

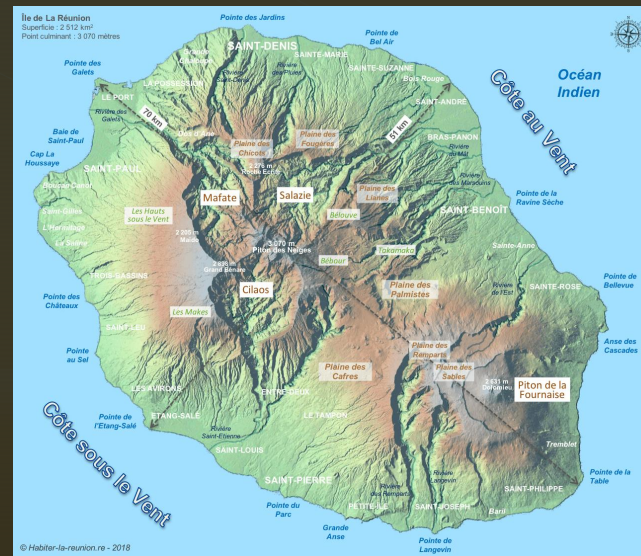
Académie des sciences d'outre-mer

LES DEFITS SANITAIRES DES OUTRE-MER FRANCAIS



Les maladies rares à l'île de La Réunion

Claude
**MIGNARD-MOY DE
LACROIX**



18 juin 2026

QU'EST CE QU'UNE MALADIE RARE ?

Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000, soit pour la France moins de 30 000 personnes pour une maladie donnée.

Plus de 7 000 maladies rares répertoriées (80 % ont une origine génétique.)

1 personne sur 20 est atteinte

Les maladies rares sont souvent graves et invalidantes.

Elles n'ont pas de traitement curatif et ne font l'objet d'aucune recherche (on parle alors de maladies orphelines).

Difficultés de la recherche

- la rareté des cas fait que la formation d'échantillons significatifs est difficile.

- le peu de rentabilité de la recherche vu le petit nombre de patients pouvant en bénéficier..

Quelques Rappels de génétique

Le support de l'hérédité, le génome : 23 paires chromosomes, dont 22 autosomes et deux chromosomes sexuels

■ Les différents modes de transmission :

1. **Autosomique dominante** : La mutation se situe sur un chromosome autosome. La maladie est symptomatique chez tous les patients porteurs de la mutation. L'individu atteint transmet le gène à 50% de sa descendance.
2. **Autosomique récessive** : La mutation est ici encore sur un autosome mais n'est symptomatique que si elle est présente sur la double paire. Aucun de ses enfants n'est symptomatique, mais 50% sont porteurs de la mutation. La transmission peut être asymptomatique sur plusieurs générations.
3. **Liée au chromosome X** : La mutation se trouve sur le chromosome hétérozygote X. seuls les garçons XY sont symptomatiques, les filles XX sont transmettrices.
4. **Mitochondriale** : La mutation ne se trouve que sur l'ADN situé dans les mitochondries. Les mitochondries sont absentes des spermatozoïdes., elles sont nombreuses dans les ovules. Transmission maternelle à tous ses enfants avec une pénétrance variable.

L'effet fondateur et la dérive génétique

Lorsqu'une sous-partie d'une population se sépare de la population initiale de taille beaucoup plus vaste, lors d'une migration pour coloniser un nouveau milieu par exemple, la population pionnière, ou fondatrice, n'est pas le reflet exact de la population de départ.

Ainsi, l'Ile de La Réunion a initialement été colonisée au XVIIe siècle par quelques milliers d'individus qui ont constitué la population fondatrice. Par la suite, peu de nouveaux colons sont venus s'ajouter au groupe fondateur qui s'est alors reproduit durant un certain nombre d'années en **« vase clos »**, entraînant une forte consanguinité.

La consanguinité amplifiera le taux d'homozygotie (tous les individus d'une famille consanguine sont issus du même ancêtre commun et ont de fortes chances de recevoir les mêmes allèles de cet ancêtre unique).

En construisant les arbres généalogiques des familles dans lesquelles sévissent à l'heure actuelle ces maladies, on se rend compte que pour chacune il existe **un ancêtre fondateur unique qui a introduit la mutation délétère**.

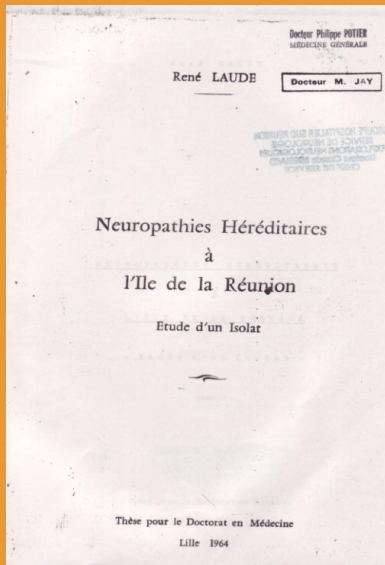
La consanguinité amplifie la fréquence de ces allèles délétères dans les familles.

