

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**

Maladie de Niemann-Pick B : à propos de 28 cas chez l'adulte

Olivier LIDOVE – Médecine Interne – Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon
Nadia BELMATOUG – Médecine Interne – Hôpital Beaujon
Roseline FROISSART – Maladies Héritaires du Métabolisme –CHU de Lyon
Christian LAVIGNE –Médecine Interne et Maladies Vasculaires – CHU d'Angers
Isabelle DURIEU – Médecine Interne - CHU de Lyon
Karin MAZODIER – Médecine Interne Marseille Conception
Christine SERRATRICE –Médecine Interne - Hôpital St Joseph – Marseille
Claire DOUILLARD – CHRU de Lille
Cyril GOIZET – Laboratoire de Génétique Moléculaire – CHU de Bordeaux
Pascal CATHEBRAS –Médecine Interne – Hôpital Nord - St Etienne
Gérard BESSON – Service de Neurologie - Hôpital de la Tronche –Grenoble
Jean Marc ZIZA – Médecine Interne – Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon

olidove@hopital-dcss.org

71^{ème} Congrès SNFMI, Besançon, Juin 2015

Rev Med Interne 2016 [Epub]

Résultats (1)

- **Démographie**

- 28 patients (19H, 9F)
- Diagnostic avant 10 ans : n = 16
- 6 mois - 73 ans

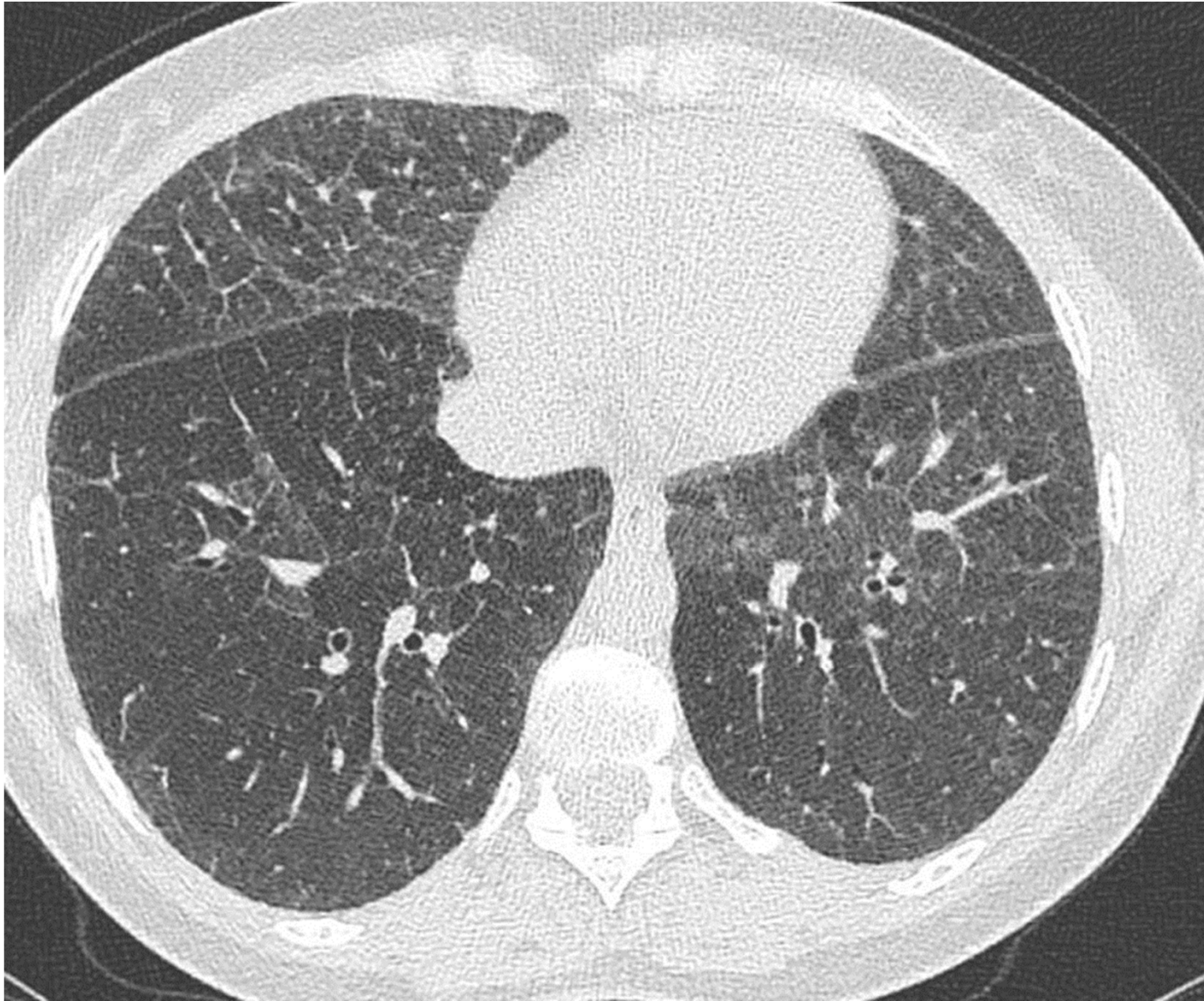
- **Symptômes au diagnostic**

- Hépto-splénomégalie + atteinte pulmonaire interstitielle (n = 14)
- Splénomégalie seule (n = 5)
- Splénomégalie + atteinte pulmonaire (n = 3)

