

Maladie de Fabry :

Symptômes, diagnostic et traitement avec un regard particulier sur le rôle crucial de l'ophtalmologiste

Z. BENSALD, Z. MERAD;
Service d'Ophtalmologie, CHU Frantz Fanon, Blida.



Résumé

Introduction : La maladie de Fabry, une maladie lysosomale héréditaire rare, résulte de la déficience en alpha-galactosidase A. Elle engendre l'accumulation de globotriaosylcéramide, entraînant des complications multisystémiques ⁽¹⁾. Bien que les atteintes cardiaques et rénales soient bien documentées, l'implication ophtalmologique est souvent négligée. Cet article décrit les signes cliniques de la maladie et met en évidence le rôle crucial de l'ophtalmologiste dans le diagnostic et la gestion de la maladie. Dans une étude de cas familiale regroupant cinq membres, l'ophtalmologie s'est avérée être une pièce maîtresse pour établir un diagnostic certain de la maladie de Fabry. Les examens ophtalmologiques approfondis ont permis d'identifier des manifestations spécifiques de la maladie chez chaque individu, renforçant la nécessité d'une collaboration étroite entre ophtalmologistes et cliniciens spécialisés dans les maladies métaboliques pour une prise en charge optimale. **Conclusion :** Cet article explore les divers aspects de la maladie de Fabry, mettant en lumière son caractère multisystémique. L'accent est particulièrement mis sur les manifestations ophtalmologiques souvent méconnues. L'accent est mis en particulier sur les manifestations ophtalmologiques souvent méconnues et sur le rôle essentiel de l'ophtalmologiste dans le diagnostic précoce et la prise en charge de cette pathologie complexe.

>>> Mots-clés :

Maladie de Fabry, déficience en alpha-galactosidase A, complications multisystémiques.

Abstract

Introduction: Fabry disease, a rare inherited lysosomal disorder stemming from alpha-galactosidase A deficiency, leads to globotriaosylceramide accumulation and multisystemic complications. While cardiac and renal involvement is well-documented, ophthalmological implications are frequently overlooked. This article describes the clinical signs of the disease and highlights the crucial role of the ophthalmologist in the diagnosis and management of the disease. In a family case study involving five members, ophthalmology proved to be a key element in establishing a certain diagnosis of Fabry disease. In-depth ophthalmological examinations have made it possible to identify specific manifestations of the disease in each individual, reinforcing the need for close collaboration between ophthalmologists and clinicians specializing in metabolic diseases for optimal management. **Conclusion:** This article explores the various aspects of Fabry disease, highlighting its multisystemic nature. Emphasis is placed in particular on ophthalmological manifestations that are often overlooked and on the essential role of the ophthalmologist in the early diagnosis and management of this complex pathology.

>>> Keywords :

Fabry disease, alpha-galactosidase A deficiency, multisystemic complications.

Physiopathologie de la Maladie de Fabry ⁽²⁾

La maladie de Fabry, une condition génétique rare, trouve son origine dans une déficience en alpha-galactosidase A (AGAL), une enzyme lysosomale essentielle.

L'alpha-galactosidase A (α -D-galactoside galactohydrolase; EC ^(3.2.1.22)) est synthétisée sous la forme d'un précurseur polypeptidique de 429 acides aminés, dont les 31 premiers constituent le peptide signal, qui sera clivé dans le réticulum endoplasmique. Le précurseur est glycosylé pendant sa traduction puis transporté vers l'appareil de Golgi, où il se lie aux récepteurs mannose-6-phosphate, qui médient la suite du transport vésiculaire. Les enzymes sont délivrées aux lysosomes tandis que les récepteurs mannose-6-phosphate sont recyclés vers le compartiment trans de l'appareil de Golgi et vers la membrane plasmique. L'alpha-galactosidase A est une protéine d'environ 101 kDa. L'enzyme a une structure homodimérique, résultant de l'assemblage de deux sous-unités d'environ 50 kDa. (Ioannou et al., 1992 ; Ioannou et al., 1998).

La carence enzymatique conduit à l'accumulation progressive de globotriaosylcéramide (Gb3) dans divers tissus et organes, déclenchant une cascade de conséquences physiopathologiques ⁽²⁾.

