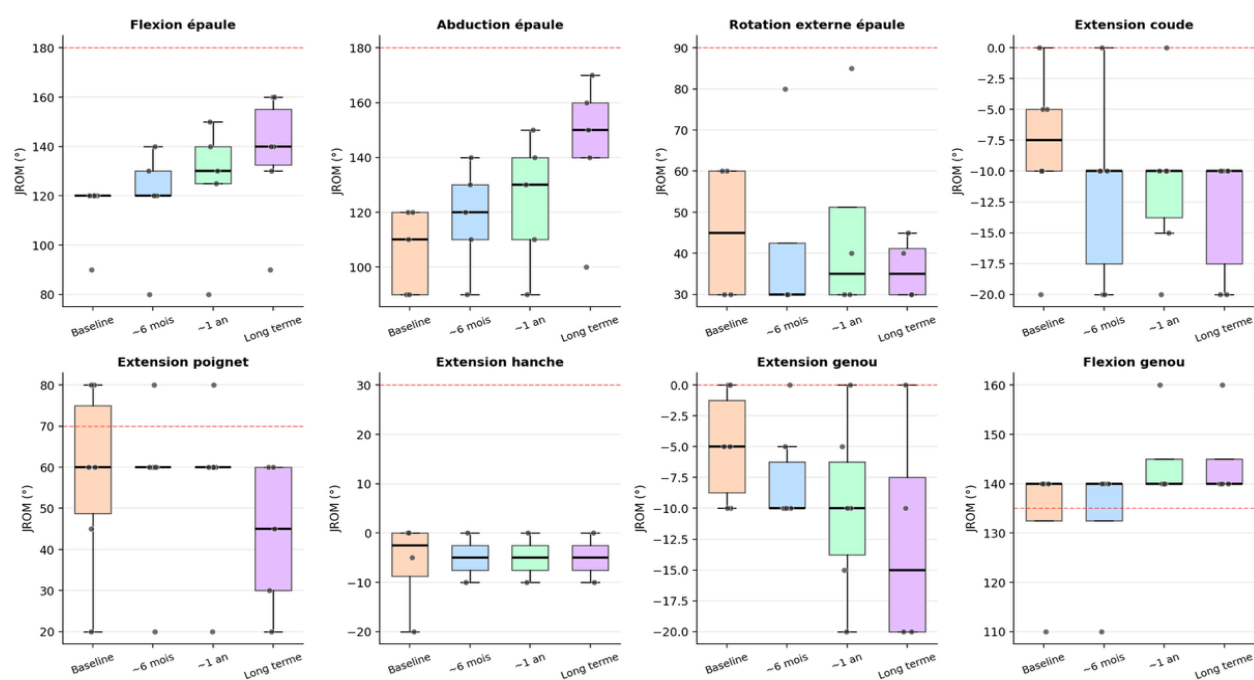
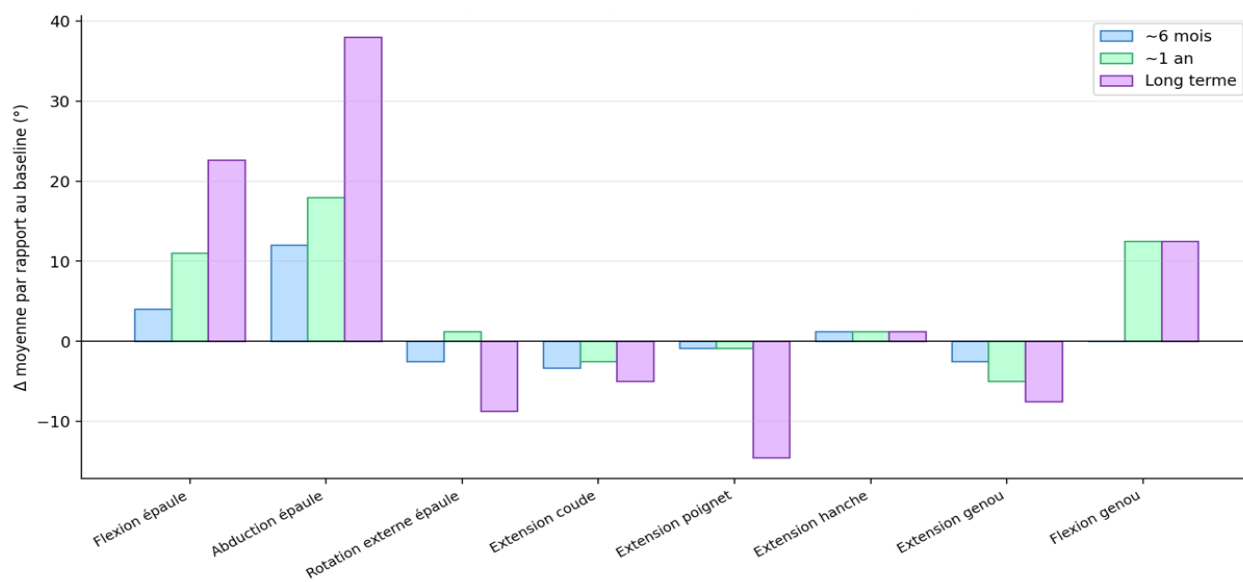


Figure 5. Variation moyenne de ROM par rapport à la baseline ($n = 6$)



3.1.3.1. Ceinture scapulaire (flexion, abduction et rotation externe d'épaule)

La ceinture scapulaire est le segment qui répond le mieux à l'ERT dans notre cohorte.

La flexion d'épaule progresse de façon graduelle et cumulative, passant de 114° au baseline à 136,7° en suivi long terme (Δ moyen = +22,7°).

L'abduction présente le bénéfice le plus marqué de l'ensemble du protocole : +12° à 6 mois, +18° à 1 an et +38° à long terme. Cette cinétique se retrouve chez la majorité des patients récemment inclus (P3, P4, P5 et P6), qui affichent des gains rapides dès les premiers mois de traitement, avec un gain pouvant atteindre +60° d'abduction chez le Patient 4.

La rotation externe contraste toutefois avec ce profil. Elle reste relativement stable à court et moyen terme ($\Delta \approx -3^\circ$ à 6 mois, +1° à 1 an), puis tend à diminuer à long terme (Δ moyen = -9°), avec une variabilité interindividuelle particulièrement marquée (écart-type de 17,3° au baseline, valeurs s'étendant de 30° à 60°). Le Patient 2 fait figure de valeur aberrante avec une flexion d'épaule de 80°, très en deçà de la moyenne du groupe.

3.1.3.2. Membre supérieur distal (extension de coude et de poignet)

À l'inverse de la ceinture scapulaire, ces deux articulations se dégradent progressivement au cours du suivi.

L'extension de coude, déjà déficitaire au baseline (déficit moyen de 8,3°), s'aggrave pour atteindre un déficit moyen de 13,3° à long terme. L'extension de poignet est globalement préservée à court et moyen terme ($\Delta \approx -1^\circ$), puis se dégrade nettement à long terme (Δ moyen = -15°).

Cette dynamique péjorative est portée en grande partie par le Patient 1, dont le déficit d'extension de coude passe de -20° à -40° et l'extension de poignet de 80° à 30° sur l'ensemble du suivi. La variabilité reste importante pour ce dernier mouvement (écart-type de 22,7° au baseline), et le Patient 5 illustre un autre profil dégradé, avec une extension de poignet à 20°.

Une fois ces trajectoires individuelles mises de côté, la moyenne du groupe sur l'extension distale du membre supérieur reste à peu près stable. Cela suggère que la dégradation observée est tirée vers le bas par quelques patients, plutôt que partagée par l'ensemble de la cohorte.

3.1.3.3. Membre inférieur (extension de hanche, extension et flexion de genou)

Le membre inférieur présente une stabilité globale, avec quelques exceptions individuelles.

L'extension de hanche reste stable, avec des variations moyennes proches de zéro à tous les temps de mesure. L'extension de genou montre, à l'inverse, une perte progressive d'amplitude ($\Delta = -3^\circ$ à 6 mois, -5° à 1 an, -8° à long terme), qui traduit une augmentation des rétractions en flexion.

La flexion de genou apparaît stable à 6 mois, puis s'améliore en moyenne de $+12,5^\circ$ à 1 an et à long terme. Ce gain est principalement porté par le Patient 4 (110° à 160°) et le Patient 2 (140° à 155°).

Les écart-types resserrés de l'extension de hanche et de genou ($\leq 9,6^\circ$ à tous les temps) traduisent une homogénéité interindividuelle nettement plus marquée que sur le membre supérieur.

3.1.3.4. Synthèse des résultats sous ERT

Au sein de notre cohorte, l'enzymothérapie substitutive semble exercer un effet bénéfique sur la mobilité passive de la ceinture scapulaire, particulièrement marqué pour la flexion ($+22,7^\circ$) et l'abduction ($+38^\circ$) à long terme, avec un gain progressif et cumulatif.

À l'inverse, les articulations distales du membre supérieur (extension de coude et de poignet) ainsi que l'extension du genou tendent à se dégrader au fil du suivi. Cela suggère que l'ERT ne prévient pas complètement la progression de l'atteinte articulaire propre à la MPS I et II sur ces segments.

L'absence de significativité statistique limite cependant la portée propre de ces observations. La cinétique péjorative observée chez le Patient 1 doit être interprétée avec prudence, en tenant compte de l'arrêt de l'ERT survenu durant la période de suivi. Ces résultats seront mis en perspective dans la discussion avec les données de la littérature exposées dans la seconde partie.

3.1.4. Le Patient 1 après l'arrêt de l'ERT

L'examen des trajectoires individuelles (Figure 3) révèle une hétérogénéité importante de la réponse à l'ERT. Cette réponse semble dépendre de l'articulation considérée, mais également de la durée de suivi et de la continuité du traitement. Les patients ayant débuté l'ERT plus récemment (P3 à P6) montrent ainsi des gains

rapides sur les articulations proximales du membre supérieur, particulièrement à l'épaule, dans les premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Le cas du Patient 1 mérite une attention particulière. Initié à l'ERT à un peu plus d'un an, traité par idursulfase pendant 12,9 années puis interrompu en 2024, il offre l'une des trajectoires les plus longues et les plus illustratives de la cohorte. Son suivi longitudinal permet en effet de comparer les amplitudes articulaires avant et après l'arrêt du traitement.

Pendant la phase sous traitement, les amplitudes articulaires se sont globalement maintenues, en cohérence avec la notion de « plateau » discutée dans la seconde partie.

À l'arrêt de l'ERT en 2024, on observe une dégradation progressive de l'ensemble des amplitudes mesurées en aval de l'épaule :

- L'extension de coude passe de -20° à -40° ;
- L'extension de poignet recule de 80° à 30° ;
- L'extension de hanche et l'extension de genou perdent également plusieurs degrés sur la période post-arrêt.