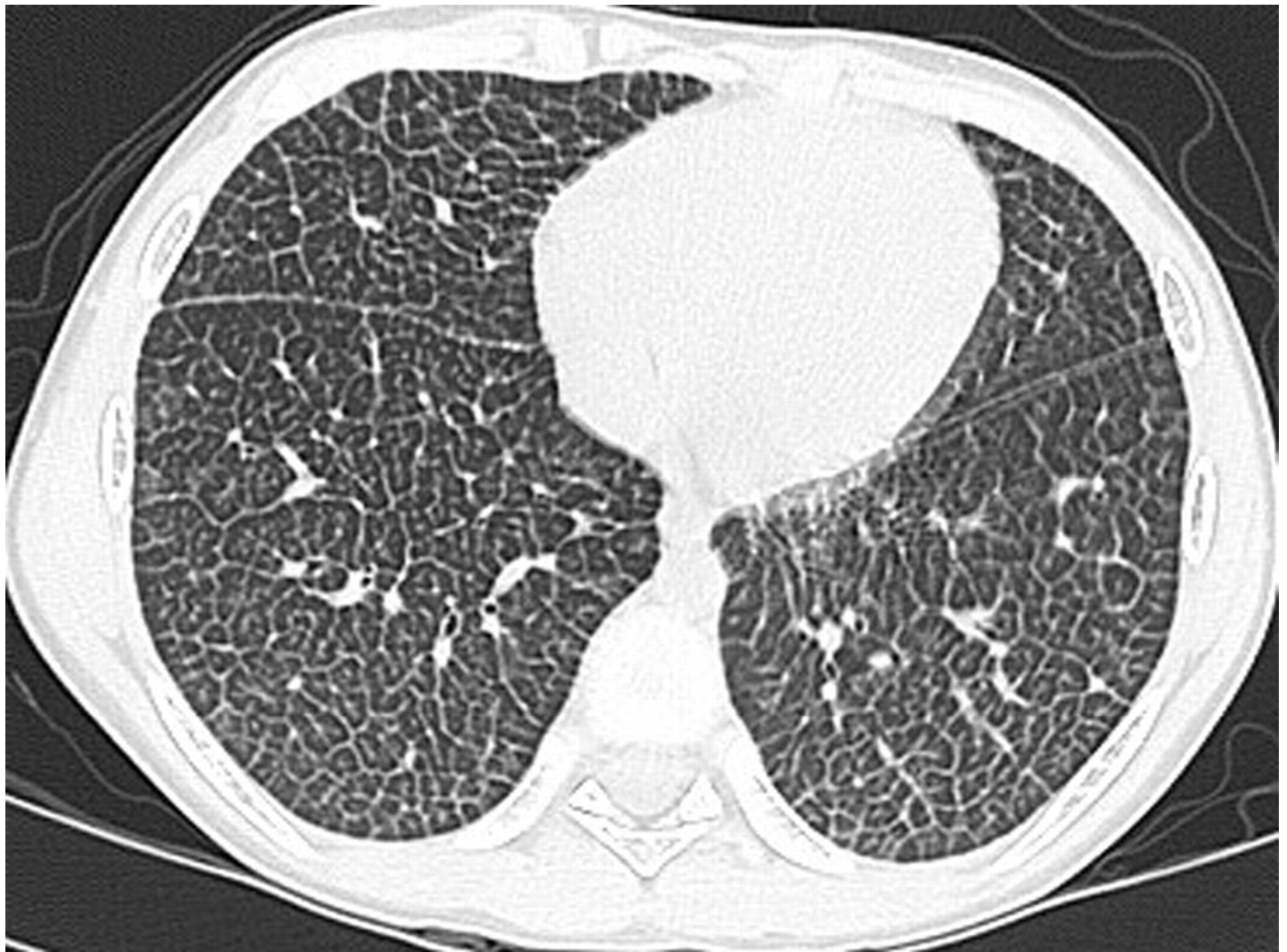
Résultats (2)

- **Atteintes d'organes** (dernière évaluation) :
 - rate
 - 18.6 cm de plus grand axe (12-25)
 - foie
 - 18.3 cm (13-22)
 - poumons
 - transfert du CO (DLCO) à 50% (17-80)
 - un patient décédé d'une insuffisance respiratoire vers l'âge de 50 ans





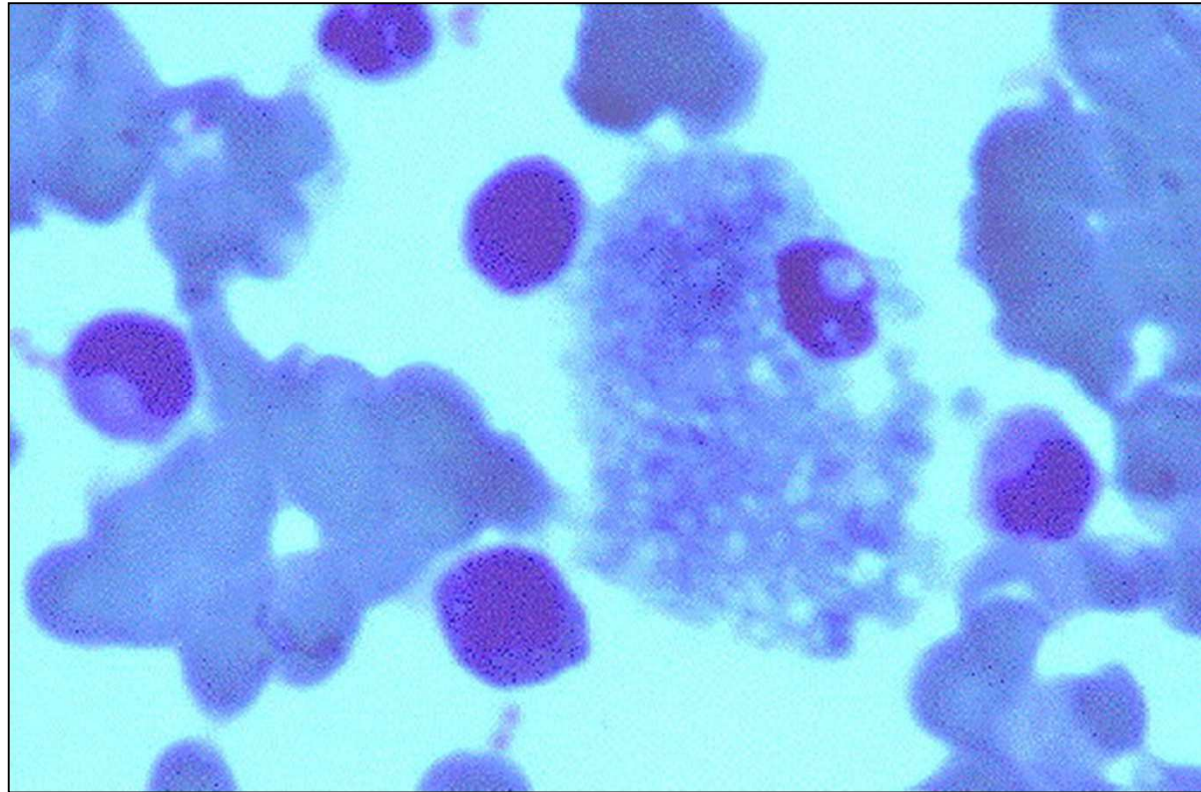
Remerciements au Pr A. Tazi, Pneumologie, Hôpital St Louis, Paris.



