

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

69^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Thierry DEBORD

MALADIES HÉRÉDITAIRES RARES RÉVÉLÉES À L'ÂGE ADULTE

Organisateurs :

Professeur Jean CABANE et Docteur Nadia BELMATOUG

Vendredi 18 mars 2011

9 h 00 – 17 h 00

**Amphithéâtre Rouvillois
Ecole du Val de Grâce
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

**Avec l'aimable participation des Laboratoires
Actelion-Genzyme-Orphan Europe-Pfizer-Shire**

MATINEE

- 9 h 00** Accueil et présentation de la journée
Jean-Marc Ziza et Jean Cabane
- 9 h 30** Maladies neurologiques curables : hyperammoniémies, neurolipidoses, homocystinuries
Frédéric Sedel, Pitié-Salpêtrière, Paris
- 9 h 50** Quels diagnostics de maladies rares héréditaires évoquer devant une hépatosplénomé- galie, associée ou non à des cytopénies ?
Jérôme Stirnemann, Jean Verdier, Bondy
- 10 h 15** Acrosyndromes
Jean Cabane, Saint Antoine, Paris
- 10 h 35** PAUSE-CAFÉ
- 11 h 00** Mucoviscidose
Stéphane Durupt, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon
- 11 h 40** Signes cutanés évocateurs d'une maladie héréditaire chez l'adulte
Vanessa Leguy, Centre Le Bocage, Dijon
- 12 h 10** Problèmes oculaires rares héréditaires à révélation tardive
Antoine Brézin, Cochin, Paris

APRES-MIDI

- 14 h 00** Douleurs abdominales et porphyries
Jean-Charles Deybach, Necker, Paris
- 14 h 40** Nécroses osseuses et problèmes rhumatologiques rares
Nadia Belmatoug, Beaujon, Clichy
- 15 h 10** PAUSE
- 15 h 30** Muscles à problèmes rares
Patrick Cherin, Pitié-Salpêtrière, Paris
- 16 h 10** Problèmes de reins
Olivier Lidove, Bichat, Paris
- 16 h 50** Conclusions
Jean Cabane

**MALADIES NEUROLOGIQUES CURABLES :
HYPERAMMONIEMIES, NEUROLIPIDOSES, HOMOCYSTINURIES**

*Frédéric Sedel,
Pitié-Salpêtrière, Paris*

QUELS DIAGNOSTICS DE MALADIES RARES HEREDITAIRES EVOQUER DEVANT UNE HEPATO-SPLENOMEGALIE, ASSOCIEE OU NON A DES CYTOPENIES ?

*Jérôme Stirnemann,
Jean Verdier, Bondy*

La splénomégalie (+/- hépatomégalie) est un symptôme relativement fréquent dont les étiologies sont multiples : causes infectieuses, pathologies hématologiques malignes ou néoplasiques, hémolyses chroniques, toutes causes d'hypertension portale, maladies systémiques, mais aussi plusieurs maladies de surcharge. Elle est parfois accompagnée de cytopénies (thrombopénies et anémie) qui sont soit en rapport avec l'hypersplénisme, soit en rapport avec l'étiologie (cause centrale d'une hémopathie par exemple). Les cytopénies orientent peu vers le diagnostic étiologique.

Parmi les causes héréditaires, on relève la sphérocytose héréditaire, relativement facile à diagnostiquer et quasiment constamment associée à une splénomégalie, mais aussi plusieurs maladies lysosomales :

- La maladie de Gaucher, souvent révélée à l'âge adulte, entraînant parfois, en plus de la spléno- et de l'hépatomégalie, des atteintes osseuses et des anomalies biologiques (thrombopénie, anémie, augmentation de la ferritine, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la chitotriosidase et des phosphatases acides). La MG bénéficie de traitements spécifiques.
- Les maladies de Niemann-Pick B et C, dont certaines formes peuvent se révéler à l'âge adulte. Le type A ne touche que l'enfant. Dans les formes de type B, l'âge de début est très variable (jusqu'à l'âge adulte) et le signe le plus constant est l'hépatosplénomégalie parfois associée à des signes pulmonaires. La maladie de Niemann-Pick type C (totalement distincte des types A et B) est une lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive, parfois révélée à l'âge adulte et pour laquelle un traitement par miglustat peut être proposé.
- La maladie de stockage en ester de cholestérol (exceptionnels déficits en lipase acide lysosomale), pouvant se révéler parfois à l'âge adulte et entraînant fréquemment hépato- et splénomégalie.

