

Approche diagnostique des maladies rares

R MALEK

Faculté de médecine . Université Ferhat Abbas
rmalekdz@gmail.com

Lutter contre l'errance diagnostique pour les patients atteints de maladies lysosomiales

ASMD de types B et A/B



Les patients atteints d'ASMD peuvent connaître des retards au diagnostic de 5 ans en moyenne.¹



Les atteintes sont multi-organiques. Les principaux symptômes orientant le diagnostic peuvent être :

- Splénomégalie,
- Hépatomégalie,
- Retard de croissance et/ou retard pubertaire,
- Thrombopénie et/ou anémie
- Pneumopathie Interstitielle Diffuse (PID),
- Dyslipidémies athérogènes.^{2,3}

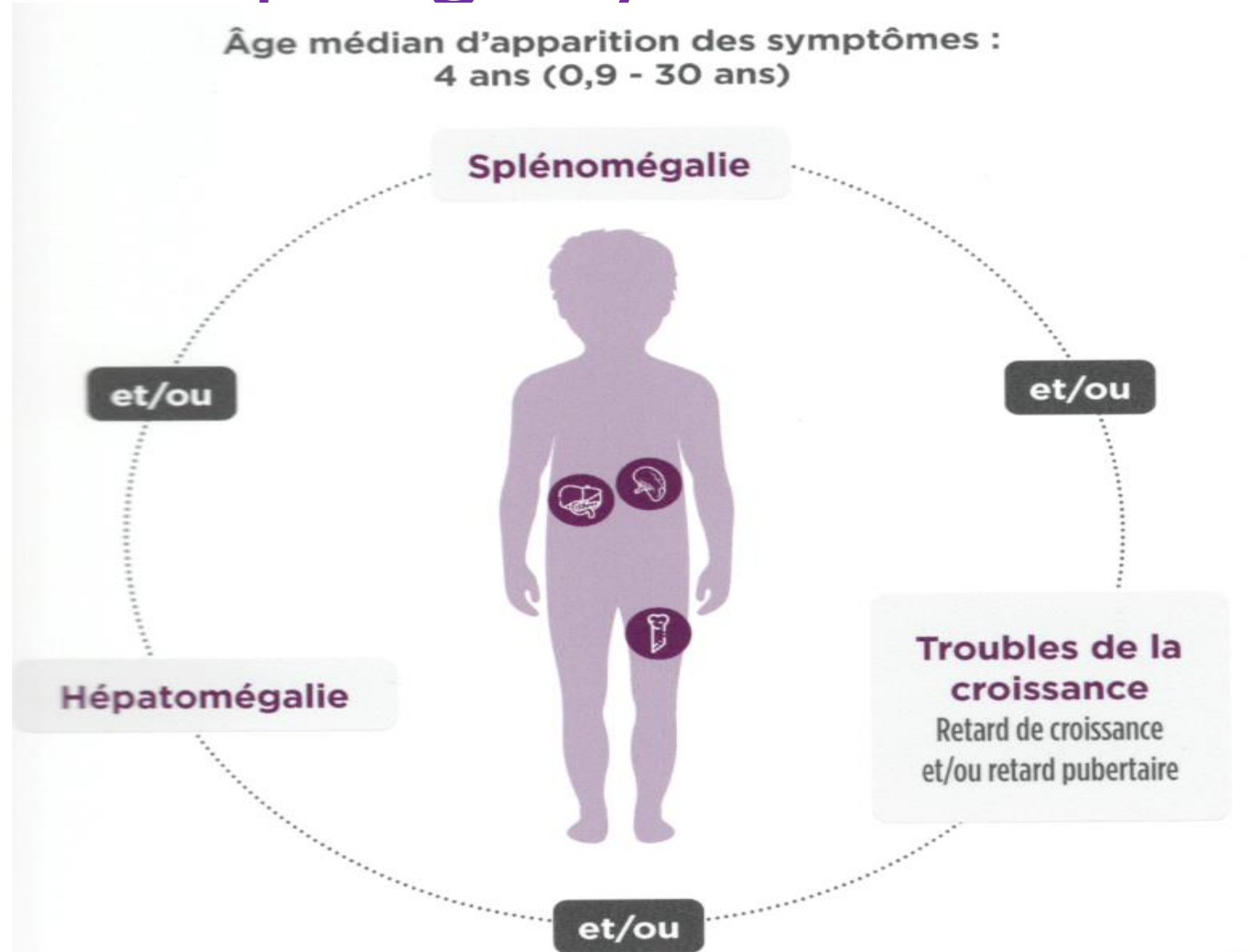


Maladie génétique rare liée à des variants pathogéniques bialléliques du gène SMPD1, codant pour la sphingomyélinase acide, induisant une accumulation de sphingomyéline au niveau des lysosomes des macrophages dans différents organes.^{2,3,4}

Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée sont essentiels afin de réduire les risques associés de complications et de mortalité.⁴

ASMD: déficit en acide sphingomyelinase .