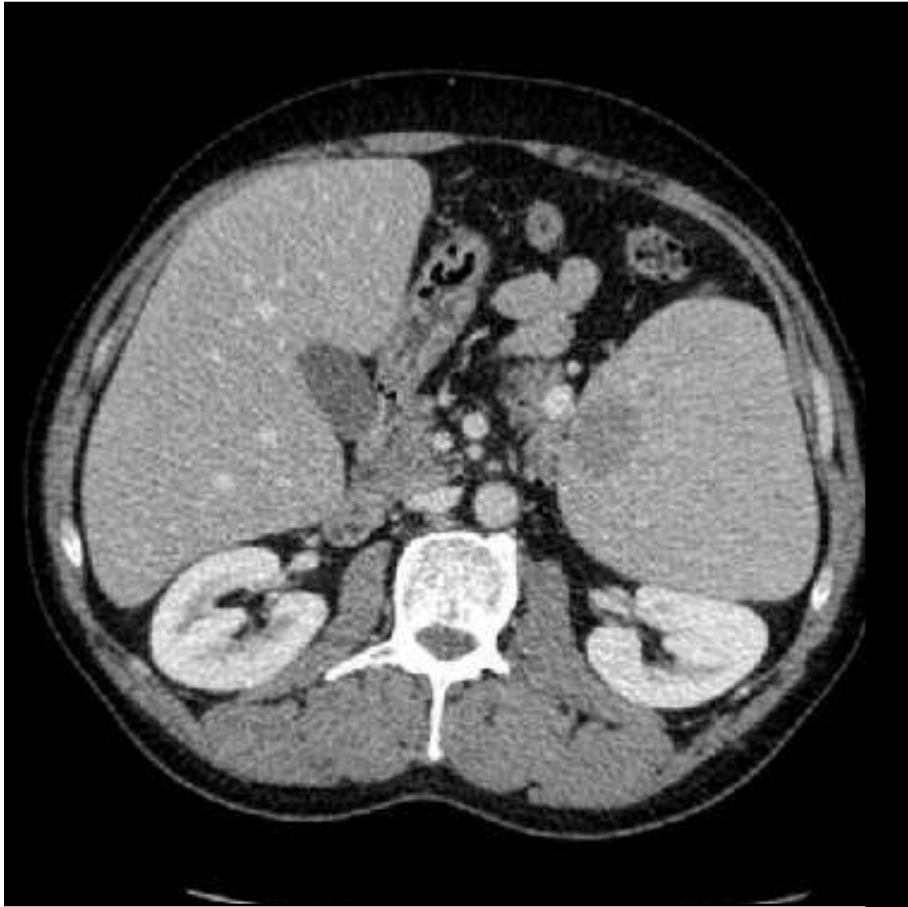
Résultats (3)

- **Histologie-Cytologie**
 - myélogramme (n=2)
 - lavage bronchiolo-alvéolaire (n=2)
 - biopsie pulmonaire (n=2)
 - splénectomie (n=1)
 - ponction-biopsie hépatique (n=4)
 - diagnostic NP-B chez un enfant de 4 ans
 - stéatose +/- fibrose avec surcharge macrophagique (n=3)

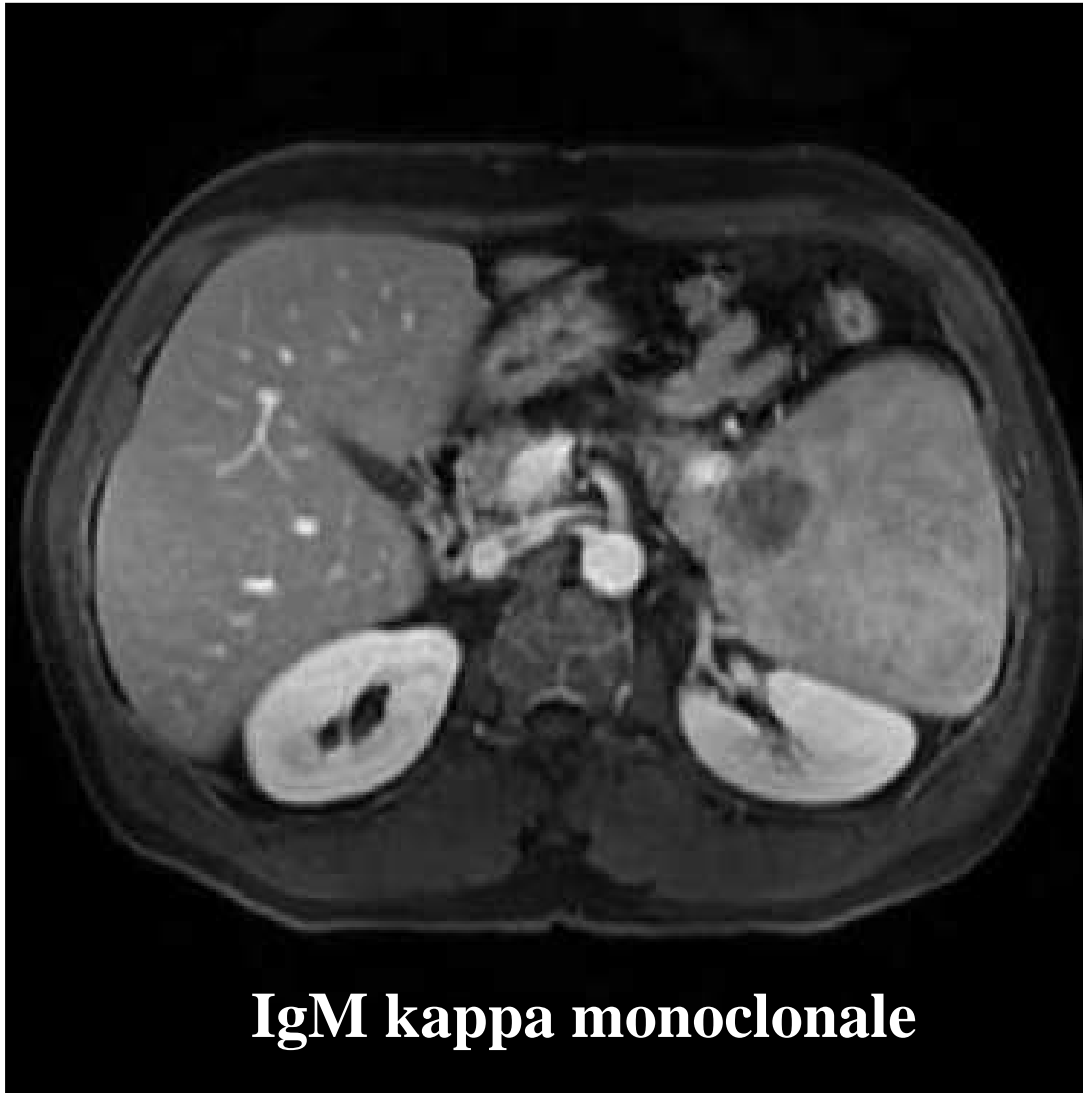
Niemann-Pick (myélogramme)