Après avoir éliminé une cause « fréquente » par un examen clinique recherchant notamment de la fièvre et/ou des adénopathies (qui vont alors contre le diagnostic de maladies de surcharge) et un bilan biologique initial, le diagnostic d'une maladie lysosomale peut alors être évoqué par le myélogramme (ou la biopsie ostéomédullaire), quasiment toujours anormal si les lames sont soigneusement analysées par un cytologiste averti. Ces examens de la moelle ne sont pas obligatoires pour affirmer le diagnostic, qui le sera par les dosages enzymatiques : gluco cérébrosidase pour la maladie de Gaucher, sphingomyélinase acide pour la maladie de Niemann-Pick B, lipase acide pour la maladie de stockage en ester de cholestérol. Le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick de type C est plus complexe et nécessite un test spécifique (Filipine) et/ou de la biologie moléculaire.

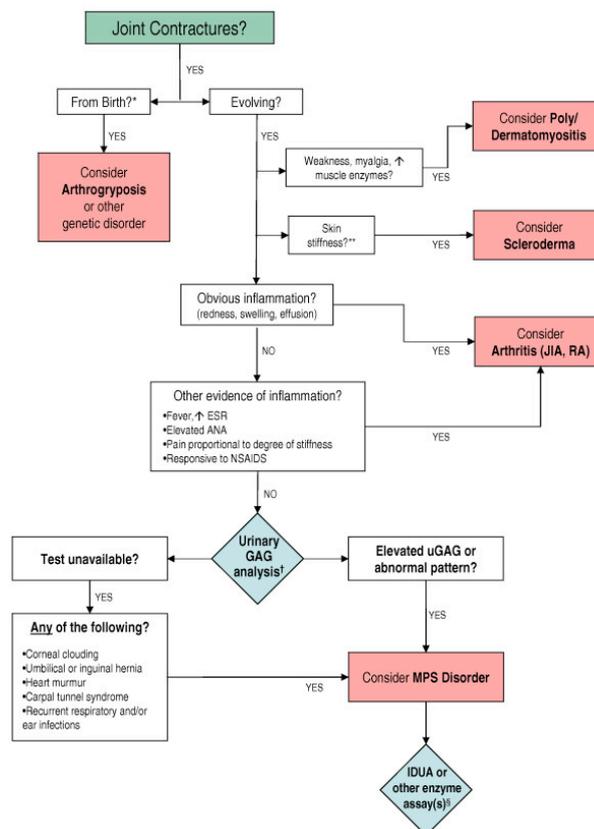
ACROSYNDROMES

*Jean Cabane,
Saint Antoine, Paris*

Les extrémités peuvent être révélatrices de pathologies héréditaires capables de se révéler à l'âge adulte de différentes façons :

*** Modifications du système locomoteur: articulations, tendons, muscles**

Des rétractions tendineuses donnant le tableau de « doigts accrocheurs » peuvent témoigner d'un dépôt de glycosaminoglycanes dont la variante bénigne est le Syndrome de Scheie. Il est important de faire le diagnostic différentiel de ces pathologies avec la sclérodermie ou les autres pathologies du système locomoteur.



*** Atteintes des vaisseaux**

Des phénomènes vasculaires peuvent être en cause. L'ischémie digitale (permanente ou paroxystique) n'est pas un mode de révélation de pathologies héréditaires, et des cas d'ischémie distale sont rarement rapportés à un obstacle comme des exostoses poplitées.

