

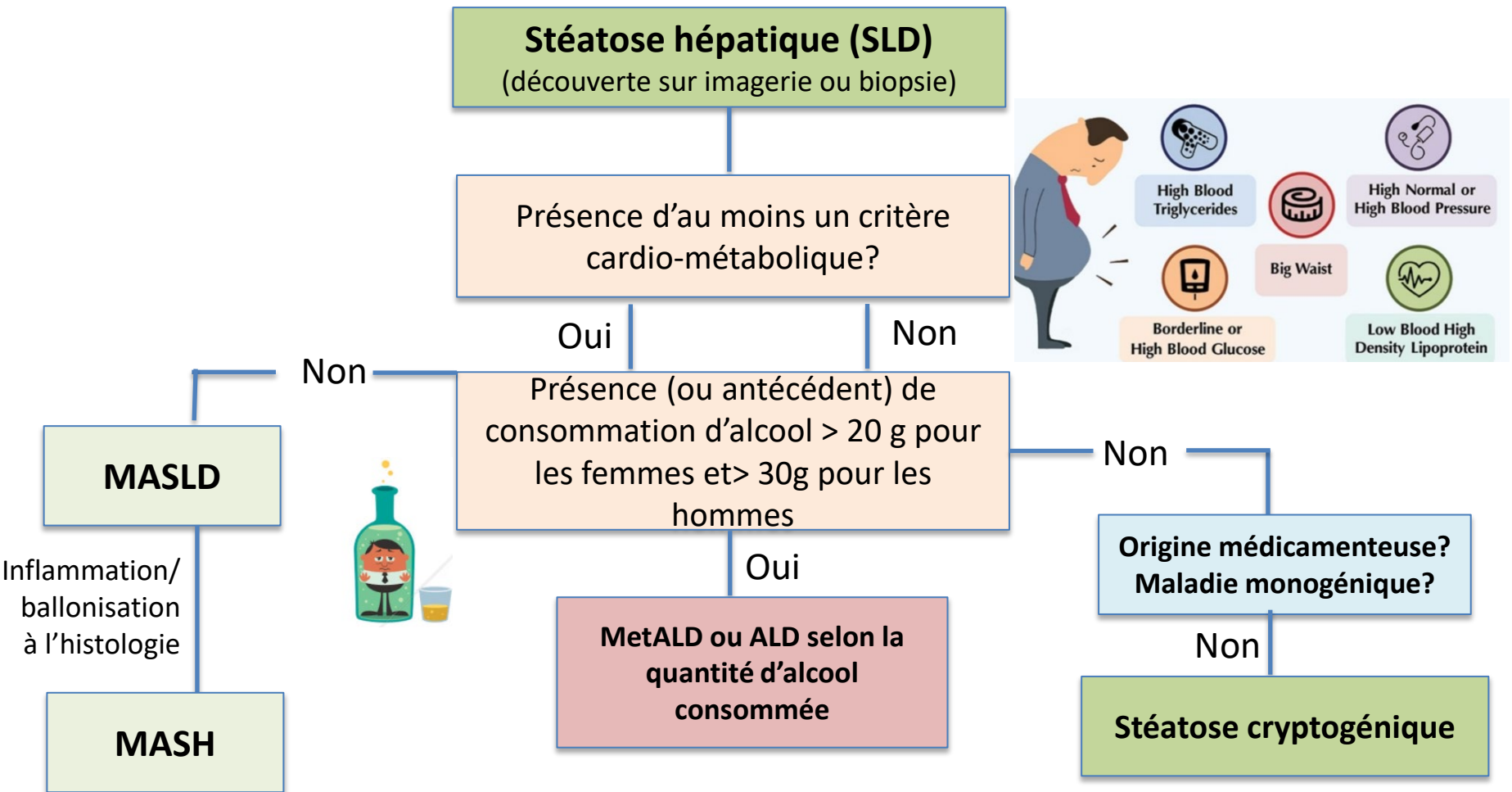
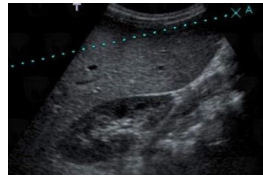
Le déficit en lipase acide lysosomal (LAL-D)

Diaporama réalisé avec le soutien
institutionnel du laboratoire

Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D)

Dr Anna Sessa – Pr Vincent Leroy
APHP Hôpital Henri Mondor et INSERM U955
Créteil, France

Stéatose: algorithme diagnostique



Abréviations : SLD: steatotic liver disease, MASLD, Maladie du foie stéatosique associée à une dysfonction métabolique (MASLD); MASH, Stéato-hépatite associée à une dysfonction métabolique (MASH); ALD, Maladie du foie liée à l'alcool ; MetALD, maladie du foie mixte, liée à l'alcool et à une dysfonction métabolique.

