



## Maladies systémiques

# Les maladies rares et maladies de surcharge lysosome

### A- Les maladies rares :

#### I- Définition et généralités :

- Les maladies rares touchent un nombre très limité de personnes dans la population générale. Cette définition n'est pas consensuelle :
  - En Europe, une maladie est définie rare pour une prévalence de moins de 5 cas/10000 personnes.
  - Aux EU, une maladie rare est définie par moins de 1 cas/200000 habitants (moins de 1 cas/1500 habitants dans le territoire des EU).
  - Au Canada, une maladie rare se définit par moins de 1 cas/50000 habitants.
- Les maladies rares sont des maladies chroniques, souvent dégénératives, graves, invalidantes et potentiellement mortelles à court ou moyen terme.
- Les maladies altèrent souvent la qualité de vie des patients par réduction ou la perte de l'autonomie.
- En raison de la rareté de ces maladies, il existe le plus souvent une errance diagnostique { l'origine d'un retard diagnostique important dont les conséquences sont néfastes pour le patient et son proche entourage au bien sur le plan évolutif de la maladie, sur le plan psychologique, social et économique.
- Les médicaments destinés au traitement des maladies rares sont dits orphelins. Ces médicaments n'existent que pour une très petite minorité de patients.
- Les maladies rares constituent un enjeu de santé publique. Car, même si une maladie rare ne touche que peu de personnes, il existe un très grand nombre de maladies rares et en découvre de plus en plus (5 nouvelles maladies/semaine en moyenne) grâce aux progrès de la génétique humaine (séquençage à haut débit).

#### II- Données épidémiologiques :

- Les maladies rares touchent 4% de la population mondiale, soit 350 millions de personnes et 25 à 30 millions de personnes en Europe (6% à 8%).
- Les maladies rares sont dans leur grande majorité des maladies génétiques (80% des cas). Le reste de maladies rares est représenté par des maladies auto-immunes, des malformations congénitales, des formes rares de cancer, des maladies d'origine infectieuse et toxique.
- Au moins 50% des patients atteints d'une maladie rare sont des enfants dont environ 30% meurent avant l'âge de 5 ans faute de diagnostic et/ou de traitement adapté.
- Les progrès enregistrés en génétique humaine (séquençage génomique) permettent de découvrir chaque année de 250 à 280 nouvelles maladies rares.

#### III- Diagnostic des maladies rares :

La rareté de ces maladies est la cause de leur méconnaissance par les médecins généralistes et même par les médecins spécialistes.

- La méconnaissance des maladies rares est responsable le plus souvent d'une errance diagnostique.
- L'errance diagnostique se définit par la période durant laquelle le diagnostic de la maladie rare n'est pas encore posé depuis l'apparition des premiers signes cliniques malgré la mise en œuvre l'ensemble des explorations disponibles.
- La période d'errance diagnostique est ± longue, Elle en moyenne de 4 ans avant que le patient n'ait un diagnostic précis de sa maladie.

- 30% des maladies rares restent sans diagnostic précis durant toute la vie du patient.
- Durant la période d'errance diagnostique, le patient ou ses parents, consultent en moyenne 8 médecins et reçoivent 2 à 3 diagnostics erronés.
- Le retard de diagnostic excessif secondaire { l'errance diagnostique { pour conséquences :
  - La progression et l'aggravation de la maladie et parfois le décès du patient. Ces conséquences peuvent être évitables si le DG était précoce.
  - Les erreurs diagnostiques conduisent à des prescriptions médicamenteuses inappropriées pouvant aggraver la maladie rare.
  - Une souffrance psychologique importante du patient ou des les parents de l'enfant atteint d'une maladie rare.
  - La méconnaissance du caractère héréditaire de beaucoup maladies rares peut constituer un drame pour la famille qui se retrouvent avec plusieurs enfants atteints de la même maladie génétique.
- Certaines maladies rares sont compatibles avec une vie normale si elles sont diagnostiquées à temps et prise en charge de manière adaptée.
- Les maladies rares comportent des douleurs chroniques dans 20% des cas et une déficiencemotrice, sensorielle ou intellectuelle dans 50% des cas.
- Ces déficiences réduisent l'autonomie des patients dans un 1/3 des cas et réduisent l'espérance de vie dans 50% des cas.
- Faire le DG d'une maladie rare demeure important même en l'absence de traitement spécifique. Car
  - Il permet au patient ou aux parents d'un enfant atteint d'une maladie rare de mettre un nom sur cette maladie.
  - Il permet au patient ou aux parents d'un enfant atteint d'une maladie rare de savoir qu'ils font partie d'un groupe faisant face { la même maladie et qu'ils ne sont pas seuls.
  - Il permet au malade ou aux parents d'un enfant atteint d'une maladie rare d'adhérer { une association de maladies rares.
  - D'inclure le patient dans des essais cliniques permettant de faire avancer la recherche dans le domaine des médicaments innovants.

