



LA MALADIE  
DE FABRY

*Un livret  
pour les parents  
et les patients*

**AIRG**

[www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

*Ce livret a été conçu pour aider  
les patients atteints de la maladie de Fabry.  
Certaines références dans le texte,  
concernant les noms commerciaux  
de produits ou de médicaments,  
les autorisations de mise sur le marché  
et les taux de remboursement,  
sont propres à la France.  
Pour les patients ne résidant pas en France,  
des modifications seront apportées  
par les médecins traitants.*

Vous pouvez commander ce livret  
à l'Association AIRG à l'adresse suivante :

Association AIRG  
BP 78  
75261 Paris CEDEX 06

[www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

Ce livret a été conçu comme une aide destinée aux patients ou aux parents d'enfants atteints de maladie de Fabry. Il vise à faciliter leur compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie et des conséquences de la maladie.

Il présente une vue générale des informations actuelles sur la maladie de Fabry et détaille en particulier la prise en charge de la maladie et les avancées thérapeutiques récentes. Les résultats obtenus permettent d'espérer de nouveaux progrès à l'avenir.

L'AIRG, qui est à l'origine de ce livret, a comme mission de promouvoir et diffuser l'information sur les maladies rénales génétiques, dont la maladie de Fabry. Des informations fiables améliorent le dialogue et la confiance entre les familles, les patients et les médecins et apportent également un espoir raisonné à ces patients et à leurs familles.

---

#### Les auteurs

---

DR FRÉDÉRIC BARBEY	Division de Néphrologie. Centre Hospitalier Vaudois, Lausanne, Suisse.
PR PHILIPPE DENIS	Service d'Ophthalmologie. Hôpital Edouard Herriot, Lyon.
DR DOMINIQUE GERMAIN	Unité de Génétique Clinique. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
DR MARIE-CLAIRE GUBLER	Unité 423 Inserm. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
DR NATHALIE GUFFON	Service de Pédiatrie. Hôpital Edouard Herriot, Lyon.
PR JEAN-PIERRE GRÜNFELD	Service de Néphrologie. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
PR JEAN-PHILIPPE LESBRE	Service de Cardiologie. Centre hospitalier universitaire, Amiens.
DR MICHELINE LEVY	Unité 535 Inserm. Hôpital Paul Brousse, Villejuif.
DR OLIVIER LIDOVE	Service de Médecine Interne. Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris.
DR IRÈNE MAIRE	Laboratoire de Biochimie Pédiatrique. Hôpital Debrousse, Lyon.
PR LIVIA POENARU	Laboratoire de Génétique. Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, Paris.

EDITÉ PAR MICHELINE LEVY

# S O M M A I R E

QUELQUES ÉLÉMENTS DE GÉNÉTIQUE	5
LA MALADIE DE FABRY. GÉNÉRALITÉS	9
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	19
DIAGNOSTIC GÉNIQUE OU MOLÉCULAIRE	
DOULEURS, ANOMALIES DE LA SUDATION, ANGIOKÉRATOMES, TROUBLES DIGESTIFS, VERTIGES ET BAISSÉ DE L'AUDITION, FATIGUE, TROUBLES PULMONAIRES, LYMPHŒDÈME CHEZ LE GARÇON HÉMIZYGOTE ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE ET LEUR TRAITEMENT	23
L'ATTEINTE OCULAIRE	33
CHEZ LE GARÇON HÉMIZYGOTE ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE ET SON TRAITEMENT	
L'ATTEINTE RÉNALE	37
CHEZ L'HOMME HÉMIZYGOTE ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE ET SON TRAITEMENT	
L'ATTEINTE CARDIAQUE	51
CHEZ L'HOMME HÉMIZYGOTE ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE ET SON TRAITEMENT	

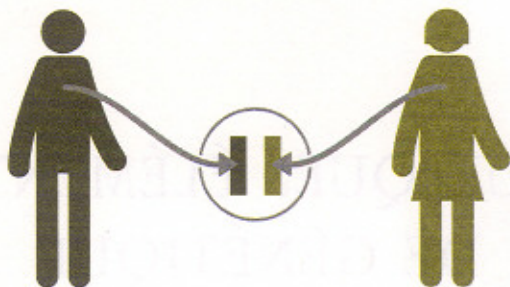
L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE CHEZ L'HOMME HÉMIZYGOTE ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE ET SON TRAITEMENT	59
LES FORMES ATYPIQUES CHEZ L'HOMME HÉMIZYGOTE "VARIANT CARDIAQUE" ET "VARIANT RÉNAL"	63
LES MANIFESTATIONS CHEZ LA FILLE/FEMME HÉTÉROZYGOTE	67
LA PRISE EN CHARGE D'UN ENFANT ATTEINT (GARÇON OU FILLE)	71
LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL	75
LE TRAITEMENT ENZYMATIQUE SUBSTITUTIF	79
LA RECHERCHE	85
LEXIQUE	89



## QUELQUES ÉLÉMENTS DE GÉNÉTIQUE

La première cellule de l'embryon contient toutes les informations génétiques qui permettront de fabriquer les éléments dont chaque cellule a besoin tout au long de la vie. Dans la cellule, le matériel génétique se présente sous forme de filaments, ou chromosomes, que l'on peut observer au microscope.

## *Qu'est-ce qu'un chromosome ?*



Les cellules somatiques\* d'un organisme humain contiennent dans leur noyau 46 chromosomes répartis en 23 paires. Chaque paire est formée d'une copie du chromosome hérité du père et d'une copie du chromosome hérité de la mère.

Il y a 22 paires de chromosomes, identiques dans les deux sexes, appelés autosomes ; ils sont numérotés de 1 à 22.

La 23<sup>ème</sup> paire est formée par deux chromosomes dits "sexuels". Ils sont essentiels pour la détermination du sexe et sont différents chez la femme et chez l'homme. Chez la femme, la paire n°23 est formée par deux chromosomes X, l'un provenant de la mère et l'autre du père. Chez l'homme, la paire n°23 est formée par un chromosome X provenant de la mère et par un chromosome différent, le chromosome Y, provenant du père.

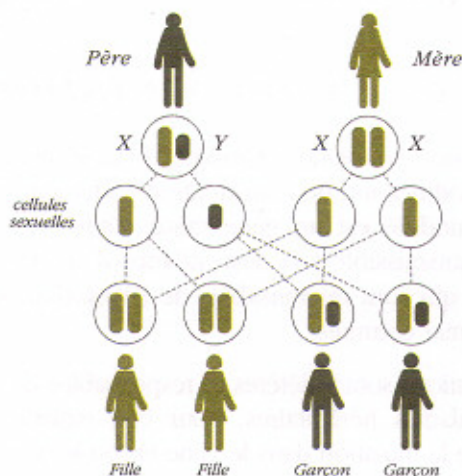
Seuls les noyaux des cellules sexuelles reproductrices (ovules chez la femme, spermatozoïdes chez l'homme) possèdent un seul exemplaire de chaque paire de chromosomes et contiennent 23 chromosomes. L'œuf fécondé, résultat de l'union de l'ovule et du spermatozoïde,

renferme le matériel génétique des deux parents. Cette première cellule va se multiplier pour donner les quelques milliards de cellules qui constituent l'être humain.

## *Comment se détermine le sexe ?*

La répartition des chromosomes sexuels se fait au hasard dans les cellules sexuelles. Chez la femme, l'ovule contient l'un des deux chromosomes X. Chez l'homme, le spermatozoïde contient le chromosome X ou le chromosome Y.

Si la première cellule de l'embryon renferme deux chromosomes X (l'un venant de la mère, l'autre venant du père), l'embryon devient une fille. Si cette première cellule renferme un chromosome X (venant de la mère) et un chromosome Y (venant du père), l'embryon devient garçon.



## *Qu'est-ce qu'un gène ?*

C'est l'unité élémentaire du patrimoine génétique de tout être vivant. L'ensemble des gènes détermine à la fois les caractéristiques communes à tous les membres d'une espèce et les caractéristiques propres à chaque individu. On estime qu'il y a chez l'Homme 30.000 gènes différents.



Les gènes sont situés sur les chromosomes. Les chromosomes sont faits d'une molécule appelée acide désoxyribonucléique (ADN\*) sur laquelle des bases\* se succèdent dans un ordre précis.

Un gène est une région d'ADN qui code, c'est-à-dire dirige la fabrication d'une (ou de plusieurs) protéine(s). Les protéines peuvent être considérées comme des machines-outils qui font fonctionner l'organisme. Mais ce fonctionnement est compliqué. En effet, l'expression d'un gène varie au cours du temps et varie d'un organe à l'autre. De plus, les protéines interagissent les unes avec les autres et leurs interactions évoluent avec le temps.

Chaque protéine est composée par des acides\* aminés qui se succèdent en ordre précis. C'est la succession normale de groupes de trois bases sur le gène qui détermine la succession normale des acides aminés dans la protéine correspondante, assurant ainsi le bon fonctionnement de cette protéine.

## *Qu'est-ce qu'une mutation ?*

C'est une modification soudaine, chimique de la séquence du gène résultant en une modification de l'information codée par ce gène : on dit que ce gène modifié est un gène muté. Cette modification de l'information est transmissible à la descendance d'un sujet atteint. Ce sont les mutations qui sont responsables de l'évolution des espèces. Leurs causes sont mal connues.