EASL guidelines 2024

Déficit en lipase acide lysosomiale (LAL) et métabolisme lipidique

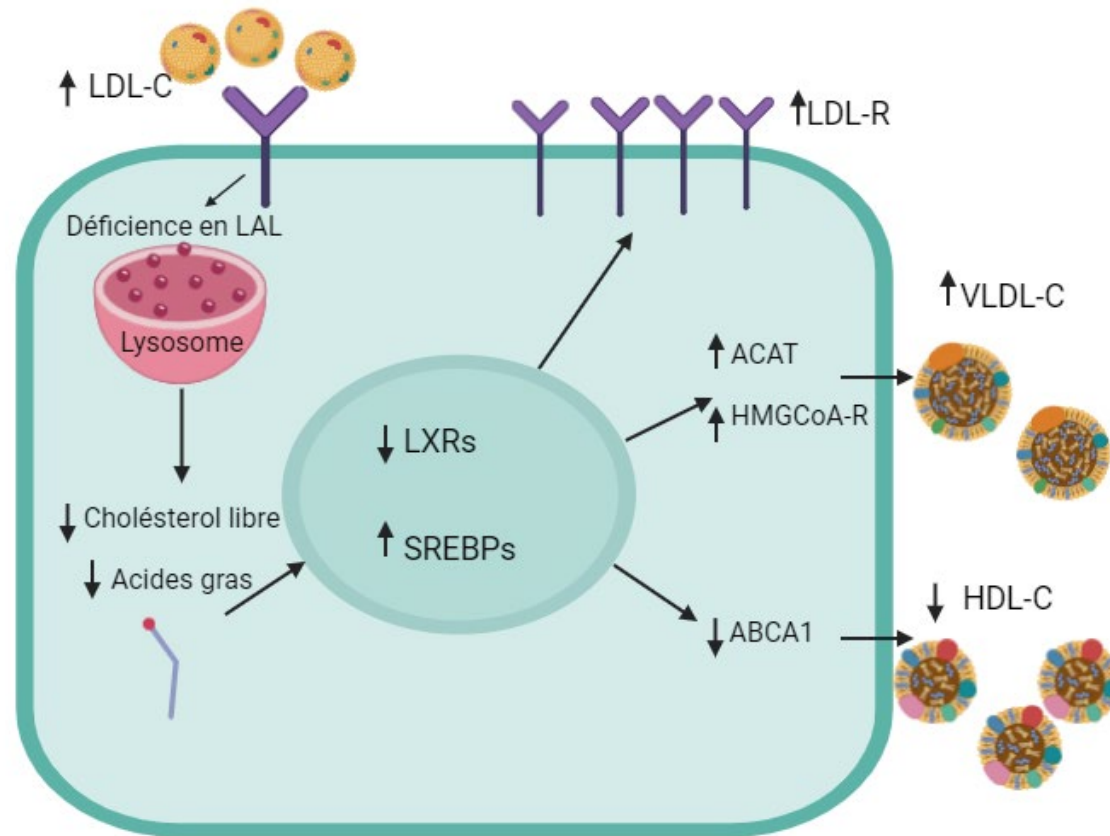


Figure 1. Modifications du métabolisme lipidique hépatique en cas de déficit en lipase acide lysosomale.
Abréviations : LAL, lipase acide lysosomale ; ACAT, acétyl-coenzyme A acétyltransférase ; HMGCoA, 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A ; LXRs, récepteurs X du foie ; SREBPs, protéines de liaison à la régulation des stéroïdes ; ABCA1, cassette de liaison à l'ATP A1 ; LDL, lipoprotéines de basse densité ; VLDL, lipoprotéines de très basse densité ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; LDL-r, récepteur des lipoprotéines de basse densité.

Diagnostic génétique du déficit en LAL

- ✓ Le déficit en LAL (LAL-D) est une maladie génétique rare dont la prévalence est estimée à 1 sur 177 000.
- ✓ Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à des mutations du gène LIPA entraînant une perte de fonction de la LAL.
- ✓ Près de 120 variants pathogènes du gène LIPA associés au LAL-D ont été identifiés chez l'homme. L'intensité de la perte de fonction est associée au phénotype de la maladie.

