



Entretien avec l'expert

Quand penser aux raretés ?*

When to think to rare diseases?

Pierre Broué¹
Maeva Guillaume²

¹ CHU de Toulouse, Hôpital des enfants, Hépatologie, Pôle enfants, Centre de Référence Maladies Héritaires du Métabolisme Sud-Ouest, 330, avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9

² CHU de Toulouse, Hôpital de Rangueil, Hépatologie, Pôle digestif, 1, avenue du Professeur Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : M. Guillaume
GUILLAUME.M@chu-toulouse.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1853

👤 Lors de la découverte d'un foie stéatosique chez l'enfant, chez qui faut-il réaliser un bilan étiologique à la recherche d'une cause autre que le surpoids ?

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, l'atteinte hépatique stéatosique associée au surpoids devient de plus en plus courante en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Elle concerne environ 15 % des enfants en surpoids. Cependant, la NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) demeure un diagnostic d'élimination en l'absence d'autre cause trouvée. De nombreuses maladies plus rares peuvent coexister chez un enfant en surpoids dont certaines peuvent représenter une menace sévère vitale et nécessitent un traitement spécifique efficace. L'enquête étiologique approfondie doit être proposée dans les situations suivantes : 1) Les enfants âgés de moins de 10 ans car l'hépatopathie stéatosique du surpoids est rare en dessous de 10 ans, très rare avant 5 ans et exceptionnelle chez le nourrisson. 2) Les enfants en surpoids dont les signes de foie de surcharge ne se corrigent pas avec la normalisation pondérale ou ceux qui ne corrigent pas leur surpoids. 3) Chez les

* Entretien avec le Dr Pierre Broué réalisé par le Dr Maeva Guillaume.

enfants sans surpoids, quel que soit l'âge, il faut s'acharner à trouver une explication étiologique.

/// L'atteinte hépatique stéatosique concerne environ 15 % des enfants en surpoids ///

👤 Chez l'adulte, compte tenu de la prévalence de la stéatopathie métabolique, quels sont les patients chez qui l'on doit chercher une maladie rare ?

Chez l'adulte, le surpoids est plus fréquent (45 % de la population adulte en France), ce qui explique une prévalence élevée de la stéatopathie métabolique (16 % en France). Les causes génétiques de stéatose ont souvent été déjà diagnostiquées dans l'enfance si elles ont généré des manifestations cliniques. Cependant, de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme peuvent rester silencieuses jusqu'à l'âge adulte, car les mutations sont moins délétères, donc le déficit enzymatique moins sévère et les manifestations cliniques révélatrices peuvent être très tardives. Ces patients peuvent développer un surpoids indépendamment de leur maladie génétique, ce qui explique les retards de diagnostic.

Selon la Fédération Internationale du Diabète, le syndrome métabolique est défini par une obésité abdominale (définie en Europe par un tour de taille ≥ 94 cm pour l'homme et ≥ 80 cm pour la femme) et au moins deux des critères suivants : triglycérides $> 1,50$ g/L ou dyslipidémie traitée, HDL-C $< 0,40$ g/L pour l'homme et $< 0,50$ g/L pour la femme ou dyslipidémie traitée, PAS > 130 mmHg ou PAD > 85 mmHg ou hypertension artérielle traitée, glycémie veineuse à jeun > 1 g/L ou diabète de type 2 traité. La présence du syndrome métabolique n'est pas requise pour définir la NAFLD. Selon les recommandations de l'EASL publiées en 2016, les patients avec une insulino-résistance et/ou des facteurs de risque métaboliques (comme l'obésité ou un syndrome métabolique) doivent faire l'objet d'un dépistage de stéatopathie métabolique. La découverte d'une stéatose hépatique doit conduire à chercher des causes secondaires de stéatose (consommation d'alcool excessive, prise de traitements stéatogènes, etc.) et d'autres causes d'hépatopathie chronique avant de conclure à une origine métabolique pure (NAFLD). L'association de plusieurs

Pour citer cet article : Broué P, Guillaume M. Quand penser aux raretés ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 974-977. doi : 10.1684/hpg.2019.1853



causes d'hépatopathie peut entraîner une atteinte hépatique plus sévère.

En pratique :

1) En l'absence de consommation excessive d'alcool, de surpoids ou de tout facteur de risque métabolique, la recherche approfondie d'une maladie de surcharge génétique est indiscutable quels que soient l'âge, l'intensité des perturbations du bilan hépatique et la sévérité de la fibrose.