LES MALADIES NEUROLOGIQUES RARES A LA REUNION

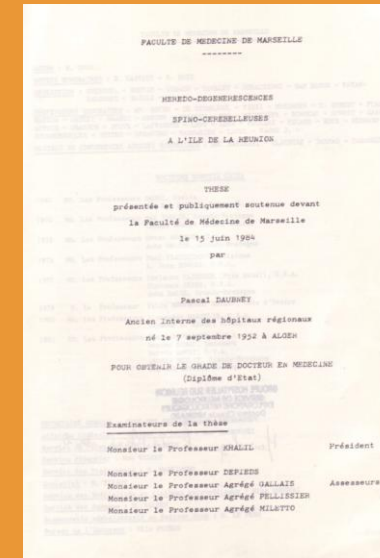
Lors de mon arrivée à la Réunion en tant que neurologue(1980), Tout était à défricher car il n'y avait sur place que des médecins généralistes et des psychiatres . Cependant, quelques travaux avaient déjà été réalisés.

Des étudiants avaient fait des thèses sur les maladies génétiques:

René Laude (Lille 1964)



Pascal Daubney (Marseille 1984)



De façon évidente,
les maladies
génétiques étaient
fréquentes.

LES MALADIES NEUROLOGIQUES RARES A LA REUNION

Notre premier travail

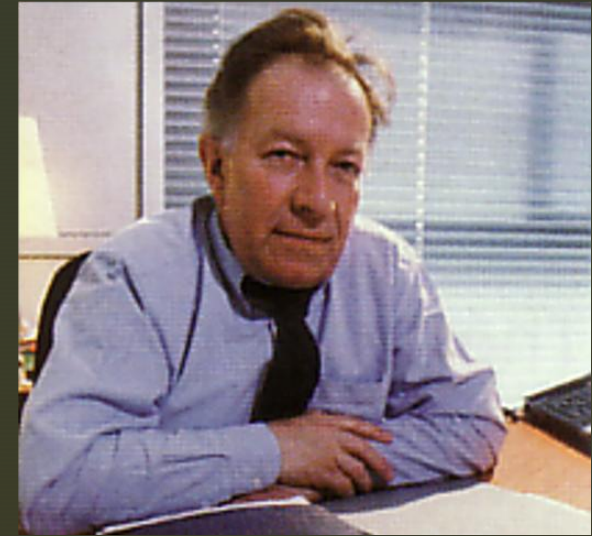
1. **Revoir les malades déjà décrits** et étendre la sélection en incluant de nouveaux patients grâce aux associations d'handicapés, aux médecins généralistes et aux familles. Les examiner: distinguer les neuropathies, les myopathies, les maladies centrales du système nerveux.

2. **Etablir les arbres généalogiques** grâce à l'aide du « Cercle généalogique de Bourbon. »

3. **Former des groupes significatifs.**

4. **Etendre les explorations paracliniques.**

Pr Fardeau 1986

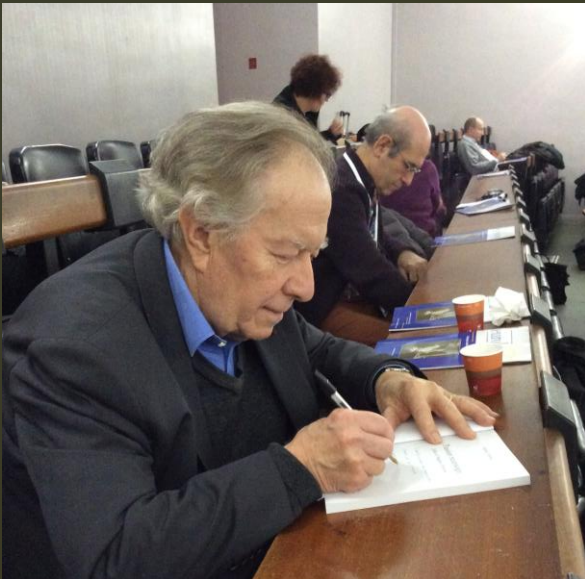


Nous avons ainsi isolé des groupes de patients porteurs de symptômes identiques mais que nous ne savions pas diagnostiquer.

Une première mission du Professeur Fardeau a permis d'orienter le diagnostic et nous a lancé dans un travail de recherche.

LES MALADIES NEUROLOGIQUES RARES A LA REUNION

Dès son arrivée, Michel Fardeau note que le groupe de myopathes que nous avons sélectionnés correspond à la description d'ERB au XIXème siècle que la communauté neurologique avait rejeté disant qu'elle n'existait pas.



C'est ainsi que le premier travail de recherche clinique a été lancé.



Le Rôle de l'AFM (Association Française contre les myopathies)

Association de malades et de parents de malades qui mène un combat sans relâche contre des maladies génétiques.

En 1987, Bernard Barataud et Pierre Birambeau, deux pères de garçons atteints d'une myopathie de Duchenne comprennent que **pour être efficace, il faut stimuler la recherche, et faire connaître la maladie.** Et ils lancent **pour la première fois en France le téléthon en 1987**, qui existe déjà aux USA sous la direction de Claude Sérillon.

