

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**

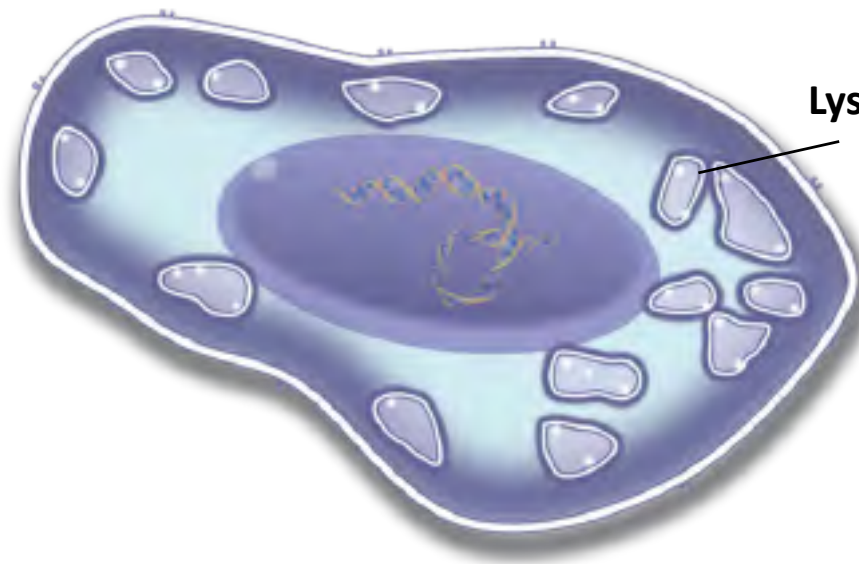
- **Le rhumatologue, le neurologue, le pédiatre, ... souvent en première ligne**

Maladies lysosomales

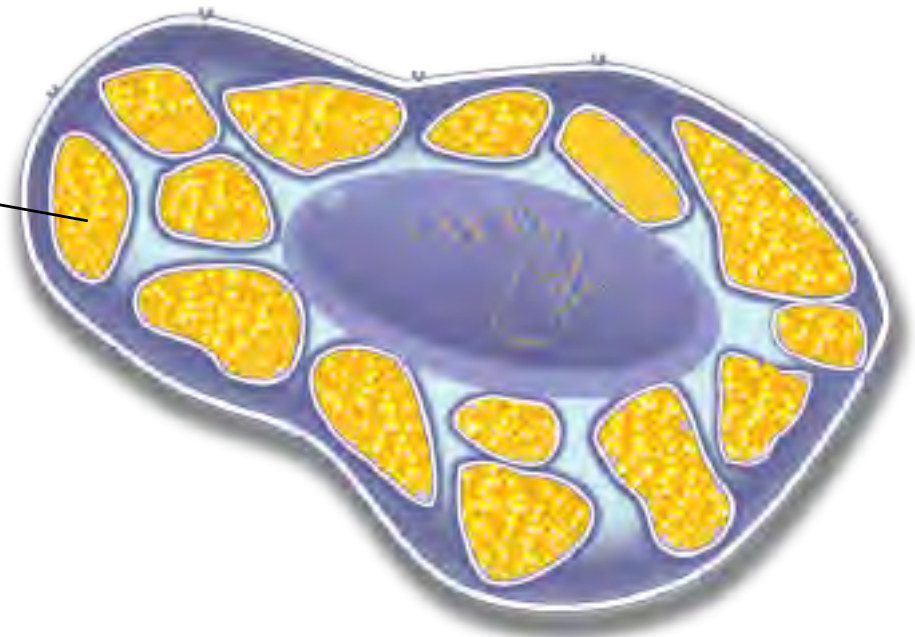
Physiopathologie

Dégradation enzymatique des
macromolécules

Déficit enzymatique \Rightarrow
Surcharge lysosomale



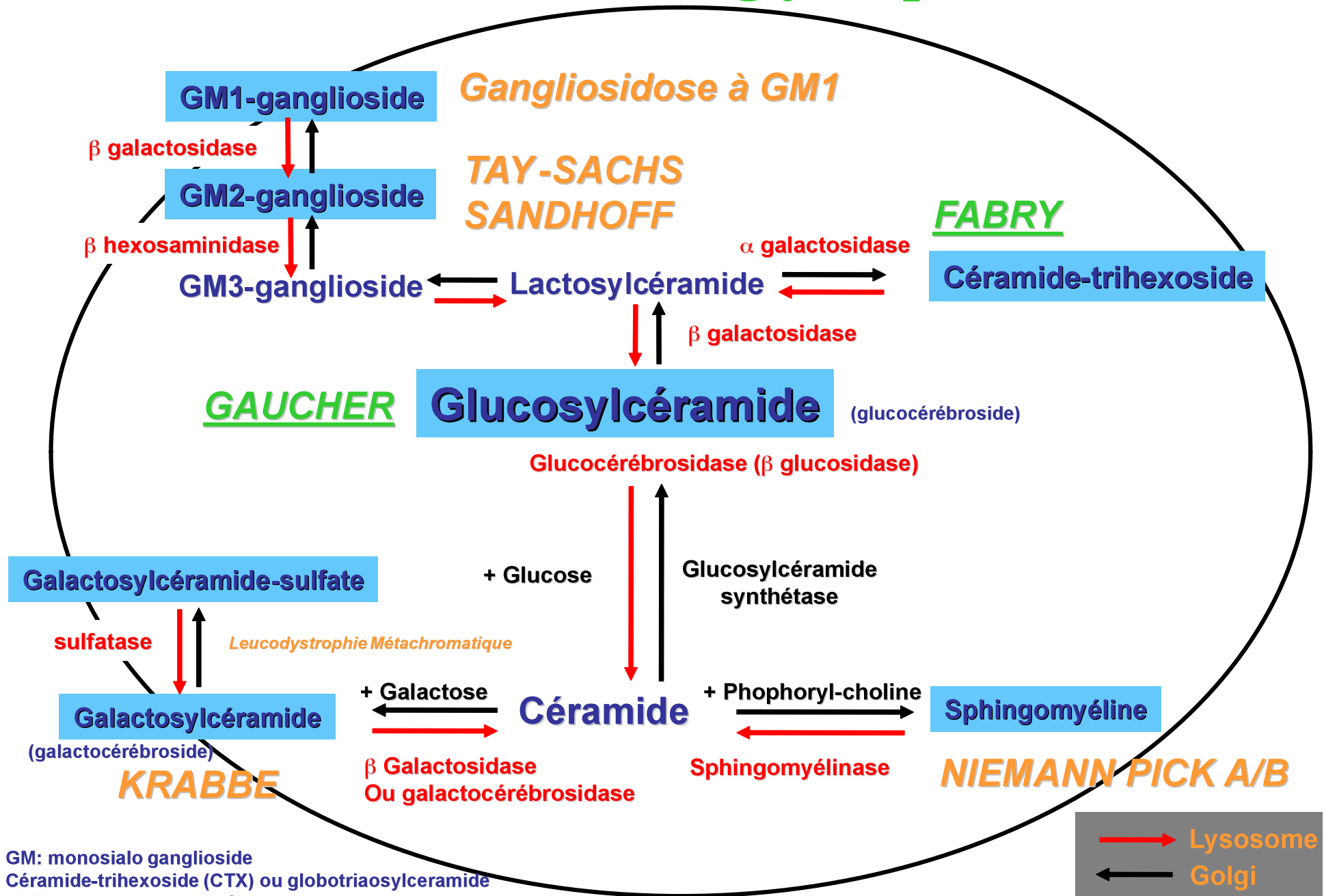
Lysosome



SUJET SAIN

SUJET MALADE

Métabolisme des glycolipides

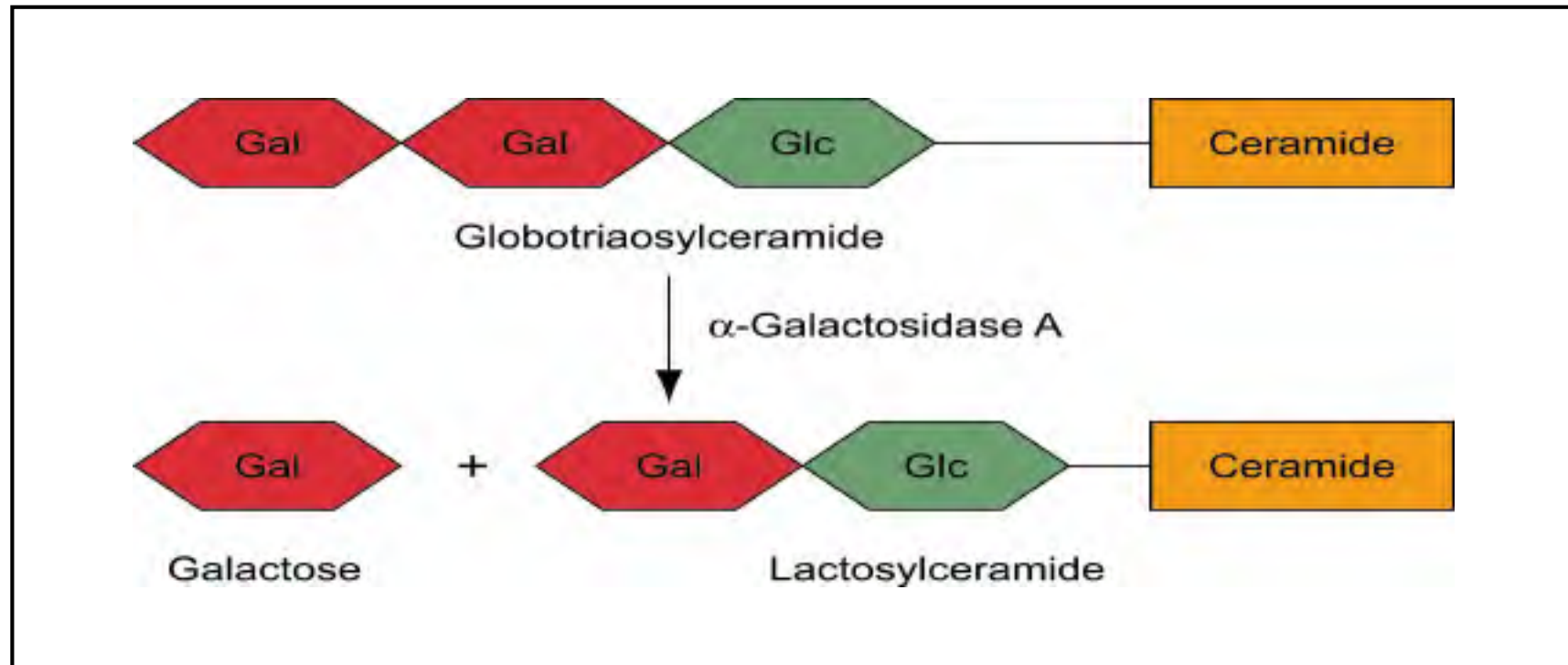


GM: monosialo ganglioside
 Céramide-trihexoside (CTX) ou globotriaosylceramide
 LDM: leucodystrophie métachromatique