Mais certaines mutations sont délétères et responsables de la survenue des différentes maladies héréditaires. Pour une maladie héréditaire donnée, la place de la mutation dans le gène et /ou le type d'altération du gène sont variables.

Selon sa place dans le gène ou son type, une mutation peut être responsable

- de l'absence de la protéine normalement codée par le gène ;
- ou de la fabrication d'une protéine défectueuse qui fonctionne mal.

La place de la mutation dans le gène et/ou son type peuvent varier d'une famille à l'autre. Mais tous les membres d'une famille, s'ils sont atteints, ont la même mutation.

# LA MALADIE DE FABRY GÉNÉRALITÉS

La maladie de Fabry est une maladie rare ; selon les études sa fréquence est estimée de 1 sur 40.000 à 1 sur 100.000. Elle est présente dans tous les pays. C'est en 1898 que deux dermatologues, Johannes Fabry (en Allemagne) et William Anderson<sup>1</sup> (en Angleterre) rapportaient chacun, indépendamment l'un de l'autre, les premières descriptions de la maladie.

Les nombreuses observations de patients ont permis par la suite de décrire différents aspects cliniques et de comprendre progressivement que :

- la maladie est caractérisée par l'accumulation d'un matériel lipidique<sup>2\*</sup> anormal dans les cellules de l'organisme ;
- ce matériel s'accumule dans les lysosomes, structures particulières de la cellule ;
- cette accumulation est due à un déficit en une enzyme présente dans les lysosomes, l' $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ = alpha) ;
- la maladie est héréditaire, la transmission dans les familles étant liée au chromosome X (on emploie aussi les termes de "maladie liée au sexe").

## *La maladie de Fabry est une maladie des lysosomes<sup>3</sup>*

### *Qu'est ce qu'un lysosome ?*

L'organisme comporte plusieurs milliards de cellules. Chaque cellule est constituée par du cytoplasme limité par une membrane. Dans le cytoplasme, on identifie un noyau (contenant les chromosomes) et plusieurs structures différentes, dont les lysosomes, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Les lysosomes sont de petites formations (une centaine par cellule) limitées par une membrane. Ce sont les "sites de recyclage" de la cellule. En effet, c'est dans les lysosomes que sont découpées en morceaux les substances qui y sont transportées. Rappelons que cette destruction fait partie du processus normal de la vie et que la matière

1. D'où le nom de maladie d'Anderson-Fabry dans les pays anglo-saxons.

2. Ces lipides ne proviennent pas de l'alimentation. Une restriction en graisses n'a donc pas d'effets.

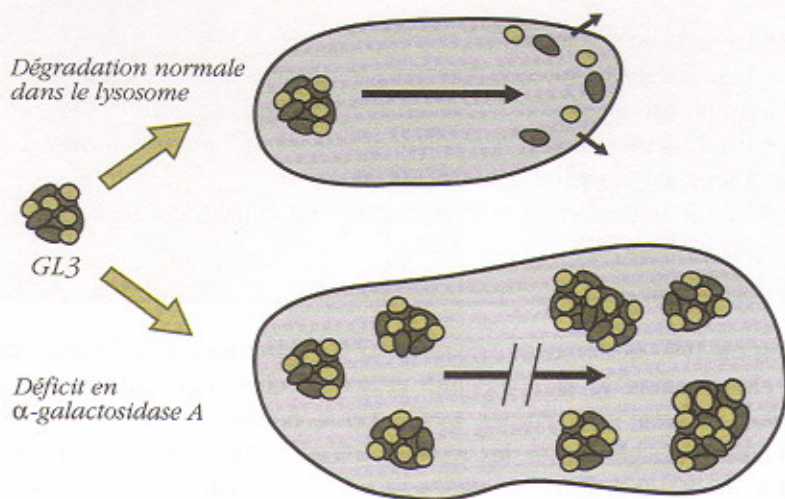
3. On connaît une cinquantaine de maladies lysosomales, chacune étant provoquée par un déficit en une enzyme. Ce sont toutes des maladies graves.

vivante est en perpétuel renouvellement. Lorsque les lysosomes ne fonctionnent pas, ce "recyclage" n'est plus assuré : les molécules non dégradées s'accumulent et perturbent les fonctions des cellules.

### *Que se passe-t-il dans la maladie de Fabry ?*

La maladie résulte du dépôt anormal dans les cellules d'une substance glycosphingolipidique\*, le globotriaosylcéramide, (en abrégé Gb3 ou GL3 ; GL3 est l'abrégié utilisé dans ce livret), appelé aussi céramide trihexoside (en abrégé CTH).

Le défaut primaire responsable est le déficit en  $\alpha$ -galactosidase A, l'enzyme qui normalement dégrade le GL3. Cette découverte majeure des années 60 a rendu possible le diagnostic de la maladie par la mesure de l'activité de l' $\alpha$ -galactosidase A dans le sang chez le garçon.



*Le GL3 pénètre dans le lysosome ; sous l'action de l' $\alpha$ -galactosidase A, il est normalement dégradé. S'il y a un déficit de l'enzyme, la dégradation normale ne peut s'effectuer et des fragments non dégradés s'accumulent dans le lysosome ; cette accumulation conduit à un engorgement des cellules et aboutit à une maladie de surcharge.*

Les techniques permettant la production en grande quantité d' $\alpha$ -galactosidase A humaine par génie\* génétique ont stimulé les recherches conduisant à la mise en place d'un traitement enzymatique substitutif<sup>4</sup>, ouvrant ainsi une nouvelle ère thérapeutique de la maladie de Fabry. Ce traitement s'associe maintenant au traitement symptomatique, seul prescrit jusqu'à présent.

## *La transmission de la maladie dans les familles*

L'étude des familles des patients avait depuis longtemps permis de suggérer que la transmission était récessive liée au chromosome X.

### *Critères de reconnaissance d'une maladie liée au chromosome X*

- La maladie se manifeste chez les garçons.
- Les femmes peuvent n'avoir aucun signe ou bien présenter une forme habituellement moins sévère que les hommes.
- Un homme malade n'a aucun fils malade, mais il transmet l'anomalie du gène à toutes ses filles.
- Une femme atteinte peut transmettre l'anomalie du gène à ses fils et à ses filles.

C'est en 1986 que le gène codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A, localisé sur le chromosome X, était identifié et appelé GLA. Cette découverte a ouvert la voie aux études moléculaires permettant d'identifier les mutations du gène chez les patients. Plus de 200 mutations du gène GLA ont été caractérisées ; elles sont pour la plupart propres à chaque famille.

4. La maladie de Fabry est la seconde maladie lysosomale à bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif. La première maladie ainsi traitée est la maladie de Gaucher caractérisée par un gros foie, une grosse rate et une atteinte osseuse. L'efficacité du traitement enzymatique substitutif y a été clairement démontrée ces 10 dernières années.

### Quelques définitions indispensables !

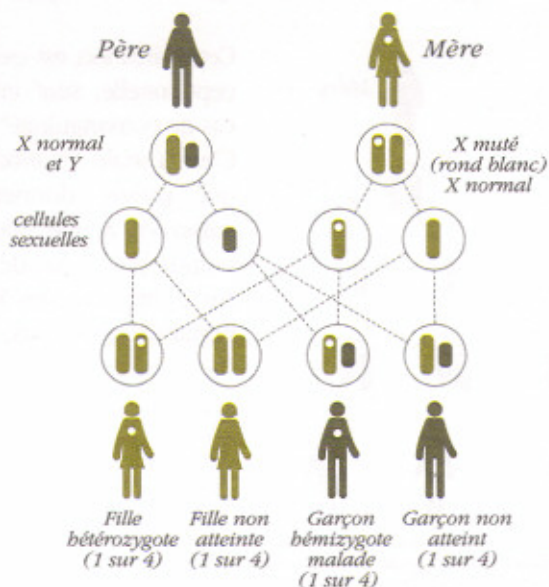
Si la mutation du gène GLA se trouve sur :

- le chromosome X unique de l'homme, on dit que cet homme est *bémizygote malade* ;
- l'un des 2 chromosomes X de la femme, on dit que cette femme porteuse de la mutation est *bétérozygote ou conductrice* (ce qui signifie qu'elle peut transmettre la maladie) ;
- les 2 chromosomes X de la femme, on dit que cette femme est *homozygote malade*.

### Quel est le risque de transmission de la maladie aux enfants ?

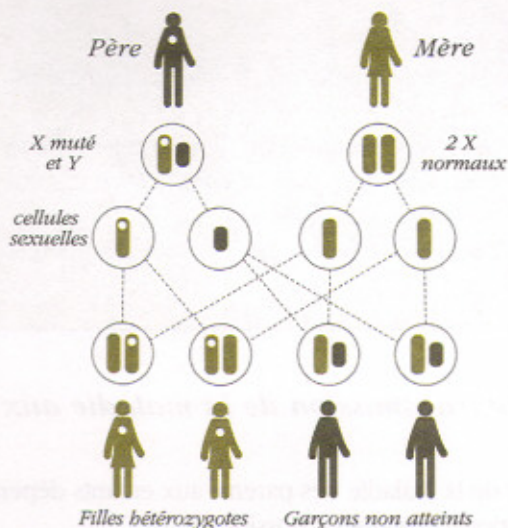
Le risque de transmission de la maladie des parents aux enfants dépend du type d'union. Trois types d'union sont possibles.