Ces évolutions sont visibles sur les courbes individuelles de la Figure 3, où la majorité des dégradations du Patient 1 surviennent après l'arrêt du traitement.

3.1.5. Comparaison directe : Patient 1 (traité) versus Patient 7 (non traité)

La cohorte permet une comparaison directe : celle d'un patient traité au long cours (Patient 1) et d'un patient n'ayant jamais reçu d'ERT (Patient 7).

Pour garantir la pertinence de la comparaison, les amplitudes ont été appariées à un âge proche : 16 ans et 5 mois (16,42 ans) pour le Patient 1 (mesures de 2024) et 16 ans et 3 mois (16,24 ans) pour le Patient 7 (mesures de 2025).

Cette comparaison est inspirée de la méthodologie de Racoma et al. (2021), présentée dans la seconde partie.

Tableau 5. Amplitudes articulaires à 16 ans chez le Patient 1 (traité par ERT) et le Patient 7 (non traité)

Articulation	Traité — Patient 1 (16,42 ans)	Non traité — Patient 7 (16,24 ans)	Différence	Sens
Flexion d'épaule	130°	90°	+40°	Favorable ERT
Abduction épaule	100°	90°	+10°	Favorable ERT
Rotation externe d'épaule	10°	0°	+10°	Favorable ERT
Extension du coude	-40°	-20°	-20°	Défavorable ERT
Flexion du poignet	50°	90°	-40°	Défavorable ERT
Extension du poignet	20°	80°	-60°	Défavorable ERT
Flexion de hanche	120°	120°	0°	Non discriminant
Extension de hanche	-20°	20°	-40°	Défavorable ERT
Abduction de hanche	40°	40°	0°	Non discriminant
Flexion du genou	160°	120°	+40°	Favorable ERT
Extension genou	-10°	-10°	0°	Non discriminant
Flexion dorsale cheville	0°	-10°	+10°	Favorable ERT

Deux mouvements se démarquent nettement grâce à l'ERT, avec un gain de 40° par rapport au sujet non traité : il s'agit de la flexion de l'épaule et de la flexion du genou.

D'autres articulations semblent aussi tirer profit du traitement, mais dans une moindre mesure. C'est le cas de l'abduction de l'épaule, de la rotation externe de l'épaule et de la flexion dorsale de la cheville, qui affichent chacune un gain de 10° chez le patient traité.

En revanche, plusieurs articulations montrent des résultats moins favorables, surtout au niveau des membres supérieurs, en aval de l'épaule. Les écarts négatifs les plus marqués chez le Patient 1 par rapport au Patient 7 concernent l'extension du poignet (-60°), la flexion du poignet (-40°), l'extension de la hanche (-40°) et l'extension du coude (-20°).

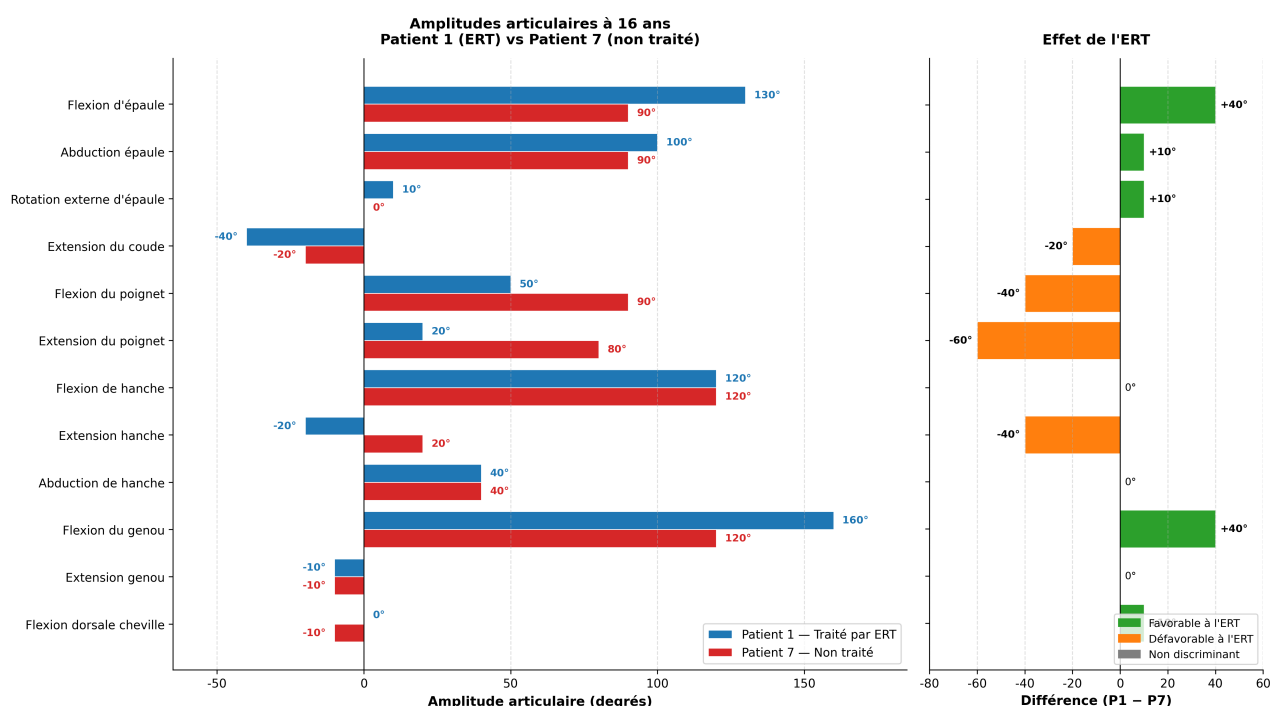
Il faut cependant tenir compte des données de départ pour le patient 1, afin de voir l'efficacité de l'ERT sur le patient 1 :

- Extension poignet : 80° (dégradation de 60°)
- Flexion poignet : 90° (dégradation de 40°)
- Extension de hanche : (-) 20° (stabilisation)
- Extension de coude : (-) 20° (stabilisation)

L'extension de poignet et la flexion du poignet montrent une dégradation malgré le traitement par ERT.

En raison du manque de données pour le patient 6, il n'est pas possible de comparer les données actuelles aux données de départ.

Figure 6. Comparaison des amplitudes articulaires entre le Patient 1 (traité par ERT) et le Patient 7 (non traité par ERT)



3.2. Résultats issus de la littérature

Cette seconde partie synthétise les données quantitatives issues des douze articles retenus à l'issue du processus de sélection. Elle décrit successivement les caractéristiques générales du corpus, les atteintes articulaires en l'absence d'ERT, l'effet de l'ERT sur les amplitudes articulaires (données de revues puis goniométriques détaillées), la persistance des atteintes malgré le traitement, la comparaison directe entre patients traités et non traités, et enfin les données fonctionnelles.

3.2.1. Caractéristiques des études retenues

Les douze articles retenus ont été publiés entre 2006 et 2023 et se répartissent entre cinq études cliniques primaires et sept articles de synthèse. Les populations étudiées proviennent des Philippines, de Pologne, des États-Unis, de Malaisie et de divers registres internationaux.

Tableau 6. Caractéristiques générales des études retenues

Étude	Type	Population (n)	Pathologie	Objectif principal
Muenzer (2006)	Essai clinique randomisé	96 cas	MPS II	Évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement par ERT.
Tylki-Szymanska et al. (2010)	Étude rétrospective	17 cas	MPS I	Évaluer l'efficacité de l'ERT sur le ROM des membres supérieurs.
Muenzer (2014)	Revue	—	—	Évaluer les limites de l'ERT et déterminer à quel stade la débiter.
Sampayo-Cordero et al. (2019)	Méta-analyse	44 cas	MPS II	Comparer la concordance des résultats entre cas cliniques et essais cliniques sur 11 critères, dont le ROM.
Nan et al. (2020)	Revue	—	MPS I, II	Synthétiser les options thérapeutiques et les prévalences cliniques.
Parini et Deodato (2020)	Revue	—	MPS I, II, IV, VI, VII	Compiler les résultats des essais pivots et observationnels sur l'ERT.
Hampe et al. (2021)	Revue	—	MPS I	Compiler les résultats des essais pivots et observationnels sur l'ERT.
Racoma et al. (2021)	Étude rétrospective	40	MPS II	Comparer les résultats cliniques entre patients MPS II traités et non traités par idursulfase.

Étude	Type	Population (n)	Pathologie	Objectif principal
Marucha et al. (2022)	Étude rétrospective	16	MPS II	Évaluer l'effet de l'idursulfase sur le ROM des membres supérieurs et inférieurs.
Miller et al. (2023)	Étude rétrospective (10 ans)	55	MPS I, II, VI	Décrire la persistance de la maladie osseuse et articulaire malgré le traitement (ERT et/ou TSCH).
Chan et al. (2023)	Série de cas	2	MPS II	Rapporter le suivi à long terme sous idursulfase et idursulfase-bêta.

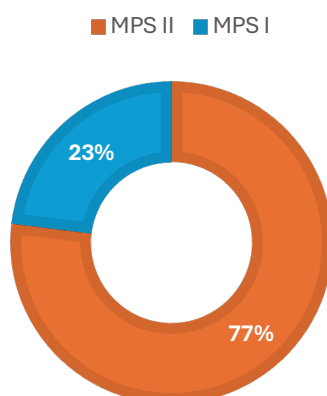
Les données de la littérature se basent sur une population de 217 sujets, parmi lesquels 167 patients MPS II et 50 MPS I (Figure 7).

Les revues reprennent les données agrégées des registres internationaux (plusieurs centaines de patients) ainsi que sur les essais d'homologation de la laronidase et de l'idursulfase, dont l'étude pivot de Muenzer (2006) présentée en introduction.

L'ensemble de ce corpus permet d'aborder la question des atteintes articulaires sous trois angles complémentaires : la prévalence des atteintes sans intervention de l'ERT, la description des atteintes articulaires sous traitement, et l'évaluation fonctionnelle des patients.

Figure 7. Répartition des sujets issus des données de la littérature

Nombre de sujets de la base de données de la littérature



3.2.2. Atteintes articulaires en l'absence d'ERT

3.2.2.1. *Prévalence et chronologie des atteintes périphériques et axiales*

Les données épidémiologiques issues du MPS I Registry et du Hunter Outcome Survey, rapportées par Nan et al. (2020), mettent en évidence le tableau clinique précoce des MPS, avec une forte prévalence des atteintes musculo-squelettiques dans les formes sévères non traitées.

Les contractures articulaires périphériques s'installent précocement : en moyenne dès l'âge de 1,6 an chez les patients souffrant de MPS I et vers 3,6 ans pour les patients atteints de MPS II.

Toutefois, la prévalence de ces contractures est plus marquée chez les sujets MPS II, affectant 84 % des patients au cours de l'évolution de la maladie, contre 37,9 % pour la MPS I.