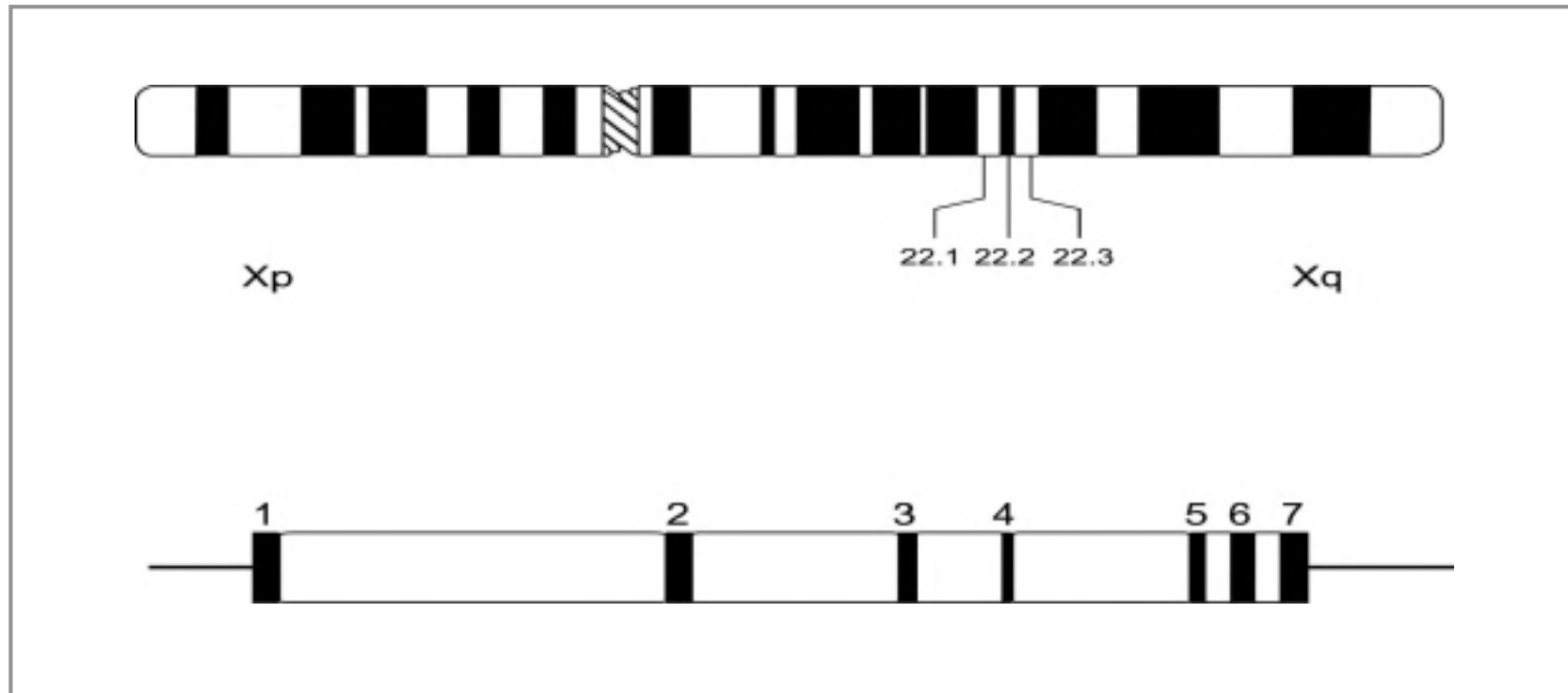
Maladie de Fabry

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

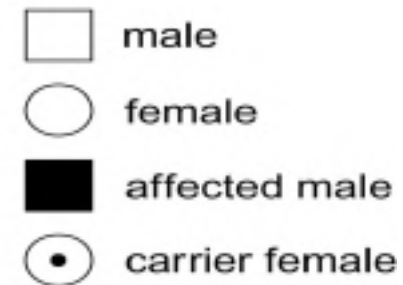
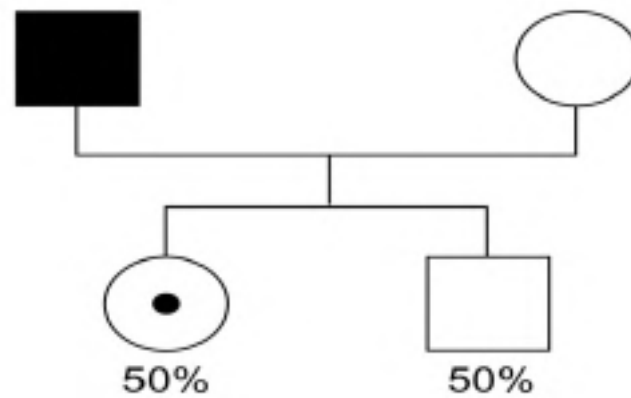
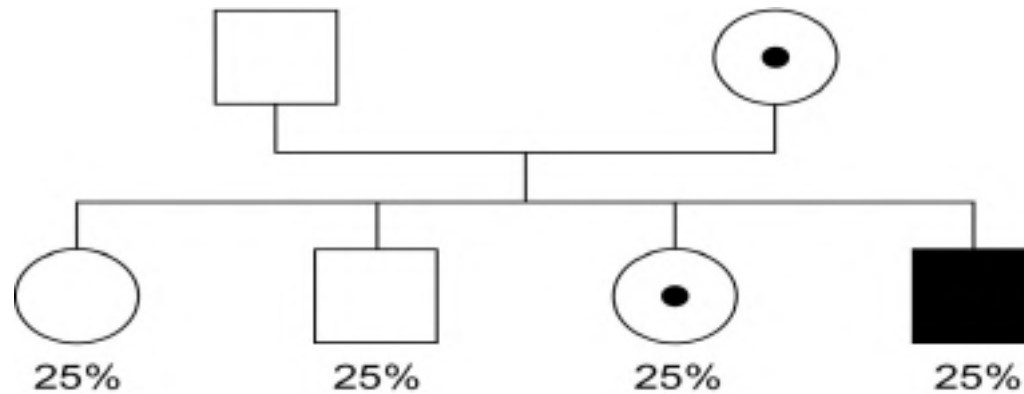
L'alpha-galactosidase A clive le Gb3



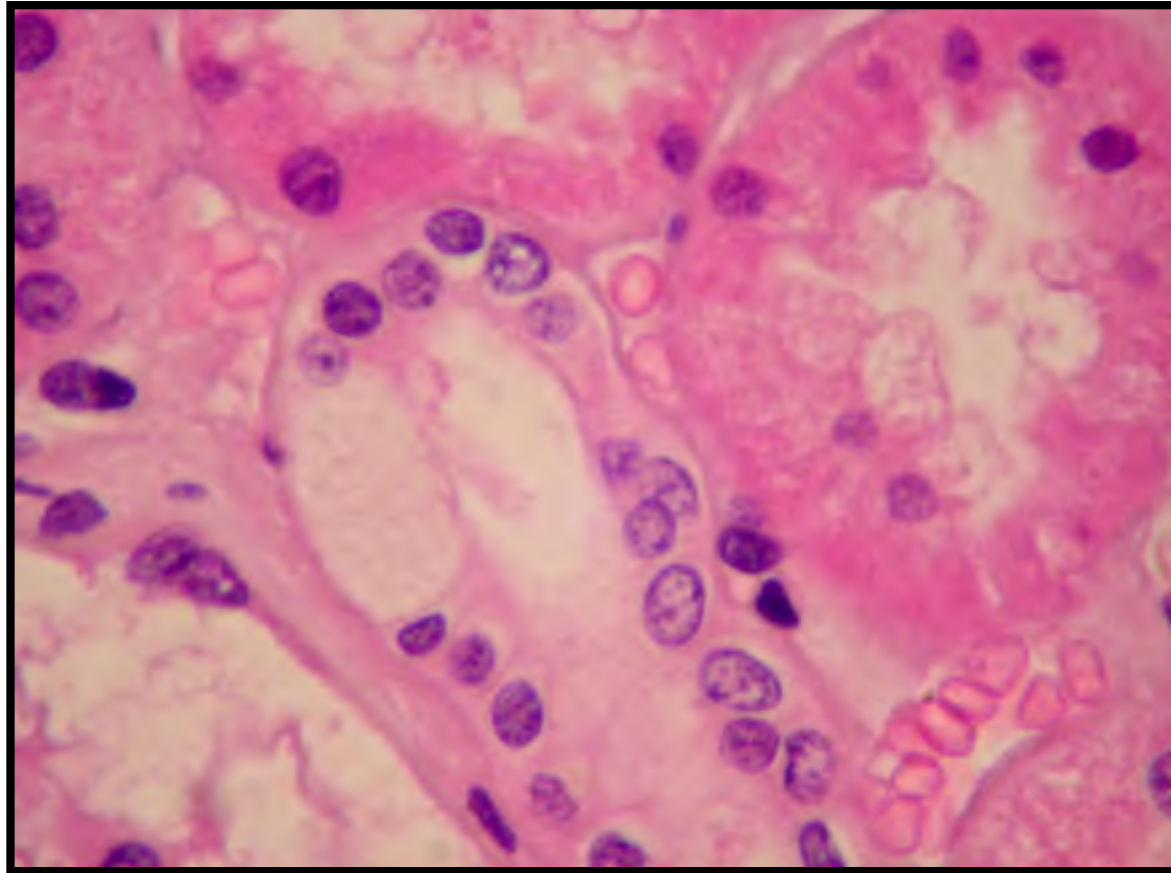
Gène sur le chromosome X



Transmission liée à l'X



Et les femmes ???

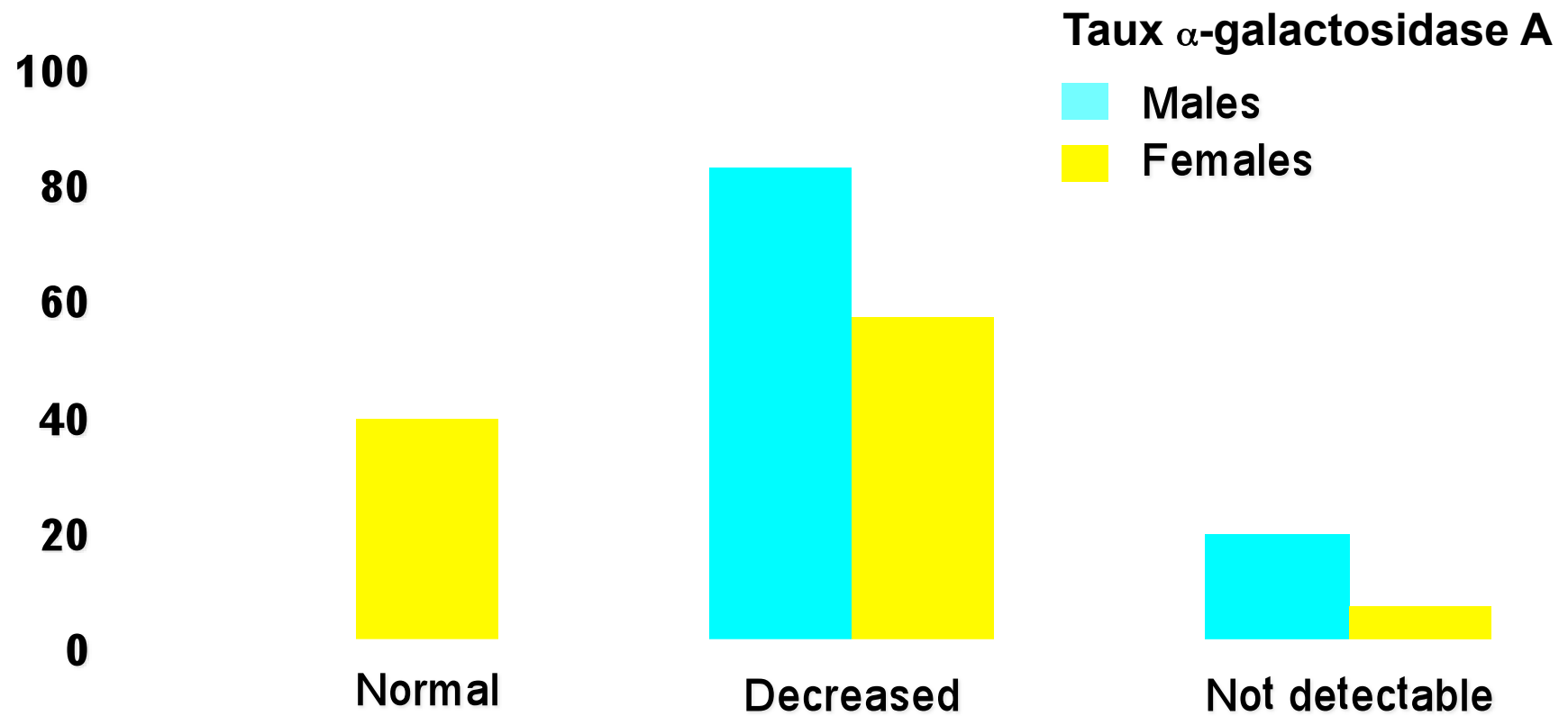


With Courtesy F Barbey, Lausanne.

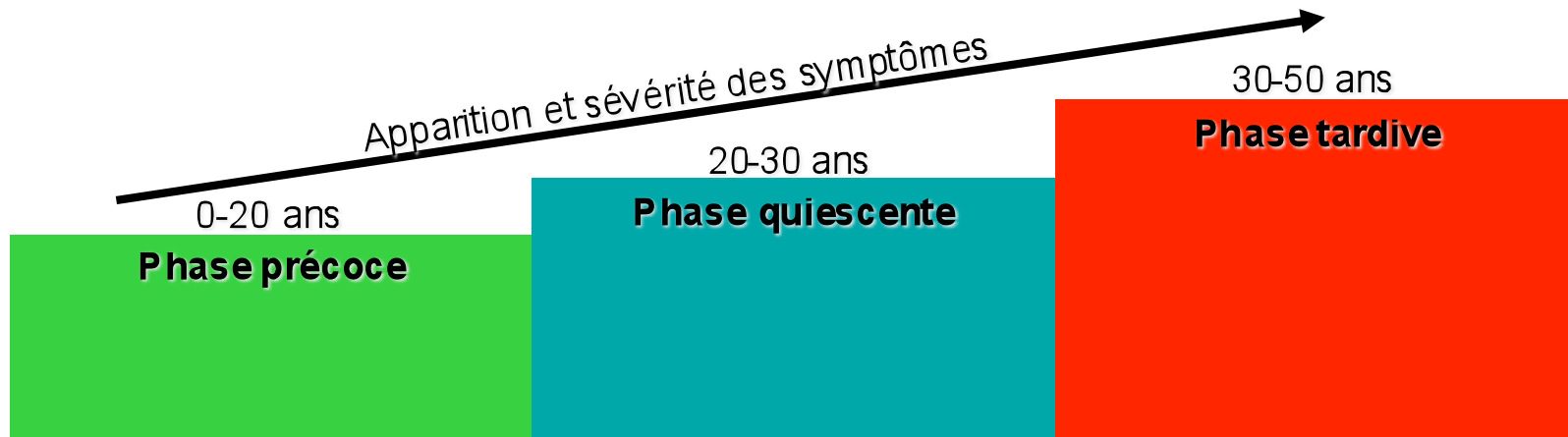
Confirmation du diagnostic (homme)

- **Diagnostic biochimique**
 - **Dosage enzymatique de l' α -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

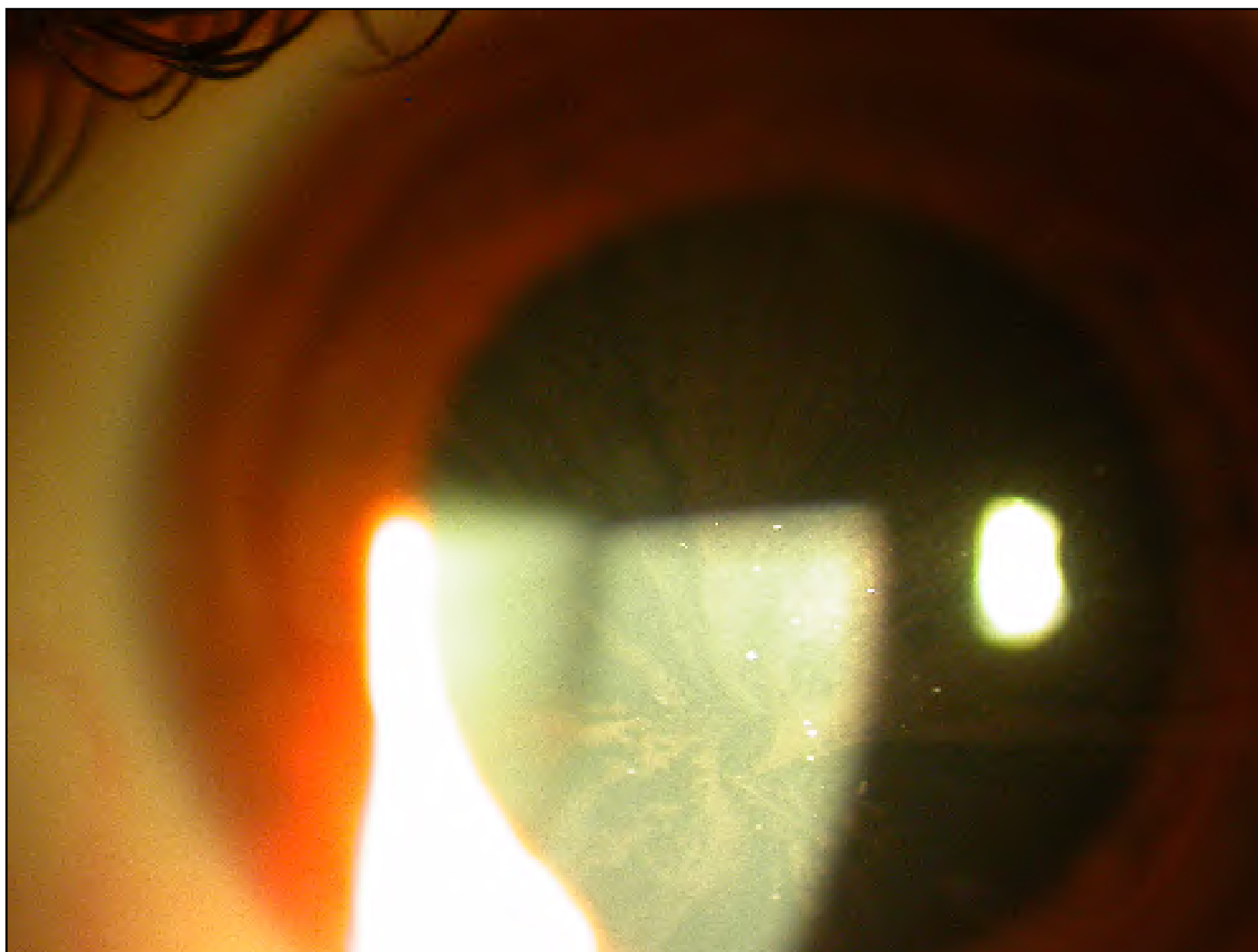
Phase précoce (0-20 ans)

- **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 +++



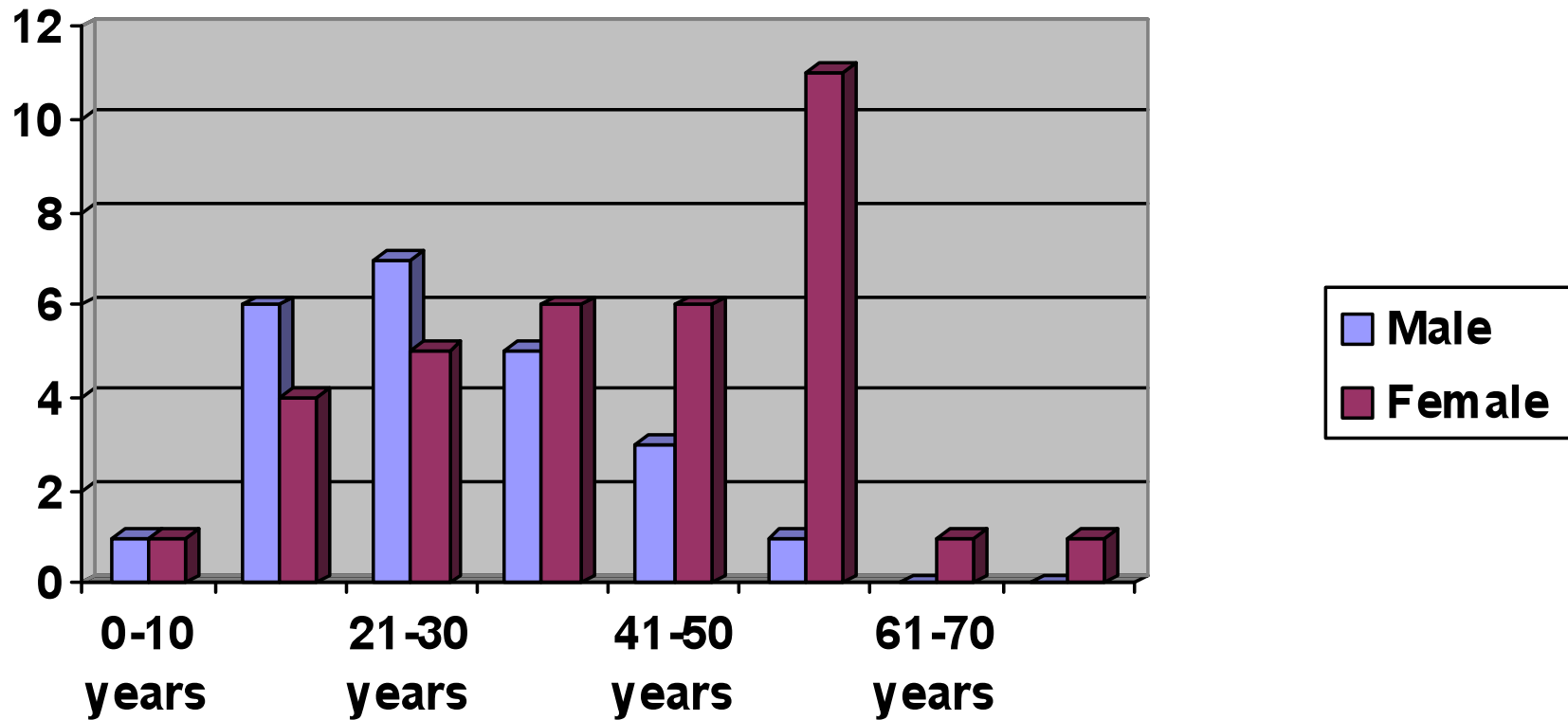
Phase précoce (0-20 ans)

- 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 »

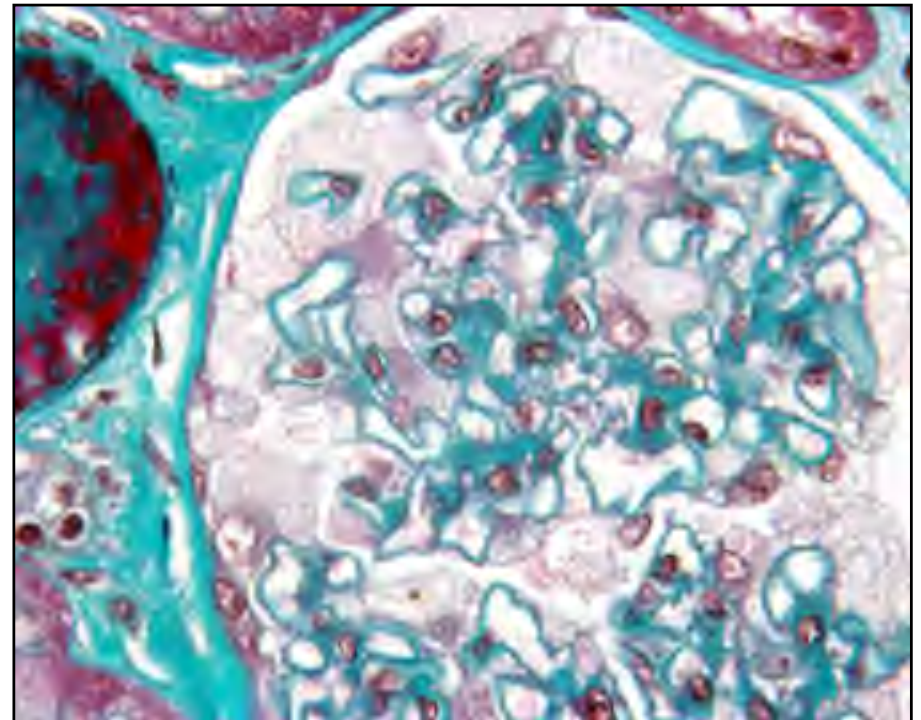
Phase tardive (après 30 ans)

- **AVC du sujet jeune**



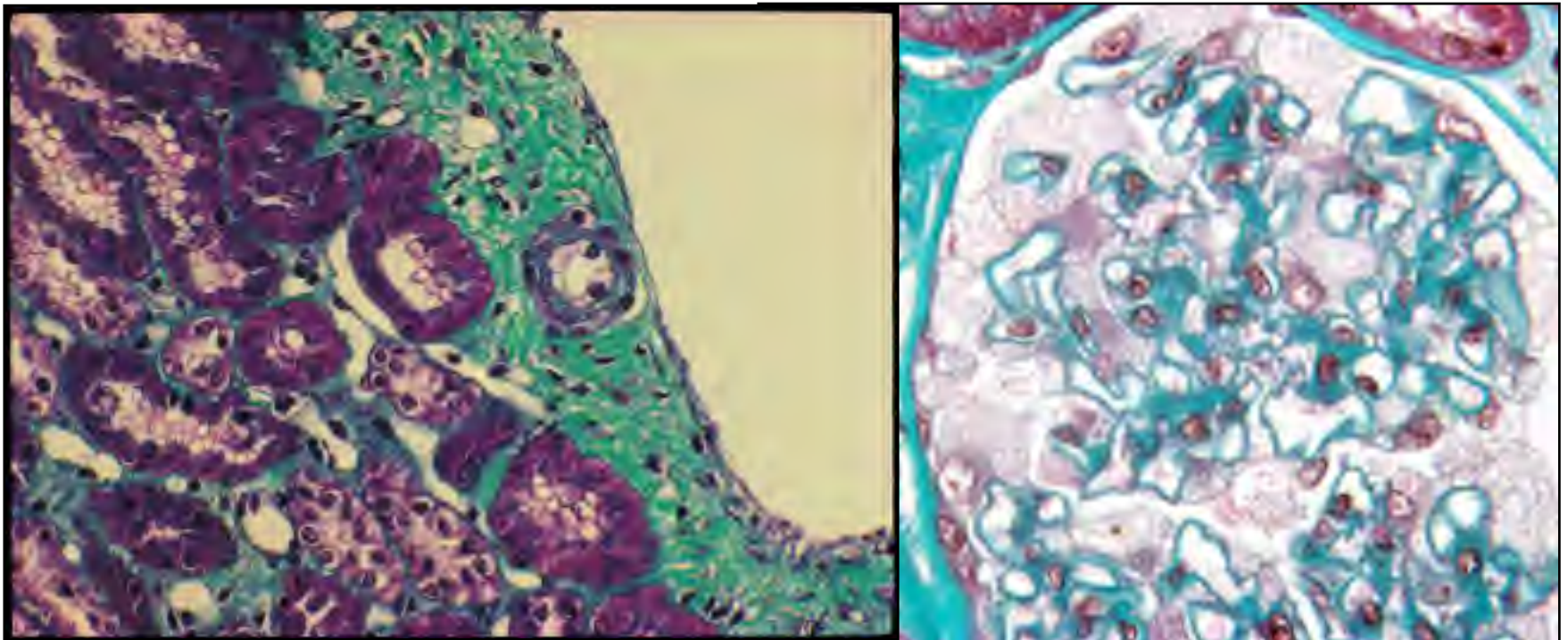
Phase tardive (après 30 ans)

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



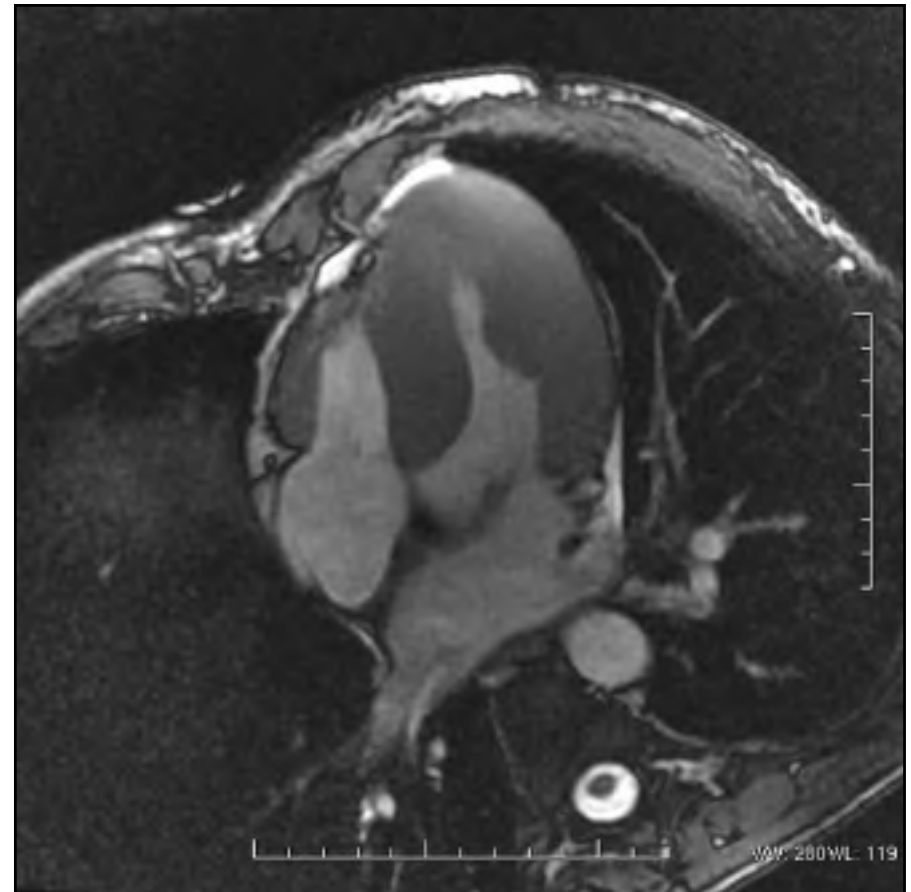
Phase tardive (après 30 ans)

- **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

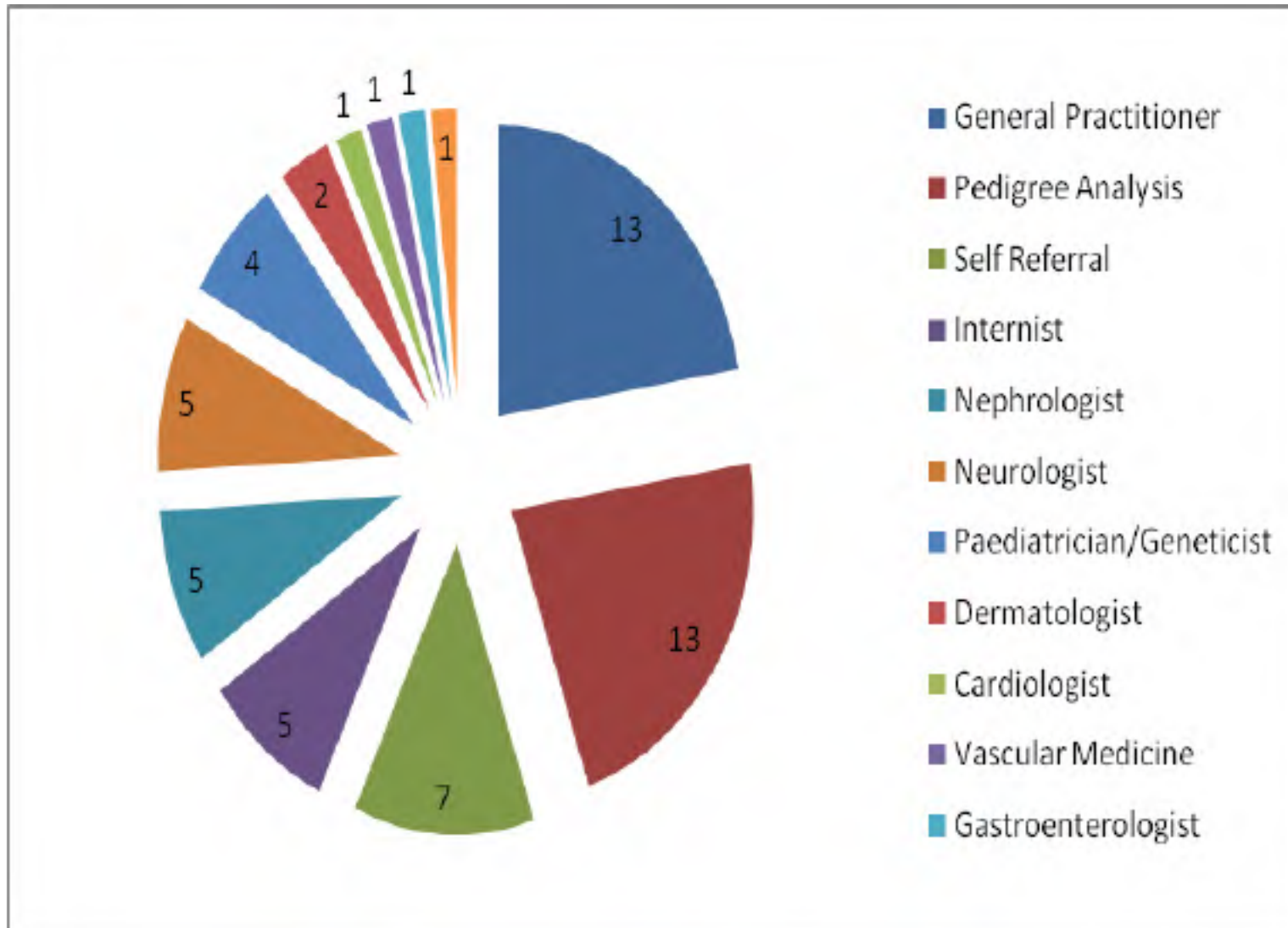
- Douleurs des extrémités
 - « RAA » : corticoïdes
 - Traitements antalgiques (Tégrétol)
- Insuffisance rénale chronique
- Dialyse, puis transplantation rénale
 - Immuno-suppresseurs
- Faible indice de masse corporelle



1m69 → 1m60

COUCHE

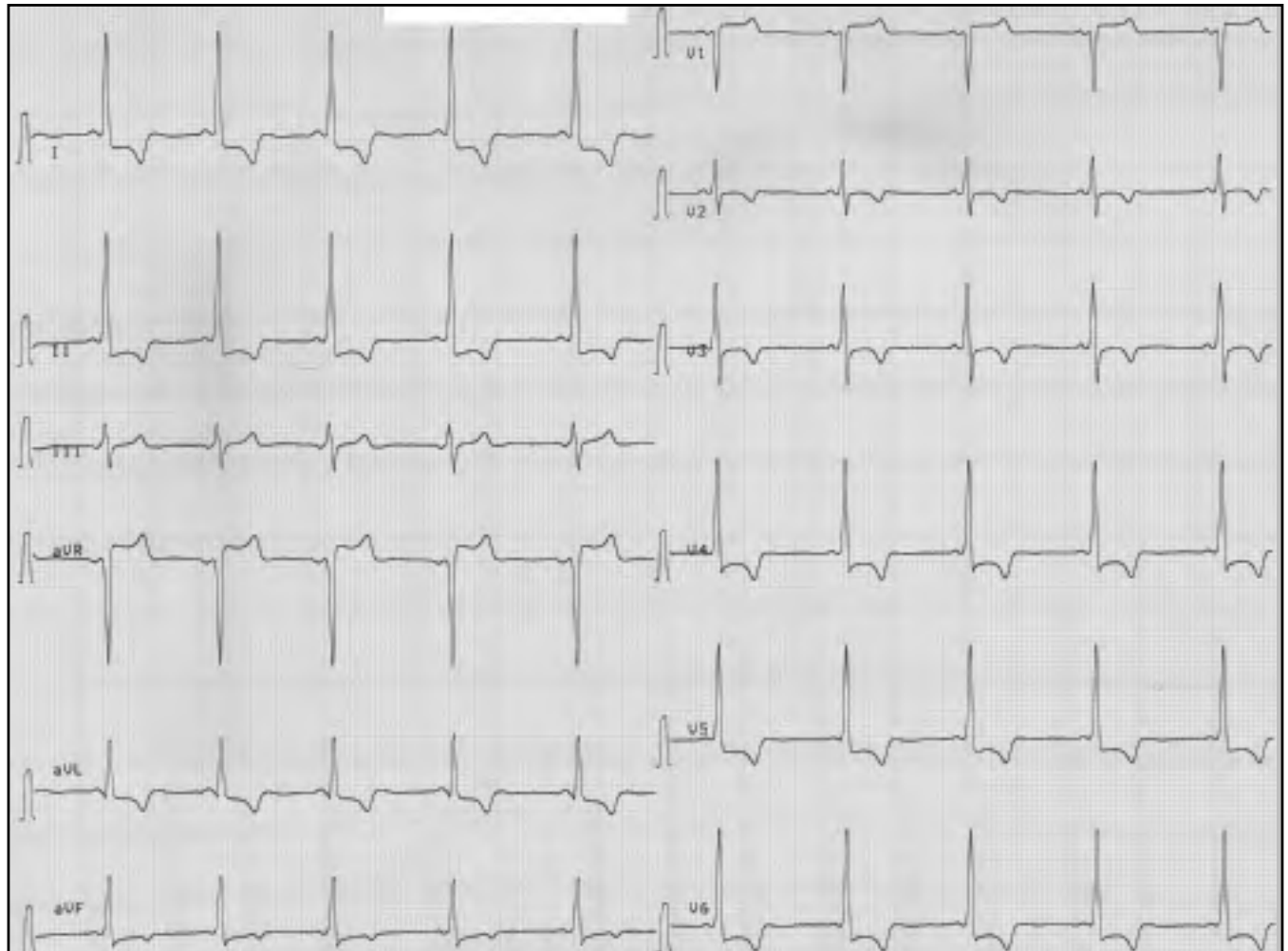
Origine des patients (N=58)



Lidove O, et al. Clin Genet 2012

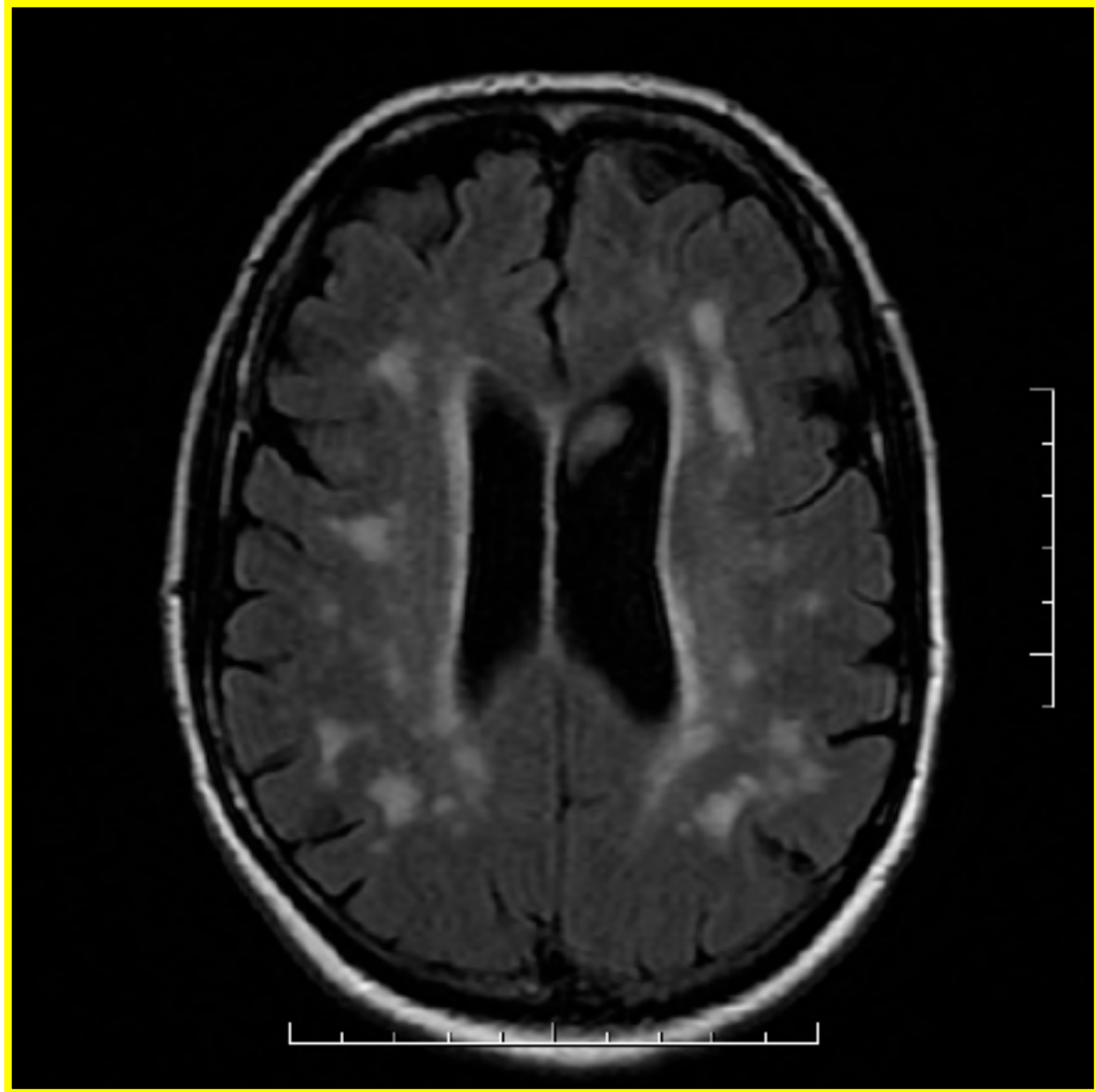
Cas clinique : femme de 55 ans

- Douleurs thoraciques



Cas clinique : femme de 55 ans

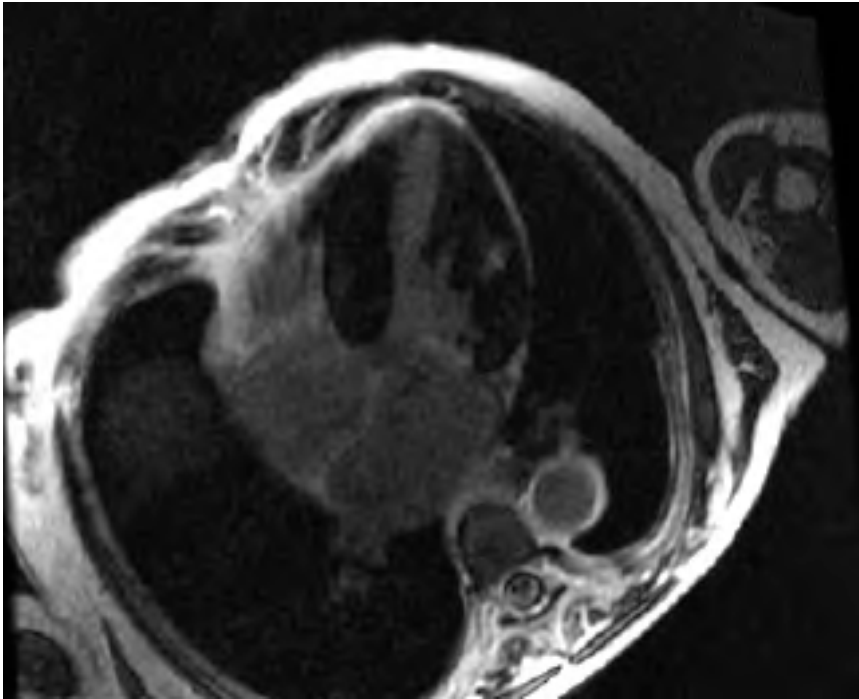
- **Douleurs thoraciques**
- **ATCD :**
 - **AIT en 2004 (cf IRM)**
 - **Cœur épais**
 - **PR court**
- **Au total, CMH « hypertensive », SEP, Wolff-Parkinson-White**
- **Son fils de 11 ans a des douleurs !!!**



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



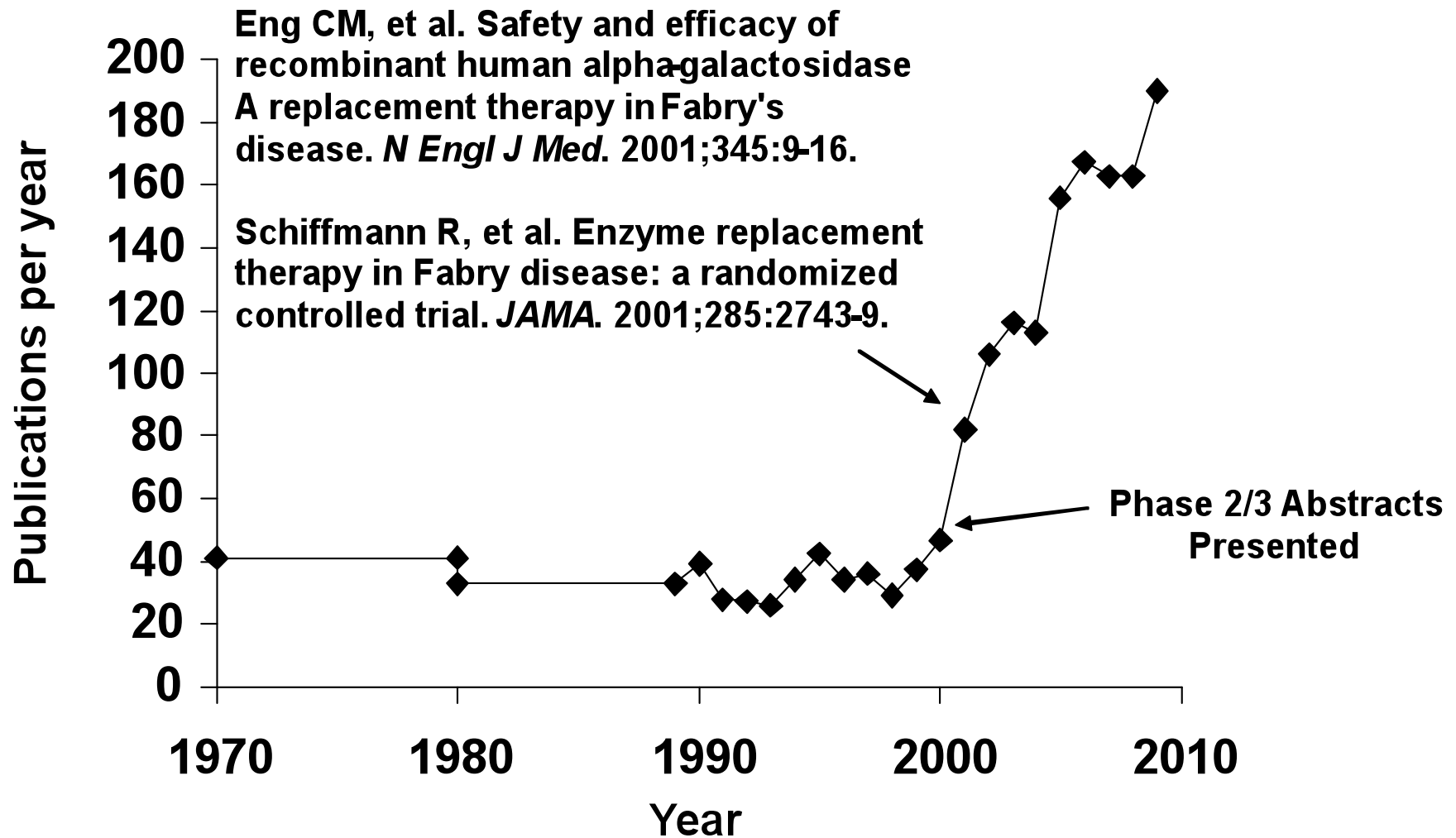
Traitements

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.

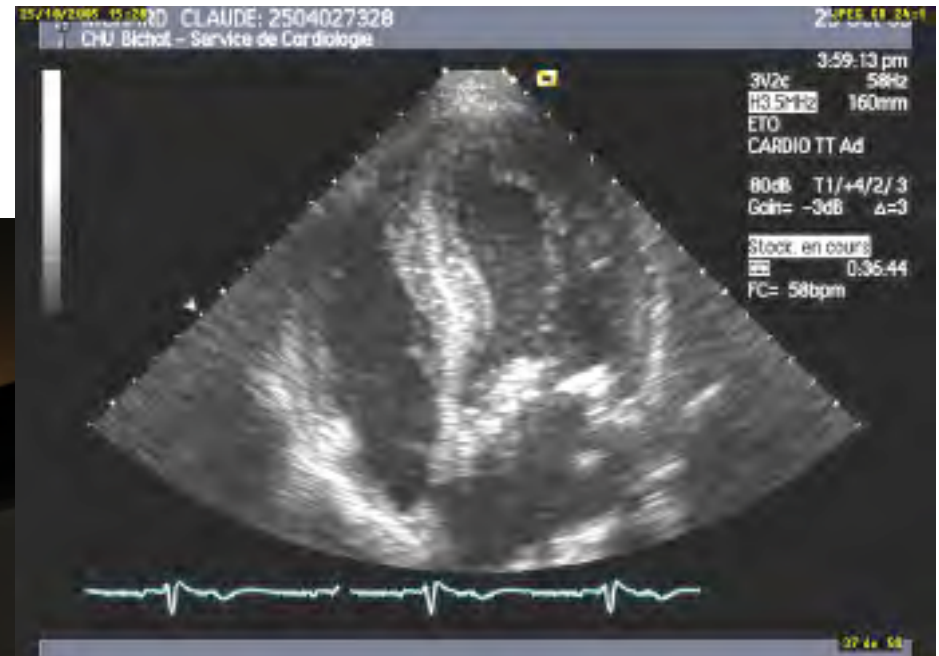
Traitement (3)

