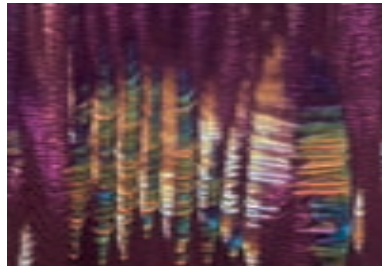


## Atteinte respiratoire de la maladie de Fabry

Sudheera Magage, Jean-Claude Lubanda, Dominique P. Germain, Jan Bultas, Debora Karetová, Alès Linhart

> Peu de données sont disponibles concernant l'atteinte pulmonaire de la maladie de Fabry, une pathologie rare du métabolisme des sphingolipides de transmission liée à l'X. Une accumulation de glycosphingolipides a cependant été observée dans les cellules ciliées et les cellules en goblet recueillies lors du lavage broncho-alvéolaire. Cliniquement, une dyspnée, des infections à répétitions, une obstruction des voies aériennes et une réduction de la capacité de diffusion des gaz ont été rapportées chez les patients atteints de maladie de Fabry. Dans ce travail, les données spirométriques ont été colligées pour 50 patients (27 femmes hétérozygotes et 23 hommes hémizygotes) et comparées aux valeurs obtenues pour des contrôles appariés pour l'âge, le sexe et le tabagisme. Par rapport à la population contrôle, les patients atteints de maladie de Fabry avaient tous des mesures spirométriques significativement diminuées. L'atteinte était plus sévère chez les hommes que chez les femmes. Les paramètres spirométriques diminuaient avec l'âge à la fois pour les contrôles et les patients atteints de maladie de Fabry. Durant le suivi, une décroissance significative des valeurs attendues de FEV<sub>1</sub> % et FEF<sub>25-75</sub> % fut observée chez les hommes comme chez les femmes. ◀



S. Magage, J.C. Lubanda, J. Bultas, D. Karetová, A. Linhart : 2<sup>e</sup> Département de Médecine interne, 1<sup>re</sup> École de Médecine, Université Charles, U nemocnice 2, 128 08 Prague 2, République Tchèque.

[alinh@lf1.cuni.cz](mailto:alinh@lf1.cuni.cz)

D.P. Germain : Unité de Génétique Clinique, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

avec une atteinte pulmonaire [3]. Cliniquement, une dyspnée, une toux chronique, un syndrome obstructif bronchique et une réduction de la capacité de diffusion ont été rapportés chez les patients atteints de maladie de Fabry [2, 4, 5]. Dans cette étude, des tests spirométriques ont été réalisés chez 50 patients atteints de maladie de Fabry et comparés aux valeurs obtenues pour des témoins appariés pour l'âge, le sexe, et la consommation tabagique.

### Patients et méthodes

Notre série comportait 50 patients (23 hommes et 27 femmes) atteints de maladie de Fabry. Le diagnostic fut confirmé par le dosage de l'alpha galactosidase leucocytaire et/ou la mise en évidence d'une mutation dans le gène *GLA*. Une histoire clinique détaillée fut établie pour chaque patient (tabagisme, antécédents d'asthme, de bronchite chronique avec toux sèche ou grasse, dyspnée). Tous les sujets eurent un examen spirométrique standard [6]. Les indices spirométriques obtenus comprenaient la capacité ventilatoire forcée (CVF), le volume expiratoire forcé/seconde (FEV<sub>1</sub>), et le flux expiratoire forcé 25 %-75 % (FEF<sub>25-75</sub>). Une obstruction bronchiolaire fut définie par un FEV<sub>1</sub> > 80 % et un FEF<sub>25-75</sub> % < 70 % ; une obstruction mineure par un FEV<sub>1</sub> situé entre 60 et 79 % par rapport aux valeurs des témoins ; une obstruction modérée par un FEV<sub>1</sub> entre 50 et 59 % et une obstruction sévère par un

L'atteinte respiratoire de la maladie de Fabry, une erreur innée du métabolisme des sphingolipides due à un déficit en  $\alpha$ -galactosidase lysosomale, a fait l'objet d'un nombre limité de travaux [1-5]. Une accumulation de glycosphingolipides a été observée dans les cellules de l'épithélium bronchique recueillies après lavage bronchio-alvéolaire (LBA), ainsi que dans les cellules musculaires lisses des bronches et des vaisseaux pulmonaires examinées après biopsie [1, 2]. L'étude au microscope électronique a pu également montrer la présence d'inclusions lamellaires dans les cellules obtenues par expectoration forcée chez une femme hétérozygote

FEV<sub>1</sub> < à 50 % [7] (Figure 1). Chez les patients atteints de maladie de Fabry présentant un certain degré d'obstruction, un test de bronchodilatation fut réalisé avec nouvelle mesure des paramètres spirométriques après 15 minutes de repos.

