

DEBAT AVEC LES PATIENTS

Maladie de Fabry Génétique et Transmission

27 novembre 2010, Hôpital Cochin

Interventions

Dr Géraldine VIOT, généticienne (diaporamas n°1)

Dr Olivier LIDOVE, interniste (diaporamas n°2)

Animation du débat

Dr Catherine CAILLAUD, généticienne

Dr Nadia BELMATOUG, rhumatologue, interniste

Participations des associations de patients

- Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF) : Nathalie TRICLIN
www.apmf-fabry.org
- Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) : Delphine GENEVAZ
www.vml-asso.org

Organisation

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (secrétaire : Samira ZEBICHE)
Hôpital Beaujon

Document disponible sur le site du CRML : www.cetl.net

GENERALITES

Qu'est-ce que la maladie de Fabry ?

La maladie de Fabry est une affection héréditaire rare, c'est une maladie de surcharge lysosomale.

Qu'est-ce qu'une maladie de surcharge ? Qu'est ce qu'une maladie lysosomale ?

Au cours de leur fonctionnement, nos cellules produisent ce que l'on appelle schématiquement des déchets cellulaires.

Les lysosomes sont de petits éléments situés au cœur de chacune de nos cellules. Ils constituent une sorte d'«usine de traitement» de ces déchets.

Le lysosome contient en effet toutes les substances nécessaires à la décomposition et à la dégradation de ces déchets en plus petites unités que l'organisme pourra ensuite soit réutiliser, soit éliminer.

Les substances présentes dans le lysosome sont des protéines spécifiques appelées enzymes.

Chacune de ces enzymes est responsable de la dégradation d'un produit spécifique.

Quand une enzyme est manquante (ou déficiente), cela entraîne une accumulation de ce produit non dégradé dans les cellules.

Qui est atteint de la maladie de Fabry ?

La maladie de Fabry est une affection génétique rare. Elle touche environ 1/100 000 naissances, faisant ainsi partie des maladies rares (affectant moins d'une personne sur 2000).

Elle est due à un déficit en alpha-galactosidase A. Il s'agit donc d'une maladie de surcharge par accumulation de substrats non dégradés.

La transmission de cette affection est liée au chromosome X.

Actuellement, on estime qu'environ 500 patients en France ont la maladie de Fabry. Cependant cette maladie est probablement sous diagnostiquée.

Par quels symptômes la maladie se traduit-elle ?

Chez les garçons, l'âge moyen du diagnostic est de 21,9 ans.

Les premiers symptômes associent des acroparesthésies, des angiokératomes, des douleurs neurologiques (77 %), une hypertrophie du ventricule gauche (60 %), des accidents vasculaires cérébraux (24 %), une hypoacousie de perception, une insuffisance rénale, une atteinte cornéenne, parfois des difficultés lors des rapports sexuels.

Chez les filles, le tableau clinique est classiquement plus modéré mais il n'est pas rare qu'elles soient symptomatiques : acroparesthésies, fatigabilité, intolérance à l'exercice, pertes de connaissance. Certaines peuvent présenter des tableaux cliniques plus complets.

Au sein d'une même famille, chaque patient est-il affecté de la même manière ?

Il est impossible de prédire la gravité de la maladie. En effet, il existe une variabilité d'expression inter et intra-familiale (entre différentes familles et au sein d'une même famille). Les praticiens tentent toutefois de définir une certaine «tendance» pour les familles, encore appelée corrélation phénotype-génotype. Clairement, certaines familles présentent une atteinte clinique plus sévère que d'autres.

Existe-t-il un traitement ?

Le principal traitement spécifique consiste à donner régulièrement au malade, la substance qui est déficiente dans son organisme.

L'enzyme est produite industriellement, elle a le même rôle que l'enzyme absente. C'est l'**enzymothérapie substitutive**.

Durée de perfusion

Algasidase bêta (Fabrazyme) : 4 heures au début puis 1 heure.

Algasidase alpha (Replagal) : 40 minutes.

Les 6 premiers mois de traitement sont réalisés en hospitalisation de jour ou en hospitalisation classique

COMPRENDRE LA GENETIQUE

Qu'est ce qu'une cellule ?

La cellule est la structure élémentaire de tout organisme vivant. Notre organisme est composé d'environ 50 000 milliards de cellules qui communiquent entre elles et sont associées de manière très structurée pour former un individu. Chaque cellule est issue de la division d'une cellule unique, la cellule œuf, elle-même se divise en 2 puis en 4 puis en 8 etc.

La cellule est organisée comme une vraie usine miniature avec des systèmes de stockage, de transport, de communication, de recyclage.

Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Toutes les cellules de notre organisme possèdent la même information génétique, située dans un compartiment de la cellule appelée noyau. Cette information est contenue dans les chromosomes.

Chaque génome est composé de 23 paires de chromosomes. Parmi celle-ci, 22 sont communes aux 2 sexes et sont appelées autosomes (numérotées de 1 à 22). La vingt-troisième paire est la paire de chromosomes sexuels et intervient notamment dans la détermination du sexe de l'individu (XX chez la femme et XY chez l'homme).

Qu'est-ce que l'ADN ?

Les chromosomes sont composés d'un long « fil » d'ADN empaqueté sous forme très compacte.

L'ADN adopte une structure en double hélice. Si on le « déroule », il ressemble à une échelle.

Les « barreaux » de l'échelle contiennent l'information génétique.

L'ADN est composé de 4 substances chimiques appelés nucléotides ou bases : l'Adénine (A), la Thymine (T), la Cytosine (C), et la Guanine (G).

Le « langage » ADN est ainsi écrit à l'aide des 4 lettres.

Ces bases s'associent toujours par paire de la même façon : la Cytosine avec la Guanine (C-G), et la Thymine avec l'Adénine (A-T). L'ADN est transcrit en ARN puis traduit en protéine. C'est l'absence de protéine, due à une mutation au sein de l'ADN, qui est à l'origine de la maladie.

Comment diagnostique t-on la maladie ?

Deux approches sont possibles :

1. Le dosage de l'activité enzymatique, en particulier chez les hommes ;
2. La recherche de la mutation du gène GLA.

Qu'elle est la descendance d'une femme atteinte avec un conjoint non porteur ?

50 % de risque d'avoir un enfant non atteint ayant hérité de l'X sain de la maman

25 % de risque d'avoir une fille porteuse saine

25 % de risque d'avoir un garçon malade

Qu'elle est la descendance d'un homme atteint avec une conjointe non porteuse ?

Dans tous les cas, les filles hériteront de la mutation du père.

100 % des garçons sont donc sains

100 % des filles sont donc atteintes

Qu'est ce que le diagnostic prénatal (DNP) ?

En France, il existe une législation régissant la pratique du diagnostic prénatal (anténatal). Quelques questions éthiques sont soulevées et à considérer pour effectuer le DNP de la maladie de Fabry : variabilité de l'expression intra et inter-familiale rendant impossible la prédiction de la sévérité de l'atteinte future ; début des signes le plus souvent tardif ; traitement possible avec enzymothérapie disponible ; greffe rénale envisageable en cas d'insuffisance rénale avancée.

1. Diagnostic prénatal

La grossesse est débutée spontanément.

Une prise de sang est effectuée chez la mère : le diagnostic du sexe fœtal est effectué vers 10 semaines d'aménorrhée (date des dernières règles).

Dans le cas où c'est le fœtus est de sexe masculin, possibilité de faire une biopsie de placenta (encore appelé biopsie de trophoblaste) à 12 semaines d'aménorrhée pour effectuer un dosage enzymatique qui peut être couplé à la recherche de la mutation dès que possible. En cas de fœtus atteint, une interruption médicale de grossesse peut être effectuée à la demande des couples. Le risque de fausse couche est alors estimé aux alentours de 0,5 à 1 %.

2. Diagnostic pré-implantatoire (DPI)

Le DPI a pour intérêt d'éviter la difficile épreuve de l'interruption de grossesse. Par contre, il impose de recourir à une procréation médicalement assistée, ce qui reste difficile, principalement pour les femmes.

Seuls 3 centres français (Paris, Strasbourg, Montpellier) sont autorisés à pratiquer le DPI expliquant le délai d'attente d'environ 2 ans pour la prise en charge des couples. En moyenne, deux tentatives seront proposées aux couples.

3. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)

La légitimité d'un DPN ou d'un DPI est discutée par une équipe pluridisciplinaire au sein de CPDPN composée de gynécologues-obstétriciens, de médecins généticiens, cytogénéticiens et biologistes moléculaires, d'échographistes, de pédiatres, de radiologues, de chirurgiens, de foetopathologistes, de psychologues et de sages-femmes.

La décision rendue est donc collégiale mais peut différer d'un CPDPN à l'autre.

En cas de désaccord sur la décision rendue, le couple peut se tourner vers un autre CPDPN.

Adresses des CPDPN de santé autorisés par l'Agence de Biomédecine au 4/03/2009 :

Région	Département	Ville	Etablissement
Alsace	67	Strasbourg	CHU de Strasbourg / Hôpital Civil
Ile de France	75	Paris 15 ^e	Hôpital Necker Enfants Malades (APHP)
Ile de France	92	Clamart	Hôpital Antoine Bécclère (APHP)
Languedoc Roussillon	34	Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve

Fabry et grossesse ?

