

Lysosome-Fabry-Niemann Pick B : Actualités 2017

Olivier Lidove



olidove@hopital-dcss.org

**Service de Médecine Interne-Rhumatologie
Groupe Hospitalier Diaconesses-Croix Saint
Simon, 125 rue d'Avron, 75020 Paris**



Centre de Référence Maladies Lysosomales

UMRS 974, UPMC - INSERM



DU Maladies Systémiques, 5 Mai 2017

Conflits d'intérêt

- **Amicus**
- **Sanofi-Genzyme**
- **Shire**

Introduction

« Rare : je n'en verrai jamais »



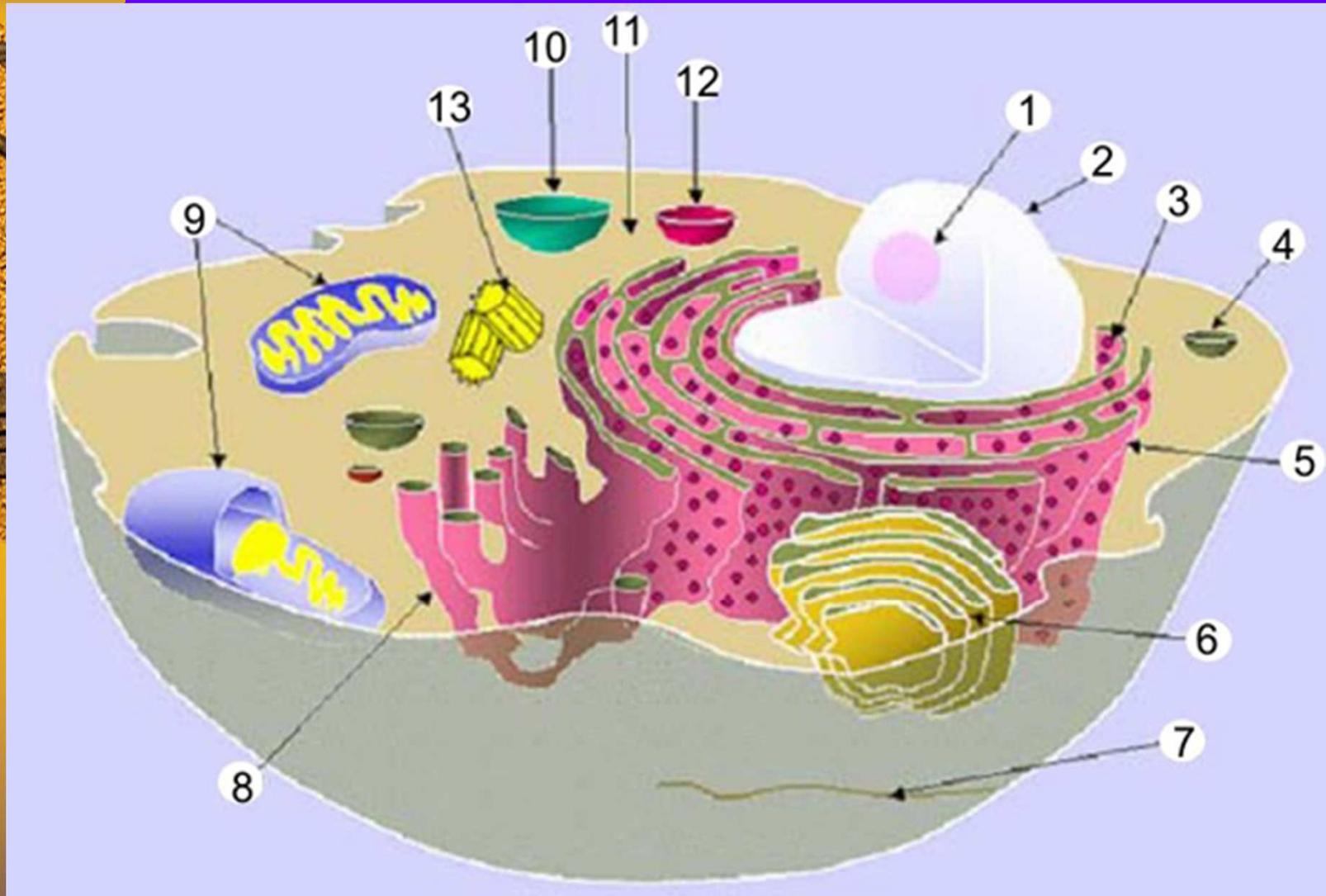
Maladies lysosomales

- **Maladies rares, sous diagnostiquées**
- **Maladies « traitables »**
- **Diagnostic précoce essentiel**
- **Symptômes musculo-squelettiques précoces**

- **Le rhumatologue, le neurologue, le pédiatre,
... souvent en première ligne**

Définitions

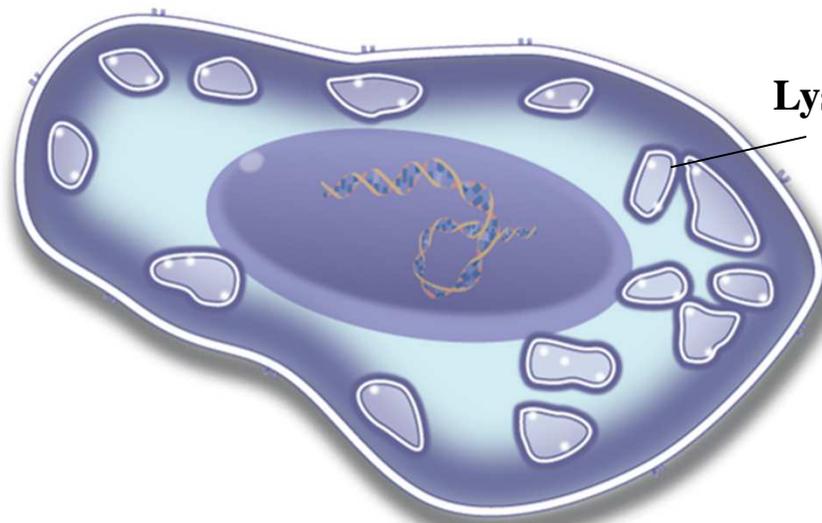
- Maladie orpheline : fréquence $< 1 / 2\ 000$
- L'ensemble des maladies lysosomales concerne 1 personne sur 7 000 (plus de 60 maladies différentes)
 - Enfants
 - Adultes
- Qu'est-ce que le lysosome ?



1. Nucléole 2. Noyau 3. Ribosomes 4. Vésicule rattachée au système endomembranaire 5. Réticulum Endoplasmique rugueux (REr) 6. Appareil de Golgi 7. Constituants du Cytosquelette. 8. Vue interne du REr 9. Mitochondrie 10. Lysosomes 11. Cytoplasme 12. Peroxysome 13. Centrosome

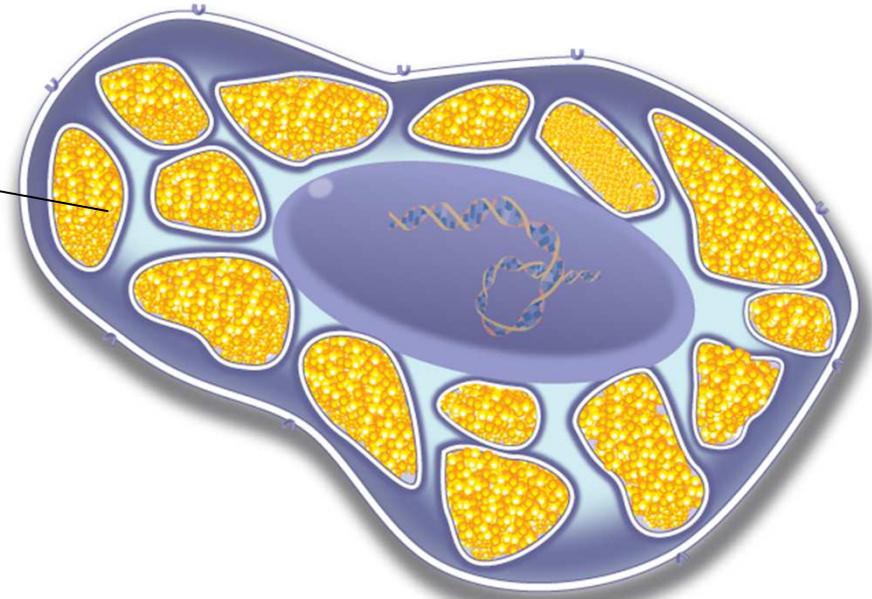
Physiopathologie : le lysosome

Dégradation enzymatique des macromolécules

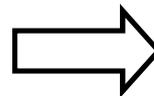


Lysosome

Déficit enzymatique \Rightarrow
Surcharge lysosomale

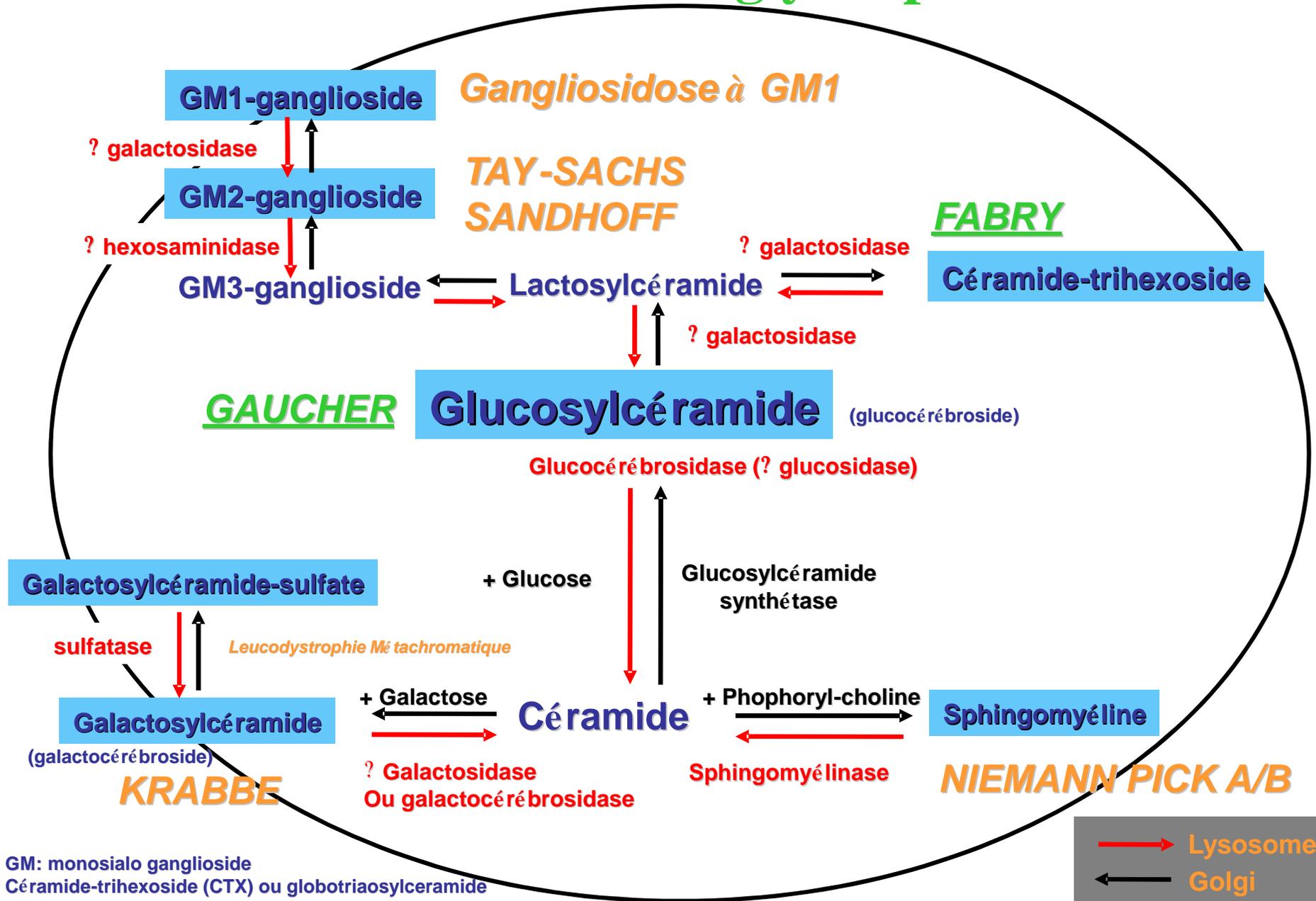


SUJET SAIN

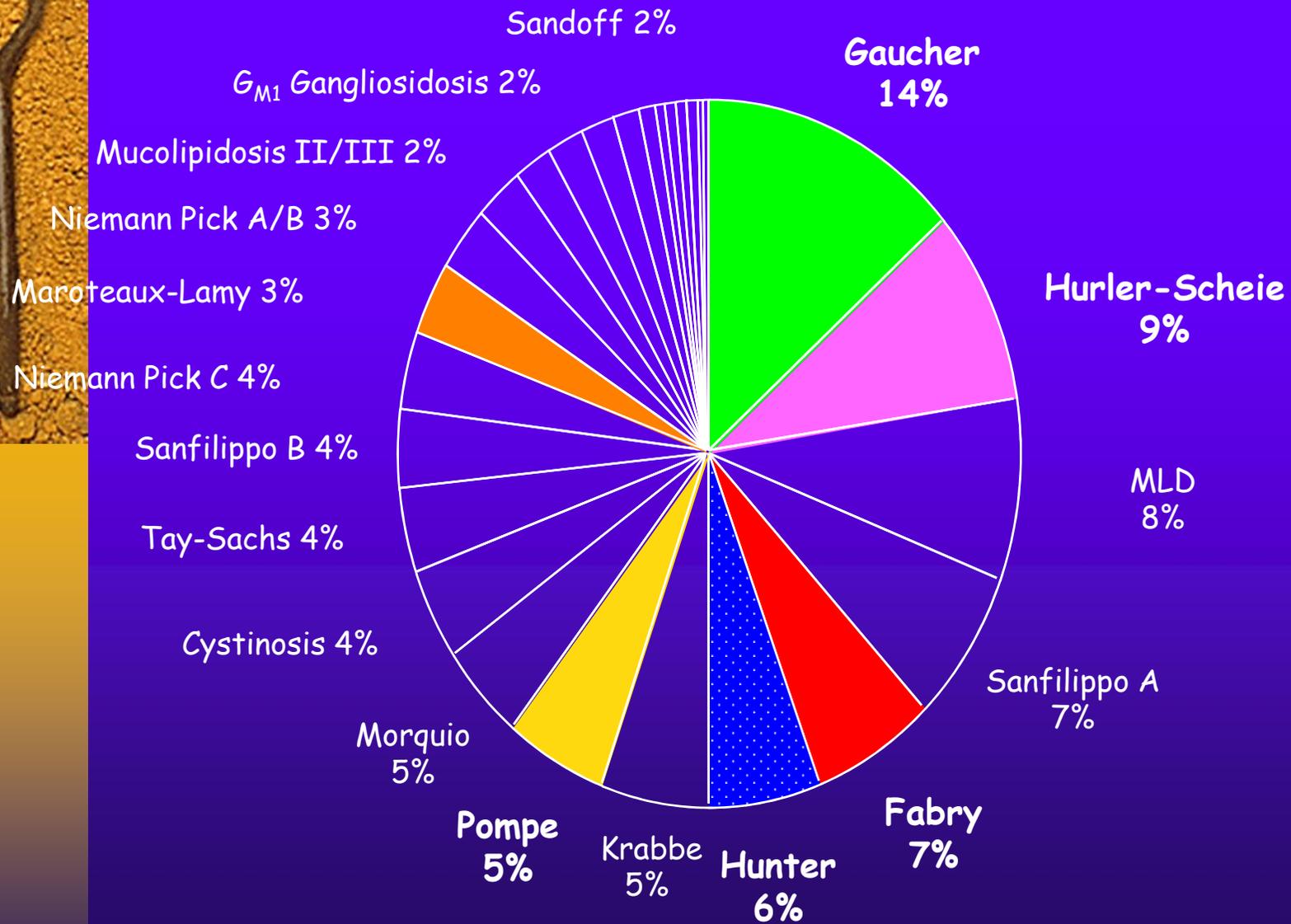


SUJET MALADE

Métabolisme des glycolipides



Lysosomal storage disorders



With Courtesy, GM Pastores

(Australia 1980-1996; Meikle et al., 1999)

« Surcharge lysosomale »

- Gaucher
- Fabry
- Niemann-Pick B

Dysmorphie - Douleurs





Mains en griffes chez un patient atteint d'une MPS de type 1.