A- Accumulation de Gb3 et altérations cellulaires

La carence en AGAL perturbe la dégradation normale du Gb3, un glycosphingolipide. L'accumulation intracellulaire de Gb3, notamment dans les cellules endothéliales, les cardiomyocytes et les cellules rénales, contribue à la pathogenèse de la maladie. Ces dépôts intracellulaires provoquent des altérations structurelles et fonctionnelles, déclenchant des dysfonctionnements cellulaires progressifs ⁽³⁾.

B- Impacts sur la fonction vasculaire

La maladie de Fabry engendre des dysfonctionnements vasculaires étendus. L'accumulation de Gb3 dans les cellules endothéliales altère la production de monoxyde d'azote, un régulateur clé de la vasodilatation. Cette perturbation favorise la vasoconstriction et contribue à l'ischémie tissulaire, particulièrement marquée dans les reins, le cœur et le système nerveux.

C- Inflammation et fibrose

L'accumulation de Gb3 ne se limite pas à des conséquences mécaniques, elle déclenche également des processus inflammatoires et fibrotiques ⁽²⁾. L'infiltration de cellules immunitaires et la libération de médiateurs pro-inflammatoires contribuent à l'inflammation tissulaire. Parallèlement, la fibrose, résultat de la prolifération du tissu conjonctif, affecte la structure et la fonction des organes atteints.

D- Conséquences cardiaques et rénales

La physiopathologie de la maladie de Fabry se manifeste

de manière significative au niveau cardiaque et rénal. L'accumulation de Gb3 dans les cellules cardiaques induit des altérations structurelles conduisant à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la fibrose myocardique. Dans les reins, les dépôts de Gb3 entraînent une glomérulosclérose progressive, contribuant à l'insuffisance rénale.

Génétique de la Maladie de Fabry ⁽³⁾

La maladie de Fabry, héritée selon un mode récessif lié à l'X, découle de mutations dans le gène GLA, situé sur le chromosome X. Cette condition génétique complexe présente divers aspects liés à la transmission, aux types de mutations et à la variabilité phénotypique.

A- Transmission génétique

Étant donné que le gène GLA est situé sur le chromosome X, la transmission de la maladie de Fabry est souvent liée au sexe. Les femmes porteuses d'une mutation sur un de leurs chromosomes X peuvent transmettre la maladie à leurs fils et à leurs filles, bien que la sévérité des symptômes puisse varier. Les hommes, héritant du chromosome X de leur mère, présentent généralement une expression plus sévère de la maladie, car ils n'ont pas de deuxième chromosome X fonctionnel pour compenser la mutation.

B- Types de mutations

Les mutations du gène GLA sont diverses, allant des délétions aux substitutions ponctuelles. La nature spécifique de la mutation influence la synthèse et la fonction de l'enzyme alpha-galactosidase A. Les mutations plus sévères entraînent une diminution plus importante de l'activité enzymatique, exacerbant les manifestations cliniques.

C- Variabilité phénotypique

Bien que la maladie de Fabry soit causée par des mutations spécifiques dans le gène GLA, la variabilité phénotypique entre les individus est considérable. Des facteurs tels que des variations génétiques non liées, des influences environnementales et des interactions complexes entre les gènes peuvent contribuer à cette diversité clinique. Comprendre ces facteurs est essentiel pour prédire la progression de la maladie et adapter les approches thérapeutiques de manière personnalisée.

En explorant la génétique sous-jacente de la maladie de Fabry, nous mettons en lumière la complexité de son hérédité, soulignant l'importance d'une évaluation génétique approfondie dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge de cette condition héréditaire.

Manifestations systémiques de la maladie de Fabry ⁽⁴⁾

La maladie de Fabry, bien que d'origine génétique, se manifeste de manière systémique, affectant divers organes et tissus du corps. Ces manifestations systémiques créent

un tableau clinique complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire pour le diagnostic et la gestion de la maladie.

