

ACTUALITÉS DE LA MALADIE DE FABRY

■ Pr Bertrand Knebelmann,
Service de Néphrologie,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
PARIS

La maladie de Fabry est une affection héréditaire faisant partie des "maladies rares", atteignant environ une personne sur 40.000. Elle résulte du déficit d'une enzyme, l'alpha-galactosidase A (Alpha-Gal A). L'absence de cette enzyme entraîne l'accumulation dans les lysosomes des cellules de graisses anormales, les glycosphingolipides (abrégié GL3). La maladie de Fabry fait donc partie des maladies de surcharge lysosomales. La surcharge de diverses cellules notamment endothéliales (recouvrant la lumière des vaisseaux) des nerfs, petits vaisseaux de la peau, du tube digestif, du rein, du cœur, et du cerveau, explique les principaux signes de la maladie.

Génétique

Le gène de l'Alpha-Gal étant situé sur le chromosome X, la maladie se transmet selon le mode dominant lié à l'X : elle touche les sujets des deux sexes, mais plus sévèrement les hommes qui n'ont qu'un chromosome X (XY) que les femmes (XX) qui ont deux chromosomes X dont l'un est sain. L'homme atteint est dit "hémizygoté" ; aucun de ses fils ne sera atteint (ils reçoivent le chromosome Y de leur père), mais toutes ses filles seront vectrices ou hétérozygotes (elles reçoivent toutes le chromosome X muté de leur père). Une femme hétérozygote aura un risque de 50% de transmettre la mutation à son fils ou sa fille. Comme pour beaucoup de maladies génétiques liées à l'X (par exemple le syndrome d'Alport) on s'est aperçu que les femmes hétérozygotes n'étaient pas simplement "vectrices" de la maladie, mais qu'elles pouvaient développer des symptômes parfois même sévères.

La recherche de mutations du gène Alpha-Gal est maintenant réalisée dans plusieurs laboratoires en France. Plus de 350 mutations différentes ont été identifiées dans le monde. La plupart des familles ont une mutation spécifique (mutation "privée").

Conseil génétique et diagnostique prénatal

Le conseil génétique permet d'évaluer le risque pour une personne d'être porteuse de la maladie et de la transmettre. Dans les maladies liées au chromosome X, il faut reconnaître parmi les femmes (sœurs, tantes, nièces d'un sujet atteint), celles qui sont porteuses du gène muté par une analyse clinique, biochimique et génétique moléculaire.

Les tests génétiques permettent de rassurer complètement les femmes qui ont hérité du gène normal.

Les femmes conductrices pourront bénéficier d'un diagnostic prénatal organisé par un généticien, si elles le désirent. Les techniques de diagnostic prénatal permettent à des couples à risque de mettre au monde les enfants non atteints qu'ils peuvent avoir. Le but est, lorsque la famille le désire, de porter le diagnostic avant la naissance. La première étape est de savoir s'il s'agit d'un fœtus mâle. Le diagnostic se fait sur une biopsie de villosité choriale (11^{ème} semaine de grossesse) ou même plus précocément sur l'ADN foetal circulant dans le sang de la mère. Si le fœtus est de sexe mâle, la recherche de mutation est effectuée. Elle n'est généralement pas effectuée si le fœtus est de sexe féminin, car dans ce cas l'interuption thérapeutique de grossesse n'est pas envisagé du fait de la moindre gravité de la maladie.

Signes cliniques

Les signes de la maladie apparaissent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Depuis que la maladie est mieux connue la fréquence des signes chez les jeunes enfants est de plus en plus reconnue.

Les douleurs, à type de brûlures, décharges électriques (acroparesthésies), marquent souvent le début de la maladie, apparaissent à l'effort, à la chaleur, lors d'une fièvre. Elles touchent les extrémités, durent quelques minutes à quelques heures et sont souvent invalidantes, 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) donnés préventivement permettent habituellement de diminuer l'intensité et la fréquence de ces douleurs

Signes Digestifs

Longtemps méconnus, ils peuvent comporter douleurs au ventre, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation et peuvent être d'interprétation difficile chez l'enfant.