2) *En présence d'un surpoids isolé*, sans autre facteur de risque métabolique (diabète type 2, HTA, dyslipidémie), la recherche d'une maladie de surcharge génétique reste indiscutable en cas de fibrose hépatique avancée car le surpoids génère rarement à lui seul une NASH et une fibrose/cirrhose. En l'absence de fibrose avancée, il faut compléter l'évaluation de première ligne par un dosage de l'ApoB (hypobétalipoprotéinémie familiale hétérozygote), de la céruléoplasmine (maladie de Wilson).

3) *En présence de plusieurs facteurs de risque métaboliques*, on peut probablement conclure à une NAFLD après avoir réalisé les examens de première ligne et une évaluation clinique précise. La recherche de maladies rares du foie sera proposée au cas par cas, en cas d'élément clinico-biologique inhabituel (*tableau 1*).

🕒 Quels sont les principaux signes cliniques et biologiques (voire radiologiques) qui doivent inciter à chercher une maladie rare de surcharge hépatique ?

Après avoir éliminé une intoxication exogène ou médicamenteuse, l'interrogatoire alimentaire systématique est essentiel et peut orienter vers une maladie rare en découvrant une particularité : dégoût des fruits (intolérance au fructose), des protéines (déficits du cycle de l'urée), une appétence importante pour les protéines associée à un dégoût des sucres en général (déficit en citrine).

Les glycogénoses de type VI et IX, comme certains CDG syndromes peuvent être cliniquement asymptomatiques. Mais d'autres signes ou éléments de contexte peuvent attirer l'attention comme par exemple :

- Syndrome diarrhéique (abétalipoprotéinémie ou une hypobétalipoprotéinémie familiale).
- Contexte de diabète de type 1 mal équilibré (syndrome de Mauriac ou hépatopathie glycogénique).
- Signes d'atteinte musculaire (glycogénose de type III, syndrome de Chanarin-Dorfman).
- Splénomégalie, douleurs osseuses ou articulaires (maladie de Wilson).

- Signes neurologiques et/ou psychiatriques (maladie de Wilson, déficit en citrine, déficits cycle urée).
- Ichtyose plus ou moins marquée (syndrome de Chanarin-Dorfman).
- Adénomatoses avec ou sans hépatocarcinome (glycogénose méconnue de type I, III, VI ou IX).
- Présence de cellules de surcharge sur l'hémogramme ou médullogramme (syndrome de Chanarin-Dorfman).
- Anomalie ophtalmologique spécifique (maladie de Wilson).

🕒 Sachant que dans le cas des NAFLD, la cytololyse est rarement > à 3 N, doit-on attendre un niveau de cytololyse plus élevé pour suspecter une maladie rare de surcharge ?

Le niveau des transaminases n'est pas particulièrement élevé dans les maladies rares de surcharge, le bilan hépatique peut être normal par intermittence. L'intensité des perturbations du bilan hépatique n'est donc pas un élément discriminant. Cependant, quelques maladies héréditaires du métabolisme peuvent se manifester comme une hépatite aiguë avec des transaminases supérieures à cinq fois la normale soit en raison de l'atteinte hépatique (maladie de Wilson, déficits du cycle de l'urée, en particulier OTC, les cytopathies mitochondriales, certains déficits de la néoglucogenèse chez l'enfant), les intolérances héréditaires au fructose (après l'absorption de fructose ou de saccharose) ou en raison d'une atteinte musculaire associée (déficits de la bêta-oxydation des acides gras ou glycogénose type III).

/// Le niveau d'élévation des transaminases n'est pas particulièrement élevé dans les maladies rares de surcharge, le bilan hépatique peut être normal par intermittence ///

🕒 Dans quel type de maladie de surcharge existe-t-il un risque à manquer un diagnostic en termes de pronostic hépatique ?

Les maladies héréditaires du métabolisme qui peuvent évoluer vers une cirrhose sont les maladies de Wilson, les déficits du cycle de l'urée, les glycogénoses type III, certaines glycogénoses type IX, les hypobétalipoprotéinémies familiales en particulier dans leur forme hétérozygote. Mais il y a aussi des maladies dont il ne faut pas



TABLEAU 1 • Stratégies d'évaluation et d'exploration des stéatoses hépatiques chez l'enfant et l'adulte d'après les recommandations des sociétés européennes [1-3].