A- Manifestations ophtalmologiques ⁽⁵⁾

1. Anomalies cornéennes

L'ophtalmologiste joue un rôle crucial dans l'évaluation des anomalies cornéennes associées à la maladie de Fabry. Les dépôts de globotriaosylcéramide peuvent provoquer des opacités cornéennes, qui sont présentes chez 90 % des patients ⁽⁶⁾, donnant un aspect typique en tourbillon d'où la dénomination « cornée verticillée », n'altérant pas la vision et nécessitant une attention particulière lors de l'examen ophtalmologique.

2. Altérations rétinienues

Les altérations rétinienues, telles que la tortuosité vasculaire, pouvant engendrer parfois des occlusions vasculaires, sont des caractéristiques courantes de la maladie. L'ophtalmologiste réalise le fond d'œil pour établir le diagnostic clinique, la rétinographie pour la documentation et dans certains cas l'angiographie pour évaluer ces modifications vasculaires, offrant ainsi des indices diagnostiques essentiels.

3. Altérations du cristallin

Le cristallin, structure transparente derrière l'iris, n'est pas épargné par les effets de la maladie de Fabry. Les dépôts de globotriaosylcéramide peuvent influencer la structure cristallinienne, entraînant des altérations qui peuvent compromettre la vision, plus particulièrement les cataractes sous-capsulaires antérieures et surtout postérieures, sont les plus retrouvées. L'ophtalmologiste, lors de l'examen, évalue soigneusement la transparence du cristallin et recherche tout signe d'opacité ou de modification de sa clarté.

4. Atteintes cardiaques

Les manifestations cardiaques occupent une place centrale dans la maladie de Fabry. L'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les cellules cardiaques entraîne une hypertrophie ventriculaire gauche, une fibrose myocardique et des anomalies de la conduction. Ces altérations peuvent conduire à des complications graves telles que l'insuffisance cardiaque.

a. Hypertrophie ventriculaire gauche

Cette augmentation de la masse musculaire cardiaque peut conduire à une dysfonction diastolique, altérant la capacité du cœur à se remplir correctement entre les battements.

b. Fibrose myocardique

Les dépôts de Gb3 favorisent également la fibrose myocardique, altérant la structure du tissu cardiaque. La fibrose compromet l'élasticité du muscle cardiaque, entraînant une rigidité et une altération de la fonction contractile. Ces altérations structurelles augmentent le risque d'arythmies et d'insuffisance cardiaque.

c. Anomalies de la conduction

La maladie de Fabry peut provoquer des anomalies de la conduction cardiaque, augmentant le risque d'arythmies

potentiellement graves. Les troubles du rythme cardiaque, tels que la fibrillation auriculaire, peuvent accroître le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

5. Manifestations rénales

Les manifestations rénales de la maladie de Fabry constituent une composante significative du tableau clinique, pouvant avoir des conséquences graves sur la fonction rénale des individus atteints.

a. Glomérulosclérose progressive

L'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les cellules rénales conduit à une glomérulosclérose progressive. Cette altération structurelle des glomérules rénaux contribue à une diminution progressive de la fonction rénale. La perte de l'intégrité des glomérules limite la capacité du rein à filtrer efficacement les déchets du sang.

b. Insuffisance rénale

La glomérulosclérose, associée à l'atteinte tubulaire, peut évoluer vers une insuffisance rénale. La réduction de la fonction rénale peut entraîner des complications systémiques, y compris des déséquilibres électrolytiques, une accumulation de déchets toxiques dans le sang et une augmentation de la pression artérielle, accentuant ainsi les risques cardiovasculaires.

c. Protéinurie et microalbuminurie

Les patients atteints de la maladie de Fabry peuvent présenter une protéinurie (l'excrétion anormale de protéines dans les urines). La microalbuminurie (augmentation des taux d'albumine dans les urines), peut également être observée. Ces marqueurs sont des indicateurs de dysfonctionnement rénal et sont surveillés de près pour évaluer la progression de la maladie.