Concernant les atteintes nerveuses périphériques, le syndrome du canal carpien s'avère plus fréquent et d'apparition plus tardive dans la MPS II (25 % des cas, avec un âge d'apparition médian de 7,9 ans) que dans la MPS I (7,8 %, âge médian de 2,3 ans). À l'inverse, les atteintes articulaires axiales (se traduisant par des déformations rachidiennes de type cyphose ou scoliose) affectent de manière prédominante les patients présentant une MPS I (70 %) par rapport à ceux souffrant d'une MPS II (33,8 %).

3.2.2.2. *Les contractures articulaires comme signe d'appel clinique*

L'importance diagnostique de la symptomatologie articulaire est corroborée par l'étude de cohorte de Racoma et al. (2021), portant sur 40 patients atteints de MPS II. Lors de l'identification des premières manifestations cliniques, les contractures articulaires se sont révélées être le symptôme le plus fréquemment rapporté (30,77 % des cas, soit 12 patients sur 40). Cet enraidissement précède, ou est plus présent, que d'autres signes d'appel classiques : infections respiratoires récurrentes (28,2 %), dysmorphie faciale (« faciès grossier », 22,5 %) ou retard de développement (22,5 %).

Sur le plan clinique, l'atteinte articulaire périphérique constitue donc un signal d'alerte majeur et précoce de la maladie de Hunter.

3.2.2.3. Douleur et progression de l'arthropathie

Tableau 7. Prévalence des atteintes articulaires selon le type de MPS (formes sévères non traitées)(Parini et al., 2017)(Nan et al., 2020)

Manifestation	MPS I – Prévalence	MPS II – Prévalence
Contractures articulaires Age d'apparition	37,9 % 1,6 ans	84 % 3,6 ans
Syndrome du canal carpien Age d'apparition	7,8 % 2,3 ans	25 % 7,9 ans
Cyphose / scoliose Age d'apparition	70 % 1,0 an	33,8 % 6,4 ans
Dysostose multiple Age d'apparition	44 % 1,0 an	8,6 % 1,0 an
Douleur articulaire rapportée	27–40 %	27–40 %

En résumé, l'altération du système ostéo-articulaire est une composante constante et principale du phénotype clinique des MPS.

3.2.3. Effet de l'ERT sur les amplitudes articulaires

3.2.3.1. Données issues des revues et essais d'homologation

Concolino et al. (2018) concluent, à partir des essais d'homologation de la laronidase, de l'idursulfase et d'autres enzymes, que « **l'effet de l'ERT sur la mobilité articulaire est probablement variable d'un individu à l'autre, partiel même après de nombreuses années de traitement, limité à l'épaule et n'affecte pas significativement les autres articulations** ». Les auteurs nuancent néanmoins ces résultats : si l'amélioration observée ne permet pas de retrouver une amplitude articulaire normale, elle atteint un seuil fonctionnel suffisant pour l'accomplissement de plusieurs activités de la vie quotidienne, ce qui rejoint les conclusions de Sifuentes et al. (2007) et Lampe et al. (2014).

Parini et Deodato (2020) confirment cette tendance dans leur revue. Parmi les quatre grandes catégories d'études analysées (essais pivots de phase II/III, extensions post-commercialisation, études observationnelles et cohortes non traitées), les essais pivots regroupant 154 patients MPS I, II et VI ont rapporté une « légère amélioration » de la mobilité articulaire ; les études observationnelles, incluant 257 patients, ont constaté une stabilisation ou une amélioration chez au

moins 50 % des sujets. Cependant, deux études citées (Cox-Brinkman et al. et Guarany et al., totalisant 12 patients) n'ont trouvé aucune différence d'amplitudes entre les patients traités pendant un an et les patients non traités. Les auteurs soulignent que « les seuls changements significatifs d'amplitudes articulaires par rapport à la baseline ont été obtenus pour les épaules, les autres articulations ne montrant que des améliorations non significatives ».

Hampe et al. (2021) parviennent à la même conclusion dans leur revue centrée sur la MPS I : si l'amplitude articulaire de l'épaule répond positivement à l'ERT, les autres articulations ne montrent que peu d'effet.

Constat commun aux trois revues : l'ERT améliore principalement l'amplitude de l'épaule ; son effet sur les autres articulations reste modeste et hétérogène.

3.2.3.2. *Données goniométriques détaillées chez les patients MPS I (Tylki-Szymanska et al., 2010)*

L'étude de Tylki-Szymanska et al. (2010) porte sur une cohorte de 17 patients atteints de MPS I (10 phénotypes Hurler et 7 phénotypes atténués Hurler-Scheie et Scheie). Tous ont été traités par laronidase pendant 208 semaines. Les mesures ont été prises avant traitement et après 208 semaines de traitement, à l'aide d'un goniomètre selon la méthode SFTR (mesure à partir de la position anatomique de référence neutre), par un seul kinésithérapeute.

Tableau 8. Évolution des amplitudes articulaires moyennes (en degrés) sous laronidase chez les patients MPS I (Tylki-Szymanska et al., 2010 ; n = 17)

Articulation	Baseline	Après traitement (52–208 sem.)	p
Flexion épaule (180°)	114,1	140,0	0,013 *
Abduction épaule (180°)	112,2	120,0	0,307
Flexion coude (155°)	144,1	144,7	1,000
Extension coude (0°)	13,5	14,4	0,756
Flexion poignet (90°)	64,1	57,4	0,139
Extension poignet (80°)	44,7	57,1	0,070

* *significatif car $p < 0,05$. Les valeurs négatives indiquent un déficit par rapport à la position neutre.*

Les données rapportées indiquent une amélioration des amplitudes pour la flexion d'épaule, l'abduction d'épaule et l'extension de poignet. Cependant, seule la flexion d'épaule est significativement supérieure à la baseline.

On constate une stabilisation au niveau de la flexion du coude et une légère amélioration de l'extension du coude.

En revanche, la flexion du poignet présente une dégradation non significative, passant de 64,1° avant traitement à 57,4° après traitement.

3.2.3.3. Données goniométriques détaillées chez les patients MPS II (Marucha et al., 2022)

Seize patients MPS II (douze phénotypes neuronopathiques sévères et quatre phénotypes atténués) ont été suivis sous idursulfase pendant une durée moyenne de 230 semaines (extrêmes : 108 à 332 semaines). Les mesures ont été réalisées au goniomètre selon la méthode SFTR par un seul kinésithérapeute. Le seuil d'amélioration cliniquement pertinent a été fixé à 10°, et l'analyse statistique reposait sur un test des signes (Sign test).

Tableau 9. Évolution des amplitudes articulaires moyennes (en degrés) sous idursulfase chez les patients MPS II sévères (Marucha et al., 2022 ; n = 12)

Articulation	Baseline	52 sem.	230 sem.	p
Flexion épaule (180°)	147,5	143,3	129,2	0,027 *
Abduction épaule (180°)	140,0	134,2	105,0	0,003 *
Flexion coude (155°)	148,8	145,0	130,8	0,008 *
Extension coude (0°)	-15,8	-17,9	-31,7	0,008 *
Flexion poignet (90°)	70,8	70,0	60,0	0,114
Extension poignet (80°)	57,5	52,5	26,7	0,070
Extension hanche (20°)	11,7	6,7	-7,5	0,077
Extension genou (0°)	-7,5	-8,3	-17,9	0,023 *

* *significatif car $p < 0,05$. Les valeurs négatives indiquent un déficit par rapport à la position neutre.*

À court terme (52 semaines), les bénéfices sont concentrés sur le poignet et l'abduction d'épaule.

Ces progrès demeurent néanmoins peu fréquents (≤ 33 % des patients atteints de formes sévères) et n'atteignent un seuil statistiquement significatif pour aucune articulation concernée.

À plus long terme (230 semaines), ces améliorations s'estompent et la tendance évolutive s'inverse : la détérioration devient statistiquement significative au niveau de la ceinture scapulaire (flexion et abduction de l'épaule), du coude ainsi que de l'extension du genou. L'extension de la hanche, quant à elle, ne montre aucune amélioration.

Dans le sous-groupe présentant une forme atténuée (n = 4), les résultats à court terme (68 à 85 semaines) se sont révélés plus encourageants : 2 patients sur 4 (soit 50 %) ont gagné en flexion de l'épaule ainsi qu'en flexion et extension du poignet ; un patient sur 4 (25 %) a amélioré son abduction de l'épaule. Là encore, aucune articulation n'a présenté d'amélioration significative concernant la flexion ou l'extension du coude, ni l'extension de la hanche ou du genou. Cela laisse penser

que ces articulations sont touchées de manière précoce et que leur atteinte évolue peu.

Ces observations concordent avec les travaux antérieurs cités par les auteurs : Lampe et al. (2014) rapportaient 33 % d'amélioration articulaire et 62 % de stabilisation sous idursulfase ; Tomanin et al. (2014) constataient 43 % d'amélioration du membre supérieur chez les patients ayant débuté l'ERT avant l'âge de 12 ans, contre 41 % chez ceux l'ayant commencée plus tard.

3.2.3.4. *Données goniométriques issues de la série de cas de Chan et al. (2023)*

Chan et al. (2023) rapportent le suivi longitudinal de deux adolescents atteints de MPS II, initialement traités par idursulfase puis basculés sur l'idursulfase-bêta (Hunterase®) en raison de réactions immunitaires. Les mesures goniométriques prises à long terme offrent une illustration clinique des évolutions observées dans les grandes cohortes.

Chez le Patient 1, traité à partir de 11 ans et suivi jusqu'à 20 ans (soit 8 ans et 7 mois d'idursulfase-bêta cumulée), l'évolution des amplitudes est globalement favorable : l'extension d'épaule passe de 30° à 49°, l'abduction de 90° à 110°, l'extension de hanche de 5° à 16° (soit une quasi-normalisation), et la flexion d'épaule se stabilise à 133° après une baisse intermédiaire à 120°. En revanche, la flexion de hanche se détériore progressivement de 100° à 88°.

Chez le Patient 2, diagnostiqué à 7 ans et traité à partir de 9 ans, l'amélioration des amplitudes des membres supérieurs est plus spectaculaire : la flexion d'épaule passe de 80° à 145° (+65°), l'abduction de 98° à 140° (+42°) et l'extension de coude de 18° à 25°. La flexion de hanche se détériore cependant (115° à 100°) et l'extension de hanche passe de 15° à 9°. Le 6MWT diminue parallèlement de 308 m à 250,5 m sur 36 mois ; les auteurs évoquent une limitation bilatérale de la flexion des chevilles et une interruption de la kinésithérapie pendant la pandémie de COVID-19 comme facteurs aggravants.