Signes cutanés

Ils sont fréquents, apparaissent lors de la seconde enfance ou à l'adolescence sous forme de petits points de quelques millimètres de diamètre, rouge foncés, en tête d'épingles (= angiokératomes). Ils siègent sur les fesses, les bourses, la face interne des cuisses selon une topographie en "caleçon". Certains patients ne transpirent pas ou transpirent peu (hypohidrose). Parfois des œdèmes des jambes apparaissent.

Les manifestations oculaires

Elles n'ont aucune traduction clinique, mais sont présentes dans 90 % des cas. Il s'agit d'opacités de la cornée, visibles uniquement à la lampe à fente. Parfois une cataracte se développe. Elles sont un moyen de diagnostic chez l'homme et de dépistage chez la femme hétérozygote.

L'atteinte rénale

Elle est constante mais plus tardive et longtemps silencieuse, nécessitant un dépistage systématique.

Elle se manifeste par la présence anormale de protéine dans les urines (albuminurie) en général peu abondante (0,5 à 2 g /24 heures). L'hématurie est rare. La présence des signes rénaux conduit à faire pratiquer une biopsie rénale qui permet de porter le diagnostic devant la présence de sphingolipides dans différentes cellules du rein. L'insuffisance rénale est plus tardive, s'accompagnant d'hypertension artérielle. Elle peut conduire à la dialyse vers l'âge de 40 ans en moyenne. La transplantation rénale y est efficace mais ne règle pas le problème de l'accumulation de GL3 dans d'autres organes.

Plus récemment la présence de kystes dans les reins a été reconnue en échographie.

Les manifestations cardiovasculaires

L'accumulation de sphingolipides dans le cœur est responsable d'une augmentation de son épaisseur qui doit être systématiquement recherchée par l'échographie cardiaque. L'intérêt de l'IRM pour dépister précocement cette anomalie est en cours d'évaluation. Des anomalies de la conduction électrique et du rythme cardiaque doivent être dépistées par un électrocardiogramme simple voire par un enregistrement continu sur 24 heures. L'obstruction des artères du cœur peut conduire à un infarctus du myocarde. Parfois une baisse de la pression artérielle au passage de la position assise à la position debout survient (hypotension orthostatique) se manifestant par des malaises et devant conduire à adopter un lever très progressif.

L'atteinte cérébrale

L'accumulation dans les petits vaisseaux cérébraux peut diminuer le flux sanguin et être responsable de troubles de l'équilibre, de bourdonnements d'oreille (acouphènes) ou d'une surdité. Parfois surviennent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dont les conséquences fonctionnelles peuvent être redoutables. Le dépistage de cette atteinte doit se faire par l'IRM cérébrale et un audiogramme.

Diagnostic

Au plan clinique, il est souvent difficile à faire et donc souvent porté avec retard car méconnu de beaucoup de

médecins (c'est une des nombreuses maladies rares...). Le diagnostic repose sur le dosage de l'activité Alpha-Gal dans les globules blancs du sang réalisé dans plusieurs laboratoires en France à partir d'une simple prise de sang. Cette activité est nulle ou très basse chez l'homme atteint. Par contre, chez la femme hétérozygote, on peut trouver des taux bas qui affirment le diagnostic, mais également des taux normaux qui peuvent être trompeurs. Le dosage de GL3 dans les urines peut alors être un moyen diagnostique. L'identification d'une mutation du gène de l'Alpha-Gal permettra d'affirmer qu'une femme est ou non hétérozygote.

Le traitement enzymatique substitutif

La mise à la disposition des patients de "l'enzyme-médicament" depuis quelques années a été bien sûr un formidable pas en avant dans le traitement de la maladie de Fabry.

Les médicaments disponibles

En Europe, deux spécialités sont disponibles : l'agalsidase alpha ou Replagal   des laboratoires TKT, et l'agalsidase b  ta ou Fabrazyme   de Genzyme. Leur mode de production, résultant de manipulations génétiques dans des cellules au laboratoire est un peu diff  rent.

Les deux préparations nécessitent la contrainte d'une perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines.