Signes d'appel



* De type B et A/B.

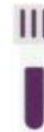
** L'absence d'un ou plusieurs de ces signes n'exclut pas le diagnostic.

Liste non-exhaustive : pneumopathie interstitielle diffuse, profil lipidique athérogène, thrombopénie, anémie, atteintes neurologiques (type A/B)



ASMD.

CAT en cas de suspicion Diagnostic de certitude

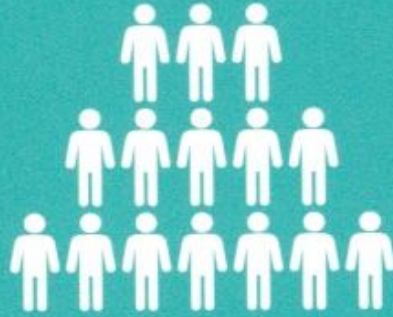


Dosage de la **sphingomyélinase acide** dans le sang réalisé en laboratoires spécialisés :

- Sur tâches de sang séché (buvard)
- Sur tube de sang

Réalisé dans des laboratoires spécialisés, le diagnostic de certitude est simple et rapide.
PENSEZ À ÉCARTER LA MALADIE DE GAUCHER EN PARALLÈLE

Maladie de GAUCHER



Maladie du métabolisme, **rare et autosomique récessive**, dont l'errance diagnostique peut aller jusqu'à 10 ans. La prévalence en France est de l'ordre de 1/50 000 naissances. Une prise en charge de cette pathologie est possible grâce à des traitements spécifiques.²



Les atteintes sont multi-systémiques : foie, rate, moelle osseuse, os*... L'âge d'apparition des symptômes et leur sévérité est différente selon chaque patient ^{3,4}



Une mutation du gène *GBA* induit un déficit enzymatique en glucocérébrosidase entraînant une accumulation de glucocérébroside au niveau des lysosomes des macrophages dans différents organes. ¹

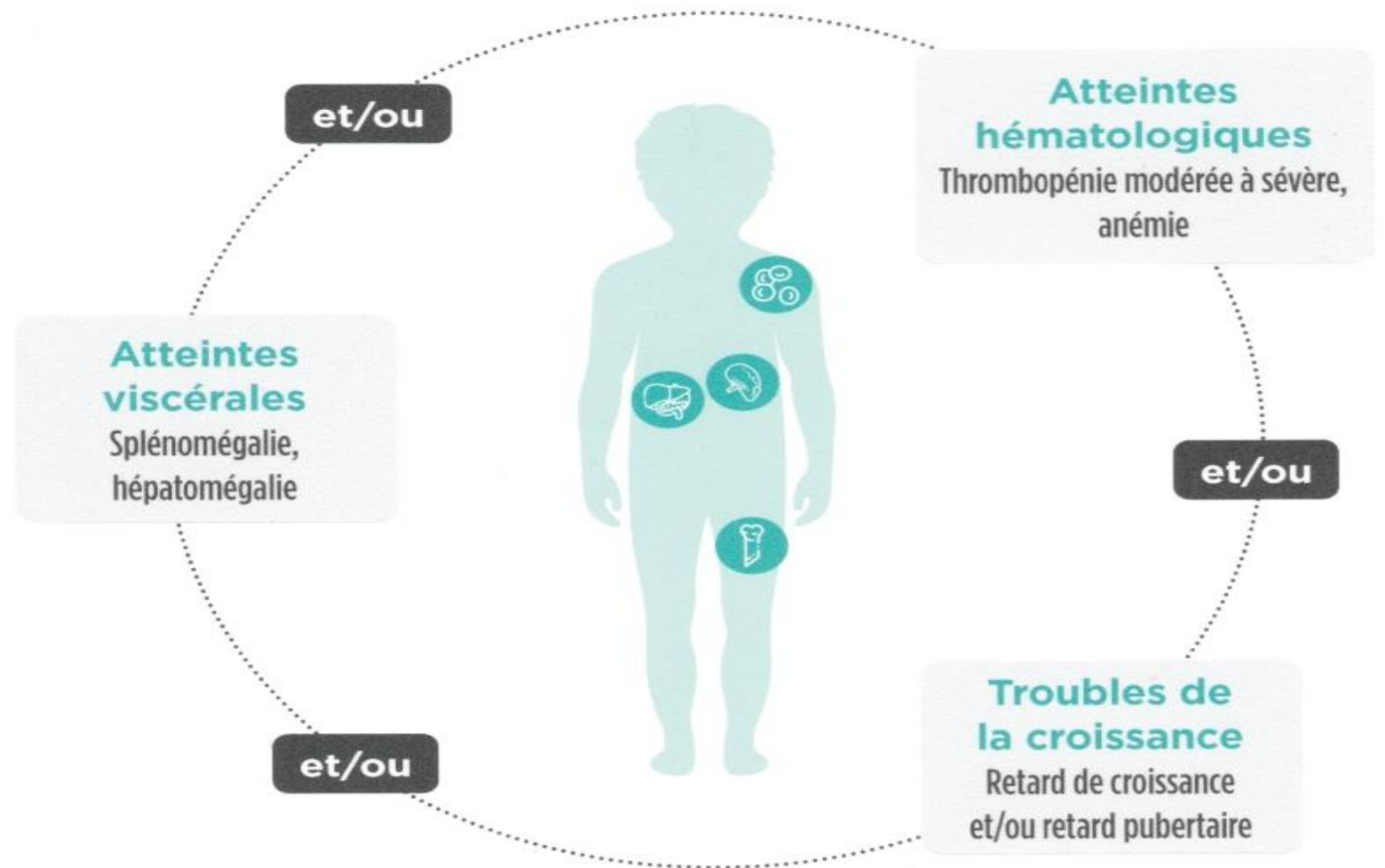
Le **diagnostic précoce** est essentiel pour prévenir certaines complications irréversibles. ³



