

Service de Médecine Interne CHU Béni Messous  
**Module : Maladies systémiques**

# **APPROCHE DIAGNOSTIQUE MALADIES RARES**

**Enseignant: Pr C.Ouarab**  
**03/10/2023**

# OBJECTIS

- Définir le concept de maladie rare
- Définir le concept de maladie de surcharge
- Préciser l'intérêt d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire

# EPIDEMIOLOGIE

- Une maladie rare ne peut pas être définie de façon universelle , elle dépendra des lois et des politiques adoptées par chaque région ou pays.
- Aux États-Unis , une maladie rare est définie comme une affection qui touche moins de 200 000 personnes.
- Dans l'Union Européenne (UE)  
« les maladies dont la prévalence ne dépasse pas 5 pour 10 000 personnes, soit **moins d'1 personne sur 2000** »

# Origines et caractéristiques

- Une maladie rare peut être une maladie toxique, une maladie infectieuse, une maladie génétique, un cancer rare, une malformation congénitale, une maladie auto-immune, une maladie infectieuse tropicale, une maladie dégénérative..
- Environ 80 % sont d'origine génétique
- Les manifestations cliniques peuvent se développer très tôt, dès la naissance comme le cas de la mucoviscidose ou plus tard durant l'enfance : 50% des maladies rares touchent des enfants de moins de 5 ans.

# MALADIES RARES

- Les maladies rares sont nombreuses, soit 7000 recensées à ce jour , mais touchent chacune très peu de patients.
- Elles diffèrent par une forte hétérogénéité symptomatique mais présentent des caractéristiques communes :
  - chroniques,**
  - invalidantes,**
  - graves,**
  - évolutives et**
  - affectant la qualité de vie des patients.**
- Elles entraînent un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel dans 50% des cas et une perte totale d'autonomie dans 9% des cas.

# Les maladies rares concernent moins d'1 personne / 2 000

8 000 maladies connues



**80 %**  
ont une origine  
génétique identifiée



**2/3**  
sont graves ou  
invalidantes



**1/2**  
entraînent un déficit  
moteur, sensoriel ou  
intellectuel



**50 %**  
engagent le pronostic vital



**95 %**  
n'ont pas de traitement curatif

**Dépistage  
systématique de**   
**6 maladies rares pour chaque  
nouveau-né**

(drépanocytose, mucoviscidose, hypothyroïdie  
congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales,  
phénylcétonurie, déficit en MCAD en 2020).

# Les maladies de surcharge lysosomale (MSL)

Constituent un groupe hétérogène d'environ  
70 maladies caractérisées par:

- Un dysfonctionnement du lysosome, dues à **une accumulation progressive de métabolites** secondaires à un déficit d'enzymes et du catabolisme intracellulaire,
- Transmises le plus souvent sur un mode récessif autosomique

- Ces maladies sont individuellement rares mais touchent globalement plus d'un cas pour 4000 naissances.
- Les MSL apparaissent typiquement dans la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> enfance, mais aussi à l'âge adulte
- Les MSL sont des **maladies systémiques rares** et des **maladies héréditaires** progressives du métabolisme,
- Elles présentent une **très grande hétérogénéité** (de la forme sévère à la forme atténuée), et un large spectre phénotypique **de manifestations non spécifiques**  
→ pouvant conduire à un retard diagnostique considérable



- Les maladies lysosomales sont classées en fonction du substrat accumulé telles que les mucopolysaccharidoses, les glycoprotéinoses, les mucolipidoses et les sphingolipidoses .
- Ces maladies sont de transmission autosomique récessive, sauf la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose type II) et la maladie de Fabry qui sont liées au chromosome X.
- Les substrats accumulés sont à l'origine des symptômes cliniques.

Selon le déficit enzymatique, on distingue :

- Des maladies à expression principalement neurologique (neurolipidoses ou sphingolipidoses), le plus souvent rapidement mortelles, et
- Des maladies à expression viscérale, **d'évolution plus lente** dans un tableau **d'organomégalie et de dysmorphie** (surtout mucopolysaccharidoses).
  - Les symptômes auxquels elles sont associées peuvent être
    - un retard psychomoteur profond ou des troubles neurologiques plus atténués,
    - une hépatosplénomégalie,
    - des déformations squelettiques,
    - des opacités cornéennes et des troubles sensoriels .

