

# **Atteintes ostéo-articulaires de la maladie de Fabry**

**Dr Olivier Lidove**

**Service de Médecine Interne – Rhumatologie du Dr Jean-Marc Ziza**

**Hôpital Croix Saint Simon, 125 rue d'Avron**

**75020 Paris**

**Membre du Centre de Référence Maladies Lysosomales**

**Coordination : Dr Nadia Belmatoug**

**Hôpital Beaujon, Clichy**

**SMHP, Ecole du Val de Grâce, le 29 mars 2013**

# Conflits d'intérêt

- **Genzyme**

- **GSK**

- **Shire**

# Introduction

# **Maladies lysosomales**

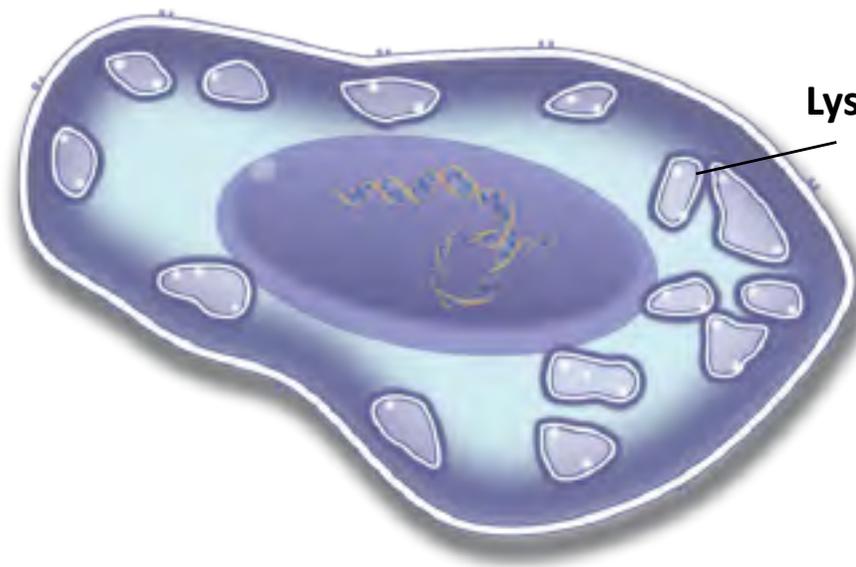
- **Maladies rares, sous diagnostiquées**
- **Maladies non orphelines de traitements**
- **Diagnostic précoce essentiel**
- **Symptômes musculo-squelettiques précoces**
  
- **Le rhumatologue, le neurologue, le pédiatre, ... souvent en première ligne**

# Maladies lysosomales

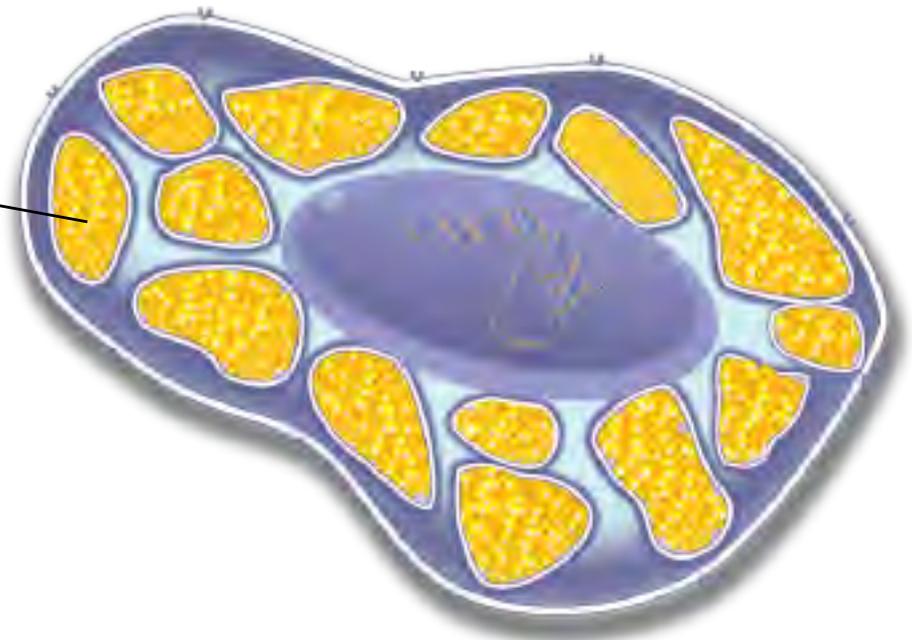
## *Physiopathologie*

Dégradation enzymatique des  
macromolécules

Déficit enzymatique  $\Rightarrow$   
Surcharge lysosomale



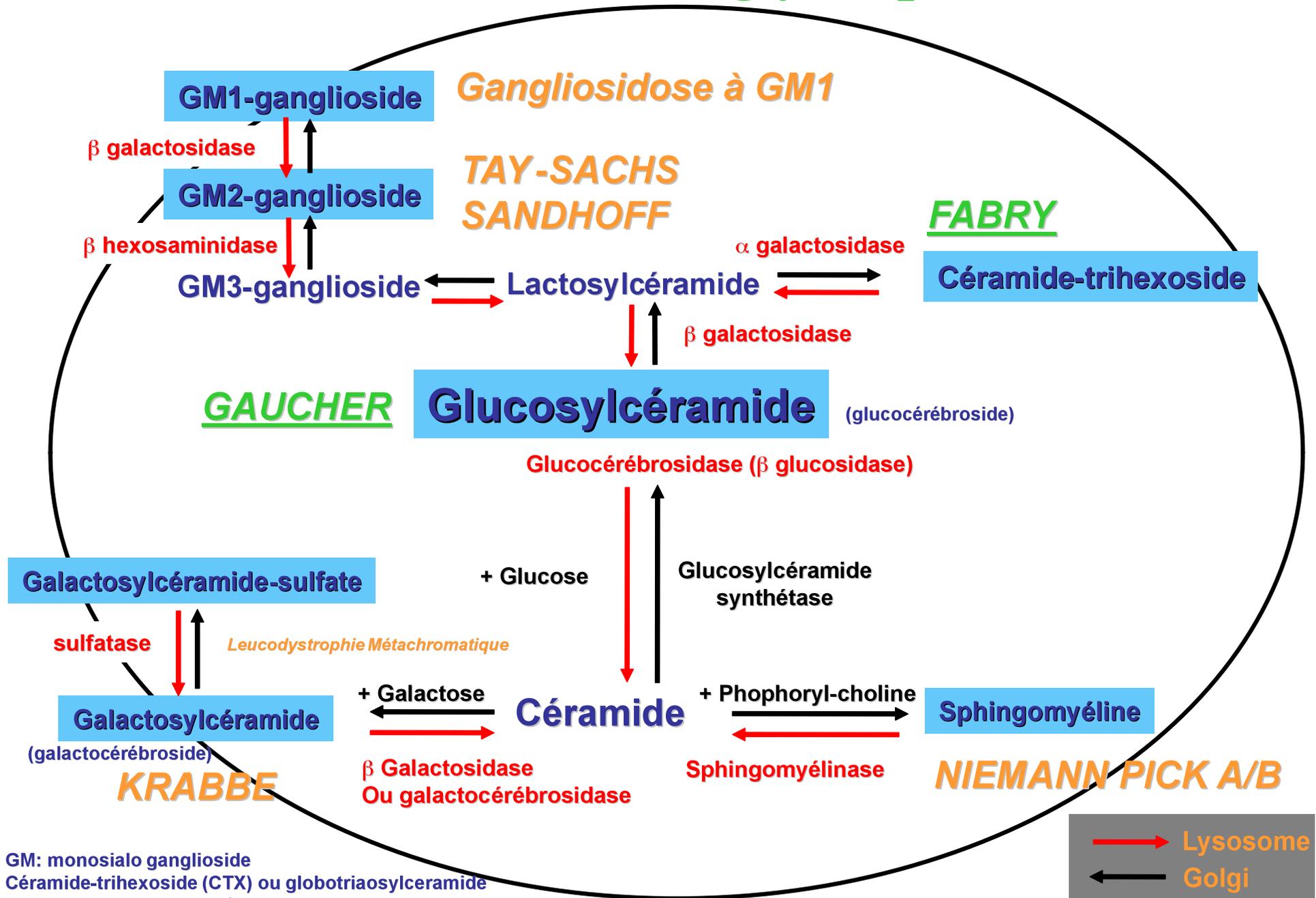
Lysosome



SUJET SAIN

SUJET MALADE

# Métabolisme des glycolipides



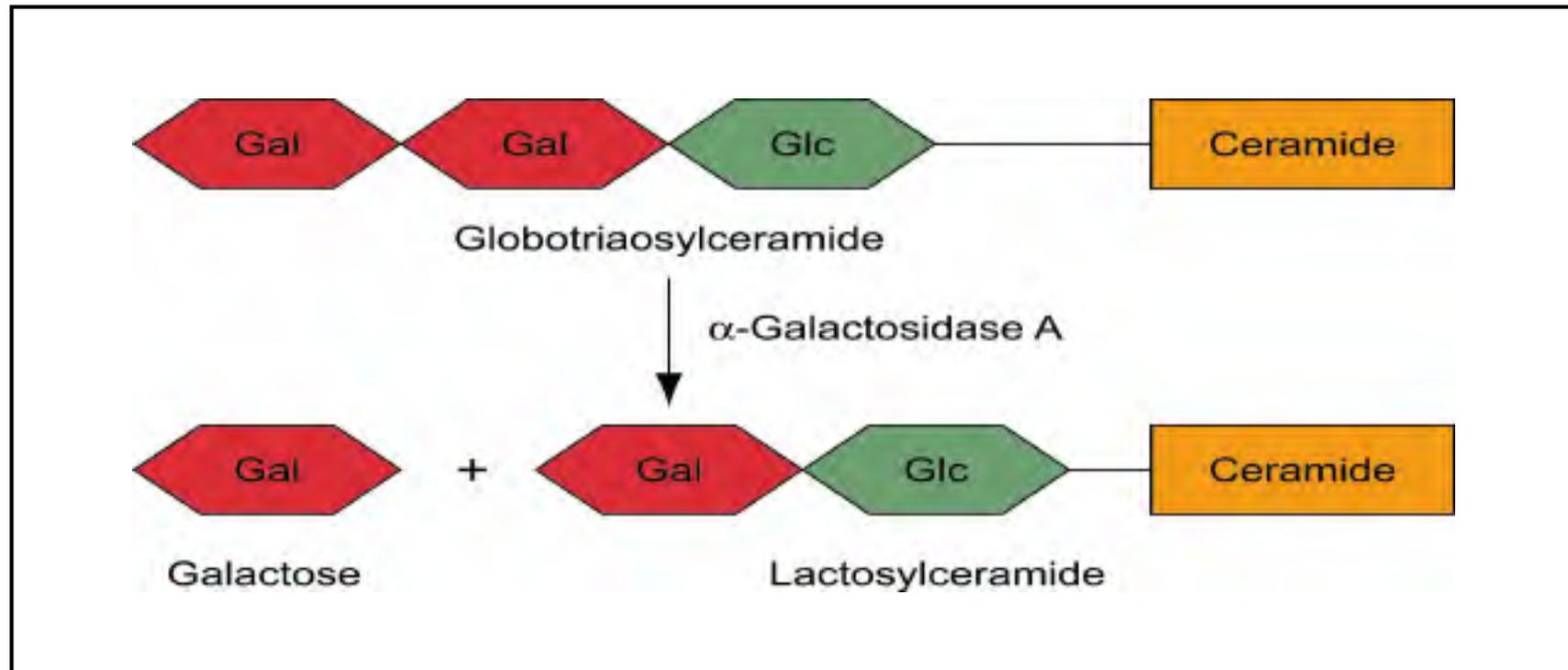
GM: monosialo ganglioside  
 Céramide-trihexoside (CTX) ou globotriaosylceramide  
 LDM: leucodystrophie métachromatique