Maladie de GAUCHER : signes d'appel



Âge médian des premiers symptômes :
15 ans (0 - 77 ans) ⁴



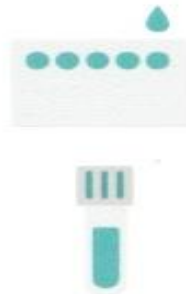
**L'absence d'un ou plusieurs de ces signes n'exclut pas le diagnostic.*

Liste non-exhaustive. Atteintes osseuses (douleurs et crises osseuses), asthénie, signes hémorragiques, etc.

5

Maladie de GAUCHER CAT en cas de suspicion

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE



Dosage de la **glucocérébrosidase** dans le sang réalisé en laboratoires spécialisés :

- Sur tâches de sang séché (buvard)
- Sur tube de sang

Réalisé dans des laboratoires spécialisés, le diagnostic de certitude est simple et rapide.

PENSEZ À ÉCARTER L'ASMD EN PARALLÈLE



Maladie de FABRY



Maladie du **métabolisme, rare et héréditaire**, avec une incidence estimée à **1 cas pour 10 000 naissances**. Une prise en charge est **possible grâce à des traitements spécifiques**.¹



L'**expression** de la maladie de Fabry est **très hétérogène**. Les patients peuvent présenter une ou plusieurs atteinte(s) : **cardiaques, rénales, cutanées, du système nerveux central ou périphérique***.¹



La maladie est due à des variants pathogènes du gène GLA lié au chromosome X responsables d'un **déficit d'une enzyme lysosomale** : l' α -galactosidase A. Ce déficit entraîne une **accumulation progressive de glycosphingolipides** (Gb3 et GL3) dans toutes les cellules de l'organisme dès le plus jeune âge...¹