A

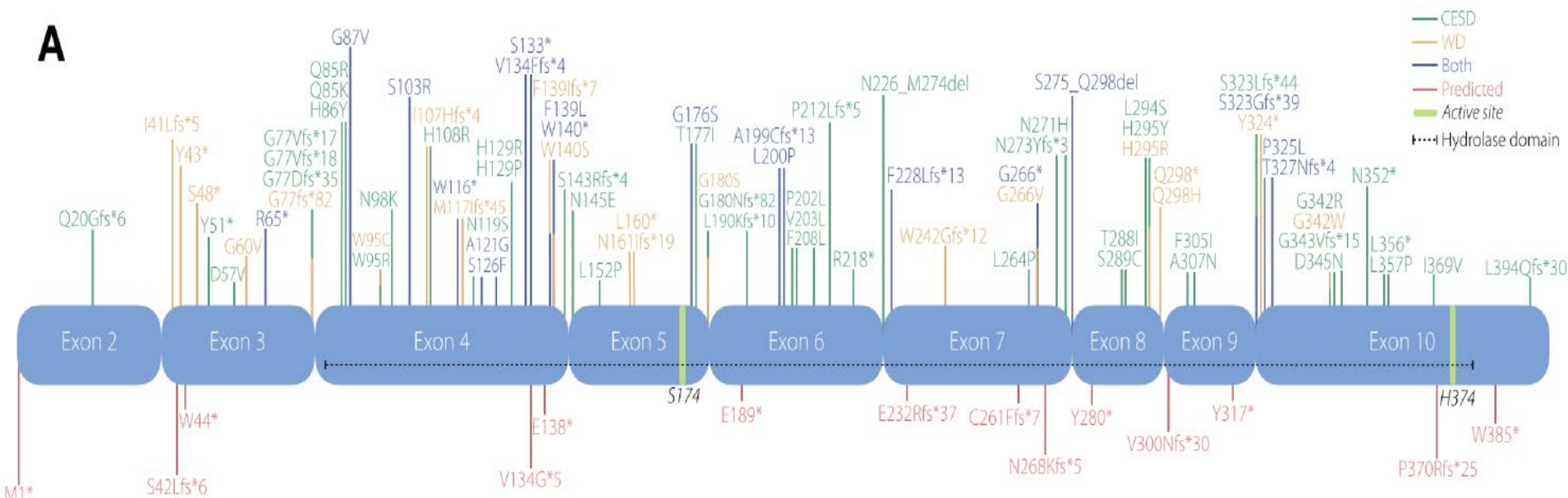
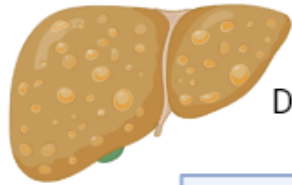


Figure A. La distribution exonique des mutations pathogènes codantes déjà signalées et des variants fonctionnels majeurs non rapportés dans le gène LIPA (A).

LAL-D: un phénotype variable



Déficiences en LAL

Reduction en LAL

Perte de fonction (héritée)

Reduction de fonction
(facteurs épigénétiques et/
ou environnementaux)

% d'activité résiduelle de LAL

<1%

Wolman

- Echec de croissance
- Stéatose
- Défaillance multi organe
- Age moyen au décès : 3.4 mois

1-12%

CESD

- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatose
- Insuffisance hépatique prématurée
- Atérosclérose accélérée

40-60%

Cirrhose

- Phénotype adulte
- Stéatose cryptogénique
- Hypertension portale
- Hépatocarcinome?

60-80%

MASH

- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatohépatite métabolique
- Fibrose hépatique
- Atérosclérose accélérée

80-90%

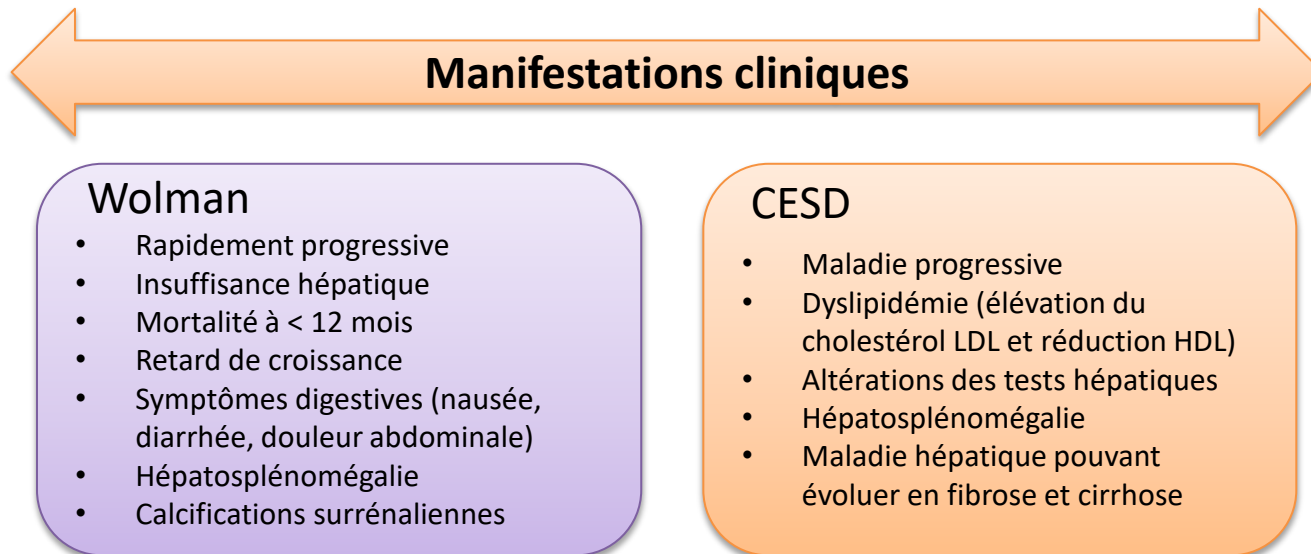
MAFLD

- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatose hépatique
- Syndrome métabolique
- Atérosclérose accélérée



Diagnostic de la LAL-D: quand et comment?

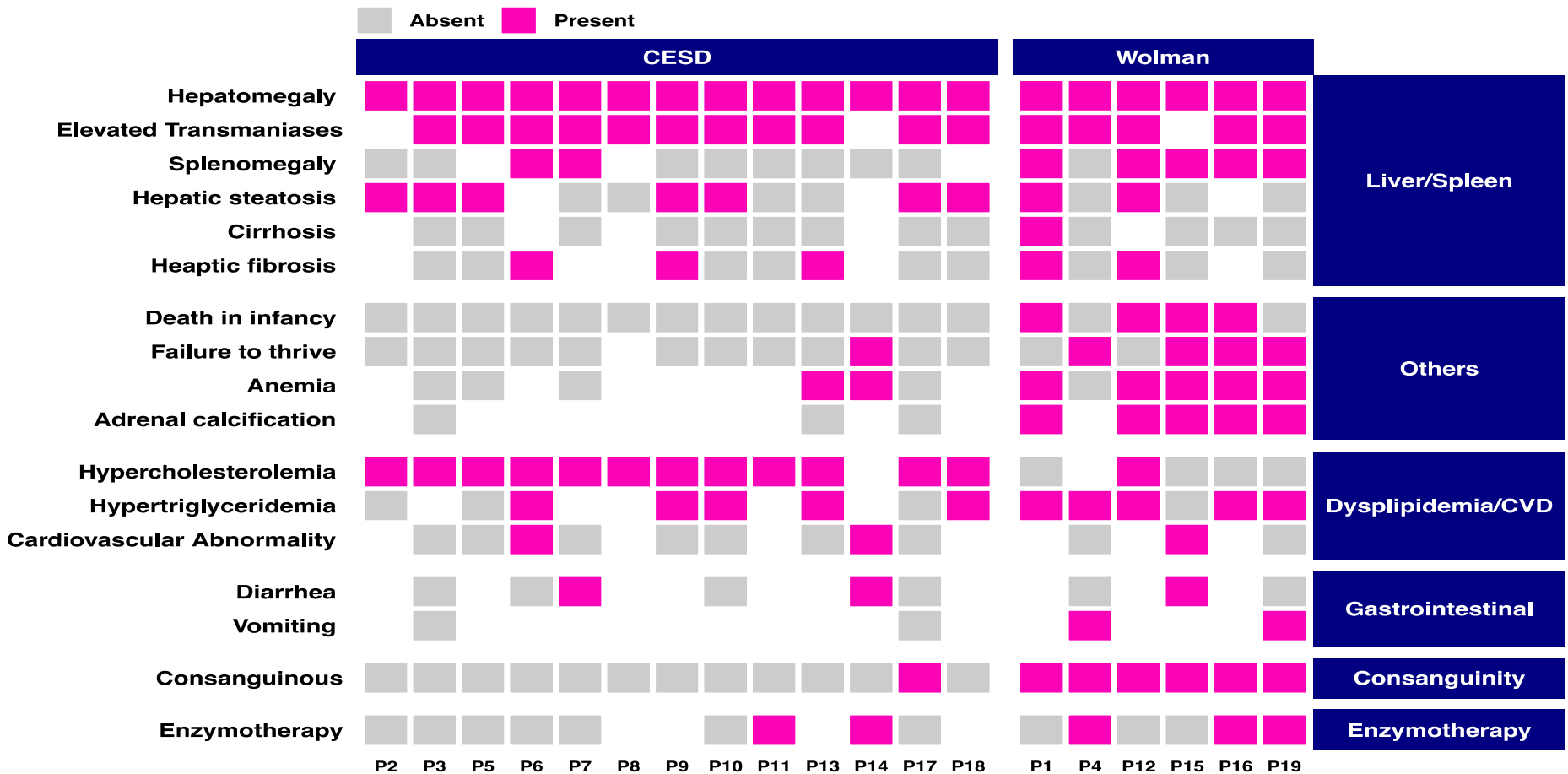
- ✓ La LAL-D peut être diagnostiquée en identifiant des mutations du gène LIPA par des tests génétiques.
- ✓ L'activité de la LAL peut être mesurée grâce à une nouvelle méthode, dans des spots de sang séché (DBS), en utilisant le Lalistat 2, un inhibiteur très spécifique de la LAL.
- ✓ Un tableau de SLD de l'adulte mal expliqué (âge jeune, dyslipidémie isolée) doit faire penser au diagnostic de CESD et faire envisager un test diagnostique



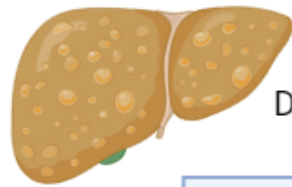


Diagnostic de la LAL-D par buvard

Dépistage par activité enzymatique sur buvard chez 4 174 malades ayant un phénotype compatible



LAL-D: un phénotype variable



Déficiences en LAL

Reduction en LAL

Perte de fonction (héritée)

Reduction de fonction
(facteurs épigénétiques et/
ou environnementaux)

% d'activité résiduelle de LAL

<1%

Wolman

1-12%

CESD

- Echec de croissance
- Stéatose
- Défaillance multi organe
- Age moyen au décès : 3.4 mois

- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatose
- Insuffisance hépatique prématurée
- Atérosclérose accélérée

40-60%

Cirrhose

- Phénotype adulte
- Stéatose cryptogénique
- Hypertension portale
- Hépatocarcinome?