→ Lysosome  
 ← Golgi

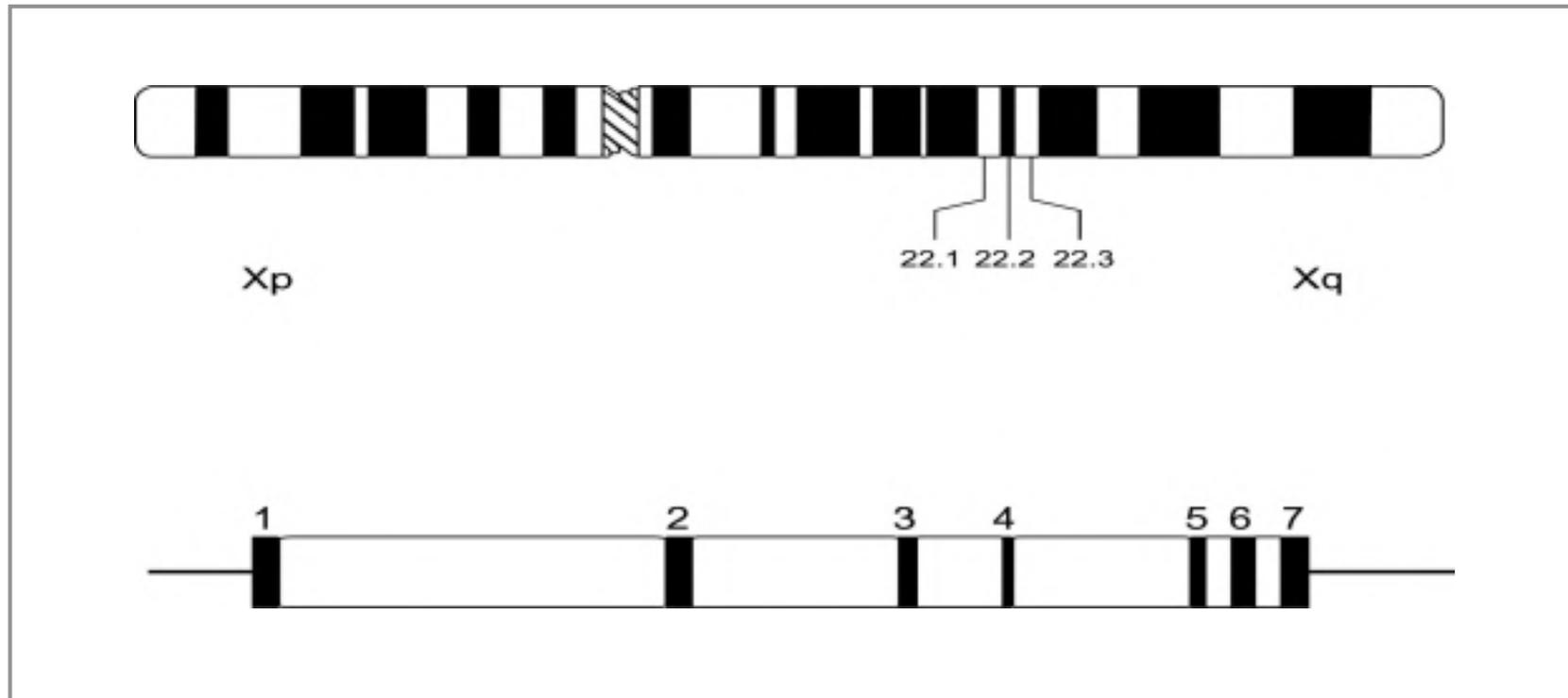
# Maladie de Fabry

- **Sphingolipidose réputée rare (OMIM 301 500), fréquence 1/40 000 ?**
- **Sémiologie encore mal connue**
- **Traitements enzymatiques substitutifs disponibles depuis 2001 en Europe**

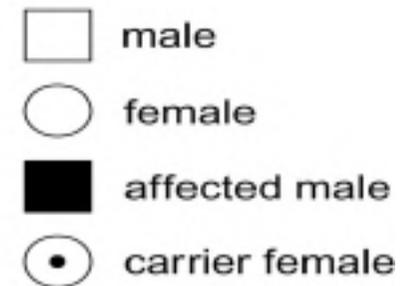
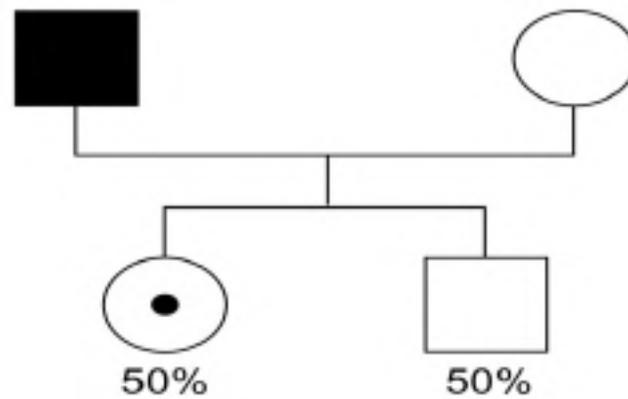
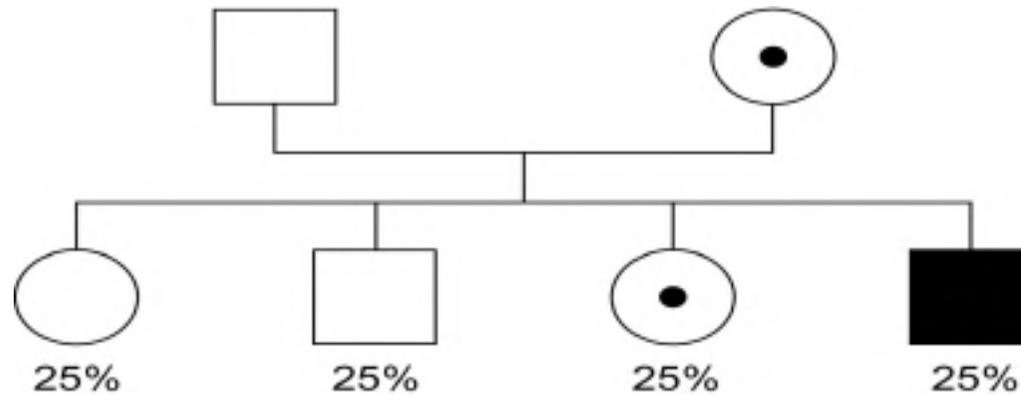
# L'alpha-galactosidase A clive le Gb3



