



Le point sur les avancées dans le traitement de la maladie de Fabry



■ **Docteur Dominique Chauveau**
Service de Néphrologie
Hôpital Necker-Enfants malades
Paris

La maladie de Fabry* est une maladie rare. Sa fréquence n'a pas été déterminée avec précision. Elle est évaluée selon les auteurs à 1 cas pour 40.000 hommes ou à 1 cas pour 100.000 hommes.

Quelles sont ses principales caractéristiques ?

- La maladie est due à une accumulation de GL3, une substance composée de sucres et de graisses (GL3 est la formule raccourcie pour globotriaosylcéramide).
- Le GL3 s'accumule dans les lysosomes, petites structures présentes dans chaque cellule (une centaine par cellule) et jouant dans chaque cellule le rôle d'"usines de recyclage".
- Plusieurs enzymes sont présentes normalement dans les lysosomes. Chacune est responsable de la dégradation d'un produit. Un déficit en une enzyme entraîne une surcharge de ce produit non dégradé dans les lysosomes. Il existe donc plusieurs maladies lysosomales. La maladie de Fabry est l'une de ces maladies lysosomales, l'enzyme déficiente étant l'alpha-galactosidase A. Normalement, cette enzyme coupe le GL3 (entre deux sucres ou galactose) afin qu'il soit dégradé. Chez les patients atteints de maladie de Fabry, le GL3 non dégradé s'accumule dans les lysosomes.

- La transmission de la maladie de Fabry est liée au chromosome X. Le gène *GLA* codant pour l'alpha-galactosidase A est situé sur le chromosome X. X et Y sont les noms des deux chromosomes sexuels dans l'espèce humaine : les hommes sont porteurs d'un chromosome X et d'un chromosome Y ; les femmes portent deux chromosomes X.
- La maladie est souvent handicapante et sévère chez les hommes. Les hommes atteints de maladie de Fabry ont reçu le chromosome X porteur de la mutation du gène *GLA* de leur mère et un chromosome Y (normal) de leur père.
- La maladie est généralement plus modérée et plus tardive chez les femmes qui, elles, ont un chromosome X normal compensant le chromosome portant la mutation du gène *GLA* (provenant soit de leur mère, soit de leur père).

Les manifestations cliniques

Elles découlent de l'accumulation de GL3 dans la paroi des vaisseaux sanguins (ce qui a pour effet de rétrécir leur lumière et donc de ralentir la circulation sanguine), dans les ganglions des nerfs, dans l'œil, dans les cellules du rein, dans les cellules du cœur :

- L'accumulation dans les ganglions des nerfs est à l'origine de douleurs des extrémités. Ces douleurs,

marquant le début de la maladie, surviennent chez l'enfant ou l'adolescent. Elles apparaissent à l'effort ou à la chaleur et sont souvent invalidantes. Elles entraînent une limitation des activités sportives et sociales. Lorsque la maladie n'est pas connue dans la famille, elles sont souvent mésestimées par l'entourage pendant longtemps. Plusieurs médicaments (Tégréto® ou Dihydan®) donnés préventivement permettent habituellement de diminuer l'intensité et la fréquence de ces douleurs.

- L'accumulation dans les vaisseaux de la peau est responsable de l'apparition de petites taches rouges ou angiokératomes que le médecin doit rechercher avec soin ou d'œdèmes des jambes.
- L'accumulation dans l'œil est responsable d'un aspect en fougère (ou verticillé) de la cornée et parfois d'une cataracte. Mais il n'y a pas de trouble de la vision.
- L'accumulation dans les petits vaisseaux cérébraux est responsable de troubles de l'équilibre ou d'une surdité qui peut être réversible ou durable.
- L'accumulation dans les reins est responsable de la progression vers l'insuffisance rénale. Celle-ci peut être traitée par dialyse ou greffe de rein (transplantation). Comme le montre un registre européen, deux pour cent des patients sont



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

en dialyse avant 15 ans, la grande majorité des patients sont en dialyse avant 45 ans, parfois la dialyse est plus tardive. Après 3 ans de transplantation, la survie des malades transplantés pour maladie de Fabry est identique à celle des patients transplantés pour une autre maladie rénale.