#### 1. Union d'une femme bétérozygote avec un homme sain



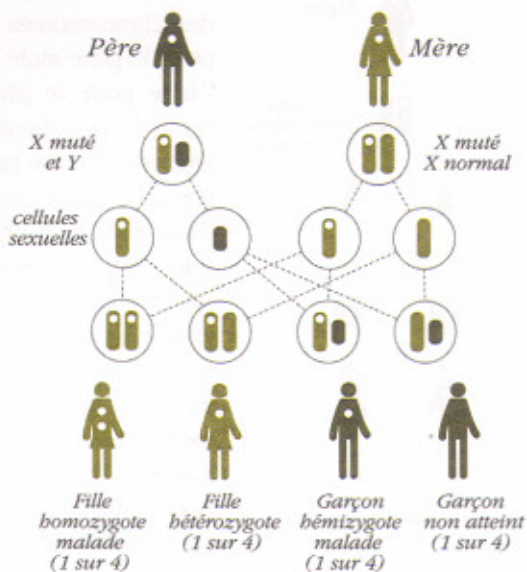
Chez cette mère, l'un des chromosomes X porte le gène muté et l'autre porte le gène normal. A chaque grossesse, chaque garçon a un risque sur 2 d'être malade et chaque fille un risque sur 2 d'être bétérozygote conductrice. Le garçon et la fille indemnes génétiquement peuvent être rassurés définitivement pour eux-mêmes et pour leur descendance.

## 2. Union d'un homme hémizyote malade et d'une femme saine



Chez cet homme, le chromosome X porte le gène muté. Toutes les filles reçoivent ce chromosome X ; elles sont hétérozygotes et risquent de transmettre l'anomalie génétique à certains de leurs enfants (situation précédente). Les garçons reçoivent le chromosome Y de leur père : tous sont indemnes.

## 3. Union d'un homme hémizyote malade et d'une femme hétérozygote



Cette situation est exceptionnelle, sauf en cas de consanguinité\*. C'est la seule situation qui puisse donner naissance à une fille homozygote malade, ses 2 chromosomes X portant le gène muté.

#### *4. Une situation exceptionnelle*

La maladie survient chez un garçon alors que sa mère n'est pas porteuse de la mutation. C'est dans l'ovule de cette mère qu'une mutation, appelée néomutation, est survenue brutalement lors de la fécondation. Comme il est expliqué précédemment, ce garçon risque de transmettre la mutation à ses filles.

### *La maladie peut apparaître sous différents aspects cliniques*

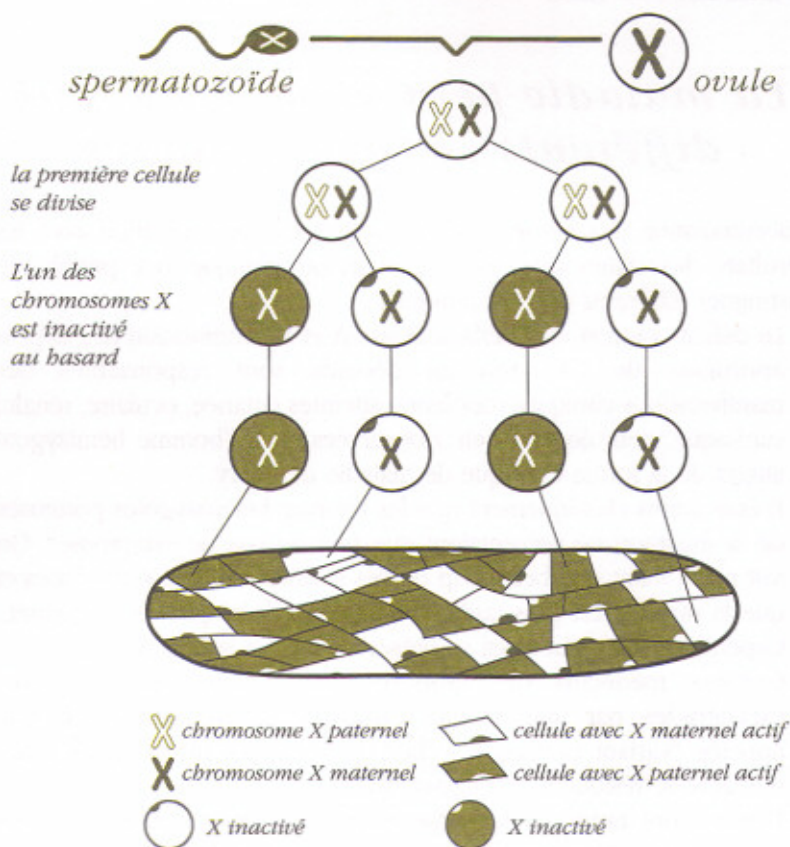
L'accumulation des observations cliniques, leur confrontation avec les résultats des diagnostics biologique et/ou génique ont permis de distinguer différents aspects cliniques :

- Le déficit complet en  $\alpha$ -galactosidase A et l'accumulation des dépôts anormaux de GL3 qui en découle sont responsables des manifestations cliniques (douleurs, atteintes cutanée, oculaire, rénale, cardiaque, neurologique, etc.) observées chez l'homme hémizygote atteint de la forme classique de maladie de Fabry.
- Il était admis classiquement que les femmes hétérozygotes porteuses de la mutation ne présentaient que peu ou pas de symptômes. On sait maintenant que beaucoup de ces femmes ont des symptômes et que la maladie est plus tardive et plus modérée que chez l'homme. Cependant, elle peut aussi se présenter avec la même sévérité.
- Certains médecins ont rapporté des observations atypiques caractérisées par une atteinte cardiaque tardive (forme clinique appelée "variant cardiaque") chez des hommes hémizygotes ayant une activité résiduelle d' $\alpha$ -galactosidase A.
- D'autres ont rapporté des observations atypiques caractérisées par une atteinte rénale apparemment isolée (forme clinique appelée "variant rénal").



*Comment expliquer la variabilité clinique chez les femmes ?*

Pour compenser le fait que les garçons (XY) possèdent un seul lot de gènes situés sur le chromosome X par rapport aux filles (XX), un mécanisme complexe et non encore totalement élucidé, l'inactivation du chromosome X, se met en place chez les filles.



*Les différents tissus\* de l'organisme sont constitués par des cellules contenant le chromosome X paternel actif et par des cellules contenant le chromosome X maternel actif.*

Ce mécanisme comporte 3 points :

- Dans les cellules somatiques d'une femme, un seul chromosome X est actif. Le second chromosome X demeure condensé, donc inactif, ce qui signifie que les produits des gènes de ce chromosome ne peuvent pas être fabriqués.
- L'inactivation du chromosome X survient très précocement au cours de la vie embryonnaire (entre 3 jours et la fin de la première semaine de développement).
- Dans chaque cellule, le chromosome X inactivé peut être d'origine paternelle ou d'origine maternelle ; dans une cellule donnée, l'inactivation de l'un de ces deux chromosomes est entièrement due au hasard. Mais une fois établie, l'inactivation est permanente et elle se transmet de façon stable et irréversible aux cellules filles au cours de la division cellulaire.

Lorsque les 2 chromosomes X sont normaux, que ce soit l'un ou l'autre qui "travaille", la protéine fabriquée est normale. Mais la situation est changée si l'un des 2 chromosomes X porte un gène muté. Cela conduit à un mosaïcisme cellulaire avec des proportions variables de cellules dans lesquelles le gène, normal ou anormal, est actif. L'inactivation du chromosome X entraîne cette variabilité clinique qui va de manifestations mineures à une expression complète de la maladie et que l'on note d'une femme à l'autre et même chez des femmes de la même famille.

## *L'accumulation de GL3*

Le GL3 peut s'accumuler dans les lysosomes de la plupart des cellules composant les tissus, et principalement dans :

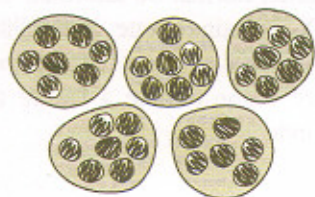
- les vaisseaux sanguins de tout le corps (au niveau des cellules endothéliales\* et musculaires lisses) ;
- l'œil au niveau de la cornée (dans les cellules épithéliales\*) ;
- les reins au niveau des glomérules (dans toutes les cellules) et des tubes (dans les cellules épithéliales) ;
- le cœur (dans les cellules musculaires) ;
- le système nerveux\* autonome (dans les cellules des ganglions).

*Quelles sont les conséquences de cette accumulation dans les cellules ?*

Les cellules, dans lesquelles des glycolipides s'accumulent dans les lysosomes, sont volumineuses et ont un aspect anormalement clair en microscopie optique. Des colorations spéciales sur un prélèvement préalablement congelé permettent d'affirmer que ces dépôts sont des glycolipides. Enfin la microscopie électronique montre que ces dépôts correspondent à des inclusions denses, feuilletées, ayant un aspect strié en bulbe d'oignon, et qu'ils sont limités par une membrane simple.

Chez l'homme hémizygotte atteint de la forme classique, on trouve ces dépôts dans tous les tissus. Dans le glomérule rénal, par exemple, cette accumulation de dépôts est diffuse, touche précocement toutes les cellules et elle augmente probablement avec l'âge.