6. Manifestations neurologiques

La maladie de Fabry peut entraîner des conséquences neurologiques importantes. Des neuropathies périphériques, des acroparesthésies douloureuses et des accidents vasculaires cérébraux sont parmi les manifestations neurologiques observées. Ces symptômes ajoutent une dimension significative à la morbidité de la maladie.

a. Neuropathies périphériques

Des neuropathies périphériques peuvent se développer, entraînant des sensations de brûlure, de picotements ou de douleur au niveau des membres. Ces symptômes peuvent altérer la qualité de vie des patients et nécessitent une prise en charge appropriée.

b. Acroparesthésies douloureuses

Les acroparesthésies douloureuses (douleurs intenses et brèves touchant les extrémités), sont une manifestation neurologique caractéristique de la maladie. Ces épisodes de douleurs peuvent être avoir un impact sur la fonction quotidienne.

Hémi-syndrome sensitif : (hypoesthésie tactile hémi-corporelle droite) d'apparition brutale.

Syndrome de pseudo-sclérose en plaques.

Les troubles cognitifs : des troubles cognitifs et déficits de la mémoire, peuvent survenir chez certains patients. Ces complications peuvent avoir des répercussions significatives sur la qualité de vie et nécessitent une évaluation approfondie.

7. Altérations dermatologiques

Les manifestations dermatologiques dans la maladie de Fabry sont caractéristiques et souvent observées dès l'enfance. Ces altérations cutanées, bien que principalement de nature bénigne, peuvent servir de marqueurs diagnostiques et contribuer à la compréhension globale de la maladie.

a. Angiokératomes

Les angiokératomes, lésions cutanées vasculaires, représentent l'une des manifestations dermatologiques les plus fréquentes de la maladie de Fabry. Ces petites papules rougeâtres à brun foncé peuvent apparaître sur différentes parties du corps, y compris les fesses, les cuisses et l'abdomen.

b. Hyperhidrose

L'hyperhidrose (sudation excessive), est une caractéristique commune de la maladie. Les patients peuvent présenter une transpiration anormalement élevée, localisée en particulier au niveau des paumes des mains et des pieds. Cette manifestation peut avoir un impact sur la qualité de vie.

8. Les signes rhumatismaux

Les manifestations rhumatismales dans la maladie de Fabry ne sont pas aussi fréquentes que dans certaines autres maladies génétiques, mais leur présence peut altérer la qualité de vie des patients.

a. Douleurs articulaires

Certains patients atteints de la maladie de Fabry peuvent présenter des douleurs articulaires. Ces douleurs, souvent décrites comme des douleurs osseuses et articulaires, peuvent affecter diverses régions du corps et contribuer à la morbidité générale.

b. Complications musculo-squelettiques

Des complications musculo-squelettiques, telles que des contractures musculaires et des limitations de la mobilité articulaire, peuvent survenir. Ces altérations peuvent avoir un impact significatif sur la fonction physique et la qualité de vie des patients.

Chronologie d'apparition des symptômes dans la maladie de Fabry ⁽⁷⁾

La maladie de Fabry présente une variabilité importante dans la chronologie d'apparition des symptômes. Le suivi précoce des manifestations est essentiel pour un diagnostic rapide et une prise en charge adaptée.

A- Enfance et adolescence :

a. *Manifestations dermatologiques* : Souvent, les premiers signes apparaissent dans l'enfance, avec des angiokératomes.

b. *Douleurs neuropathiques* : Certains enfants peuvent présenter des douleurs neuropathiques, perçues notamment comme des acroparesthésies douloureuses.

c. *Symptômes oculaires* : Les manifestations ophtalmologiques, telles que des opacités cornéennes et des altérations du cristallin, peuvent survenir à l'adolescence ou à l'âge adulte.

B- Âge adulte :

a. Anomalies cardiaques et rénales :

L'hypertrophie ventriculaire gauche, les anomalies cardiaques et les complications rénales peuvent se développer progressivement.

b. *Complications neurologiques* : Des complications neurologiques, y compris des accidents vasculaires cérébraux (AVC), peuvent survenir à l'âge adulte et ont un impact significatif sur la santé.

Le diagnostic positif

Le diagnostic positif de la maladie de Fabry nécessite une approche multidisciplinaire et repose sur :

1. Evaluation clinique initiale

Antécédents médicaux : Recueillir des antécédents médicaux détaillés, personnels et familiaux, en mettant l'accent sur les symptômes présents.