Un des diagnostics différentiels est la sclérodermie.

With permission MPS foundation (www.epgonline.org)

MHM et douleurs

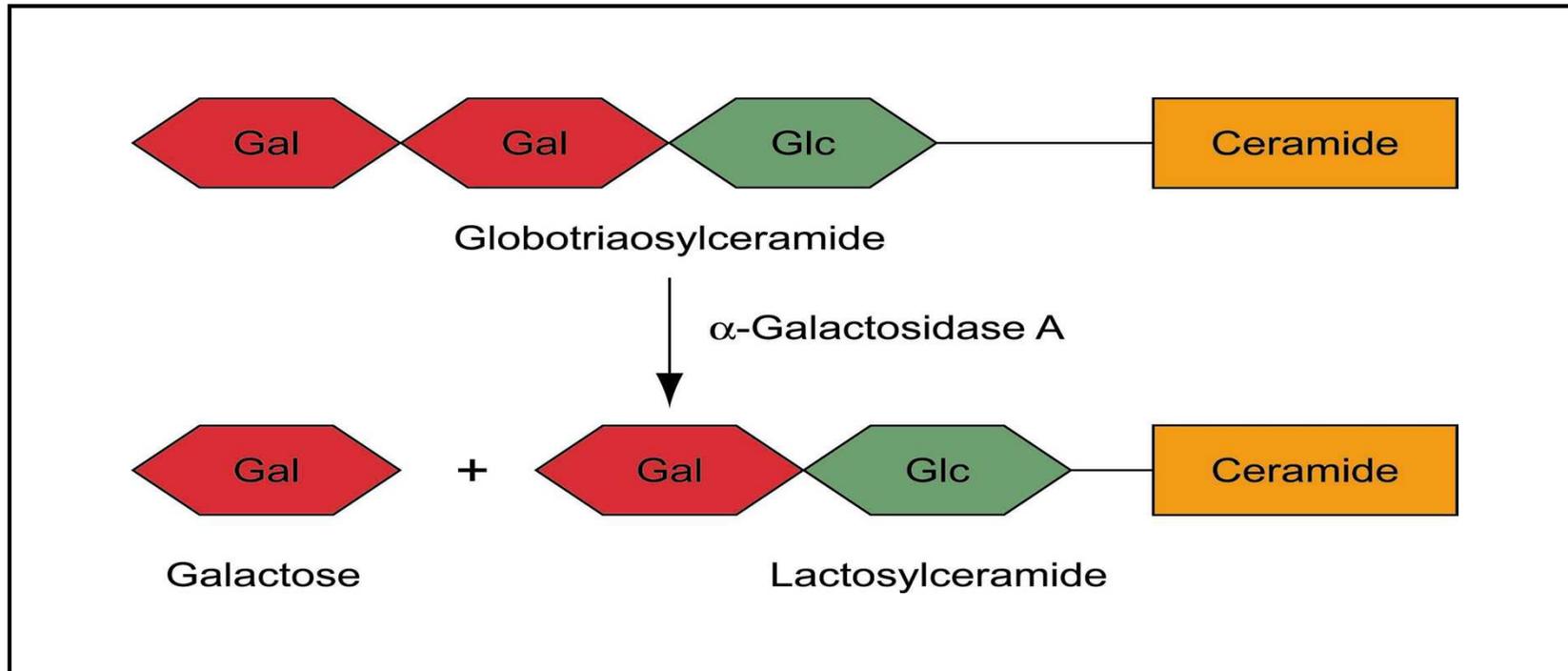
- **Intox ou défauts énergétiques**
 - Tyrosinémie II, glycogénose Ib, McArdle, Tarui, Porphyririe aigue, Refsum, Tangier ...
- **Surcharge lysosomale**
 - Fabry
 - Gaucher (os ++)
 - MPS (compressions médullaires)
 - Déficit en maltase acide = Pompe (muscles)

Conclusions

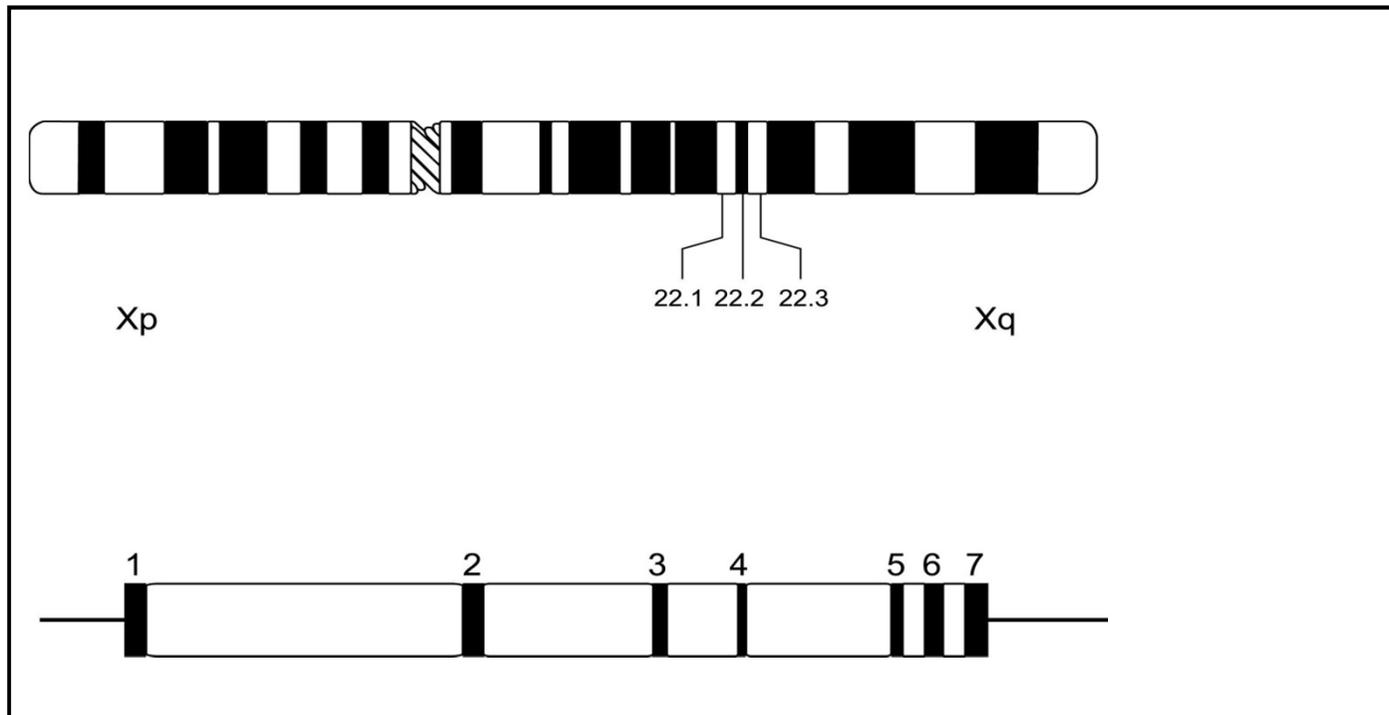
- **Maladies lysosomales :**
- **Clinique : symptômes précoces**
- **Physiopathologie**
- **Outils diagnostiques**
- **Un patient = une famille**

Fabry

Enzyme = Alpha-galactosidase A



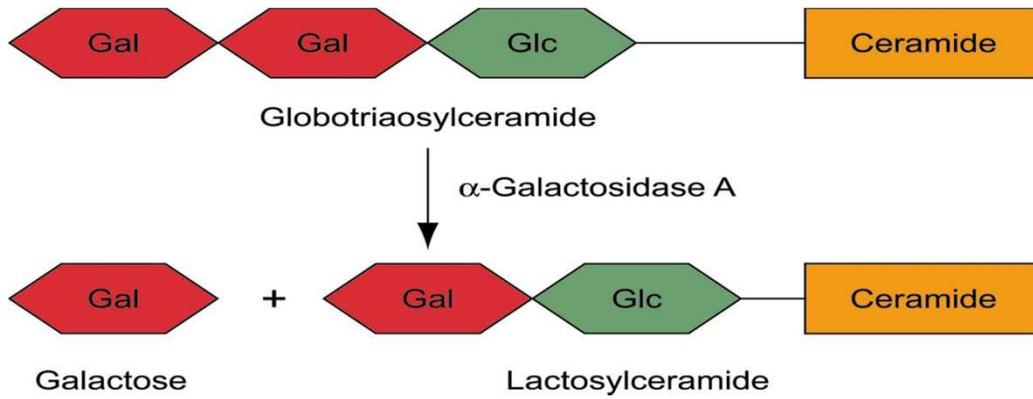
X chromosome



Bishop *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3903–7.

Definition of Fabry disease?

Fabry?

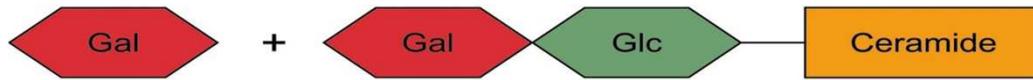


Fabry?



Globotriaosylceramide

α -Galactosidase A



Galactose

Lactosylceramide



Xp

22.1 22.2 22.3

Xq

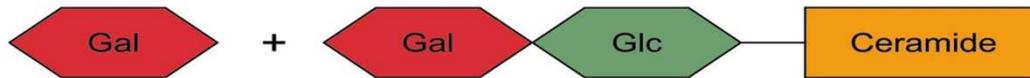


Fabry?



Globotriaosylceramide

α -Galactosidase A



Galactose

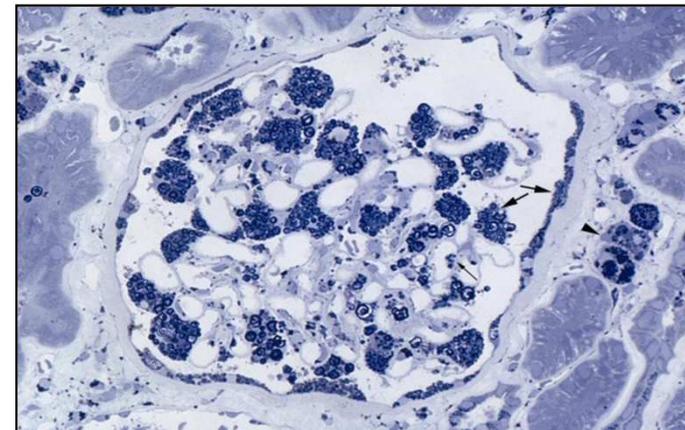
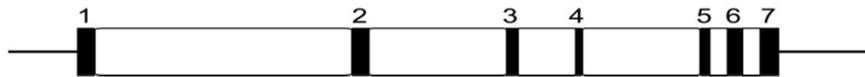
Lactosylceramide



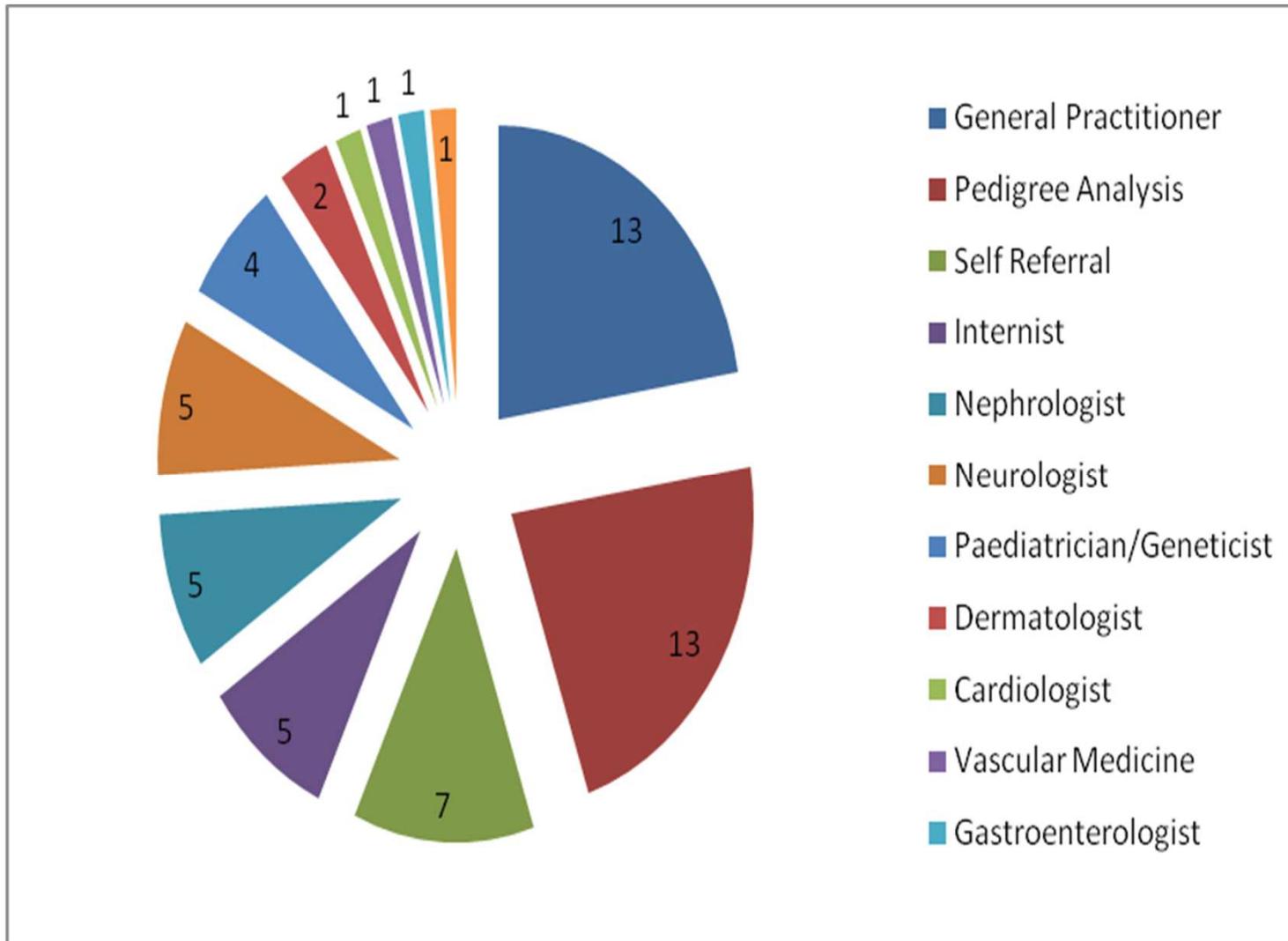
Xp

22.1 22.2 22.3

Xq



Origine des patients (N=58)