Des hémorragies peuvent survenir dans les maladies du tissu élastique comme le syndrome d'Ehlers-Danlos de type IV.

*** Atteintes nerveuses**

Enfin et surtout, des anomalies nerveuses peuvent être les signes d'appel de pathologies héréditaires : déficits sensitifs mais surtout douleurs neuropathiques telles que celles survenant dans la maladie de Fabry. Les autres signes de la maladie (atteinte rénale, cardiaque, cornéenne, cutanée, etc..) aident à l'évoquer et à prescrire le dosage d'alpha-galactosidase et de GB3 dont les anomalies font le diagnostic.

*** Atteintes de la peau des extrémités**

Citons la porphyrie cutanée tardive, l'urticaire au froid familiale, et les autres maladies cutanées qui seront détaillées dans l'exposé de Vanessa Leguy

Conclusion

Les extrémités peuvent être atteintes dans de rares maladies héréditaires à révélation tardive. La maladie de Fabry et de Scheie en sont les principales.

MUCOVISCIDOSE

*Stéphane Durupt,
Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon*

La mucoviscidose reste la plus fréquente des maladies génétiques mortelles dans les populations blanches. Elle touche 5500 malades en France. L'amélioration de la prise en charge de la maladie s'est accompagnée d'une augmentation très importante de l'espérance de vie qui dépasse 40 ans pour les enfants nés aujourd'hui. La proportion de patients adultes augmente ainsi régulièrement atteignant presque 40 %. D'importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie depuis l'identification du gène (chromosome 7) en 1989 et la compréhension de la structure et des fonctions de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembraneconductance Regulator) ont été réalisés, mais, l'essentiel des progrès obtenus sur le pronostic de la maladie est lié à l'intensification de la prise en charge. En France, celle-ci a bénéficié d'une organisation de soins structurée depuis 2001, date de la mise en place des centres de ressources et de compétences (CRCM) avant la généralisation du dépistage néonatal systématique de la maladie au niveau national en 2002.

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Plus de 1500 mutations ont été identifiées sur le gène CFTR. Cependant la trentaine de mutations couramment recherchées en routine couvre environ 85 à 90% des allèles mutés chez les patients. En France, environ la moitié des malades sont homozygotes pour la mutation delta F508 et les deux tiers ont une hétérozygotie composite incluant la mutation delta F508.

CFTR est une protéine membranaire ATP-dépendante située au pôle apical de l'ensemble des cellules épithéliales de l'organisme. Elle a, entre autre, un rôle de régulation des échanges hydroélectrolytiques à travers la membrane épithéliale.

En fonction des conséquences des mutations du gène *CFTR* sur la structure et la fonction de la protéine CFTR, un regroupement en 5 classes a été proposé. Cette classification ne permet pas d'établir de corrélations génotype-phénotype fiable au sein des mutations des groupes 1, 2 et 3 ; seules les mutations des groupes 4 et 5 sont associées à des formes cliniques à expression tardive ou incomplète, voir à des formes monosymptomatiques.

La dysfonction de CFTR est documentée par un test de la sueur pathologique, réalisé par une équipe expérimentée. Le test est considéré comme positif si le taux de chlore est supérieur à 60 mmol/l, négatif s'il est inférieur à 40 mmol/l. Les valeurs entre 40 et 60 mmol/l sont suspectes, parfois associées aux phénotypes incomplets de la maladie.

Pour la majorité des patients adultes, le diagnostic a été posé dans l'enfance. Les signes respiratoires sont souvent au premier plan (bronchite chronique évoluant progressivement vers une bronchorrhée chronique par dilatation des bronches avec une colonisation par différents germes- *P. aeruginosa* dans 80% des cas). Les signes ORL sont fréquents et souvent invalidants. La plupart des adultes ayant une maladie évoluant depuis l'enfance ont une insuffisance pancréatique exocrine et une atteinte hépatique le plus souvent asymptomatique : la plus grave mais la plus rare est la cirrhose multi-nodulaire, responsable d'une hypertension portale , alors même que l'insuffisance hépatocellulaire est très tardive. La vésicule biliaire est très souvent atrophique, les lithiases fréquentes et parfois symptomatiques (Fig 1).