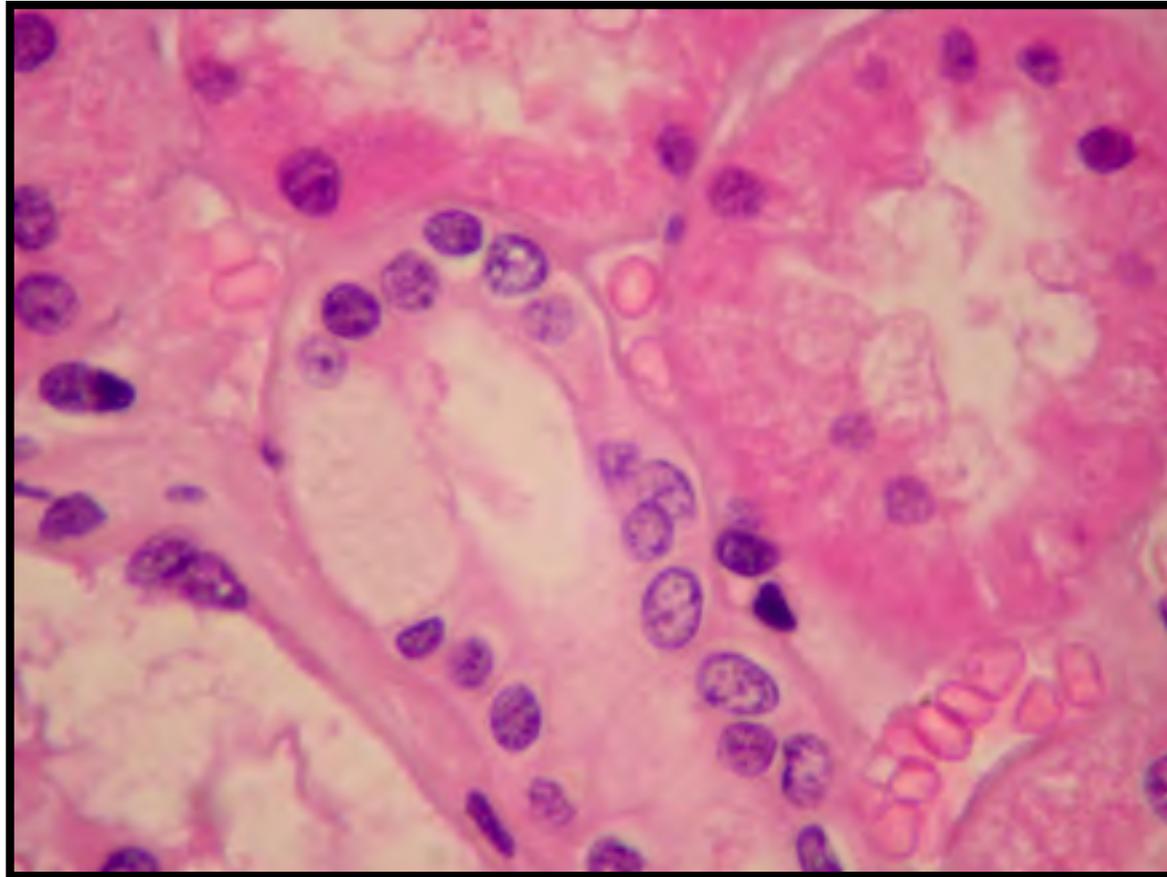
# Gène sur le chromosome X



# Transmission liée à l'X



# Et les femmes ???

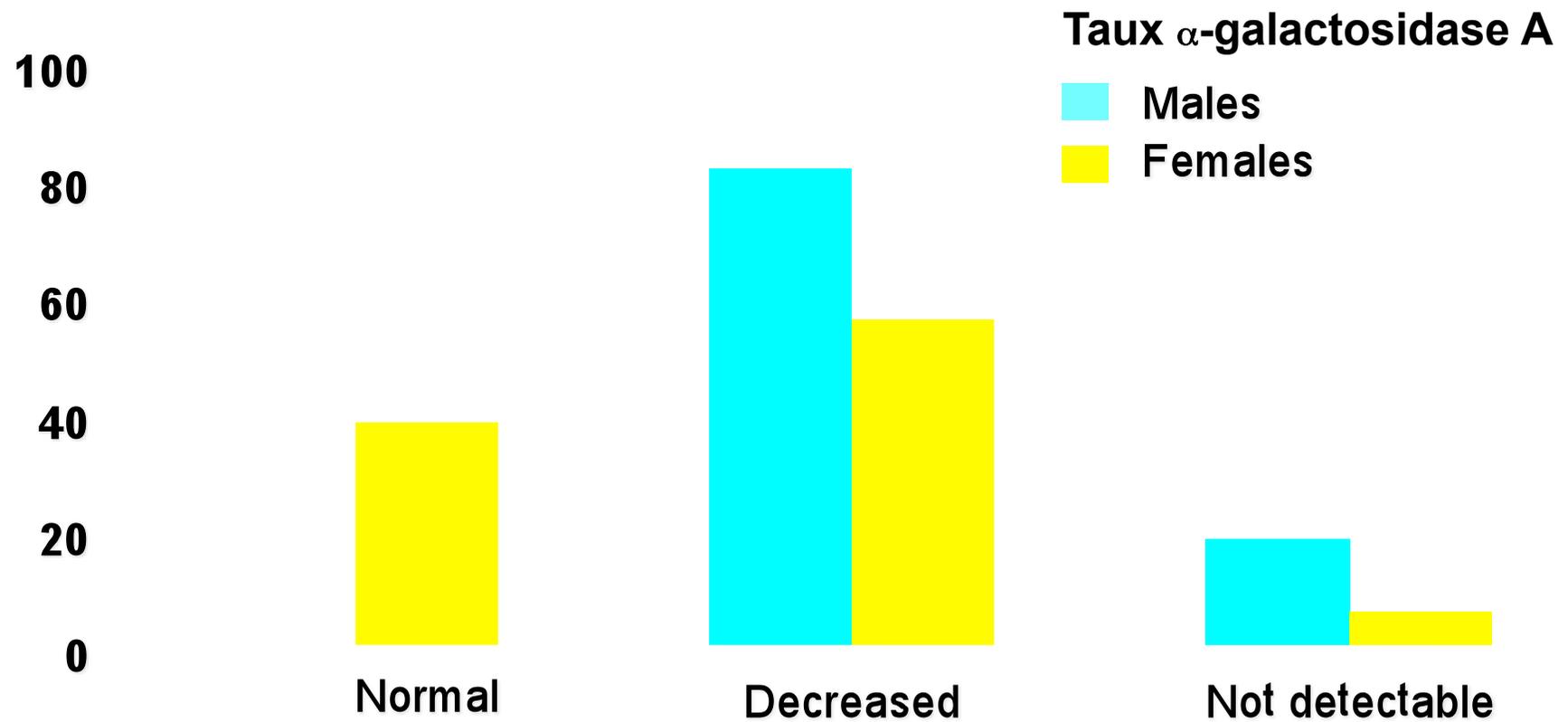


*With Courtesy F Barbey, Lausanne.*

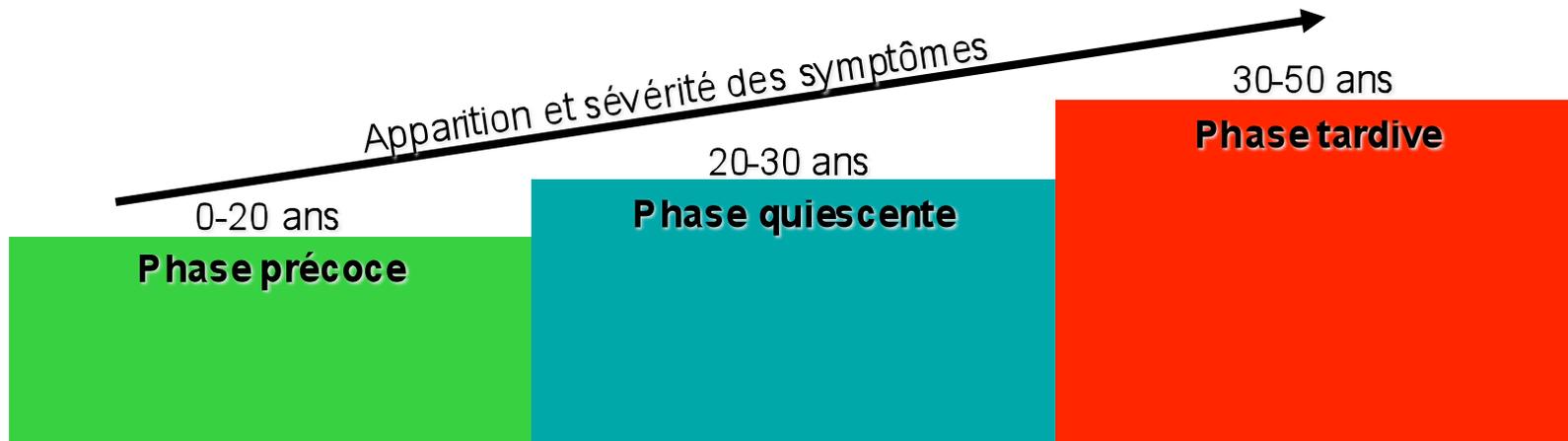
# **Confirmation du diagnostic (homme)**

- **Diagnostic biochimique**
  - **Dosage enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A dans les leucocytes, le sérum ou les fibroblastes**
    - **Prélèvement de 10 ml de sang sur tube EDTA**  
**Activité enzymatique nulle**  
**Activité résiduelle de 5 à 35%**

# Femme : Diagnostic génétique



# 3 phases de la maladie



# Phase précoce

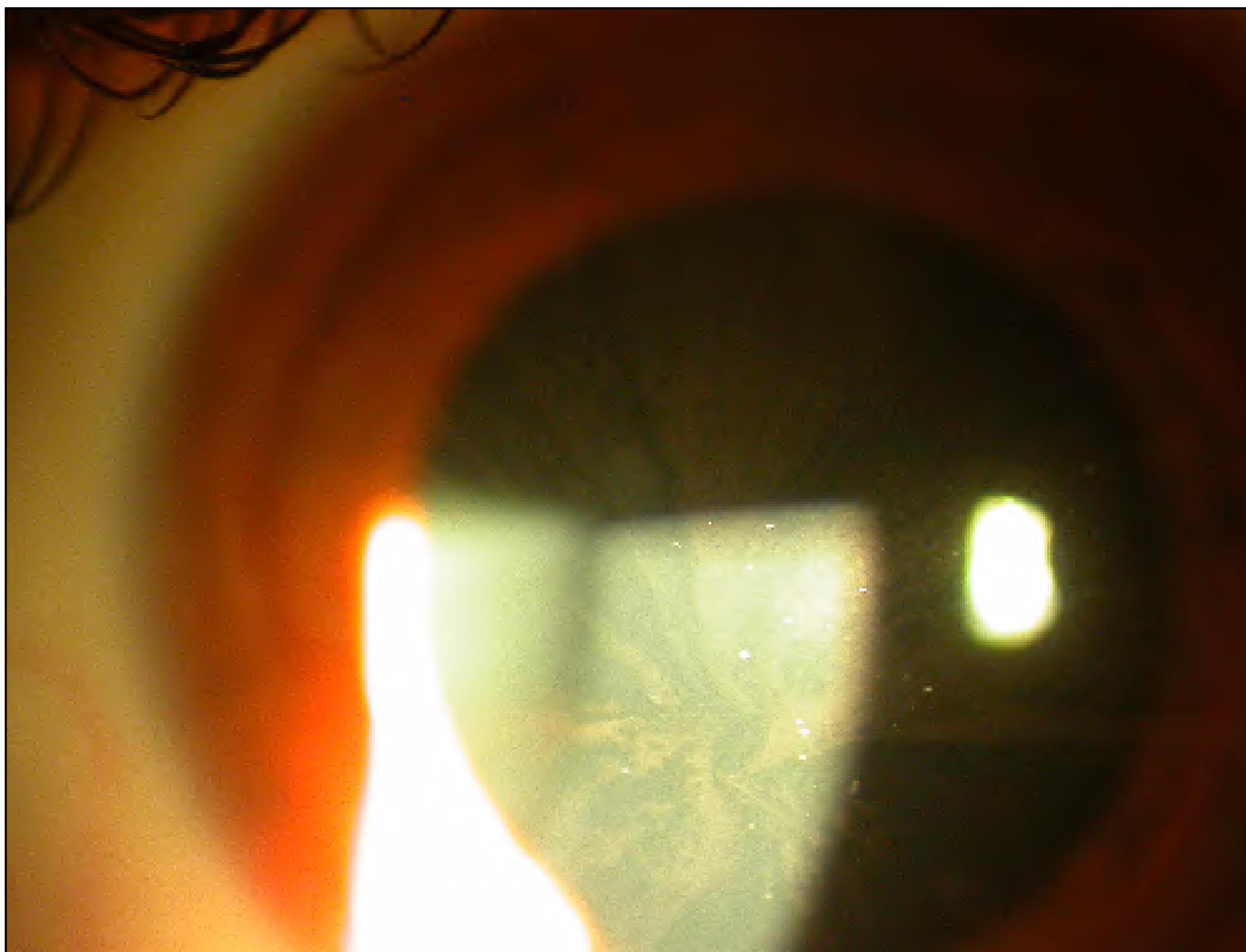
# **Phase précoce (0-20 ans)**

- **Douleurs**
- **Angiokératomes**
- **Hypohidrose**
- **Cornée verticillée**
- **Douleurs abdominales, satiété précoce**





**Remerciements : Pr Olivier Fain, Hôpital Jean Verdier, Bondy**



# **Pourquoi s'intéresser aux douleurs du Fabry ?**

- **Principal symptôme précoce**
- **Méconnaissance des médecins (pédiatres) des caractéristiques sémiologiques des douleurs de Fabry**
  - **Discordance ex clinique, EMG**
  - **Age moyen au diagnostic = 30 ans**
  - **Ex : dl 8 ans, diagnostic sur dl 45 ans**
- **Douleurs retentissent sur scolarité, qualité de vie, insertion sociale**

# **Diagnostic différentiel douleurs**

- **Douleurs de croissance**
- **Arthrite chronique juvénile**
- **Rhumatisme articulaire aigu (RAA)**
- **Erythermalgie**
- **Connectivite**
- **Goutte**
- **Anxiété**
- **Syndrome de Raynaud**
- **Autres ...**

**Marchesoni CC, J Pediatr 2010**

**Cimaz R, Clin Rheumatol 2010**

**Hoffmann B, Dtsch Arztebl Int 2009**

# Phase précoce (0-20 ans)

- Douleurs +++



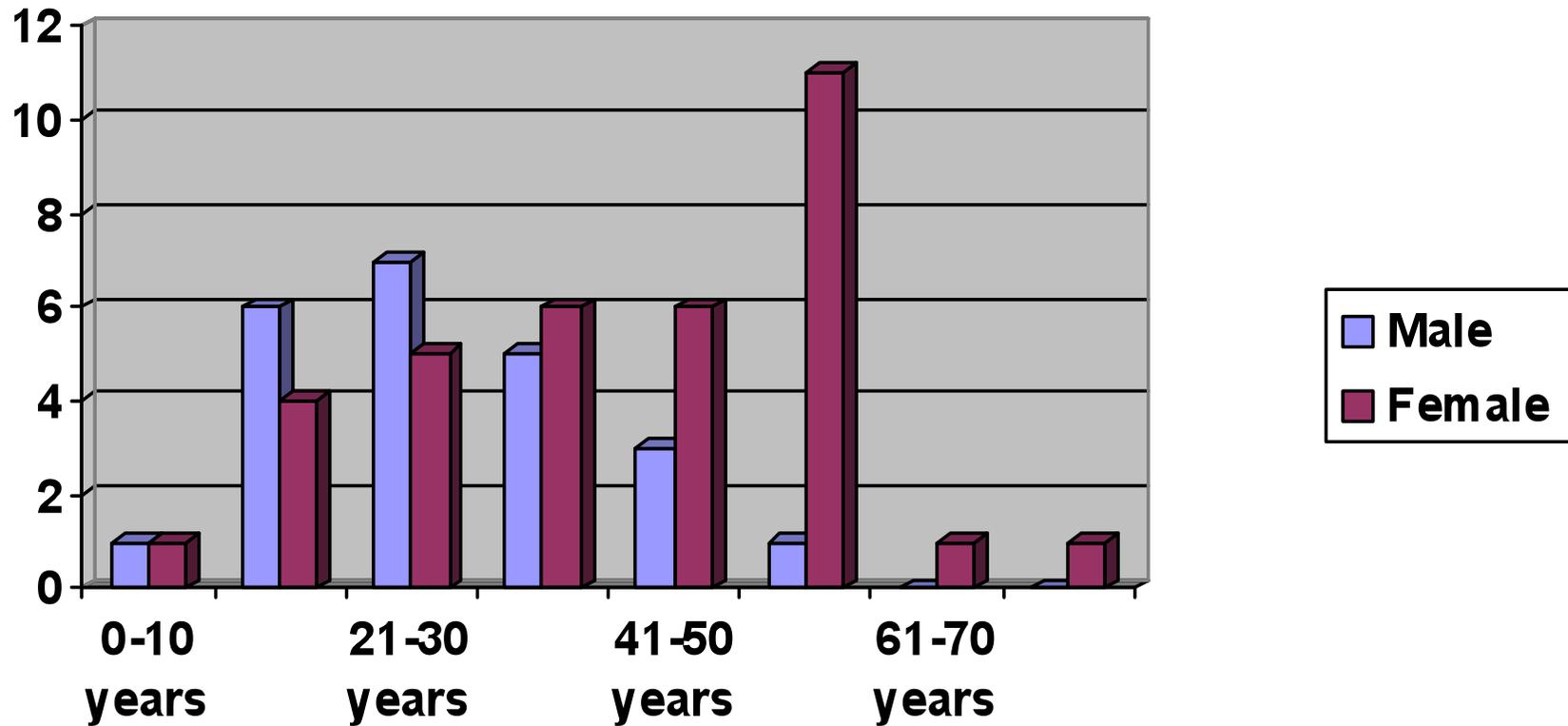
# Phase précoce (0-20 ans)