Lidove O, et al. Clin Genet 2012

Observation 1

Garçon de 15 ans

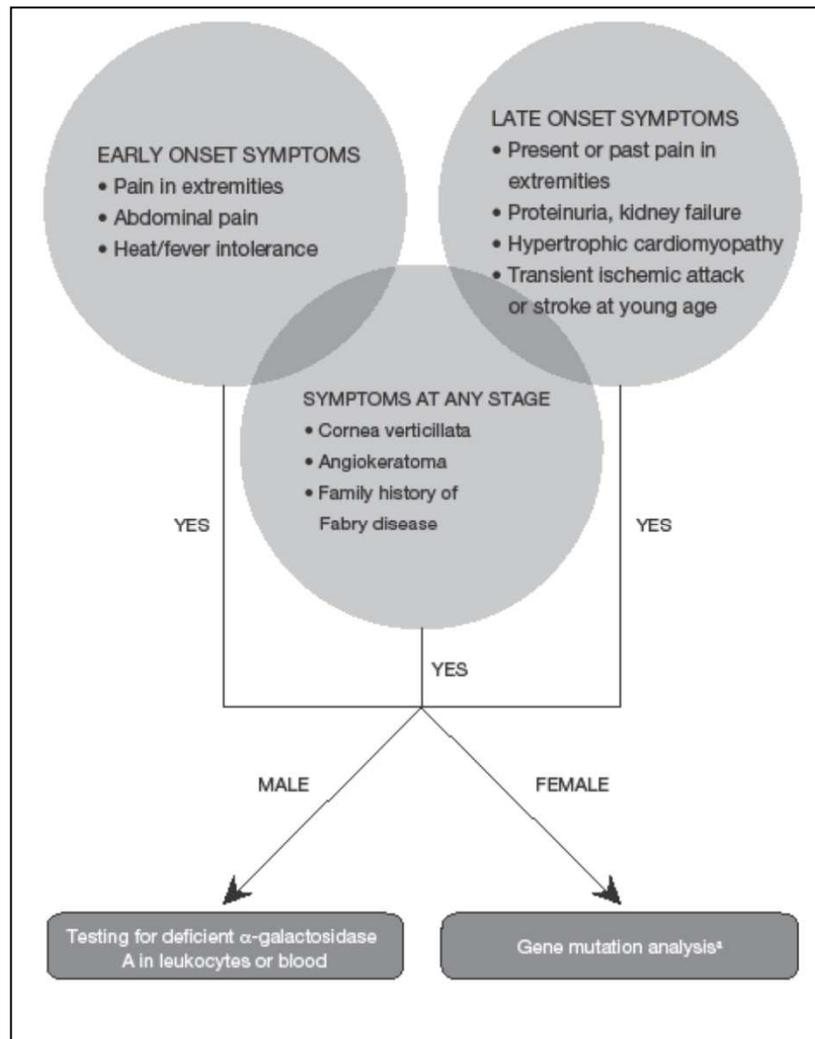
- 6^{ème} consultation médicale en 1 an
- « douleurs de croissance »
- « il ne pouvait pas faire de sport à l'école »
- « il a vu 2 psychologues »
- **La mère a raison* +++ :**
 - « J'avais les mêmes avant mon mariage »
 - « C'est de famille !! »
 - « Dans ma région, on appelle ça la piquette »

*Professeur Joël Gaudelus, Pédiatrie, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Douleurs-MF : 79 patients (33H, 46 F)

- Age apparition douleurs : 10 ans (H) vs 20 ans (F)
- Douleurs chez d'autres membres de la famille +++
- 3 signes associés :
 - Douleurs articulaires
 - Fièvre
 - Douleurs abdominales
- 3 facteurs favorisants :
 - Changements de température
 - Effort/sport
 - Episodes infectieux
- Enzymothérapie : 91% (H) vs 50% (F), p < .0001
- Absentéisme scolaire : 33% (H) vs 17% (F), p < .01
- Expertise MDPH : 51% (H) vs 22% (F), p < .01

Fabry disease: the « new great imposter »

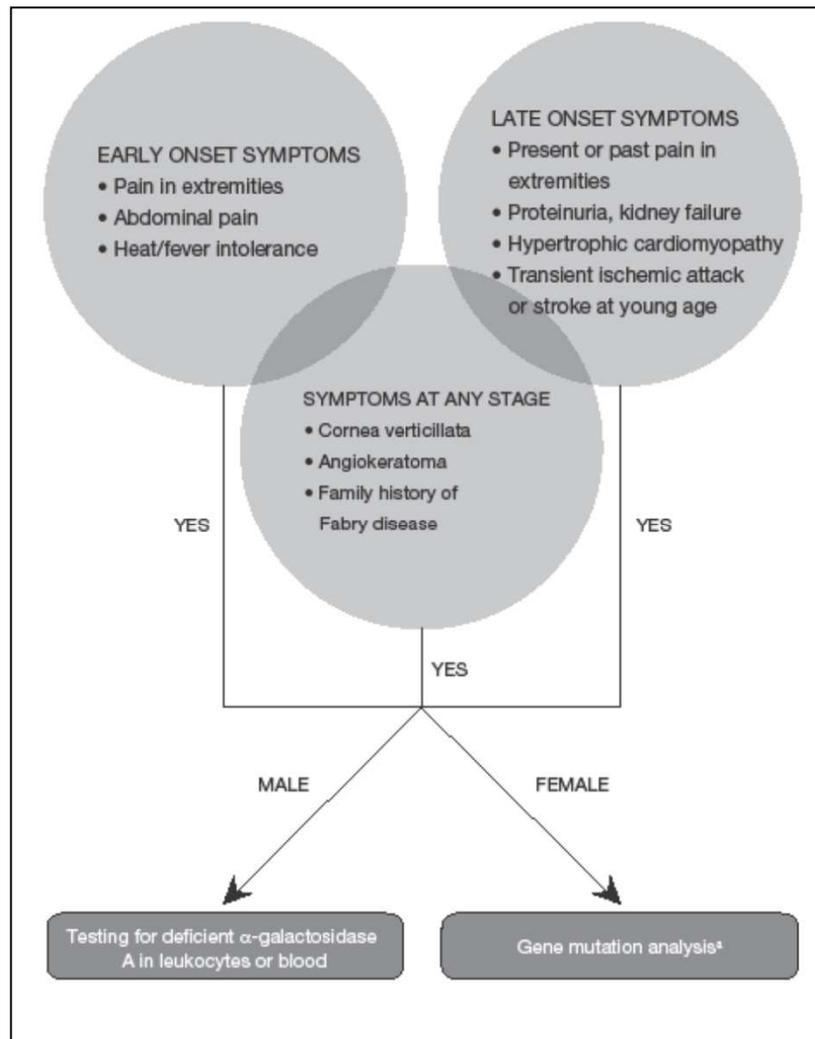


Early Onset

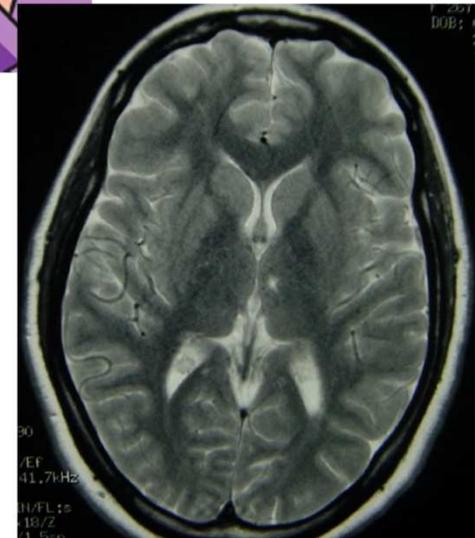


Lidove O, et al. Clin Genet 2012.

Fabry disease: the « new great imposter »

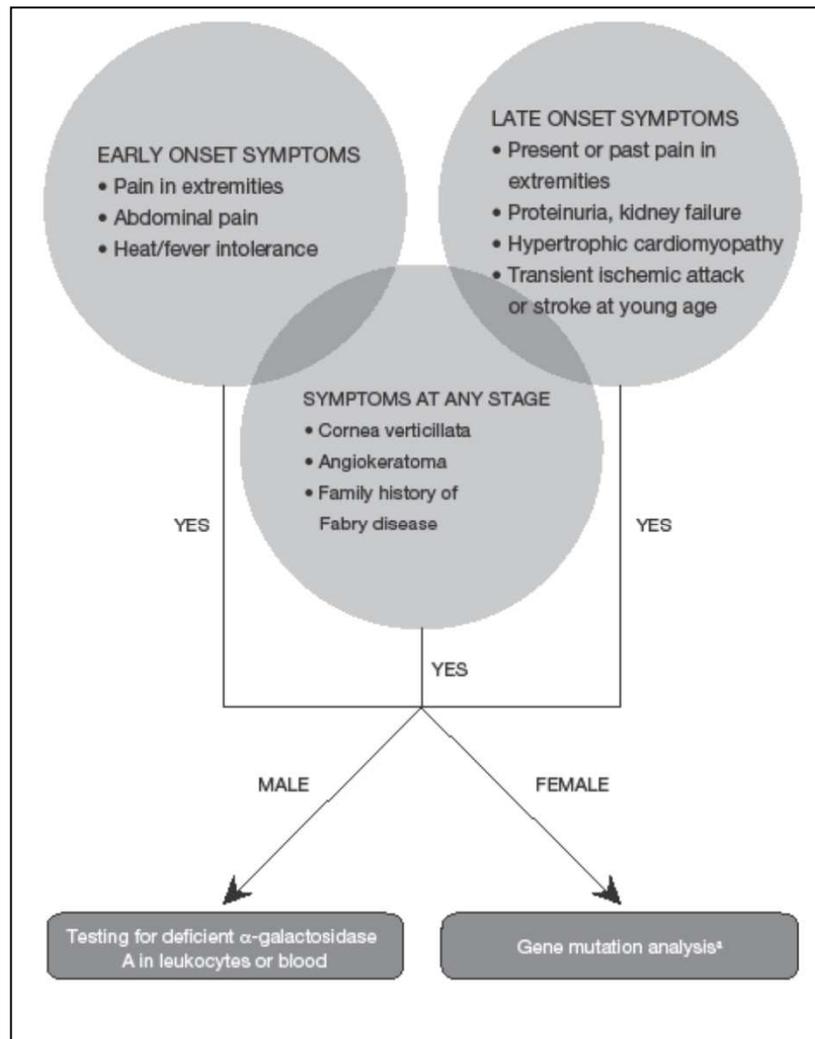


Late Onset

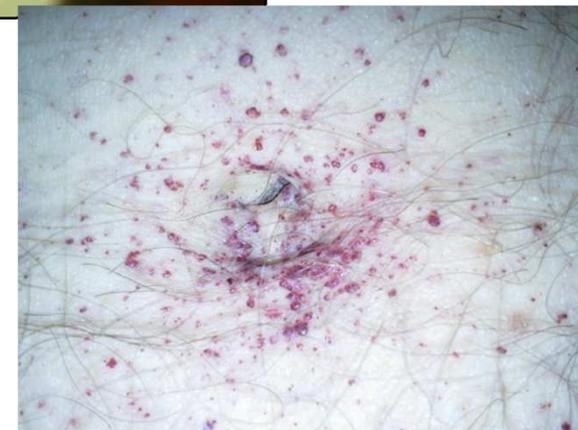
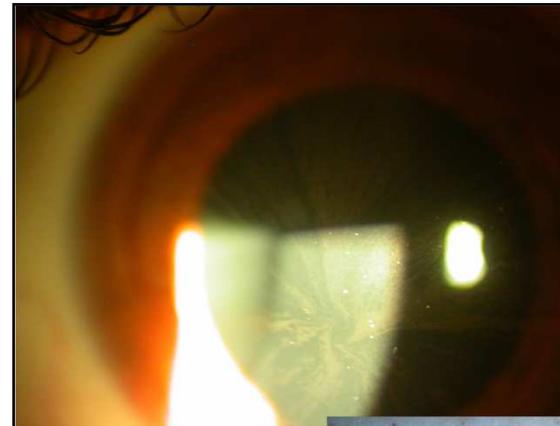


Lidove O, et al. Clin Genet 2012.