Les formes à révélation tardive (*les CFTR-related diseases dans la littérature ou CFTRpathies*) sont liées à des diagnostics méconnus pendant l'enfance qui sont devenus rares, et à d'authentiques révélations tardives de la maladie. Il s'agit classiquement, mais non constamment, de formes cliniques moins sévères. La **bronchectasie** est la présentation clinique la plus fréquente. Une **rhinosinusite chronique ou récidivante, avec polypose nasale** et antécédents de chirurgies ORL multiples est fréquente dans les formes de l'adulte. **L'absence bilatérale congénitale des canaux déférents**, qui est une caractéristique constante des sujets masculins atteints de mucoviscidose classique, peut révéler tardivement une mucoviscidose. Il peut s'agir d'une forme strictement monosymptomatique ou associée à des infections rhinosinusiennes ou bronchiques peu symptomatiques avec un pronostic favorable. Des poussées récidivantes de **pancréatite idiopathique isolée**, sans manifestation respiratoire peuvent révéler la maladie chez l'adulte (Fig 2). Dans ces formes à révélation tardive, parfois monosymptomatiques, le test de la sueur peut être faiblement positif ou intermédiaire (entre 40 et 60 mmol/l de chlore sudoral), voir totalement négatif .Un génotypage est nécessaire au diagnostic.

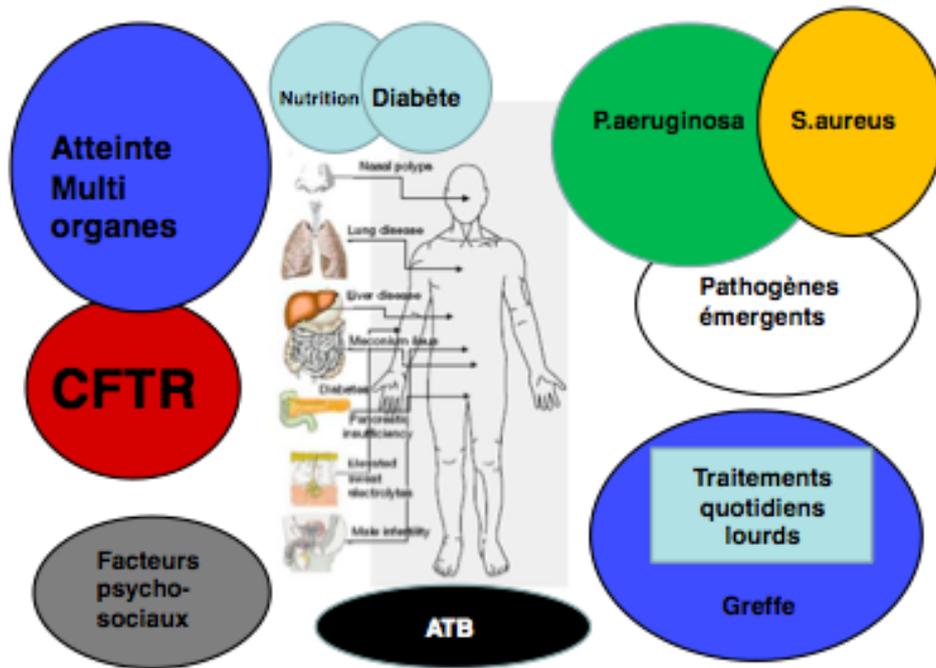
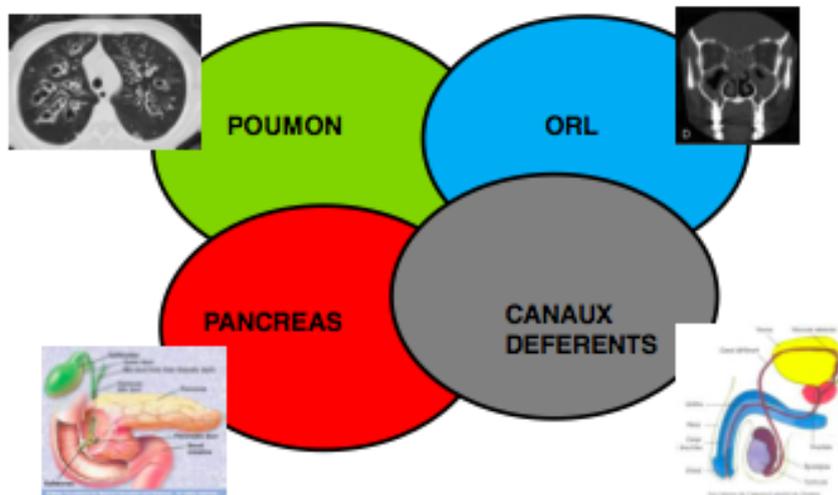