Les résultats sont au delà de toutes les espérances, permettant très rapidement de financer des recherches de façon beaucoup plus importante.



1958, création de l'AFM

1969 l'AFM obtient la prise en charge à 100% par la CGSS pour les myopathes.

1977, les fauteuils roulants électriques sont agréés par la CGSS

1980, Découverte du gène de la myopathie de Duchenne.

1987: L'AFM comprend qu'il faut financer massivement dans la recherche si on trouve un traitement: l'argent du téléthon sera utilisé pour subventionner la recherche.

1997, Eurordis fédère 300 millions de malades.

En 2004, Les maladies rares sont déclarées priorité de santé publique

La dynamique est lancée,
le succès des résultats motive le gouvernement

Sous l'impulsion de l'AFM, **la recherche qui rapidement fait un grand bond en avant.**

En 1990, l'AFM crée le laboratoire du Généthon

1993, **les premières cartes du génomes humains sont établies** et mises à la disposition des chercheurs du monde entier.

Dès 1997, (**Thérapie génique**)

En 2005, Création de Istem : Institut des cellules souches et productions de médicaments

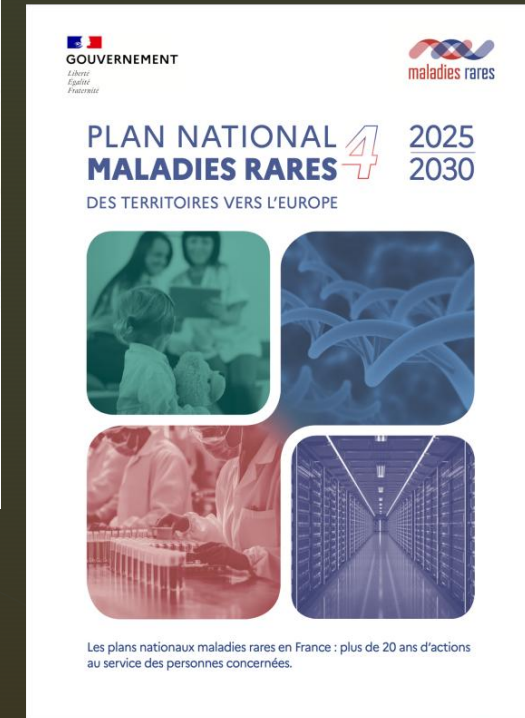
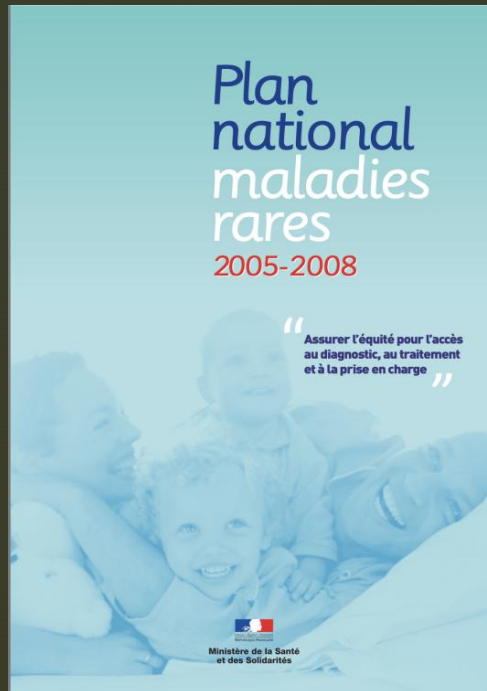


Bernard Barataud et Laurence Tiennot-Hermant en 2019

La France est le premier pays européen à avoir enclenché des Plans nationaux maladies rares (PNMR), à partir de 2005.

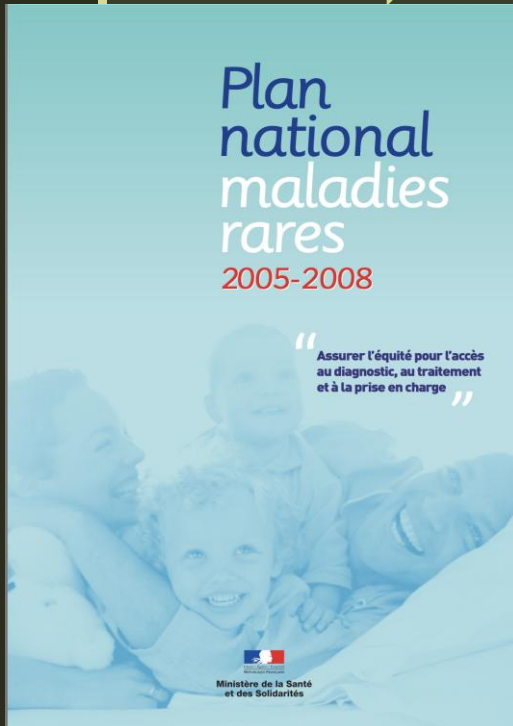
L'AFM participe largement à l laboration de ceux-ci.