- L'accumulation dans les parois du cœur est responsable d'une augmentation de l'épaisseur du cœur comme le montre l'échographie cardiaque, ou d'anomalies de la conduction électrique entraînant un bloc auriculo-ventriculaire (le courant passe mal entre les oreillettes et les ventricules du cœur) qui peut être corrigé par un stimulateur cardiaque (pacemaker).

Comment faire le diagnostic ?

Les symptômes sont évocateurs. Le diagnostic peut être difficile lorsque la maladie n'est pas connue dans la famille. La confirmation du diagnostic repose sur deux types d'examen :

- La mesure de l'enzyme alpha-galactosidase A dans le sang circulant (une simple prise de sang) ;
- L'identification de la mutation du gène *GLA* par une étude en biologie moléculaire.

Les progrès dans le traitement

Des progrès considérables ont été réalisés ces 3 dernières années. La mise au point d'un modèle animal a permis d'essayer des traitements avant de les administrer à l'homme. Des souris, rendues incapables de synthétiser l'alpha-galactosidase A, développent une maladie assez proche de celle de l'homme.

Deux équipes nord-américaines ont chacune mis au point un traitement

en fabriquant, par des techniques différentes, de l'alpha-galactosidase A. Ces deux enzymes, le Fabrazyme® et le Replagal®, sont fabriquées par deux laboratoires Genzyme et TKT. Comment agissent-elles ? Il faut évidemment que l'enzyme administrée par voie veineuse entre dans les cellules, là où il faut, pour y agir. Les chercheurs ont identifié une petite structure à la surface des cellules (le récepteur mannose 6 phosphate) sur laquelle se fixe l'enzyme perfusée ; puis progressivement l'enzyme entre dans la cellule et va parvenir jusqu'au lysosome.

Chacun des traitements, initialement essayé avec succès chez l'animal, est maintenant administré aux patients. Des essais de phase 1 ou 2 ont permis de tester leur tolérance et leur efficacité.

Le traitement est-il bien toléré ?

Oui, on sait maintenant que la tolérance est bonne. Mais l'administration est contraignante : perfusion tous les 15 jours durant 4 heures pour le Fabrazyme® ou 2 heures pour le Replagal®.

Le traitement est-il efficace ?

- Son efficacité a été montrée par une étude biochimique. Les taux de GL3 dans le sang chez des patients recevant l'enzyme alpha-galactosidase A ont été comparés aux taux de GL3 chez des patients recevant un placebo. Il a été clairement démontré que le taux de GL3 s'effondre chez les premiers alors qu'il reste élevé chez les seconds.
- Son efficacité a été montrée par des études cliniques. L'étude des biopsies de rein, de cœur et de peau faites avant traitement et après traitement a montré une

régression des dépôts de GL3 sur les secondes biopsies chez les patients recevant le traitement alors qu'il n'y avait aucun changement chez des patients recevant un placebo.

Mais le traitement aura-t-il un effet sur les organes ? Il est encore trop tôt pour avoir des informations claires. Nous avons pu montrer chez un patient que les perfusions d'enzyme avaient permis de ralentir la vitesse de progression vers l'insuffisance rénale et de diminuer l'épaisseur des parois du cœur ce qui fait penser que les complications cardiaques seront différées.

Plusieurs questions demeurent à résoudre :

- Quand débuter le traitement enzymatique ? On pense que chez le garçon, ce traitement par perfusions d'enzyme doit être commencé lorsque apparaissent les douleurs. Mais que faut-il faire chez les femmes ? Si elles ont le plus souvent une forme modérée, il faut savoir que 10 % d'entre elles progressent vers la dialyse. Quand commencer le traitement ? Comment les surveiller ?
- Quelles doses utiliser ? Constamment la même dose ? Faut-il varier les doses selon les patients ?
- Avec quelle fréquence per fuser l'enzyme ? Tous les 15 jours ? Une fois par mois ? Plus fréquemment chez d'autres patients ?
- Le traitement va-il permettre d'éviter les complications ? Seule l'observation au fil du temps de tous ces patients traités permettra de répondre à cette question.

(NdIE : Un livret *Maladie de Fabry* a été édité par l'AIRG en 2003).