# Mucopolysaccharidoses



Ainsi, il y a trois types d'expression :

- **Les formes neurologiques** se manifestent par un retard psychomoteur dès les **premiers mois de vie** (maladies de Sanfilippo, de Krabe, de Tay-Sachs et de Sandhoff), ou les **premières années de vie** (leucodystrophie métachromatique) et **évoluent rapidement vers le décès**.
- **Les formes viscérales** concernent essentiellement le système réticuloendothélial avec comme principale manifestation clinique **une splénomégalie** (maladies de **Gaucher et de Niemann-Pick**).
- **Une atteinte osseuse** est observée dans certaines pathologies comme les mucopolysaccharidoses et la **maladie de Gaucher**

- Les données cliniques constituent des éléments essentiels d'orientation du diagnostic.
- Dans certains cas, **l'examen cytologique de moelle osseuse** peut fortement orienter le diagnostic en mettant en évidence des **cellules de surcharge** (maladies de Gaucher et de Niemann-Pick).
- La certitude du diagnostic est apportée par un laboratoire métabolique spécialisé.
- En effet,

**Le diagnostic biologique** des maladies lysosomales débute par la mise en évidence des substrats accumulés dans les urines: mucopolysaccharides dans les mucopolysaccharidoses, et sulfatides dans la leucodystrophie métachromatique.

Cependant, le **diagnostic définitif** ne peut être fait que par le **dosage de l'activité enzymatique spécifique**, réalisé à l'aide de substrats artificiels couplés à un composé fluorescent .