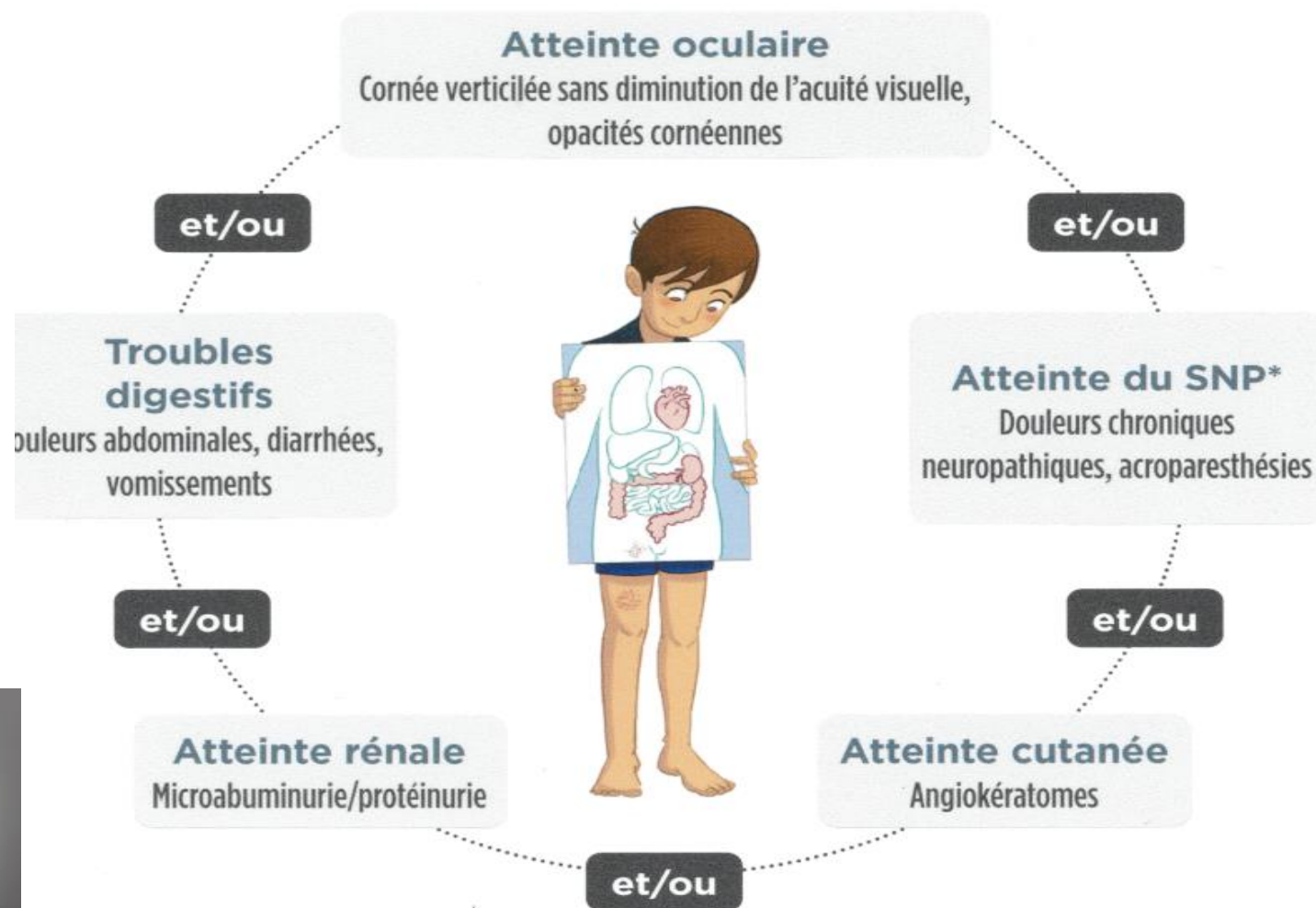
Le diagnostic précoce peut prévenir la survenue de **lésions irréversibles**. Le **retard au diagnostic médian** est de 14 ans chez les hommes et 19 ans chez les femmes.²

A handwritten signature or mark in blue ink, located at the bottom right of the slide.

Maladie de FABRY. Signes d'appel



Âge moyen d'apparition des premiers symptômes :
9 ans pour les garçons et 13 ans pour les filles ²



A l'âge adulte, d'autres manifestations cliniques peuvent faire leur apparition, telles que des atteintes auditives, cardiaques, du système nerveux central (AIT*, AVC* précoces et récidivants) ou une aggravation de l'atteinte rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale.

* **SNP** : Système Nerveux Périphérique - **AIT** : Accident Ischémique Transitoire - **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

Maladie de FABRY. CAT en cas de suspicion

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE



Hommes : dosage sanguin de l'alpha-galactosidase A

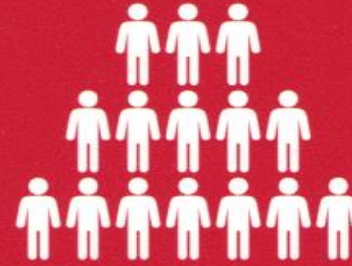
Femmes : dosage sanguin de l'alpha-galactosidase A et du lyso-Gb₃

Hommes / femmes : génotypage du gène *GLA*

Dans les deux cas, la confirmation du diagnostic biologique se fait par génotypage du gène *GLA*.

Mucopolysaccharidose (MPS)

LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE 1



Maladie génétique **rare et sous-diagnostiquée**¹, elle existe sous **3 formes**¹. Une **prise en charge** est possible : la greffe* et/ou un traitement spécifique.²



Les **signes d'appel** sont **hétérogènes et multisystémiques**. L'âge et l'ordre d'apparition des symptômes, leur sévérité et l'évolution de la maladie, sont propres à chaque patient^{1,2,3}.



La **mutation du gène IDUA** induit un **déficit enzymatique** en **α -L-iduronidase** entraînant une **accumulation de GAG**** (héparane sulfate et dermatane sulfate).^{2,4,5}

Un **diagnostic précoce** est essentiel pour **optimiser la prise en charge** des patients et leur **devenir clinique**¹.