Examen physique : Réaliser un examen physique complet à la recherche de : manifestations cutanées, ophtalmologiques, cardiaques, rénales, neurologiques et autres symptômes potentiels, précédemment détaillés.

2. Consultation génétique

Analyse de l'hérédité : Comprendre l'histoire familiale et évaluer la possibilité d'une transmission génétique. La maladie de Fabry est une maladie à transmission liée au chromosome X.

Test génétique : Réaliser un test génétique pour identifier les mutations spécifiques dans le gène GLA responsable de la maladie. Ceci peut confirmer le diagnostic de manière précise.

Techniques moléculaires : Utiliser des techniques moléculaires avancées telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour détecter des variations génétiques spécifiques.

3. Examens biologiques

Dosage de l'Alpha-Galactosidase A : Mesurer l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans le sérum ou les cellules.

Dosage de Globotriaosylcéramide (Gb3) : Mesurer les niveaux de Gb3 dans le sérum ou l'urine, car son accumulation est caractéristique de la maladie de Fabry. Le dosage du

globotriaosylcéramide dans l'urine peut être effectué par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Cette technique, particulièrement sensible et spécifique, est utilisée chez les patients atteints, les femmes hétérozygotes et les patients traités par enzyme de substitution ⁽⁸⁾.

Évaluation de la fonction rénale : Mesurer la fonction rénale à l'aide de tests tels que la créatininémie et la clairance de la créatinine à la recherche d'anomalies rénales.

Recherche de protéinurie : Analyser l'urine à la recherche d'une protéinurie.

4. Examens d'Imagerie

IRM cérébrale : En cas de symptômes neurologiques, une IRM cérébrale peut être réalisée pour évaluer d'éventuelles complications, comme des accidents vasculaires cérébraux. Échographie rénale : Une échographie rénale peut aider à visualiser d'éventuelles anomalies rénales, telles que la glomérulosclérose.

Tomographie à Émission de Positons (PET) : Parfois utilisée pour évaluer l'activité métabolique des organes affectés.

5. Confirmation diagnostique

Analyse des résultats : La combinaison des résultats analysés de l'examen clinique, des tests génétiques, des examens biologiques et d'imagerie permet de confirmer le diagnostic. Une prise en charge précoce est cruciale pour ralentir l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients.

6. Diagnostic différentiel :

Éliminer d'autres pathologies présentant des symptômes similaires, comme la polyneuropathie héréditaire, afin d'assurer la spécificité du diagnostic.

Étude d'un cas familial suivi conjointement au CHU de Blida au Service d'Ophtalmologie et à l'EHS de Transplantation des Organes et des Tissus de Blida : présentation de cinq patients d'une même famille atteints de la maladie de Fabry.

Nous avons examiné une famille composée de cinq membres. La mère en tant que porteuse, a présenté des manifestations cliniques, notamment des opacités cornéennes et une tortuosité vasculaire, ainsi qu'un déficit enzymatique en alpha-galactosidase. Malgré l'absence de confirmation génétique, son statut de porteuse a été établi. Les trois frères de la fratrie ont présenté chacun des signes ophtalmologiques marqués et une insuffisance rénale est survenue à un jeune âge. Le tableau clinique a orienté le diagnostic vers une pathologie de surcharge, et imposé plusieurs examens complémentaires à la recherche d'une étiologie précise.

L'aîné âgé de 30 ans a subi une transplantation rénale provenant d'un donneur vivant en l'occurrence sa mère.

Les trois frères ont présenté des signes ophtalmologiques caractéristiques tels que la tortuosité conjonctivale (Figure 3), les

opacités cornéennes verticillées (Figures 1 et 2) et la tortuosité rétinienne (Figure 4). Bien que la confirmation génétique demeure absente, tous présentaient un déficit enzymatique en alpha-galactosidase.

La sœur issue de la fratrie, également porteuse de la maladie, a présenté des caractéristiques ophtalmologiques similaires, notamment une tortuosité vasculaire et des opacités cornéennes, avec un déficit enzymatique confirmé. Il est important de noter que, malgré la présence de signes ophtalmologiques, l'acuité visuelle était conservée chez les membres de la famille, soulignant l'importance d'une évaluation clinique minutieuse même en l'absence de déficits visuels manifestes.