#### **IV- La prise en charge des maladies rares :**

##### **Etat des lieux actuel de la prise en charge des maladies rares :**

- Une fois le DG de maladie rare est posé, les patients ou les parents du patient sont confrontés au problème d'absence de traitement spécifique pour l'immense majorité de ces affections.
- Seulement 5% des maladies rares ont un traitement spécifique. Pour le reste de ces maladies, il existe tout au plus des mesures thérapeutiques destinées { ralentir l'évolution de la maladie et alléger la symptomatologie.
- L'absence d'un traitement approprié pour la majeure partie des maladies rares s'explique par le fait que chacune d'elles ne touche qu'un nbre très restreint de patients et par conséquent, elles souffrent d'un manque d'intérêt de recherche et développement de médicaments innovants de la part de l'industrie pharmaceutique car, financièrement ne sont pas suffisamment rentable.
- Les médicaments destinés aux maladies rares sont dits orphelins. Ces médicaments coûtent souvent excessivement chers. Pas tous disponibles et pris en charge par l'état → inaccessibles pour bqs de patients.
- Les maladies orphelines sont des maladies pour lesquelles il n'existe pas encore un traitement spécifique, L'immense majorité des maladies rares sont des maladies orphelines.

##### **Comment optimiser la prise en charge des maladies rares :**

- Pour optimiser la prise en charge des maladies rares, l'état doit élaborer une stratégie nationale qui s'articule autour des mesures suivantes :

1- Mettre en place des registres régionaux et nationaux des maladies rares pour enregistrer ces maladies. Ils sont essentiels pour recenser les patients porteurs de ces maladies dispersés à travers le territoire national. Ces registres permettent:

- De réaliser des analyse épidémiologiques et cliniques de ces maladies (Préciser leur incidence, leur prévalence, leur distribution géographique etc.).
- planifier les soins, mesurer leur qualité, évaluer la sécurité et l'efficacité des traitements.

2- Créer des centres de référence et de compétences pour maladies rares :

- Ces centres de référence regroupent:
  - des équipes médicales hospitalières hautement spécialisées ayant une expertise avérée en matière de DG et de soins des maladie rares.
  - Des compétences paramédicales, psychologiques et médico-sociales.
- Ces centres de références prennent en charge les patients sur tous les aspects de la maladie: DG, soins, rééducation fonctionnelle, prise en charge psychologique, sociale et les modalités de vie.

2- Créer des centres de génétique humaine, véritable pierre angulaire pour le diagnostic des maladies génétiques. Leur principale mission est la réalisation des tests diagnostiques. Permettant le DG des maladies génétiques et le conseil génétique. Les centres de génétique humaines seront rattachés aux centres de référence.

3- Formation des professionnels de la santé de 1<sup>ière</sup> ligne en maladies rares dont le programme d'enseignement sera assuré par les experts des centres de référence.

Cet enseignement est destiné aux professionnels de 1<sup>ière</sup> ligne afin qu'ils puissent orienter rapidement les patients chez qui ils suspecte une maladie rare aux centres de référence pour faire un DG juste et mettre en œuvre un traitement approprié (éviter aux patients l'errance diagnostique)

4- Améliorer l'accès { l'information sur les maladies rares destinée aux professionnels de la santé, aux patients et au grand public { travers la mise en place de moyens de communication efficaces tel qu'un portail numérique comme le portail Orphanet en France dont la banque de données renferme des informations sur 5000 maladies rares.

5- Mettre en place des mesures incitatives pour stimuler la recherche et le développement et commercialiser de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique destinés aux maladies rares.