## Résultats

Les principales caractéristiques spirométriques des malades et des témoins sont présentées dans le *Tableau 1*. Les patients atteints de maladie de Fabry avaient une réduction significative de toutes les variables spirométriques mesurées par rapport aux témoins. Seuls 10 patients ne présentaient pas d'anomalies. L'atteinte prédominante était une obstruction bronchiolaire mais 10 patients présentaient une obstruction significative, parmi lesquels 5 avait une obstruction modérée, et 2 une obstruction sévère. Les valeurs attendues de CVF %, FEV<sub>1</sub> % et FEF<sub>25-75</sub> % étaient diminuées chez les patients hémizygotés ainsi que chez les hétérozygotés pour le FEV<sub>1</sub> % et FEF<sub>25-75</sub> %. Vingt hommes hémizygotés sur 23 avaient des signes d'obstruction ; 8 avaient une obstruction cliniquement significative et 12 une obstruction bronchiolaire. Parmi les femmes hétérozygotés, 20/27 avaient des signes d'obstruction. Cependant, il ne s'agissait généralement que d'une obstruction bronchiolaire. Lorsqu'un certain degré d'obstruction empêchait la réalisation des tests, ceux-ci furent réalisés à nouveau 15 minutes après administration de bronchodilatateurs. Pour les 13 malades ainsi étudiés (9 hommes et 4 femmes), l'obstruction s'est montrée au moins partiellement réversible ; la réversibilité étant plus fréquente chez les hommes en particulier ceux qui avaient un degré d'obstruction plus élevé.

Les données spirométriques brutes montrèrent une décroissance significative de toutes les valeurs selon l'âge, chez les patients comme chez les témoins. Les valeurs attendues (FVC %, FEV<sub>1</sub> %, et FEF<sub>25-75</sub> %) diminuaient avec l'âge chez les hommes hémizygotés, mais pas chez les contrôles.

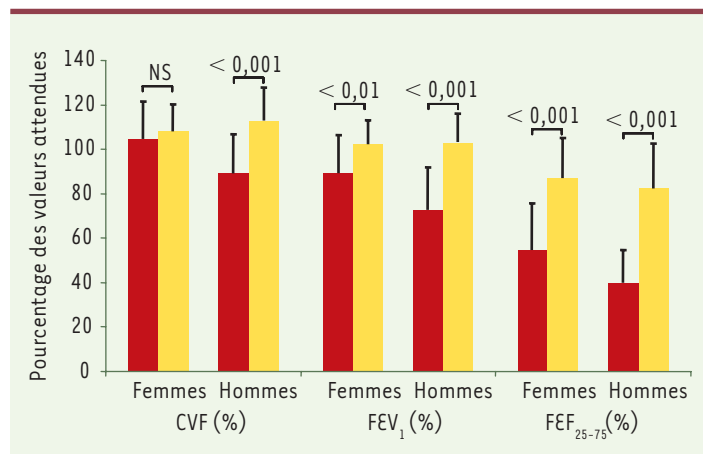


Figure 1. Comparaison des valeurs spirométriques attendues pour les patients atteints de maladie de Fabry (■) et les témoins (■) selon le sexe.

Des examens itératifs furent réalisés pour un sous-groupe de 28 patients (17 hommes et 11 femmes) avec un suivi médian de 26 mois. Les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes (49 ans versus 35 ans) Une diminution significative des valeurs de FEV<sub>1</sub> % et de FEF<sub>25-75</sub> % fut observée durant le suivi sans traitement, l'aggravation étant plus nette chez les malades plus âgés pour le FEV<sub>1</sub> %.

## Discussion

Ce travail est à notre connaissance la première étude analysant l'impact de la surcharge métabolique sur la fonction respiratoire en comparant les tests spirométriques entre une cohorte relativement importante (n = 50) et une population témoin appariée pour l'âge, le sexe et le tabagisme. Nos résultats montrent une obstruction bronchique chez la majorité des malades atteints de maladie de Fabry (83 % des hommes hémizygotés et 74 % des femmes hétérozygote), cliniquement significative pour 34 % des hommes et 7 % des femmes. Dans les cas les plus sévères, l'obstruction s'accompagnait d'une diminution significative de la CVF, suggérant une atteinte respiratoire dépassant le cadre d'une simple maladie obstructive. En pratique clinique, les résultats spirométriques sont exprimés en pourcentage des valeurs mesurées par rapport à celles prédites ou attendues en fonction de la masse corporelle, du sexe et de l'âge. Dans cette étude, nous avons trouvé une diminution avec l'âge des valeurs attendues des tests spirométriques des hémizygotés par rapport aux contrôles.