# Diagnostic

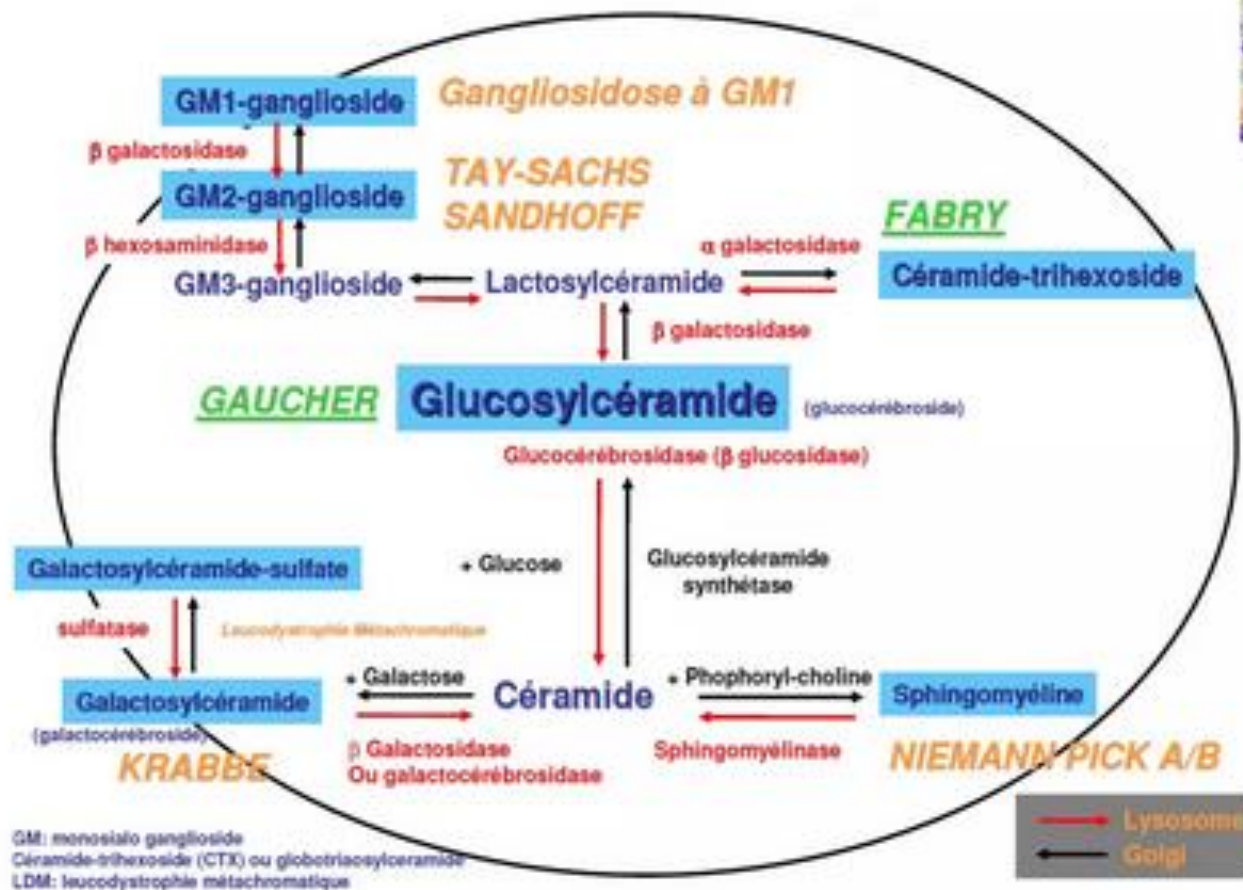
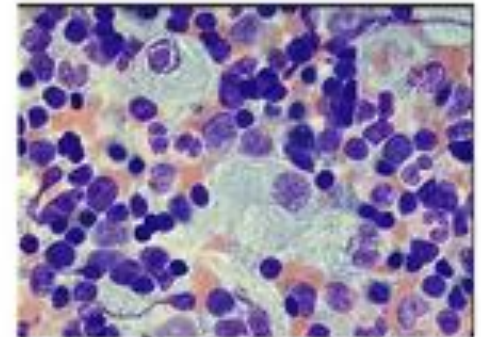
- Le diagnostic précis peut être difficile voire impossible compte tenu de la variabilité clinique et du chevauchement des symptômes des MSL.
- La plupart des MSL se manifestent par des signes neurologiques, musculosquelettiques et viscéraux.
- Si les formes sévères sont souvent rapidement identifiées, **les formes plus atténuées sont souvent méconnues ou diagnostiquées avec un retard significatif**

- La lutte contre l'errance diagnostique et thérapeutique, l'amélioration du parcours de soins et l'accès à l'information constituent les priorités du parcours maladies rares.
- La prise en charge très spécifique des patients atteints de maladies rares nécessite des compétences pluridisciplinaires hospitalières organisées autour d'équipes médicales hautement spécialisées au sein des centres de référence et de compétences maladies rares

- **Un diagnostic précoce est essentiel** depuis l'apparition de traitements spécifiques, comprenant **l'enzymothérapie substitutive et la transplantation de cellules-souches hématopoïétiques**, devenus disponibles pour certaines MSL, permettant de prévenir des manifestations irréversibles et handicapantes



# ENZYMOPATHIE DE SURCHARGE



# M. RARES

## QUAND Y PENSER ?

- Une situation ou un tableau clinique que l'on ne comprend pas.
  - Un tableau associant une combinaison inexpliquée de signes.
  - Des signes « fonctionnels » ou une maladie rare ?
  - Une sortie d'hospitalisation où le diagnostic est évoqué ou posé.
  - Une famille « porteuse » ou atteinte.
  - L'avis ou la pression des patients et de leur entourage familial.
- Diagnostiquer une maladie rare, c'est d'abord y penser

## QUE FAIRE SI ON PENSE À UNE MALADIE RARE ?

Demander un avis spécialisé dans la discipline d'organe concernée.

Contacter les ressources identifiées

- **Maladies rares : Intérêt du diagnostic**  
Explications Déculpabilisation... Prise en charge Développement thérapies ciblées  
Pronostic évolutif Conseil génétique  
Diagnostic prénatal, DPI Diagnostic présymptomatique

- **Approche transversale et multidisciplinaire**  
Généticien (maladies génétiques) Spécialistes  
d'organe Pédiatre (3/4 maladies pédiatriques)  
Médecin interniste Médecin généraliste  
Pharmacien et préparateur en pharmacie  
Paramédicaux : kiné, psychomot,  
orthophoniste...

