

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 29 mars 2016

Hôpital cantonal de Genève

Que faire devant une suspicion de maladie rare ?

Dr J. Serratrice, Dr J. Stirnemann

Introduits par le Pr Wolf-Henning Boehncke, patron de la dermato, j'ai failli commettre l'impair de penser qu'ils étaient dermatologues eux aussi...mais c'est bien au SMIG qu'ils sont rattachés, le service de médecine interne générale.

J. Serratrice vient de Marseille, il s'est intéressé longtemps à des maladies rares, plutôt neuromusculaires, et J. Stirnemann semble avoir eu un parcours plutôt parisien, en tout cas en partie, lors duquel il s'est intéressé aux maladies du lysosome et à certaines maladies auto-immunes.



(<-Stirnemann)



(Serratrice->)

Les maladies rares sont au nombre de 7'000 environ...avec une prévalence inférieure à 1/2'000....On estime que 500'000 personnes en Suisse en sont affectées...3 millions en France...6-8% de la population générale...

Le principal problème des maladies rares c'est qu'elles ne sont pas invoquées dans le diagnostic différentiel, et que le délai diagnostique devient très long...plusieurs années...

La majorité des maladies rares sont d'origine génétique...la moitié apparaît à l'âge pédiatrique, mais l'autre moitié ne survient qu'à l'âge adulte...ces maladies peuvent être chroniques et invalidantes, elles s'expriment souvent très différemment...elles nécessitent donc un effort multidisciplinaire aussi bien diagnostique que thérapeutique...et c'est pourquoi nous sommes directement concernés...

Outre les maladies génétiques, il y a les maladies de surcharge (génétiques elle aussi), les maladies autoimmunes, les vasculites, les déficits immunitaires acquis ou non, les syndromes paranéoplasiques...etc...

Quand penser à une maladie rare ?

- lorsque je ne sais pas de quoi il s'agit...

Une femme de 62 ans, infirmière en psychiatrie, n'arrive ni à marcher ni à lire...L'examen montre un trouble oculomoteur et une ataxie...Le trouble oculomoteur pris tout d'abord pour un nystagmus multidirectionnel, s'avère être un « opsoclonus myoclonus » dû à une atteinte immunologique du cervelet et du rhombocéphale par des anticorps antiSOX1, dans le cadre d'un carcinome neuroendocrine bien différencié (localisation ?). Il s'agit donc d'un syndrome paranéoplasique rare (à signaler que l'IRM cérébrale était normale).

- lorsque je crois savoir, mais que ça n'évolue pas comme ça devrait...

Une patiente avec une thrombopénie, une ferritine augmentée (mais avec une saturation normale), sans mutation C282Y qui signe habituellement une hémochromatose classique, mais avec la mutation H63D hétérozygote, pouvant parler pour une hémochromatose mineure...Malgré les saignées proposées, la ferritine reste élevée ($\pm 800 \mu\text{g/l}$). Par la suite, la patiente présente une ostéonécrose d'une épaule...Ceci entraîne finalement la suspicion du clinicien qui confirme l'existence d'une maladie de Gaucher en dosant la glucosécérébrosidase.

La **maladie de Gaucher**, aussi appelée **sphingolipidose**, est une [maladie de surcharge lysosomale](#), fréquemment présente chez les juifs [Ashkénazes](#)¹, en rapport avec un déficit enzymatique en [glucocérébrosidase](#) due à une mutation autosomique récessive du [gène](#) lié à l'enzyme *β -glucosidase acide*, et conduit à une accumulation de son substrat, le [glucocérébroside](#) (un sphingolipide) en particulier dans le système nerveux mais aussi dans la [rate](#), le [foie](#), les [poumons](#), la [moelle osseuse](#). (wikipedia)

- lorsque mon traitement ne marche pas...

Une femme de 63 ans ne parvient plus à tenir sa tête droite et présente un « syndrome de la tête inclinée ». Elle a une atteinte sélective des muscles de la ceinture scapulaire, avec atrophie du trapèze, de la musculature paravertébrale, et un déficit d'un sterno cleido mastoïdien.

Les CK sont élevées (794 U/l), comme les anticorps antinucléaires (1/1280).

L'IRM confirme une atrophie musculaire, la biopsie montre une myopathie inflammatoire. Un traitement par corticoïdes est entrepris (1 mg/kg/j), sans doute avec l'idée d'une maladie autoimmune...mais ça s'aggrave...

Dans un 2^e temps, on apprend que la patiente « randonne » régulièrement dans le pays basque...Un western blot pour la maladie de Lyme est positif...aussi dans le LCR (liquide céphalo rachidien)...Il s'agit d'une borréliose (Lyme)...Un traitement de Ceftriaxone est débuté et poursuivi pendant 2 mois...

Seuls 8 cas semblables sont décrits dans la littérature !

- lorsque l'anamnèse nous dit que quelque chose ne colle pas...

Un patient (ou une patiente...je ne me souviens plus...) présente un urticaire chronique et des arthralgies à la hanche et au genou...Son père aussi souffre d'un urticaire avec fièvre et arthralgies sévères..Il présente en outre depuis longtemps une surdité de perception précoce.

Le frère (du père ou du patient ?) présente aussi un urticaire avec arthralgie, fièvre et conjonctivite...

C'est un syndrome de Muckle Wells (ou syndrome d'urticaire au froid familial)...on recherche la mutation du gène de la cryopyrine...

la Cryopyrine joue un rôle crucial dans le contrôle de l'immunité innée et des anomalies de la Cryopyrine entraînent une production anormale de substances pro-inflammatoires. (<http://www.affmf.com/les-fi%C3%A8vres-r%C3%A9currentes-h%C3%A9r%C3%A9ditaires/les-caps/>)

....mais il y a un traitement...en l'occurrence l'anakinra ou Kineret®, antagoniste des récepteur de l'interleukine 1 (IL1)

- quand l'histoire est typique...

Une femme de 60 ans, ancienne laborantine, a des antécédents de maladie de Crohn, et elle est suivie pour une polyarthrite séronégative (PR)...Elle présente des diarrhées et de la fièvre depuis quelques mois.

Après prise d'antiTNF pour sa PR, la situation s'aggrave...C'est une maladie de Whipple (présentée au colloque du mardi le 10.2.2015 par J. Stirnemann : file:///Users/ericbierensdehaan/Downloads/150210b_PR_et_diarrhee.pdf) et c'est une infection à *Tropheryma whippelii*.

- Quand on est face à des syndromes banaux...

Une femme de 26 ans présente des oedèmes récidivants du visage...Les IgE sériques sont augmentées (IgE 735 U/l , N= < 118 U/l). Elle est par ailleurs anxieuse, fatiguée, logorrhéique...on évoque un hypercorticisme...La sécrétion cortisolique a effectivement perdu sa cyclicité...et l'imagerie confirme un adénome de la surrénale droite...

Voilà donc une leçon qui nous montre qu'effectivement les maladies rares sont rares...mais que comme elles sont nombreuses, elles doivent nous rester à l'esprit...

La plupart sont diagnostiquées entre 6 et 20 ans...dans 40% des cas, elles ont été précédées de diagnostics erronés...et dans plus de la moitié des cas les 1ers symptômes n'ont pas été pris en considération.

C'est pourquoi le SMIG est en train de mettre sur pied une consultation dédiée aux maladies rares...La Hotline c'est 0848 314372...
et l'email contact@infomaladiesrares.ch

N'hésitez pas à les contacter en cas de doutes...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch