

Manifestations cliniques du déficit en Lipase Acide Lysosomale (LAL-D) : données du Registre International LAL-D

Manisha Balwani¹; William Balistreri²; Lorenzo D'Antiga³; Shona Fang⁴; Simon A. Jones⁵; Emilio Ros⁶; Florian Abel⁴; Don P. Wilson⁷

¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital, New York, New York, Etats-Unis; ²Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis; ³Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie;

⁴Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts, Etats-Unis; ⁵Manchester University Hospital NHS Trust, Manchester, Royaume-Uni; ⁶Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Espagne; ⁷Cook Children's Medical Center, Fort Worth, Texas, Etats-Unis

INTRODUCTION

Déficit en Lipase Acide Lysosomale (LAL-D)

Maladie rare, autosomale récessive causée par des variants pathogènes du gène LIPA¹. L'accumulation lysosomale d'esters de cholestérol et de triglycérides entraîne une cirrhose et une dyslipidémie sur l'ensemble du spectre clinique, et touche aussi bien les nourrissons que les enfants/adultes¹⁻⁶.

Début chez le nourrisson²

Présentation dans le 1^{er} mois de vie
Hépatosplénomégalie, malabsorption et troubles de la croissance
Rapidement progressive
Fatal dans la 1^{ère} année de vie

Début dans l'enfance/adultes^{3,4}

Plus variable que chez le nourrisson
Hépatosplénomégalie, atteinte hépatique chronique et dyslipidémie sont fréquentes
Une atteinte intestinale a été décrite⁵

La sebelipase alfa, une LAL humaine recombinante, est le seul traitement approuvé pour la LAL-D^{6,7}.

OBJECTIFS

Registre LAL-D Global

Un Registre global (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT01633489) a été créé pour mieux comprendre l'histoire naturelle du déficit en LAL et pour évaluer les résultats à long terme des traitements.

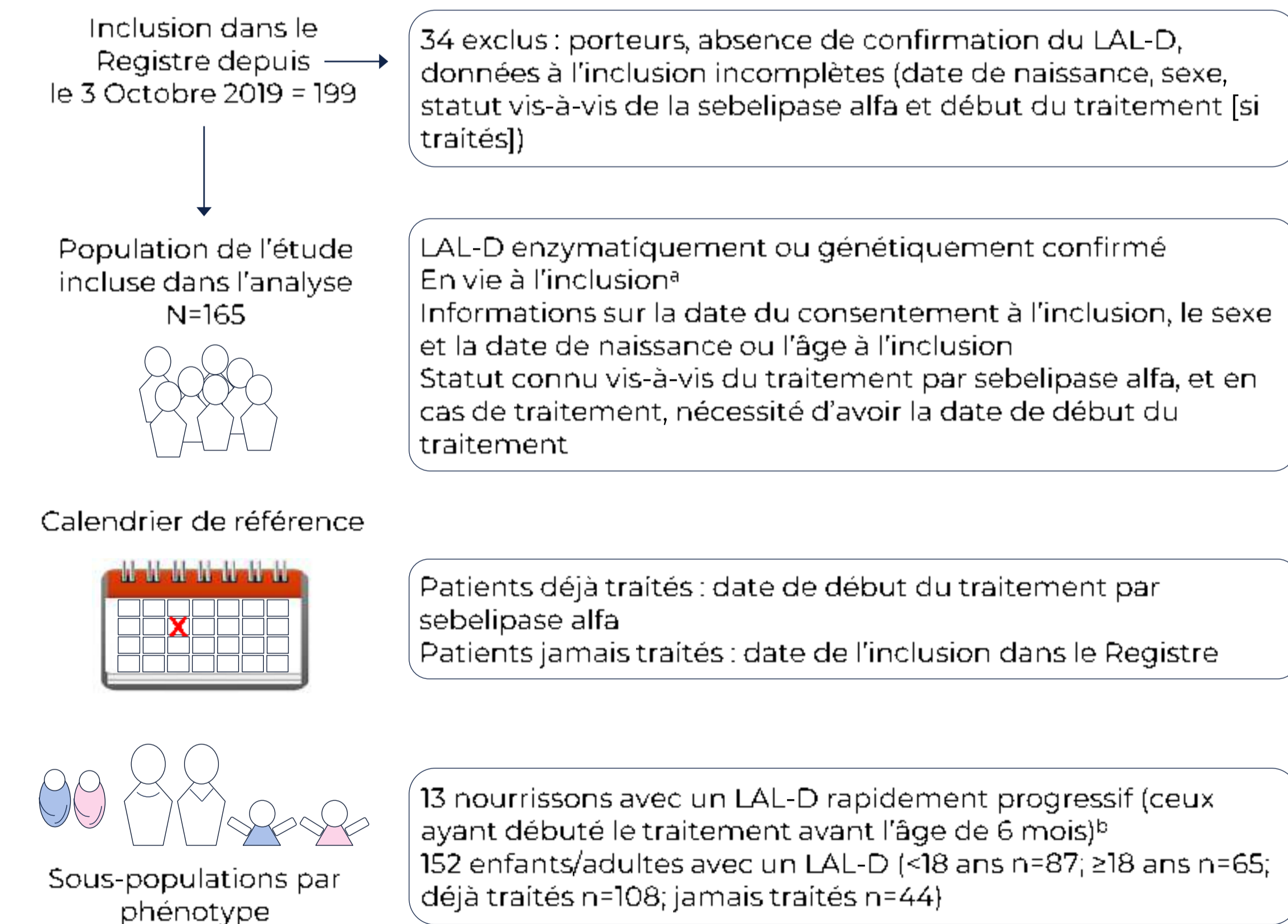
- 2013 – 1^{er} patient inclus
- Recrutement toujours en cours

Objectifs

Décrire les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients inclus dans le Registre international LAL-D depuis le 3 Octobre 2019
Comparer les caractéristiques initiales des sous-populations en fonction du phénotype, de l'âge et de la notion de traitement, et déterminer les causes potentielles des différences identifiées

MÉTHODES

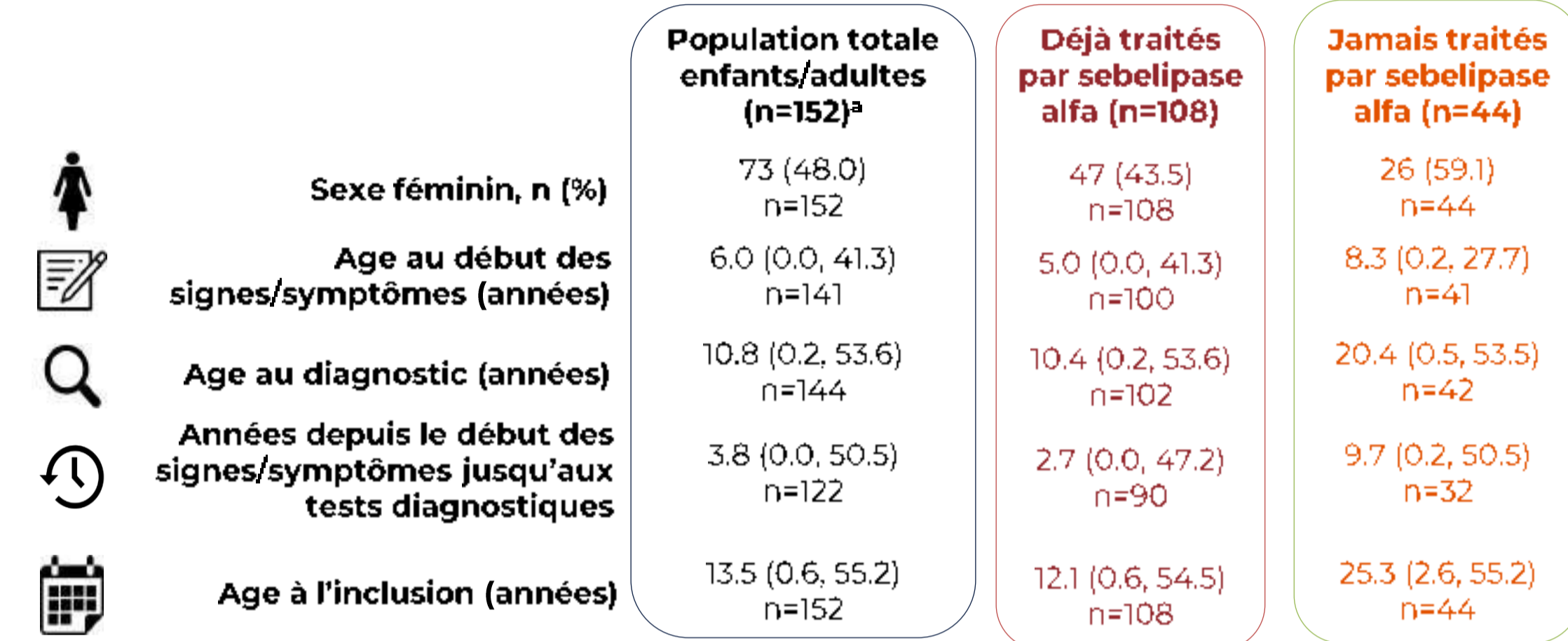
Registre LAL-D : population de l'étude et méthodes



^aLe Registre a inclus des patients en vie ou décédés. ^bLes nourrissons sont exclus des groupes "<18 ans à l'inclusion" et "enfants/adultes".

RÉSULTATS (1)

Caractéristiques démographiques des enfants et des adultes : les patients jamais traités sont plus âgés et avec un retard au diagnostic plus important



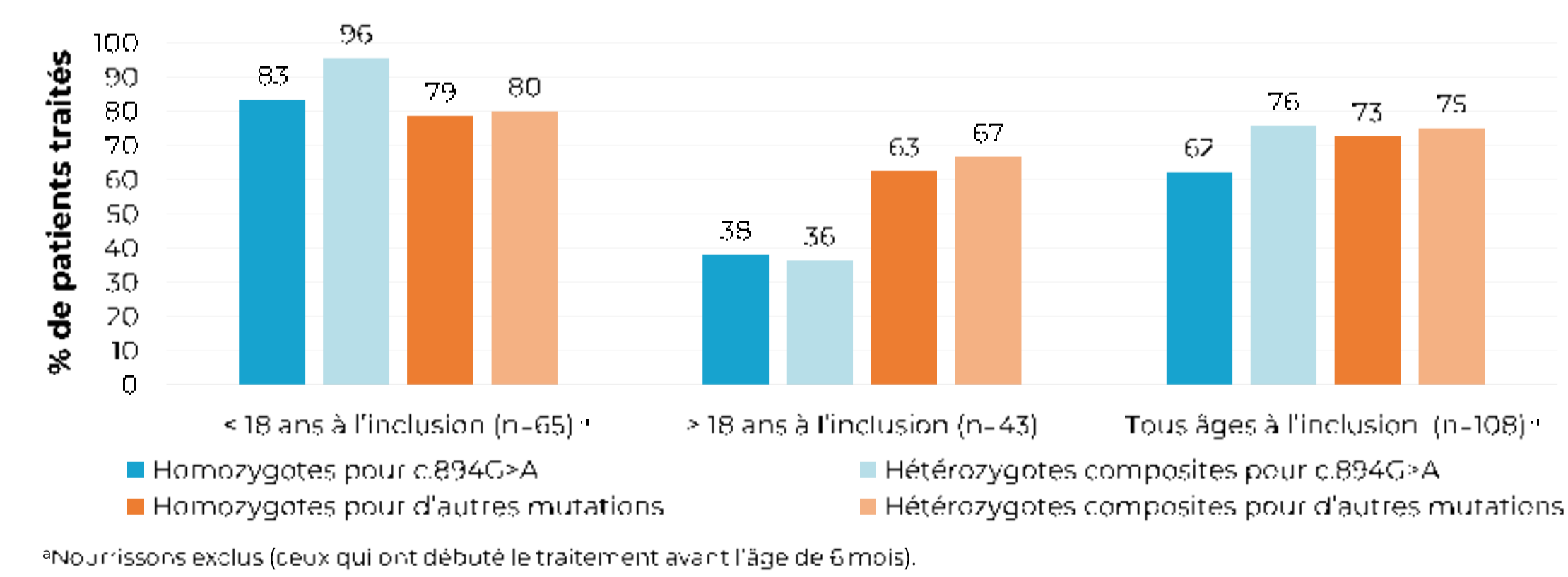
Toutes les valeurs sont des médianes (min, max) excepté indication contraire.
^aNourrissons exclus (ceux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois).

Fréquence du génotype : la mutation c.894G>A (E8SJM) est fréquente chez les enfants et les adultes mais n'est pas observée chez les nourrissons

	Nourrissons Âgés de moins de 6 mois au début du traitement < (n=13)	Enfants/Adultes (n=152) ^a		
		< 18 ans à l'inclusion (N=87)	≥ 18 ans à l'inclusion (N=65)	Tous enfants/adultes (n=152)
Nombre avec génotype	5 (38,5%)	65 (74,7%)	43 (66,2%)	108 (71,1%)
Génotype				
c.894G>A/c.894G>A ^b	0	74 (85,9%)	71 (48,8%)	45 (41,7%)
c.894G>A/autre	0	77 (88,8%)	11 (25,6%)	33 (30,6%)
autre/autre homozygote ^c	7 (40,0%)	14 (21,5%)	8 (18,6%)	27 (20,4%)
autre/autre hétérozygote composite	3 (60,0%)	5 (7,7%)	3 (7,0%)	8 (7,4%)

^aLes nourrissons sont exclus des groupes "<18 ans à l'inclusion" et "tous enfants/adultes".
^bMutation fréquente dans les populations caucasiennes.
^cUne mutation autre homozygote peut être interprétée comme un indicateur fort de consanguinité.

Les Patients ≥18 ans homozygotes ou hétérozygotes composites pour la mutation c.894G>A sont moins fréquemment traités par SEBELIPASE ALFA



^aNourrissons exclus (ceux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois).

Les enfants/adultes^a avec une LAL-D déjà traités ont plus de troubles du métabolisme lipidique en comparaison aux patients jamais traités

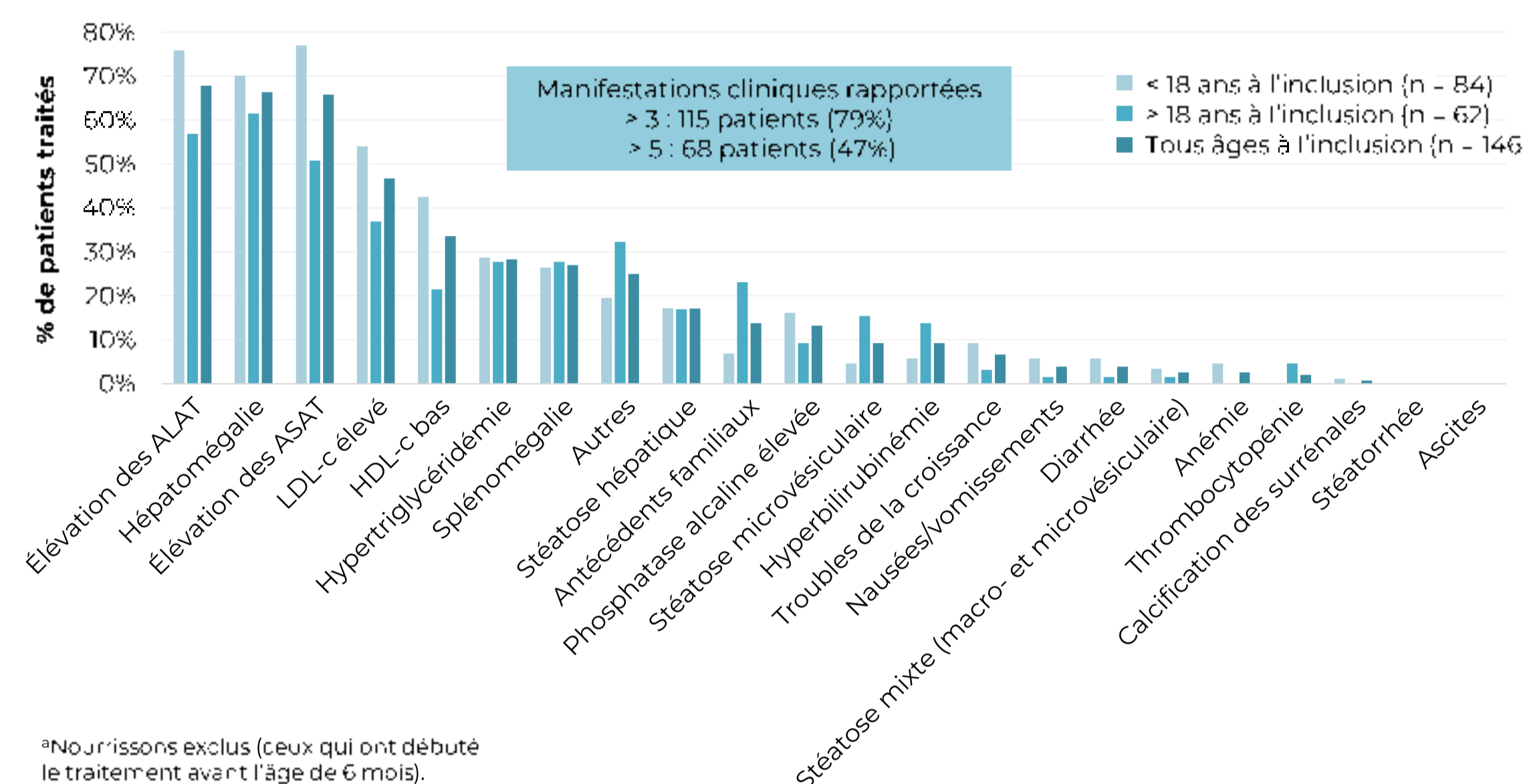
	Enfants/adultes jamais traités (n=44)		Enfants/adultes déjà traités (n=108)	
	Patients sous hypolipémiants (n=13)	Patients ne prenant pas d'hypolipémiants (n=31)	Patients sous hypolipémiants (n=14)	Patients ne prenant pas d'hypolipémiants (n=94)
LDL-C (mg/dL), n avec données	11	26	14	81
Médian (Q1, Q3)	130,32 (98,22, 150,04)	170,15 (108,28, 220,4)	145 (106,34, 168,6)	198 (158,93, 235,9)
HDL-C (mg/dL), n avec données	10	28	14	82
Médian (Q1, Q3)	33,64 (27,46, 39,06)	40,22 (30,55, 47,56)	35,19 (24,75, 40,6)	33,64 (29,00, 41,38)

Aucune procédure cardiovasculaire n'a été rapportée.
Des événements cardiovasculaires n'ont été que rarement rapportés

^aNourrissons exclus (ceux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois).

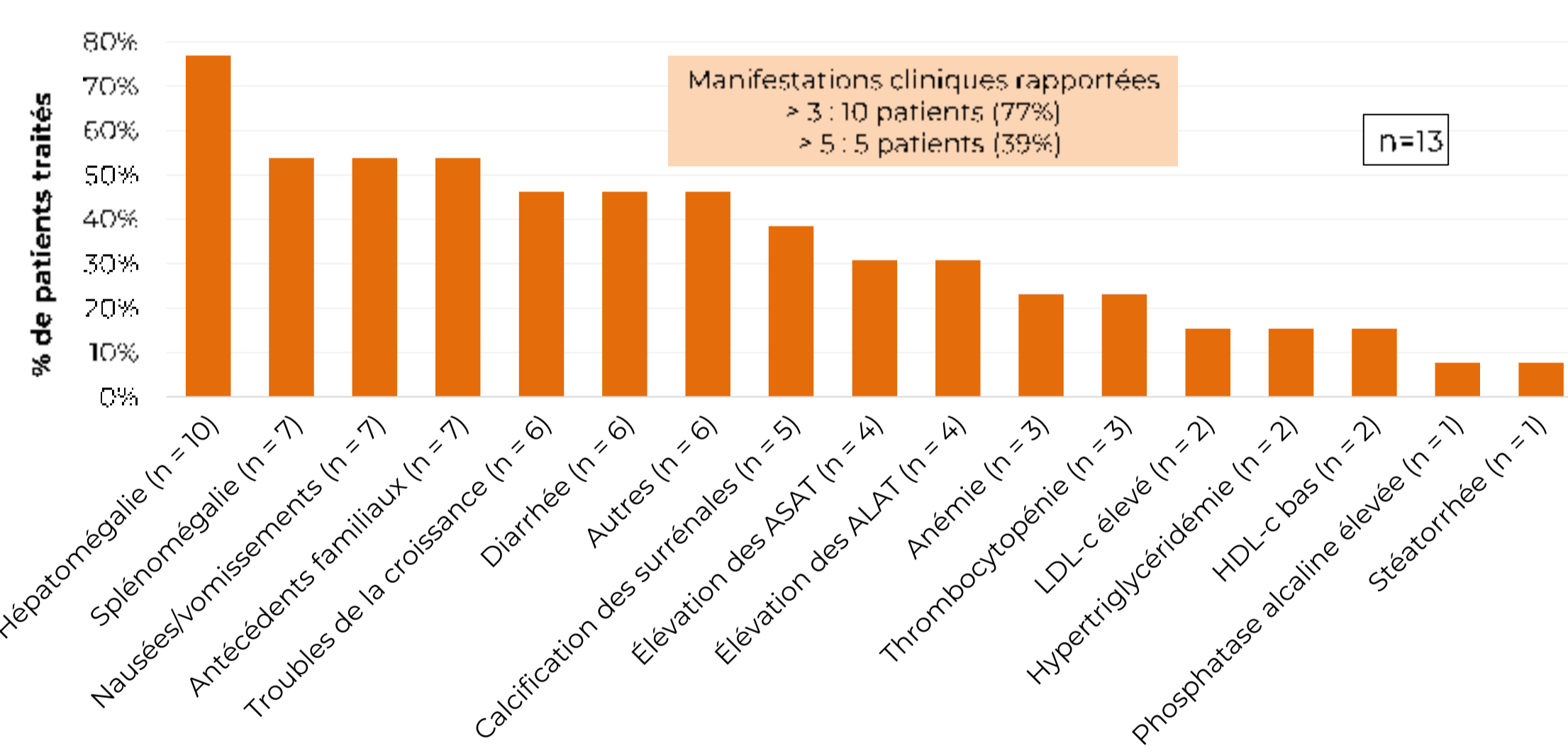
RÉSULTATS (2)

Les principales manifestations cliniques ayant fait suspecter le diagnostic de LAL-D par le médecin sont les atteintes hépatiques et les troubles du métabolisme lipidique chez les enfants et les adultes^a



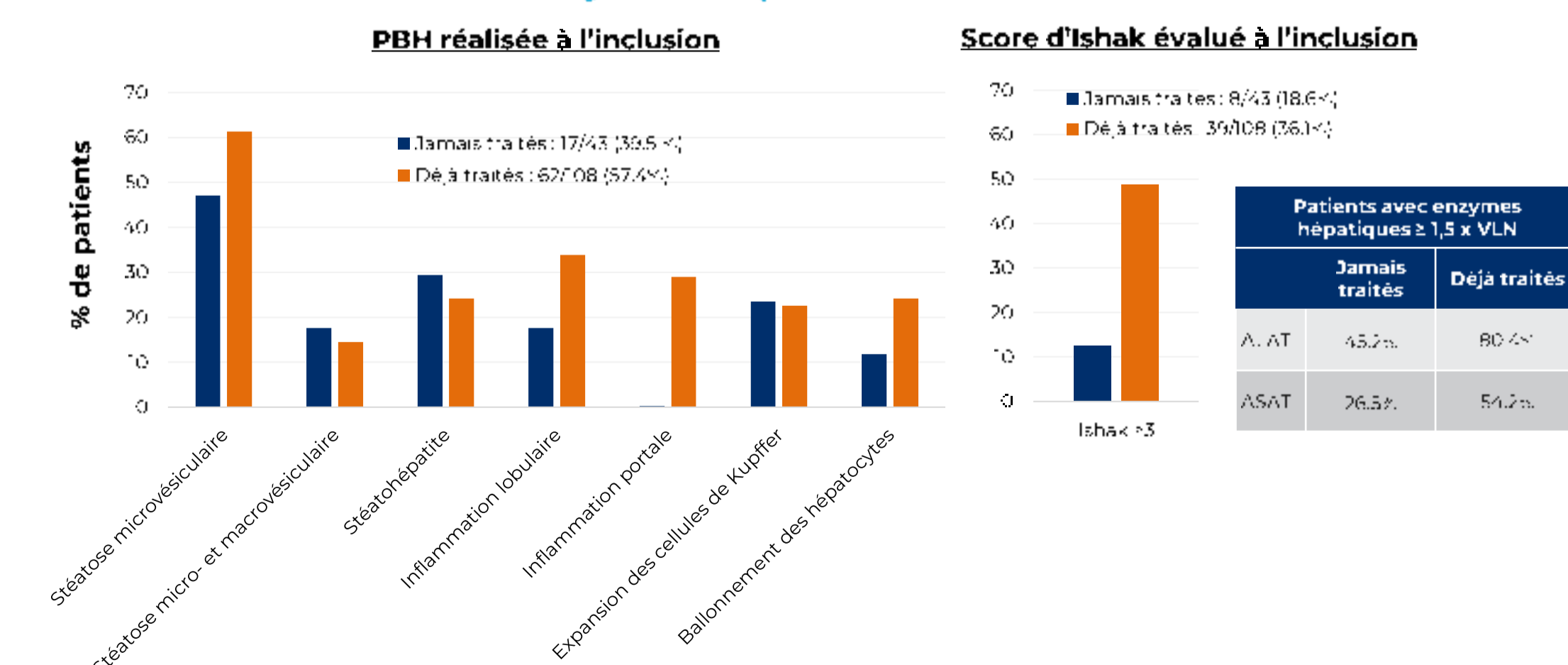
^aNourrissons exclus (ceux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois).

Les marqueurs cliniques d'une maladie de stockage lysosomale et d'un retard de croissance dominent les manifestations rapportées par les médecins qui ont fait suspecter la présence de LAL-D chez les nourrissons^a



^aCeux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois

Des manifestations hépatiques sévères à l'inclusion plus fréquentes chez les enfants/adultes^a mis sous enzymothérapie de substitution



^aNourrissons exclus (ceux qui ont débuté le traitement avant l'âge de 6 mois).

DISCUSSION-CONCLUSIONS

- Le retard moyen au diagnostic du LAL-D depuis le début des symptômes est d'environ 5 ans chez les enfants et les adultes
- La mutation de la jonction d'épissage commune (E8SJM; c.894G>A) est associée à un âge plus avancé au diagnostic et à un retard diagnostique plus important du LAL-D chez les enfants et les adultes
- Les manifestations du LAL-D sont diverses; cependant, les médecins ont tendance à reconnaître un nombre limité de signes et de symptômes faisant suspecter et conduire au diagnostic de LAL-D
- Ces données suggèrent que la décision de traitement par sebelipase alfa est plus souvent prise chez les patients plus jeunes et pour ceux présentant des manifestations cliniques initiales plus sévères

LIMITATIONS ET PROCHAINES ÉTAPES

- Ces analyses sont basées sur des données provenant de patients qui étaient en vie au moment de l'inclusion ; par conséquent, les informations sur les maladies des patients avec un risque élevé de mortalité précoce, tels que les nourrissons atteints de LAL-D, sont probablement limitées
- Peu de données sur les adultes âgés de plus de 40 ans
- Les inclusions dans le registre LAL-D sont en cours ; l'analyse prévue, dont les données longitudinales, fournira des informations supplémentaires sur l'histoire naturelle du LAL-D et sur la sécurité et l'efficacité de la sebelipase alfa

REMERCIEMENTS

Co-auteurs: William Balistreri¹; Lorenzo D'Antiga²; Shona Fang³; Simon A. Jones⁴; Emilio Ros⁵; Florian Abel³; Don P. Wilson⁶

¹Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis; ²Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie; ³Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts, Etats-Unis; ⁴Manchester University Hospital NHS Trust, Manchester, Royaume-Uni; ⁵Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Espagne; ⁶Cook Children's Medical Center, Fort Worth, Texas, Etats-Unis.

Les auteurs tiennent à remercier les participants au Registre et leurs familles, ainsi que les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- Grabowski GA, et al. In: Valle D, et al, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2019. Chap 142.
- Jones SA, et al. Genet Med. 2016;18:452-8.
- Bernstein DL, et al. J Hepatol. 2013;58:1230-43.
- Burton B, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61:619-25.
- Kyosen SO, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;68:e105. doi: 10.1097/MPG.0000000000002030.
- Kanuma [résumé des caractéristiques produit]. Rueil-Malmaison, France: Alexion Europe; 2015.
- Kanuma [package insert]. New Haven, CT: Alexion Pharmaceuticals, Inc.; December 2015.

LIENS D'INTÉRÊT

M. Balwani: Alexion Pharmaceuticals, Inc., honoraires, participation à des boards, Lysosomal Acid Lipase Deficiency Registry, participation au board scientifique.
W. Balistreri: Otsuka, Alexion Pharmaceuticals, Inc., consultant; Gilead, AbbVie, Merck, bourses de recherche.
L. D'Antiga: Alexion Pharmaceuticals, Inc., participation à des boards, honoraires, subventions, orateur, Lysosomal Acid Lipase Deficiency Registry, participation au board scientifique.
S. Fang et F. Abel: Alexion Pharmaceuticals, Inc., employés.
S.A. Jones: Alexion Pharmaceuticals, Inc., honoraires, subventions, orateur.
E. Ros: Alexion Pharmaceuticals, Inc., honoraires, subventions, orateur, Lysosomal Acid Lipase Deficiency Registry, participation au board scientifique.
D.P. Wilson: Osler Institute, National Lipid Association, Insulet Corp., Alexion Pharmaceuticals, Inc., orateur ; Aegerion, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, participation à des boards; Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, financement de projets de recherche.