- Douleurs +++



**Ou le diagnostic  
n'est pas fait**

# Observatoire français, 58 cas



# **Phase quiescente (20-30 ans)**

- **Protéinurie**
- **Hyperfiltration glomérulaire**

*West M, JASN 2009*

- **Les acroparesthésies peuvent diminuer en fréquence et en intensité**
- **Les autres atteintes progressent**

# Phase « tardive »

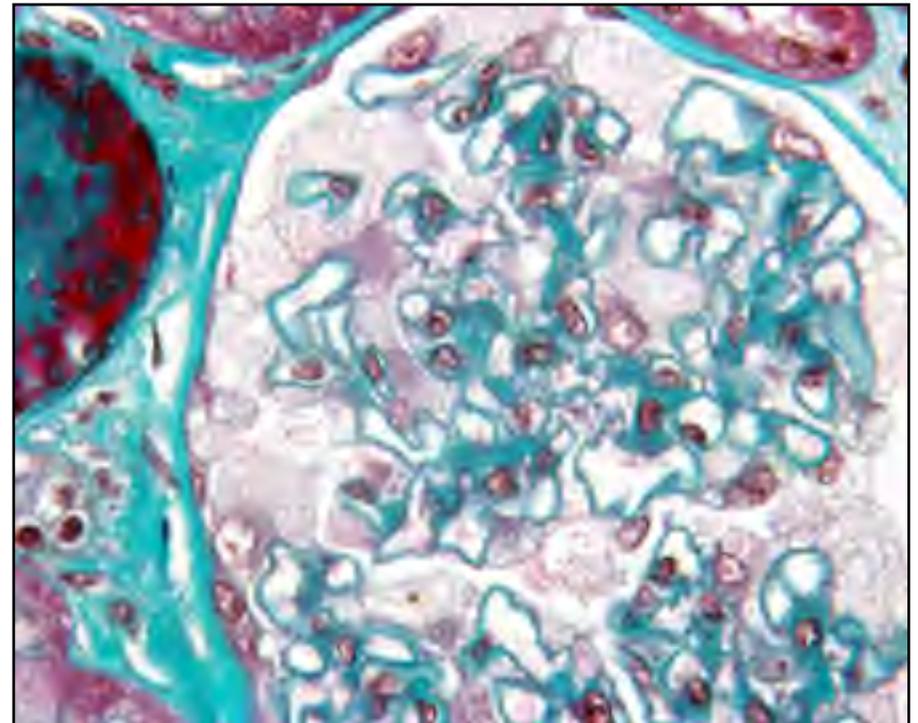
# Phase tardive (après 30 ans)

- **AVC du sujet jeune**



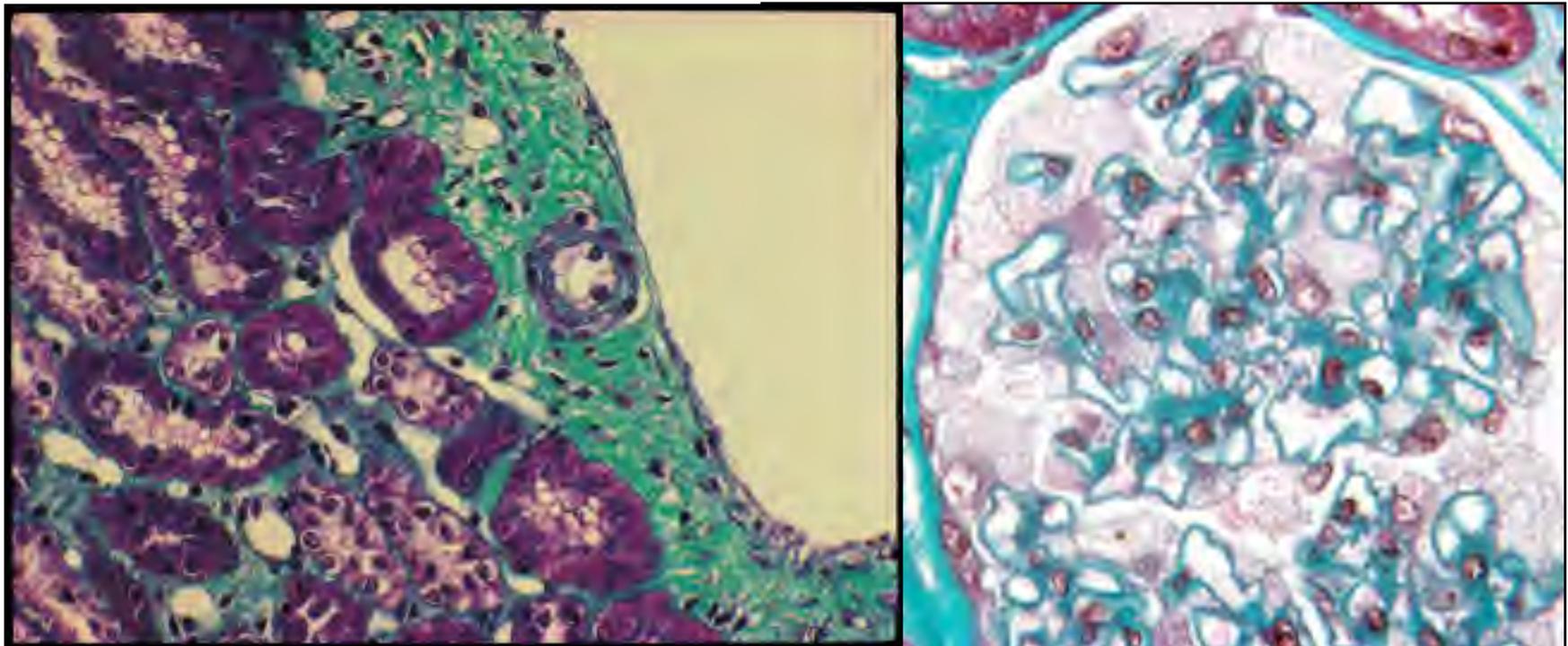
# Phase tardive (après 30 ans)

- **AVC du sujet jeune**
- **Néphropathie glomérulaire**



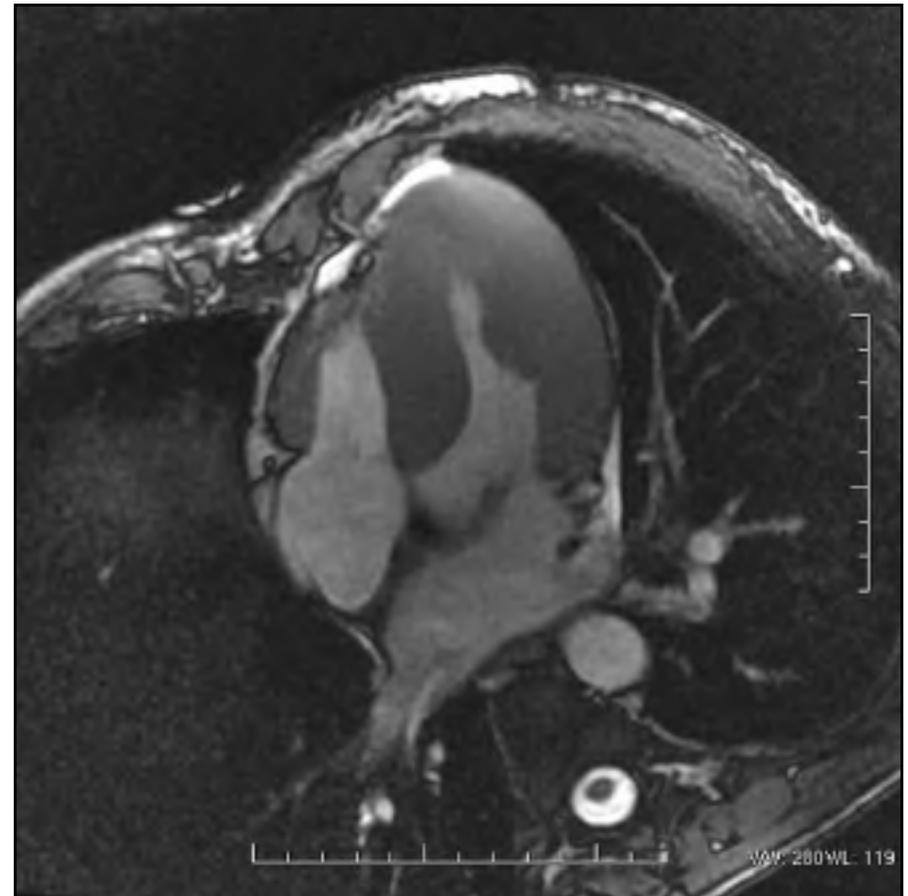
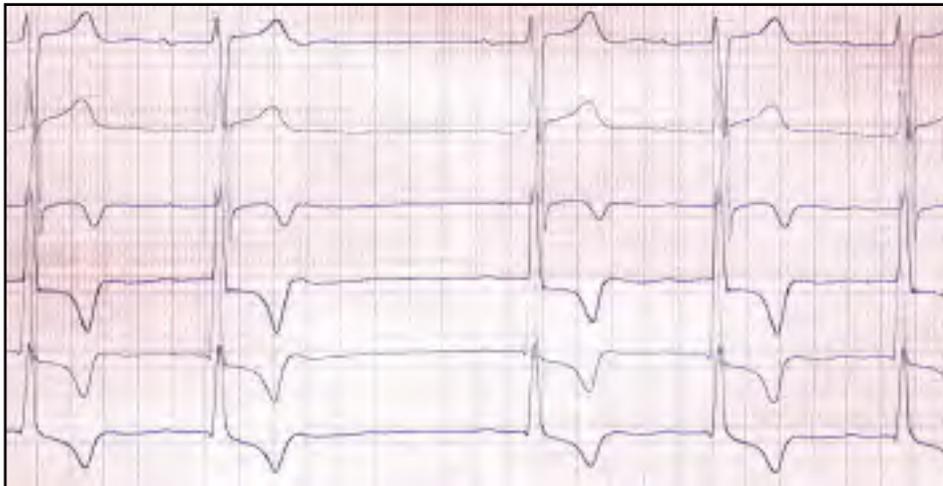
# Phase tardive (après 30 ans)

- **AVC du sujet jeune**
- **Néphropathie ischémique**



# Phase tardive (après 30 ans)

- **AVC du sujet jeune**
- **Néphropathie**
- **Atteintes cardiaques**



# **Phase tardive (après 30 ans)**

- **AVC du sujet jeune**
- **Néphropathie glomérulaire**
- **Atteintes cardiaques**