- **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

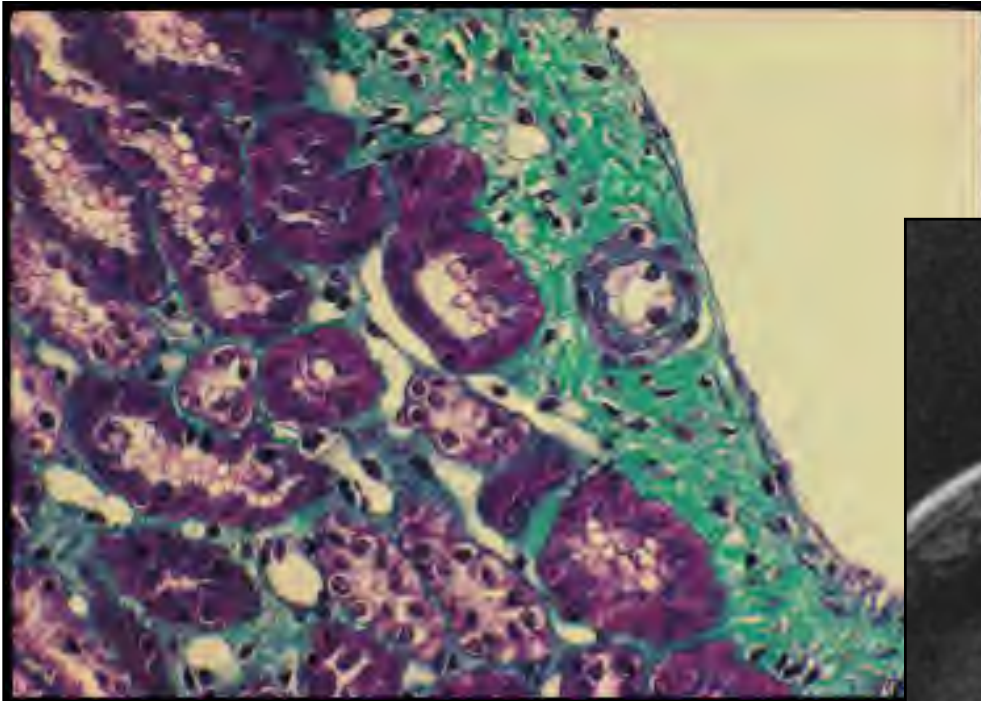
- **Maladie de Fabry = maladie systémique**
 - Transmission liée à l’X
 - Phénotype rhumatologique à tout âge
 - Les femmes sont parfois sévèrement atteintes
 - Diagnostic fait trop tardivement (> 30 ans)
 - Cas index : nécessite une enquête généalogique
- **Les médecins doivent se familiariser avec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