Chez la femme hétérozygote porteuse de la mutation, l'accumulation de dépôts est identique, mais la distribution des dépôts ne concerne qu'un certain nombre de cellules.



*Dans ce tissu,  
toutes les cellules d'un homme  
hémizygotte malade  
contiennent les dépôts feuilletés.*



*Seules quelques cellules  
d'une femme hétérozygote  
contiennent les dépôts feuilletés.  
Les autres cellules sont normales.*

LE DIAGNOSTIC  
BIOLOGIQUE

LE DIAGNOSTIC  
GÉNIQUE OU  
MOLÉCULAIRE

## Le diagnostic biologique

### Que dose-t-on ?

- dans le sang, l'enzyme, l' $\alpha$ -galactosidase A<sup>5</sup>, dont le déficit est responsable de la maladie,
- dans les urines, le produit de surcharge, c'est-à-dire le GL3<sup>6</sup>, qui s'accumule à cause du déficit enzymatique.

### Quelles sont les conditions de prélèvement ?

Pour doser l'enzyme dans le sang, il faut prélever 7 à 10 millilitres de sang recueillis dans un tube contenant une substance anticoagulante<sup>7</sup>. Le dosage du produit de surcharge s'effectue sur les urines de 24 heures.

### Quels sont les résultats ?

	<i><math>\alpha</math>galactosidase A dans les globules<sup>8</sup> blancs<sup>8</sup></i>	<i>GL3 dans les urines</i>
SUJETS NORMAUX	100 % (70 à 130 %)	Non détectable
HOMMES HÉMIZYGOTES MALADES		
• FORME CLASSIQUE	< 5 %	+++
• "VARIANTS"	5 à 30 %	++
FEMMES HÉTÉROZYGOTES PORTEUSES DE LA MUTATION	10 à 110 %	+ à ++

5. La prescription peut être faite par n'importe quel médecin. Il est préférable (pour des raisons de facturation) que le prélèvement soit réalisé dans un laboratoire de centre hospitalier universitaire ou de centre hospitalier général. Le prélèvement doit être transporté à température ambiante et arriver dans les 24 heures au laboratoire habilité. Les laboratoires habilités doivent disposer, comme pour les analyses de biologie moléculaire, d'un agrément ministériel. Attention au cas particulier des femmes n'ayant aucun symptôme : selon la loi, leur consentement écrit doit être recueilli. En effet, le dosage de l' $\alpha$ -galactosidase A fait partie de la "liste des analyses de biologie médicale ayant pour objet de détecter des anomalies génétiques impliquées dans l'apparition éventuelle de la maladie recherchée pour les personnes asymptomatiques, mentionnée au 2° de l'article R.145-15-2 du code de la santé publique" (Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 et Arrêté du 11 Décembre 2000).
6. Le GL3 est remplacé par un composé artificiel qui, sous l'action de l' $\alpha$ -galactosidase A, libère un composé fluorescent aisément mesurable. Ce dosage ne s'effectue pas dans tous les laboratoires.
7. Il peut s'agir d'EDTA (Éthylènediaminetétracétate) ou d'ACD (Acide Citrate Dextrose).
8. Certains laboratoires effectuent cette recherche dans le plasma<sup>8</sup>.

### *Les indications du diagnostic biologique chez le garçon*

Comme le montre le tableau, l'interprétation des résultats de l'étude enzymatique ne pose pas de problème pour établir le diagnostic de maladie de Fabry.

Les garçons présentant la forme classique de maladie de Fabry ont généralement une activité nulle de l' $\alpha$ -galactosidase A. En revanche, les hommes ayant la forme atypique de "variant cardiaque" ont une activité enzymatique résiduelle.

La mise en évidence d'un déficit en  $\alpha$ -galactosidase A dans les globules blancs est la méthode de choix pour le diagnostic de la maladie de Fabry chez un garçon. C'est une méthode simple et rapide.

Si la mutation responsable de la maladie dans la famille n'est pas encore connue, il est indispensable de demander également chez ce garçon un diagnostic génique.

La recherche de la mutation préalablement identifiée pourra ensuite être proposée à toute femme apparentée à ce garçon (ses sœurs, ses filles, etc.), qui souhaite connaître son éventuel statut d'hétérozygote porteuse de la mutation (pouvant alors transmettre la mutation à ses enfants).

### *Les indications du diagnostic biologique chez la fille*

Comme le montre le tableau, l'activité enzymatique dans le sang peut être normale du fait de l'inactivation du chromosome X. L'exclusion d'un statut de conductrice n'est alors pas possible. De cette constatation découle la conduite à tenir pour établir le diagnostic de maladie de Fabry chez une fille.

- Si la mutation responsable de la maladie dans la famille a été identifiée, cette mutation est recherchée directement.
- Si la mutation n'est pas connue, le diagnostic enzymatique est insuffisant. Il peut être complété par la mise en évidence d'une élimination accrue du produit de surcharge dans les urines de 24 heures, suivie, en cas de résultat anormal, d'une recherche de la mutation. Celle-ci s'impose si la recherche ne peut être faite dans les urines.

## *Le diagnostic génique ou moléculaire*

### *Que recherche-t-on ?*

On recherche la mutation responsable de la maladie dans la famille à partir de l'ADN extrait des globules blancs.

- L'identification de la mutation responsable chez un garçon atteint se fait soit par des méthodes générales de détection des mutations, soit par séquençage\* après amplification des différentes régions du gène.
- Une fois la mutation reconnue chez un garçon atteint, sa recherche chez des femmes apparentées à risque qui le souhaitent se fait par des méthodes ciblées sur la mutation elle-même.
- Dans une famille sans antécédents de maladie de Fabry ou en l'absence d'homme atteint pouvant être prélevé, une femme apparentée est testée avec les mêmes méthodes qu'un garçon atteint.

### *Quelles sont les conditions de prélèvement<sup>10</sup> ?*

L'examen se fait sur un échantillon de sang prélevé sur une substance anticoagulante<sup>11</sup> à partir duquel l'ADN est extrait.

### *Quelles sont les conséquences du diagnostic génique*

C'est un diagnostic extrêmement fiable permettant de reconnaître si une fille à risque d'après l'arbre généalogique de la famille est porteuse de la mutation.

- Reconnue porteuse de la mutation, ayant un risque sur deux de donner naissance à un garçon atteint, elle pourra si elle le souhaite bénéficier d'un diagnostic prénatal.
- Reconnue non porteuse de la mutation, elle pourra être définitivement rassurée pour elle-même et pour ses enfants.

9. L'examen des caractéristiques génétiques fait l'objet d'un encadrement législatif et réglementaire spécifique (Décret n°2000-570 du 23 juin 2000). Le consentement est obligatoire. La demande est faite par un médecin appartenant à une équipe pluridisciplinaire déclarée au ministère. La prescription est faite dans le cadre d'une consultation individuelle. Les résultats sont envoyés au médecin prescripteur qui ne doit communiquer les résultats qu'à la personne concernée. Si le patient est encore mineur, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale.

10. Le prélèvement est envoyé à l'un des laboratoires habilités.

11. Il peut s'agir d'EDTA ou d'ACD.

DOULEURS, ANOMALIES DE LA SUDATION,  
ANGIOKÉRATOMES, TROUBLES DIGESTIFS,  
VERTIGES ET BAISSÉ DE L'AUDITION,  
FATIGUE, TROUBLES PULMONAIRES,  
LYMPHÉDÈME  
CHEZ LE GARÇON HÉMIZYGOTE  
ATTEINT DE LA FORME CLASSIQUE  
ET LEUR TRAITEMENT



## *Douleurs*

Des douleurs sont présentes chez près de 90% des garçons hémizygotés atteints de la forme classique. Leur mécanisme est encore mal compris. On sait que de petites fibres nerveuses sont atteintes, en particulier celles qui renseignent le cerveau sur les sensations au contact du chaud ou du froid.

### *Les acroparesthésies (acro : extrémités, paresthésies : fourmillements, douleurs)*

Ce sont des picotements, fourmillements, brûlures persistantes, et/ou des douleurs intenses, à type d'élançements, de décharges électriques, de coups de poignards, parfois décrites comme "atroces". Leur intensité, lorsque le diagnostic n'est pas encore porté, peut entraîner une hospitalisation de l'enfant en urgence.

Ces douleurs siègent aux mains et aux pieds, irradient dans les avant-bras et les bras, les cuisses.

Elles apparaissent chez le garçon, habituellement pendant l'enfance, entre 3 et 12 ans (en moyenne vers 6 à 7 ans), parfois à l'adolescence, plus rarement après 16 ans.

Elles peuvent survenir par crises plus ou moins espacées, plus ou moins longues, durant de quelques minutes à quelques heures, voire quelques jours, cédant pour parfois laisser persister un fond permanent douloureux moins fort.

### *Les crises douloureuses fébriles*

Aux acroparesthésies intenses peuvent s'associer une fièvre à 39-40°C, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires (le tout simulant une "grosse grippe"), des douleurs abdominales ou des douleurs lombaires intenses simulant une appendicite ou une crise de colique néphrétique. Les crises fébriles peuvent durer quelques jours et se répéter plusieurs fois par an.