pathologyoutlines.com



Splenectomie ?



IgM kappa monoclonale

Pas de fièvre

Pas de ganglion

Epilogue (autre patient)

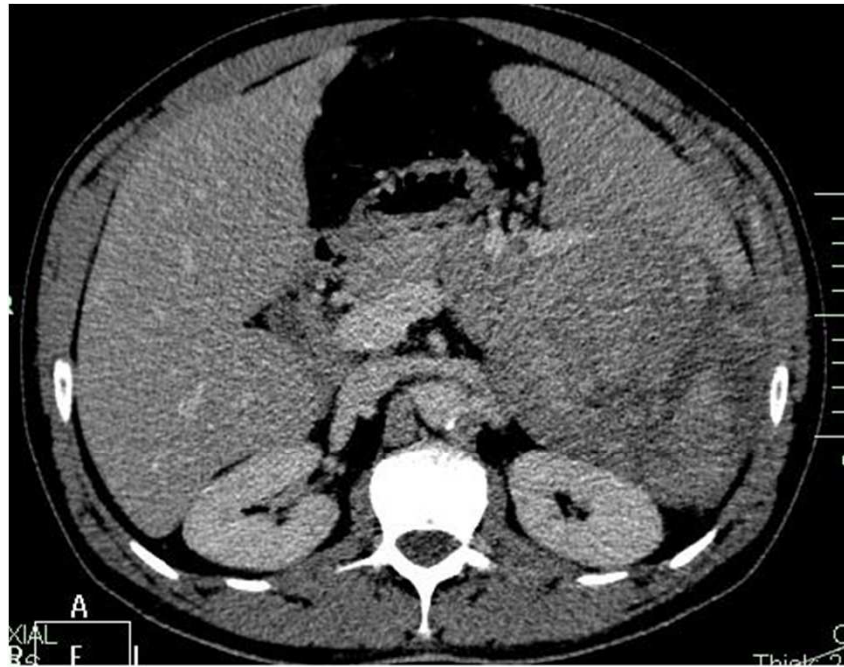
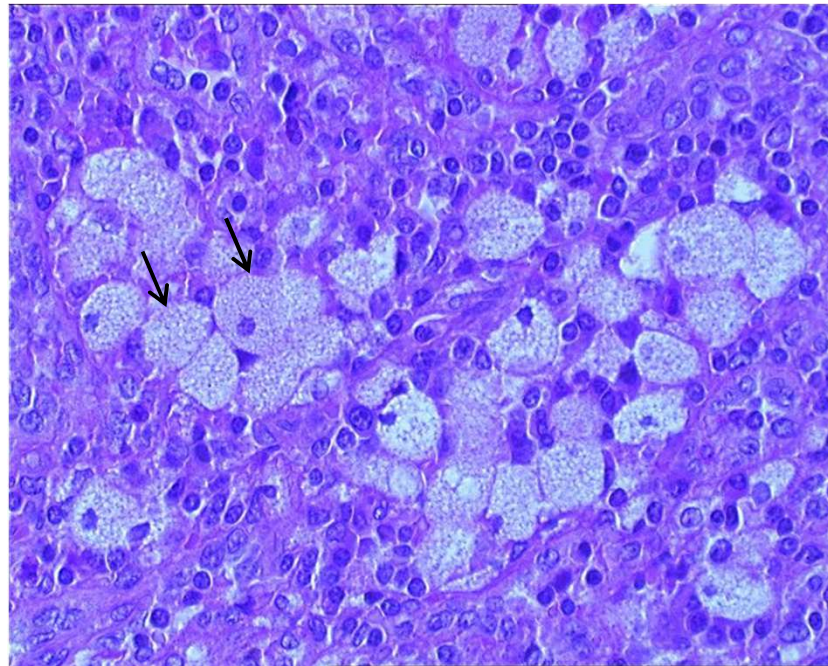






Figure 1: foamy macrophages with accumulation of lipids (HES X200)

Figure 1: amas d'histiocytes spumeux riches en lipides (HES X200)



Lidove O, Le Fèvre L, et al. Rev Med Interne 2015

Niemann Pick type B

- **Initial presentation**
 - Spleen 78%
 - Liver 73%
- **Symptoms**
 - Bleeding 49%
 - Pulmonary infections 42%
 - Shortness of breath 42%
 - Joint/limb pain : 39%

McGovern MM, et al. Paediatrics 2008.