60-80%

MASH

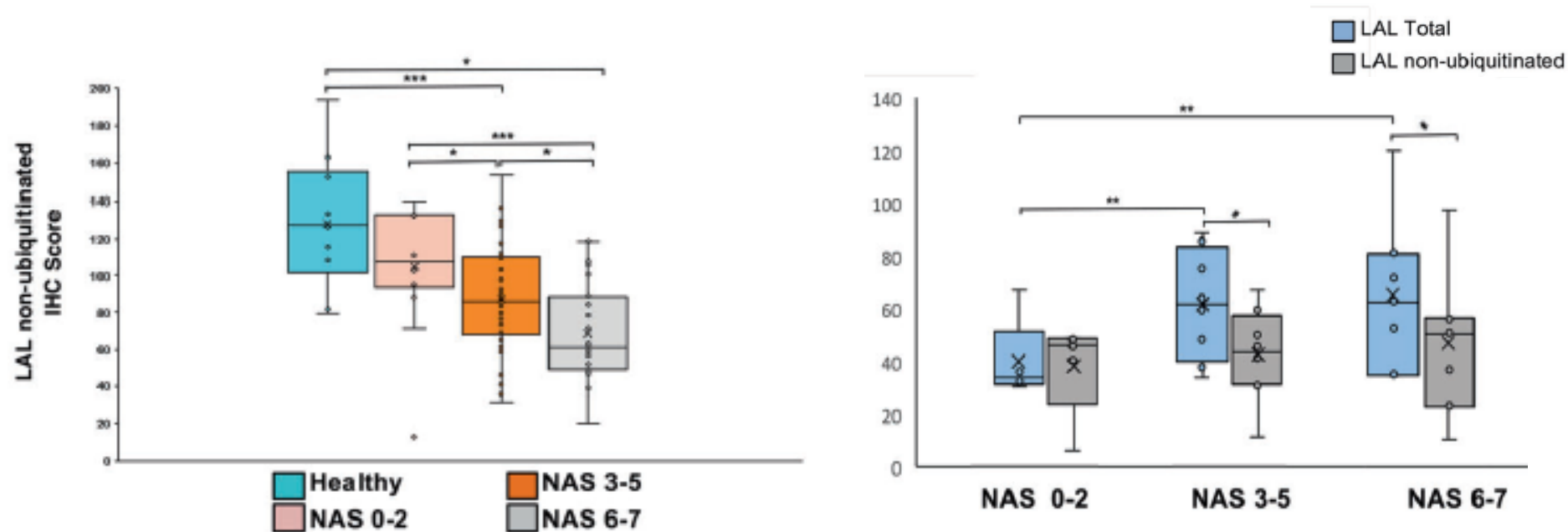
- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatohépatite métabolique
- Fibrose hépatique
- Atérosclérose accélérée

80-90%

MAFLD

- Phénotype adulte ou enfant
- Stéatose hépatique
- Syndrome métabolique
- Atérosclérose accélérée

LAL-D et MAFLD/MASH



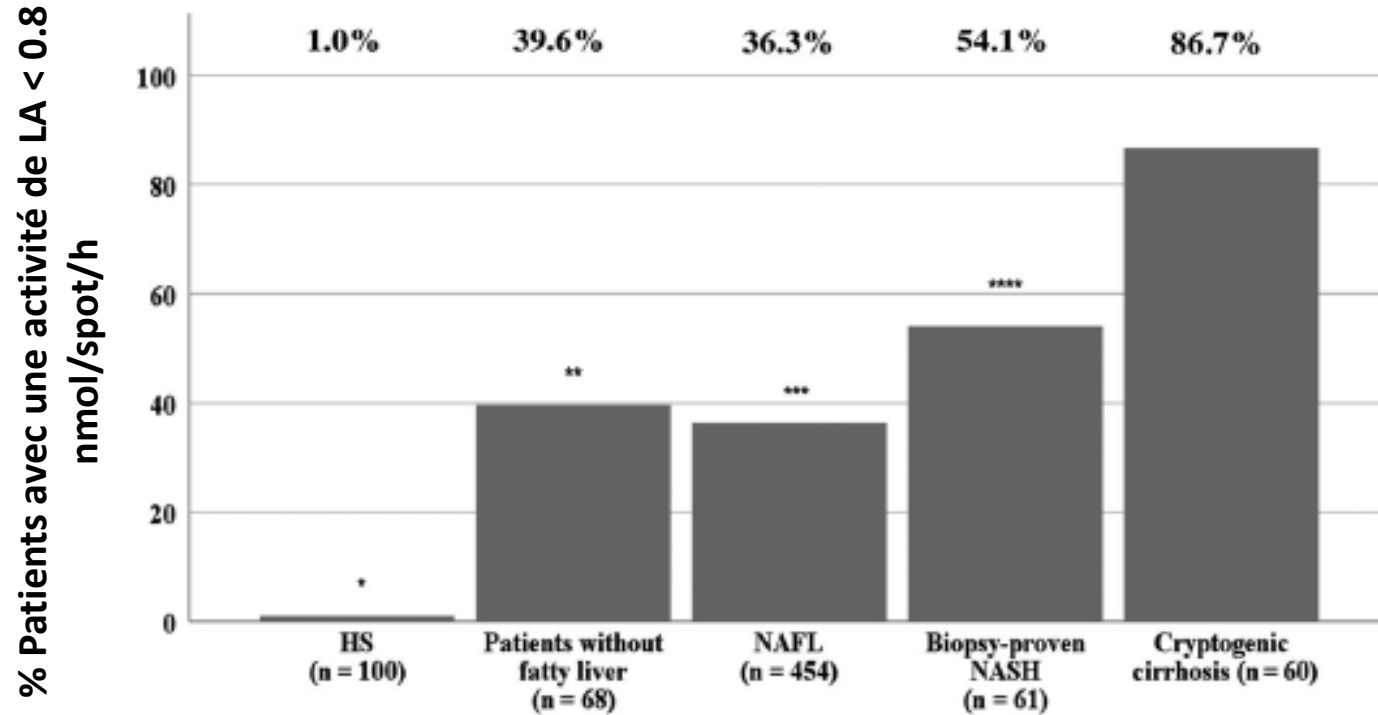
Le dosage immunohistochimique de LAL des patients MAFLD (n=87) était plus faible chez les patients MAFLD par rapport aux témoins, et dans les NAS modérés à sévères par rapport aux NAS avec score 0-2;

