

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>

ÉDITORIAL

Maladies orphelines : ce que les pédiatres peuvent apprendre aux réanimateurs d'adultes

Orphan diseases: what pediatricians may teach adult intensivists

MOTS CLÉS : Maladies métaboliques ; Déficit enzymatique ; Génétique ; Héritaire
KEYWORDS: Metabolic diseases; Enzyme deficit; Genetic disease; Heredity

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 8000 le nombre de maladies rares, c'est-à-dire touchant moins d'un sujet sur 2000 et donc atteignant chacune moins de 30 000 personnes en France. Ces maladies (250 nouvelles sont décrites chaque année) sont parfois appelées orphelines lorsque n'existe ni traitement ni recherche ; 80 % d'entre elles ont une origine génétique identifiée. À l'échelon européen, ces maladies qui touchent 6 à 8 % de la population concernent autour de 30 millions de sujets [1].

Cette rareté explique que ces maladies soient mal connues des médecins, tout particulièrement de ceux qui n'en verront que la petite fraction susceptible de s'accompagner de manifestations menaçant le pronostic vital et justifiant de soins de réanimation. Le pédiatre n'a pas la prétention de bien connaître ces maladies, en dehors de celles se révélant dans l'enfance (elles en représenteraient la moitié), encore doit-il fréquemment s'aider d'avis d'experts ou consulter la littérature et interroger les bases de données. Ainsi, couvrir l'ensemble des maladies rares que le pédiatre (plus précisément les pédiatres surspécialistes, tels que les neuropédiatres, les cardiopédiatres, les spécialistes des maladies métaboliques héréditaires etc...) rencontre et pour lesquelles il peut, par ses connaissances, aider le réanimateur d'adultes est un pari impossible. Pourtant, l'exer-

cice, même partiel, se justifie a fortiori pour celles qui sont accessibles à un traitement spécifique ; celui-ci, associé au traitement symptomatique, peut permettre d'améliorer le pronostic et la qualité de vie. Aujourd'hui, 50 % des médicaments autorisés pour traiter les maladies rares sont destinés à l'usage pédiatrique [2].

L'un des nombreux sites et services récemment créés, « maladies rares-info services » (www.maladiesraresinfo.org) donne dans son rapport d'activité 2005 des informations sur la nature des maladies rares qui motivent un appel (en majorité de la part des patients et de leur famille). On peut y lire qu'à côté des maladies auto-immunes et systémiques, les appels concernent les maladies neurologiques (19,5 %) ou neuromusculaires (4,6 %), les maladies dermatologiques (4,9 %), les cancers rares (4,5 %) ou les maladies hématologiques (4,4 %), les maladies du métabolisme (4 %), sans compter les anomalies du développement embryonnaire d'origine génétique et les maladies chromosomiques.

Parmi cette liste, nous avons choisi de prendre l'exemple des maladies héréditaires du métabolisme car les pédiatres y ont acquis depuis de nombreuses années des compétences qu'ils peuvent mettre aux services des réanimateurs d'adultes. Soulignons que ces maladies touchant tout organe, peuvent s'intégrer aux autres grands groupes des maladies rares, comme les maladies neurologiques (acidurie glutarique de type I, céréoïde lipofuscinoïde...), les maladies neuromusculaires (maladie de Pompe, maladie de McArdle...), les maladies dermatologiques (la tyrosinémie de type II), les cancers (la glycogénose de type I-a, la tyrosinémie de type I...), et les maladies hématologiques (dyséry-