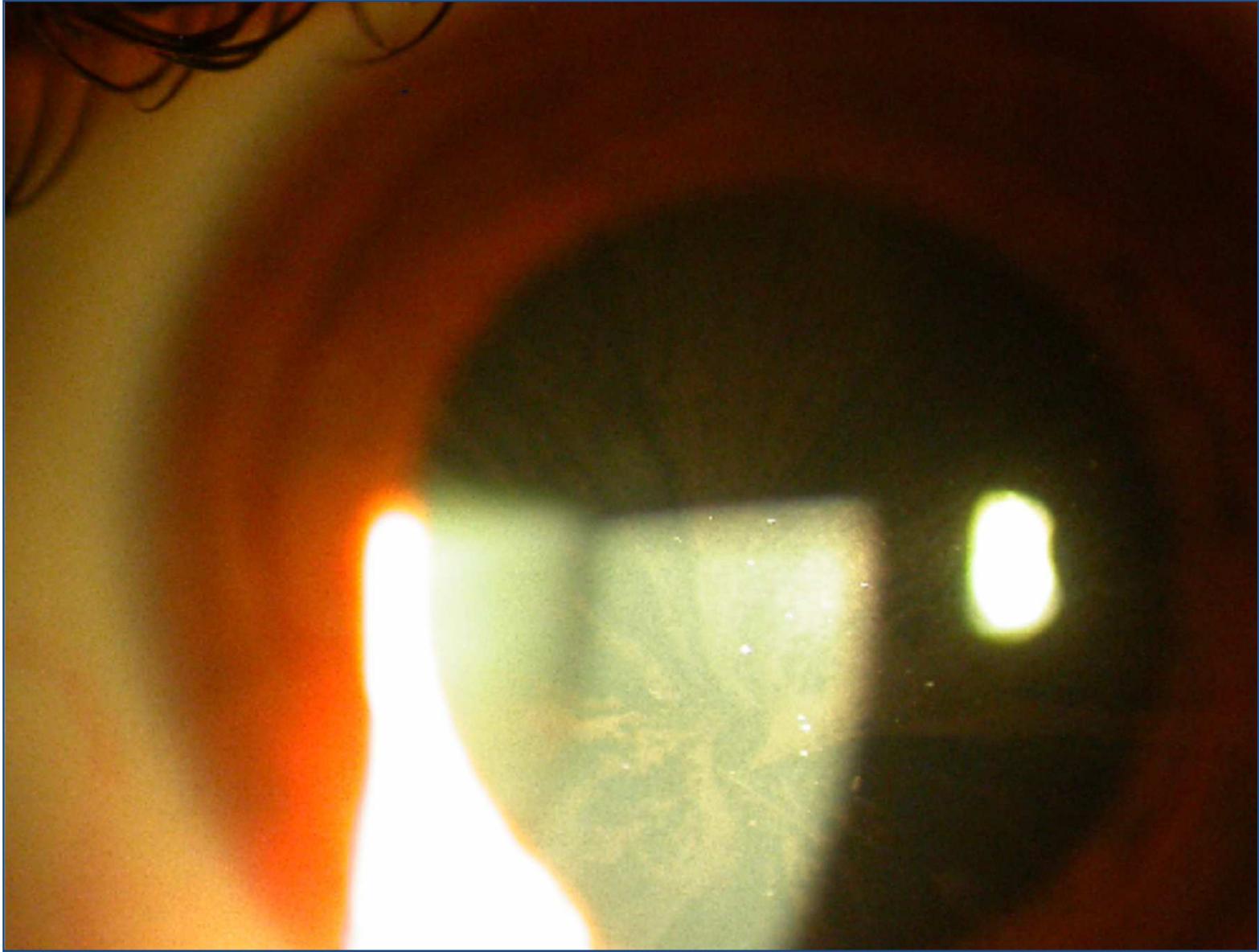
Fabry disease: the « new great imposter »

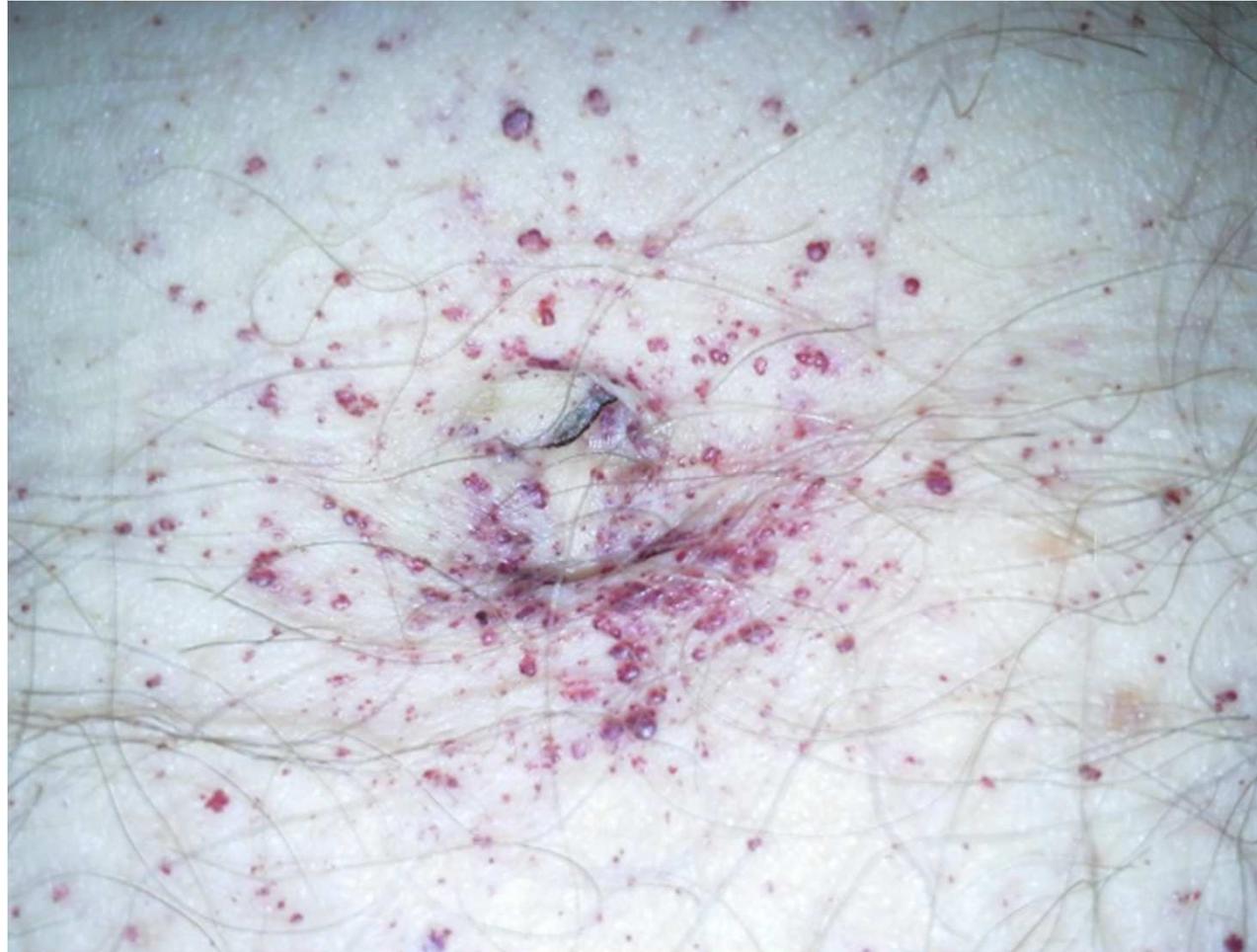


Any Stage



Lidove O, et al. Clin Genet 2012.





Observation 2

Homme de 39 ans

- Asthénie, fièvre
- Acroparesthésies
- Angiokératomes
- Hyposudation
- Intolérance à l'effort
- Bézoard
- Hypoacousie
- Vertiges
- Acouphènes
- Cornée verticillée

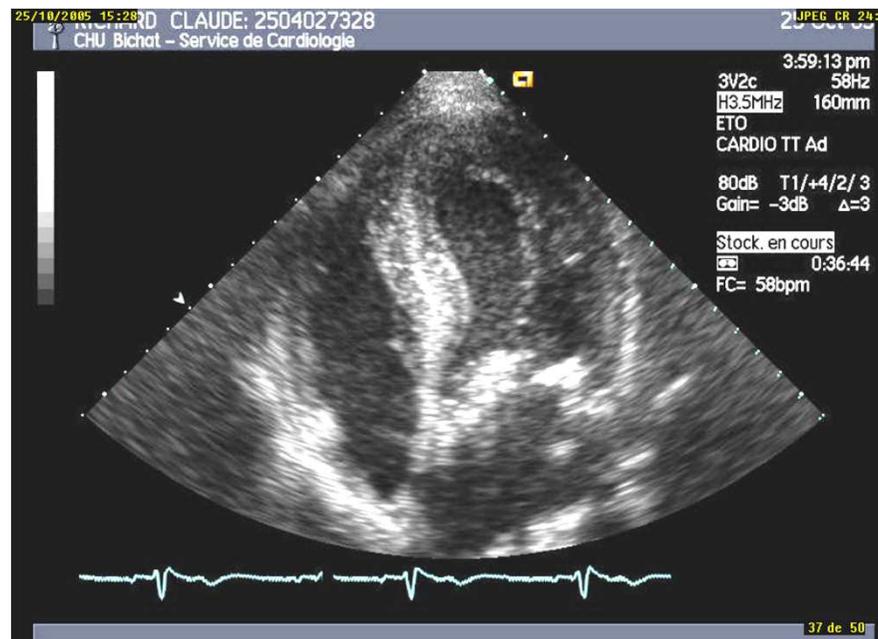
- **Hémodialyse à 36 ans (anurique)**

Diagnostic

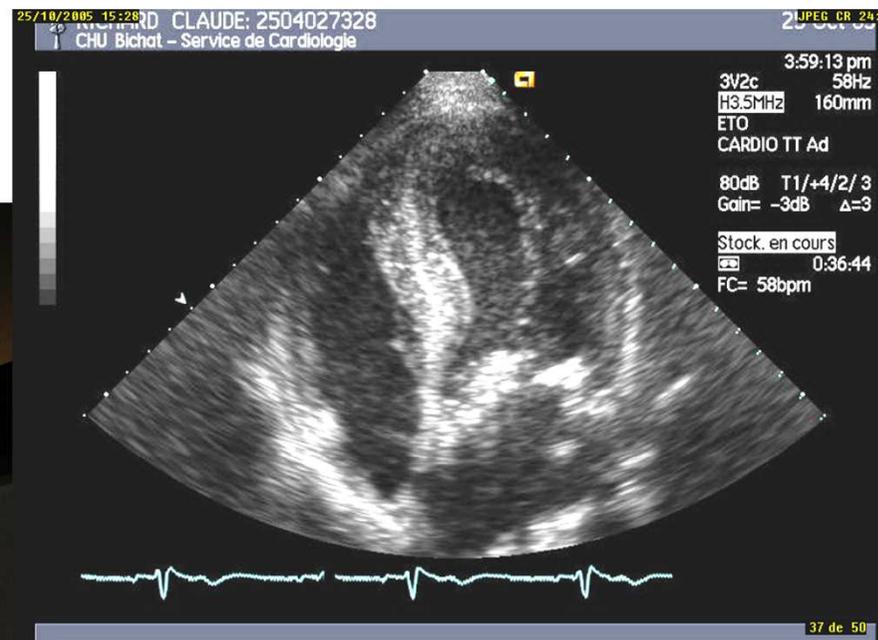
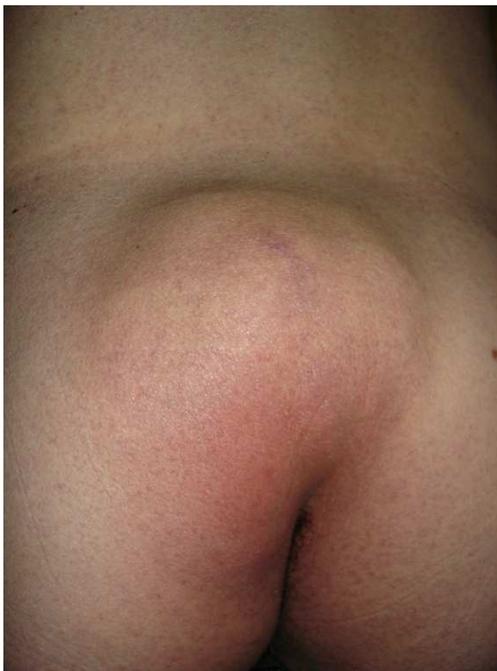
- Alpha-galactosidase A effondrée
- Mutation D266E (phénotype sévère)

Phénotype cardiaque

- HVG, masse cardiaque 193g/m² (+12% en 12 mois)
- Pas de coronaropathie
- Pas de trouble du rythme, de la conduction
- Pas de stimulateur cardiaque
- Maladie aortique calcifiée SOR 1.2cm² / RM peu serré



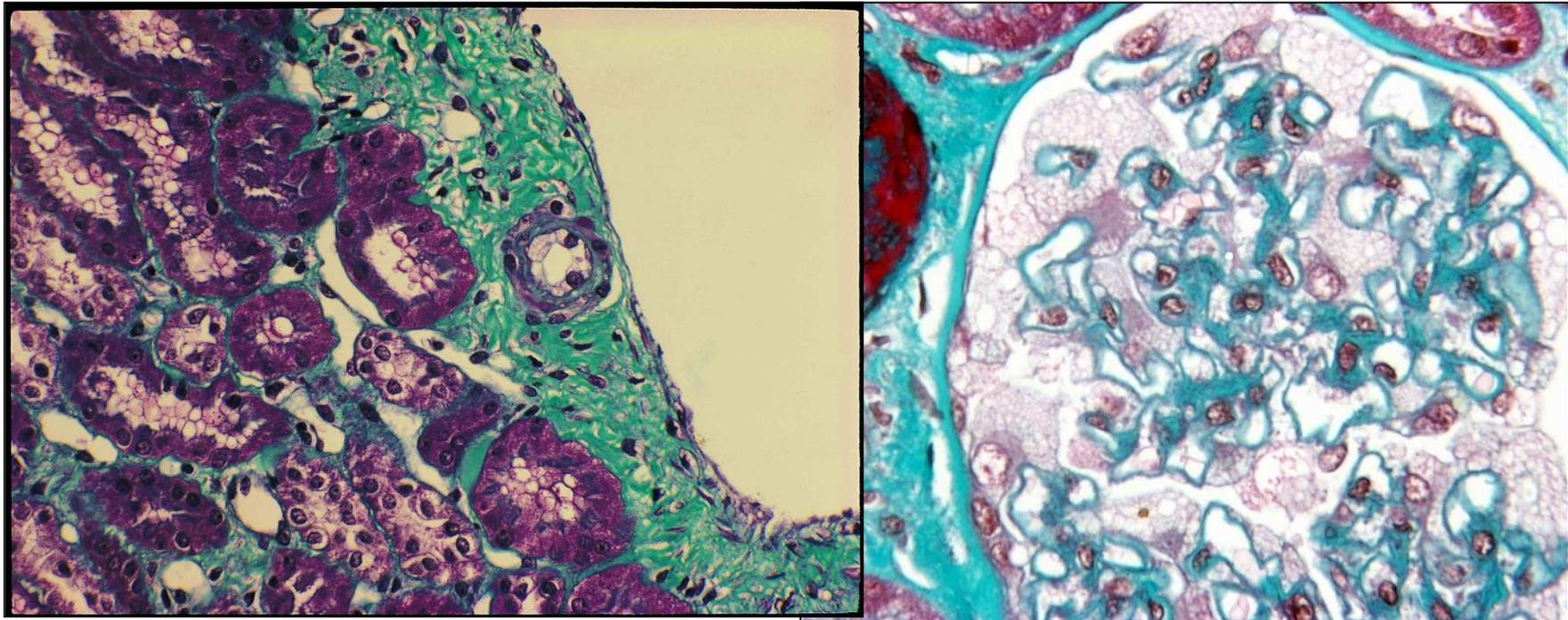
Traiter tôt !!!