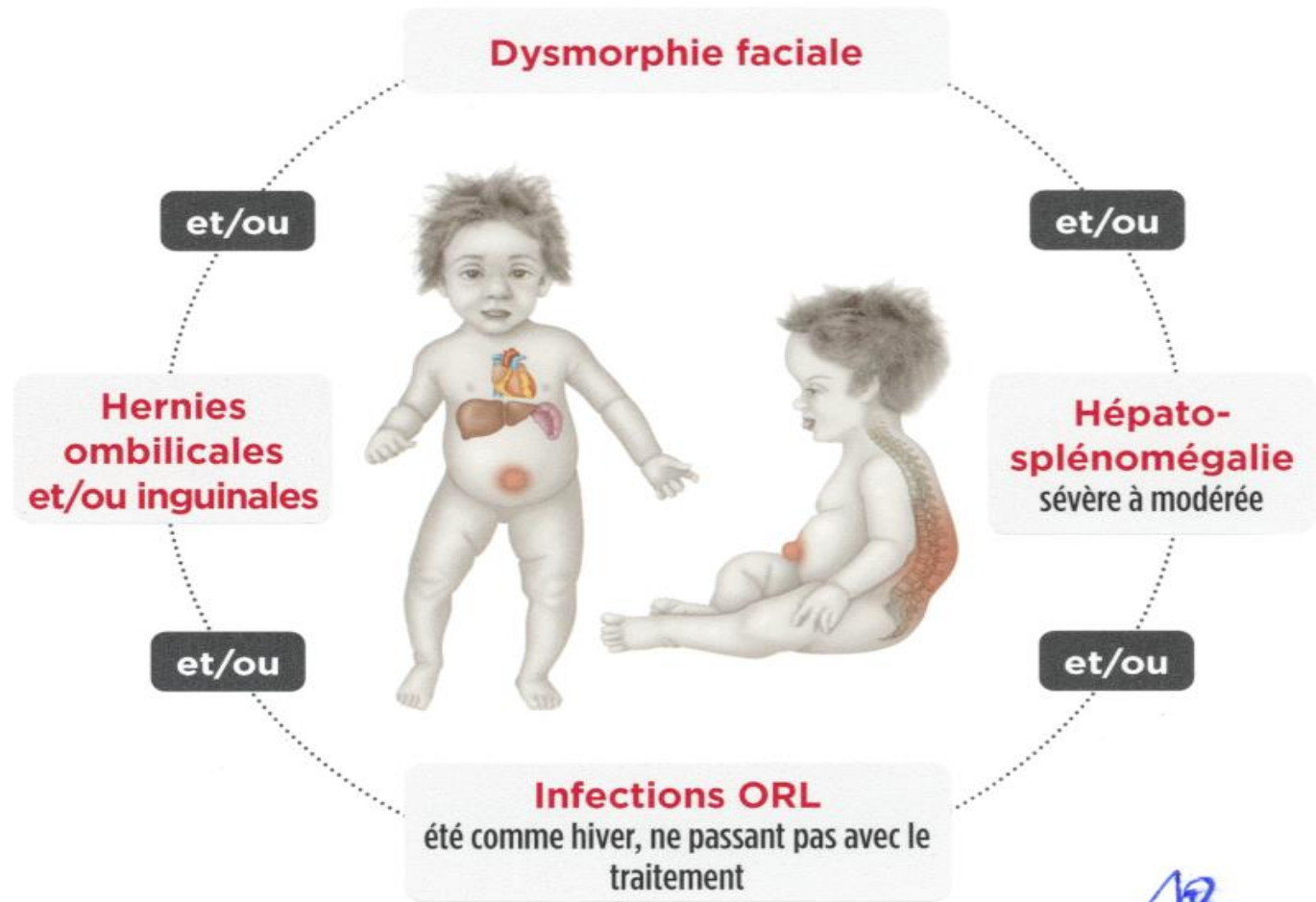
* Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