Ces deux cas illustrent deux points essentiels :

- (1) l'ERT peut produire des gains d'amplitude notables sur les membres supérieurs, particulièrement à l'épaule, lorsqu'elle est introduite avant l'installation de contractures fixées ;
- (2) même sous ERT bien conduite, les membres inférieurs (hanches, chevilles) continuent de se détériorer, ce qui se traduit fonctionnellement par une baisse du 6MWT.

3.2.4. Persistance des atteintes malgré l'ERT : Miller et al. (2023)

L'enzymothérapie substitutive ne permet pas, à elle seule, de prévenir l'ensemble des atteintes ostéo-articulaires. L'étude prospective américaine de Miller et al. (2023), menée sur dix ans (2009-2019) auprès de 55 enfants atteints de MPS, fournit le constat le plus complet sur la persistance des atteintes articulaires sous traitement.

La cohorte rassemblait 55 patients âgés de 5 à 33 ans, répartis en quatre groupes : 23 patients atteints de MPS I-H (Hurler), 10 de MPS I-A (Hurler-Scheie et Scheie), 13 de MPS II non-neuronopathiques et 9 de MPS VI. Selon leur phénotype, ils avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (TSCH), une enzymothérapie substitutive (ERT), ou les deux.

Le résultat principal est sans équivoque : tous les patients présentent des atteintes articulaires, touchant les épaules, les coudes, les hanches et/ou les genoux.

Les contractures les plus sévères s'observent dans les formes Hurler-Scheie et Scheie, alors que la forme Hurler, pourtant la plus grave sur le plan général, apparaît comme la moins touchée. Les genoux, eux, sont globalement mieux préservés que les autres articulations.

L'analyse n'a mis en évidence aucun changement significatif de la mobilité articulaire au fil du temps, et ce dans aucun des quatre groupes, quel que soit le traitement reçu. Autrement dit, les contractures restent stables sous traitement : elles ne s'aggravent pas, mais ne régressent pas non plus.

La comparaison entre les deux modalités thérapeutiques apporte cependant un élément important : les patients traités uniquement par enzymothérapie présentent une flexion d'épaule et une extension de coude significativement plus limitées que ceux ayant bénéficié d'une greffe ($p < 0,001$ pour les deux mesures). Cette différence ne se retrouve pas au niveau des hanches et des genoux. La greffe semble

donc apporter un bénéfice supplémentaire, mais uniquement sur les articulations des membres supérieurs.

3.2.5. Comparaison directe entre patients traités et non traités :

Racoma et al. (2021) et Muenzer et al. (2006)

La cohorte de Racoma et al. provient du registre philippin des maladies de surcharge lysosomale. L'étude compare 8 sujets traités par ERT à 32 sujets non traités. Les sujets ont commencé l'idursulfase (0,5 mg/kg/semaine) à partir de 2017, pour une durée moyenne de traitement de $21,12 \pm 8,7$ mois (extrêmes : 10 à 32 mois). L'âge moyen au début de l'ERT était de $14,03 \pm 7,1$ ans, avec un délai moyen de neuf ans entre le diagnostic et l'initiation du traitement.

Les auteurs précisent que la petite taille des effectifs ne permettait pas de réaliser de tests statistiques comparatifs formels (p-values) ; les résultats sont donc descriptifs. La comparaison intergroupe repose sur l'évolution moyenne des amplitudes articulaires entre la baseline et deux ans de suivi (Tableau 10).

Tableau 10. Variation moyenne (Δ en degrés) des amplitudes articulaires à 2 ans chez les patients MPS II traités et non traités (Racoma et al., 2021)

Articulation	Traités (n=8)	Non traités (n=32)	Différence	Sens
Flexion d'épaule	-10°	-3,9°	-6,1°	Défavorable ERT
Extension d'épaule	+7,5°	-10°	+17,5°	Favorable ERT
Rotation interne d'épaule	+12°	-10°	+22°	Favorable ERT
Rotation externe d'épaule	+6,75°	+5°	+1,75°	Favorable ERT
Pronation du coude	+20°	-17,5°	+37,5°	Favorable ERT
Flexion du poignet	-13,7°	-27,5°	+13,8°	Favorable ERT
Extension du poignet	+4,6°	-15,9°	+20,5°	Favorable ERT
Flexion de hanche	-17,25°	—	—	Défavorable ERT
Abduction de hanche	+10,5°	—	—	Favorable ERT
Flexion du genou	+3,6°	+30,8°	-27,2°	Non discriminant
Flexion plantaire cheville	+1,04°	-12,5°	+13,5°	Favorable ERT

La lecture clinique se résume à une dissociation nette entre les deux groupes.

Chez les patients ayant reçu un traitement, les bénéfices articulaires concernent principalement le membre supérieur : on observe des gains en extension et en rotation (interne et externe) de l'épaule, en pronation du coude, ainsi qu'en extension et flexion du poignet. Une amélioration est également notée au niveau de l'abduction de la hanche et de la flexion plantaire de la cheville.

En revanche, chez les patients non traités, l'évolution des contractures est rapide et touche précisément ces mêmes mouvements distaux du membre supérieur, ainsi que la flexion plantaire de la cheville.

Les auteurs soulignent par ailleurs que 13 patients sur 40 (soit 32,5 %) n'étaient pas en mesure de marcher au moment de l'inclusion, et que tous faisaient partie du groupe non traité. Ce constat met en évidence le rôle fonctionnel déterminant de l'atteinte articulaire lorsqu'elle n'est pas prise en charge.

Concernant le test de marche de six minutes (6MWT), seuls deux patients traités disposaient de données complètes à deux ans : l'un a montré une amélioration de 172 mètres, tandis que l'autre a enregistré une baisse de 91,44 mètres, illustrant ainsi une grande variabilité individuelle. Enfin, la mortalité a atteint 32,5 % (13 patients sur 40) à la fin du suivi, exclusivement dans le groupe non traité, avec un âge moyen au décès de 15,22 ans.

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière des caractéristiques du groupe traité : 50 % de phénotypes sévères et 50 % de phénotypes atténués, avec une idursulfase administrée en moyenne neuf ans après le diagnostic.

Tableau 11. Synthèse des principaux résultats à 53 semaines dans l'essai randomisé contrôlé de Muenzer et al. (2006) — comparaison du bras idursulfase hebdomadaire (0,5 mg/kg) au bras placebo

Critère	Idursulfase hebdo. (n=32)	Placebo (n=32)	p-value	Sens
Score composite (6MWT + %CVF)	+18,96 ± 6,47	(référence)	0,0049	Favorable ERT
6MWT (Δ m à 53 sem)	+44,3 ± 12,3 m	+7,3 ± 9,5 m	0,0131	Favorable ERT
%CVF prédite (Δ %)	+3,45 ± 1,77 %	+0,75 ± 1,71 %	0,0650	Tendance favorable
CVF absolue (Δ L)	+0,22 ± 0,05 L	+0,06 ± 0,03 L	0,0011	Favorable ERT
Volume hépatique (Δ %)	-25,3 ± 1,6 %	-0,8 ± 1,6 %	< 0,0001	Favorable ERT
Volume splénique (Δ %)	-25,1 ± 2,4 %	+7,2 ± 4,2 %	< 0,0001	Favorable ERT
GAG urinaires (Δ %)	-52,5 ± 5,3 %	+21,4 ± 11,6 %	< 0,0001	Favorable ERT
Amplitude du coude	Amélioration	Stable / déclin	0,0476	Favorable ERT
Autres articulations (épaule, poignet, hanche, genou, cheville)	NS	NS	NS	Non discriminant

L'essai pivot de Muenzer et al. (2006) constitue, à ce jour, la seule étude randomisée, multicentrique et contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité de l'idursulfase dans la MPS II, et fournit à ce titre la comparaison directe traités/non traités la plus robuste du corpus (Tableau 11).

Le corpus est composé de 96 patient qui présentent une atteinte respiratoire (CVF $\leq$ 80 % de la valeur théorique), et l'étude a été randomisée.

Le corpus se divise en 3 cohortes de 32 sujets :

- (1) perfusion hebdomadaire de 0,5 mg/kg d'idursulfase.
- (2) perfusion toutes les deux semaines de 0,5 mg/kg d'idursulfase.
- (3) placebo ou non traités par ERT.

Le critère principal d'efficacité reposait sur un score composite combinant la distance parcourue au 6MWT et le pourcentage de la capacité vitale forcée prédite (%CVF).

Sur le plan fonctionnel, on observe une amélioration significative du score composite (6MWT + %CVF), principalement par une augmentation de la distance de marche et confirmée par une hausse significative de la capacité vitale forcée absolue, plus fiable que le %CVF car peu dépendante des contractures rachidiennes. Sur le plan viscéral et biochimique, le traitement induit une réduction marquée des volumes hépatique et splénique, avec une normalisation du volume du foie chez la majorité des patients souffrant d'hépatomégalie, et une baisse importante de l'excrétion urinaire de GAG, chez environ 40 % des patients traités.

Sur le plan articulaire, le bénéfice à un an reste limité : seule l'amplitude du coude s'améliore significativement par rapport au placebo. Ce signal, modeste mais cohérent avec les données de Racoma et al. (2021), confirme que le membre supérieur est la cible préférentielle du bénéfice articulaire de l'ERT.

3.2.6. Données fonctionnelles

L'évaluation fonctionnelle et de qualité de vie des patients atteints de MPS sous ERT repose principalement sur trois outils : le test de marche de 6 minutes (6MWT) et les questionnaires spécifiques MPS-HAQ et CHAQ. Le Tableau 12 présente leurs domaines d'évaluation, les données rapportées dans la littérature et leurs principales limites.

Tableau 12. Outils d'évaluation fonctionnelle utilisés dans le suivi des patients atteints de MPS sous ERT

Outil	Domaine évalué	Données rapportées	Limites principales
6MWT (test de marche de 6 minutes)	Endurance et capacité fonctionnelle de marche.	Gains moyens de 20,8 à 65 m sous ERT (4 à 7 ans de suivi) ; gains supérieurs aux seuils cliniques chez les MPS IV-A.	Variabilité interindividuelle marquée ; spécificité articulaire limitée (Sampayo-Cordero et al., 2019).
MPS-HAQ	Autonomie dans les activités de la vie quotidienne (questionnaire spécifique aux MPS).	Bénéfices documentés sur 9 à 11 ans de traitement chez les MPS I, II, IV-A et VI.	Validité limitée chez les patients avec atteinte cognitive sévère ; remplissage par un proche aidant.
CHAQ	Capacité fonctionnelle pédiatrique générale (questionnaire générique).	Confirme les gains d'autonomie observés avec le MPS-HAQ.	Outil non spécifique aux MPS ; sensibilité réduite aux atteintes ostéo-articulaires fines.

3.2.6.1. Test de marche de 6 minutes (6MWT)

Les essais cliniques et études observationnelles démontrent une amélioration significative de la distance parcourue au 6MWT, avec des gains moyens allant de 20,8 à 65 mètres. L'étude pivot de Muenzer (2006), présentée en introduction, rapportait déjà un gain de 37 m chez les patients MPS II traités hebdomadairement par idursulfase.