**Décès en moyenne à 58 ans chez l'homme,  
en l'absence de traitement**

*Waldek S, et al. Genet Med 2009.*

# **Autres atteintes**

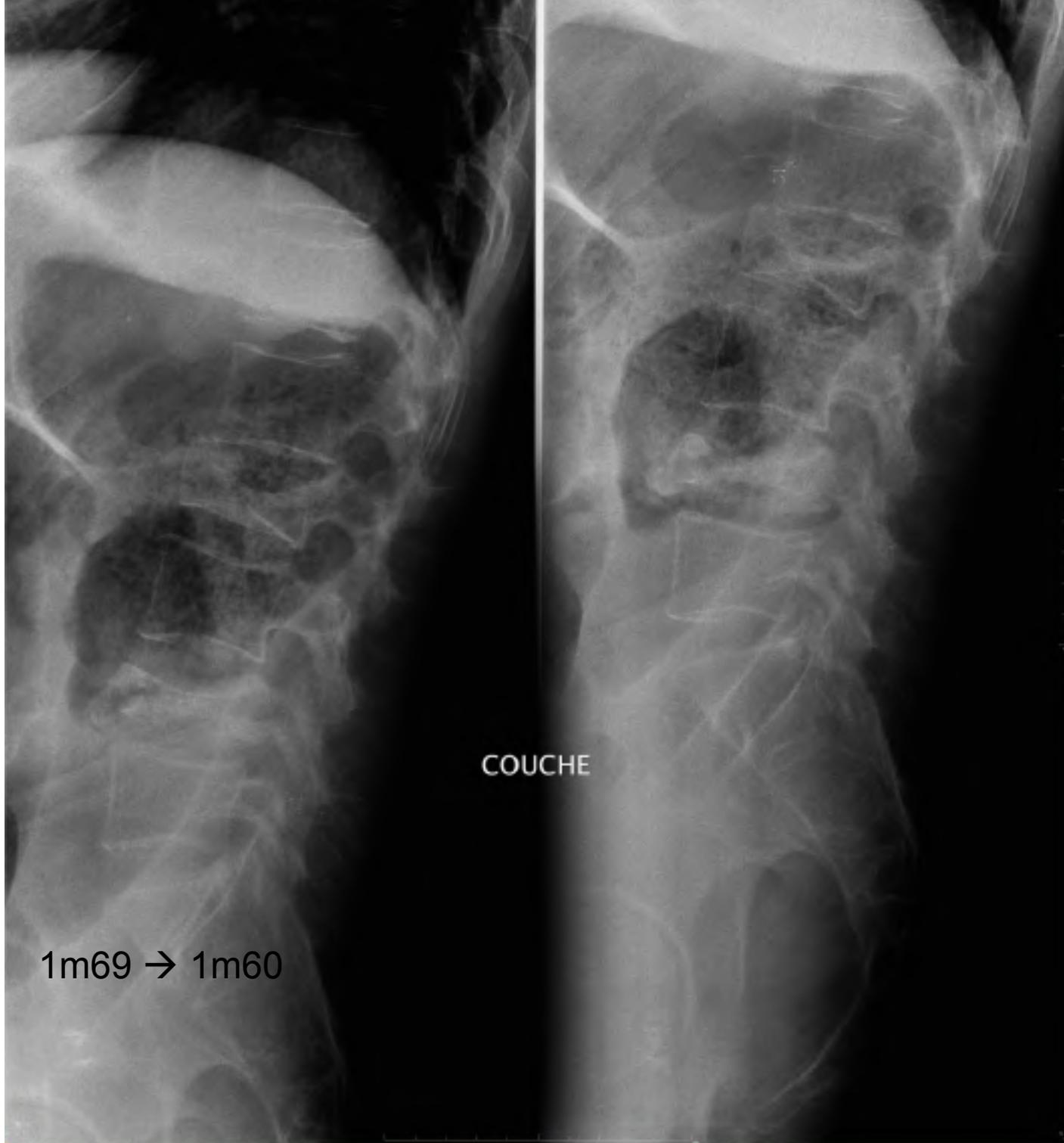
- **Cataracte**
  - **Surdités**
  - **Lymphoedèmes**
  - **Troubles digestifs**
  - **Syndromes obstructifs non liés au tabac**
  - **Psychiatrie**
- ...

# **Atteintes ostéo-articulaires**



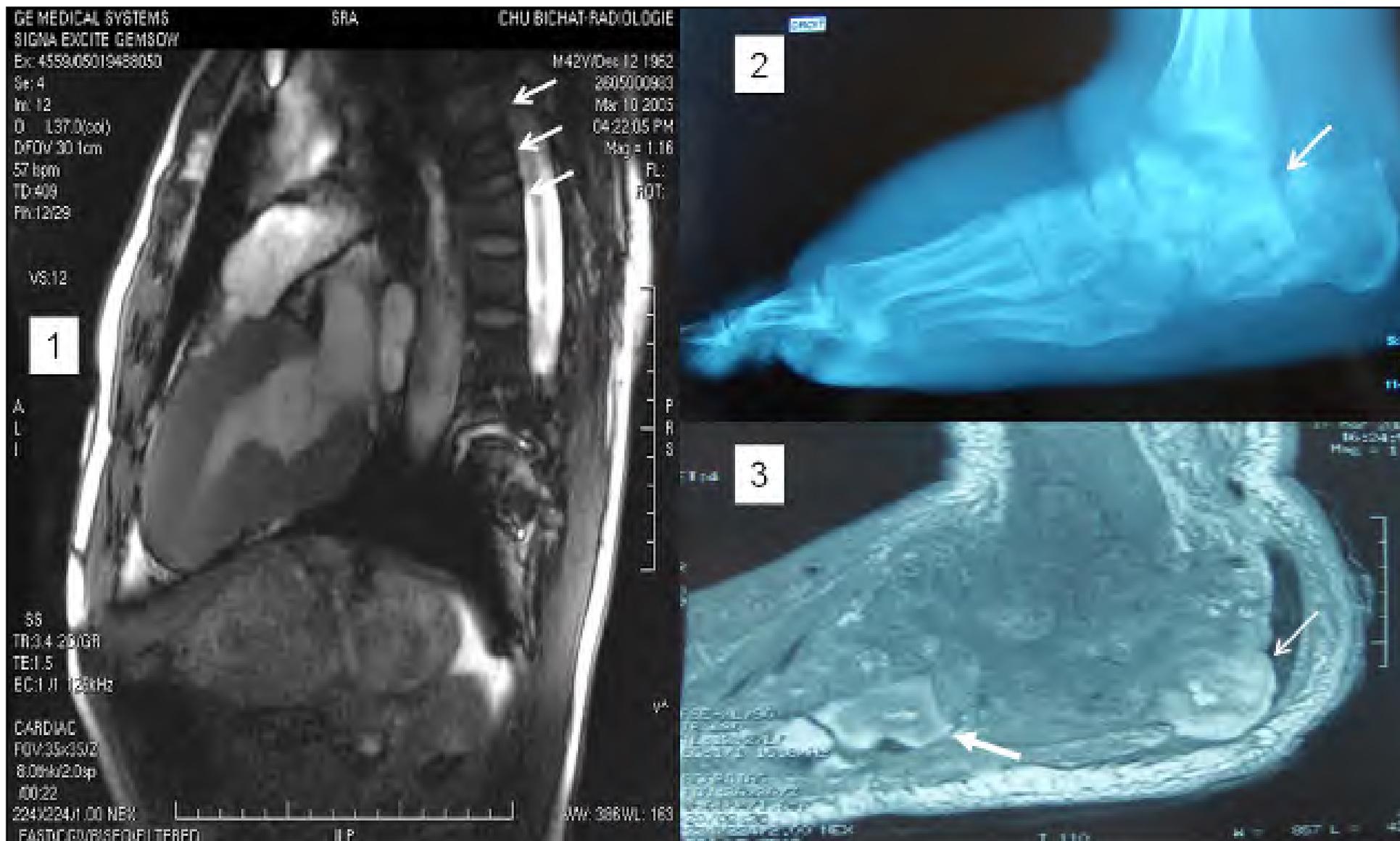
# Homme de 40 ans

- Douleurs des extrémités
  - « RAA » : corticoïdes
  - Traitements antalgiques (Tégrétol)
- Insuffisance rénale chronique
- Dialyse, puis transplantation rénale
  - Immuno-suppresseurs
- Faible indice de masse corporelle