Ces développements cliniques soulignent davantage l'hétérogénéité de la symptomatologie clinique au sein de cette famille, mettant en évidence l'importance d'une évaluation multidisciplinaire approfondie. En particulier, l'apparition précoce de l'insuffisance rénale chez les trois frères a orienté le diagnostic vers une pathologie de surcharge, élevant le degré de suspicion de la maladie de Fabry. Bien que la confirmation génétique n'ait pas été établie, la probabilité de la maladie de Fabry reste élevée compte tenu de la prévalence de multiples manifestations cliniques concordantes au sein de la famille. Ces résultats soulignent l'importance cruciale d'une évaluation ophtalmologique approfondie, même en l'absence de déficits visuels apparents, afin de poser un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

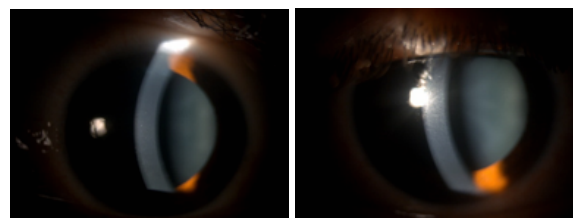


Figure 1 et 2 : Présence d'opacités cornéennes différentes chez deux frères de la fratrie.

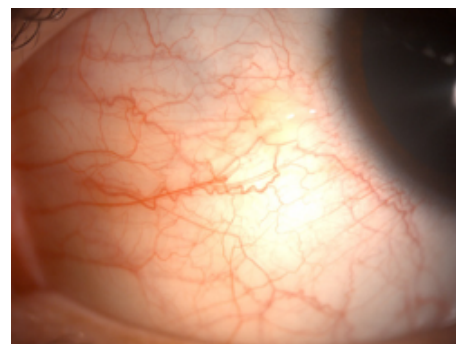


Figure 3 : Tortuosités conjonctivales observées chez le frère aîné



Figure 4 : Exemple de tortuosité vasculaire rétinienne (le même aspect a été retrouvé chez les cinq membres de la famille).

Complications de la maladie ^(4, 5, 6)

La maladie de Fabry, en raison de son impact multisystémique, peut engendrer diverses complications qui affectent la qualité de vie des individus atteints. Voici un aperçu des principales complications associées à cette maladie héréditaire rare.

A- Complications cardiaques

Hypertrophie ventriculaire gauche : augmentant le risque d'insuffisance cardiaque.

Fibrose myocardique : altérant la fonction contractile du cœur et augmentant le risque d'arythmies.

Anomalies de la conduction : Des troubles du rythme cardiaque, tels que la fibrillation auriculaire, peuvent se développer, augmentant le risque d'accidents vasculaires cérébraux.

B- Complications rénales

Glomérulosclérose : elle est progressive, conduisant à une insuffisance rénale.

Insuffisance rénale : nécessitant la dialyse à un âge jeune, ou le recours à la greffe rénale qui semble parfois être nécessaire.

C. Complications neurologiques

Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) : Les patients atteints de la maladie de Fabry présentent un risque majeur d'AVC, pouvant entraîner des déficits neurologiques.

Altérations des fonctions cognitives : Certains patients peuvent présenter des altérations des fonctions cognitives.

D. Autres complications

Altérations musculo-squelettiques : à type de douleurs articulaires et de complications musculo-squelettiques peuvent également être observées.

Prise en charge multidisciplinaire ⁽¹⁰⁾

La maladie de Fabry nécessite une prise en charge multidisciplinaire, visant à atténuer les symptômes, ralentir la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients. Voici une vue d'ensemble des approches de prise en charge :

1. Thérapie de Remplacement Enzymatique (TRE)

La TRE, utilisant des médicaments tels que l'agalsidase alpha ou bêta, vise à compenser le déficit en alpha-galactosidase A, l'enzyme déficiente dans la maladie. Elle peut contribuer à réduire l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3).

2. Thérapie génique ⁽¹¹⁾

Les recherches actuelles explorent les approches de thérapie génique pour corriger directement les mutations génétiques responsables de la maladie.

