

LA MALADIE DE FABRY

Service de toxicologie et de génopathies
Institut de Biochimie et de Biologie Moléculaire
Pôle de Biologie et Pathologie Génétique, CHRU Lille
Dr André Klein : 03 20 44 49 55
Pr Franck Broly : 03 20 44 49 95



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

La Maladie de Fabry est une maladie lysosomale avec une altération du catabolisme des glycosphingolipides de transmission liée à l'X. Elle est due à une mutation du gène GLA codant pour l'enzyme α -galactosidase. Le déficit enzymatique conduit à une accumulation progressive de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les lysosomes qui aboutit à des dépôts entraînant la dysfonction cellulaire et déclenche des phénomènes inflammatoires et/ou la fibrose tissulaire ; ces mécanismes entraînant des atteintes multiviscérales.

Clinique

Selon l'activité résiduelle de l'enzyme on distinguera deux formes :

La forme classique (touche principalement les hommes) dans laquelle l'activité enzymatique est effondrée, la maladie débute par des douleurs des extrémités (acroparesthésies), des lésions cutanées (angiokératomes), hypohidrose, nausées, douleurs abdominales, et des opacités caractéristiques de la cornée (verticillée), sans traitement les complications neurologiques, cardiaques et rénales apparaissent vers 30-40 ans

Chez la femme : bien que les femmes ne soient que « porteuses » du gène défectueux, une atteinte modérée à sévère peut-être observée. Ceci est dû à l'inactivation aléatoire du chromosome X.

A côté de cette forme classique on observe des « variants rénaux » ou « cardiaques » chez des patients n'ayant pas eu de signes cliniques révélateurs précoces de la maladie, on parle de formes tardives de la maladie.

Diagnostic :

La suspicion d'une maladie de Fabry est souvent tardive, vu la diversité des formes cliniques et non spécificité des signes.

Chez l'homme : le dosage de l'activité α -galactosidase dans les leucocytes est la première étape. Si l'activité est effondrée le génotypage confirme le diagnostic en identifiant la mutation délétère.

Chez la femme : le dosage de l'activité α -galactosidase dans les leucocytes est insuffisant et seul un génotypage permet d'affirmer le diagnostic.

Mesure de l'activité α -galactosidase : prélèvement de 5-10 ml de sang sur EDTA, éviter les jours précédents les week-ends et les jours fériés, acheminer le prélèvement rapidement et à température ambiante.

Tarifcation : B500-4012

Génotypage du gène GLA : prélèvement de 5-10 ml de sang sur EDTA, consentement éclairé du patient indispensable.

Chez l'homme séquençage des 7 exons du gène.

Chez la femme séquençage des 7 exons du gène et recherche de délétion/réarrangement par technique MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Tarifcation : nous consulter

Traitement

En dehors du traitement symptomatique, l'enzymothérapie substitutive a été un apport récent essentiel au bien être des patients. Deux enzymes sont disponibles le Replagal® et le Fabrazyme®.

Théoriquement, l'enzymothérapie substitutive permet l'élimination de l'accumulation anormale de sphingolipides dans les tissus.

Références :

Desnick RJ et al. *Annals of internal medicine*, 138 338-347

Zarate Y & Hopkin RJ. *The Lancet*, 372 1427-1435

Mehta A et al. *QJ Med* 103 641-659