La fonction pompe du cœur est conservée. Il n'existe pas d'insuffisance cardiaque décrite dans la littérature.

Devant des douleurs thoraciques, il faut surveiller la survenue d'embolie pulmonaire.

Concernant le traitement enzymatique pendant la grossesse, il n'existe pas de littérature précise à ce sujet de suivi.

En pratique, dans la maladie de Fabry on arrête le traitement pendant la grossesse. Le risque principal est que le médicament passe la barrière du placenta. Lorsque l'on a la maladie de Fabry, un accouchement à la maison est possible en théorie. La décision doit cependant être prise au cas par cas avec les médecins référents. Avant d'envisager une grossesse, il est important de rencontrer le généticien 1 ou 2 fois.

Maladie de Fabry et contraceptif ?

Compte tenu d'un risque cardio-vasculaire propre à la maladie de Fabry, la contraception oestroprogestative est plutôt contre indiquée. La patiente informe son gynécologue de l'existence d'une maladie de Fabry.

Passage enfants/adultes ?

En France, les patients sont pris en charge dans les services de pédiatrie jusqu'à l'âge de 15 ans et 3 mois. Il faudra donc envisager aux alentours de cet âge un transfert vers les services adultes, ce qui n'est pas toujours facile pour ces adolescents attachés à leur service de pédiatrie.

Situation actuelle sur la pénurie de Fabrazyme (Algasidase bêta)

Informations disponibles sur les sites internet des associations de patients

AMPF : www.apmf-fabry.org

VML : www.vml-asso.org

QUESTIONS DES PATIENTS

Y-a-t-il des troubles de mémoire et des fonctions cognitives (perception, langage, mémoire, raisonnement, décision etc.) dans la maladie de Fabry ?

Les fonctions cognitives sont habituellement normales.

Il existe chez quelques patients des troubles de l'attention, qui peuvent soit être dus à la maladie soit liés à un syndrome dépressif qui complique parfois la maladie de Fabry.

Après un accident vasculaire cérébral (AVC) : peut-on avoir une perte de mémoire ?

C'est variable d'un patient à un autre, en fonction de la partie du cerveau qui a été lésée au cours de l'AVC.

Y-a-t-il des répercussions sociales au cours de la maladie de Fabry ?

Les effets psychologiques de la maladie de Fabry sont davantage liés à la maladie chronique qu'en rapport avec à la maladie de Fabry.

Existe-t-il une atteinte osseuse au cours de la maladie de Fabry ?

Il existe des cas d'ostéoporose et d'ostéonécrose aseptique (dégénérescence puis destruction de l'os) en particulier des têtes fémorales décrites au cours de la maladie de Fabry. La trame osseuse peut être fragilisée au cours de la maladie de Fabry en raison de l'utilisation de corticoïdes dans l'enfance ou au cours des greffes rénales, ou peut être de l'utilisation chronique de certains antalgiques, dont le TEGRETOL. Il est également possible que la raréfaction osseuse soit liée à la maladie elle-même.

Est-ce que la démarche de remboursement des appareils auditifs est reconnue ?

Le coût d'un appareil auditif est d'environ 1 500 euros pour un seul appareil. Ce prix est à multiplier par deux en cas d'appareillage auditif bilatéral.

Le remboursement par la sécurité sociale est d'environ 300 euros pour un seul appareil.

La maladie de Fabry fait partie des maladies qui justifie l'exonération du ticket modérateur et donc d'une prise en charge à 100 %.

La différence entre le remboursement par la sécurité sociale et le coût total de l'appareillage auditif peut être en partie comblée par une demande faite à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), avec attribution d'une allocation adulte handicapée (AAH) ce qui ne couvre en général pas en totalité le coût de l'appareillage et nécessite des démarches longues.

L'hérédité joue t-elle un rôle dans les symptômes ?

Il est impossible de prédire les atteintes d'organes à l'échelon individuel. Cependant, il y a une tendance au sein de certaines familles pour une atteinte ou plusieurs atteintes prédominante.

DIVERS

1. Au cours de la discussion, a été abordée l'existence et la disponibilité de la carte de soins et d'urgence maladie de Fabry établie par le ministère de la santé (voir annexe 1).

Un certain nombre de patients n'ont pas en leur possession cette carte de soins et d'urgence.

Il est donc conseillé à l'ensemble des patients présents à cette réunion de s'adresser à leur médecin s'occupant spécifiquement de la maladie de Fabry et de demander cette carte de soin et d'urgence qui peut être portée par le patient avec sa carte d'identité, sa carte de groupe sanguin et éventuellement d'autres documents comme l'équilibre du diabète ou l'équilibre d'un éventuel traitement par anticoagulant.