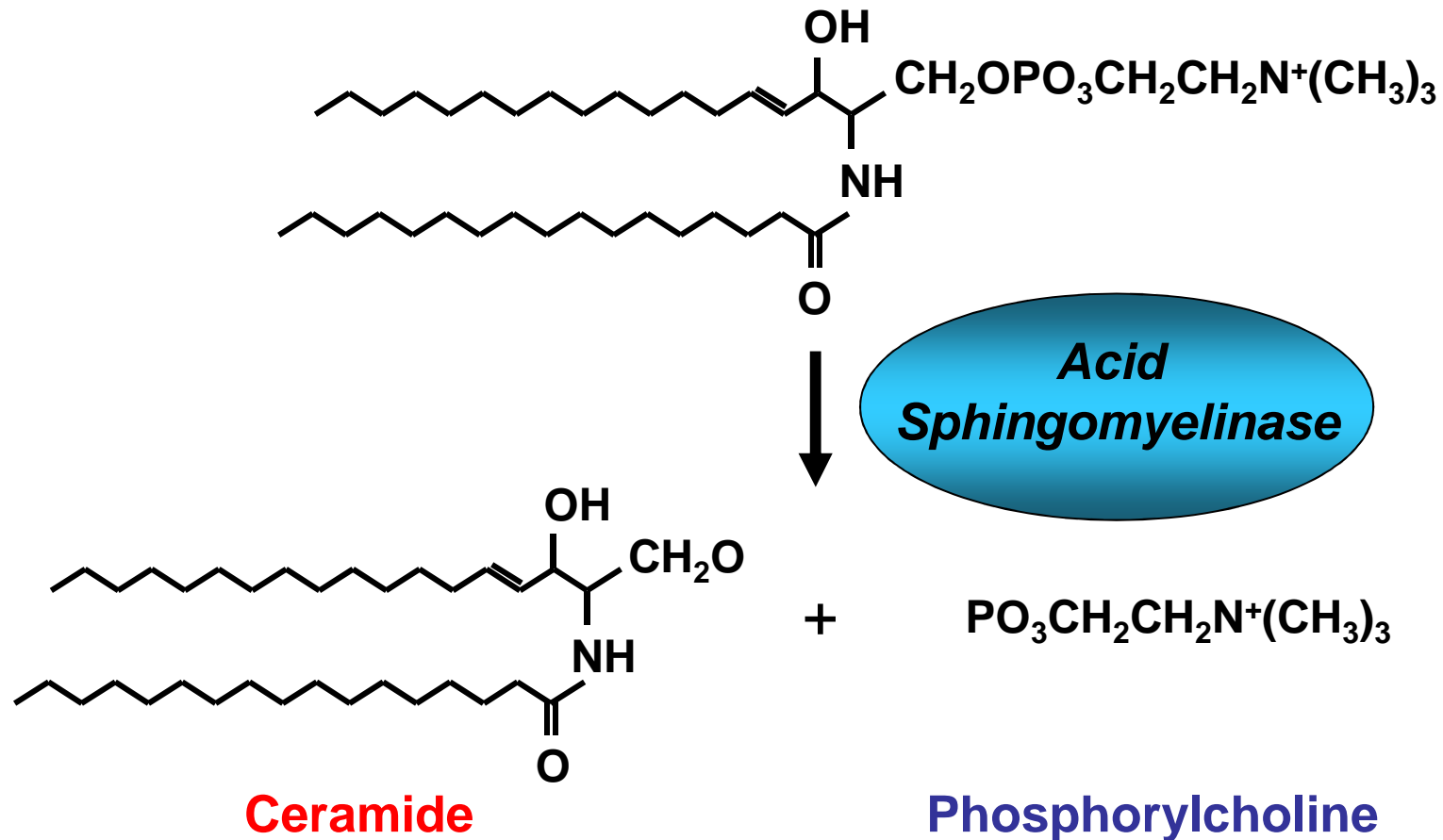
Profil lipidique

- 10 NP A, 30 NP B
- HDLc diminué : 100%
- TG augmentés : 25/40 (62%)
- LDLc augmenté : 27/40 (67%)

McGovern MM, et al. J Pediatr 2004.

Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM)

Sphingomyelin



Déficit en Sphingomyélinase acide

- **Niemann-Pick A et B**
- **SMPD1 = sphingomyelin phosphodiesterase
1 = acid sphigomyelinase**
 - 11p15.11p15.4
 - Autosomique récessif
 - 2 allèles A : type A
 - 2 allèles B : type B
 - 1 A et 1 B : type B
- **Estimation : 1/250 000**