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

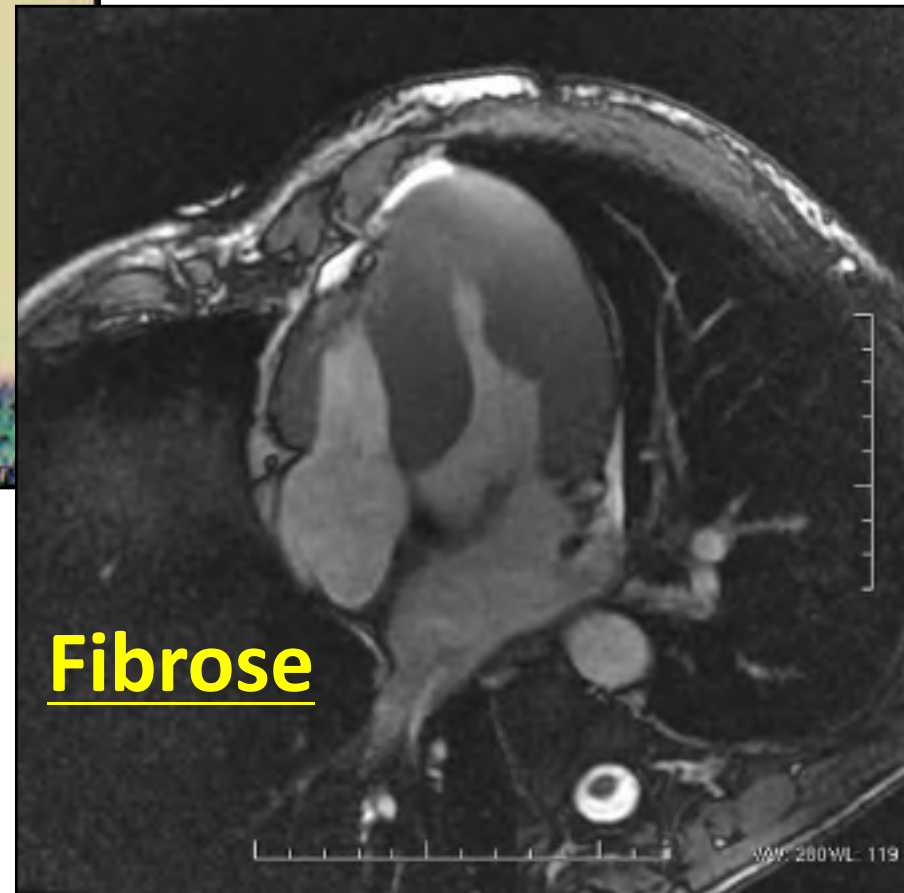
Brûlures des extrémités à examen normal



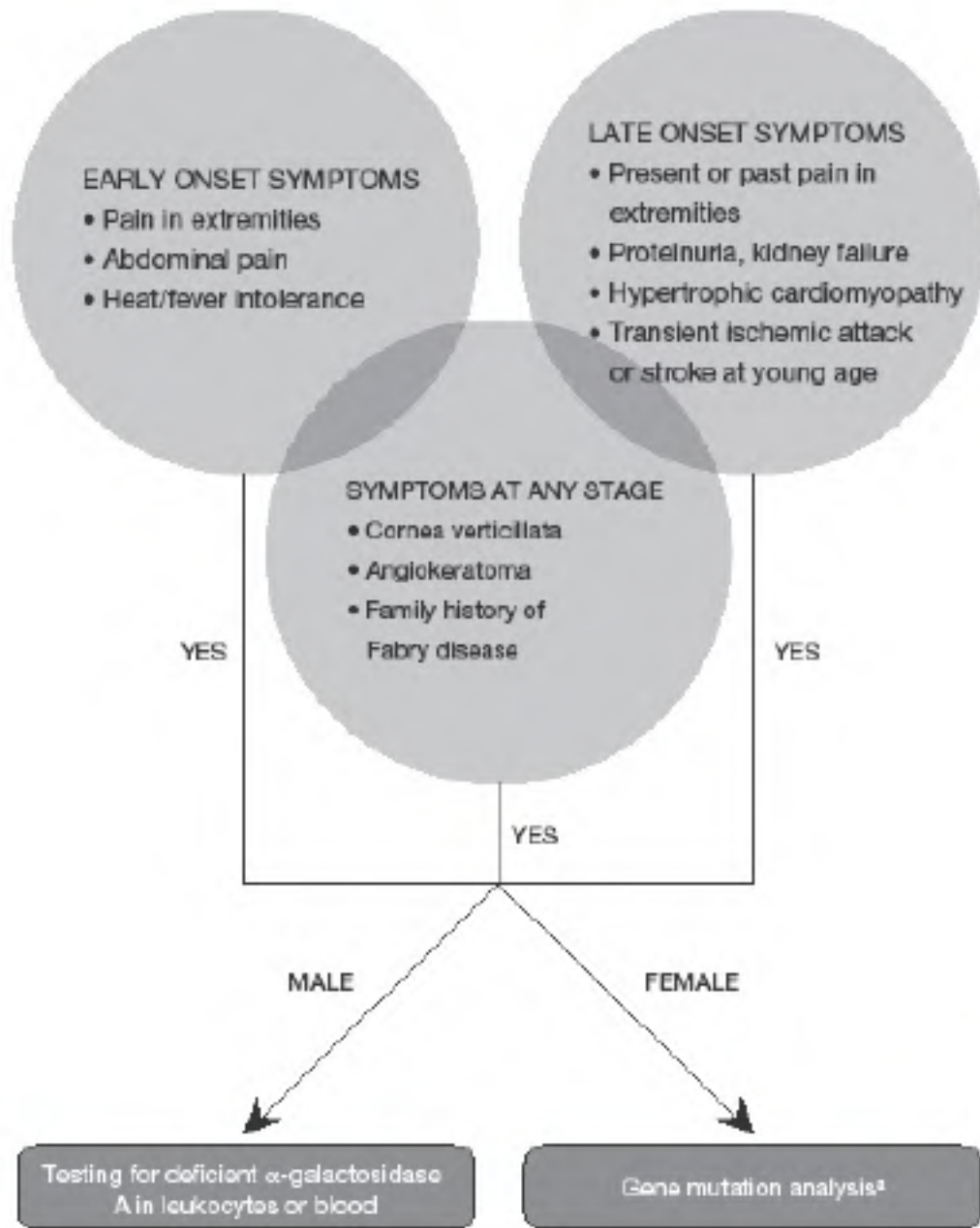
Représentations Fabry



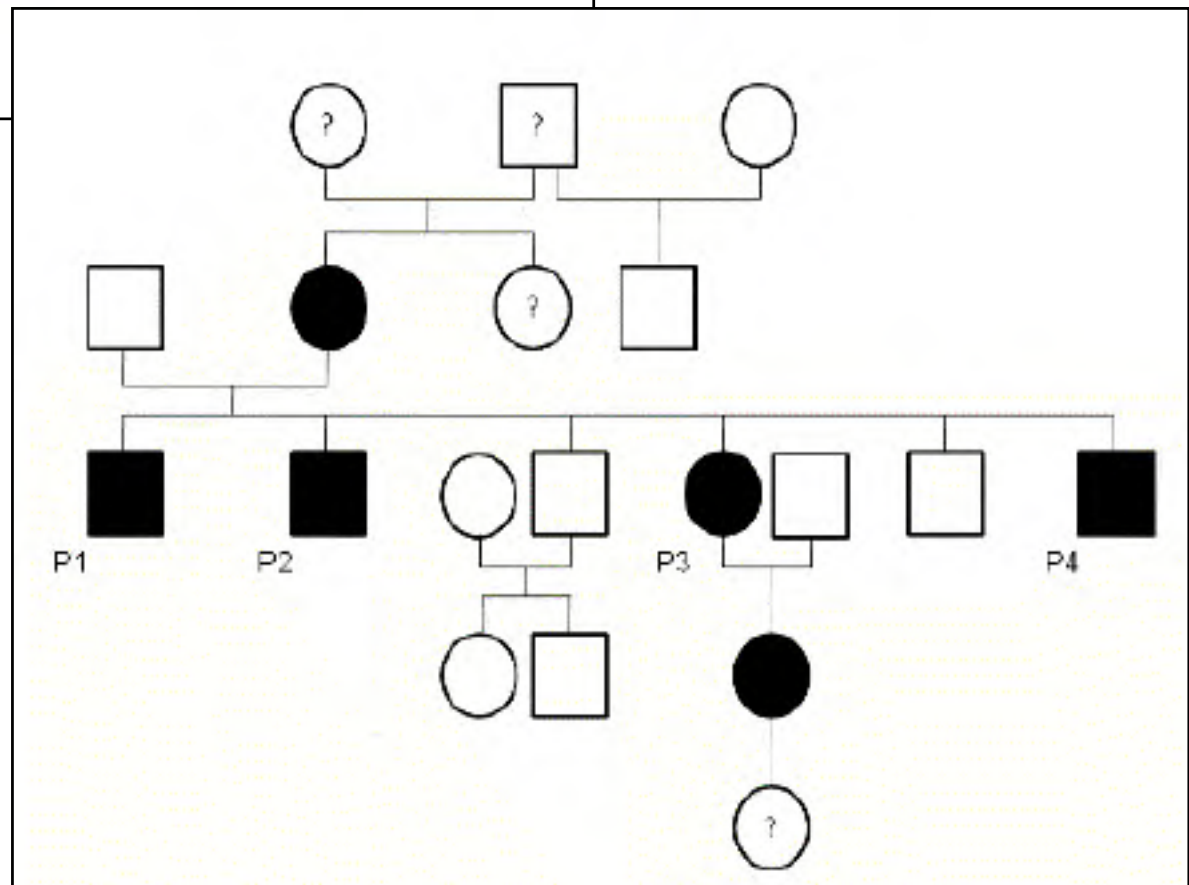
Ischémie

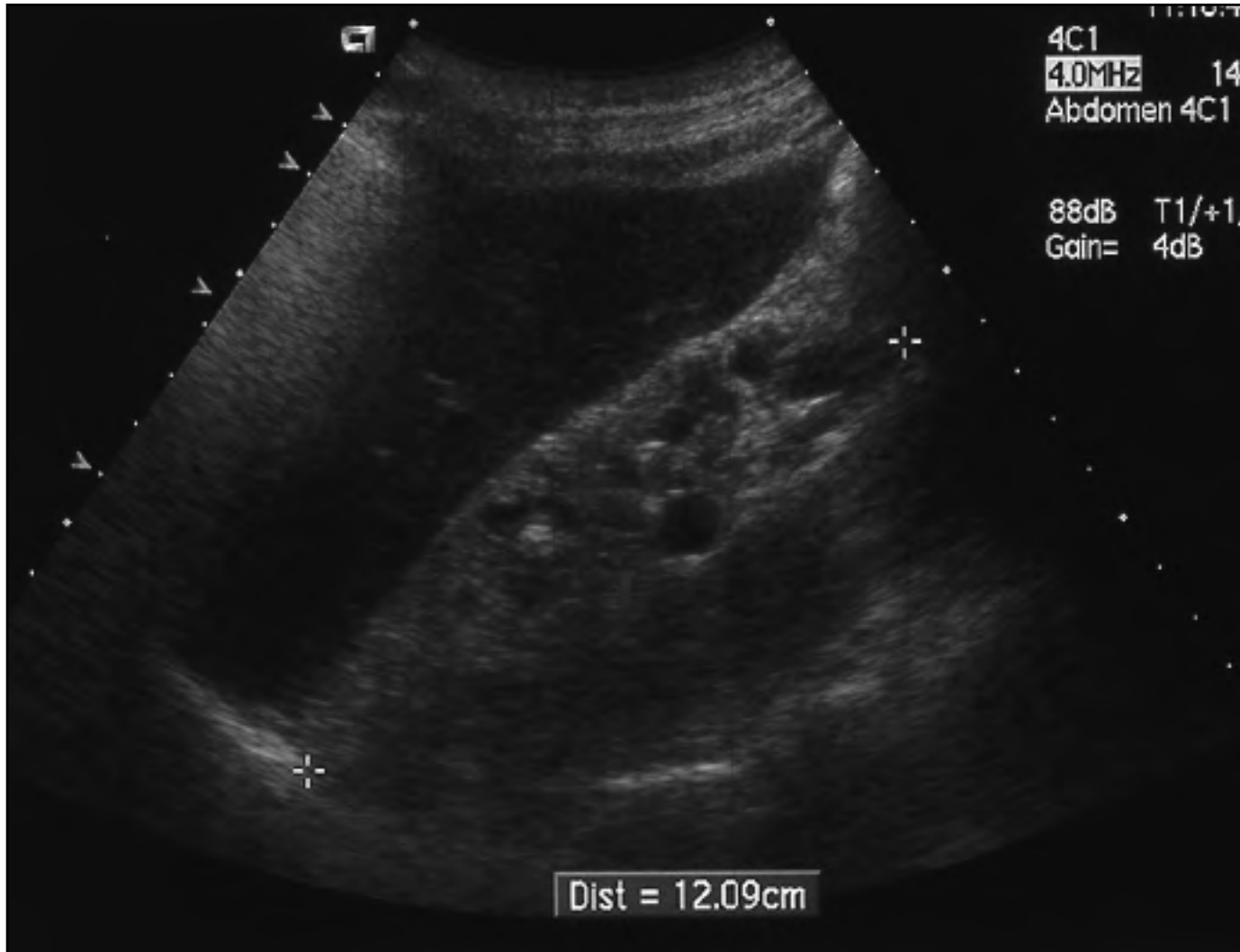


Fibrose

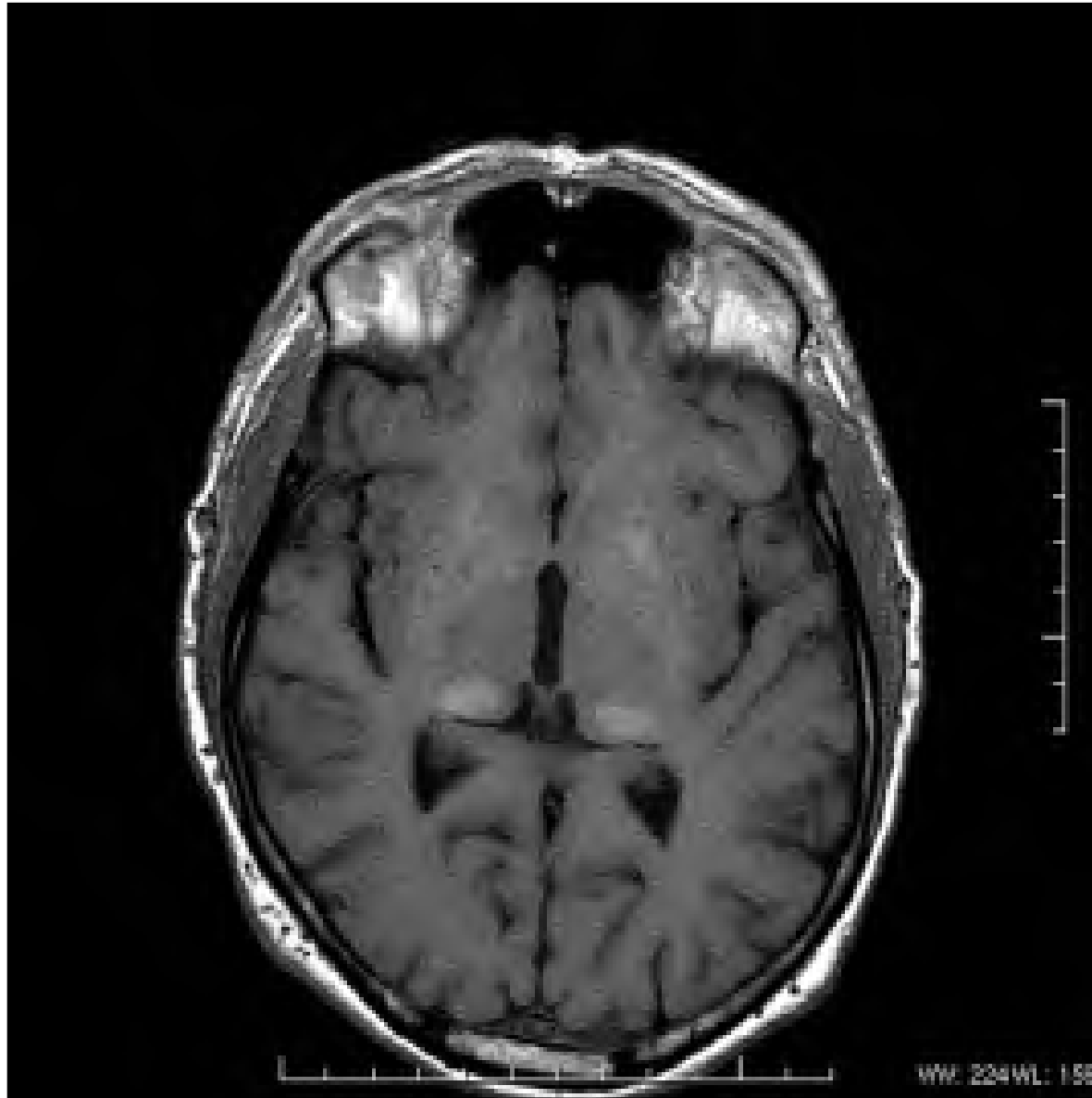


Lidove O, et al. Clin Genet 2012.





Lidove O, et al. Am J Roentgenol 2006.



Burlina A, et al. J Neurol 2008.