### *Quels sont les facteurs déclenchants ?*

Les douleurs sont souvent déclenchées par la chaleur, la température extérieure ou la fièvre ; elles surviennent fréquemment au cours des maladies infantiles fébriles. Elles peuvent être plus prononcées la nuit (lorsque mains et pieds sont sous la couette). Mais elles peuvent aussi survenir après une exposition au froid, lors de variations de température, lors de variations du degré d'humidité.

Elles sont aussi déclenchées par l'effort physique. La pratique de la gymnastique en classe, de sports demandant des efforts intenses et prolongés (course à pied, football, rugby, tennis) peut être impossible. En revanche, la marche, le vélo, la natation sont parfois mieux tolérées, la natation pouvant parfois calmer les douleurs. Elles peuvent être déclenchées par des émotions, le stress (en particulier, le stress des examens). Elles peuvent être déclenchées par l'ingestion d'alcool. Parfois, il n'existe aucun facteur déclenchant.

### *Comment évoluent-elles avec l'âge ?*

Le petit enfant présente habituellement quelques crises isolées, 2 à 3 par an. Leur nombre augmente dans l'enfance : les crises sont de plus en plus fréquentes, et un fond douloureux permanent s'y surajoute.

Puis leur fréquence et leur intensité diminuent habituellement avec l'âge. Elles peuvent totalement disparaître à 20, 30 ou 40 ans. Cependant, certains hommes souffrent encore à 40 ou 50 ans, alors qu'ils sont, pour certains d'entre eux en insuffisance rénale, dialysés ou transplantés.

### *Les erreurs de diagnostic*

Ces douleurs étaient autrefois prises à tort pour un rhumatisme\* articulaire aigu, et parfois durant de nombreuses années. Les traitements par antibiotiques et cortisone étaient inefficaces. Lorsqu'aux douleurs articulaires s'associent de la fièvre et une accélération de la vitesse de sédimentation (ce qui est habituel), le diagnostic peut s'orienter à tort vers un rhumatisme inflammatoire chronique débutant. Là encore, les traitements à base d'anti-inflammatoires ou de cortisone sont peu ou pas efficaces. L'érythromélagie\* ou parfois un syndrome de Raynaud\* sont souvent évoqués à tort.

La découverte de quelques lésions cutanées (les angiokératomes) permet de rectifier ces diagnostics.

Devant des douleurs des extrémités, intenses, persistantes chez un petit garçon, il faut rechercher rapidement le déficit en  $\alpha$ -galactosidase A par une simple prise de sang.

### *Le traitement des douleurs*

Ces douleurs par leur sévérité compromettent la vie normale de l'enfant, puis de l'adolescent. Ce patient va tenter d'éviter, si possible, les facteurs qu'il sait déclencher les crises, c'est-à-dire éviter les efforts physiques, l'exposition à la chaleur, au soleil, au froid.

Le repos, la relaxation, l'application de compresses froides peuvent parfois apporter une aide en diminuant l'intensité des douleurs.

Le traitement repose sur des médicaments utilisés pour traiter différentes maladies (dont l'épilepsie) : la carbamazépine<sup>12</sup> prescrite habituellement en premier, la gabapentine d'utilisation récente et la diphénylhydantoïne. Ces médicaments sont efficaces à des doses inférieures à celles utilisées dans le traitement de l'épilepsie. A ces doses et en respectant une augmentation progressive, il n'y a généralement pas d'effets indésirables.

Le médicament utilisé, les doses et le moment de la prise dans la journée pour obtenir le soulagement sont variables d'un patient à l'autre. De petites doses sont initialement prescrites. Elles sont progressivement augmentées afin d'obtenir un soulagement et la disparition des crises. L'enfant, même petit, apprend à gérer seul son traitement.

Selon les caractères des douleurs et les souhaits des patients, on peut choisir de :

- Traiter les crises douloureuses lorsqu'elles surviennent : le traitement est discontinu ; souvent le patient prend le traitement avant la crise, la "sentant" venir.
- Réduire l'intensité du fond douloureux par un traitement continu en augmentant les doses lorsque surviennent les crises.

12. carbamazépine ou Tégrétol®, gabapentine ou Neurontin®, diphénylhydantoïne ou Dihydant®.

La prise de ces médicaments ne nécessite pas de prise de sang pour adapter les doses. Ces médicaments sont le plus souvent efficaces seuls, mais pourraient être pris en association.

Ce traitement des douleurs doit être signalé aux médecins consultés, en particulier avant une anesthésie. Du fait d'interactions médicamenteuses, la prise de certains autres médicaments peut être déconseillée.

Ce traitement ne doit pas être interrompu en cas d'intervention ou de maladie, puisque l'anesthésie, la fièvre ou le stress peuvent eux-mêmes déclencher une crise douloureuse.

Les antalgiques, les anti-inflammatoires n'ont aucun effet bénéfique. La morphine, parfois prescrite devant des douleurs particulièrement intenses, peut avoir un effet bénéfique, mais peut aussi avoir un effet paradoxalement contraire.

### *Quel est l'effet du traitement enzymatique substitutif ?*

Il peut permettre de réduire la fréquence, la sévérité, et la durée des crises douloureuses. Certains patients ont pu diminuer les doses utilisées ou même arrêter les médicaments.

## *Anomalies de la sudation*

Elles sont dues à l'atteinte des petites fibres nerveuses responsables de la sudation ou à l'atteinte des glandes sudorales.

Des troubles sont notés dès la petite enfance. L'enfant ne transpire pas (anhidrose) ou plus souvent, transpire peu (hypohidrose). Ces anomalies de la sudation sont responsables d'une intolérance à la chaleur (l'été et le chauffage sont difficiles à vivre) ; cette intolérance est marquée par de la fièvre, une gêne respiratoire, des nausées, des vomissements, et éventuellement une perte de connaissance. Ces "coups de chaleur" nécessitent au minimum le rafraîchissement et la réhydratation de l'enfant.

L'intolérance à la chaleur associée aux crises douloureuses déclenchées par la chaleur entraîne une intolérance aux efforts physiques.

Ces troubles peuvent s'accompagner d'une réduction de la production de larmes ou de salive.

### *Quel est l'effet du traitement enzymatique substitutif ?*

Il peut permettre au patient de transpirer, et par conséquent d'être plus tolérant à la chaleur, et de reprendre ou de commencer des activités sportives.

## *Angiokératomes*

Ce sont de petites lésions cutanées qui apparaissent chez le garçon généralement à l'adolescence vers 16 ans, parfois plus tôt, généralement après les acroparesthésies. Ils sont caractéristiques<sup>13</sup> de la maladie de Fabry et correspondent à des dilatations des capillaires\* sanguins siégeant dans le derme\* superficiel.

Cependant, certains des hommes atteints de la forme classique ne présentent jamais d'angiokératomes.

Les angiokératomes sont initialement punctiformes, allant du rouge foncé au bleu foncé, ne blanchissent pas à la pression, sont plans ou surélevés, volontiers hyperkératosiques (présence de petites squames), et non prurigineux (ne grattent pas).

Ils peuvent siéger sur le ventre autour de l'ombilic, les hanches, les fesses, le bas du dos, les cuisses, les organes génitaux externes. Ils sont souvent symétriques. Ils atteignent rarement le visage.

Leur nombre varie selon les patients. Ils sont parfois rares, isolés, touchant seulement le bout des doigts, ou retrouvés par un examen soigneux de la peau autour des organes génitaux ou de l'ombilic. Parfois, ils sont nombreux, groupés sur de larges surfaces du corps. Leur taille et/ou leur nombre peuvent augmenter progressivement avec l'âge.

13. Toutefois, des angiokératomes peuvent s'observer dans d'autres maladies.

### *Faut-il faire une biopsie\* cutanée ?*

La découverte de telles lésions cutanées doit faire rechercher le déficit en  $\alpha$ -galactosidase A.

La biopsie cutanée n'est pas nécessaire. Dans les rares cas où elle est effectuée, on observe dans le derme des capillaires sanguins dilatés ainsi que des dépôts situés dans les cellules musculaires et les cellules endothéliales des petits vaisseaux et dont l'aspect est caractéristique en microscopie électronique.

### *Le traitement*

Du fait de leur nombre, les angiokératomes peuvent poser un problème esthétique et de là un problème psychologique.

L'électrocoagulation ou l'électrochirurgie, douloureuses, ne sont plus proposées. Un traitement par laser KTP peut être proposé. Mais, après un certain temps, les angiokératomes réapparaissent aux mêmes endroits. Quant au traitement enzymatique substitutif, il ne permet pas de faire régresser les lésions cutanées constituées.

## *Troubles digestifs*

Ces troubles sont fréquents et peuvent survenir dès l'enfance. Ils sont dus aux dépôts siégeant dans les cellules intestinales et les nerfs du système nerveux autonome.

Nausées, vomissements, une sensation d'abdomen distendu, d'inconfort, survenant après les repas peuvent entraîner une peur vis-à-vis de certains aliments, et être responsables d'un poids insuffisant ou d'une perte de poids. Des troubles du transit intestinal, diarrhée le plus souvent, ou constipation sont fréquents. Des saignements digestifs, responsables d'erreurs diagnostiques, peuvent survenir.

Les crises douloureuses abdominales peuvent simuler appendicite ou colique néphrétique et conduire à des explorations de l'appareil digestif ou urinaire et parfois à des interventions chirurgicales.