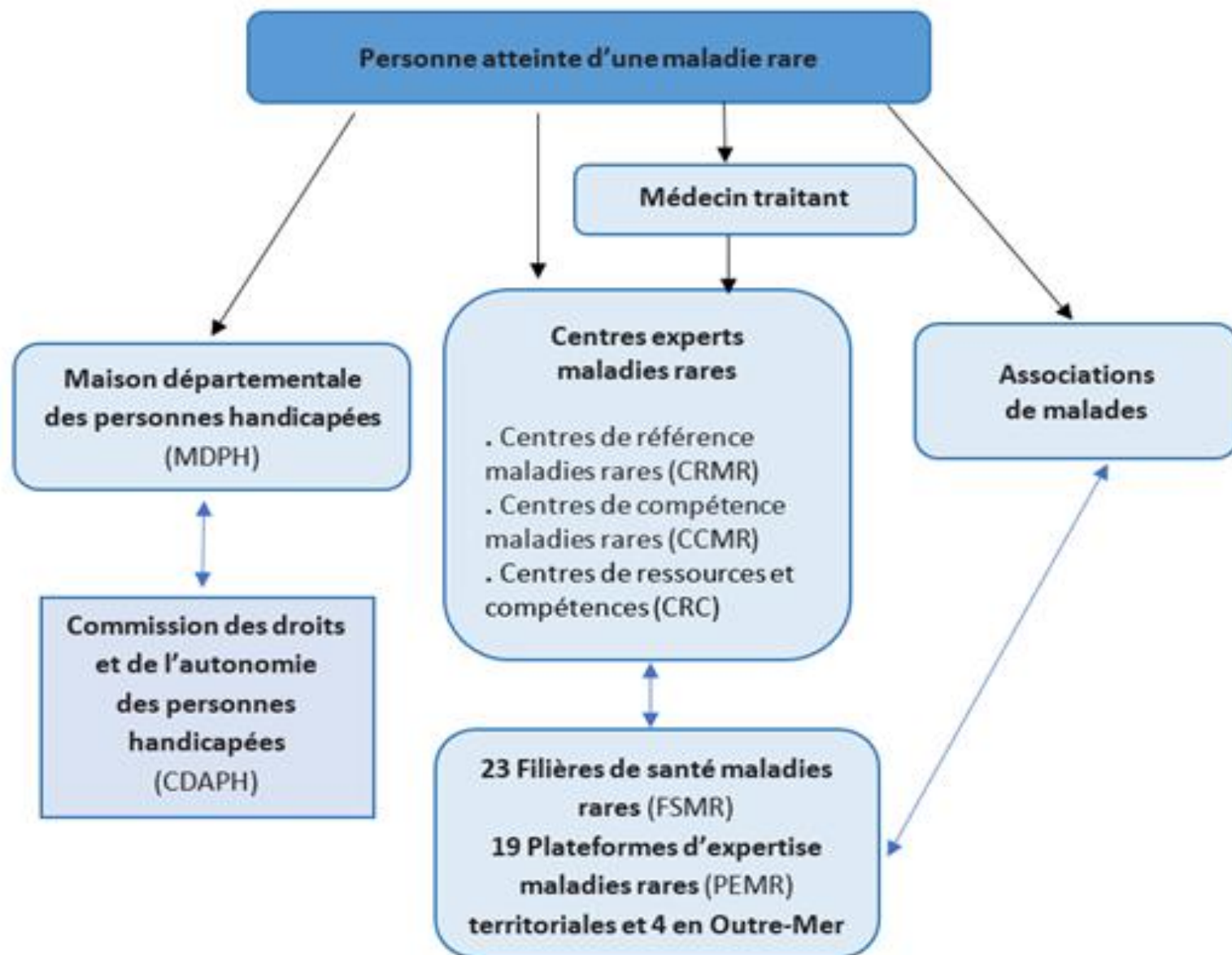
# DEPISTAGE NEONATAL POUR

## pour lutter contre l'errance diagnostique et thérapeutique

### Les maladies dépistées à la naissance

- **La phénylcétonurie** : maladie génétique qui entraîne un retard mental sévère et des complications neuropsychiatriques
- **L'hypothyroïdie congénitale** : défaut du fonctionnement de la glande thyroïde qui génère notamment un retard mental sévère
- **L'hyperplasie congénitale des surrénales** : défaut génétique du fonctionnement des glandes surrénales qui peut déboucher sur des déshydratations aiguës sévères et des troubles du développement génital
- **La drépanocytose** : anomalie génétique de l'hémoglobine qui peut se traduire par une anémie persistante, des complications vasculaires, des crises douloureuses et des infections répétées
- **La mucoviscidose** : maladie génétique qui entraîne des infections respiratoires sévères et répétées ainsi que des complications digestives.
- **Le déficit en MCAD** (à partir de 2020) : maladie métabolique, héréditaire, se caractérisant par l'incapacité de l'organisme à assimiler les graisses et provoque des crises métabolique en période de jeûne pouvant conduire à la mort subite du nourrisson.

## Parcours de prise en charge d'une personne atteinte d'une maladie rare



# Maladie de Gaucher

- La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit enzymatique.