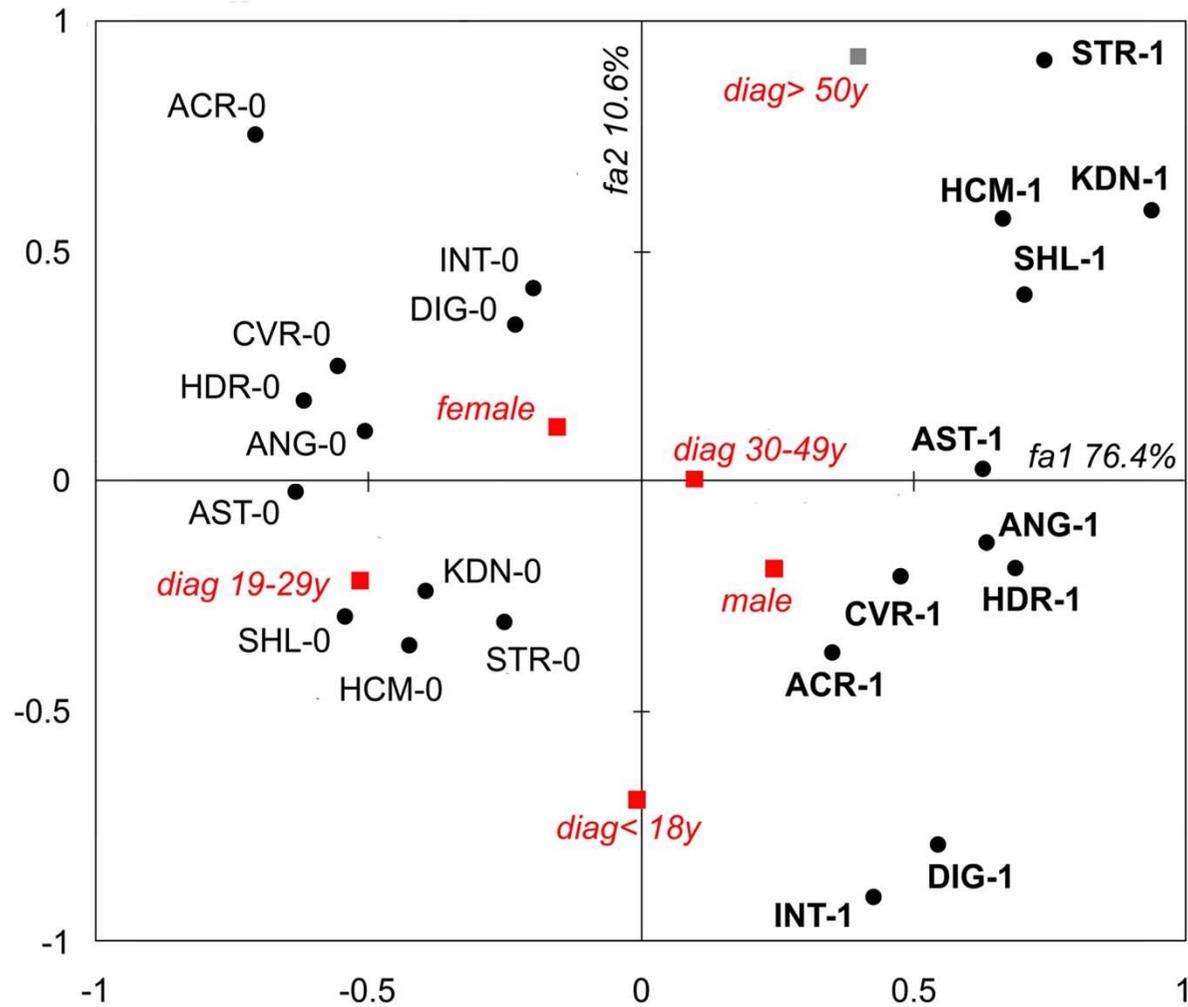
**Karras A, et al. Am J Transplant 2008;8:1345-8.
Tran-Ba SN, et al. Rev Med Interne 2017;38:137-42.**

Late Onset Symptoms

- Ischemic Nephropathy



Remerciements : Dr LH Noël Hôpital Necker

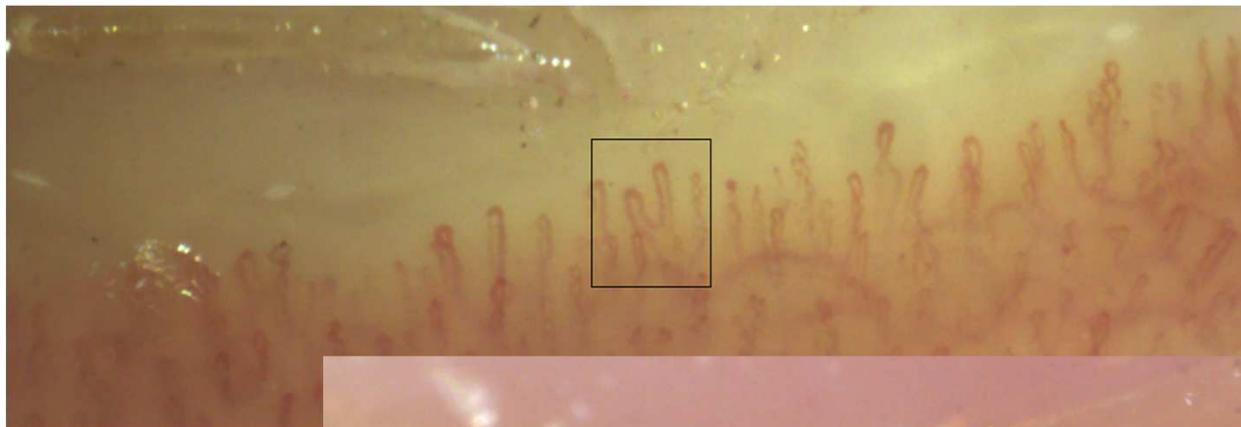


Multiple analysis of correspondence (n = 108)

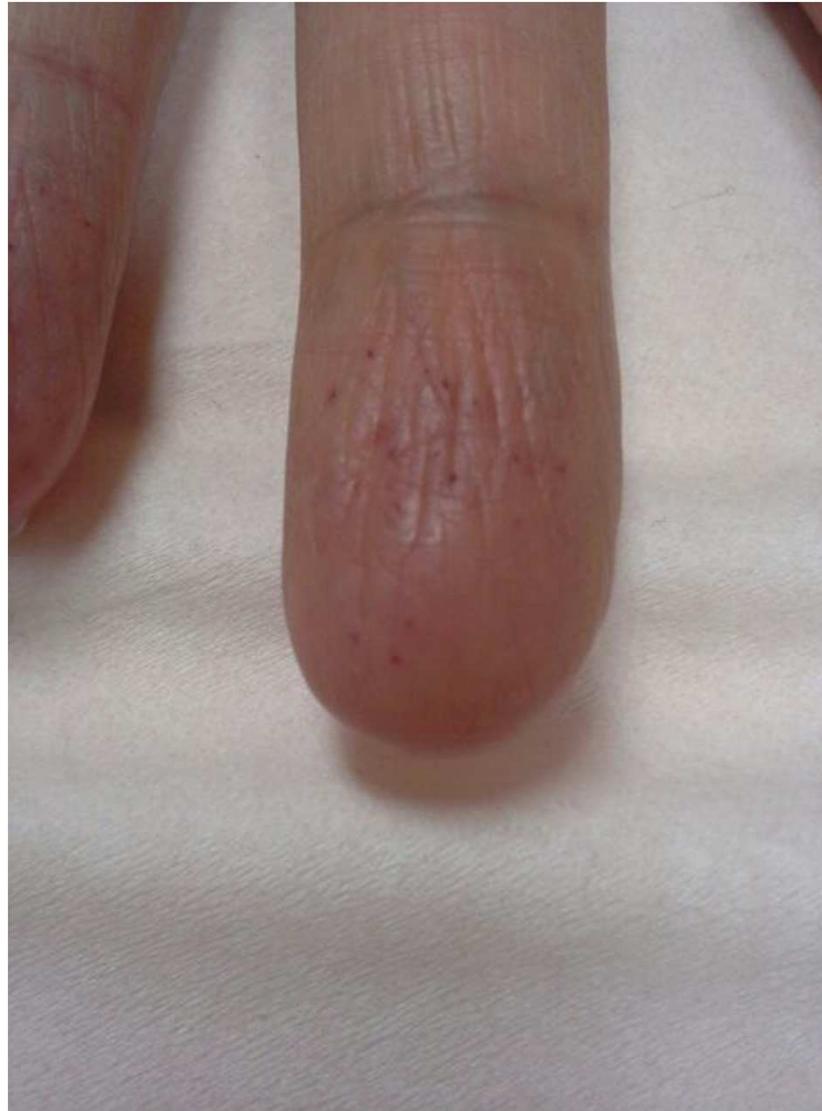
Kaminsky P, et al. Int J Clin Pract 2013.

Prevalence of Raynaud Phenomenon and Nailfold Capillaroscopic Abnormalities in Fabry Disease: A Cross-Sectional Study. *Medicine*, May 2015

Deshayes, Samuel MD; Auboire, Laurent MD; Jaussaud, Roland MD, PhD; Lidove, Olivier MD; Parienti, Jean-Jacques MD, PhD; [Triclin, Nathalie](#); Imbert, Bernard MD; Bienvenu, Boris MD, PhD; Aouba, Achille MD

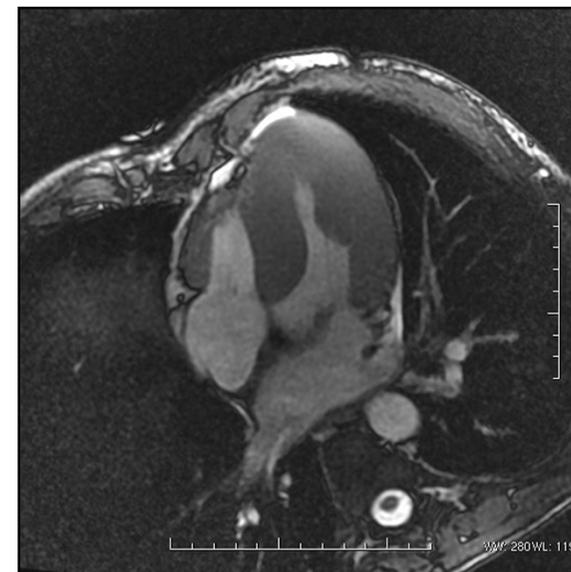
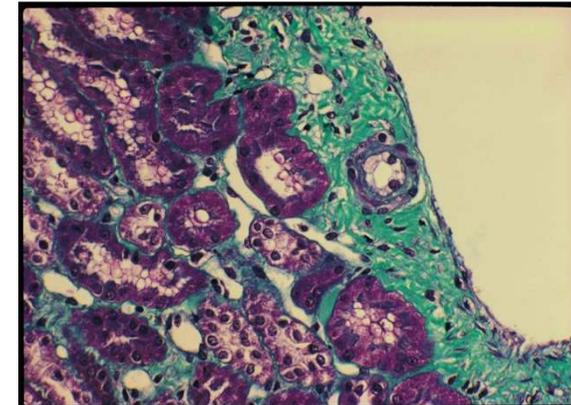
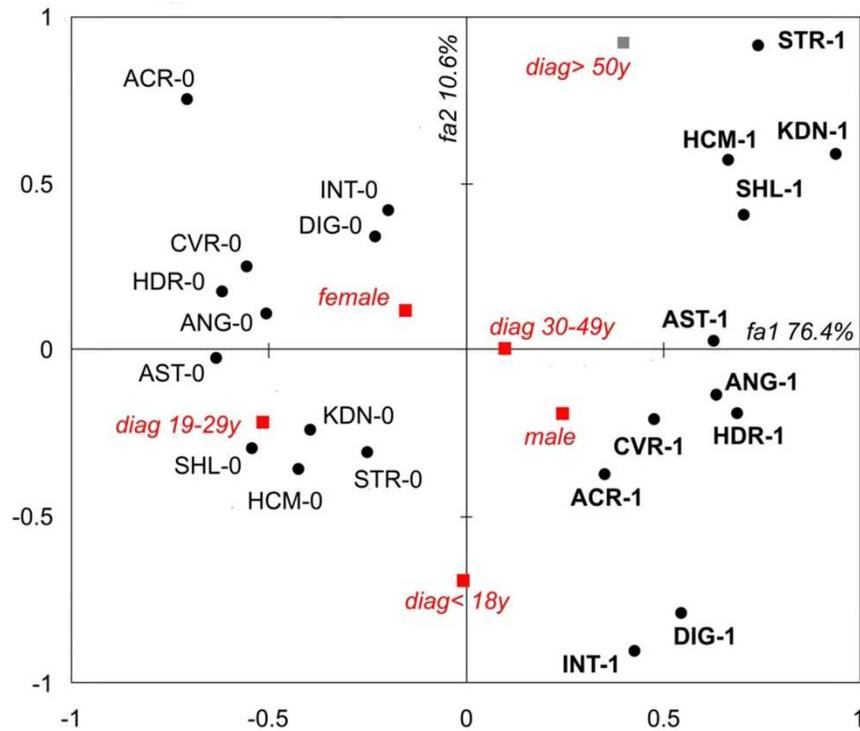


Télangiectasies pulpaire



FD: a vascular phenotype

Ischemia / Fibrosis



Multiple analysis of correspondence (n = 108)
 Kaminsky P, et al. Int J Clin Pract 2013.

Observation 3

Femme de 55 ans

- Douleurs thoraciques
- ATCD :
 - AIT en 2004
 - Cœur épais
 - PR court
- Au total, CMH « hypertensive », SEP, Wolff-Parkinson-White
- Son fils de 11 ans a des douleurs !!!