De nombreux médicaments sont parfois prescrits pour traiter ces troubles. Le traitement enzymatique substitutif peut permettre une amélioration des symptômes digestifs et, par conséquent, une amélioration de la qualité de vie.

## *Vertiges et baisse de l'audition*

**LES VERTIGES** : Ils sont dus à une atteinte du vestibule\*.

De grands vertiges peuvent survenir chez l'enfant ou l'adolescent, et persister à l'âge adulte. Ils peuvent se prolonger sur plusieurs jours, ou récidiver fréquemment, ou laisser la place à une sensation d'instabilité permanente. Ils peuvent être associés à des nausées, des vomissements ou des bourdonnements d'oreille.

Leur survenue impose un examen neurologique et un examen ORL. Leur fréquence et leur persistance nécessitent un traitement médicamenteux et une rééducation fonctionnelle.

**BAISSE DE L'AUDITION** : L'atteinte auditive est due à une atteinte de l'oreille\* interne et est fréquemment associée à l'atteinte vestibulaire (ce qui est logique puisque le même nerf commande ces deux fonctions).

Le trouble de l'audition peut être apparent ou dépisté par un audiogramme\*. La surveillance de l'audition repose sur l'audiogramme qui permet de chiffrer la perte d'audition d'un examen sur l'autre. La mise en place d'un appareillage auditif<sup>14</sup> est parfois nécessaire. Il est conseillé d'éviter les traumatismes sonores.

Une surdité survenant brutalement est une urgence médicale, imposant hospitalisation et traitement en milieu spécialisé.

## *Fatigue*

Aux crises douloureuses, à l'intolérance à l'effort, à l'intolérance à la chaleur, s'associe fréquemment une grande fatigue. Le patient apprend à "économiser" son énergie, à gérer chacune des activités entreprises, à en éviter d'autres, à se préparer aux changements de climat.

14. Il existe maintenant de nouveaux appareillages très discrets.

## *Troubles pulmonaires*

Des atteintes pulmonaires ont été décrites chez des hommes jeunes, non fumeurs. Elles ressemblent à des bronchites et associent toux, crachats, et parfois un essoufflement qui ressemble à de l'asthme. Elles justifient à elles seules l'arrêt du tabac.



## *Lymphœdème*

Un œdème des jambes (de grosses jambes), dû à une mauvaise circulation de la lymphe\*, peut apparaître. Il doit être surveillé régulièrement. Il est amélioré par le port d'une contention élastique adaptée (bas), et des drainages lymphatiques manuels.



ATTEINTE OCULAIRE  
CHEZ LE GARÇON  
HÉMIZYGOTE  
ATTEINT DE LA FORME  
CLASSIQUE  
ET SON TRAITEMENT

### *Comment fonctionne un œil ?*

L'œil peut être considéré comme une caméra qui enregistre les images et les transmet au cerveau pour qu'elles soient analysées avec précision. Comme une caméra, l'œil possède :

- un objectif, la cornée, qui grossit l'image ;
- un diaphragme, l'iris, qui adapte la quantité de lumière entrant dans l'œil ;
- un autofocus qui se charge de mettre en permanence au point les images sur la pellicule sensible, la rétine. La rétine, qui reçoit les impressions lumineuses, transmet les images au cerveau par l'intermédiaire du nerf optique, véritable prolongement du cerveau vers le globe oculaire.

### *L'œil est-il souvent atteint dans la maladie de Fabry ?*

L'atteinte oculaire est très variable d'un sujet à l'autre (et même parfois d'un œil à l'autre).

La plupart des structures qui composent l'œil sont concernées, mais, en dehors de cas exceptionnels, la vision n'est pas menacée.

Certaines atteintes, comme les dépôts dans la cornée ou les opacités du cristallin, sont extrêmement évocatrices de la maladie.

### *Les dépôts cornéens*

Ces dépôts peuvent parfois apparaître chez l'enfant. Très discrets, ils donnent un aspect trouble à la cornée. Avec le temps, la cornée prend un aspect tourbillonnant, très caractéristique (d'où le terme botanique de "cornée verticillée").



Les dépôts n'altèrent pas l'acuité visuelle, même si leur groupement entraîne une réduction de la transparence cornéenne (la cornée prend un aspect de verre dépoli).

### *Les opacités du cristallin*

Ces opacités forment des lignes blanches traversant la partie postérieure du cristallin. A un stade avancé, elles peuvent être responsables de l'opacification du cristallin : c'est la cataracte en "rayons de roue". La gêne visuelle est classiquement discrète et ne justifie généralement pas de chirurgie oculaire.

### *Les autres anomalies*

Des dilatations des vaisseaux de la conjonctive ou de la rétine sont également observés, mais ils n'ont pas de conséquence clinique. L'hypertension artérielle, secondaire à l'atteinte rénale, peut se compliquer de signes ophtalmologiques particuliers (obstruction ou congestion d'un vaisseau de la rétine).

### *La surveillance ophtalmologique*

Un examen ophtalmologique complet (comprenant la mesure de l'acuité\* visuelle, l'examen à la lampe\* à fente pour examiner la cornée et le cristallin, et le fond\* d'œil pour examiner la rétine) doit être réalisé lorsque le diagnostic de maladie de Fabry est porté. Il est possible d'examiner un enfant, quel que soit son âge.

Ultérieurement, la surveillance ophtalmologique doit être régulière, semblable à celle de tout enfant ou adolescent.

Chez l'adulte, les examens doivent être répétés régulièrement, en particulier s'il existe une atteinte cardiovasculaire générale afin de rechercher les complications rétinienues.

ATTEINTE RÉNALE  
CHEZ L'HOMME  
HÉMIZYGOTE  
ATTEINT DE LA FORME  
CLASSIQUE  
ET SON TRAITEMENT

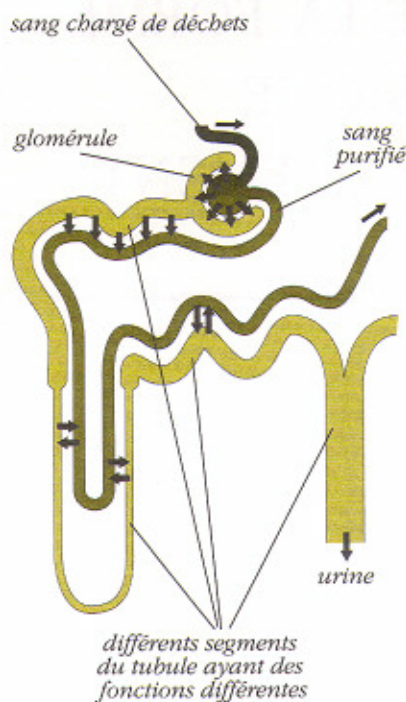
### *Quelles sont les principales fonctions des reins normaux ?*

Les reins éliminent l'eau apportée par l'alimentation et les déchets produits par l'organisme (urée, créatinine, acide urique,...).

Les reins produisent des substances qui participent :

- à la régulation de la tension artérielle (rénine et angiotensine) ;
- à la production des globules rouges (érythropoïétine® ou EPO) ;
- au contrôle du calcium dans le sang (vitamine D).

### *Comment fonctionnent les reins ?*



Chaque rein contient un million d'unités de base participant à la formation de l'urine, les néphrons, dispersés dans un tissu de soutien (ou tissu interstitiel) dans lequel cheminent les vaisseaux sanguins.

Chaque néphron se compose d'un glomérule et d'un long tubule. Le glomérule contient une petite pelote de capillaires sanguins dont la paroi fonctionne comme un filtre. C'est au travers de cette paroi qu'est formée, à partir du sang chargé de déchets, l'urine primitive. Cette dernière s'écoule dans le tubule où elle subit d'importantes modifications de son contenu.

Les tubules s'abouchent dans les cavités urinaires (calices et bassinets) d'où l'urine finale est évacuée vers la vessie par un conduit, l'uretère.

### *Par quels mécanismes les reins sont-ils lésés ?*

L'atteinte rénale est une des complications majeures de la maladie de Fabry chez l'homme hémizygoté, atteint de la forme classique.

Dès la prime enfance, des dépôts de glycolipides se constituent dans les cellules des glomérules et des tubules. La distension de ces cellules par les dépôts serait à l'origine des anomalies urinaires après quelques années d'évolution.

A l'âge adulte, on constate une accumulation progressive des dépôts dans les vaisseaux sanguins, suivie de leur occlusion. Celle-ci est vraisemblablement à l'origine de la destruction progressive des néphrons, responsable de l'apparition d'une insuffisance rénale chronique.

## *Les anomalies urinaires*

### *Les anomalies de fonctionnement des tubules*

Les cellules tubulaires ont, parmi d'autres fonctions, celle de concentrer l'urine. L'altération de ce mécanisme par les dépôts entraîne une émission d'urine en quantités importantes (polyurie), existant la nuit également. La polyurie peut être la première manifestation de l'atteinte rénale ; elle est parfois notée chez l'enfant.

### *La protéinurie (ou albuminurie)*

Elle correspond à la présence, en quantité anormalement élevée, de protéines (ou albumine) dans l'urine. Elle peut être précédée par une microalbuminurie\*. Microalbuminurie ou protéinurie sont détectées par l'examen des urines avec une bandelette\* réactive. Leur dosage précis nécessite de récolter les urines de 24 heures.