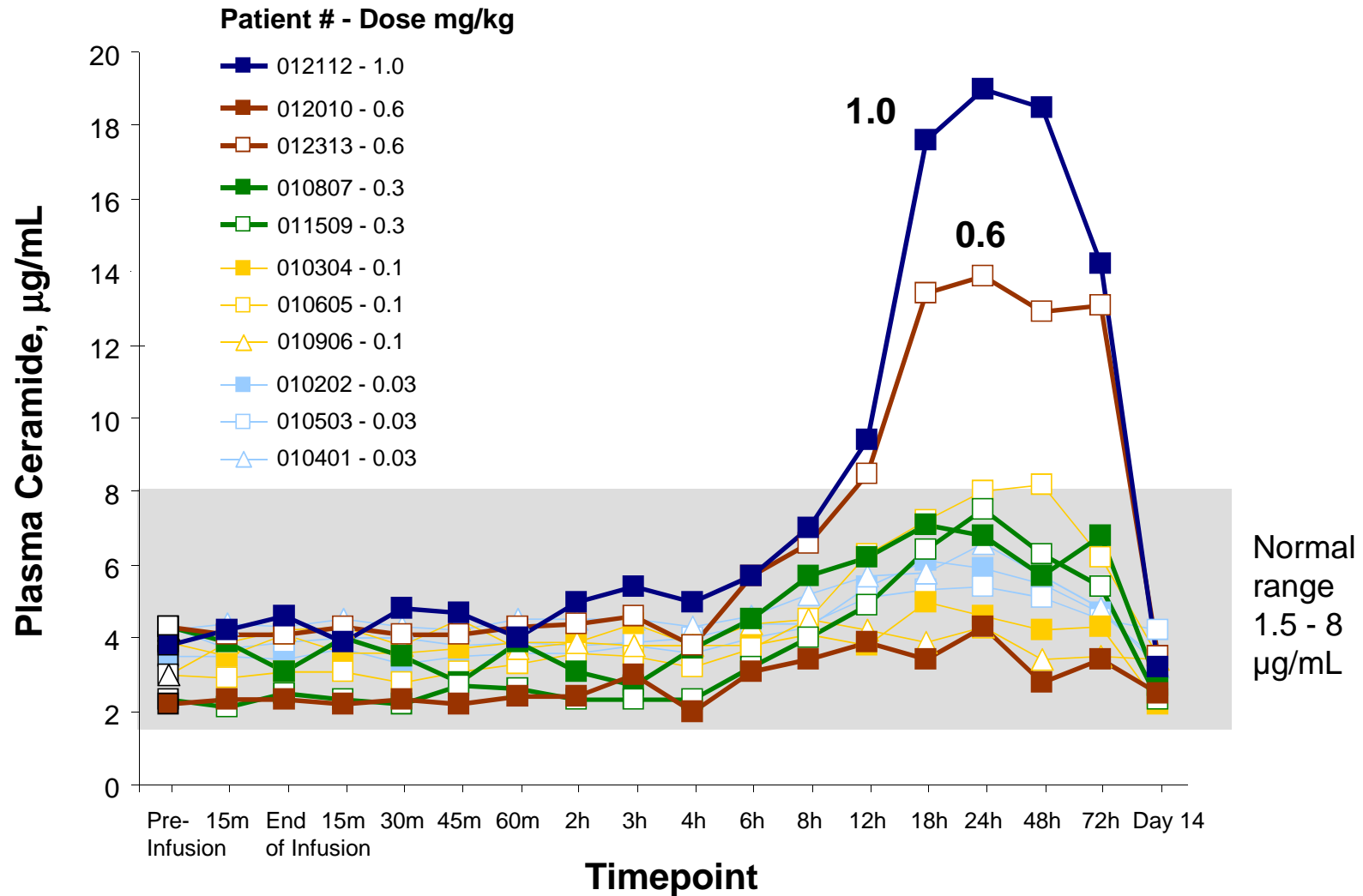
Niemann-Pick B : phase I

Design et objectifs : single ascending dose study to evaluate the safety and pk profile of single doses of rhASM in ASMD patients

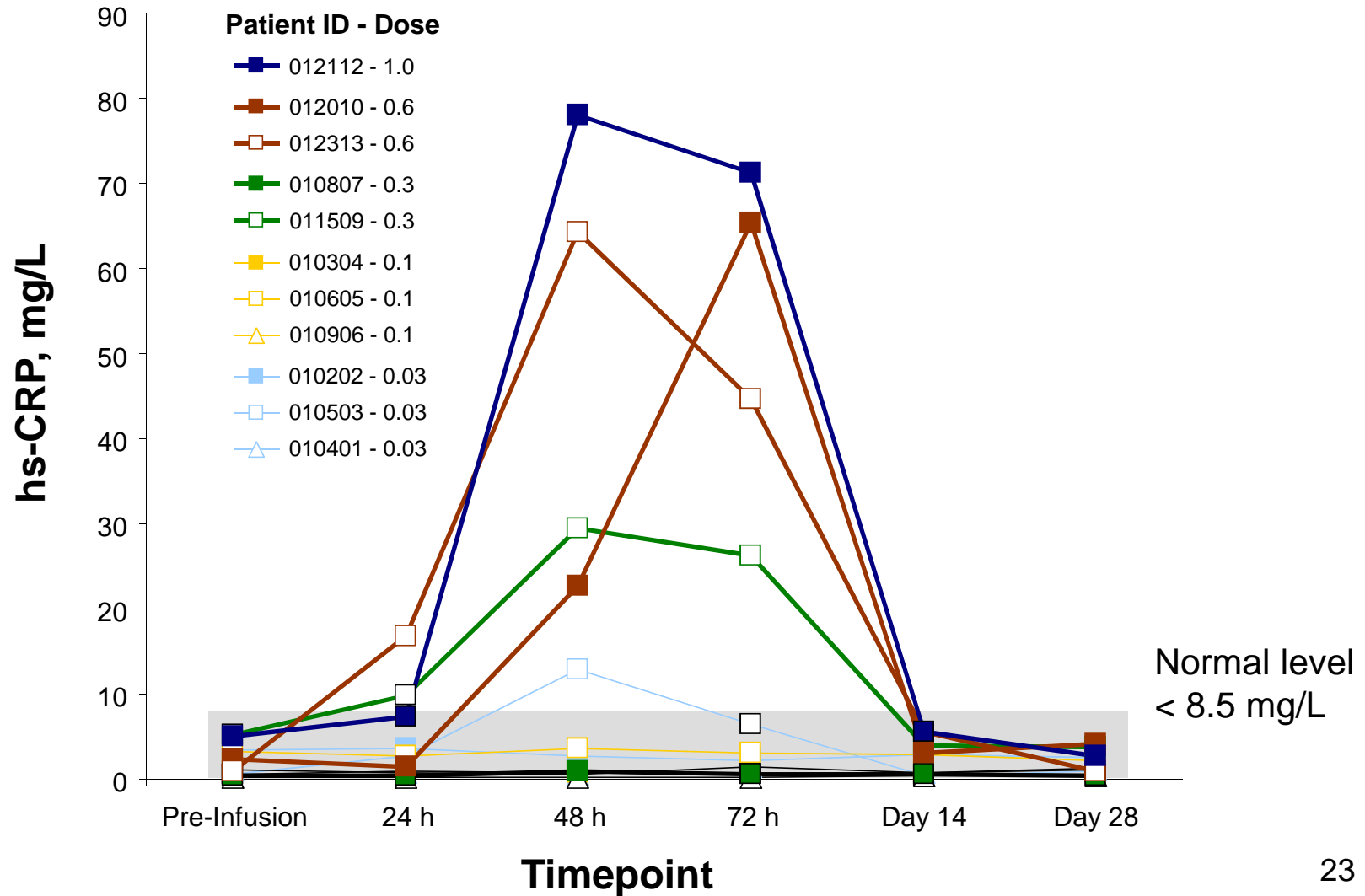
- Janvier 2007 -> fin Mars 2009 ; 11 adultes
- 1 seul centre (Mount Sinai Hospital, New York)
- Doses :
 - 0.03 et 0.1 mg/kg (3 patients / dose)
 - 0.3 et 0.6 mg/kg (2 patients /dose)
 - 1 mg/kg (1 patient)
- Tolérance, pK, pD

McGovern MM, et al. Genet Med 2016;18:34-40.