Chez les patients (n=20) avec un score NAS de 3–5 et 6–7, le niveau hépatique de la LAL totale était supérieur à celui de la LAL non ubiquitinée/fonctionnelle (Figure à gauche), suggérant que l'accumulation de protéines ubiquitinées/dysfonctionnelles est corrélée à la gravité de la MAFLD.

Abréviations : ICH, analyse immunohistochimique; NAS, NAFLD activity score.

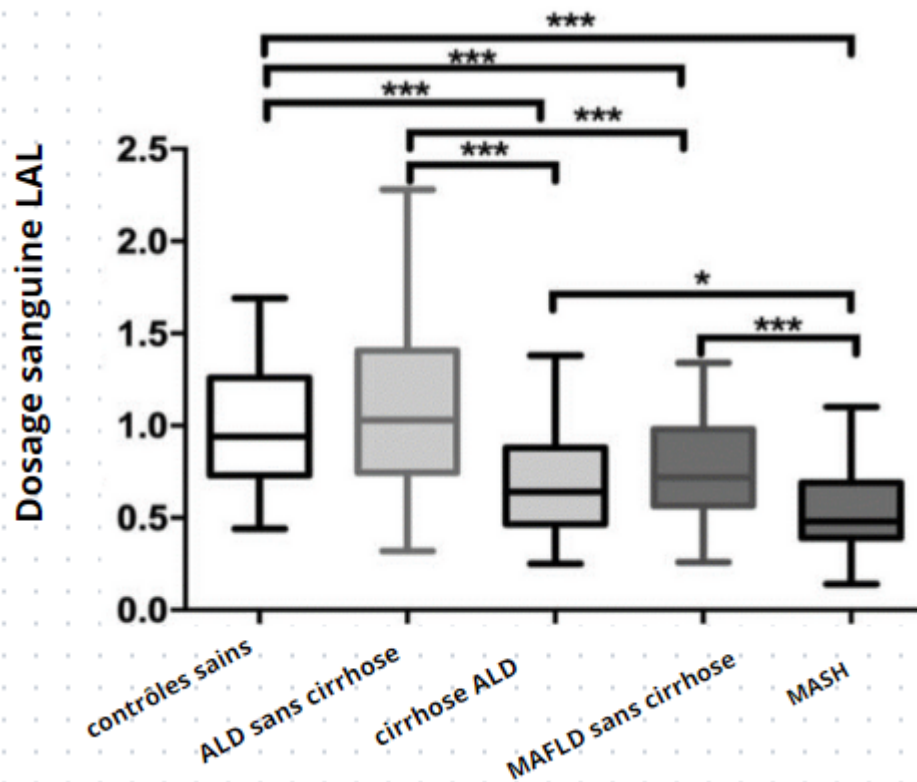
LAL-D et MAFLD/MASH

- 575 patients avec syndrome métabolique et 100 volontaires sains (HS)



Une réduction de 10 % de l'activité de la LAL a été observée chez les patients atteints de MAFL, tandis que ceux atteints de MASH présentaient une réduction de 20 % et ceux atteints de cirrhose cryptogénique (CC) une réduction de 50 %. La proportion de LAL < 0,8 nmol/spot/h (2,5e percentile) augmentait de la NAFL vers la NASH et la CC (voir figure ci-dessus). L'activité de la LAL était associée à la présence de CC dans l'analyse multivariée (OR 0,12, p = 0,01).

