

132. Maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase)

Synonymes :

La maladie d'Anderson-Fabry
Déficit en α -galactosidase / déficience
Déficience / carence en GLA
Déficit en céramide trihexosidase / déficience
Nom le plus commun :
Maladie de Fabry

Introduction

La maladie de Fabry est un trouble métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes impliquées font leur travail. Les enzymes se chargent de la conversion de la substance A en B. Si une enzyme est défectueuse, la conversion et donc le métabolisme sont perturbés. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important est trop peu formé ou parfois pas du tout. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

En 1898, les docteurs Anderson et Fabry ont identifié indépendamment les premiers patients atteints de ce qui allait devenir la maladie de Fabry. Au fil des ans, différents médecins ont travaillé à clarifier la maladie. Dans les années 1960, le défaut enzymatique à l'origine de la maladie a été identifié. La maladie de Fabry appartient au groupe des maladies de stockage lysosomales.

Maladies à empilement lysosomal

Les lysosomes sont des parties des cellules de l'être humain. Ils sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les molécules sont décomposées. Il s'agit de parties de cellules anciennes, brisées, ou par exemple de parties de virus ou de bactéries qui ont été détruites par l'organisme. Dans ces lysosomes, les grosses molécules sont coupées en petits morceaux, qui sont ensuite réutilisés par la cellule. En moyenne, les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer exactement. Dans un lysosome, des dizaines d'enzymes sont actives, chacune d'entre elles effectuant une étape spécifique dans le découpage d'une substance. Si une enzyme manque ou ne fait pas son travail correctement, une étape du processus ne peut pas être réalisée. La substance qui aurait dû être traitée, s'accumule dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'empilement lysosomales : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome.

Cela a des conséquences pour la cellule et finalement pour les organes et le corps.

Sphingolipides

Le groupe des maladies de stockage lysosomales peut être subdivisé en fonction du type de substance (la molécule) qui s'accumule dans les lysosomes. Les sphingolipides sont un certain type de graisse. Ceux-ci s'accumulent dans les lysosomes, ce qui rend les cellules extrêmement grandes et, au microscope,

d'aspect spumeux. La composition exacte des cellules spumeuses varie et est souvent caractéristique d'une maladie particulière.

Le défaut enzymatique dans la maladie de Fabry

La maladie de Fabry est due à un défaut de l'enzyme α -galactosidase A. Comme cette enzyme ne fonctionne pas correctement, un certain nombre de substances grasses spécifiques ne sont pas décomposées correctement. Chez les patients Fabry, ces substances ont tendance à s'accumuler dans les parois des vaisseaux sanguins.

Rareté

La maladie de Fabry est une maladie rare qui peut entraîner une maladie grave chez les garçons. Chez les femmes, la maladie a tendance à être plus légère, certains symptômes graves apparaissant plus tard. L'incidence en Belgique est estimée à environ 1 sur 40 000 naissances vivantes.

Symptômes

On pensait à l'origine que la maladie de Fabry ne se manifestait que chez les garçons et les hommes. La cause génétique se trouve sur le chromosome X, de sorte que les hommes possédant un gène anormal n'ont pas d'équivalent normal. Cependant, il a été démontré que les femmes développent également des symptômes (bien qu'elles aient deux chromosomes X et donc une contrepartie "normale"). Chez les hommes comme chez les femmes, les symptômes et l'âge auquel ils se manifestent varient considérablement, parfois même jamais.

La maladie de Fabry chez l'homme

De nombreux symptômes de la maladie de Fabry sont dus à l'accumulation de substances grasses dans les parois des vaisseaux sanguins de ces patients. Le seul symptôme extérieur de la maladie est la présence de petits points rouges sur la peau. Cela peut se produire à un âge précoce et se retrouve souvent chez les hommes et, dans une moindre mesure, chez les femmes.

Un autre symptôme courant est la douleur dans les mains et les pieds. Cette douleur peut être constante, mais elle peut aussi se manifester par des crises sévères et brèves. Cela se produit, par exemple, après un effort physique ou une fièvre (par exemple, en cas de grippe).

Les patients peuvent également avoir des problèmes au niveau du tractus gastro-intestinal (ils présentent une intolérance à certains aliments). Parfois, l'ophtalmologiste observe une opacité de la cornée des yeux. Ces opacités n'ont aucun effet sur la vision. Souvent, les patients atteints de la maladie de Fabry n'ont pas ou très peu de capacité à transpirer.