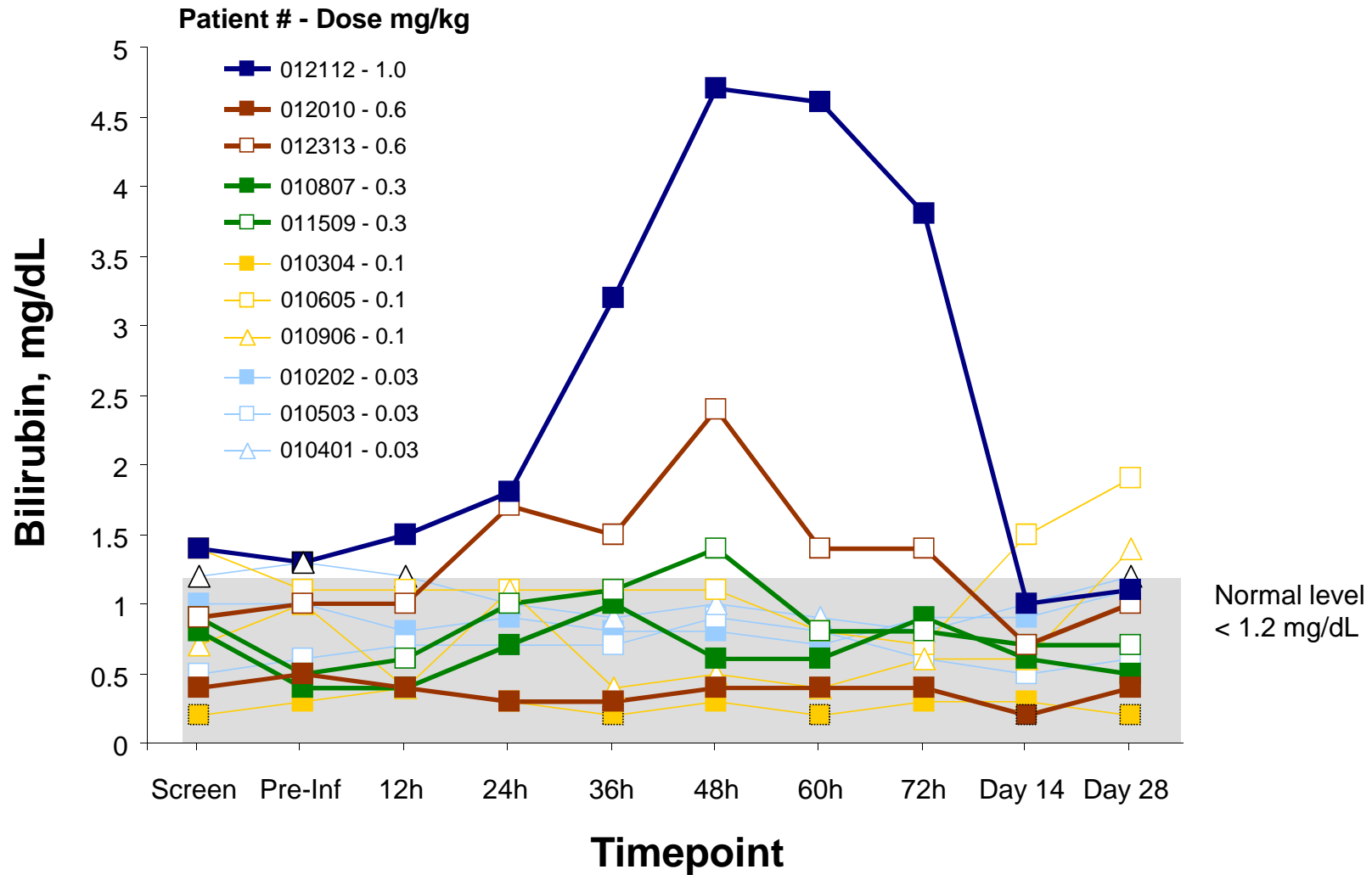
Plasma Ceramide Levels



C-Reactive Protein Levels



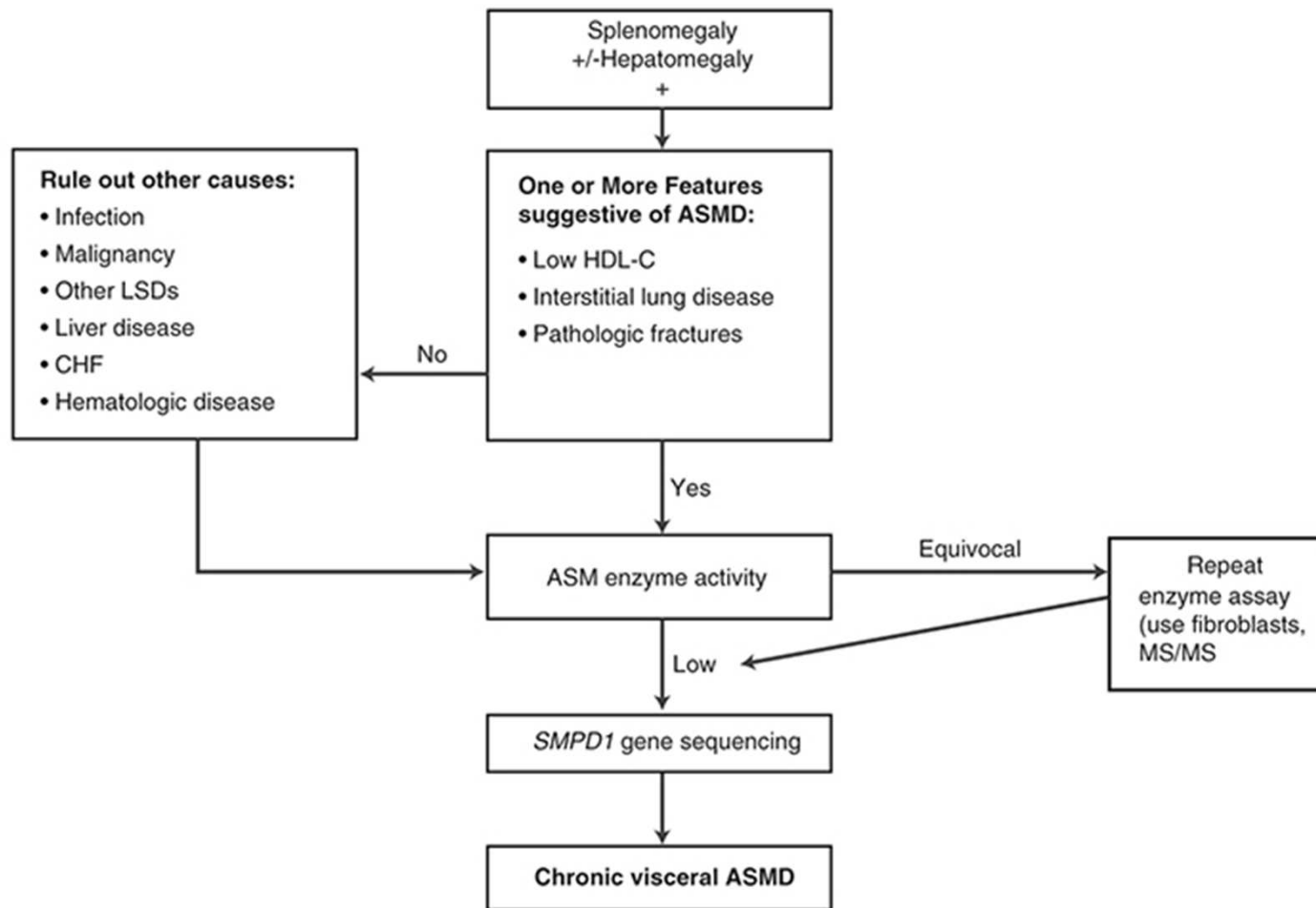
Total Bilirubin Levels



Conclusion

- **Maladie de Niemann Pick B (autosomique récessive):**
 - Hépto-splénomégalie
 - Fibrose interstitielle pulmonaire (crépitations antérieures)
 - Risque hémorragique (thrombopénie)
 - Profil lipidique athérogène (HDLc effondré)
- **Médecins concernés :**
 - Pédiatres
 - Pneumologues, hépatologues, hématologues, ...
- **Traitement par enzymothérapie recombinante (essai thérapeutique de phase 2/3 en 2016)**
 - Possibilité d'inclure des patients français

DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY PRESENTING AFTER CHILDHOOD.



Abbreviations: ASM = acid sphingomyelinase; ASMD = acid sphingomyelinase deficiency; CHF = congestive heart failure; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LSD = lysosomal storage disorder; MS/MS = tandem mass spectrometry; *SMPD1* = ASM gene

[Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency](#)