Femme de 55 ans : ATCD



Confirmation du diagnostic :

- Gb3 urinaire > 5N
- Activité alpha-galactosidase 50% témoins
- Analyse génétique :
 - Q279L
 - R301Q

Women are not only carriers

Comparison of frequency of symptoms:

- Male versus female (%)**

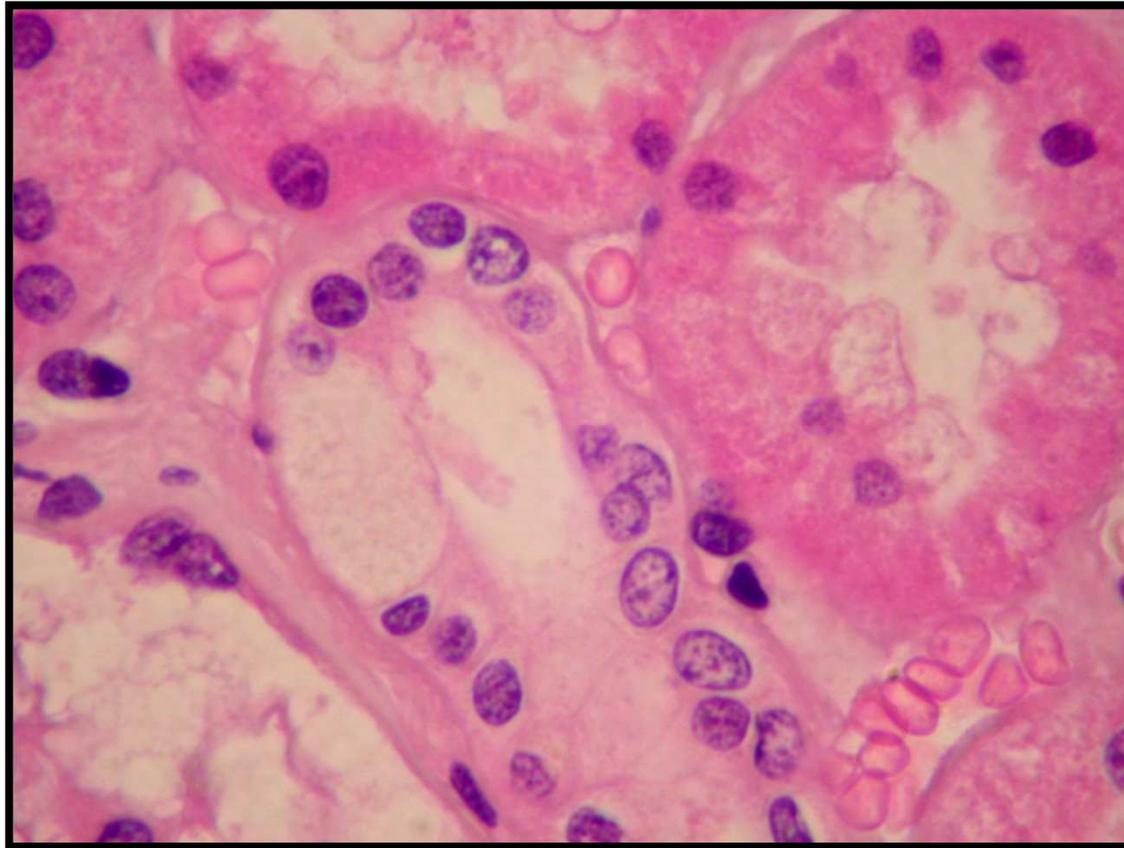
- Cornea verticillata: 75% each**

- Dialysis: 12% of Fabry patients are female patients (USA and EU)**

Tsakiris D, Nephrol Dial Transplant 1996

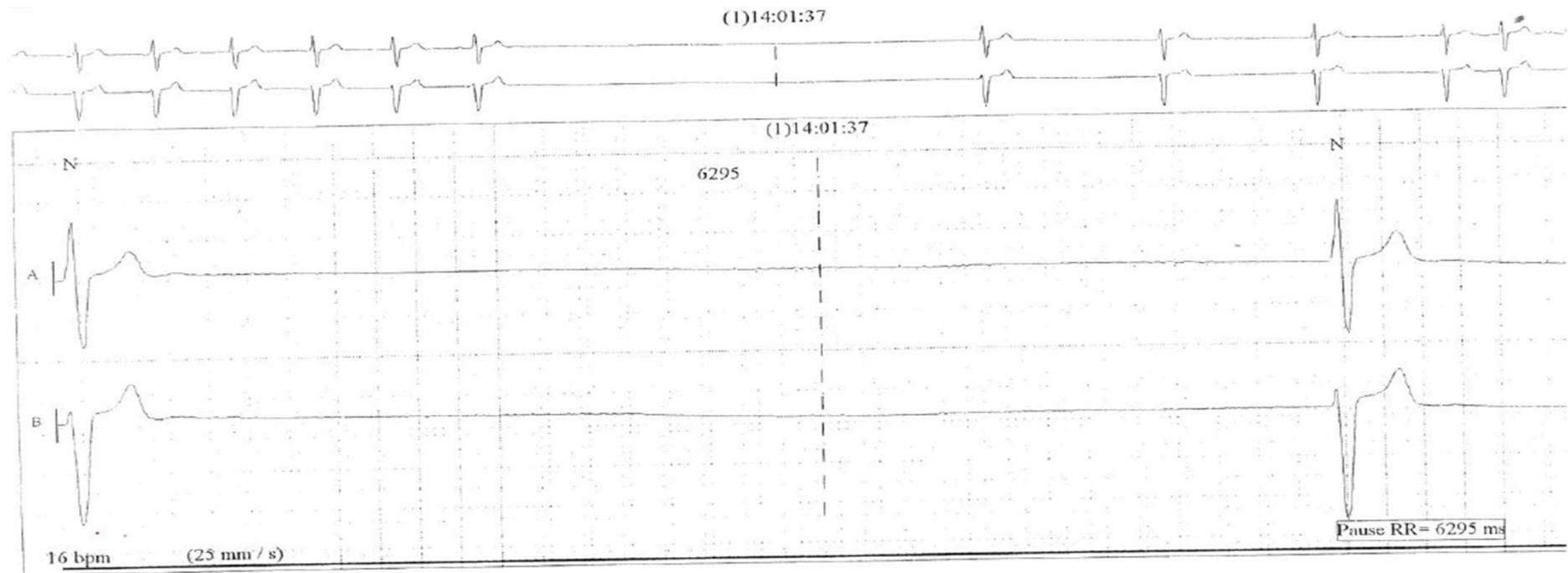
Thadhani R, Kidney Int 2002

Lyonsation



With Courtesy F Barbey, Lausanne.

Perte de connaissance à 76 ans



Sémiologie « tardive »

- Atteintes cérébrales
- Néphropathie glomérulaire << ischémique
- Atteintes cardiaques

- Espérance de vie en l'absence de traitement : 58 ans (hommes), 74 ans (femmes)

Waldek S, et al. Genet Med 2009.

Enzymatic substitution

Agalsidase alpha
Replagal® (TKT) Shire

Agalsidase beta
Fabrazyme®, Genzyme

extension
follow-up

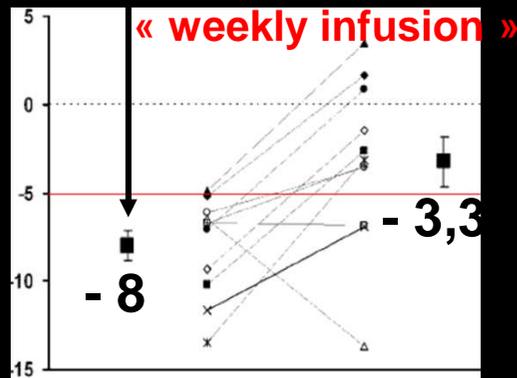
PROGRESSION

Δ DFG > 5 ml/mn/an

Δ DFG 3.5 à 12 ml/mn/an

12/41 patients
29%

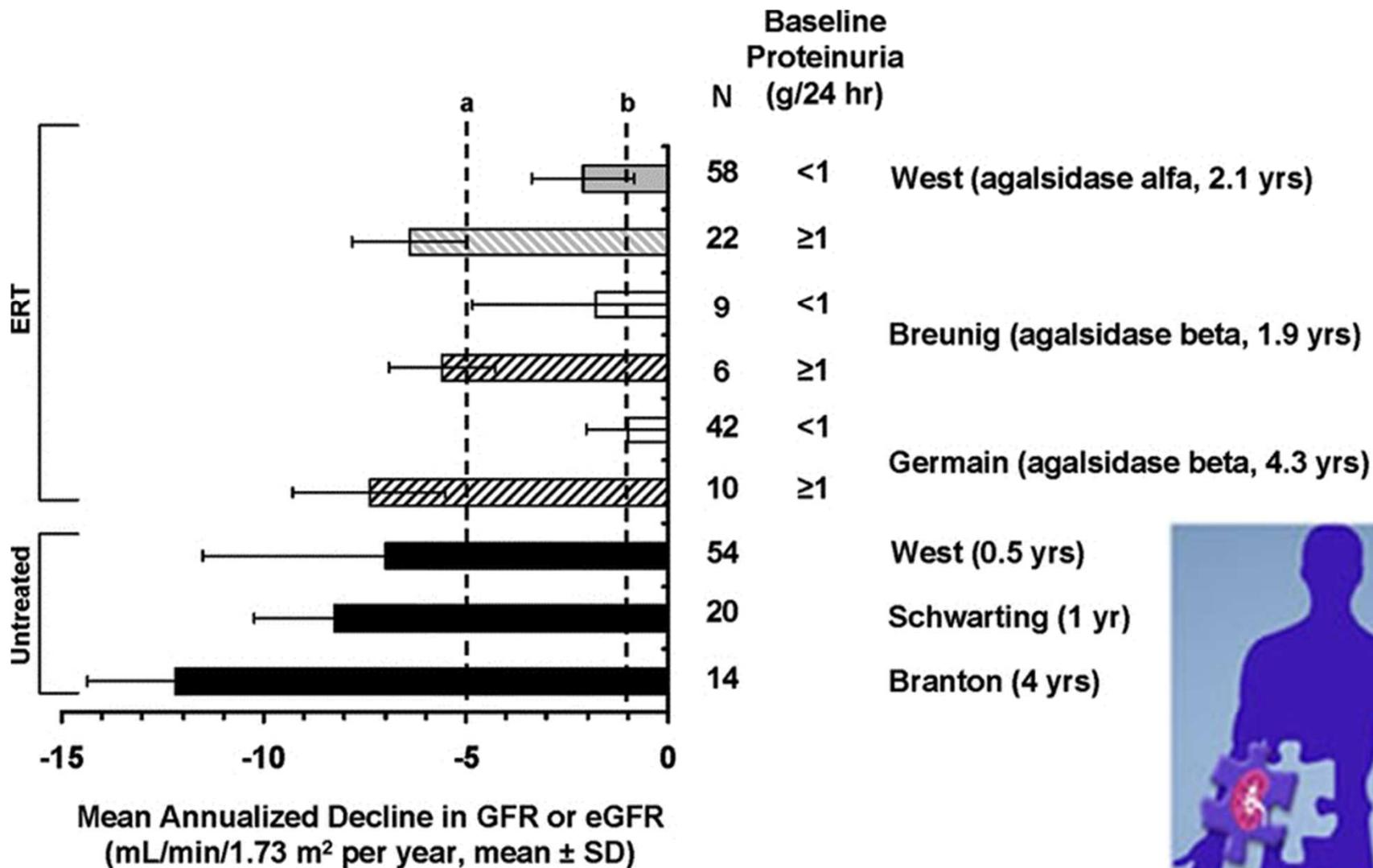
6/54 patients
11%



- Protéinurie
- GS > 50 %
- (âge > 40 ans)
- (DFG < 55)

Schiffmann, JASN 2007

Germain, JASN 2007



(Adapted from Journal of the American Society of Nephrology, Volume 20, West M et al., pages 1132-1139, 2009, with permission from the American Society of Nephrology).

Lidove et al. Genet Med 2010.

Traitement (1)

- **Traitements symptomatiques toujours à l'ordre du jour : TABAC STOP**
 - **Acroparesthésies**
 - **Angiokératomes**
 - **IEC, aspirine, AVK (rarement), statines**
 - **Dialyse, transplantation rénale**
 - **Soutien psychologique**
- **Assistante sociale, 100% ...**

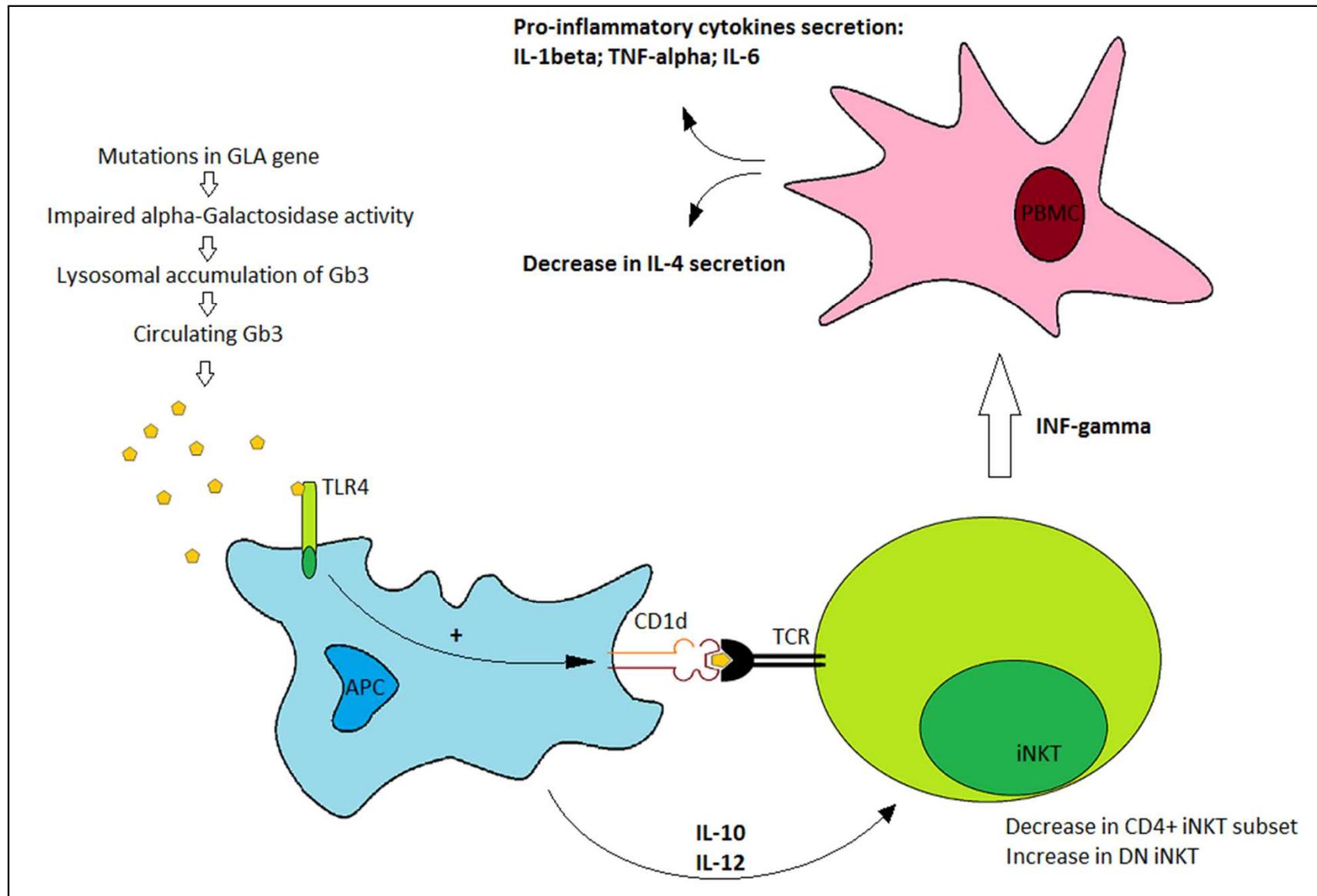
Traitements (2)