Cependant, l'analyse individuelle révèle une instabilité marquée des performances au cours du temps. Plusieurs études, notamment celles de Chan et al. (2023) et de Racoma et al. (2021), soulignent une forte hétérogénéité des résultats, avec des phases d'amélioration initiale suivies de régressions fonctionnelles. Ces dégradations sont souvent corrélées à la persistance de la progression des atteintes des membres inférieurs et, dans certains cas, à une interruption de la prise en charge kinésithérapique.

Sur la base de ce constat, la méta-analyse de Sampayo-Cordero et al. (2019) met en doute la validité du 6MWT comme indicateur unique d'une amélioration globale de la fonction articulaire.

3.2.6.2. *Questionnaires MPS-HAQ et CHAQ*

En complément, l'évaluation de la qualité de vie via les questionnaires MPS-HAQ et CHAQ confirme les bénéfices de l'ERT sur l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Des améliorations sont rapportées chez les patients atteints de MPS I, II (sous réserve de fonctions cognitives préservées), IV et VI, avec des effets persistants jusqu'à neuf, voire onze années de traitement.

3.2.6.3. *Synthèse fonctionnelle*

En résumé, la littérature décrit une amélioration fonctionnelle notable lors des premières années de traitement, suivie d'une phase de plateau, voire d'une dégradation ultérieure. Ce profil évolutif fait écho aux trajectoires individuelles observées dans la cohorte de Saint-Luc, en particulier au cours du Patient 1 (Figure 3).

4. Discussion

4.1. Comparaison entre les données de la littérature et les données provenant de la cohorte des Cliniques Saint-Luc

L'objectif de ce mémoire était d'analyser dans quelle mesure l'enzymothérapie substitutive (ERT) modifie le profil des atteintes ostéo-articulaires chez les enfants atteints de mucopolysaccharidose de types I et II, en confrontant les données issues de la littérature scientifique aux résultats observés chez sept patients suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc. La mise en regard de ces deux corpus permet d'observer à la fois la concordance et les divergences entre les tendances rapportées dans les grandes cohortes internationales et la trajectoire articulaire effectivement observée dans une cohorte belge pédiatrique prise en charge aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

4.1.1. Une efficacité sélective de l'ERT sur la ceinture scapulaire

Le résultat le plus net, partagé par notre cohorte et par l'ensemble des publications retenues, concerne le bénéfice articulaire de l'ERT sur l'épaule. Cette dynamique était déjà visible en 2010 dans la cohorte étudiée par Tylki-Szymanska et al. (2010), en effet les bénéfices concernaient la flexion de l'épaule qui était significativement améliorée et l'abduction de l'épaule.

Concolino et al. (2018) concluaient déjà que l'effet thérapeutique sur la mobilité articulaire était limité à l'épaule et n'affectait pas significativement les autres articulations. Parini et Deodato (2020) confirmaient cette tendance en soulignant que les seuls changements significatifs de ROM par rapport à la baseline étaient obtenus pour les épaules, tandis qu'Hampe et al. (2021) parvenaient à une conclusion identique dans leur revue centrée sur la MPS I.

Nos résultats s'inscrivent pleinement dans cette dynamique. Au sein de la cohorte de Saint-Luc, la flexion d'épaule progresse, avec un gain moyen de $22,7^\circ$, et l'abduction d'épaule présente le bénéfice le plus marqué de l'ensemble du protocole avec une amélioration moyenne de $+38^\circ$ par rapport à la baseline. Ces gains d'amplitudes sont cohérents avec ceux rapportés par Marucha et al. (2022), qui observaient une amélioration de l'abduction d'épaule chez 25 % des patients MPS II sévères à 52 semaines, et par Chan et al. (2023), dont les deux cas suivis de manière prolongée montraient des progressions allant de $+20^\circ$ à $+65^\circ$ sur la flexion et l'abduction d'épaule.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette efficacité sélective de l'épaule.

L'épaule est une articulation sphéroïde avec une grande mobilité entourée de tissus périarticulaires bien vascularisés et théoriquement plus accessibles à l'enzyme du traitement par ERT.

De plus la ceinture scapulaire est très sollicitée dans les activités de la vie quotidienne, ce qui automatiquement, participe activement à son entretien en plus de la kinésithérapie.

On a donc l'effet stabilisateur de l'ERT qui se combine avec une mobilisation active lors des activités de la vie journalière et une mobilisation passive lors des séances de kinésithérapie.

Toutefois, contrairement aux travaux de Marucha et al. qui rapportaient à long terme une atténuation, voire une inversion, du bénéfice initial avec une détérioration statistiquement significative de la flexion ($p = 0,027$) et de l'abduction d'épaule ($p = 0,003$) à 230 semaines, la cohorte de Saint-Luc présente, sur la même articulation, un gain progressif et cumulatif.

Cette divergence peut s'expliquer par un âge d'initiation de l'ERT nettement plus précoce chez nos patients (3,3 ans en moyenne contre 8 ans et 8 mois dans l'étude polonaise).

La rotation externe d'épaule fait néanmoins exception dans notre cohorte : globalement stable à court et moyen terme, elle tend à diminuer en suivi long terme (Δ moyen = -9°).

Cette exception semble cohérente avec notre théorie abordée plus haut : la rotation externe est peu utilisée dans la vie quotidienne, ce qui pourrait favoriser une contracture progressive que l'ERT ne suffit pas à compenser. Le mieux serait de cibler la rotation externe lors des séances de kinésithérapie dès la petite enfance en complément de l'ERT.

4.1.2. La détérioration progressive des articulations distales du membre supérieur

Le deuxième constat partagé entre la littérature et notre cohorte concerne les articulations distales du membre supérieur, et plus particulièrement le coude et le poignet, qui se dégradent malgré l'ERT.

Tylki-Szymanska et al. (2010) observaient une dégradation de la **flexion de poignet** à après 52 à 208 semaines de traitement, mais néanmoins une stabilisation de la flexion et de l'extension du coude.

Dans la même lignée, Marucha et al. (2022) rapportaient à 230 semaines une détérioration statistiquement significative de la **flexion** ($p = 0,008$) et de l'**extension du coude** ($p = 0,008$), ainsi qu'une diminution non significative mais cliniquement notable de la **flexion et de l'extension du poignet**.

Chan et al. (2023) observaient également chez l'un de leurs patients une aggravation du déficit **d'extension de coude** malgré un suivi prolongé sous idursulfase-bêta.

Dans la cohorte de Saint-Luc, la dynamique est comparable à la littérature. **L'extension du coude**, qui était déficitaire avant le traitement, s'aggrave de manière progressive pour atteindre un déficit de $12,5^\circ$ à long terme, soit une perte d'amplitude de 5° . L'extension du poignet, globalement préservée à court et moyen terme, se dégrade nettement en long terme (Δ moyen = -15°). Ces atteintes confirment la théorie énoncée par Hampe et al. (2021), selon laquelle les modifications de la matrice extracellulaire et l'épaississement des tissus périarticulaires distaux seraient difficilement accessibles à l'enzyme, en raison probablement d'une moins bonne vascularisation.

Il faut toutefois souligner qu'une part importante de la dégradation observée dans notre cohorte provient du patient 1, dont l'extension du poignet passe de 80° à 30° et l'extension du coude de -20° à -40° sur l'ensemble du suivi. Cette aggravation coïncide avec l'arrêt de l'ERT survenu en janvier 2024, après 12,9 ans de traitement, et soulève la question de l'effet stabilisateur du traitement, abordée plus loin.

La persistance des contractures distales malgré l'ERT suggère que l'enzyme thérapeutique atteint difficilement les tissus périarticulaires du poignet et du coude qui sont denses et peu vascularisés. De plus, ces articulations sont souvent sollicitées en flexion (préhension, écriture, port de charges) et rarement en extension complète. Cette faible mobilité en plus du manque de vascularisation pourrait expliquer la fixation de ces articulations.

Cette interprétation justifie une attention renforcée sur les segments distaux lors des séances de kinésithérapie.

4.1.3. Le membre inférieur : entre stabilisation et progression

Les données concernant le membre inférieur font apparaître davantage d'hétérogénéité, tant dans la littérature qu'au sein de notre cohorte. Chez Marucha et al. (2022), aucune amélioration de **l'extension de hanche** n'a été enregistrée et **l'extension du genou** se détériorait significativement à long terme ($p = 0,023$).

Chan et al. (2023) rapportaient une dégradation parallèle de la **flexion de hanche** corrélée à une baisse du test de marche de six minutes.

Miller et al. (2023), sur leur cohorte de 55 patients suivis dix ans, ne mettaient en revanche en évidence aucun changement statistiquement significatif de l'extension de hanche ou de l'extension de genou au cours du temps, ni sous ERT, ni après TSCH.

Notre cohorte présente un profil intermédiaire et atypique. L'extension du genou s'aggrave progressivement ($\Delta = -3^\circ$ à 6 mois, -5° à 1 an, -8° en long terme), traduisant une augmentation des rétractions en flexion, en cohérence avec les observations de Marucha et al.

À l'inverse, la **flexion du genou** s'améliore en moyenne de $+12,5^\circ$ à 1 an et au long terme, résultat qui ne trouve pas d'équivalent direct dans la littérature mais qui est largement porté par le patient 4 (de 110° à 160°) et le patient 2 (de 140° à 155°).

Cette amélioration relative de la **flexion de genou** pourrait correspondre à l'âge précoce d'initiation de l'ERT et à un effet préventif sur les atteintes articulaires,

plutôt qu'à un gain articulaire authentique. **L'extension de hanche** reste stable avec des variations moyennes proches de zéro à tous les temps de mesure, ce qui rejoint plutôt les conclusions de Miller et al. (2023) contrairement à la dégradation décrite dans la série de Chan et al. (2023).

Le contraste observé entre une dégradation de l'extension du genou et une amélioration de la flexion du genou doit être interprété avec prudence.

Il s'agit sûrement d'une absence de dégradation de la flexion, due à l'effet stabilisateur de l'ERT en plus d'une mobilité plus active, plus qu'à un gain articulaire réel : la flexion étant peu limitée en baseline chez des patients traités précocement.

À l'inverse, la perte d'extension du genou reflète une installation progressive de rétractions postérieures sur lesquelles l'ERT semble avoir peu d'effet. Ce profil corrobore l'effet stabilisateur plutôt que correcteur de l'ERT.

4.1.4. Effet stabilisateur de l'ERT

Un point fondamental, mis en évidence par Miller et al. (2023), est que l'effet clinique majeur des traitements systémiques (ERT ou greffe) consiste à stabiliser la progression des atteintes articulaires plutôt qu'à corriger les raideurs déjà installées. Cette notion de plateau articulaire est confortée par les travaux historiques de Clarke et al. (2009), qui décrivaient une stabilisation des contractures dès deux ans de traitement, ainsi que par Schmidt et al. (2016), qui rapportaient le maintien des amplitudes jusqu'à 22 ans après TSCH.