LAL-D et fibrose hépatique



Le dosage sanguin de LAL, par rapport aux témoins (0,94 [0,73–1,76] nmol/spot/heure):

-ne différait pas chez les patients atteints de maladie hépatique alcoolique (ALD) non cirrhotique (1,04 [0,72–1,42] nmol/spot/heure);

-il diminuait progressivement et de manière significative chez:

- 1) les patients atteints de MAFLD non cirrhotique (0,64 [0,50–0,91] nmol/spot/heure ; $P < 0,001$),
- 2) les patients ayant une cirrhose alcoolique (0,63 [0,46–0,89] nmol/spot/heure ; $P < 0,001$) ou liée à la MASH (0,48 [0,39–0,69] nmol/spot/heure ; $P < 0,001$).

Contrôles sains : n=103
ALD sans cirrhose: n=53
Cirrhose ALD: n=63
MAFLD sans cirrhose : n=67
MASH: n=51



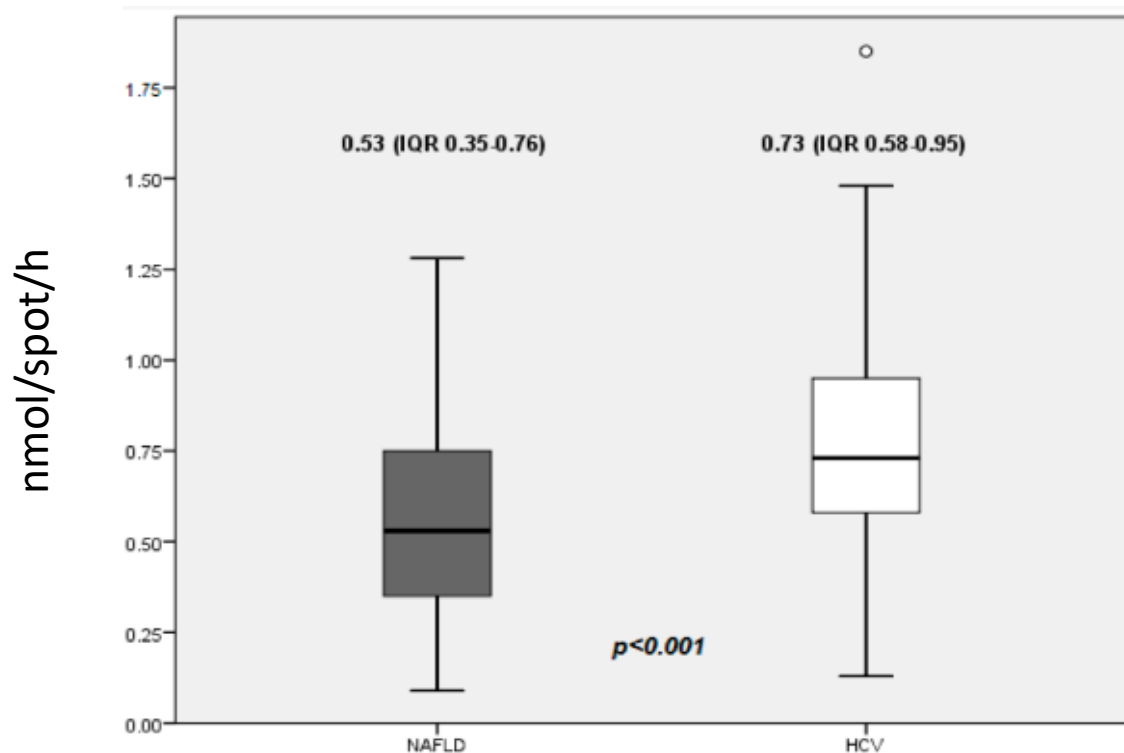
LAL et MAFLD

ANNÉE	ÉTUDE/JOURNAL	POPULATIONS ÉTUDIÉES	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
2015	Baratta et al. E Bio Medicine	100 contrôles sains 240 patients NAFLD (35 avec NASH prouvé par biopsie)	L'activité médiane de la LAL était : 1,15 (0,95-1,72) chez les contrôles sains ; 0,78 (0,61-1,01) chez les patients NAFLD ; 0,67 (0,51-0,77) chez les patients NASH	Réduction significative de l'activité LAL dans les patients NAFLD comparé aux contrôles . En particulier, chez les patients avec NASH prouvé par biopsie.
2016	Selvakumar et al. Dig Liver Dis	168 enfants avec NAFLD prouvé par biopsie: 80 NAFL et 88 NASH	L'activité médiane de la LAL était : $1,3 \pm 0,57$ chez les patients NAFL ; $1,2 \pm 0,80$ chez les patients NASH ; $1,4 \pm 0,80$ chez les patients avec FO-FI ; $1,1 \pm 0,45$ chez les patients avec F3-F4	La réduction de l'activité LAL sanguine est corrélée à la gravité de la fibrose hépatique chez les enfants avec NASH comparés à ceux sans NASH.
2017	Polimeni et al. Intern Emerg Med	315 patients NAFLD avec évaluation par échographie de la dimension de la rate	L'activité médiane de la LAL était : 0,9 (0,7-1,2) chez les patients avec une rate normale; 0,9 (0,6-0,9) chez les patients avec splénomégalie	L'élargissement de la rate et la splénomégalie sont fortement associés à une réduction de l'activité LAL.