Fig 1

Fig 2 : Circonstances cliniques pouvant révéler une mucoviscidose de l'adulte



**SIGNES CUTANES EVOCATEURS D'UNE MALADIE HEREDITAIRE
CHEZ L'ADULTE**

*Vanessa Leguy,
Centre Le Bocage, Dijon*

PROBLEMES OCULAIRES RARES HEREDITAIRES A REVELATION TARDIVE

*Antoine Brézin,
Cochin, Paris*

Des affections d'origine génétique particulièrement diverses peuvent être révélées par un examen ophtalmologique : l'examen du segment antérieur et du fond d'œil font partie intégrante de l'examen pluridisciplinaire de nombreuses maladies héréditaires.

- Glaucome et DMLA : rôle de l'hérédité

Certaines maladies oculaires fréquentes telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou le glaucome primitif à angle ouvert ont une composante héréditaire connue. Cependant, dans les formes habituelles de ces maladies, une origine monogénique est rarement identifiée. Parmi les glaucomes primitifs à angle ouvert, une mutation du gène MYOC (codant pour la myociline) n'est retrouvée que dans environ 3 % des cas. La plupart sont des glaucomes juvéniles, mais quelques glaucomes plus tardifs ont été également observés, avec généralement une corrélation phénotype/génotype nette. De même quelques formes très rares de dystrophie maculaire (Sorsby, North Carolina et autres) pourraient constituer des modèles de certaines DMLA. Par ailleurs, certains diabètes de transmission maternelle, liés à des mutations de l'ADN mitochondrial, sont responsables d'anomalies maculaires (*pattern dystrophy*).

- Génétique et inflammation intra-oculaire

Dans le domaine de l'inflammation intra-oculaire plusieurs formes d'uvéite sont liées à des allèles HLA de classe I. Les uvéites associées à l'HLA B27 peuvent fréquemment révéler des spondylarthropathies méconnues. L'œil constitue un des éléments pronostic essentiel de la maladie de Behçet, pour laquelle il existe une liaison avec l'HLA B51. Enfin, une forme rare d'uvéite postérieure la chorioretinopathie de type birdshot est le prototype d'une maladie oculaire auto-immune à révélation tardive. Cette maladie, uniquement observée chez les patients d'origine européenne, est celle présentant la plus forte liaison avec un allèle HLA de classe I : tous les patients sont porteurs de l'HLA A29.

- La maladie de Fabry liée à un déficit enzymatique en galactosidase A, peut être diagnostiquée la mise en évidence d'une cornée verticillée.

- Exemples de maladies héréditaires des vaisseaux associées à des manifestations oculaires

Plusieurs maladies vasculaires héréditaires monogéniques peuvent être révélées par l'examen du fond d'œil, dont les cavernomatoses liées aux mutations du gène KRIT1/CCM1 ou les angiomes rétiniens du syndrome de Von-Hippel-Lindau. La maladie de Rendu Osler ou télangiectasie héréditaire de type 1 (HHT1) peut également entraîner des anomalies des vaisseaux de la conjonctive et/ou du fond d'œil.