3. Gestion des complications cardiaques

Un suivi régulier avec un cardiologue est recommandé. Des médicaments peuvent être prescrits pour contrôler la pression artérielle et traiter d'autres problèmes cardiaques.

4. Gestion des complications rénales

Le suivi du néphrologue est essentiel dans la prise en charge du patient. Au cours de l'évolution de la maladie des complications rénales peuvent survenir et nécessiter une transplantation rénale.

5. Traitement des complications neurologiques

La gestion des complications neurologiques, telles que des AVC, imposent la prise en charge d'un neurologue.

6. Gestion de la douleur

Les médicaments analgésiques peuvent être prescrits dans le traitement de la douleur neuropathique.

7. Prise en charge psychologique

Le soutien psychologique peut être essentiel, surtout compte tenu de la nature chronique de la maladie. Des conseillers ou psychologues peuvent aider les patients et leurs familles à faire face aux aspects émotionnels de la maladie.

8. Éducation et adaptation du mode de vie

L'éducation des patients sur leur maladie est cruciale. Des changements de mode de vie, tels qu'une alimentation saine et la gestion du stress, peuvent contribuer à améliorer la qualité de vie. La coordination entre différents spécialistes et une communication ouverte avec le patient sont essentielles pour une prise en charge efficace de la maladie de Fabry.

Pronostic

Le pronostic de la maladie de Fabry peut varier considérablement d'un individu à l'autre en fonction de plusieurs facteurs, notamment la gravité des manifestations cliniques et le moment du diagnostic. Voici un aperçu des aspects pronostiques associés à cette maladie héréditaire rare :

1. Variabilité clinique

La variabilité dans la présentation clinique de la maladie de Fabry rend difficile une approche précise du pronostic. Certains individus peuvent présenter des formes plus sévères avec une progression rapide des symptômes, tandis que d'autres peuvent avoir des manifestations plus atténuées.

2. Atteintes cardiaques et rénales

Les complications cardiaques, telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche et la fibrose myocardique, ainsi que les complications rénales, notamment la glomérulosclérose, ont un impact significatif sur le pronostic vital.

3. Âge de début des symptômes

Un début précoce des symptômes, notamment des manifestations cardiaques et rénales, est souvent associé à un pronostic plus réservé.

4. Réponse au traitement

La réponse au traitement, y compris la thérapie de remplacement enzymatique, peut influencer positivement le pronostic en ralentissant la progression de la maladie et en atténuant la gravité des symptômes.

5. Interventions médicales

L'introduction précoce d'interventions médicales, telles que la transplantation rénale en cas d'insuffisance rénale avancée, peut jouer un rôle crucial dans la prise en charge et le pronostic de la maladie.

Recherches

Les avancées dans la recherche sur la maladie de Fabry peuvent introduire de nouvelles options thérapeutiques et améliorer le pronostic à long terme.

1. Nouvelles thérapies géniques ⁽¹¹⁾

La recherche s'oriente vers des approches de thérapie génique pour la maladie de Fabry. Ces techniques visent à corriger directement les mutations génétiques responsables de la maladie.

Compréhension des mécanismes moléculaires :

Des études moléculaires approfondies ont éclairé les mécanismes sous-jacents à l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les cellules, offrant des perspectives pour de nouvelles cibles thérapeutiques.

2. Développement de biomarqueurs

Des efforts sont déployés pour identifier des biomarqueurs spécifiques de la maladie, facilitant un diagnostic plus précoce et permettant de surveiller la progression de la maladie, comme la recherche des dépôts sur des vaisseaux rétiens in vivo par la microscopie confocale ⁽¹²⁾.

3. Études cliniques

La réalisation des études cliniques, permet d'améliorer la compréhension des symptômes et d'assurer un bon suivi de la maladie, comme la relation entre la sévérité des tortuosités rétiennes et la sévérité de la maladie ⁽¹³⁾, la diminution des tortuosités et la réponse au traitement.