Enfant	Adulte
Évaluation de base	
<ul style="list-style-type: none"> – Recherche de dégoût alimentaire – Recherche de prise médicamenteuse induisant une stéatose – Poids, taille, IMC, courbe de croissance – Antécédents personnels et familiaux 	<ul style="list-style-type: none"> – Consommation d'alcool < 20 g/jour (femmes), < 30 g/jour (hommes) – Recherche de diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie et maladies cardiovasculaires – IMC, tour de taille, variation pondérale – Recherche de prise médicamenteuse induisant une stéatose
Explorations initiales	
<ul style="list-style-type: none"> – Numération globulaire, formule sanguine, numération plaquettaire – Bilan hépatique et bilirubine – Bilan électrolytique sanguin, urée, créatinine – Glycémie et insulïnémie à jeun – Bilan d'hémostase – Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol, LDL cholestérol, lipoprotéines – Bilan thyroïdien – Électrophorèse des protides – Calcul du score HOMA-IR – Échographie hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> – Numération globulaire, formule sanguine, numération plaquettaire – Bilan hépatique et bilirubine – Sérologies hépatite B et hépatite C – Glycémie (Hb A1C et insulïnémie si hyperglycémie) – Bilan lipidique – Uricémie – Taux de prothrombine – Albumine – Électrophorèse des protides – Ferritine et saturation de la transferrine – Échographie hépatique
Explorations de seconde intention	
<p><u>Tests pour écarter les principales causes de stéatose hépatique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sérologie hépatite B et C – Acide lactique plasmatique, uricémie, fer sérique, ferritine, pyruvate – Céruloplasmine, cuprémie, cuprurie des 24 heures – Chlore sudoral – Dosage alpha 1 antitrypsine plasmatique ± étude du phénotype Pi – Chromatographie des acides aminés plasmatiques, des acides organiques urinaires, acides gras libres plasmatiques, profil des acylcarnitines plasmatiques – Métabolites urinaires des stéroïdes – Autres tests spécifiques suggérés par l'histoire clinique 	<p><u>Explorations étendues fonction de l'évaluation clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Maladie cœliaque – Tests pour maladies rares du foie (Wilson, hépatite auto-immune, déficit en α1 anti-trypsin)

rater le diagnostic en raison de possibilités thérapeutiques et parce qu'elles exposent à un risque de maladie majeure extrahépatique en particulier neurologique avec risque de séquelles (maladie de Wilson, déficits du cycle de l'urée, déficit en lipase acide lysosomale, les glycogénoses I, IV, VI, et IX, les intolérances héréditaires au fructose)

/// Il y a aussi des maladies dont il ne faut pas rater le diagnostic en raison de possibilités thérapeutiques et parce qu'elles exposent à un risque de maladie majeure extrahépatique en particulier neurologique avec risque de séquelles ///

👤 Quels sont les examens biologiques de « dépistage » de ces maladies rares à réaliser dans un premier temps ?

Après les examens habituels de première ligne, les examens de dépistage des maladies rares recommandés chez l'enfant figurent dans le *tableau 1* et sont plus nombreux que ceux recommandés chez l'adulte. Ils visent à écarter une maladie de Wilson, une mucoviscidose, un déficit en alpha-1 anti-trypsin et à chercher des anomalies du métabolisme intermédiaire. Ils peuvent être complétés par divers examens en fonction de la situation clinique. En l'absence d'élément d'orientation, la biopsie

hépatique est indispensable pour relancer la discussion étiologique.

Enfin, quels sont les modalités des tests biologiques de confirmation diagnostique des maladies de surcharge ?

Les tests biologiques de confirmation des différentes maladies héréditaires sont techniquement complexes et réalisés dans des laboratoires très spécialisés. Le plus simple est de se mettre en contact avec un centre labellisé maladie rare de la filière G2M (maladies héréditaires du métabolisme) de proximité qui aidera pour confirmer le diagnostic¹. Cependant, dans l'avenir, on pourrait imaginer la conception de puces de séquençage génétique qui pourraient contenir l'ensemble des gènes connus pour les maladies suspectées, ce qui augmenterait et simplifierait considérablement le diagnostic. Cela permettrait aussi d'augmenter la rentabilité diagnostique chez des patients avec des formes assez peu parlantes.

/// Dans l'avenir, on pourrait imaginer la conception de puces de séquençage génétique qui pourraient contenir l'ensemble des gènes connus pour les maladies suspectées, ce qui augmenterait et simplifierait considérablement le diagnostic ///

 Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Vajro P, Lenta S, Socha P, *et al.* Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastr Nutr* 2012 ; 54 : 700-13.
- 2 • Ferreira CR, Cassiman D and Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Molecular Genetics and Metabolism* 2019, sous presse. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.002>.
- 3 • European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 64 (6) : 1388-402.

¹ <http://www.filiere-g2m.fr/>