- Œil et tumeurs d'origine héréditaire

Des lésions d'hyperplasies congénitales de l'épithélium pigmentaire rétinien sont régulièrement associées aux polyposes digestives familiales liées à des mutations du gène suppresseur de tumeur APC.

- Anomalies de position du cristallin

Des anomalies de position du cristallin peuvent s'inscrire dans le cadre de syndrome de Marfan ou d'hyperhomocystéinémie.

- Amyloses familiales

De nombreuses formes d'amylose familiale sont susceptibles d'avoir un retentissement oculaire, révélés par des opacités vitréennes ou par des anomalies iriennes.

DOULEURS ABDOMINALES ET PORPHYRIES

*Jean-Charles Deybach,
Necker, Paris*

Les porphyries héréditaires constituent un groupe de huit maladies métaboliques chacune étant la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Les déficits enzymatiques résultent de mutations des gènes codants correspondants. Ces déficits entraînent une accumulation de porphyrines et/ou une accumulation de ses précurseurs (acide delta aminolévulinique, ALA et porphobilinogène, PBG).

Les porphyries sont caractérisées par des manifestations neuro-viscérales intermittentes, des lésions cutanées ou par la combinaison de ces deux manifestations et sont classées en deux groupes, hépatique et érythropoïétique, selon le tissu dans lequel prédomine l'anomalie métabolique (foie, moelle).

Les porphyries hépatiques chroniques chez l'adulte, et les porphyries érythropoïétiques chez l'enfant, se manifestent par la présence de lésions cutanées bulleuses ou photo-algiques. Elles ne s'accompagnent pas de symptômes neuro-viscéraux.

Les porphyries hépatiques aiguës se manifestent essentiellement chez l'adulte et se caractérisent par des crises neuro-viscérales avec douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements, constipation, troubles hydroélectriques, troubles neurologiques et troubles psychiques. Les précurseurs PBG, mais surtout ALA, sont à l'origine de ces manifestations neuro-viscérales. Le diagnostic de crise aiguë repose essentiellement sur les dosages urinaires des précurseurs ALA et surtout PBG. Les crises aiguës sont une urgence thérapeutique et doivent être traitées par injection d'hémine humaine, perfusion d'hydrates de carbone et opiacés. Le pronostic dépend du type de porphyrie et de la durée des errances diagnostiques et thérapeutiques.

NECROSES OSSEUSES ET PROBLEMES RHUMATOLOGIQUES RARES

*Nadia Belmatoug,
Beaujon, Clichy*

MUSCLES A PROBLEMES RARES

*Patrick Cherin,
Pitié-Salpêtrière, Paris*

PROBLEMES DE REINS

*Olivier Lidove,
Bichat, Paris*

Trois thématiques sont abordées lors de cette session consacrée aux maladies rénales.

Dans une première partie, **l'hypokaliémie**, situation fréquente en médecine est abordée. La conduite à tenir devant une hypokaliémie inclut d'abord la prise en charge de l'urgence, en particulier quand l'hypokaliémie est profonde et/ou s'il existe des troubles du rythme cardiaque.

La deuxième étape consiste à regarder s'il existe une cause médicamenteuse. Même en l'absence de prise médicamenteuse reconnue par le patient, il peut être utile de rechercher la présence de diurétiques dans les urines.

Dans un troisième temps, il faut évoquer une hypokaliémie de transfert, un certain nombre de circonstances augmentant le transfert intra-cellulaire du potassium. Ces situations incluent l'hyperinsulinisme, l'alcalose et l'hypersudation.

L'association hypokaliémie et hypertension artérielle évoque un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.

Une fois cette démarche effectuée, l'hypothèse la plus probable sur une hypokaliémie isolée de l'adulte est celle d'une tubulopathie parfois d'origine génétique, avec en particulier le syndrome de Gitelman.

La physiopathologie du syndrome de Gitelman ainsi que ses aspects cliniques et thérapeutiques sont analysés.