2. Dosage des anticorps

Il est important de doser les anticorps anti-Algasidase bêta pour les patients traités par enzymothérapie substitutive, soit par Algasidase bêta ou Algasidase alpha surtout en cas d'effets secondaires, de réaction d'allergie ou de modification de traitement en particulier quand les patients ont été traités par un premier médicament et remplacé par le deuxième médicament dans le contexte de pénurie décrite plus haut.

GLOSSAIRE

A

ADN : l'acide désoxyribonucléique est une molécule présente dans toutes les cellules vivantes. Cette dernière renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonction d'un organisme. L'ADN est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction.

Amniocentèse : procédure médicale utilisée pour un diagnostic prénatal qui consiste à extraire une petite quantité de liquide amniotique de la cavité amniotique dans laquelle se trouve le fœtus.

Asymptomatique : se dit d'un patient qui ne présente aucun signe clinique (ou symptôme) pour une maladie donnée.

C

Caryotype : ensemble des chromosomes, classés par paire. Chez l'humain, le caryotype comporte 46 chromosomes.

Consentement : Le consentement (éclairé) est l'autorisation (après information) donnée par un patient à un médecin pour que celui procède à une étude ou une intervention spécifique.

Chromosome : segment d'ADN dans lequel se trouvent les gènes. Les êtres humains ont 23 paires de chromosome. Dans chaque paire, un chromosome contenant une copie de chaque gène, un de la mère et un du père.

D

Diagnostic : identification d'une maladie notamment à partir de symptômes.

E

Enzyme : protéine produite par l'organisme et servant à modifier chimiquement d'autres substance. Les enzymes interviennent dans la dégradation ou la modification chimique des substances, afin que l'organisme puisse utiliser ou éliminer celle-ci.

Enzymothérapie substitutive (ou traitement de substitution enzymatique) : type de traitement qui consiste à remplacer une enzyme naturellement manquante ou insuffisante par l'apport à une enzyme identique externe. Pour la maladie de Fabry, l'enzymothérapie substitutive consiste à administrer régulièrement au patient une enzyme recombinante par perfusion intraveineuse, afin de remplacer l'enzyme déficiente.

F

Fécondation : union d'un ovule et d'un spermatozoïde pour créer un embryon.

Fécondation in vitro (FIV) : technique de procréation assistée dans laquelle un ovule est fécondé à l'extérieur du corps de la femme.

G

Génotype : ensemble des gènes qu'un individu possède.

Génotypage : analyse de l'ADN et donc des différents gènes que comporte un individu dans le but de rechercher une anomalie de un ou plusieurs gènes. Pour sa réalisation, ce test nécessite l'autorisation du patient qui signe un « consentement ».

H

Hérédité : une maladie est dite héréditaire lorsqu'elle est transmise des parents aux enfants.

I

Interruption médicale de grossesse (IMG) : autrefois appelée avortement thérapeutique. Désigne une interruption de grossesse pratiquée volontairement lorsque la poursuite de la grossesse met en péril la santé de la femme ou lorsque le fœtus est atteint d'une maladie grave et non curable. Contrairement à l'interruption volontaire de grossesse IVG, l'IMG peut être pratiquée au-delà de la 12^e semaines de grossesse sans limite d'âge. Elle est prise en charge par l'assurance maladie.

L

Liquide amniotique : liquide qui entoure et protège le fœtus dans l'utérus pendant la grossesse.

Lysosomes : petites structures présentes dans la majorité des cellules et jouant le rôle « d'usines de recyclage ». De nombreuses enzymes sont présentes normalement dans les lysosomes. Chacune est responsable de la dégradation spécifique d'un produit. Un déficit en une enzyme entraîne une surcharge de ce produit non dégradé dans les lysosomes, à l'origine d'une maladie lysosomale.

M

Mutation : modification de la séquence d'ADN qui va entraîner une modification de la protéine qu'elle permet de coder.

P

Phénotype : ensemble des caractéristiques observables (caractères anatomiques, morphologiques, moléculaires, physiologiques) d'un être vivant donné (ex : couleur des yeux, des cheveux etc.). Le phénotype est très dépendant du génotype, mais également pour certains caractères, de l'environnement.

Placenta : organe qui entoure le fœtus et permet les échanges entre la mère et le fœtus.

Porteur sain : individu qui possède un gène maladie mais qui n'est pas lui-même malade. Ce gène pourra être transmis à ses enfants.

V

Villosités choriales : petites excroissances se développant sur l'enveloppe de l'embryon et qui constituent le futur placenta.