** Glycosaminoglycanes.

Mucopolysaccharidose. Signes d'appel

SIGNES D'APPEL DE LA FORME SÉVÈRE - HURLER^{1,2,4,6}

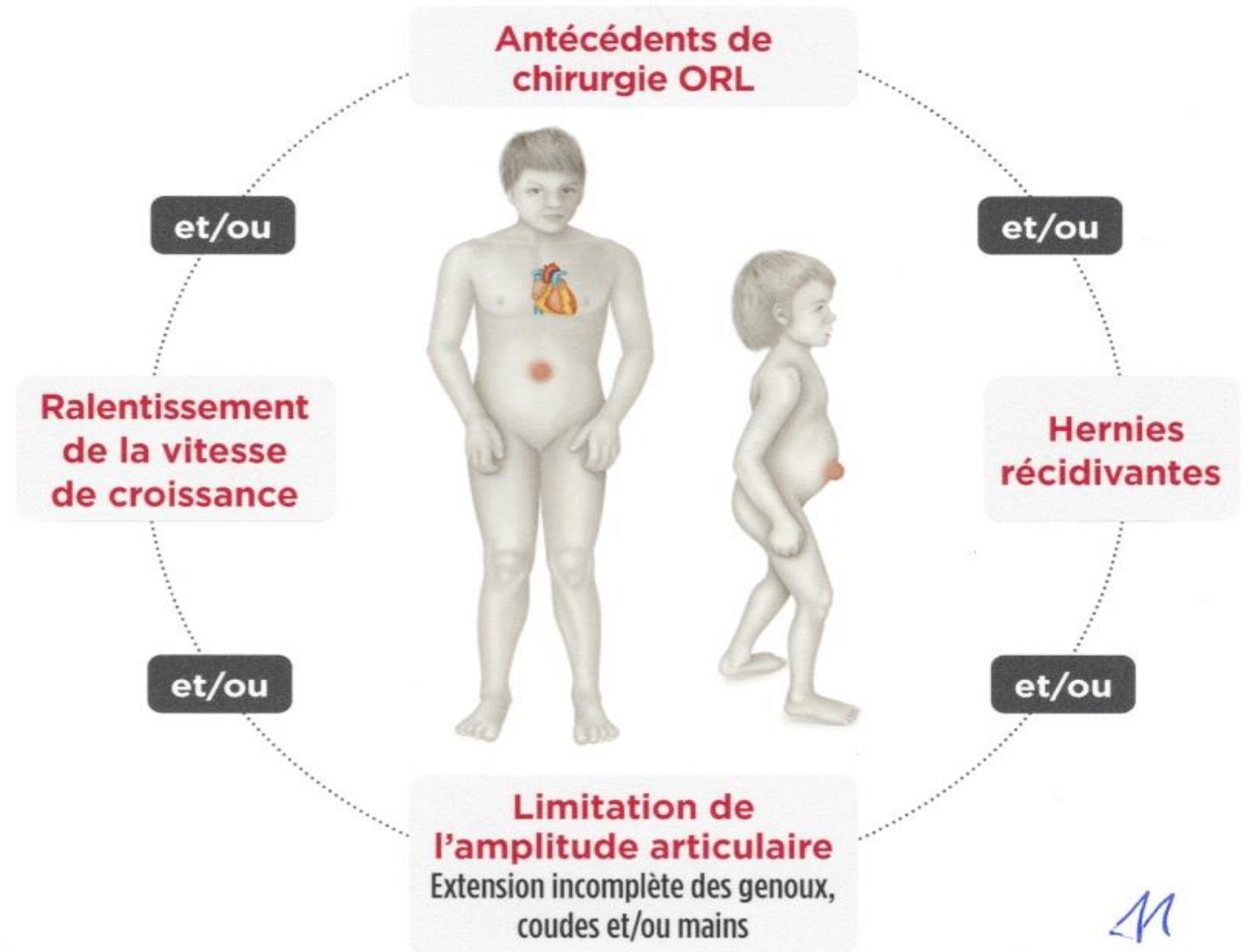
Enfant normal à la naissance,
apparition des signes dès les premiers mois de vie



Liste non exhaustive. Autres signes fréquents : macrocranie, troubles du sommeil, dysostoses multiples,...

Mucopolysaccharidose. Signes d'appel des formes atténuées. HURLER-SCHEIE ET SCHEIE

Apparition des premiers signes à partir de 3-4 ans



Liste non exhaustive. Autres signes fréquents : opacité cornéenne, hépatosplénomégalie, syndrome du canal carpien bilatéral, troubles du sommeil, valvulopathie, dysostoses multiples, ...¹

Mucopolysaccharidose (MPS).

CAT en cas de suspicion.

Diagnostic de certitude

DIAGNOSTIC DE LA MPS DE TYPE 1 ^{1,2}

Le diagnostic de certitude, **simple** et **rapide**, repose sur la mise en évidence d'un **déficit profond enzymatique en α -L-iduronidase**.

■ Examens urinaires

Analyse quantitative :

élévation des GAGs*

Analyse qualitative :

mise en évidence
de fractions anormales
de dermatane sulfate
et d'héparane sulfate

Dans les formes atténuées, les taux urinaires de GAGs* peuvent être normaux ou peu augmentés.

■ Examen sanguin

Dosage de l'**activité enzymatique résiduelle de l'enzyme**

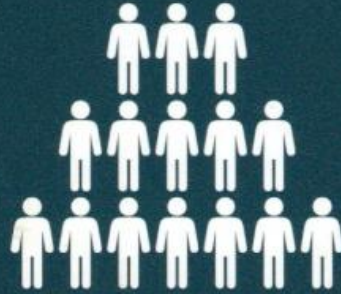
α -L-iduronidase (dans les leucocytes, les fibroblastes, les amniocytes en cultures et les villosités chorales)

La valeur de l'activité enzymatique ne permet pas de distinguer les formes sévères des formes atténuées.

GÉNÉTIQUE ²

Recherche de **mutation du gène IDUA** codant pour l' **α -L-iduronidase** (4p16.3) pouvant permettre, dans certains cas, de prédire la sévérité du phénotype.

Maladie de POMPE



La maladie de Pompe est une **maladie génétique rare et sous-diagnostiquée**.¹ Une prise en charge spécifique existe.