Dans une deuxième partie, sont abordés **les problèmes des kystes intra-rénaux**.

La classification de Bosniak a permis d'améliorer la prise en charge des lésions kystiques uniques. Les lésions de type I et II sont surveillées alors que les lésions de type III et IV doivent être opérées compte-tenu du risque de lésions cancéreuses.

L'intérêt de l'IRM rénale, en cas de doute entre type II et III, est rappelé.

En cas de multikystose ou polykystose rénale et/ou hépato-rénale, il convient, dans un premier temps, d'éliminer ce qui n'est pas une polykystose rénale autosomique dominante.

Cette démarche inclut la recherche d'un diabète, de signes extra-rénaux, en particulier de signes neurologiques et/ou évoquant vers une phacomatose. La distinction entre polykystose rénale de type I et de type II est abordée. Les manifestations extra-rénales des polykystoses autosomiques dominantes sont détaillées. Enfin, un exemple de syndrome des gènes contigus est présenté avec association d'une polykystose autosomique dominante de type I et d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (gènes contigus PKD1 et TSC2 sur le chromosome 16).

Dans une troisième partie, **un cas de Maladie de Fabry** survenant chez une femme est présenté.

Ce cas clinique illustre le fait que :

- 1) bien qu'il s'agisse d'une maladie liée à l'X, les femmes ne sont pas que vectrices mais peuvent être malades,
- 2) le diagnostic doit être fait chez la femme par une analyse génétique et il est rappelé que 40 % des femmes ayant une mutation de la maladie de Fabry ont un taux enzymatique d'alpha-galactosidase A normal,
- 3) le cas présenté incluait des kystes parapyéliques qui sont facilement distingués des kystes présentés précédemment,
- 4) l'existence d'un traitement enzymatique substitutif spécifique rend nécessaire la reconnaissance de la maladie idéalement à une phase précoce.

Références bibliographiques :

Gitelman syndrome : pathophysiological and clinical aspects. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, et al. Q J Med 2010;103:741-48.

Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. Pirson Y. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17:173-80.

Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease. A Comprehensive review of the medical literature. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Genet Med 2010;12:668-79.

Nous vous informons que notre

70^e SÉANCE

THROMBOSE ET HEMOSTASE

organisé par

Docteur Jacqueline CONARD

aura lieu le

Vendredi 20 mai 2011 à 9 h 00

Ecole du Val de Grâce - 1, Place Laveran 75005 Paris
Amphithéâtre Rouvillois

PROGRAMME

- 9 h 00 Facteurs de risque de thrombose en milieu médical (Risk Assessment Models, scores)
Marc Samama (Hôtel-Dieu, Paris)
- 9 h 30 Traitements hormonaux et thromboses veineuses
Geneviève Plu-Bureau (Hôtel-Dieu, Paris)
- 10 h 00 Quand rechercher une thrombophilie, chez quels patients, avec quels tests ?
Marie-Hélène Horellou (Hôtel-Dieu, Paris)
- 10 h 30 PAUSE-CAFÉ
- 11 h 00 Traitements anticoagulants de la maladie thromboembolique veineuse et leurs durées
Francis Couturaud (CHU - Brest)
- 11 h 30 Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires chez la femme enceinte
Florence Parent (Antoine Béclère, Clamart)
- 12 h 00 PAUSE DEJEUNER
- 13 h 30 Syndrome des antiphospholipides
Denis Wahl (CHU, Nancy)
- 14 h 00 Arrêter ou ne pas arrêter les antithrombotiques cas de gestes invasifs ?
Marc Samama (Hôtel-Dieu, Paris)
- 14 h 30 Les nouveaux anticoagulants : fin des AVK ?
Jacqueline Conard (Hôtel-Dieu, Paris)
- 15 h 00 Le point sur la Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)
Yves Gruel (Tours)
- 15 h 30 Le point sur la compression élastique
Jean-Pierre BENIGNI (Hôpital Begin, Saint Mandé)
- 16 h 00 Cas clinique