Nos résultats sont compatibles avec cette interprétation. L'absence de significativité statistique observée pour l'ensemble des comparaisons appariées ($p = 0,062$ à $1,000$) traduit, en plus d'une puissance statistique limitée par la taille de l'échantillon, une stabilité globale relative des amplitudes articulaires durant la période de traitement par ERT. Cette stabilité est mise en avant avec l'évolution péjorative observée en l'absence de traitement, qu'on retrouve dans les registres internationaux (Nan et al., 2020), où les contractures articulaires affectent jusqu'à 84 % des patients MPS II non traités.

Le cas du patient 1 mérite, à cet égard, une attention particulière. Suivi sur plus de douze ans, il présente une dégradation progressive de l'ensemble des amplitudes mesurées en aval de l'épaule (extension de coude, de poignet, de hanche et de genou).

Cependant, la majorité des dégradations apparaissent après l'arrêt de l'ERT en janvier 2024 après 12,9 ans de traitement.

Cette observation confirme indirectement l'hypothèse de l'effet stabilisateur de l'ERT : la suspension du traitement est suivie par une reprise rapide de l'évolution naturelle de la maladie, étant également observée chez des patients atteints de MPS I cités par Hampe et al. (2021). Ce constat montre l'importance d'une continuité thérapeutique sans interruption pour préserver les amplitudes articulaires acquises. Cependant cette dégradation soudaine après interruption du traitement ne permet pas totalement, à elle seule, d'établir un lien causal entre l'arrêt de l'ERT et la dégradation observée. En effet il s'agit d'un patient unique, dont l'évolution naturelle de la maladie pourrait suffire à expliquer une partie des pertes d'amplitude, et l'ensemble des patients traités présente, sur les segments distaux, une cinétique péjorative à long terme. Elle constitue toutefois une illustration clinique forte, qui corrobore les théories venant de la littérature.

D'après les données de la littérature et de la cohorte, l'ERT compense le déficit en aval de l'accumulation de GAG, mais ne dissout pas les agrégats déjà présents dans les tissus périarticulaires, et ne permet pas de corriger les modifications matricielles déjà installées.

4.1.5. Comparaison patient traité versus patient non traité : convergence et nuances avec Racoma et al. (2021) et Muenzer et al. (2006)

La comparaison directe entre le patient 1 (traité par ERT) et le patient 7 (non traité), à un âge sensiblement équivalent d'environ 16 ans, s'inspire de la méthodologie proposée par Racoma et al. (2021). Cette étude portait sur 40 patients MPS II philippins (8 traités, 32 non traités).

Les résultats de Racoma et al. (2021) montraient un bénéfice articulaire sélectif de l'idursulfase : amélioration ou stabilisation de la plupart des mouvements du membre supérieur (**extension d'épaule +7,5°, rotation interne +12°, pronation du coude +20°, extension du poignet +4,6°**), de l'**abduction de hanche** et de la **flexion plantaire de cheville**.

À l'inverse, le groupe non traité présentait une détérioration franche de la **flexion** et de l'**extension de poignet**, de la **pronation du coude** et de la **flexion plantaire de cheville**.

L'essai pivot de Muenzer et al. (2006) est la seule étude randomisée et contrôlée qui compare directement les patients traités et non traités, elle constitue donc une référence du point de vue méthodologique et statistique. Le coude est la seule articulation pour laquelle l'amélioration est significative, ce qui confirme l'effet davantage stabilisateur que correcteur de l'ERT, qui ne permet pas de corriger les atteintes articulaires déjà fixées.

On retrouve des points communs entre notre comparaison entre le patient 1 (traité à l'ERT) et le patient 7 (non traité à l'ERT), et le travail de Racoma et al.

Le bénéfice de l'ERT se confirme nettement à l'épaule, avec une amélioration de la **flexion, de l'abduction et de la rotation externe** en faveur du patient traité.

Le patient 1 présente également une flexion de genou supérieure de 40° et une **flexion dorsale de cheville** supérieure de 10° par rapport au patient 7, ce qui correspond aux effets favorables de l'idursulfase sur la cheville rapportés par Racoma et al.

Cependant on observe des résultats divergents concernant les amplitudes du **poignet** (extension -60°, flexion -40°) qui montrent un effet défavorable de l'ERT chez le patient traité, sûrement dû au manque de vascularisation.

Ce résultat, en apparence contradictoire avec la littérature, doit être lu en prenant en compte que les comparaisons sont individuelles et non sur une cohorte de patients comme dans l'étude de Racoma et al. (2021) et de Muenzer et al. (2006).

D'autre part il faut aussi garder à l'esprit que le phénotype et les manifestations de la maladie peuvent se manifester différemment d'un cas à l'autre. En effet le patient 7 présente une atrophie cortico-sous-corticale sévère et une atteinte neurologique au premier plan, mais des atteintes ostéo-articulaires distales qui semblent relativement préservées au moment de l'évaluation.

De plus les mesures n'ont pas été prises pour toutes les articulations, il est donc compliqué de comparer les atteintes globales des 2 sujets.

Malgré les limites individuelles, la comparaison entre patient traité et patient non traité reproduit le mécanisme mis en évidence par Racoma et al. (2021) et par Muenzer et al. (2006) : les bénéfices de l'ERT centrés sur l'épaule et les articulations, dont les tissus restent vascularisés et accessibles à l'enzyme, et une moindre efficacité, voire une dégradation, sur les articulations distales où les remaniements matriciels sont déjà installés.

Les divergences observées ne sont pas interprétées comme étant en contradiction avec la littérature mais comme l'expression, à l'échelle individuelle, des facteurs modificateurs majeurs identifiés par ces auteurs : le phénotype du MPS, l'ampleur des atteintes articulaires avant le traitement et la continuité du traitement.

4.1.6. Influence de l'âge d'initiation et de la durée du traitement

L'âge d'initiation de l'ERT apparaît comme un déterminant majeur de la réponse articulaire, tant dans la littérature que dans notre cohorte.

Tomanin et al. (2014), cités par Marucha et al. (2022), retrouvaient 43 % des patients ayant débuté l'ERT avant 12 ans avec une amélioration au niveau des membres supérieurs, contre 41 % au-delà.

Concernant la durée du traitement, l'étude de Marucha et al., menée sur des sujets traités au long cours par ERT, ne rapporte une amélioration que chez 16 % des patients, ce qui montre que les bénéfices articulaires obtenus à court terme s'estompent à long terme.

Racoma et al. (2021) précisaient également que l'ERT, administrée en moyenne neuf ans après le diagnostic, n'avait pas permis d'améliorer les amplitudes articulaires là où les contractures étaient déjà installées, mais avait ralenti la progression de ces atteintes.

La cohorte de Saint-Luc est donc favorable à de meilleurs résultats car l'âge moyen d'initiation de l'ERT est de 3,3 ans, soit une initiation très précoce comparée aux populations rapportées par Racoma et al. (14 ans en moyenne) ou par Marucha et al. (8 ans et 8 mois). Cette précocité pourrait expliquer la stabilisation globale des amplitudes mesurées dans notre cohorte avant que les atteintes articulaires ne se développent davantage.

Elle confirme la recommandation, partagée par l'ensemble des études internationales, celle d'une initiation thérapeutique la plus précoce possible suite au diagnostic, idéalement avant l'installation des contractures fixées.

Cette observation rejoint les conclusions de l'étude de Muenzer (2014), qui souligne que l'ERT ne permet pas de corriger les atteintes présentes avant traitement : les valvulopathies, les limitations articulaires (ROM) et la dysostose multiplex tendent à se stabiliser ou à progresser plus lentement, mais ne s'améliorent généralement pas. L'auteur rappelle que l'accumulation de GAG débute dès la vie fœtale et par une suite de réactions en cascade engendre des mécanismes qui ne

peuvent pas être pleinement corrigés, même après une longue durée de traitement par ERT.

Cette conclusion renforce directement le constat fait dans la cohorte de Saint-Luc : l'âge moyen d'initiation très précoce (3,3 ans) constitue probablement un des facteurs majeurs du profil articulaire globalement plus favorable observé chez nos patients.

4.1.7. Implications cliniques et perspectives kinésithérapiques

L'ensemble de ces convergences permet de dégager plusieurs implications pour la prise en charge en kinésithérapie des patients atteints de MPS I et II.

Premièrement, l'ERT ne suffit pas à prévenir l'apparition ou la progression des contractures distales (poignet, extension de coude et de genou).

La kinésithérapie reste donc indispensable, en complément du traitement enzymatique, pour préserver les amplitudes et limiter la perte fonctionnelle.

D'après Miller et al. (2023), la prise en charge est nécessaire afin de lutter contre le cercle vicieux entre les limitations articulaires, la restriction de l'activité, la sédentarité et la prise de poids.

Deuxièmement, le suivi devrait privilégier des indicateurs sensibles à l'évolution articulaire, comme la goniométrie standardisée (méthode SFTR) utilisée par Marucha et al. (2022), plutôt que les seuls indicateurs fonctionnels globaux comme le 6MWT, dont la méta-analyse de Sampayo-Cordero et al. (2019) a rappelé les limites en termes de spécificité articulaire.

Enfin, la trajectoire du patient 1 illustre l'importance d'éviter, dans la mesure du possible, toute interruption de l'ERT, et d'anticiper sur le plan kinésithérapique les périodes de fragilité (transitions de soins, pandémie, comme évoqué par Chan et al. (2023) à propos de l'arrêt des séances de kinésithérapie durant la COVID-19).

Cependant l'interruption de l'idursulfase faisait suite à un constat partagé entre l'équipe médicale et la famille : les bénéfices articulaires observés ne paraissaient plus suffisants pour compenser l'inconfort provoqué par la perfusion hebdomadaire chez le patient et il a été décidé de privilégier le confort de vie du patient.

4.2. Limitations

Ce mémoire comporte plusieurs limites méthodologiques qu'il convient de souligner afin de nuancer l'interprétation des résultats obtenus.

En premier lieu, la limite majeure du mémoire concerne la pathologie étudiée, en effet la mucopolysaccharidose est une maladie rare et il y a donc peu de cas en Belgique.

Le caractère rare de la MPS explique les sujets peu nombreux dans la cohorte des Cliniques universitaires Saint-Luc. Par conséquent, la taille de l'échantillon limite considérablement la puissance statistique de nos analyses. Il en résulte un risque de biais limitant la représentativité de nos observations et la possibilité de généraliser ces résultats à une plus large population de patients atteints de MPS I et II.