[Margaret M. McGovern MD, PhD](#), [Carlo Dionisi-Vici MD](#), [Roberto Giugliani MD, PhD](#), [Paul Hwu MD, PhD](#), [Olivier Lidove MD](#), [Zoltan Lukacs PhD](#), [Karl Eugen Mengel MD](#), [Pramod K. Mistry MD, PhD](#), [Edward H. Schuchman PhD](#), [Melissa P. Wasserstein MD](#). *Genetics in Medicine* (2017)

Niemann Pick B vs Fabry (1)

Niemann Pick B

- Maladie lysosomale
- Accumulation de substrat
- Hommes et femmes
- Fibrose

Fabry

- Maladie lysosomale
- Accumulation de substrat
- **Hommes** et femmes
- Ischémie - Fibrose

Niemann Pick B vs Fabry (2)

Niemann Pick B

- AR (consanguinité)
- Macrophage
- Phénotype « serré »
- Phase 2/3 ...
 - Céramide pro-inflammatoire

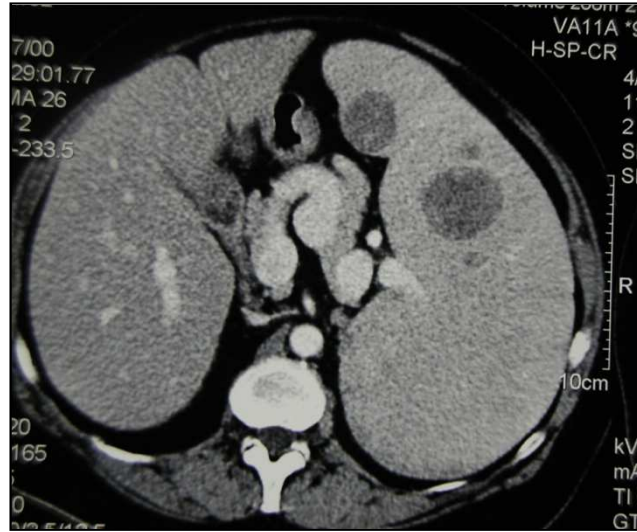
Fabry

- Liée à l'X (famille)
- Cellule endothéliale
- Phénotype polymorphe
- Enzymothérapies
 - Ac anti-enzymes
 - Point de non-retour = fibrose

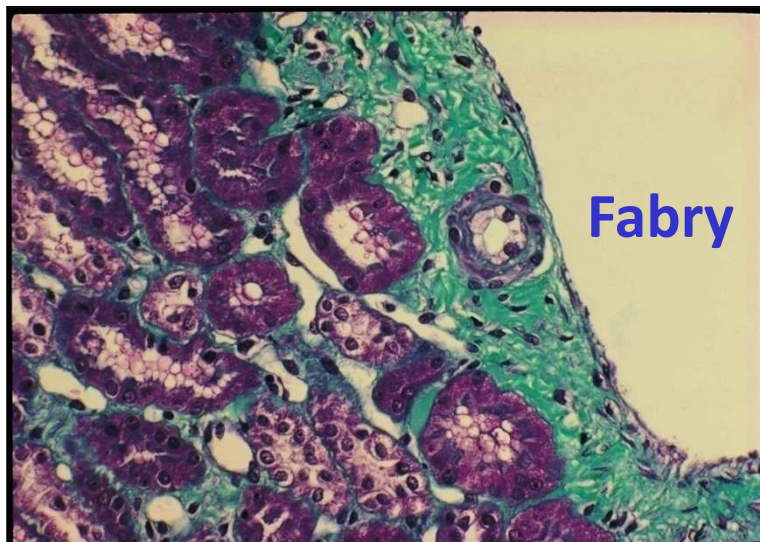
Tableaux cliniques

► **Macrophage**

**Gaucher
type 1**



► **Cellule endothéliale**



**Niemann-Pick
type B**

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