- C'est une maladie génétique grave, progressive et invalidante pouvant conduire à un handicap avec certaines complications irréversibles



# Maladie de Gaucher

- Il existe 3 formes de la maladie de Gaucher

## Type 1:

Elle représente *95% des cas* et n'a pas d'atteinte neurologique.

## Type 2:

Elle représente *moins de 1% des cas* avec une atteinte neurologique précoce, sévère et d'évolution très rapide.

## Type 3:

Elle représente *moins de 5% des cas* avec une atteinte neurologique plus tardive et d'évolution plus progressive que le type 2.

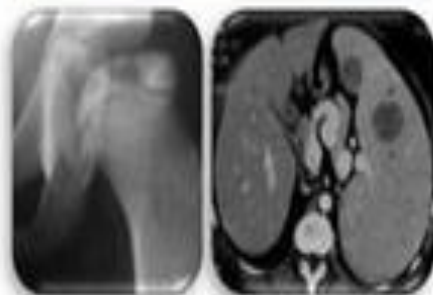


### Physiopathologie

- Maladie de surcharge lysosomale
- Déficit en glucocérébrosidase
- Accumulation de glucosylcéramide dans les macrophages

### Diagnostic

Activité de la  
glucocérébrosidase ↓↓↓  
Mutation du gène GBA1



### Manifestations cliniques

Age au diagnostic	22 ans
Prévalence	1:136 000 1:1000 (juifs ashkénazes)
Errance diagnostique	7-15 ans



Atteinte  
neurologique  
(type 2 et 3)

Splénomégalie  
> 90%

Hépatomégalie  
60-80%

Ostéonécroses,  
infarctus osseux  
Ostéoporose  
80%

### Paramètres biologiques

Anémie	50%
Thrombopénie	>90%
Troubles de l'hémostase	
Hypergammaglobulinémie	
MGUS	
Hyperferritinémie	