Caractérisée par l'apparition des symptômes dès les premières semaines de vie, la **forme infantile** de la maladie de Pompe a une **progression rapide**. En l'absence de traitement, le **pronostic vital** du nourrisson est engagé, avec un décès avant l'âge de 1 à 2 ans dans la majorité des cas.¹⁻³

L'apparition des symptômes de la **forme juvénile** se manifeste dans l'enfance ou l'adolescence avec une évolution clinique plus lente et plus hétérogène.⁷

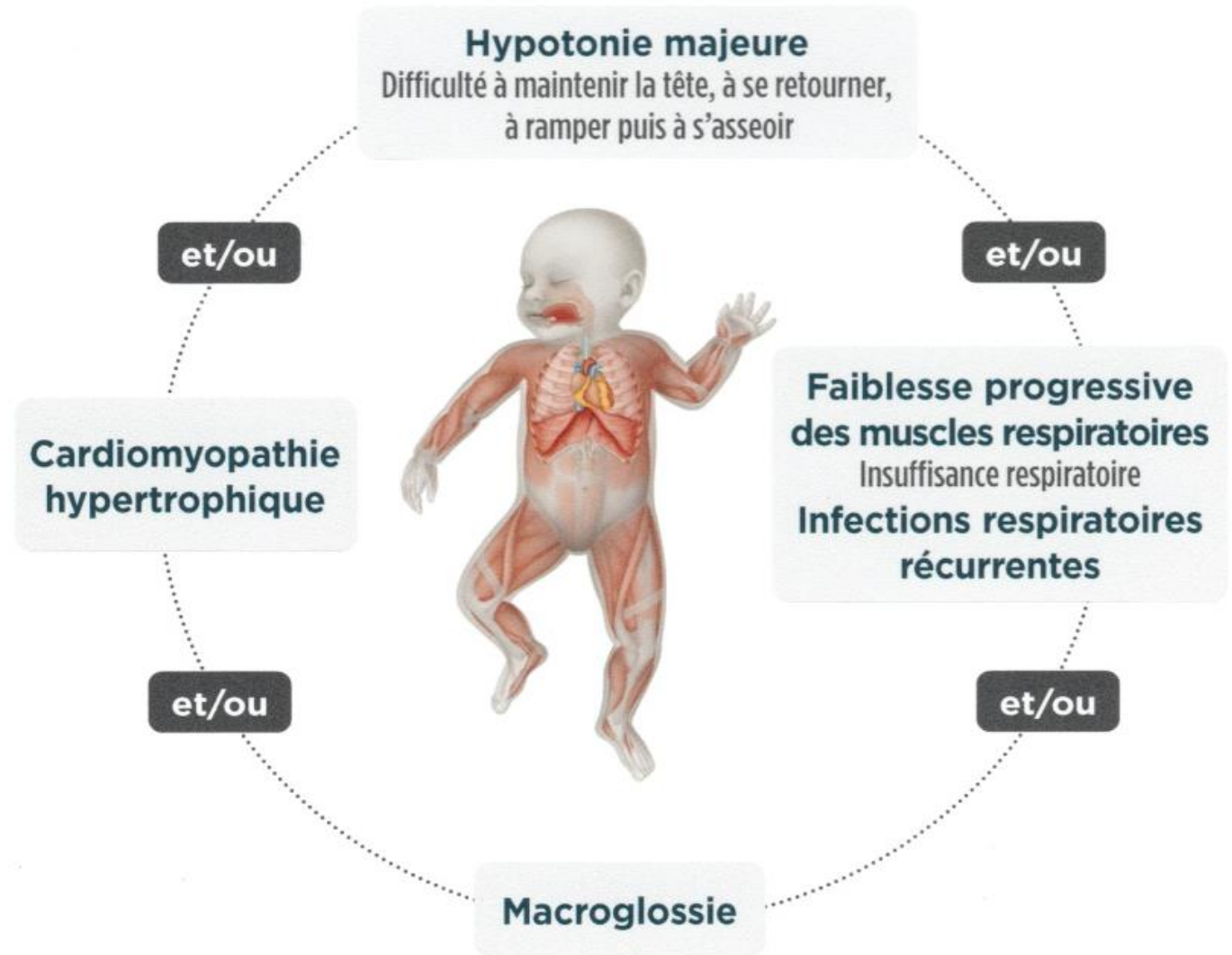


Le déficit en α -glucosidase acide (GAA) également appelée maltase acide, provoque une accumulation de glycogène dans les lysosomes de toutes les cellules, et notamment ceux des cellules des muscles squelettiques et cardiaques.¹

Votre rôle est essentiel face à cette **urgence du diagnostic**.

A handwritten signature in blue ink, likely of a medical professional, located at the bottom right of the slide.