Tableau 1 Orientation diagnostique en fonction des signes cliniques d'appel

Diagnostic à suspecter selon le signe d'appel	Signes cliniques d'orientation	Signes biologiques d'orientation	Examens spécifiques	Principes thérapeutiques
<i>Neurologique</i>				
Coma ou encéphalopathie Déficit du cycle de l'urée	Troubles digestifs, dégoût des protéines, troubles psychiatriques	Hyperammoniémie, cytolyse hépatique	CAAp, acide orotique urinaire	Arrêt du catabolisme, arrêt de l'apport protidique, supplémenter en AA essentiels, épurateur de l'ammoniaque ± hémodiafiltration
Leucinose intermittente	Troubles digestifs, ataxie, odeur spécifique des urines	Cétose	CAAp (↗ leucine, valine, isoleucine, présence d'allo-isoleucine)	Arrêt du catabolisme, arrêt de l'apport d'AA ramifiés et apport d'AA essentiels ± hémodiafiltration
Anomalie de reméthylation (MTHFR)	Troubles psychiatriques, accident thromboembolique		Homocystéine totale plasmatique ↗, CAAp	Hydroxocobalamine, acide folinique, bêtaïne
Déficit d'oxydation des acides gras Déficit du transporteur aspartate-glutamate	Troubles du rythme, rhabdomyolyse Pancréatite aiguë (origine asiatique)	Hypoglycémie sans cétose, cytolyse hépatique, CPK ↗ Hypertriglycéridémie, hyperammoniémie	Acylcarnitines, CAOu CAAp (citrulline ↗)	Contre-indication au jeûne ou exercice prolongé, bloquer la lipolyse, carnitine Limiter les apports glucidiques, traitement symptomatique
Stroke like et pseudo stroke like Maladie de Wilson	Troubles psychiatriques, syndrome extrapyramidal, anneau de Kayser-Fleischer	Hémolyse, cytolyse hépatique, cholestase	Cuivre urinaire ↗, céruloplasmine ↓	Pénicillamine, ou trientine, ou zinc
Déficit du cycle de l'urée	Troubles digestifs, dégoût des protéines, troubles psychiatriques	Hyperammoniémie, cytolyse hépatique	CAAp, acide orotique urinaire	Arrêt du catabolisme, arrêt de l'apport protidique, supplémenter en AA essentiels, épurateur de l'ammoniaque ± hémodiafiltration
Paraplégie aiguë Anomalie de reméthylation (MTHFR)	Troubles psychiatriques, accident thromboembolique		Homocystéine totale plasmatique ↗, CAAp	Hydroxocobalamine, acide folinique, bêtaïne
Polyneuropathie aiguë Porphyrie aiguë	Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), troubles psychiatriques	Hyponatrémie ± urines rouges	Porphyrines et précurseurs urinaires	Perfusions de hautes doses de glucose, arrêt facteur déclenchant (médicament...), hème
Accident thromboembolique Artériel ou veineux Homocystinurie (quelle que soit la cause : déficit CBS, MTHFR...)	Troubles psychiatriques		Homocystéine totale plasmatique ↗, CAAp	Pyridoxine, hydroxocobalamine, acide folinique, bêtaïne
Artériel Maladie de Fabry	AVC ischémique, CMH, troubles du rythme, insuffisance rénale, angiokératomes	Microalbuminurie	α-galactosidase A	Enzymothérapie

(suite)

Tableau 1 (suite)

Diagnostic à suspecter selon le signe d'appel	Signes cliniques d'orientation	Signes biologiques d'orientation	Examens spécifiques	Principes thérapeutiques
<i>Musculaire</i>				
Rhabdomyolyse				
Glycogénose V (maladie de Mac Ardle)	Crampes en début d'effort, puis « second souffle »	CPK toujours ↗	Acide urique ↗, myoglobulinurie	Symptomatique
Déficit d'oxydation des acides gras	Myalgies et crampes pendant l'effort, troubles du rythme, rhabdomyolyse	Hypoglycémie sans cétose, cytolysé hépatique, CPK ↗ en accès	Acylcarnitines, CAOu	Contre-indication au jeûne ou exercice prolongé, bloquer la lipolyse, carnitine
<i>Hépatique</i>				
Insuffisance hépatocellulaire				
Déficit du cycle de l'urée	Troubles digestifs, dégoût des protéines, troubles psychiatriques	Hyperammoniémie, cytolysé hépatique	CAAp, acide orotique urinaire	Arrêt du catabolisme, arrêt de l'apport protidique, supplémenter en AA essentiels, épurateur de l'ammoniaque ± hémodiafiltration
Maladie de Wilson	Troubles psychiatriques, syndrome extrapyramidal, anneau de Kayser-Fleischer	Hémolyse	Cuivre urinaire ↗, céruloplasmine ↘	Pénicillamine, ou trientine, ou zinc
<i>Cardiaque</i>				
Troubles du rythme				
Déficit d'oxydation des acides gras	Troubles du rythme, myalgies et crampes pendant l'effort, rhabdomyolyse	Hypoglycémie sans cétose, cytolysé hépatique CPK ↗	Acylcarnitines, CAOu	Contre-indication au jeûne ou exercice prolongé, bloquer la lipolyse, carnitine
Maladie de Fabry	Troubles de conduction et du rythme, AVC ischémique, insuffisance rénale, angiokératomes	Microalbuminurie	α-galactosidase A	Enzymothérapie
Cardiomyopathie hypertrophique				
Déficit d'oxydation des acides gras	Troubles du rythme, myalgies et crampes pendant l'effort, rhabdomyolyse	Hypoglycémie sans, cétose, cytolysé hépatique, CPK ↗	Acylcarnitines, CAOu	Contre-indication au jeûne ou exercice prolongé, bloquer la lipolyse, carnitine
Carence en vitamine B1	Patient en nutrition parentérale exclusive sans complément vitaminique. Fatigue, troubles psychiatriques	Acidose lactique		Vitamine B1 en intraveineux
Infarctus du myocarde (voir accident thromboembolique)				
<i>Respiratoire</i>				
Insuffisance respiratoire aiguë				
Maladie de Pompe	Faiblesse musculaire	CPK ↗, cytolysé hépatique, lymphocytes vacuolés	Maltase acide	Enzymothérapie

AA : acides aminés ; CAAp : chromatographie des acides aminés plasmatiques ; CAOu : chromatographie des acides organiques urinaires ; CPK : créatine phosphokinase ; AVC : accident vasculaire cérébral ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CBS : cystathionine β synthase ; MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase.

thropièse des cytopathies mitochondriales...). Le nombre des maladies héréditaires du métabolisme dépasse à l'heure actuelle largement 300 ; il s'est accru de façon exponentielle ces dernières années.