- **Efficacité thérapeutique des enzymes (TES) très dépendante de l'âge auquel on commence :**
- **Agalsidase bêta et agalsidase alpha**
 - Rein : point de non-retour
 - Cœur : fibrose irréversible
 - SNC : les TES ne passent pas la barrière hémato-encéphalique

Traitement « préventif »

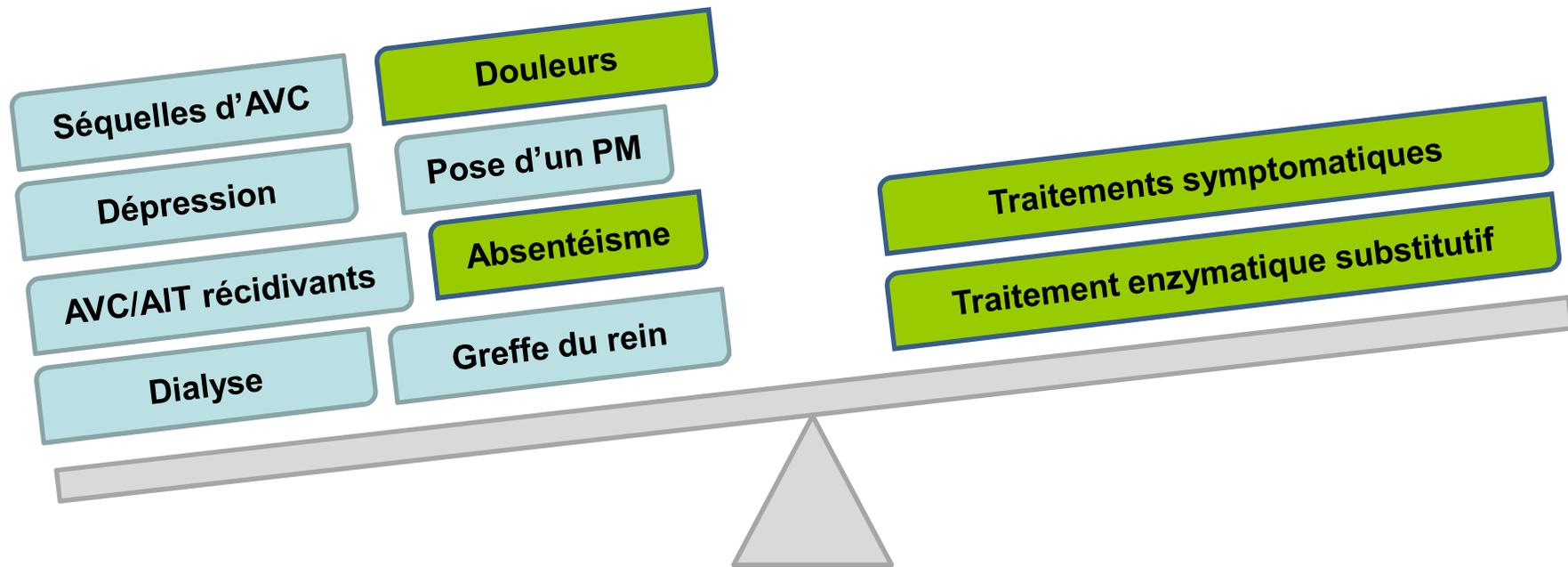
- Traitement des enfants ou adolescents avec maladie de Fabry
- Perspectives (USA)
- « The presence of symptoms in boys and girls **of any age** is an indication to begin therapy »

Blocking Ab ?



Mauhin W, et al. J Inherit Metab Dis Report 2015.

Tøndel C, et al.
J Am Soc Nephrol 2013



Age précoce au diagnostic +++



Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Maladie de Fabry

Fabry disease



La maladie de Fabry est une maladie génétique héréditaire de surcharge (groupe des maladies lysosomales) caractérisée par une atteinte plus ou moins viscérale, plus ou moins cérébrale, cardiaque et rénale.



- Risque accru d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de troubles de la conduction et du rythme cardiaque et de complications aiguës liées à l'insuffisance rénale chronique.
- Risque d'accident allergique grave au cours du traitement substitutif par enzymothérapie.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.

Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.

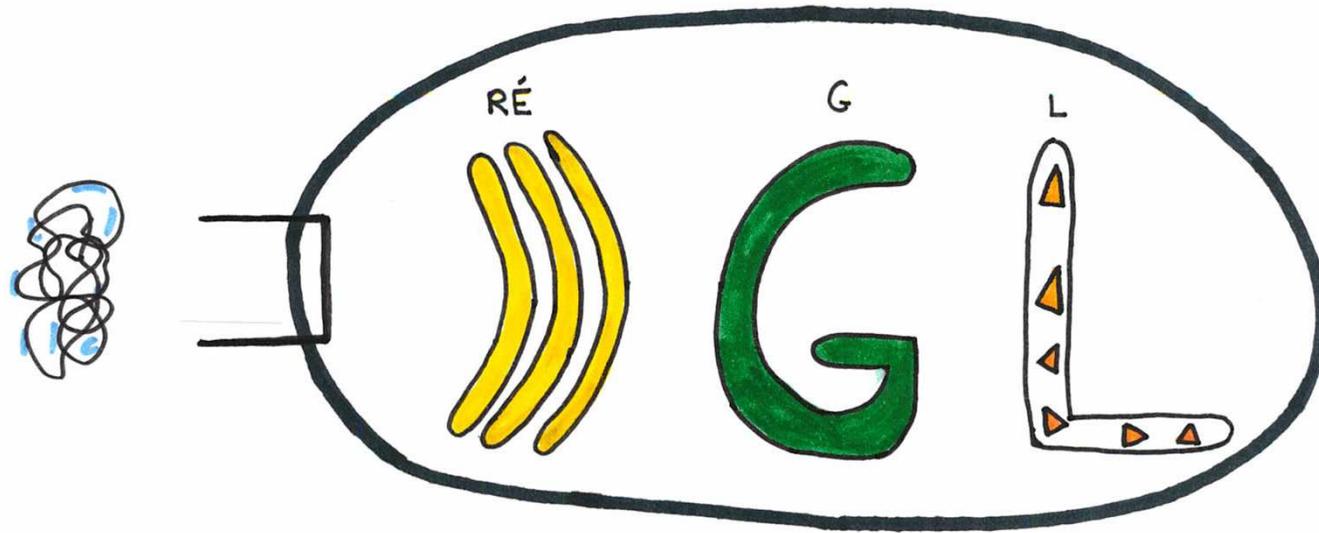
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

Perspectives

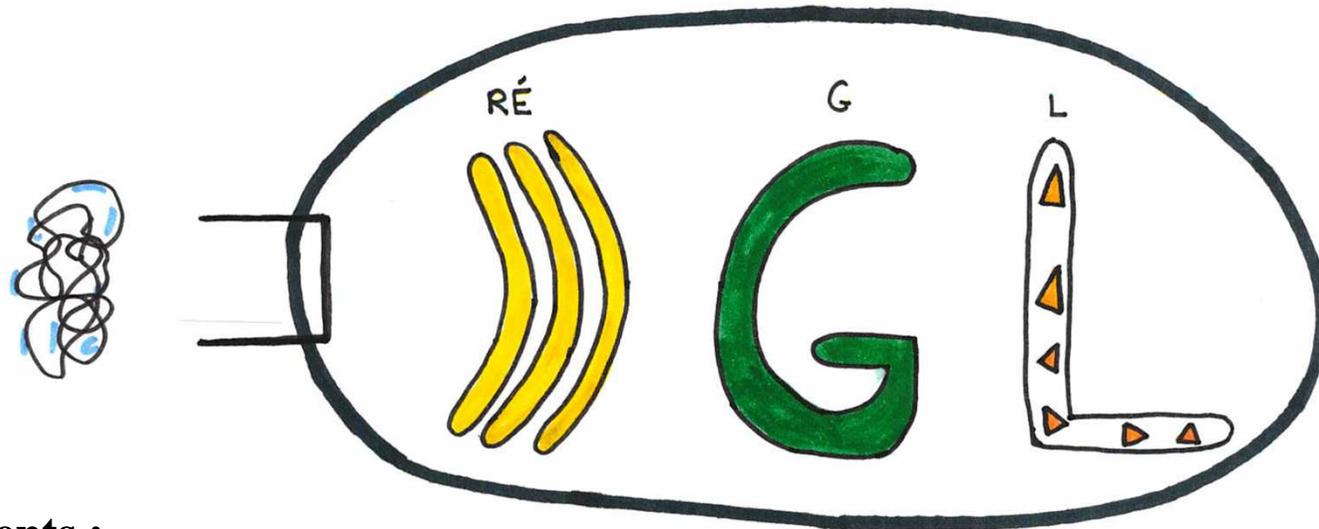
- A functional definition of Fabry disease
- Lyonization
- To validate usefulness of early therapies
- **Alternative therapies**
 - **Chaperon molecules**
 - **Substrate reduction therapies**

Chaperon

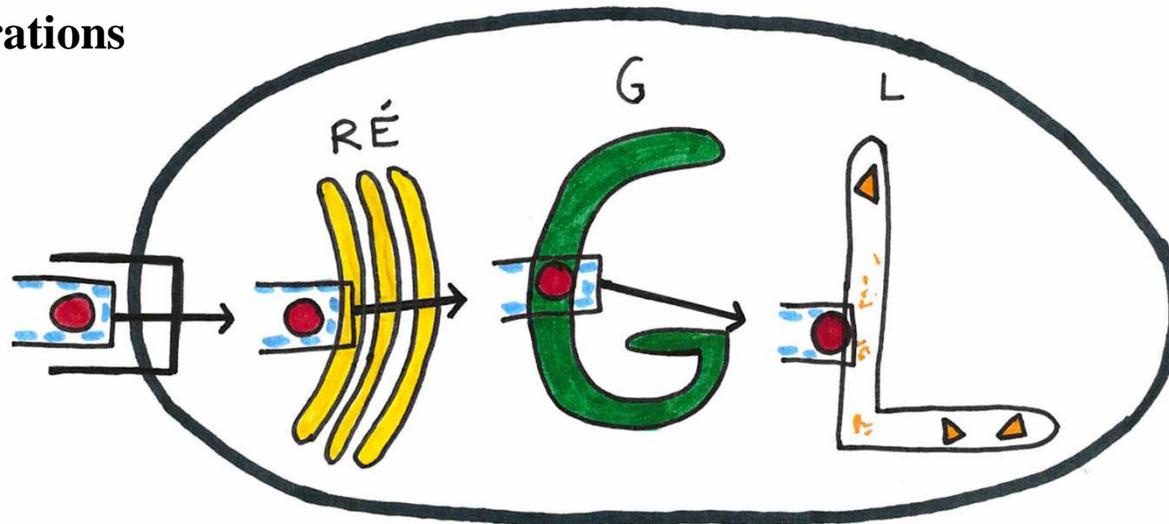
Chaperon : mécanisme d'action



Chaperon : mécanisme d'action



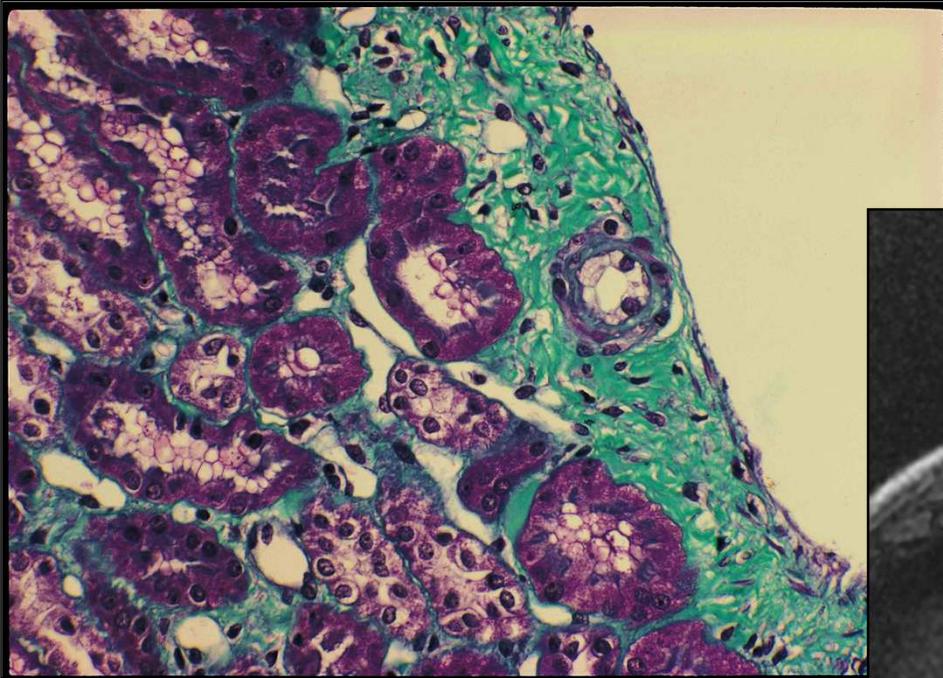
Remerciements :
Elsa L. pour illustrations