4 PLANS NATIONAUX DÉDIÉS À LA STRUCTURATION DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES RARES ONT ÉTÉ MIS EN PLACE SUCCESSIVEMENT EN FRANCE



Chacun des plans améliore les précédents et correspond à une montée en charge du dispositif.

Premier Plan 2005-2008



Ce premier plan met en place le dispositif afin de :

- connaître bien ces maladies, les décrire, les classer
- favoriser le diagnostic
- faire connaître ces maladies et former les personnels paracliniques.
- C'est ainsi qu'est proposé la création de service experts pour le diagnostic et la prise en charge
- Finance la création de centres Maladies rares, dont le coordonateur assure la gestion.

Création du premier centre de référence de maladies neuro-musculaires et neurologiques rares à La Réunion en mai 2007



Réunion de coordination en 2008

Cinq Missions d'un centre de référence

1. Assurer au malade et à ses proches une prise en charge globale et cohérente
2. Améliorer la prise en charge de proximité en lien avec les établissements et professionnels de santé
3. Participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles
4. Développer les outils de la coordination entre les différentes structures et acteurs
5. Apporter aux autorités les connaissances essentielles dans le domaine des maladies rares et être l'interlocuteur des associations de malades.

Obligations spécifiques dans les DOM - TOM

- travail en concertation avec les centres de référence de la Métropole
- consultations avancées sur le bassin d'attraction du centre de référence (Petites Antilles et Guyane / Mayotte)

LE CAS DE MAYOTTE



Les missions des centres de référence faisaient obligation de s'occuper de Mayotte. Avec l'aide de l'ARS, nous avons mis en place une mission à Mayotte une semaine par trimestre.

Les difficultés rencontrées furent immenses:

Les maladies neuromusculaires rares à Mayotte

Claude MIGNARD, Valérie TROMMSDORFF, Rémi LABARTHE, Mathias MUSSLAK, Abdou CHAMOINE

Introduction : L'île française de Mayotte, située dans l'Océan Indien, entre Madagascar et l'Afrique, a encore un grand retard au point de vue sanitaire sur les autres régions de la République. Elle dispose d'un Centre Hospitalier Général qui prend en charge toutes les affections médicales ou chirurgicales mais il n'y a pratiquement aucun spécialiste et le CHM a mis en place un très grand nombre de missions avancées de la plupart des grandes spécialités. Lors de la labellisation du Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires et Neurologiques Rares du CHR de la Réunion, en 2007, mission nous a été donnée de nous occuper aussi de Mayotte pour les maladies rares. Les débuts ont été difficiles, compte tenu de l'absence totale de secteur libéral, tant en médical que paramédical, et de la pauvreté des moyens de diagnostic sur place.

Objectifs : Faire le bilan de ces missions avancées à Mayotte

Matériel et Méthodes : Une convention a été signée entre le CHM et le Centre de Référence du CHR de la Réunion en 2009. Quatre missions (deux par an) d'une semaine ont eu lieu effectivement depuis. Nous analysons ces consultations et évaluons notre capacité de diagnostic et de prise en charge des patients dans le contexte mahorais.

Dates	Du 28/09 au 02/10/2009	Du 31/05 au 04/06/2010	Du 06/12 au 10/12/2010	Du 06/06 au 10/06/2011
Consultations neuromusculaires	9	13	14	3
Adultes	5	3	6	1
Enfants	4	10	8	2
Consultations neurologiques rares	7	6	10	17
Adultes	1	0	3	5
Enfants	6	6	7	12
TOTAL	32	38	48	40

Diagnostic : 51 patients sont suivis à Mayotte dans le cadre des consultations avancées maladies rares : 19 ont une maladie neuromusculaire et 32 ont une maladie neurologique (épilepsie, AVC, sclérose tubéreuse de Bourneville, déficience intellectuelle...).

Sur les 19 maladies neuromusculaires, nous avons 6 diagnostics génétiques certains. Les diagnostics établis l'ont été soit en métropole (1), soit à la suite d'une EVASAN à la Réunion (4). Un seul diagnostic (myasthénie auto-immune) a été confirmé à Mayotte. 13 malades sont encore sans diagnostic clair, classés seulement en fonction du tableau clinique.

Prise en charge :

Les 19 patients atteints de maladie neuromusculaire sont pris en charge par le service de kinésithérapie du Centre Hospitalier de Mayotte de façon plus ou moins régulière.

8 ont un kinésithérapeute libéral et 6 ont une orthophoniste libérale.

9 patients ont un appareillage respiratoire.

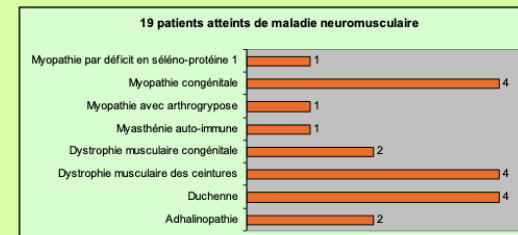
5 sont en établissement spécialisé.

14 ont un dossier à la MDPH.