Le pédiatre peut aider le réanimateur d'adultes tant pour le diagnostic que pour le traitement de ces maladies. Il est cependant nécessaire que les signes cliniques d'appel (Tableau 1) devant faire suspecter une maladie héréditaire du métabolisme soient connus des réanimateurs [3]. Ce tableau décrit les maladies métaboliques auxquelles il faut penser devant une décompensation aiguë chez un adulte a priori sain [4]. Ces signes et symptômes sont d'autant plus évocateurs qu'ils s'intègrent dans une association a priori illégitime. Le contexte clinique doit être inclus dans l'histoire personnelle et familiale du patient. L'existence de symptômes digestifs antérieurs, de préférence ou dégoûts alimentaires, de fatigue musculaire, de mauvaise tolérance au jeûne ou à l'effort, les facteurs déclenchants menant à la décompensation aiguë telle que le catabolisme, l'infection, le jeûne doivent être recherchés, afin d'orienter les investigations spécifiques. L'orientation diagnostique donnée ici en fonction du signe clinique d'appel concerne avant tout les maladies métaboliques traitables, pour lesquelles un diagnostic positif doit être fait en urgence : ainsi, peut être débutée la thérapeutique adaptée [5]. Nous n'avons pas abordé les affections métaboliques héréditaires ne comportant pas de traitement spécifique, comme les cytopathies mitochondriales. L'équipe de réanimation médicale du CHU d'Angers (Dr Kouatchet) et celle de métabolisme et néphrologie de l'hôpital Necker à Paris (Dr Valayannopoulos) en donneront quelques exemples dans ce numéro de la revue *Réanimation* [6,7].

À partir des données cliniques et paracliniques spécifiques (Tableau 1) qu'il importe de réunir en urgence, le pédiatre peut aussi aider le réanimateur d'adultes à traiter ces maladies, tout particulièrement celles qu'il rencontre plus volontiers (déficit du cycle de l'urée, déficit d'oxydation des acides gras...).

Le diagnostic et le traitement de ces maladies héréditaires du métabolisme étant assurés, il convient, en fonction de la maladie en cause, de réaliser une étude génétique exhaustive afin de mettre en place les mesures nécessaires (régime, vitaminothérapie, enzymothérapie...) chez les sujets encore asymptomatiques de la famille.

En conclusion, les patients atteints d'une maladie héréditaire du métabolisme se révélant à l'âge adulte peuvent être dépistés lors d'un accès aigu les menant en réanimation. Confirmer un diagnostic de façon urgente doit permettre de mettre en place un traitement adapté et de préserver le pronostic vital. Toutefois, même si le pronostic d'une

maladie héréditaire du métabolisme est engagé, et qu'il n'existe pas de traitement adapté, confirmer le diagnostic permettra de déceler les sujets à risque de la famille et d'en assurer la prise en charge.

Références

- [1] Wästfelt M, Fadeel B, Henter JI. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med* 2006;260:1-10.
- [2] Haffner ME. Adopting orphan drugs—two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med* 2006;354:445-7.
- [3] Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes : diagnosis/ algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p. 1327-403.
- [4] Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Therapy Insight: inborn errors of metabolism in adult neurology—a clinical approach focused on treatable diseases. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3: 279-90.
- [5] Juvet P, Touati G. Maladies héréditaires du métabolisme : ce que le réanimateur d'enfants peut transmettre au réanimateur d'adultes. *Réanimation* 2002;11:433-9.
- [6] Kouatchet A, Lebas E. Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en cycle de l'urée. *Réanimation* 2007 (sous presse), doi:10.1016/j.reaurg.2007.05.008.
- [7] Valayannopoulos V, Romano S, Fakhouri F, Sedel F, Rabier D, Runge I, et al. Maladies héréditaires du métabolisme vitamino-sensibles chez l'adulte. Implications diagnostiques et thérapeutiques. *Réanimation* 2007 (sous presse), doi: 10.1016/j.reaurg.2007.05.015.

K. Mention

D. Dobbelaere

*Centre de référence des maladies héréditaires
du métabolisme de l'enfant et de l'adulte,
hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-
Avinée, 59037 Lille cedex, France*

F. Leclerc*

*Service de réanimation pédiatrique,
hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-
Avinée, 59037 Lille cedex, France
Adresse e-mail : fleclerc@chru-lille.fr (F. Leclerc).*

Disponible sur internet le 12 juin 2007

*Auteur correspondant.