La protéinurie apparaît habituellement entre 20 et 30 ans, parfois avant 10 ans. Elle reste habituellement modérée. Son évolution vers un syndrome\* néphrotique est rare.

### *L'hématurie microscopique*

C'est la présence de sang dans l'urine, en quantité anormalement

élevée. Mais elle ne se voit pas à l'œil nu et est détectée à l'aide d'une bandelette réactive. Elle apparaît secondairement chez un tiers environ des hommes hémizygotés malades et est associée à la protéinurie.

### *Les croix\* de Malte*

L'urine peut contenir des cellules tubulaires gorgées de glycolipides qui se sont détachées de la paroi des tubules. Ces dépôts prennent un aspect caractéristique en "croix de Malte" à l'observation des urines en micro-scopie optique et en polarisation.

## *L'insuffisance rénale*

### *Qu'est-ce que l'insuffisance rénale ?*

C'est la perte progressive et définitive des fonctions spécifiques du rein. Son degré est mesuré par le dosage de la créatinine dans le sang (créatininémie) et par la clairance de la créatinine.

Lors d'une insuffisance rénale, le volume d'urine produite peut rester longtemps normal, alors que sa qualité (son contenu) est anormale.

### *Créatininémie et clairance de la créatinine*

La créatinine est produite par les muscles et éliminée principalement par les reins. Chez l'adulte, la valeur normale est inférieure à 110 à 120  $\mu\text{mol/l}$  (micromoles par litre). Son taux s'élève dans le sang en cas d'insuffisance rénale (modérée entre 120 et 300  $\mu\text{mol/l}$ , et sévère ou avancée au-delà).

Plus la masse musculaire est importante, plus la créatininémie est élevée. La valeur de la créatinine doit être interprétée en fonction de la masse musculaire, reflétée par le sexe, l'âge et le poids. De même, la clairance estimée (ou calculée) de la créatinine selon la formule<sup>15</sup> de Cockcroft et Gault évalue mieux la fonction des reins que le seul dosage de la créatinine. Les valeurs normales chez un adulte jeune sont de 80 à 120 ml/min (millilitres par minute). La clairance s'abaisse en cas d'insuffisance rénale.

15. Clairance de la créatinine (millilitres par minute) =  $\frac{140 - \text{âge (années)} \times \text{par poids (kilogrammes)} \times K}{\text{créatininémie (micromoles par litre)}}$   
K = 1 chez la femme et 1,25 chez l'homme

### *Chez qui et à quel âge survient l'insuffisance rénale ?*

Tous les hommes hémizygotés atteints de la forme classique sont à risque de développer une insuffisance rénale au cours de leur vie.

Elle apparaît habituellement vers 30 ans, parfois plus tôt avant 20 ans. Sa vitesse de progression peut varier d'un patient à l'autre, et au sein d'une même famille, d'un apparenté à l'autre.

En l'absence de traitement, les patients atteignaient en moyenne le stade d'insuffisance rénale terminale vers 40 à 50 ans.

## *L'hypertension artérielle*

### *La pression artérielle*

Elle résulte de la tension exercée par le sang contre la paroi des artères. Son oscillation, provoquée par les battements du cœur, permet de distinguer une composante systolique (la valeur la plus élevée) et une composante diastolique (la plus basse).

La pression artérielle varie en fonction des activités : elle s'abaisse la nuit, mais s'élève en cas de stress ou d'effort physique. Elle doit être mesurée, en position assise ou couchée, après quelques minutes de repos (ce qui permet sa stabilisation).

Chez l'adulte, la pression artérielle normale est inférieure ou égale à 140/90 millimètres de mercure avant 60 ans, et à 160/90 après 60 ans.

Chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans, les valeurs normales sont exprimées en fonction de la taille et du sexe.

### *Qu'est-ce que l'hypertension artérielle ?*

Il s'agit d'une élévation anormale et permanente, au repos, de la composante systolique et/ou de la composante diastolique.

Elle peut n'entraîner pendant longtemps aucun symptôme (ce qui ne la rend pas moins grave). Non traitée, l'hypertension artérielle est responsable de complications cardio-circulatoires sévères (au niveau du cœur, du cerveau, de la rétine).

Elle constitue, en soi, un facteur de progression de l'insuffisance rénale.



### *Est-elle fréquente dans la maladie de Fabry ?*

Elle apparaît chez moins de la moitié des hommes.

Chez tout garçon atteint de maladie de Fabry, la pression artérielle doit être surveillée soigneusement et l'hypertension artérielle traitée dès son apparition.

## *La biopsie\* rénale*

Elle n'est pas nécessaire pour faire le diagnostic de maladie de Fabry, puisque ce diagnostic peut être fait par une simple prise de sang permettant de réaliser un diagnostic enzymatique.

Lorsque la maladie est connue, la biopsie rénale peut être indiquée :

- en cas d'évolution atypique, comme une aggravation rapide de la fonction rénale ou l'apparition d'un syndrome néphrotique ;
- pour apprécier l'efficacité d'un traitement. Lors des essais thérapeutiques avec le traitement enzymatique substitutif, les biopsies rénales itératives ont montré la diminution des dépôts de GL3.

Cependant, chez un patient présentant une maladie rénale de cause inconnue, c'est la biopsie rénale qui, révélant les lésions cellulaires caractéristiques, peut permettre le diagnostic de la maladie de Fabry.

## *Surveillance*

Un suivi néphrologique régulier, dès l'apparition de l'insuffisance rénale, permet de limiter les conséquences de l'insuffisance rénale et le risque de complications médicales graves survenant au cours des premiers mois de la dialyse.

### *Quels sont les examens à pratiquer et leur rythme ?*

- Dès l'âge de 10 ans environ, il faut 1 à 2 fois par an rechercher les anomalies urinaires (microalbuminurie ou protéinurie).

- La découverte d'anomalies urinaires impose un contrôle de la créatinémie et de la clairance de la créatinine, le dosage de la protéinurie de 24 heures et la prise de la pression artérielle 3 ou 4 fois par an.
- En présence d'une insuffisance rénale, le rythme des contrôles va dépendre de sa gravité et/ou de sa vitesse de progression, de la normalité ou non de la pression artérielle et de l'état général du patient.

## *Le traitement enzymatique substitutif*

Des essais thérapeutiques ont montré la disparition ou la diminution des dépôts dans les cellules rénales. Si ce traitement est suffisamment précoce, on peut espérer prévenir l'apparition d'une maladie rénale ou ralentir son évolution si elle est déjà installée.

## *Le traitement de l'hypertension artérielle*

### *Le but du traitement*

Maintenir la pression artérielle la plus basse possible, idéalement inférieure ou égale à 130/80 avant 60 ans, à 140/90 après 60 ans, et à 125/75 en cas d'atteinte rénale.

Le contrôle de la pression artérielle doit être régulier : une fois par mois.

### *Comment atteindre cet objectif ?*

- Par la prise quotidienne d'un traitement médicamenteux qui vise principalement à réduire les risques de complications cardio-circulatoires et d'accélération de l'insuffisance rénale.
- Certains médicaments<sup>16</sup>, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (les

16. Il a été montré dans diverses maladies rénales, qu'en plus de leur effet antihypertenseur, ces médicaments ralentissaient la progression de l'insuffisance rénale par un effet protecteur rénal direct et une réduction de la protéinurie.

IEC) et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II sont prescrits en première intention.

- Normaliser la pression peut s'avérer difficile et nécessiter la prise quotidienne de plusieurs médicaments.
- Le traitement antihypertenseur doit être, en principe, poursuivi à vie.
- La restriction des apports en sel, la perte de poids en cas d'excès de poids, l'arrêt du tabac et la pratique régulière d'une activité physique favorisent le contrôle de la pression artérielle.



## *Le traitement de l'insuffisance rénale*

### *Le but du traitement*

- Ralentir la progression de l'insuffisance rénale.
- Prévenir les complications de l'insuffisance rénale.

### *Comment protéger la fonction rénale ?*

- Par la prise d'un médicament à effet protecteur rénal (IEC ou antagoniste du récepteur à l'angiotensine II).
- Par un contrôle idéal de la pression artérielle.
- En évitant de prendre tout médicament sans avis préalable d'un médecin en raison du risque de toxicité rénale de certains d'entre eux (anti-inflammatoires\* non stéroïdiens, inhibiteurs de la Cox\* 2 y compris, certains antibiotiques).
- Par la prise de mesures de protection rénale en cas d'insuffisance rénale, avant tout examen radiologique avec un produit iodé de contraste (scanner, coronarographie, angiographie, etc.) en raison du risque de toxicité rénale.
- Par un contrôle optimal des autres facteurs de risque cardio-circulatoires : arrêt du tabac, normalisation du taux de cholestérol (régime, prescription d'un médicament diminuant le taux de lipides).
- Par le suivi de mesures diététiques spécifiques.