### Complications

Maladie de Parkinson  
Myélome multiple, lymphomes  
Cancers solides

### Prise en charge thérapeutique

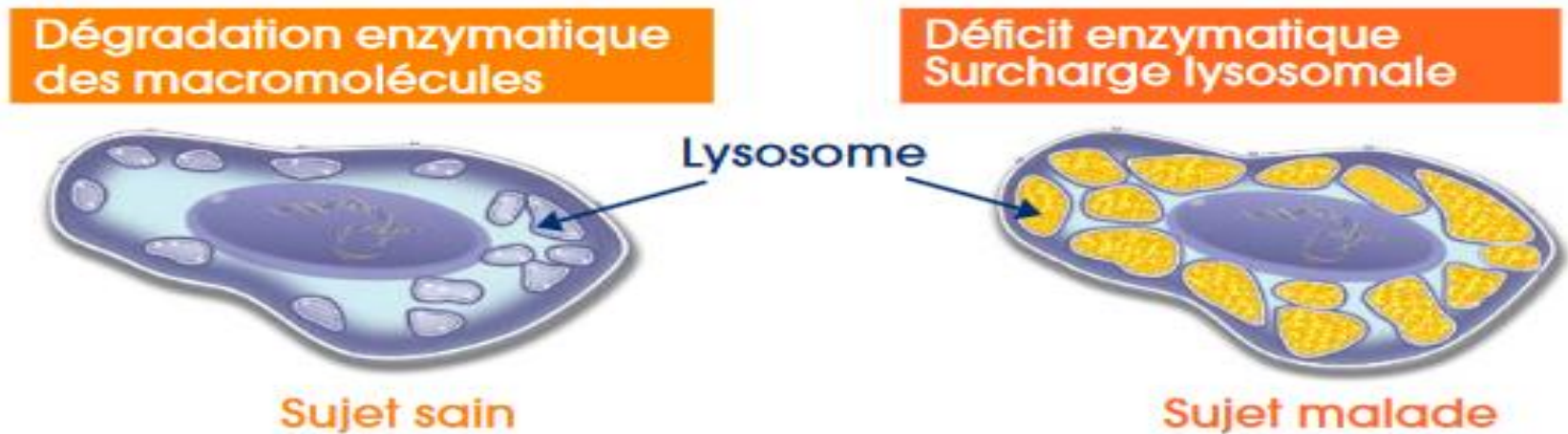
Non systématique  
Enzymothérapie substitutive  
(Velaglucérase, Imiglucérase)  
Réducteurs de substrat (Eliglustat)

# Références M. Gaucher

- 1. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins de la maladie de Gaucher. 2022.
- 2. Javier et al. Atteintes ostéoarticulaires de la maladie de Gaucher chez l'adulte: de la physiopathologie au traitement. Press Med. 2007; 36(12 Pt 3):1971-1984.
- 3. Mistry et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematol. 2007; 82(8):697-701.
- 4. Kaplan et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:603-608

# Maladie de Fabry

- La maladie de Fabry (MF) est une maladie lysosomale, de transmission liée au chromosome X, due à **un déficit en alpha-galactosidase A**, enzyme responsable de la dégradation du globotriaosylcéramide (Gb 3).



■ L'accumulation progressive de Gb<sub>3</sub> est à l'origine d'une vasculopathie systémique et de processus pro-fibrosants.

# M. De Fabry



## ATTEINTE OCULAIRE

- ☐ Cornée verticillée sans diminution de l'acuité visuelle
- ☐ Opacités cornéennes



## ATTEINTE AUDITIVE

- ☐ Hypoacousie
- ☐ Surdité



## TROUBLES DIGESTIFS

- ☐ Douleurs abdominales
- ☐ Diarrhées
- ☐ Vomissements



## ATTEINTE CUTANÉE

- ☐ Angiokératomes



## ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

- ☐ Douleurs chroniques neuropathiques
- ☐ Acroparesth sies



## ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

- ☐ AIT\*, AVC\*\* précoces et récidivants

\*AIT : Accident Ischémique Transitoire

\*\*AVC : Accident Vasculaire Cérébral



## ATTEINTE CARDIAQUE

- ☐ Hypertrophie ventriculaire gauche
- ☐ CMH d'allure primitive
- ☐ Troubles de la conduction et de la repolarisation



## ATTEINTE RÉNALE

- ☐ Microalbuminurie évoluant vers une protéinurie massive
- ☐ Insuffisance rénale évoluant vers la dialyse ou la greffe



- ☐ Fièvres récidivantes
- ☐ Hypohidrose / anhidrose
- ☐ Intolérance à la chaleur
- ☐ Intolérance à l'exercice physique

