

## Résumé

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des pathologies rares dites de « surcharge lysosomale ». Elles sont dues à un déficit ou un dysfonctionnement des enzymes de dégradation des glycosaminoglycanes (GAG) ou mucopolysaccharides. L'accumulation de ces produits dans les lysosomes de différents tissus est à l'origine des signes cliniques.

Sept types de MPS ont été décrits, correspondant à 11 déficits enzymatiques. Tous ont en commun une symptomatologie d'évolution chronique et progressive, avec un continuum de présentations cliniques allant de la forme la plus sévère à une forme atténuée. La quasi-totalité des organes est touchée.

Il n'existe pas encore de traitement permettant de réparer le gène défectueux. Les traitements visant à corriger le déficit enzymatique sont d'une part la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et d'autre part le traitement enzymatique substitutif dans 3 MPS : la laronidase Aldurazyme® dans la MPS I, l'idursulfase Elapraxe® dans la MPS II, et la galsulfase Naglazyme® dans la

MPS VI. Les traitements symptomatiques restent très importants avec une prise en charge multidisciplinaire dans un centre de référence, et un soutien psycho-social.

La transplantation a montré des résultats bénéfiques dans la MPS I et MPS II dans certaines conditions ; la MPS II n'est pas reconnue comme une indication de transplantation médullaire.

La MPS II ou syndrome de Hunter, découverte en 1917, est caractérisée par un déficit en iduronate-2-sulfatase. L'absence ou le déficit de cet enzyme entraîne une accumulation d'héparane sulfate, de dermatane sulfate et de chondroïtine. Deux formes peuvent être distinguées : une forme sévère avec une atteinte du SNC et une forme avec peu, ou pas, d'atteinte du SNC. La transmission se fait sur le mode récessif lié au chromosome X. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en IDS.

Le traitement substitutif actuel a été obtenu par une technique d'ADN recombinant ; il s'agit de l'idursulfase (Elapraxe®). Cette enzyme est indiquée dans le traitement au long cours des malades atteints de MPS II.

La MPS VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy est due à un déficit en N-acétylgalactosamine-4-sulfatase ou arylsulfatase (ASB) intervenant dans la dégradation du dermatane sulfate. Cette pathologie est très rare. Les formes cliniques de la MPS VI sont très hétérogènes. La prise en charge fait appel à une équipe pluridisciplinaire associant traitements médicamenteux, rééducation, interventions chirurgicales. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en arylsulfatase B dans les leucocytes et/ou les fibroblastes cultivés.

L'enzymothérapie substitutive de la MPS VI consiste à administrer de la galsulfase (Naglazyme®) qui est obtenue par clonage de l'ADN codant pour l'arylsulfatase. Cette enzyme est indiquée dans le traitement substitutif à long terme de la MPS VI après confirmation du diagnostic.

Mots-clés : galsulfase, greffe de moelle osseuse, idursulfase, lysosome, mucopolysaccharidose.

## **Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® Du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques**

### **6ème partie : Hépto-gastroentérologie**

**Marie-Caroline Husson**  
**Rédactrice en chef**

L'utilisation de l'eptacog alpha, ou rFVIIa, en hépto-gastroentérologie est justifiée par des essais cliniques bien construits sur le plan méthodologique. Ils ont permis de positionner précisément

ce médicament, en particulier dans le traitement des hémorragies incoercibles lors de chirurgie hépatique majeure (comme la transplantation hépatique) et des varices oesophagiennes.

La cirrhose est une maladie diffuse, chronique et irréversible qui associe une destruction des hépatocytes, des cicatrices fibreuses et des nodules de régénération. Les principales complications de la cirrhose sont dues à l'hypertension portale, cause directe de l'hémorragie par rupture des varices oesophagiennes ou gastriques et à l'insuffisance hépatocellulaire.

Les principales indications d'une résection partielle du foie sont les tumeurs malignes et bénignes du foie, les polykystoses, les kystes hydatiques. Celles de la transplantation hépatique sont essentiellement la cirrhose d'origine alcoolique, virale ou biliaire, ainsi que certaines tumeurs et l'hépatite fulminante. Chez l'enfant, ce sont l'atrésie et les malformations des voies biliaires, et les hépatites fulminantes.

Les pertes hémorragiques dépendent des techniques opératoires et anesthésiques choisies en fonction du type de chirurgie, de l'indication opératoire, de la qualité du parenchyme hépatique. L'abord chirurgical par coelioscopie est faisable mais ne peut s'appliquer à toutes les indications ni à tous les types de résection hépatique partielle. Les risques hémorragiques élevés de la chirurgie hépatique sont dus à : - une coagulopathie de consommation, - des anomalies vasculaires secondaires à l'hypertension portale, - la présence d'adhérences, - l'éventuelle insuffisance hépatocellulaire.

Dans les cirrhoses avec grande hypertension portale, le risque de thrombose portale est élevé. L'hépatéctomie est par ailleurs une chirurgie très thrombogène, due à un déséquilibre entre les facteurs procoagulants et anticoagulants.

De plus, la transplantation hépatique présente ses propres risques de saignement : absence de synthèse pendant la phase d'anhépatie, hypothermie lors de l'introduction du greffon.

Les malades avec une cirrhose évoluée ont un risque élevé de thrombose portale. Tous ces facteurs doivent être pris en compte et corrigés au mieux.

Les varices oesophagiennes sont dues à une hypertension portale liée à la cirrhose, un cancer hépatique ou une thrombose de la veine porte. En 2007, la mortalité en cas de rupture d'une varice oesophagienne a été estimée de 15 à 20 % à 6 semaines. Le traitement est une urgence : pose de voies veineuses, remplissage volémique optimal, puis administration de médicaments vaso-actifs tels que la terlipressine, la somatostatine ou l'octréotide, et une antibioprophylaxie. Une endoscopie permet ensuite de réaliser des gestes hémostatiques, ligature ou encollage des varices.

Différentes études ont ainsi permis de positionner le rFVIIa dans le traitement des saignements incoercibles en cas de chirurgie hépatique (comme la transplantation hépatique), chez des malades cirrhotiques et non cirrhotiques devant subir une hépatéctomie, avec différentes doses de rFVIIa. L'effet du rFVIIa a par ailleurs été évalué en prophylaxie lors de transplantation hépatique. Des études ont enfin été menées dans le traitement des varices oesophagiennes.

Mots-clés : cirrhose, eptacog alfa, facteur de coagulation, hémorragie, transplantation hépatique, varice oesophagienne.