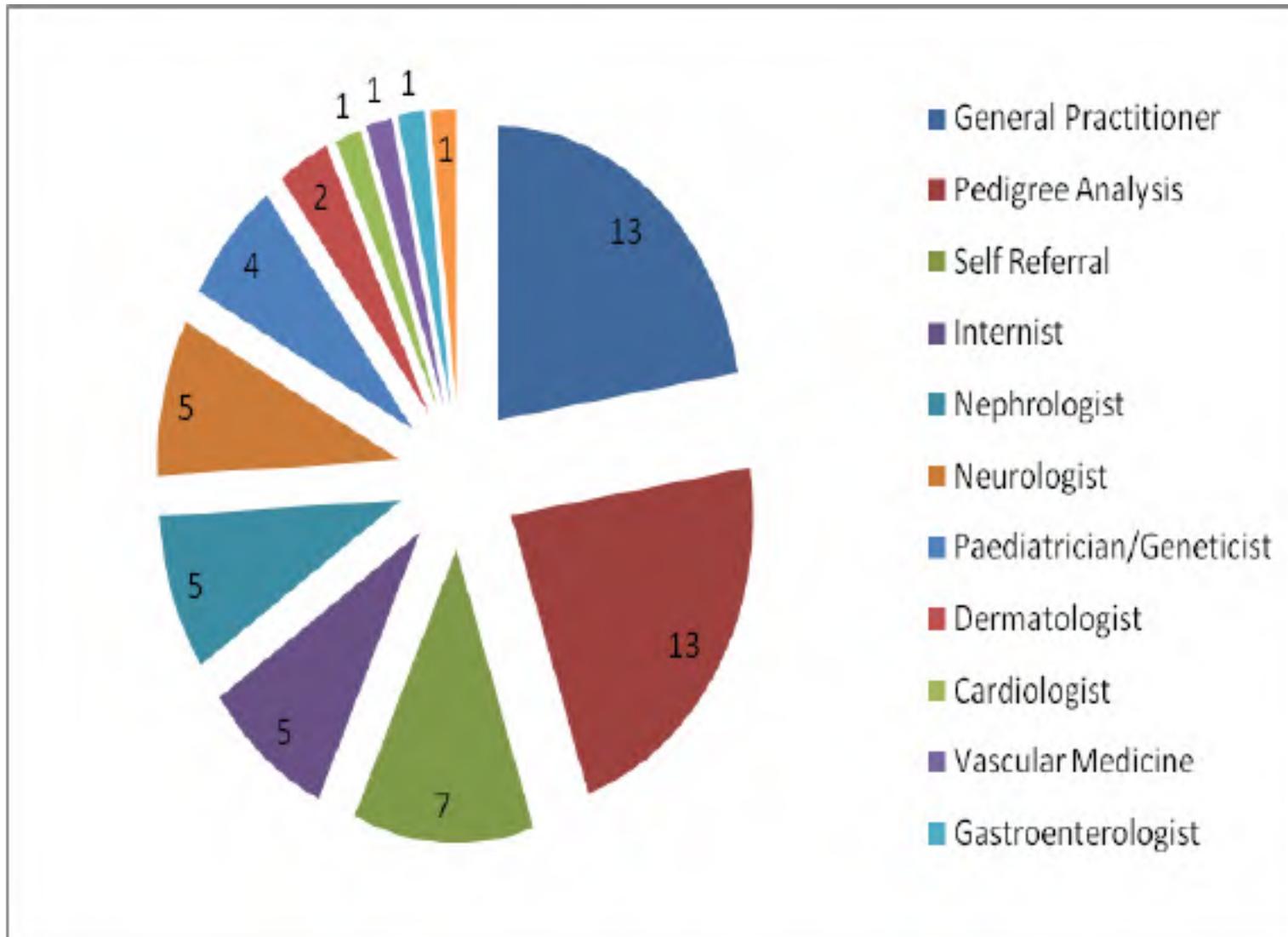
1m69 → 1m60

COUCHE



*Sacre K, et al. Scand J Rheumatol 2010*

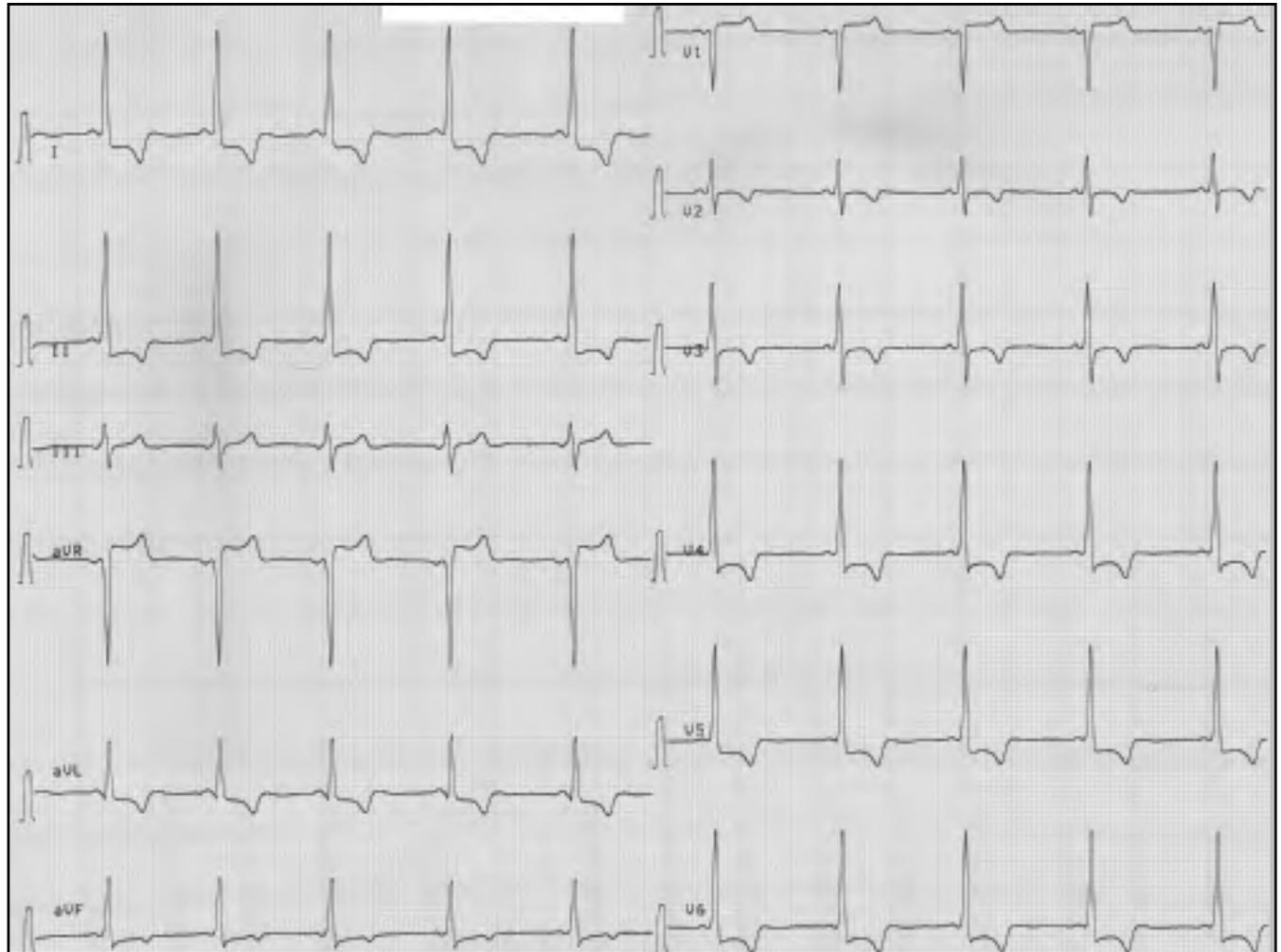
# Origine des patients (N=58)



*Lidove O, et al. Clin Genet 2012*

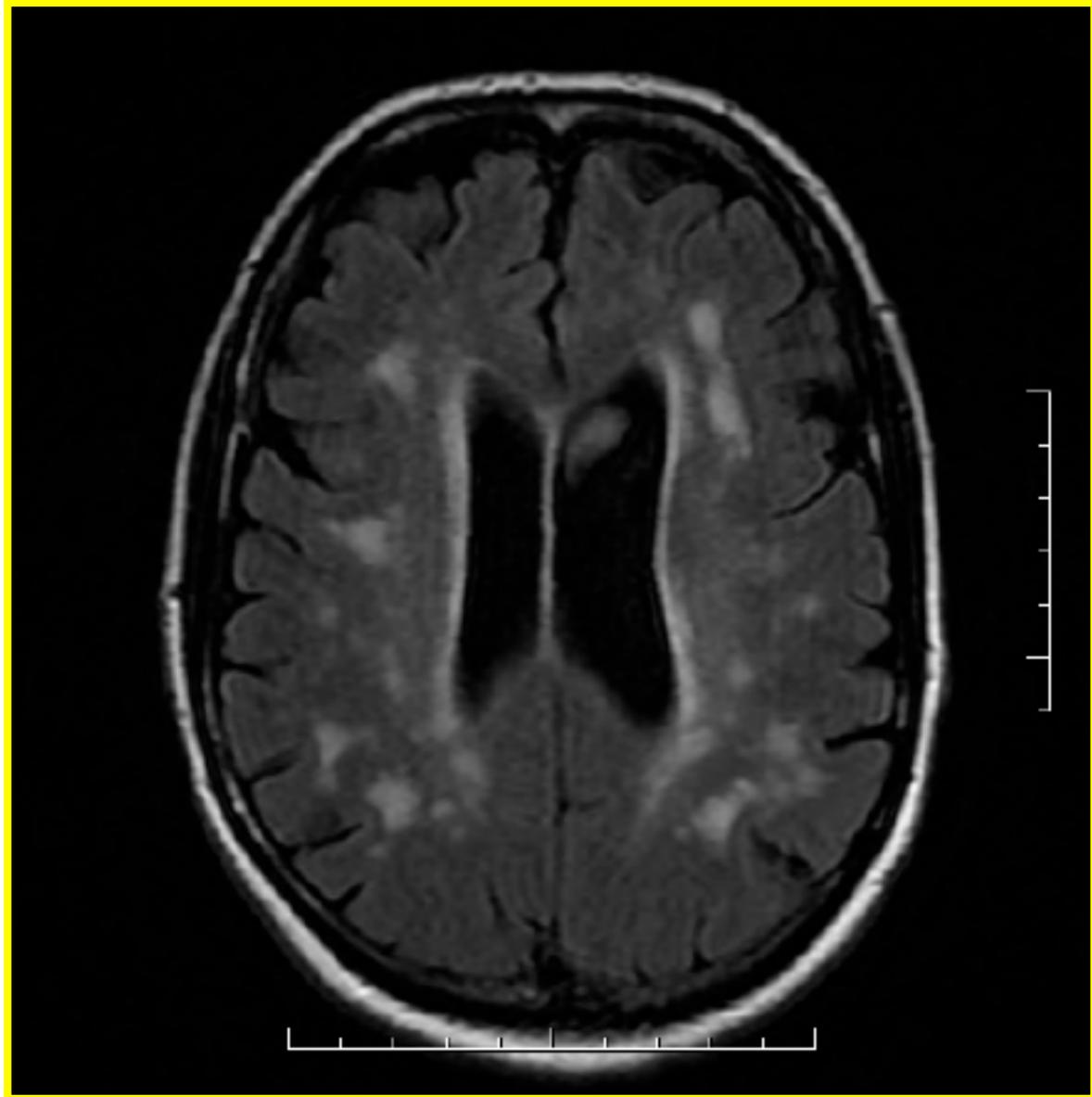
# Cas clinique : femme de 55 ans

- Douleurs thoraciques



# **Cas clinique : femme de 55 ans**

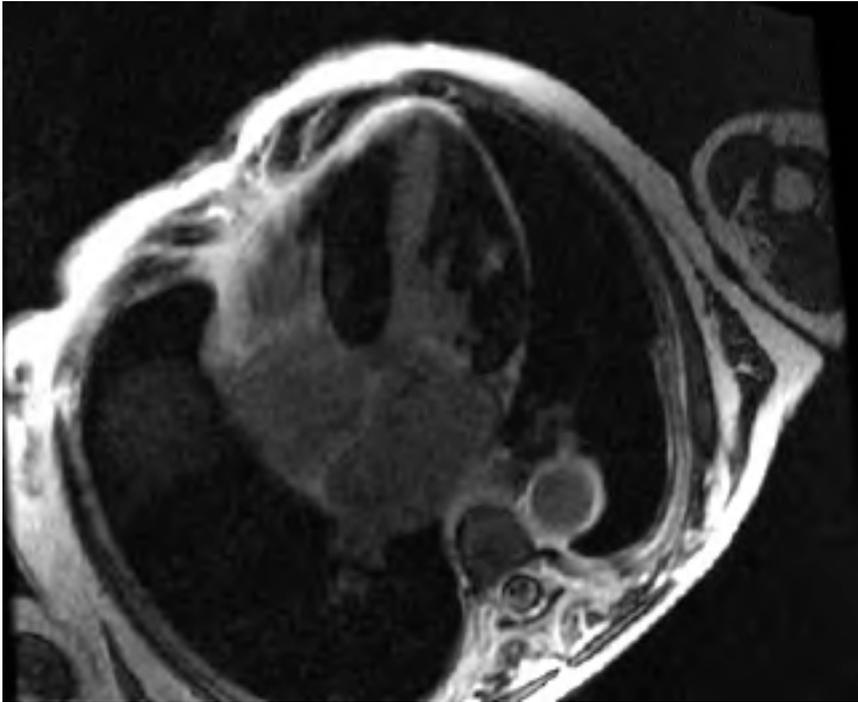
- **Douleurs thoraciques**
- **ATCD :**
  - **AIT en 2004 (cf IRM)**
  - **Cœur épais**
  - **PR court**
- **Au total, CMH « hypertensive », SEP, Wolff-Parkinson-White**
- **Son fils de 11 ans a des douleurs !!!**



# Cas clinique : femme de 55 ans

- Douleurs thoraciques
- ATCD :
  - Douleurs de 10 à 30 ans, puis STOP
  - AIT en 2004 (cf IRM)
  - Cœur épais
  - PR court
- Au total, CMH « hypertensive », SEP, Wolff-Parkinson-White
- Son fils de 11 ans a des douleurs !!!

# Cas clinique : femme de 76 ans



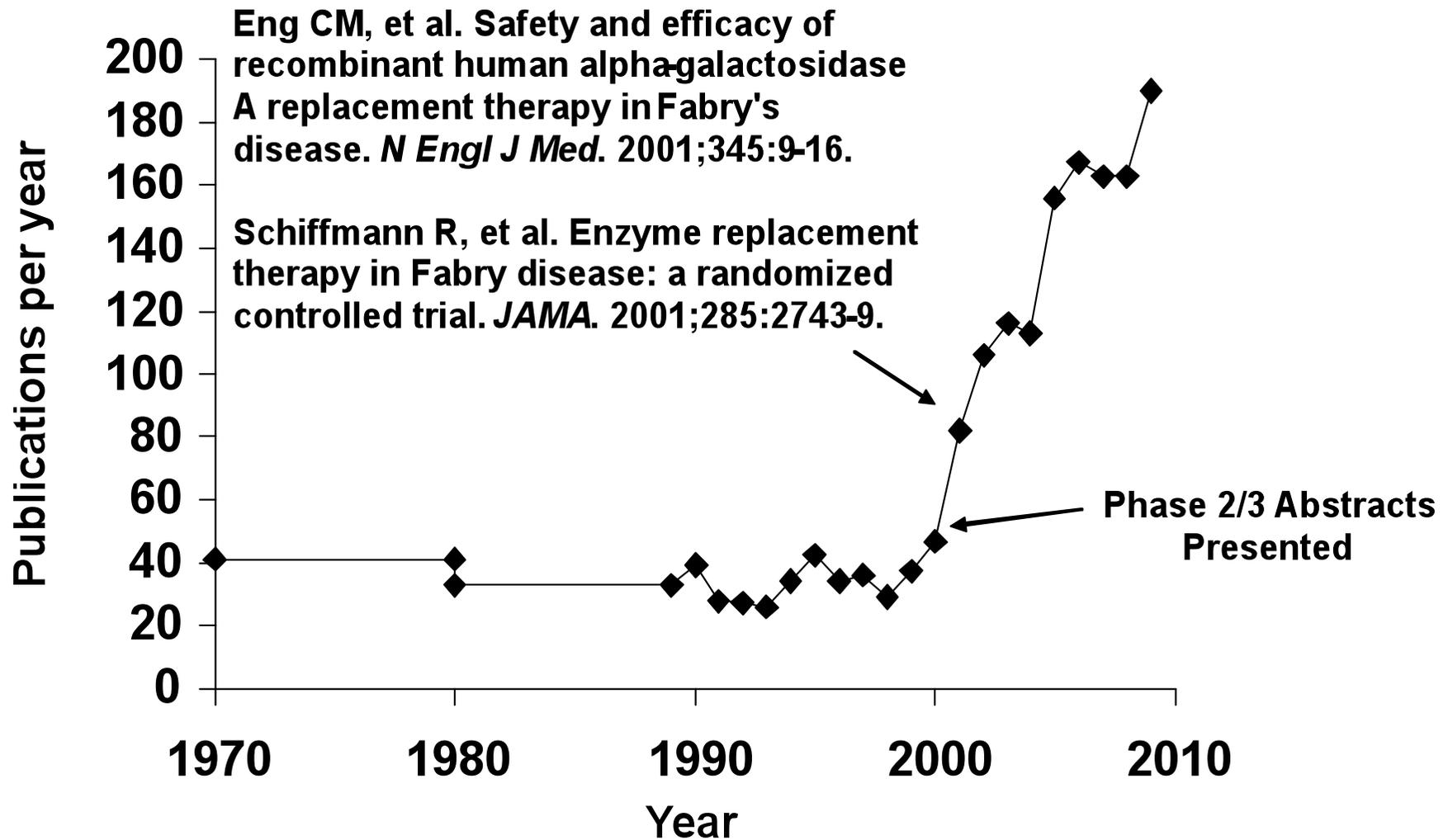
# Traitements

# Traitement (1)

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

# Traitement (2)

- **Traitement enzymatique substitutif**
  - **Agalsidase alpha (Replagal)**
    - Schiffmann R, et al. JAMA 2001
  - **Agalsidase bêta (Fabrazyme)**
    - Eng CM, et al. N Engl J Med 2001
- **Nb de références Fabry sur PubMed :  
exponentiel depuis 2001**



Lidove et al. *Genet Med* 2010.