Il n'y a pas de référent sur place, pas d'accompagnement médical ni paramédical, pas de secteur libéral, pas d'institutions. Les appareilleurs sont présents mais il y a des problèmes de prescriptions. Il n'y a pas de prise en charge respiratoire non plus car pas de Pneumologue. Il n'existe aucune association de malades.

Conclusion : Mayotte souffre de son manque d'équipements et de structures à tous les niveaux du parcours de soins. Des efforts considérables restent à faire pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des Maladies rares à Mayotte.

Société Française de Myologie – Angers 2011



Difficultés :

On rencontre plusieurs problèmes de diagnostic à Mayotte :

- Le manque de sensibilisation des médecins et l'absence de libéral.
- L'absence de médecins spécialistes sur place (pas d'équipe pluridisciplinaire)
- L'absence de plateau technique (radiologie, histologie, génétique)
- L'obligation de réaliser des EVASAN
- Le problème des immigrés clandestins sans couverture sociale.

Discussion :

Nous avons des Mahorais et des Comoriens dans nos Cs à la Réunion: nous n'avons pas pu évaluer le nombre. Il y en a aussi en métropole. Les maladies neuro-musculaires rares existent à Mayotte. Les structures de dépistage qui manquent sur place.



Le 2^{ème} Plan National s'est inscrit dans la continuité en développant 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR).

Leur objectif est de rassembler différents CRMR, CCMR et CRC concernés par un ensemble cohérent de maladies, proches dans leur manifestation, leurs conséquences ou leur prise en charge.

Elles réunissent également les laboratoires de diagnostic et de recherche, les sociétés savantes, les associations de malades.

Le PNMR2 a également promu la mise en place de réseaux européens de référence (ERN).

Création du CHU de La Réunion le 28 février 2012



La Réunion ne disposait alors pas de CHU : seulement un CHD à Saint-Denis et d'un Hôpital intercommunal à Saint-Pierre.

En 2006, les deux pôles avaient répondu à l'appel d'offre pour la création d'un CRMR.!

Et c'est seulement en 2007 que la décision de création d'un centre fut acquise, imposant un seul coordonnateur.

La voie était ouverte pour la création d'un CHU, mais il fallait là encore que les deux pôles s'entendent!



Le 3^{ème} Plan National vise à constituer des réseaux :

- Réseau national des centres experts autour de pathologies proches.
- la modernisation des organisations et l'optimisation des financements.



La plate forme Maladies Rares Réunion-Mayotte a été créée en 2020, dans le cadre de ce 3^{ème} Plan

Guichet unique qui a pour vocation de coordonner au mieux le parcours de prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient atteint d'une maladie rare.

Le réseau de structures locales de centres labellisés experts :

- 4 CRMAR Réunion + 1 à Mayotte**
- 51 CCMR Réunion + 1 à Mayotte**
- 5 CRC**

**23 filières nationales de maladies rares
BAMARA (base de données nationales maladies rares)**

Des établissements, laboratoires, des équipes de recherche fondamentale, des associations de malades

4^{ème} plan 2025-2030



PLAN NATIONAL **MALADIES RARES** 4 2025 2030 DES TERRITOIRES VERS L'EUROPE



Les plans nationaux maladies rares en France : plus de 20 ans d'actions au service des personnes concernées.

1. RENFORCER LE PARCOURS DU PATIENT
2. ACCÉLÉRER LE DIAGNOSTIC
3. PROMOUVOIR L'ACCÈS AUX TRAITEMENTS
4. DÉVELOPPER LES BASES DE DONNÉES ET LES BIOBANQUES

Ce plan consolide le dispositif et tend vers l'objectif principal :

- La collaboration des recherches au niveau international,(bases de données et biobanques)
- La découverte et la mise en place de traitements

Ces plans nationaux ont permis à toutes les régions de France de bénéficier de moyens pour s'intéresser aux maladies rares et développer une expertise , affiner le diagnostic, participer à la recherche.

L'outre-mer n'a pas été oublié et malgré le retard initial, les anciennes vieilles colonies devenues départements français ont mis les bouchées doubles pour rattraper la métropole.

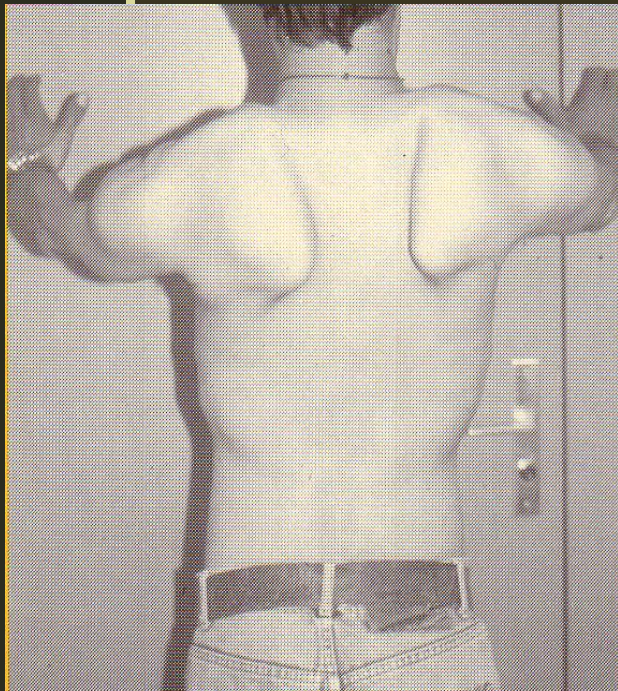
Leur terrain génétique particulier favorisant l'effet fondateur et les maladies génétiques les rendait attractif pour les chercheurs.