Echantillon de Maladies rares

### Echantillon de maladies rares

1	Abcès aseptiques systémiques	18	Cancer cervical rare
2	Abétalipoprotéïnémie	19	Cancer de la granulosa
3	Abouchement de la VCS droite dans l'oreille gauche	20	Carcinome rénal médullaire
4	Absence congénitale bilatérale des déférents	21	Carcinome de Billini
5	Absence congénitale des mains	22	Canalopathie musculaire
6	Acrogéria	23	CAPS
7	Amylose AL et amylose ATTR héréditaire	24	Colobome de l'iris et Colobome maculaire
8	Achalasie idiopathique de l'œsophage	25	Communication artério-ventriculaire complète
9	Achirie	26	Caogulopathie génétique rare
10	Béthatalassémie majeure	27	Dacryoadénite et sialadénite à l'Ig G4
11	Botulisme néonatal	28	Décollement congénital de rétine
12	Bradydactylie de Mohr-Wriedt	29	Défaut de biosynthèse de l'acide lipoïque
13	BRIC de type 1 et BRIC de type 2	30	Défaut de captation de la carnitine cellulaire
14	Calcification artérielle généralisée infantile	31	Déficiência intellectuelle liée à l'X par mutation POBP1
15	Cachexie diencéphalique de Russell	32	Déficit complet en LCAT et le déficit en ADA
16	Calciophylaxie cutanée et Calciophylaxie viscérale	33	Fente faciale 5 de Tessier
17	Camptodactylie de Goodman	34	Halitose extra-orale autosomique récessive

## Echantillon de maladies rares

35	Hamartomatose kystique du poumon et du rein	51	Macroactylie de la main et macroactylie des orteils
36	Hantavirose	52	Macro glossie congénitale
37	Hémangioendothéliome à cellules fusiforme	53	Macroencéphalie
38	Hémangiolymphangiome	54	Maculopathie myopique
39	Hémoglobinoſe C, Hémoglobinoſe D, Hémoglobinoſe M	55	Maladie à anticorps anti-GBM
40	Hémophilie A et Hémophilie acquise A, Hémophilie B	56	Odonchondrodysplasie
41	Hémorragie alvéolaire diffuse	57	Œdème angioneurotique familial
42	Hémorragie cérébrale héréditaire avec amylose	58	Pachydermie plicaturé primaire du cuire chevelu
43	Hépatoenéphalopathie par COXPD1	59	Pachygyrie frontotemporale autosomique récessive
44	Hernie diaphragmatique congénitale	60	Pachyméningite associée a l'IgG4
45	Hestioctose bleu de mère	61	Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X
46	Keratite neurotrophique	62	Sarcome des tissus mous
47	Keratoconjunctivite limbique supérieur	63	Tachycardie atriale chaotique
48	Keratoderme mutilante de Vohwinkek	64	Trisomie 10p
49	Keratopathie climatique en gouttelettes	65	Zygodactylie type 1
50	Macroanévrisme artériel rétinien familial	66	Valve d'Eustache persistante

### B- Les maladies de surcharge lysosomale:

#### I- Définition et généralités :

- Les maladies de surcharge lysosomale (MSL) regroupe un ensemble hétérogène d'environ 70 maladies rares.
- Les MSL sont dues un dysfonctionnement des lysosomes qui se traduit par une accumulation progressive de métabolites par déficit d'enzymes ou d'une anomalies des protéines membranaires ou de transporteurs, intervenant dans le catabolisme lysosomal intra-cellulaire de ces métabolites.
- Le dysfonctionnement lysosomal est en rapport avec des mutations génétiques de gènes codant des protéines lysosomales entraînant l'accumulation de substrats spécifiques non dégradés dans le lysosome d'où le nom de maladies de surcharge.
- L'accumulation intra-lysosomale d'un métabolite entraîne des dommages cellulaires: perturbation de l'autophagie, stress oxydatif, inflammation, augmentation de l'apoptose, perturbation des voies de signalisation.
- Il s'agit de maladies systémiques, héréditaires, progressives, monogéniques du métabolisme transmises sur le mode autosomique récessif sauf la maladie de Fabry, de Hunter et de Danon transmises sur le mode lié chromosome X.
- Les MSL sont individuellement rares ex : la prévalence de la maladie de Gaucher en France 1 cas/136 000 habitants, la prévalence de la maladie Niemann Pick B1 cas/230 000 habitants , mais leur prévalence globale est significative varie de 1 cas/4000 à 13000 habitants selon les études, l'origine ethnique et géographique.
- Les MSL sont classées en fonction de la nature du métabolite accumulé dans le lysosome et du mécanisme en cause.