Le traitement est généralement bien toléré mais des réactions "allergiques" peuvent se développer (frissons, fièvre, éruption cutanée, rarement baisse de tension), parfois seulement après plusieurs injections. Vous devez avvertir rapidement votre médecin si ces symptômes surviennent. Heureusement ils peuvent être prévenus par des médicaments et ne nécessitent que très rarement l'arrêt définitif du traitement. Ils peuvent correspondre à une "immunisation" contre l'enzyme que votre organisme reconnaît comme "  tranger". La présence d'anticorps contre l'enzyme-médicament doit être recherch  e systématiquement. Leur rôle dans la perte d'efficacité à long terme du traitement est en cours d'évaluation.

Efficacité du traitement

L'efficacité "biochimique" a été montr  e par la baisse significative des taux GL3 dans le sang chez des patients recevant l'enzyme. L'efficacité "histologique" sur les tissus a été montr  e par l'étude des biopsies de rein, de cœur et de peau faites avant traitement et après traitement montrant une régression des dépôts de GL3. Il faut noter que certaines cellules sont mieux "nettoyées" que d'autres ; on note par exemple une tendance à persister des dépôts de GL3 dans les podocytes, cellules spécialisées du glom  r  le au sein du rein.

La conséquence sur la fonction du rein de cette persistance reste cependant à établir. Ceci montre la nécessité de répéter les biopsies dans certains cas pour mieux évaluer et essayer d'améliorer dans le futur l'efficacité du traitement. L'efficacité "clinique", celle qui compte (!), commence à être mieux évaluée après 3 ans d'essais cliniques. Il a été montré que l'enzymothérapie diminuait la fréquence et l'intensité des douleurs, améliorait la qualité de vie globale et, fait capital, semble diminuer l'épaississement du cœur visualisé en échographie après 1 an et 2 ans de traitement. En ce qui concerne le rein, les résultats montrent une stabilisation de la fonction rénale estimée par la clairance de la créatinine à 1 an et 2 ans de traitement alors que les patients non traités avaient une diminution de la fonction des reins. Les patients qui ont été traités à un stade trop tardif, avec un rein déjà abîmé en histologie, semblent moins bénéficier du traitement au plan de la fonction rénale. Ceci illustre bien la nécessité de débiter assez tôt le traitement.

Questions en suspens

- **Quand débiter le traitement enzymatique ?**

Cette question n'est pas encore résolue. On propose que chez le garçon, ce traitement soit commencé lorsque apparaissent des symptômes comme les douleurs. Un traitement trop tardif risque d'être inefficace notamment sur le rein. Les femmes hétérozygotes ont certes le plus souvent une forme modérée, mais les études récentes

montrent une fréquence insoupçonnée jusque-là d'atteintes, notamment cardiaques et rénales. La mise en évidence d'une atteinte substantielle doit conduire aujourd'hui à débiter un traitement.

- **Faut-il donner la même dose (rapportée au poids) à la même fréquence, chez tous les sujets ? Faut-il augmenter la dose ou la fréquence en fonction des organes atteints ?**

Cette question n'est pas résolue.

- **Doit-on développer une enzyme modifiée qui pénètre encore mieux dans toutes les cellules atteintes de l'organisme et soit ainsi plus efficace ?**

Ces questions illustrent la nécessité pour cette maladie rare comme pour les autres, de collecter des données très détaillées concernant le plus grand nombre de patients dans des bases de données informatisées et anonymes selon les règles en vigueur, pour mieux apprécier l'efficacité du traitement sur les différents organes atteints (elle pourrait être différente par exemple sur le rein et le cœur), le maintien de l'efficacité à long terme et la bonne tolérance.

C'est grâce à une collaboration étroite, mutuelle et respectueuse, entre les patients, les associations de patients et les médecins des différentes spécialités concernées que des progrès considérables ont été et seront encore réalisés.

SEMAINE DU REIN

Nous sommes heureux d'annoncer à nos adhérents que cette année une SEMAINE DU REIN sera organisée du 17 au 23 octobre 2005, avec la participation de NÉPHROPAR.

Cette manifestation devrait se dérouler dans toute la France.

On évoque l'appui éventuel de l'OMS et il est aussi question d'étendre cette opération aux autres pays de l'U.E.