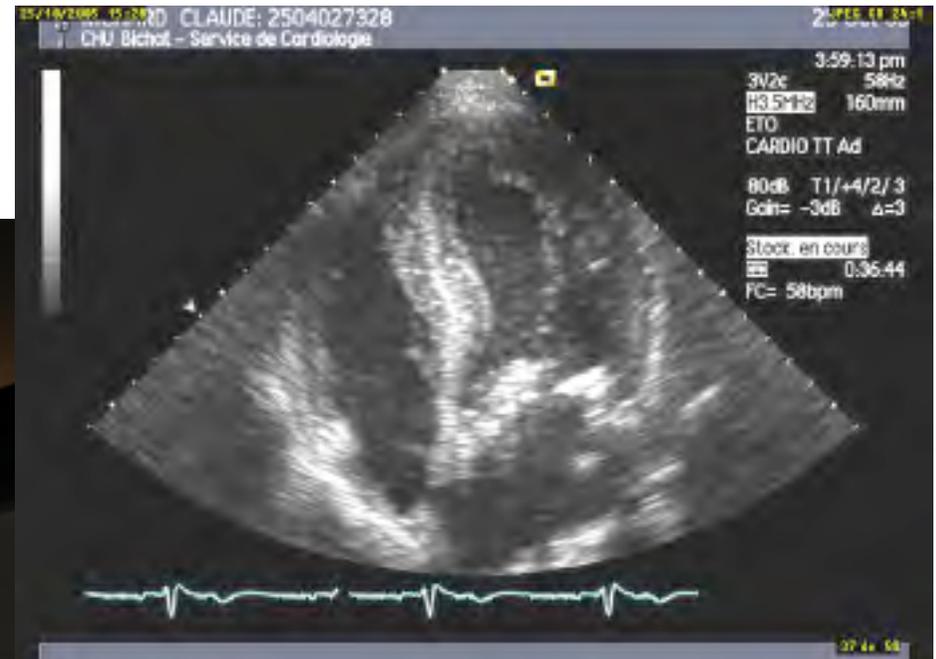
# Traitement (3)

- **Traitement enzymatique substitutif**
  - Aucune preuve d'efficacité sur SNC (AVC)
  - Stabilisation de la fonction rénale quand débuté tôt
  - Diminution de la masse du VG (pace-makers, morts subites ?)
  - Effet sur la survie ?

**Efficacité thérapeutique des enzymes très dépendante de l'âge auquel on commence**

**Exemple : homme de 42 ans**

# Traiter tôt !!!



Karras A, et al. Am J Transplant 2008;8:1345-8.

# Conclusions

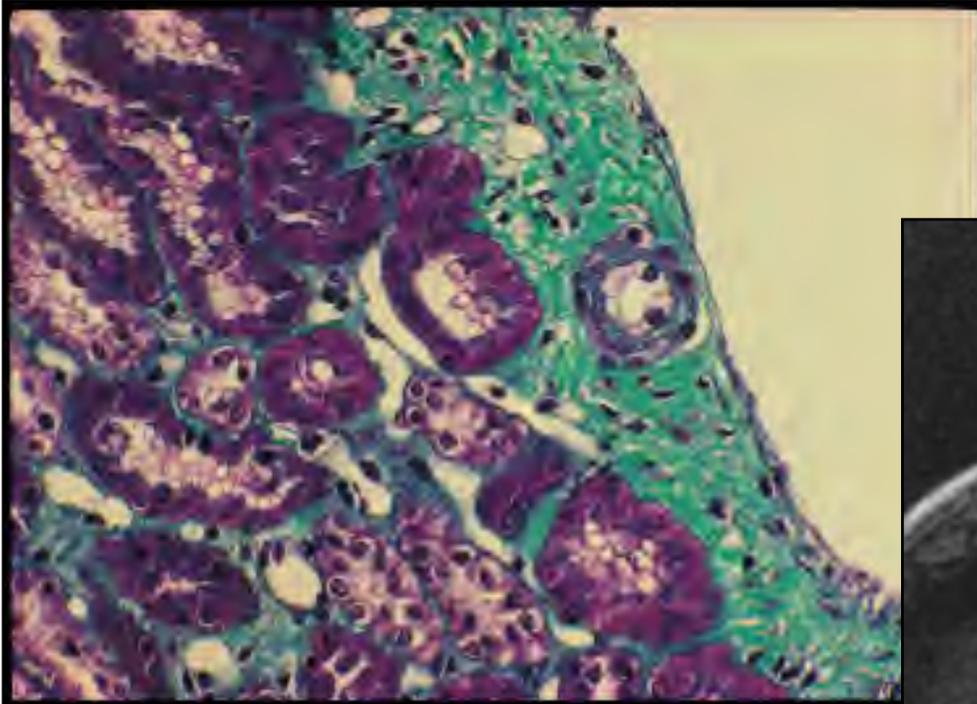
- **Maladie de Fabry = maladie systémique**
  - Transmission liée à l’X
  - Phénotype rhumatologique à tout âge
  - Les femmes sont parfois sévèrement atteintes
  - Diagnostic fait trop tardivement ( > 30 ans)
  - Cas index : nécessite une enquête généalogique
- **Les médecins doivent se familiariser avec la maladie de Fabry et son traitement**

**Douleurs des extrémités :  
présentes ou passées ++**

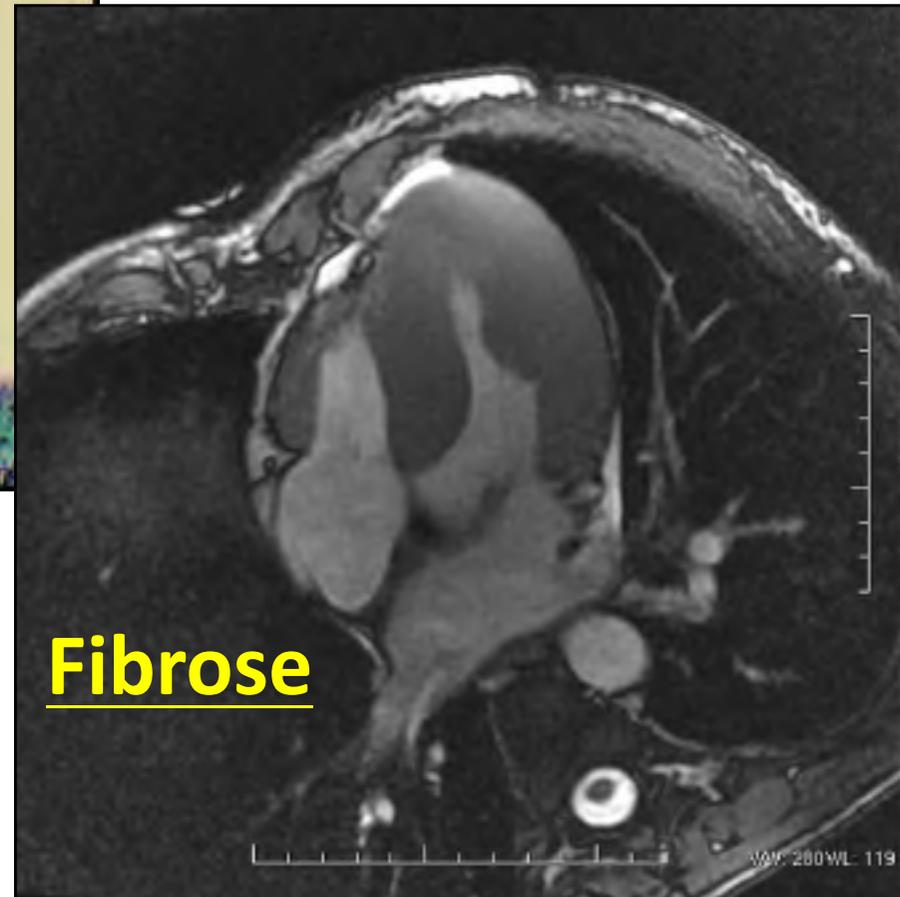
# Brûlures des extrémités à examen normal