Les centre experts maladies rares en outre-mer (2026) :

	REUNION	MAYOTTE	MARTINIQUE	GUADELOUPE	GUYANNE
CRM	4	1	5	2	1
CCMR	51	1	19	17	1
CRCMR	3	0	1	1	0

LES MALADIES NEUROLOGIQUES RARES A LA REUNION

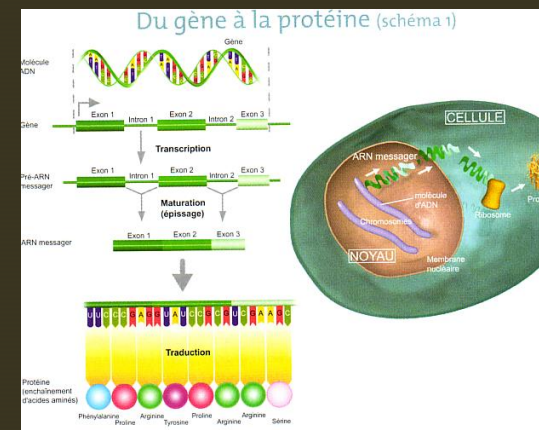
- La Réunion et Mayotte présentent de maladies rares spécifiques et en quelques années, la recherche a permis de bien cerner ces maladies.
- Les mutations responsables sont localisées , les gènes mutés identifiés, la physiopathologie, le mode de transmission sont cernés.
- Les équipes de La Réunion participent à la recherche et aux essais thérapeutiques..
- J'ai choisi trois maladies qui me semblent bien représenter notre travail de ces dernières années:



Dystrophie des ceintures de type ERB ou CALPAINOPATHIES

La Génétique

Le gène responsable a été localisé en 1991, sur le chromosome 15 (15q15)
Le gène CANP3 est identifié en 1995,
 qui génère normalement une enzyme musculaire, la Calpaïne.



Myopathie débutant dans l'enfance, d'évolution lente, touchant les deux sexes, aboutissant au handicap et au fauteuil roulant. Transmission récessive et effet fondateur.

La faiblesse musculaire touche surtout les ceintures:

• **Ceinture scapulaire** → muscles des épaules, fixateurs de l'omoplate, biceps.

• **Ceinture pelvienne** → les fessiers, les abdominaux et la face postérieure de la cuisse.

L'atteinte est **bilatérale et symétrique** et ne touche pas la face.

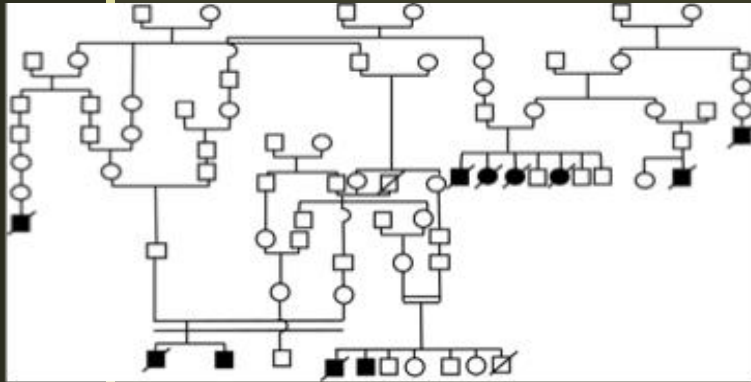
C'est une enzyme protéolytique capable de couper d'autres protéines. Elle est spécifique du muscle squelettique et joue un rôle régulateur de l'expression des protéines musculaires. Chez les malades, elle est soit altérée, soit absente.

A la Réunion, au moins six mutations différentes du CaNP3 ont été mises en évidence.

LA LEUCOENCEPHALOPATHY RAVINE



Aspect d'œdème de l'encéphale, Hyperdensité disséminées dans la substance blanche



C'est une maladie rare décrite essentiellement à l'Ile de la Réunion.

- 1^{ère} description en 1999 - L'Acronyme Ravine correspond aux signes cliniques: R (Réunionnais, A anorexie, VI vomissements incoercibles, NE signes Neurologiques).
- Les premiers signes surviennent chez le nourrisson et très rapidement évoluent vers la dénutrition et le décès.
- La prise en charge et les soins ont amélioré le pronostic permettant à ces enfants de survivre jusqu'à environ 25 ans.

Souvent plusieurs enfants malades par famille, l'étiologie restait mystérieuse.