Activité de LAL mesurée en noml/spot/h par la méthode DBS.

LAL et cirrhose MASH

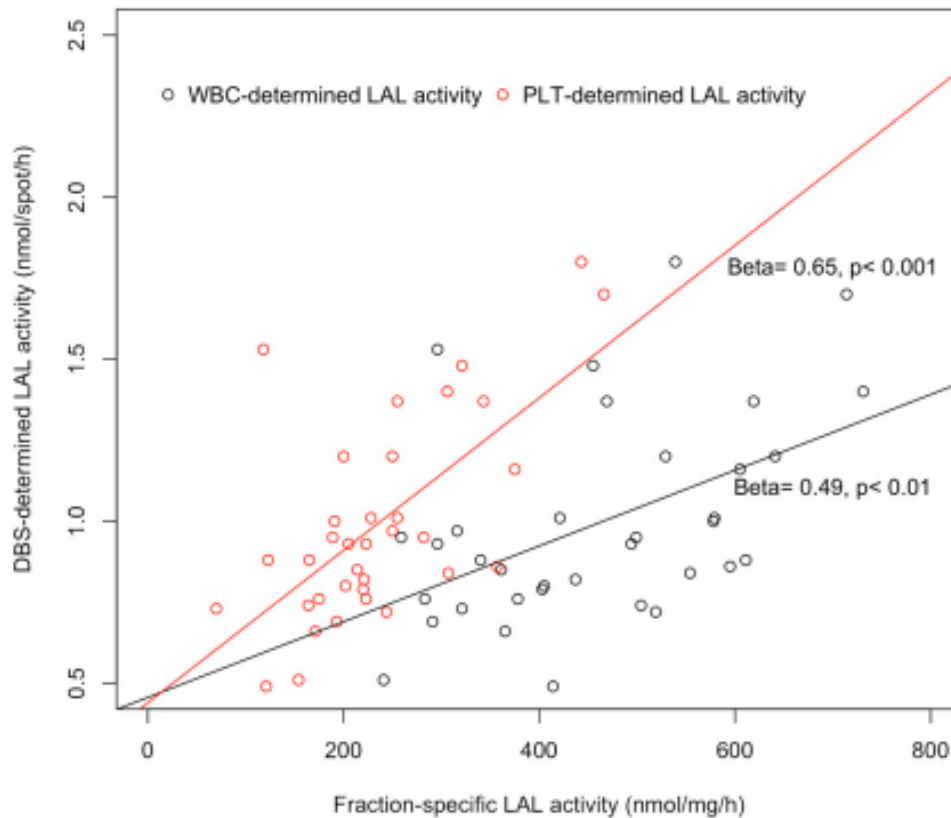
- 81 patients MAFLD; (53% avec cirrhose)
- 78 patients HCV (59% avec cirrhose)
- Comparaison MAFLD vs HCV → différence statistiquement significative de l'activité médiane de la LAL entre les patients atteints de NAFLD et ceux atteints de HCV



L'activité médiane de la LAL chez les patients cirrhotiques était de 0,59 (0,41–0,79) nmol/spot/h, avec une différence statistiquement significative entre les patients atteints de MAFLD et ceux atteints de HCV (0,53 (0,29–0,69) vs. 0,67 (0,50–0,89) nmol/spot/h, $p = 0,005$).

La numération plaquettaire peut influencer la détermination de l'activité de la lipase acide lysosomale dans les échantillons de DBS.

- 172 volontaires sains, analyse des corrélations sur 35 sujets



Dans le modèle multivarié, l'activité de la LAL déterminée par DBS était indépendamment associée uniquement à la numération de PLT ($\beta = 0,39$, $p < 0,001$).

Figure. Corrélations entre l'activité de la LAL déterminée par DBS et celle obtenue dans les leucocytes (WBC) et dans les plaquettes (PLT). La corrélation de l'activité de la LAL déterminée par DBS est plus forte avec l'activité de la LAL déterminée dans les plaquettes isolées qu'avec celle déterminée dans les leucocytes isolés.



Conclusion

- Le déficit génétique en LAL de l'adulte est une maladie autosomique récessive responsable d'un trouble du stockage des esters des cholestérol qui est une cause rare de stéatopathie.
- Ce diagnostic doit être envisagé en cas de stéatopathie mal ou non expliquée, en particulier chez les sujets jeunes ayant une dyslipidémie marquée sans facteur cardio-métabolique associé.
- La recherche d'un déficit enzymatique sur buvard est test simple et fiable
- Il semble exister une réduction acquise de l'activité de la LAL dans la stéatopathie métabolique qui pourrait être impliquée dans la physiopathologie en particulier l'évolution vers la MASH et la cirrhose
- La mesure de l'activité de la LAL chez ces patients pourrait constituer un nouveau marqueur non invasif de la sévérité de la maladie hépatique.