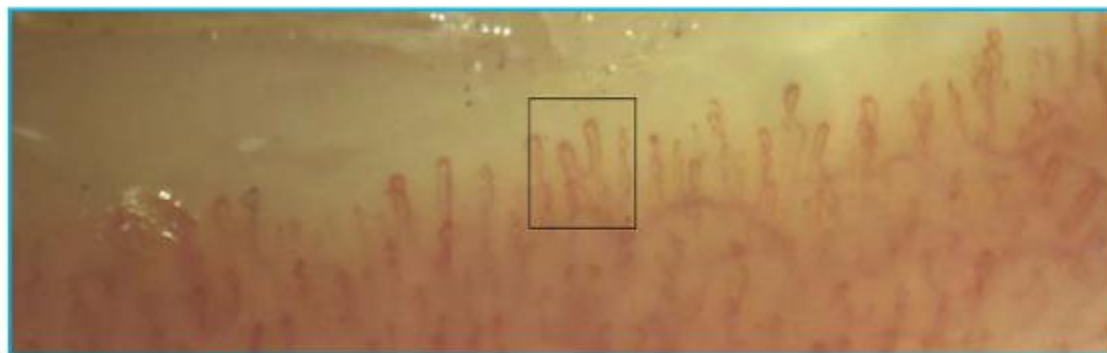
Atteinte cardiovasculaire :  
**1 re cause de décès**  
des patients atteints de la maladie de Fabry  
(hommes et femmes)



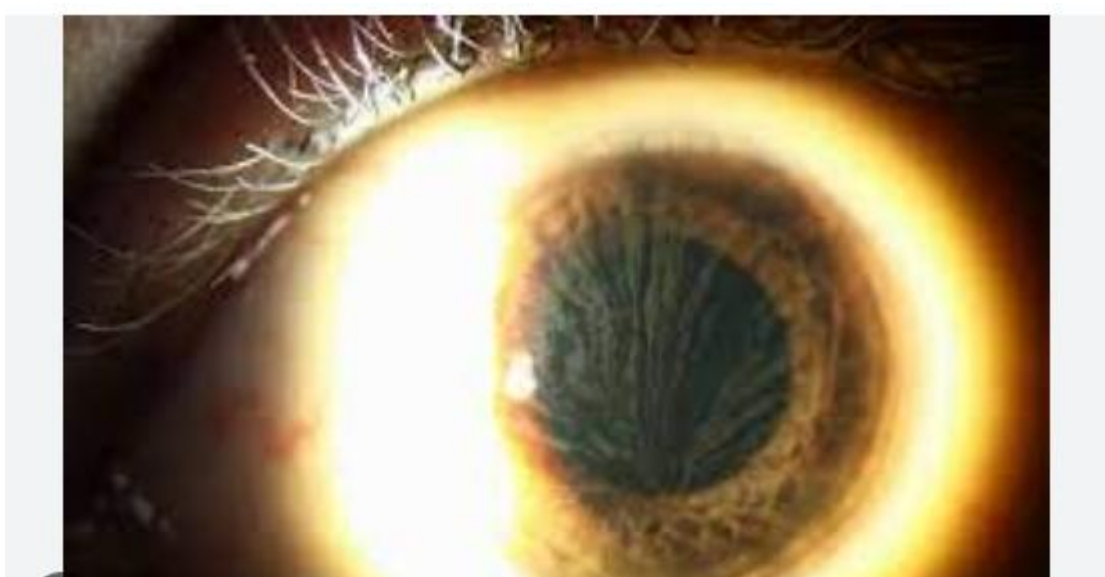


■ Angiokératomes diffus sur le tronc.

*\*Remerciements : Pr Olivier Fain, Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, Paris*



■ Mégacapillaires visibles en capillaroscopie



- **Un diagnostic précoce** de cette maladie rare “grande simulatrice” est indispensable pour optimiser l’efficacité des traitements.
- **L’enquête familiale** est essentielle pour diagnostiquer la MF. La réalisation d’un arbre généalogique permet d’informer les apparentés sur la maladie, sur son mode de transmission et sur son expressivité clinique variable

La prise en charge de la maladie de Fabry repose sur:

- Le traitement symptomatique des atteintes d’organe,
- **L’enzymothérapie substitutive.**