Maladie de POMPE. Signes d'appel de la forme infantile

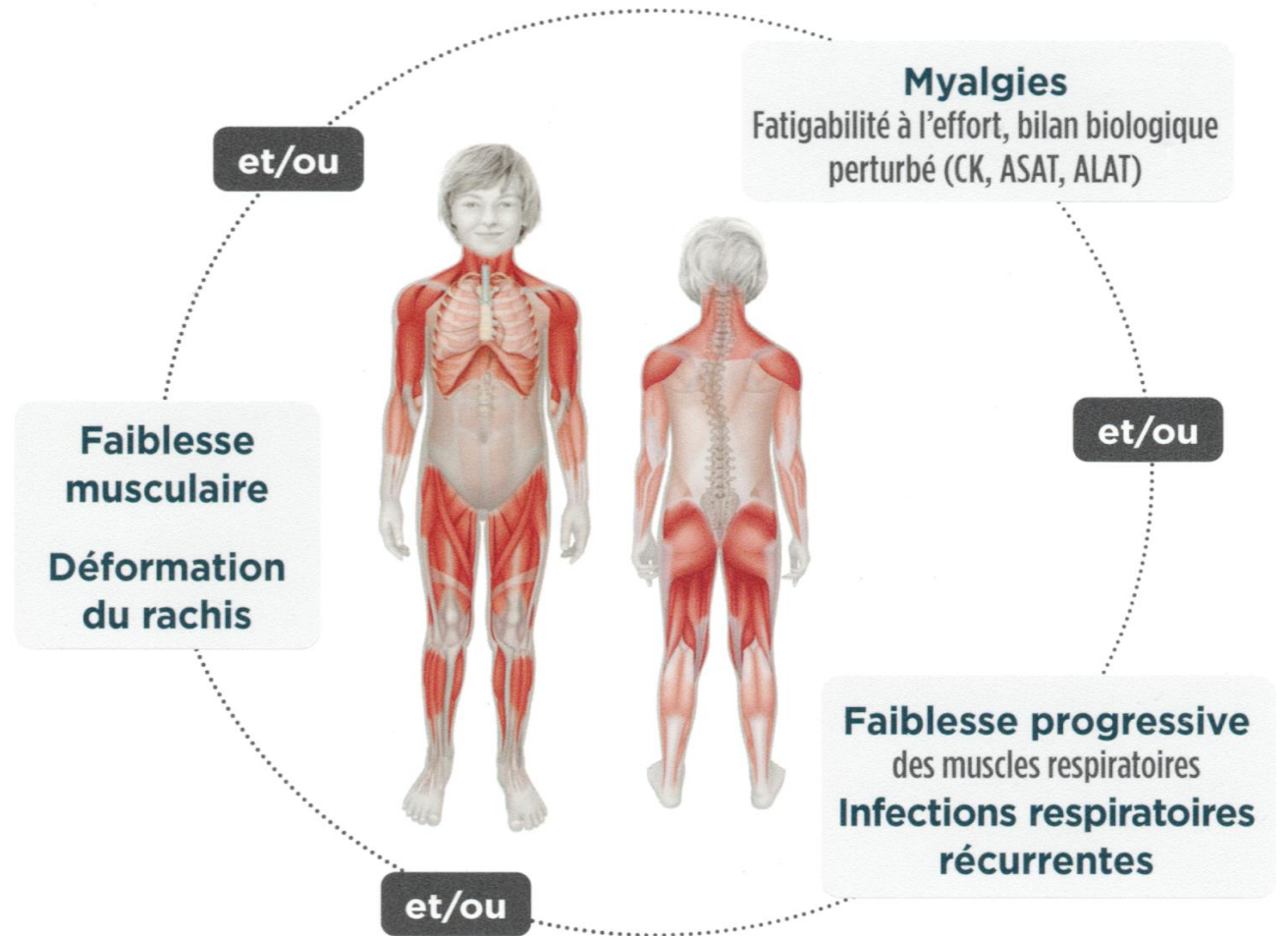


Une **forme infantile non classique** existe :^{2,6}

- **Hypotonie** mise en évidence plus tardivement
- **Cardiomégalie** non systématique
- **Décès** plus tardif (âge moyen : 4.7 ans)

23

Maladie de POMPE. Signes d'appel de la forme juvenile



Un bilan biologique perturbé se traduisant par :^{1,7}

- Elévation des CK, même modérée, mais persistante ($> 1,5 \text{ N}$)
- Elévation des transaminases d'origine musculaire ($\text{ASAT} > \text{ALAT}$) sans autres perturbations du bilan hépatique

Un taux anormal de CK **persistant, même modéré, est un signe d'appel précoce de la maladie de Pompe.**⁹

* CK : créatine kinase - ASAT : aspartate aminotransférase - ALAT : alanine aminotransférase

Maladie de POMPE. CAT en cas de suspicion diagnostic de certitude



Le diagnostic de certitude de la maladie repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité enzymatique de la maltase acide (α -glucosidase acide) :

- Réalisé à partir d'un **prélèvement sanguin** (tube de sang) ou de gouttes de sang séché sur papier buvard (Guthrie)
- **Confirmation du test** sur un deuxième prélèvement en cas de déficit enzymatique détecté.

Merci pour votre attention