De plus, cette faible prévalence impacte la disponibilité des données dans la littérature scientifique. Bien que le caractère rare de ces maladies confère un intérêt de recherche à notre thématique, le nombre restreint d'études publiées limite les possibilités de comparaison et de mise en perspective de nos propres résultats avec des cohortes internationales de grande envergure. En effet les études qui avaient des données articulaires précises étaient souvent des cohortes à la même échelle que la cohorte des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Le recueil des données de la cohorte de Saint-Luc s'est révélée limitée méthodologiquement par une évaluation des amplitudes effectuée par différents praticiens (kinésithérapeute, médecin). Ce qui introduit inévitablement un biais lié à la variabilité inter-évaluateurs.

De plus, le manque de standardisation des bilans cliniques s'est traduit par une hétérogénéité des données récoltées. En effet, certains cliniciens ont parfois privilégié des descriptions qualitatives globales de la mobilité du patient à la place de mesures goniométriques objectives strictes et chiffrées (mesure en degrés, méthode SFTR).

Enfin, le caractère rétrospectif de cette étude s'accompagne d'une limite inhérente liée à l'exhaustivité des dossiers médicaux. L'absence ponctuelle de mesures articulaires à des temps de suivi précis a inévitablement généré des données manquantes. Par conséquent, l'évaluation longitudinale des trajectoires individuelles s'est trouvée restreinte, ce qui a potentiellement atténué la puissance statistique des comparaisons globales.

5. Conclusion

En définitive, ce mémoire avait pour objectif d'évaluer les effets de l'enzymothérapie sur les atteintes articulaires en comparant les données de la cohorte des Cliniques universitaires de Saint-Luc avec celles de la littérature..

La confrontation entre les données de la littérature et celles de la cohorte de Saint-Luc fait apparaître une concordance forte sur quatre points : l'efficacité sélective de l'ERT sur l'épaule, la progression des atteintes distales du membre supérieur malgré le traitement, la notion d'un effet stabilisateur plus que correcteur et l'influence de l'âge d'initiation du traitement.

Il y a aussi deux constats que nous pouvons tirer à partir des données de notre cohorte, un profil articulaire globalement plus favorable, surement grâce à un âge d'initiation du traitement très précoce.

Et les conséquences potentiellement négatives de l'arrêt de l'ERT sur les amplitudes articulaires illustrées par le patient 1.

Ces résultats confirment que malgré le traitement, la prise en charge en kinésithérapie reste indispensable quant à la préservation des amplitudes articulaires et l'état fonctionnel du patient. En particulier sur les articulations distales du membre supérieur sur lesquelles l'ERT a montré peu d'effet.

Au-delà de ces constats, plusieurs perspectives ressortent.

Sur le plan de la recherche, la mise en place d'études multicentriques prospectives, avec des bilans articulaires standardisés (méthode SFTR), permettrait de dépasser les limites liées à la rareté de la maladie et à la disparité des données.

Sur le plan clinique, la prise en charge kinésithérapique devrait adopter des protocoles structurés évaluant son effet complémentaire avec l'ERT, en particulier sur les atteintes distales qui échappent au traitement enzymatique.

Enfin, l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques (thérapie génique, ERT intrathécale, thérapies combinées) laisse entrevoir une évolution du pronostic articulaire avec en complément une prise en charge kinésithérapique pour assurer les meilleurs résultats possibles.

6. Références

- Anderson, S. (2018). Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. *Journal of Pediatric Health Care*, 32(3), 285-294.
<https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2017.04.016>
- Casale, J., & Crane, J. S. (2026). Biochemistry, Glycosaminoglycans. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Coutinho, M. F., Lacerda, L., & Alves, S. (2012). Glycosaminoglycan Storage Disorders : A Review. *Biochemistry Research International*, 2012, 1-16.
<https://doi.org/10.1155/2012/471325>
- Duve, Christian de. (2005). Le lysosome a cinquante ans. *Med Sci (Paris)*, 21, 12-15. <https://doi.org/10.1051/medsci/20052111s12>
- Hampe, C. S., Yund, B. D., Orchard, P. J., Lund, T. C., Wesley, J., & McIvor, R. S. (2021). Differences in MPS I and MPS II Disease Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7888.
<https://doi.org/10.3390/ijms22157888>
- Jameson, E., Jones, S., & Remington, T. (2019). Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(4).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009354.pub5>
- Le lysosome a cinquante ans | médecine/sciences*. (s. d.). Consulté 7 mai 2026, à l'adresse
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/11/medsci20052111sp12/medsci20052111sp12.html
- Mateo, S. (2020). Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie, la Revue*, 20(226), 29-37.
<https://doi.org/10.1016/j.kine.2020.05.019>

- Muenzer, J., Bodamer, O., Burton, B., Clarke, L., Frenking, G. S., Giugliani, R., Jones, S., Rojas, M. V. M., Scarpa, M., Beck, M., & Harmatz, P. (2012). The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *European Journal of Pediatrics*, 171(1), 181-188. Embase. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1606-3>
- Muenzer, J., Wraith, J. E., Beck, M., Giugliani, R., Harmatz, P., Eng, C. M., Vellodi, A., Martin, R., Ramaswami, U., Gucsavas-Calikoglu, M., Vijayaraghavan, S., Wendt, S., Puga, A., Ulbrich, B., Shinawi, M., Cleary, M., Piper, D., Conway, A. M., & Kimura, A. (2006). A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genetics in Medicine*, 8(8), 465-473. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb>
- Nan, H., Park, C., & Maeng, S. (2020). Mucopolysaccharidoses I and II : Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *BioMed Research International*, 2020(1), 2408402. <https://doi.org/10.1155/2020/2408402>
- Parini, R., Deodato, F., Di Rocco, M., Lanino, E., Locatelli, F., Messina, C., Rovelli, A., & Scarpa, M. (2017). Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0662-9>
- Rajkumar, V., & Dumpa, V. (2026). *Lysosomal Storage Disease*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/books/NBK563270>

7. Annexes

ANNEXE 1 - Équation de recherche

('mucopolysaccharidosis type 1'/exp OR 'l-iduronidase deficiency' OR 'mps i (mucopolysaccharidosis type i)' OR 'mckusick 25280' OR 'alpha-l-iduronidase deficiency' OR 'deficiency in alpha-l-iduronidase' OR 'deficiency of alpha-l-iduronidase' OR 'iduronidase deficiency syndrome' OR 'mucopolysaccharidosis 1' OR 'mucopolysaccharidosis i' OR 'mucopolysaccharidosis type 1' OR 'mucopolysaccharidosis type i' OR 'type 1 mucopolysaccharidosis' OR 'type i mucopolysaccharidosis') AND ('hunter syndrome'/exp OR 'hunter disease' OR 'hunter glossitis' OR 'hunter syndrome' OR 'hunter`s disease' OR 'hunter`s glossitis' OR 'hunter`s syndrome' OR 'hunters syndrome' OR 'hurler hunter disease' OR 'hurler hunter syndrome' OR 'mps ii (mucopolysaccharidosis type ii)' OR 'mckusick 30990' OR 'deficiency of iduronate-2 sulfatase' OR 'glossitis, hunter' OR 'iduronate 2-sulfatase deficiency' OR 'mucopolysaccharidosis 2' OR 'mucopolysaccharidosis ii' OR 'mucopolysaccharidosis type 2' OR 'mucopolysaccharidosis type ii' OR 'type 2 mucopolysaccharidosis' OR 'type ii mucopolysaccharidosis') AND ('enzyme therapy'/exp OR 'enzyme suppletion' OR 'enzyme therapy' OR 'enzyme treatment' OR 'enzymotherapy') AND ('arthropathy'/exp OR 'acquired joint deformities' OR 'arthronosis' OR 'arthropathia' OR 'arthropathy' OR 'articular affliction' OR 'articular defect' OR 'articular deformity' OR 'articular disease' OR 'articular disorder' OR 'intracartilaginous articular defect' OR 'joint defect' OR 'joint deformities, acquired' OR 'joint deformity' OR 'joint disease' OR 'joint diseases' OR 'joint disorder' OR 'musculoskeletal disease'/exp OR 'disease of musculoskeletal system' OR 'diseases of musculo-skeletal system' OR 'diseases of musculoskeletal system' OR 'disorder of the musculoskeletal system' OR 'disorders of musculoskeletal system' OR 'locomotor apparatus diseases' OR 'locomotor apparatus disorder' OR 'locomotor apparatus disorders' OR 'locomotor disease' OR 'locomotor diseases' OR 'locomotor disorder' OR 'locomotor disorders' OR 'locomotor system disease' OR 'locomotor system diseases' OR 'locomotor system disorder' OR 'locomotor system disorders' OR 'locomotory diseases' OR 'locomotory disorder' OR 'locomotory disorders' OR 'musculo-skeletal complaints' OR 'musculo-skeletal disease' OR 'musculo-

skeletal disorder' OR 'musculo-skeletal pathologies' OR 'musculo-skeletal pathology' OR 'musculo-skeletal symptoms' OR 'musculo-skeletal syndrome' OR 'musculoskeletal complaint' OR 'musculoskeletal complaints' OR 'musculoskeletal disease' OR 'musculoskeletal diseases' OR 'musculoskeletal disorder' OR 'musculoskeletal pathologies' OR 'musculoskeletal pathology' OR 'musculoskeletal symptom' OR 'musculoskeletal symptoms' OR 'musculoskeletal syndrome' OR 'pathology of musculoskeletal system' OR 'skeletomuscular disease')

ANNEXE 2 - Données articulaires provenant de la cohorte des Cliniques universitaires de Saint-Luc

Mesures articulaires (en degrés) relevées au cours du suivi. Lorsqu'une cellule contient deux valeurs séparées par un "r", elles correspondent au côté droit / côté gauche.

Abréviations : Ép. = épaule ; Cd. = coude ; Pgt. = poignet ; Hch. = hanche ; Gen. = genou ; Chev. = cheville ; flex = flexion ; ext = extension ; ABD = abduction ; ADD = adduction ; RI = rotation interne ; RE = rotation externe ; pron = pronation ; sup = supination ; FP = flexion plantaire ; FD = flexion dorsale (genou tendu) ; Angle poplité = angle poplité. Une valeur précédée de "(-)" indique un déficit (limitation) par rapport au zéro de référence.