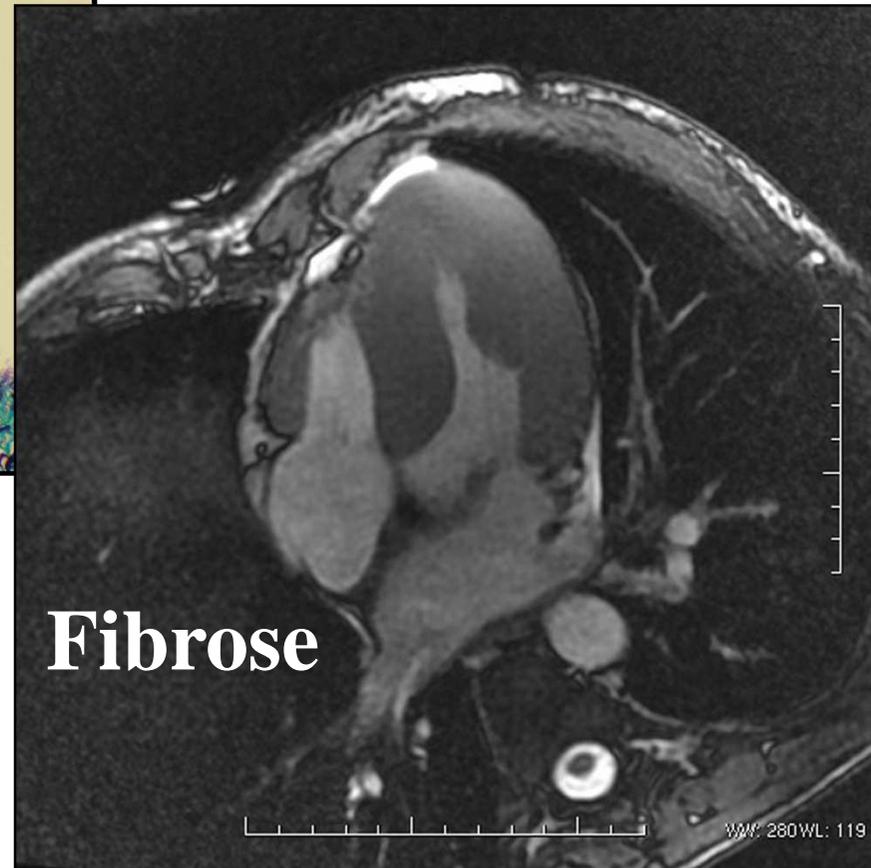
**Maladie de Fabry :
brûlures des extrémités,
présentes ou passées,
à examen clinique et EMG normal**



Représentations Fabry

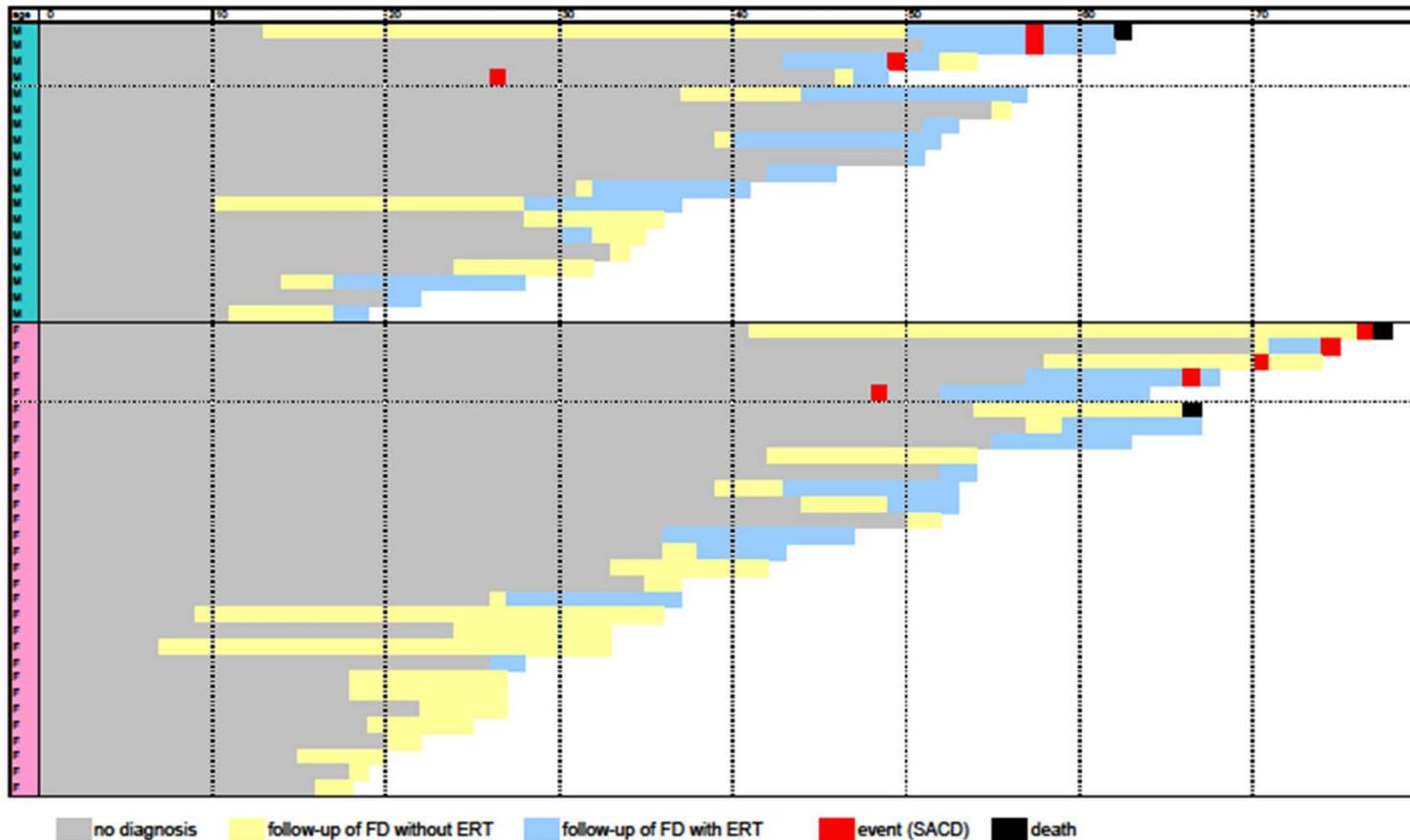


Ischémie



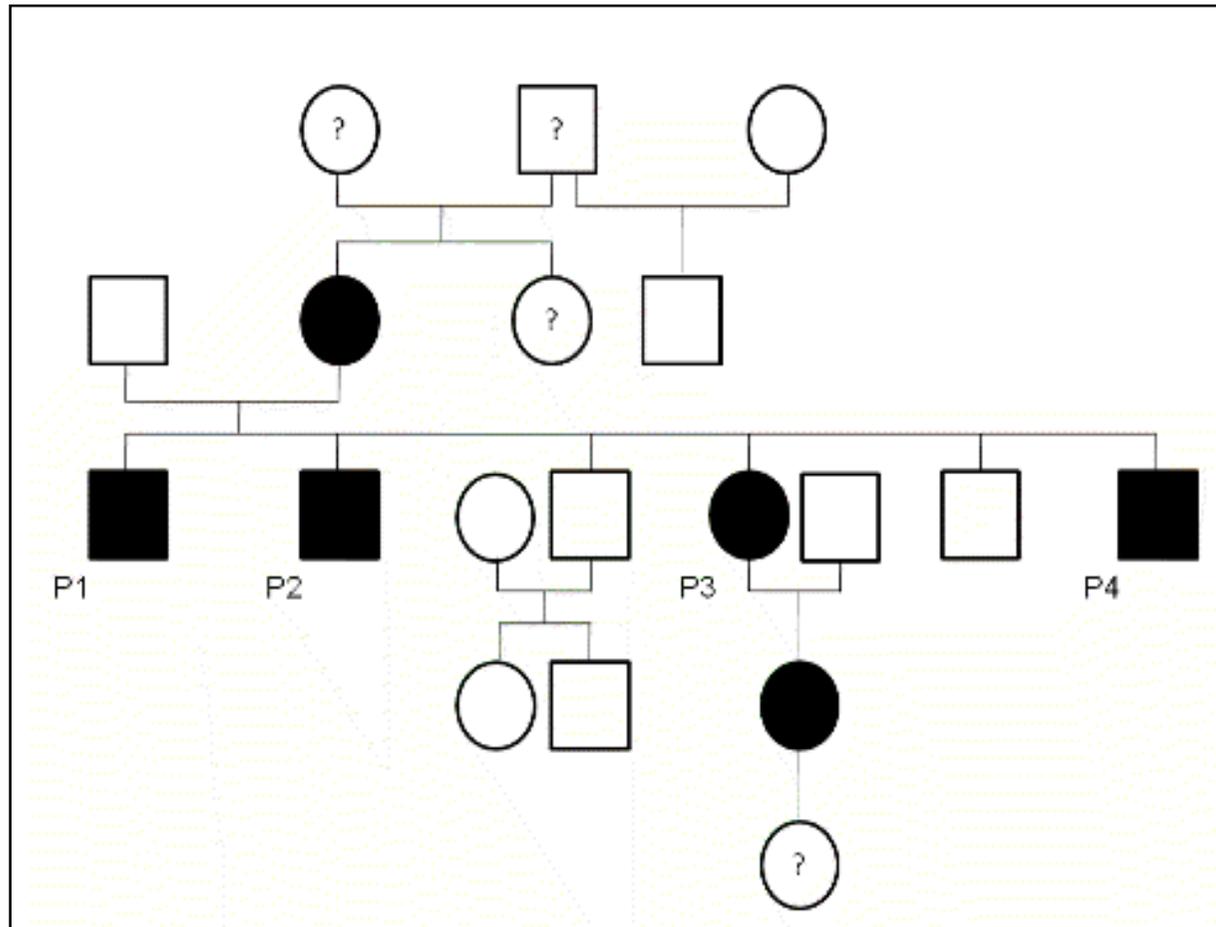
Fibrose

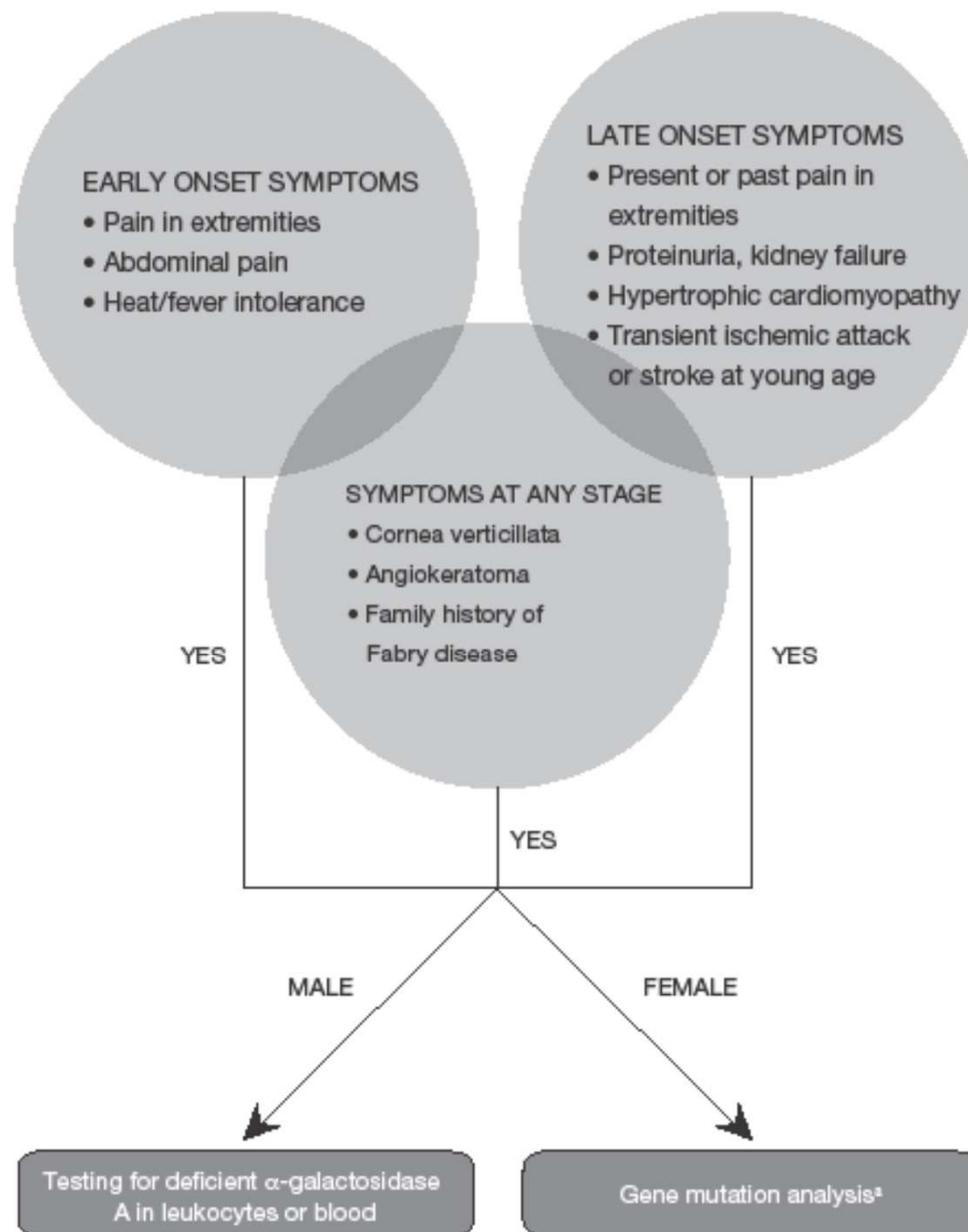
Cardiac device implantation in Fabry disease



SACD: severe arrhythmia or conduction defect
Sené T, Lidove O, et al. Medicine 2016.

Un patient = Une famille





Lidove O, et al. Clin Genet 2012.

Remerciements

**Centre de Référence Maladies Lysosomales
(Coordination : Dr Nadia Belmatoug)**

Hôpital Beaujon, Clichy

Dr Jérôme Stirnemann

Dr Frédéric Sedel

Prof. Bruno Crestani, Pneumologie, Bichat

Prof. Jean-Pierre Laissy, Radiologie, Bichat

Remerciements

- Patients et familles
- Associations de patients :

- APMF
- VML



- CRML

- Co-auteurs des travaux
 - Groupe collaboratif français

- Collaborateurs
 - Cliniciens
 - Biochimistes
 - Généticiens