Le suivi en l'absence de traitement d'un sous-groupe de 28 sujets a montré une diminution progressive du FEV<sub>1</sub> % chez les hémizygotés et une diminution de la FEF<sub>25-75</sub> % à la fois chez les hémizygotés et les hétérozygotés. De plus, la diminution de la FVC et de la FEV<sub>1</sub> semble montrer une aggravation non linéaire de la maladie, en particulier chez les sujets plus âgés. La cause primitive de l'obstruction résulte vraisemblablement du rétrécissement des bronchioles par les dépôts de globotriaosylcéramide [2]. La diminution du FEF<sub>25-75</sub> % est en accord avec cette hypothèse, d'autant que seul ce paramètre diminue lors du suivi chez les sujets jeunes. Toutefois, l'atteinte observée dans cette étude, avec en particulier diminution de la FEV<sub>1</sub> chez les hommes plus âgés, permet de supposer que l'obstruction débute dans les bronchioles mais atteint subséquentement d'autres structures pulmonaires au fur et à mesure que la maladie évolue.

	<b>Fabry</b> <b>n = 50</b>	<b>Témoins</b> <b>n = 50</b>	<b>p</b>
CVF (Litres)	3,67 ± 0,96	4,34 ± 1,40	< 0,01
CVF (%)	97,7 ± 18,7	110,3 ± 13,6	< 0,001
FEV <sub>1</sub> (L)	2,60 ± 0,81	3,39 ± 0,98	< 0,0001
FEV <sub>1</sub> (%)	81,5 ± 19,8	102,6 ± 11,6	< 0,0001
FEF <sub>25-75</sub> (L)	2,13 ± 1,09	3,40 ± 1,12	< 0,0001
FEF <sub>25-75</sub> (%)	48,4 ± 19,7	85,1 ± 18,7	< 0,0001
FEV <sub>1</sub> /FVC	70,2 ± 10,2	79,1 ± 7,0	< 0,0001

**Tableau I. Principales valeurs spirométriques (moyenne ± écart-type).** CVF : capacité vitale forcée ; FEV<sub>1</sub> : volume expiratoire forcé/seconde ; FEF<sub>25-75</sub> % : flux respiratoire forcé.

## Conclusion

Cette étude réalisée sur une série de 50 patients atteints de maladie de Fabry montre l'existence d'une atteinte respiratoire obstructive, évolutive avec l'âge, plus importante chez les hommes hémizygotés que chez les femmes hétérozygotés, chez lesquelles elle existe néanmoins. Ce travail pourra servir de base à des études ultérieures d'évaluant l'efficacité du traitement par enzyme de substitution sur la fonction respiratoire. ♦

## SUMMARY

### Respiratory involvement in patients with Fabry disease

Few data are available regarding pulmonary involvement in Fabry disease (FD), an X-linked inborn error of sphingolipid metabolism. Glycosphingolipid accumulation has been observed in ciliated epithelial and goblet cells obtained by bronchoalveolar lavage and in pulmonary vascular and bronchial smooth muscle cells. Clinically, dyspnea, pulmonary infections, airway obstruction and reduced diffusion capacity have been reported in FD patients. In the present study, spirometric data obtained in 50 FD patients were compared to those of a control population matched for age, gender and smoking status. As compared with the control population, Fabry patients had all measured spirometric variables significantly reduced. A more severe involvement was observed in hemizygous men than in heterozygous females. Both in FD patients and in control individuals, raw spirometric parameters decreased with age. During follow-up, significant decrease was noted in FEV<sub>1</sub> % and FEF<sub>25-75</sub> % values in men and women. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Smith P, Heath D, Rodgers B, Helliwell T. Pulmonary vasculature in Fabry's disease. *Histopathology* 1991 ; 19 : 567-9.
2. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1004-10.
3. Kelly MM, Leigh R, McKenzie R, et al. Induced sputum examination : diagnosis of pulmonary involvement in Fabry's disease. *Thorax* 2000 ; 55 : 720-1.
4. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980 ; 68 : 898-905.
5. Kariman K, Singletray WV Jr, Sieker H. Pulmonary involvement in Fabry's disease. *Am J Med* 1978 ; 64 : 911-2.
6. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European respiratory society task force. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 1398-420.
7. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European respiratory society. *Eur Respir J* 1993 ; 16 : 5-40.

## TIRÉS À PART

A. Linhart