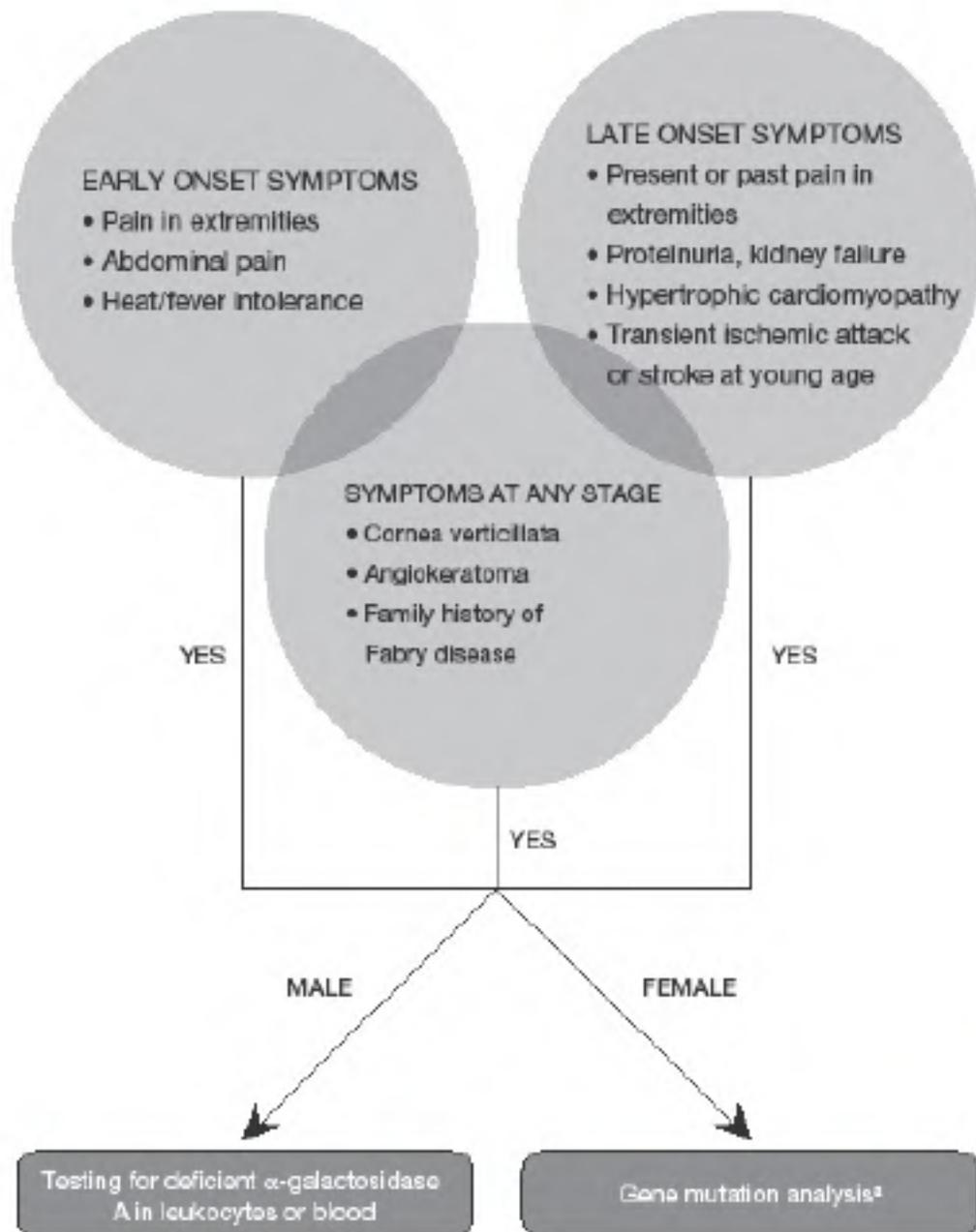
# Représentations Fabry



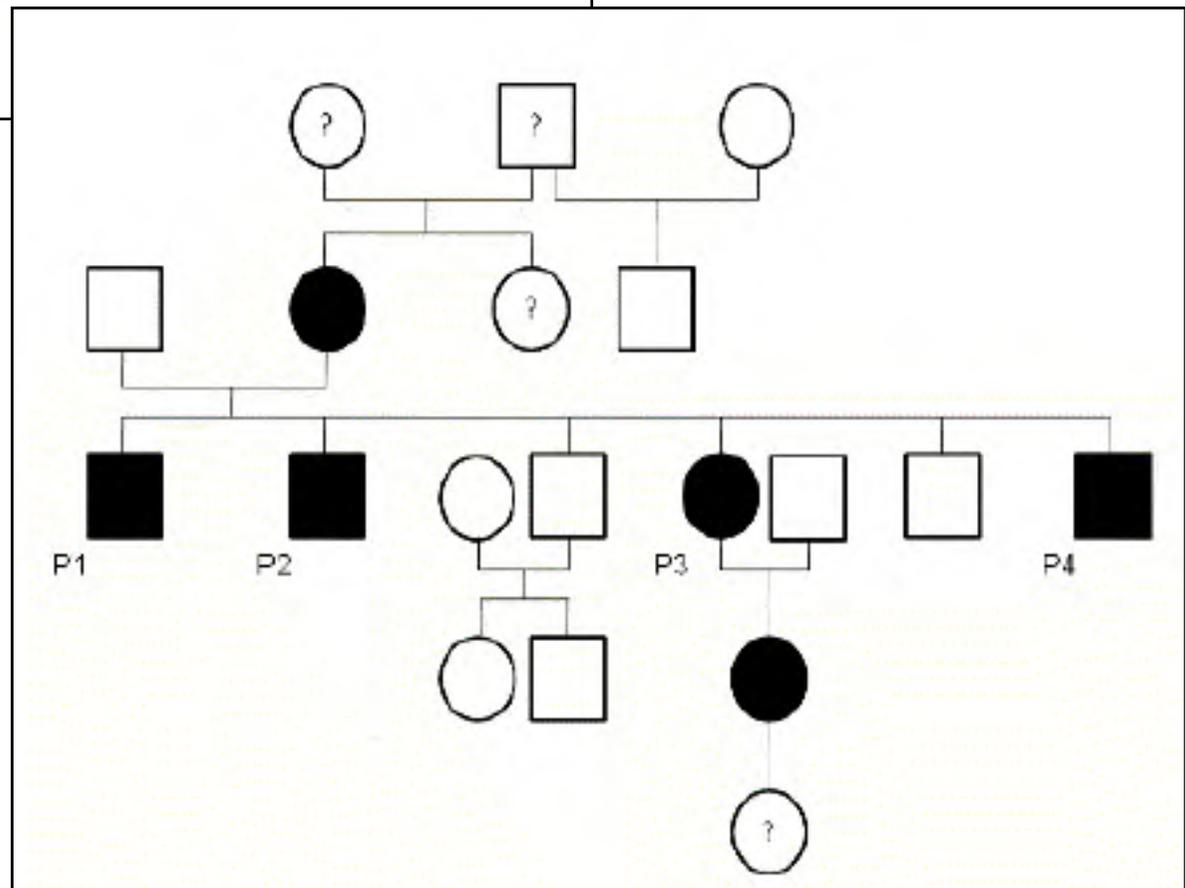
Ischémie



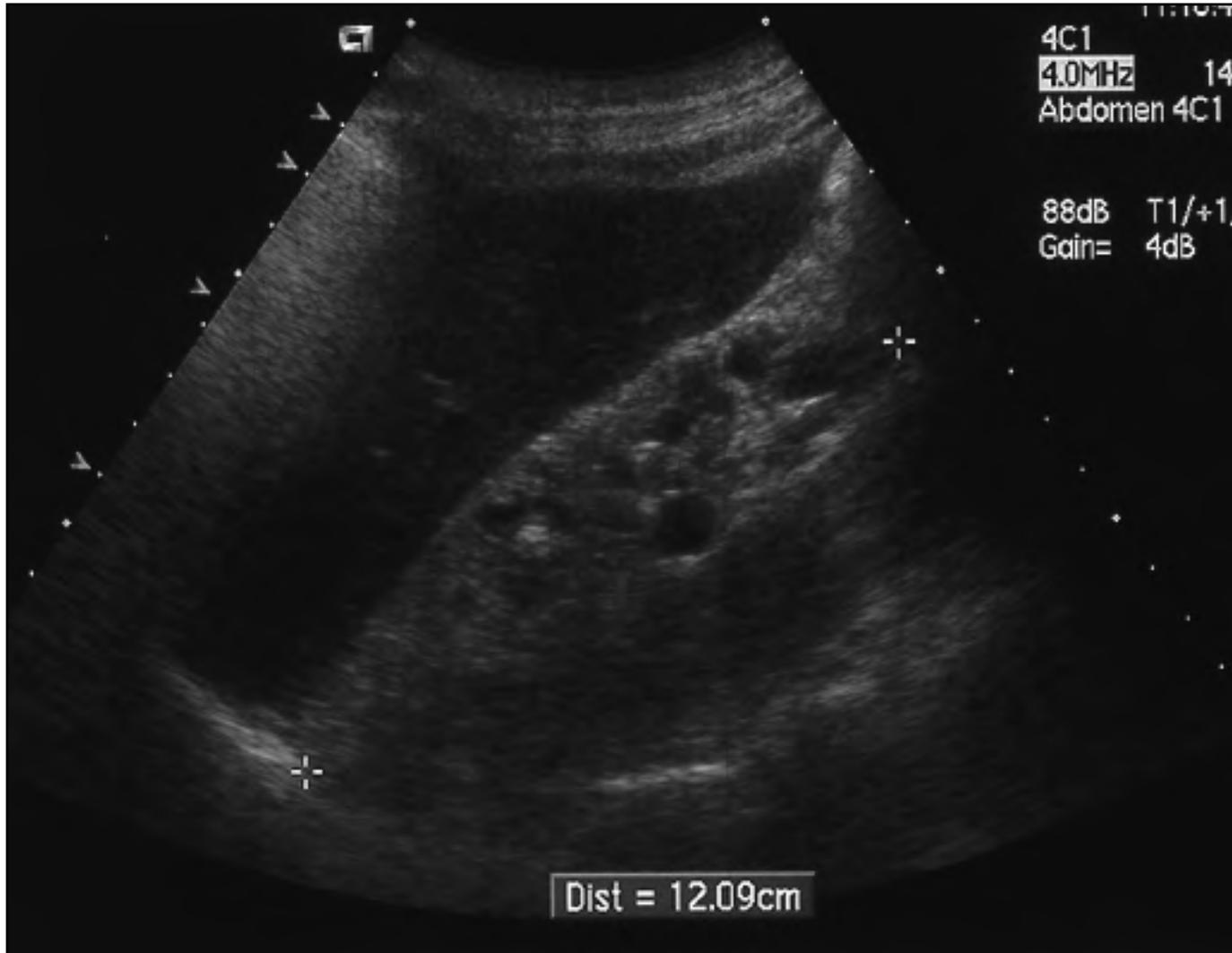
Fibrose



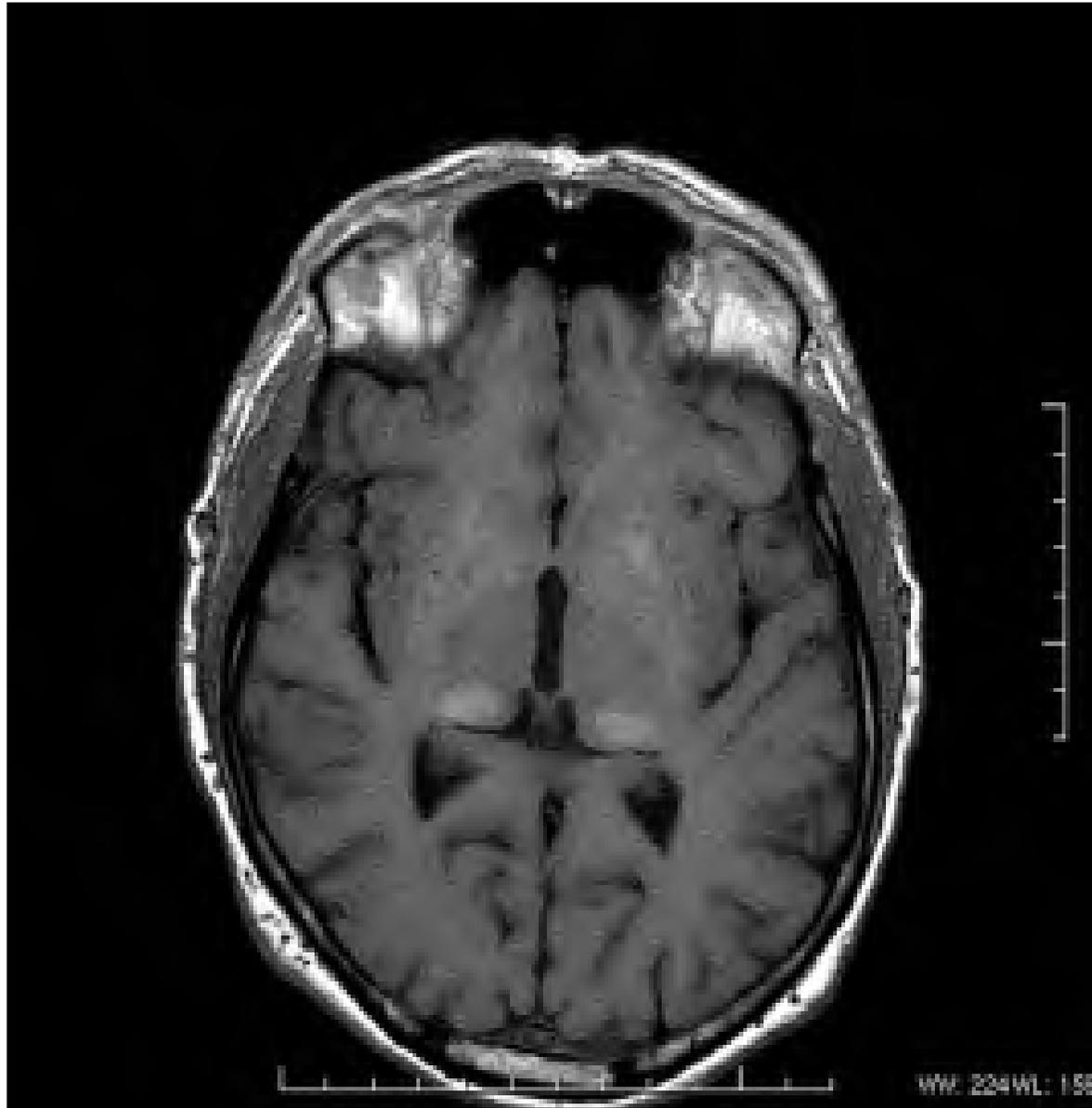
***Lidove O, et al. Clin Genet 2012.***







Lidove O, et al. Am J Roentgenol 2006.



**Burlina A, et al. J Neurol 2008.**