Conclusion

En conclusion, la maladie de Fabry, maladie génétique rare aux manifestations multisystémiques, souligne l'importance cruciale d'un diagnostic précoce pour améliorer

significativement la qualité de vie des individus atteints par la maladie. La complexité de cette pathologie nécessite une sensibilisation accrue des professionnels de la santé pour assurer une identification rapide des symptômes de la maladie.

La reconnaissance précoce des signes cliniques, tant au niveau des manifestations cutanées, ophtalmologiques, cardiaques, rénales, neurologiques qu'au niveau d'autres symptômes, permet d'initier une prise en charge préventive et personnalisée. La formation des médecins qualifiés dans la détection et la prise en charge de la maladie de Fabry est ainsi un maillon essentiel dans l'amélioration du parcours de soins des patients.

Le diagnostic précoce permet une intervention thérapeutique appropriée, telles que la thérapie de remplacement enzymatique et d'autres traitements spécifiques en développement. Une approche multidisciplinaire, impliquant plusieurs spécialités médicales est indispensable pour une prise en charge efficiente.

Date de soumission

18 décembre 2023.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. Maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) : innovations thérapeutiques récentes par Dominique P. Germain Unité de Génétique Clinique. Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris Reçu le 11 mars 2002.
2. Maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) : Physiopathologie, signes cliniques et aspects génétiques par Dominique Paul Germain Unité de Génétique Clinique. Hôpital Européen Georges Pompidou. 20, rue Leblanc. 75015 Paris Reçu le 11 mars 2002.
3. [Fabry disease. Clinical and genetic aspects. Therapeutic perspectives]. Germain DP. Rev Med Interne. 2000 Dec; 21(12):1086-103. doi: 10.1016/s0248-8663(00)00269-1. PMID: 11191676 Review.
4. Guide illustré de la maladie de Fabry Olivier Lidov, Thomas Sense, service de médecine interne rhumatologie Paris.
5. 398 Atteintes ophtalmologiques de la maladie de Fabry - 14/05/09 Ocular findings in Fabry disease. Doi : 10.1016/S0181-5512(09)73522-3 G. Alessi ¹, S. Doan ², Y. Lief ², E. Gabison ², T. Papo ², I. Cocherneau ², O. Lidove ²; Aix-en-Provence ² Paris.
6. Samiy. Ocular Features of Fabry Disease: Diagnosis of a Treatable Life-threatening Disorder. Survey of Ophthalmology 2008; 53(4):416-22.
7. Fabry disease: A review of current management strategies September 2010 QJM: monthly journal of the Association of Physicians 103(9):641-59 DOI:10.1093/qjmed/hcq117.
8. Dosage du globotriaosylcéramide dans l'urine Globotriaosylceramide measurement in urine Monique Piraud¹*, Fanny de Goiffon¹, Roseline Froissart¹, Irène Maire¹ et Marie-Thérèse Vanier²; 1 Laboratoire de Biochimie Pédiatrique, Hôpital Debrousse, 29, rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 05, France 2 Fondation Gillet Mérieux, Centre Hospitalier Lyon- Sud, chemin Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.
9. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions Ken Kok ¹, Kimberley C. Zwiars ¹, Rolf G. Boot ¹, Hermen S. Overkleeft ², Johannes M. F. G. Aerts ¹*, and Marta Artola ¹*,
10. Fabry Disease and Its Management: A Literature Analysis April 2023 Cureus 15(4) DOI:10.7759/cureus.37048.
11. Gene therapy for Fabry disease: Progress, challenges, and outlooks on gene-editing July 2021 Molecular Genetics and Metabolism 134(1612) DOI:10.1016/j.ymgme.2021.07.006.
12. IN VIVO OBSERVATION OF RETINAL VASCULAR DEPOSITS USING ADAPTIVE OPTICS IMAGING IN FABRY DISEASE September 2019 Retina 40(8):1 DOI:10.1097/IAE.0000000000002648.
13. Retinal vessel tortuosity as a prognostic marker for disease severity in Fabry disease December 2021 Orphanet Journal of Rare Diseases 16(1) DOI:10.1186/s13023-021-02080-0 Yevgeniya Atiskova¹, Jan Wildner¹, Martin Stephan Spitzer¹, Charlotte Aries², Nicole Muschol² and Simon Dul.