À un âge plus avancé, les patients développent un nombre croissant de problèmes vasculaires, en partie parce que les vaisseaux sanguins s'épaississent en raison de l'accumulation toujours plus importante : cela restreint l'apport sanguin. Des problèmes peuvent survenir au niveau des reins, du cœur et du cerveau.

Les premiers symptômes peuvent apparaître à un jeune âge ou pendant la puberté, et il s'agit généralement de douleurs et de troubles cutanés, mais il arrive aussi que les patients ne ressentent ces symptômes qu'à l'âge de vingt ou trente ans. Les problèmes cardiaques et rénaux surviennent plus tard dans la vie (à partir de 30-40 ans).

Ces dernières années, il est devenu évident que tous les patients masculins ne développent pas de symptômes graves. Parfois, le diagnostic est posé plus tard et un seul organe est touché, par exemple le cœur ou les reins. On parle alors de maladie de Fabry non classique, par opposition à la variante grave, appelée maladie de Fabry classique.

La maladie de Fabry chez les femmes

Les femmes atteintes de la maladie de Fabry ont un gène normal en plus d'un gène anormal. Le gène normal ne semble pas toujours produire une enzyme fonctionnelle suffisante. Par conséquent, les femmes atteintes de la maladie de Fabry présentent également des symptômes. Ceux-ci sont généralement plus légers que les symptômes décrits ci-dessus, mais les femmes atteintes de la maladie de Fabry présentent également une gamme très variable de manifestations (allant de l'absence de symptômes à des symptômes très graves, similaires à ceux que connaissent les patients masculins).

Diagnostic

Le diagnostic chez l'homme peut être établi de deux manières. Tout d'abord, l'activité de l'enzyme α -galactosidase A peut être mesurée en laboratoire. Pour cela, on examine le sang du patient. Pour les hommes, il s'agit d'un moyen fiable de poser le diagnostic. Le patient doit attendre environ quatre à six semaines pour obtenir les résultats.

Une autre méthode est le test ADN. Cette méthode peut être utilisée pour tester non seulement les hommes, mais aussi les femmes. De cette manière, les femmes peuvent également être testées de manière fiable pour savoir si elles sont atteintes de la maladie de Fabry. Les résultats de ce test sont plus longs à obtenir - environ deux à quatre mois.

Dans des cas exceptionnels, une anomalie de l'ADN est trouvée mais un doute subsiste quant au diagnostic de la maladie de Fabry. En effet, on décrit des anomalies génétiques qui ne donnent pas lieu à des symptômes de maladie (mutations ou polymorphismes non pathogènes). Dans ce cas, le clinicien effectuera d'autres tests pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Il existe plus de 300 mutations connues.

Traitement

Il n'existe aucun traitement pour la maladie de Fabry. Cependant, il existe différentes options de traitement.

Jusqu'à récemment, il n'était possible que de traiter les effets de la maladie dans la mesure du possible. Par exemple, les patients recevaient des médicaments pour soulager leur douleur. Lorsque les reins ne fonctionnent plus, une dialyse peut être mise en place ou une transplantation rénale peut être effectuée.

Toutefois, un traitement est possible par l'administration de l'enzyme qui fait défaut ou qui fonctionne mal dans la maladie de Fabry. Il est administré par perfusion une fois toutes les deux semaines. L'enzyme administrée (agalsidase alpha ou agalsidase bêta) est destinée à décomposer l'accumulation qui s'est déjà produite et à empêcher toute nouvelle accumulation. Cela permet d'éviter d'autres dommages aux organes et peut réduire la douleur. Si possible, les patients peuvent recevoir le traitement à domicile. L'inconvénient de ce traitement est que les patients reçoivent une perfusion de l'enzyme toutes les deux semaines. Ces dernières années, il est

devenu évident que la progression de la maladie ne peut être arrêtée chez tout le monde malgré ce traitement.

Un traitement oral est également disponible pour certaines formes de la maladie de Fabry. Cela ne concerne que les personnes présentant une mutation/anomalie génétique particulière, que l'on appelle "amendabilité" pour cette thérapie.

Hérédité

Voir "[Hérédité des troubles du métabolisme](#)".