- Tout médecin généraliste ou spécialiste rencontrera un ou plusieurs cas de MSL au cours de son exercice professionnel.

## II- Caractéristiques cliniques :

- Les MSL apparaissent à un âge variable :
  - ✓ parfois in-utero.
  - ✓ à la naissance.
  - ✓ le plus souvent dans l'enfance avec un mode d'installation le plus souvent brutale et une issue parfois fatale.
  - ✓ parfois { l'âge adulte d'installation habituellement progressive évoluant sur un mode chronique.
    - Les MSL se caractérisent par un polymorphisme clinique important allant de formes cliniques frustes à des formes cliniques sévères.
    - Les manifestations cliniques sont le plus souvent non spécifiques conduisant souvent à un retard diagnostique considérable.
    - Si les formes sévères sont rapidement identifiées, les formes frustes demeurent souvent méconnues ou diagnostiquées avec beaucoup de retard.
    - On distingue 3 phénotypes des MSL :
      - ✓ Le phénotype sévère, le plus souvent infantile.
      - ✓ Le phénotype intermédiaire et le phénotype atténué, le plus souvent juvénile et adulte.
    - Il n'existe pas une corrélation nette entre le génotype et le phénotype des MSL. En effet , d'une part, le Tblx clinique d'un même déficit enzymatique varie en F(x) de l'âge de début des signes cliniques. D'autre part, certains Tblx cliniques identiques relèvent de déficits enzymatiques différents.
    - Les signes cliniques des MSL sont dominés par :
      - ✓ Les signes neurologiques retrouvés dans 86% des cas.
      - ✓ Les signes musculo-squelettiques présents chez les 2/3 des cas.
      - ✓ Moins fréquemment des manifestations viscérales, hématologiques et oculaires.

## III- Prise en charge des maladies de surcharge lysosomale :

- Un diagnostic précoce des MSL est primordial, car il existe actuellement un traitement pour certaines de ces maladies permettant aux patients :
  - ✓ De prévenir la survenue de lésions irréversibles et handicapantes.
  - ✓ D'avoir une qualité de vie des patients normale ou proche de la normale et une espérance de vie comparable au reste de la population.
  - ✓ D'avoir conseil génétique aux parents d'un enfant atteint de MSL pour les grossesses ultérieures.
- Le DG de certitude des MSL est fait par des laboratoires de biochimie et de biologie moléculaire spécialisés rattachés à des centres de référence de maladies rares.
- Le DG positif se fait en 2 temps :
  - ✓ **1<sup>ier</sup> temps** : étude biochimique dans le sang ou les urines des métabolites accumulés et/ou mesure des activités enzymatiques dans le sang pour
    - ✓ mettre en évidence le déficit enzymatique responsable de la MSL.
  - ✓ **2<sup>ème</sup> temps** : Analyse moléculaire permettant d'identifier la mutation génétique en cause dans l'apparition de la MSL.
- Il existe un traitement spécifique seulement pour 11 MSL. Le traitement spécifique des MSL fait appel à deux types principaux de thérapeutiques :
  - ✓ Le traitement enzymatique de substitution.
  - ✓ La transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

#### IV- Echantillon de maladies de surcharge lysosomale :

Les mucopolysaccharidoses (MPS)			Glycogénoses de type 2		
1	MPS I	Trt spécifique	1	Maladie de Pompe	Trt spécifique
2	MPS II	Trt spécifique	2	Glyprotéinoses	
3	MPS III A , B, C, D		3	Alpha-mannosidose	
4	MPS IV	Trt spécifique	4	Béta-mannosidose	
5	MPS IX		5	Fucosidose	
6	Sphingolipidoïdoses		6	Aspartylglucosaminurie	
7	Maladie de Fabry	Trt spécifique	7	Maladie de Schindler	
8	Maladie de Farber		8	Sialidose type 1	
9	Maladie de Gaucher I, II, III	Trt spécifique	9	Sialidose type 2	
10	Gangliosidoses à GM1		10	Déficits en lipase acide	
11	Gangliosidoses à GM2		11	Syndrome de Papillon-Lefevre	
12	Maladie de Krabb		12	Cystinose	
13	Niemann Pick A et B		13	Surcharge en acide sialique libre	
14	Syndrome de Griscelli		14	Maladie Danon	
15	Syndrome de Chédiak-Higashi		15	Niemann Pick C	Trt spécifique
16	Mucopolipidose II a/b		16	Mucopolipidose IV	