Patient 1

Date	Ép. flex	Ép. ext	Ép. ABD	Ép. ADD	Ép. RI	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Cd. sup	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplite	Chev. FP	Chev. FD	
26/04/2012	/	-	/	-	/	-	-	(-) 10° / (-) 20°	90	80	-	-	(-) 20° / (-) 10°	-	50	-	-	0	-	-	-	-	
10/08/2012	-	-	-	-	-	-	-	(-) 10° / (-) 20°	-	80	-	-	-	-	55	-	-	0	-	-	40	-	20
29/01/2013	-	-	-	-	-	-	-	(-) 15 / (-) 10	-	80	-	-	-	-	50	-	-	0	-	-	40	-	20
04/09/2013	-	-	-	-	-	-	-	(-) 20 / (-) 15	-	80	-	-	-	-	50	-	-	0	-	-	40	-	20
13/03/2014	170	-	-	-	-	-	-	(-) 15 / (-) 20	-	80	-	-	-	-	50	30	20	0	-	-	40	-	20
26/08/2014	170	-	-	-	-	-	-	(-) 20 / (-) 20	-	80	-	-	-	-	45	30	20	0	-	-	30	-	20
12/03/2015	160 / 170	-	-	-	-	-	-	(-) 15 / (-) 15	-	80	-	-	-	-	45	30	20	0	-	-	40	-	20
18/08/2015	160 / 170	-	-	-	-	-	-	(-) 15 / (-) 10	-	45	-	-	-	-	45	30	20	0	-	-	20° / 10°	-	10
16/02/2016	160 / 170	-	-	-	-	-	-	(-) 25 / (-) 10	-	45	-	-	-	-	45	20/30	30	0	-	-	20 / 30	-	20 / 15
19/08/2016	160 / 170	-	-	-	-	-	-	(-) 25 / (-) 10	-	45	-	-	-	-	45	30	30	0	-	-	20 / 30	-	20 / 15
11/01/2017	120 / 170	-	-	-	-	-	-	(-) 25 / (-) 10	-	30 / 45	-	-	-	-	40	30	30	0	-	-	30	-	0 / 10
13/06/2017	120 / 155	-	-	-	-	-	-	(-) 30 / (-) 25	-	30 / 45	-	-	-	-	40 / 30	30	30	0	-	-	40	-	10
12/01/2018	115/130	-	-	-	-	-	-	(-) 40 / (-) 35	-	30 / 45	-	-	-	-	35/30	30	30	0	-	-	40	-	0 / 5
12/07/2018	120 / 80	-	80	-	80	10° / 20°	140 / 130	(-) 40 / (-) 35	45 / 20	20 / 60	85	-	15	120	30	45 / 30	40 / 50	0	120	5° / 10°	30	0	
15/02/2019	120 / 90	45	90	-	-	0 / 20	135 / 130	(-) 30	60 / 45	20 / 45	(-) 45	(-) 10	(-) 30	120	30	40 / 30	30 / 50	(-) 10 / (-) 5	140	20	60	0	
23/08/2019	120	45	110 / 90	-	-	20	130	(-) 30	50 / 35	35 / 20	0 / (-) 45	90	(-) 20 / (-) 15	120	30	40 / 30	30 / 50	(-) 10 / (-) 5	150	20	60	0	
21/02/2020	125 / 130	75 / 70	130 / 125	40 / 50	-	25 / 30	130 / 140	(-) 40	50 / 55	20 / 40	(-) 45	90	(-) 30	120	55	50 / 35	45 / 40	(-) 15	150	35 / 50	60	0	

Date	Ép. flex	Ép. ext	Ép. ABD	Ép. ADD	Ép. RI	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Cd. sup	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle popité	Chev. FP	Chev. FD
21/08/2020	135	70	120/125	50	—	25/20	140	(-) 40	50/55	20/30	(-) 35	90	(-) 20	120	55	35	45/40	(-) 15	150	40	60	0
31/03/2021	130	—	130	—	—	30	130/140	(-) 40	50	20/40	(-) 45	—	(-) 30	120	30	—	—	(-) 15	150	—	50	(-) 15
30/07/2021	135/130	—	135/130	—	—	35	130/140	(-) 40	50	30/40	(-) 45	90	(-) 30	120/125	30	20	20	(-) 15	150	30	50	0
24/06/2022	145/130	—	145/130	—	—	35	130/140	(-) 40	50	20	(-) 45	90	(-) 20	120/125	30	20	20	(-) 20	150	30	50	0
06/01/2023	145/130	—	115	—	—	20/20	130/140	(-) 30	50	20	(-) 45	90	(-) 10	120/130	40	45/30	45/60	(-) 10	160	25	50	0
26/01/2024	130/110	—	120/100	—	—	10°/20°	130/140	(-) 40/(-) 30	50	20	(-) 45	90	(-) 10	120	40	45/30	45/60	(-) 10	160	30	50	0
05/07/2024	90/120	—	—	—	—	30	—	(-) 20	—	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Patient 2

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. ext	Cd. pron	Cd. sup	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FD
15/11/2016	90	90	—	—	0	80	85	90	0	—	60	—	—	0	—	10	20
11/10/2017	80	90	30	—	0	60	85	90	0	—	40	—	—	(-) 10	140	30	0
04/09/2018	80	85-80	40	—	0	60	85	90	0	—	45	—	—	(-) 5	140	30	10
23/12/2019	120	90	60 / 50	160	0	60	85	90	0	—	45	—	—	0	140	10	10
21/10/2020	120	100	60	160	0	60	85	90	0	—	45	—	—	(-) 5	140	10° / 20°	10
28/10/2021	120	100	50	160	(-) 5	60	85	90	0	—	45	30	80	0	140	20°	10
25/10/2022	140 / 130	130	60/50	160	(-) 15	60	85	70	(-) 5	110	40	30	75	(-) 5	140	30	10
08/06/2023	130	150	—	160	(-) 10	60	85	90	—	110	50	20	60	—	155	—	10
11/04/2024	130	150	—	160	(-) 10	60	85	90	—	110	50	20	60	—	155	—	—
13/12/2024	120	100 / 110	40	160	(-) 20 / (-) 10	60	60	90	(-) 10	100	40	30	65 / 45	(-) 10	140	30	0
12/06/2025	130	150	—	—	(-) 10	—	85	90	(-) 10	110	50	20	60	—	140	—	(10)/15

Patient 3

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Cd. sup	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FD
18/08/2022	120	120	60	160	(-) 10	—	60	—	—	0	120	45	45	45	(-) 5	140	—	20
25/07/2023	130	130	—	160	(-) 20	60	60	80	80	—	120	—	30 / 50	50/30	(-) 5	—	45	10
14/12/2023	130	130	—	30	(-) 20	60	60	80	80	—	120	—	45	30	(-) 5	—	30	10
26/03/2024	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	40	20	45	(-) 10	—	30	20
11/07/2024	100	100	10	—	(-) 20	45	45	—	—	—	—	—	—	(-) 20	(-) 20	140	—	10
23/06/2025	140	140	45	—	(-) 20	60	60	—	—	—	—	50	50 / 40	30 / 40	(-) 10	—	20	10
20/11/2025	140	100	45	—	(-) 20	60	60	—	—	—	—	50	30 / 40	50 / 50	(-) 20	—	40	10

Patient 4

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FP	Chev. FD
27/10/2021	130/120	120/110	60	—	(-) 5	—	45	(-) 10	(-) 5	120	45	30	45	(-) 5	110	10	50	20
19/04/2022	130/120	120/110	80	—	(-) 10 / (-) 5	—	60	—	(-) 10	120	45	30	45	(-) 10	110	20 / (10)	50	20
25/10/2022	130/125	120/110	85/90	135/140	(-) 10 / (-) 5	—	60	—	(-) 10	120	45	40	55	(-) 10	160	20	50	20
11/07/2023	170	170	40/50	135/145	(-) 10	45	60	—	0	160	45	40	50	0	160	20	50	20
23/07/2024	160	160	—	145	(-) 10	45	45	—	0	160	45	30	60	(-) 10	160	20	50	20
18/07/2025	160	170	—	160/170	(-) 10	45	55/45	—	0	160	50	50	50	(-) 10	160	25	50	20

Patient 5

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FP	Chev. FD
24/01/2024	120	90	30	—	(-) 10	20	20	—	45	—	—	—	—	(-) 10	140	30	5	5
09/08/2024	120	120	30	—	(-) 10	20	20	—	—	45	10	10	60	(-) 10	140	30	0	0
22/04/2025	140	140	30	—	(-) 10	20	20	—	—	50	30	30	60	(-) 20	140	25	0	0
30/09/2025	140	140	30	30	(-) 10	20/30	20/30	—	—	50	30	30	60	(-) 20	140	20	0	0

Patient 6

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. flex	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Cd. pron	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Hch. RI	Hch. RE	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FP	Chev. FD
24/01/2024	120	120	30	160	(-) 5	60	60	—	60	60	60	30	45	(-) 10	140	10	20	20
09/08/2024	140	140	30	160	(-) 10	60	60	—	60	60	60	30	45	(-) 10	140	10	20	20
28/02/2025	150	150	40	160	(-) 10	60	60	—	60	60	60	30	45	(-) 15	140	15	20	20
30/09/2025	160	160	40	160	(-) 5 / (-) 10	60	60	—	60	60	60	40	60	0	140	10	15	15

Patient 7

Date	Ép. flex	Ép. ABD	Ép. RE	Cd. ext	Pgt. flex	Pgt. ext	Hch. ext	Hch. flex	Hch. ABD	Gen. ext	Gen. flex	Angle poplité	Chev. FD
02/05/2016	—	—	—	—	—	—	0	—	40	—	—	30	10
07/12/2017	—	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	(-) 20
11/07/2019	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
14/11/2019	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
22/06/2021	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
07/07/2022	—	—	—	(-) 30	—	40	—	—	—	—	—	—	0
23/03/2023	—	—	—	(-) 30	—	30	—	—	—	—	—	—	(-) 10
14/08/2025	100 / 90	100 / 90	0/40	(-) 20	90	80	20	120	40	(-) 10	120	—	(-) 10

Introduction

Ce mémoire examine l'impact de l'enzymothérapie substitutive sur le profil articulaire des enfants atteints de mucopolysaccharidose de type I ou II, âgés de 2 à 18 ans.

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies lysosomales rares, survenant dans environ un cas pour cent mille naissances. Elles résultent d'un déficit enzymatique entraînant une accumulation de glycosaminoglycanes et des lésions ostéo-articulaires.

Méthode

Sur le plan méthodologique, il s'agit d'une étude rétrospective. Les amplitudes articulaires de sept patients suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont été comparées aux données issues de la littérature, sélectionnées suivant les critères PRISMA, portant sur douze articles et 217 patients. Les données articulaires ont été analysées à l'aide du test de Wilcoxon à quatre moments clés : avant traitement, à six mois, à un an, et à long terme.

Résultats et discussion

Les résultats montrent que l'ERT améliore de manière sélective la mobilité de la ceinture scapulaire, avec des gains moyens de +22,7° en flexion de l'épaule et de +38° en abduction, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. En revanche, les articulations distales du membre supérieur continuent de se dégrader malgré le traitement. Le cas du Patient 1, traité pendant 12,9 ans puis ayant interrompu le traitement en 2024, illustre bien l'effet stabilisateur de l'ERT : une dégradation rapide a été observée après l'arrêt. Ces observations confirment l'importance d'un début précoce du traitement et soutiennent la mise en place d'une kinésithérapie complémentaire ciblée afin de préserver l'autonomie des patients.