Le suivi pendant ces 20 dernières années ont permis de décrire l'évolution naturelle et l'imagerie. 140 cas ont été suspectés depuis 1969, mais seulement 40 ont pu être examinée entièrement

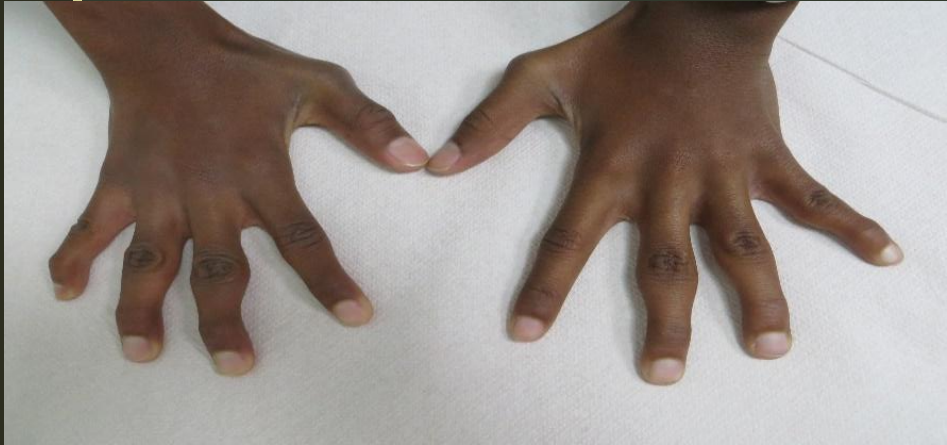
Un patient né à la Réunion de parents venant de Grande Comore vu à l'âge de 13 ans :
Hypotonie à la naissance,
Fente palatine (opérée deux fois)
Déformations des extrémités (clinodactylie)
Evolution progressive
Deux épisodes d'hyperthermie maligne
Créatine kinase normale
Diagnostic initial évoqué: Syndrome de Gordon, arthrogrypose multiple.



Revu à 16 ans



Revu à 16 ans

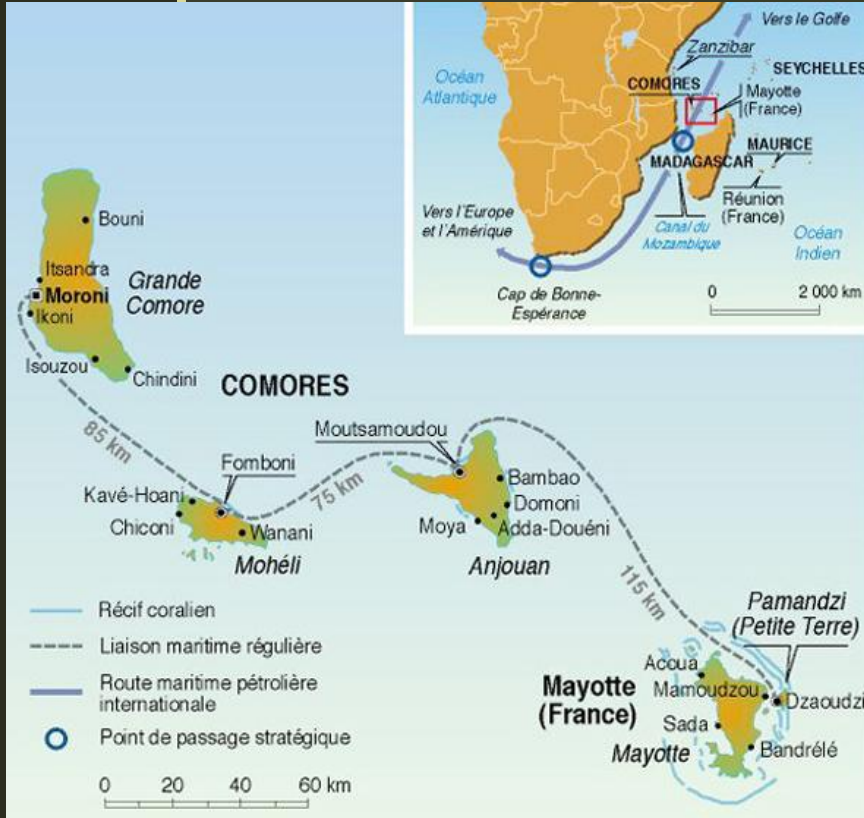


Génétique:

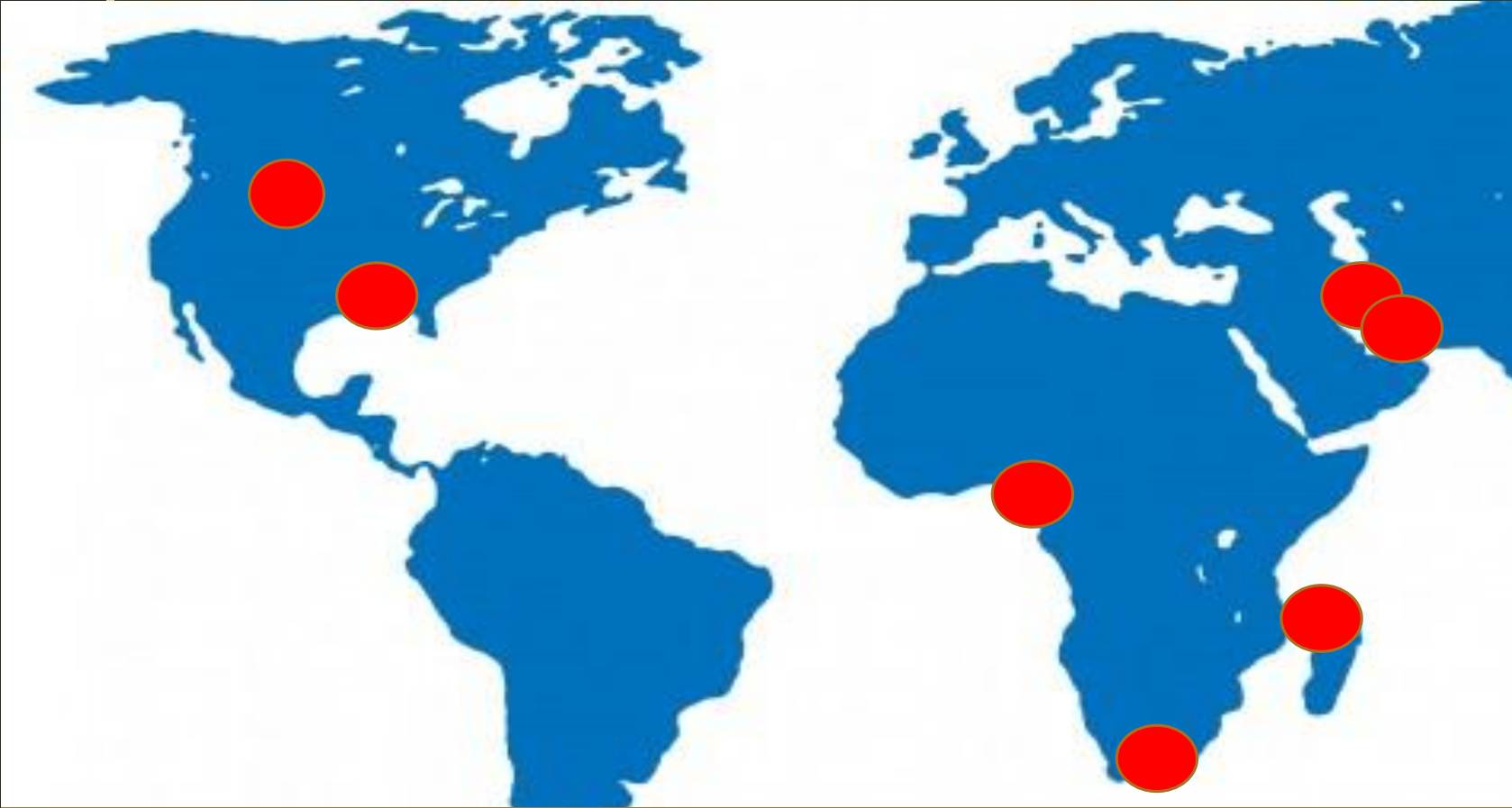
- Variant homozygote dans le gène *STAC3* : c.851G>C (p.W284S)

Diagnostic

- Suspicion clinique de NAM (native American Myopathy)
- Même mutation décrite au USA and Kuwait.
- Par étude de patients vivant à la Réunion et à Mayotte présentant:
 - Fente palatine et plusieurs épisodes d'hyperthermie maligne
 - 10 patients présentant le même phénotype et le même génotype ont été retrouvés



The 'African' mutation (W284S) now widely reported



- North Carolina (Lumbees)
- Puerto-Rico
- Congo
- South Africa
- Comoro Islands/ Réunion
- Kuwait
- Qatar

Le STAC 3 est une myopathie congénitale peu connue , qui s'avère être présente dans de nombreuses contrées . Il semble de tous les malades ont tous des origines africaines et il est probable que là est le lieu d'origine de la mutation. L'effet fondateur est bien sûr le facteur principal.

Mais l'histoire ne fait que commencer.

CONCLUSION

La Réunion aujourd'hui est le pôle de référence et de recours pour les maladies rares et génétiques pour le sud-ouest de l'océan Indien.

La distance géographique n'est plus un obstacle : la technologie a beaucoup aidé à une collaboration suivie avec les équipes métropolitaines, collaboration étendue aujourd'hui à l'international.

La prise en compte des maladies rares par les pouvoirs publics grâce à l'action conjointe des associations de malades, les médecins, des chercheurs est effective.

Le déficit sanitaire est gagné. Les efforts ont porté leurs fruits.

La départementalisation de Mayotte va sûrement amener des améliorations structurelles, des financements, des droits qui devraient permettre des conditions de diagnostic et de prise en charge de meilleure qualité.

L'attente de médecins et des malades est de disposer enfin de traitements. Cet espoir là reste la principale motivation de tous.