### *Comment agir sur les manifestations de l'insuffisance rénale ?*

- Par la prise de suppléments de fer et d'érythropoïétine (en injections sous-cutanées faciles à effectuer soi-même) pour corriger l'anémie.
- Par la prise de calcium et de vitamine D, par la prise de médicaments captant le phosphore et par la réduction des apports alimentaires de phosphore pour prévenir les anomalies osseuses.
- Par la prise de médicaments qui captent le potassium dans les intestins pour traiter l'augmentation du potassium sanguin.
- Par la correction d'un taux élevé d'homocystéine.
- Par la prise d'un diurétique pour éliminer la surcharge d'eau et de sel.
- Par le suivi de mesures diététiques spécifiques.
- Par la mise en route de la dialyse\*, lorsqu'elle s'avère nécessaire.

### *Quelles sont les autres précautions à prendre ?*

- La dose des médicaments, éliminés partiellement ou principalement par le rein, doit être adaptée au degré d'insuffisance rénale.
- Il est conseillé de se faire vacciner contre le virus de l'hépatite B (potentiellement grave pour le foie) en raison du risque plus élevé d'exposition à ce virus en dialyse.
- Il est préférable de confectionner la fistule\* artério-veineuse 3 à 6 mois avant la date présumée du début de l'hémodialyse\*, si ce mode de traitement est accepté. Le cathéter\* de dialyse\* péritonéale est posé 15 jours avant le début du traitement.

## *L'alimentation*

### *Faut-il suivre un régime si la fonction rénale est normale ?*

Il n'est pas nécessaire d'observer un régime strict, mais 2 points méritent l'attention :

- L'apport en sel doit être limité en présence d'une hypertension artérielle. En pratique, il ne faut pas ajouter de sel dans les plats et éviter les aliments trop salés.



- Une consommation excessive de protéines animales (viandes, poissons, œufs, fromages, lait) peut accélérer la progression de l'insuffisance rénale. En pratique, le néphrologue recommandera de ne pas trop en manger.

### *Quels sont les aliments particulièrement salés ?*

- conserves, plats cuisinés du commerce, plats surgelés,
- choucroute, potages en sachets et bouillons de viande,
- sauces du commerce, moutarde, levure chimique,
- beurre salé, fromages, biscuits apéritifs, chips, olives,...
- lard, viandes et poissons salés ou fumés, charcuterie, ...
- jus de tomates, jus de légumes,...

### *Quel régime faut-il suivre en cas d'insuffisance rénale ?*

Des mesures plus strictes sont habituellement nécessaires lorsque l'insuffisance rénale est avancée ; elles doivent être poursuivies en dialyse.

Les conseils d'une diététicienne sont indispensables ; ces conseils concernent principalement la restriction des apports en potassium et en phosphore. Le phosphore se trouve surtout dans la viande et les produits laitiers.

### *Attention aux aliments riches en potassium !*

- légumes secs,
- fruits secs : raisins, pruneaux, dattes, mélanges muesli,
- fruits oléagineux : noix, amandes, cacahuètes, avocats, olives,
- marrons, châtaignes, chocolats, certains sels de régime,
- légumes et fruits frais (bananes...) ; pour diminuer leur contenu en potassium, faire tremper les légumes et peler les fruits.

## *Dialyse et transplantation*

Lorsque l'insuffisance rénale progresse et que les reins n'assurent plus que 15% de leur activité normale, les préparatifs en vue de la dialyse deviennent nécessaires et sont expliqués au patient. Ce traitement est en principe définitif à moins qu'une transplantation rénale ne soit effectuée.

Dialyse et transplantation ne sont pas concurrentes, mais plutôt complémentaires. La première est immédiatement disponible et peut être effectuée durablement, parfois plus de 20 ans.

Une transplantation réussie permet de retrouver une autonomie remarquable. Cependant, à l'heure actuelle 50% des patients transplantés retournent en dialyse dans les 10 ans qui suivent leur greffe (échec de la transplantation ou rejet progressif). Une deuxième greffe est parfois proposée.

Les progrès considérables dans les techniques de dialyse et de transplantation permettent souvent aux patients traités, malgré des contraintes non négligeables, de conserver une vie familiale, une activité professionnelle et sociale proches de la normale.

## *Dialyse*

### *Quelles sont les méthodes de dialyse ?*

Il existe 2 méthodes de dialyse dont l'efficacité est comparable.

- L'hémodialyse permet d'épurer le sang au moyen d'un rein artificiel. Elle nécessite la confection d'une fistule artério-veineuse au niveau du bras. En pratique, 3 séances hebdomadaires, de 3 à 4 heures chacune, sont habituellement nécessaires.
- La dialyse péritonéale permet d'éliminer les déchets et l'eau par rinçage de la cavité abdominale par un liquide de dialyse. Cette technique nécessite la mise en place d'un cathéter dans l'abdomen. Elle peut s'effectuer pendant la journée et/ou pendant la nuit.

Le médecin et le patient choisissent ensemble la méthode et la structure<sup>17</sup> (hémodialyse en centre, en unité de dialyse médicalisée, en unité d'autodialyse simple ou assistée, hémodialyse ou dialyse péritonéale à domicile) qui paraissent les plus appropriées à la situation particulière du patient.

## *Transplantation ou greffe rénale*

Chaque patient doit être informé des avantages, des risques et des contre-indications de la transplantation rénale.

### *A qui s'adresse la transplantation rénale ?*

En principe, à tous les patients de moins de 65 ans environ et dont l'état général permet, sans risque vital excessif, une opération avec anesthésie générale.

Un bilan médical complet est nécessaire avant toute décision.

En cas de décision favorable, le patient est inscrit sur une liste d'attente<sup>18</sup>.

### *Comment s'organise la transplantation rénale ?*

L'organe provient dans la plupart des cas d'un donneur anonyme, dit en état de mort cérébrale.

Le don de rein est également possible à partir d'un donneur vivant apparenté<sup>19</sup> pour autant qu'il (ou elle) ne soit pas porteur de la maladie de Fabry ; un diagnostic génétique est parfois nécessaire.

17. Journal officiel n° 224 du 25 septembre 2002 page 15811. Décret n°2002-1197 du 23 septembre 2002 relatif à l'activité de traitement de l'insuffisance rénale chronique par la pratique de l'épuration extrarénale et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).

18. Le patient est inscrit par le médecin responsable du centre de transplantation sur la liste nationale d'attente de greffe gérée par l'organisme administratif qui s'occupe de la transplantation rénale, l'Etablissement français des Greffes ou EfG. Les critères de répartition des greffons, à un triple échelon national, régional et local, sont sous la garantie de l'Etat et étroitement contrôlés par l'EfG.

19. La greffe de donneur vivant étant un projet commun à toute la famille, il faut que tout le monde soit d'accord, le patient, et bien sûr le donneur éventuel. Selon la loi, le donneur doit être un apparenté de premier degré : père, mère ou frère ou sœur ; le donneur doit être majeur, sain d'esprit et volontaire ; il doit être bien informé des conséquences et des risques possibles du prélèvement de rein ; son consentement doit être enregistré par le président du tribunal de grande instance de son domicile. Le patient doit de toute façon être inscrit sur la liste nationale d'attente. Une révision de la loi est en cours.

### *Quelle est l'évolution après transplantation ?*

La durée de fonctionnement du transplant et la survie des patients atteints de maladie de Fabry sont comparables à celles d'autres groupes de patients transplantés.

Il n'y a pas de récurrence de la maladie sur le rein transplanté, car le rein normal transplanté contient une activité normale en  $\alpha$ -galactosidase A.



ATTEINTE CARDIAQUE  
CHEZ L'HOMME  
HÉMIZYGOTE  
ATTEINT DE LA FORME  
CLASSIQUE  
ET SON TRAITEMENT

Les complications cardiaques peuvent émailler l'évolution d'une maladie de Fabry déjà connue, diagnostiquée depuis l'enfance, touchant un homme hémizygoté, dénué de toute activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A et atteint de la forme classique.

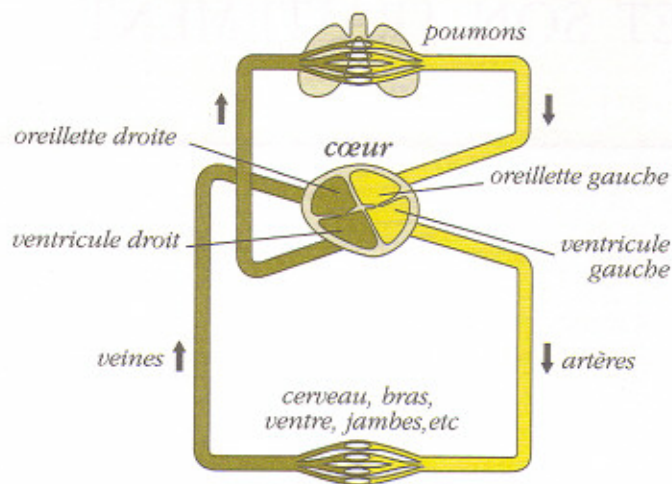
Ces complications sont attendues à l'âge adulte et doivent être dépistées par une surveillance cardiovasculaire systématique.

### *Comment fonctionne le cœur ?*

Le cœur est un muscle extrêmement puissant qui agit comme une pompe.

Par les artères et tout un réseau de vaisseaux, il approvisionne en sang chargé d'oxygène tous les organes, tissus et cellules. D'innombrables, minuscules, vaisseaux récupèrent le sang "usagé", pauvre en oxygène pour le renvoyer au cœur, puis dans les poumons où il recharge en oxygène.

Le cœur propulse chaque minute 5 à 6 litres de sang dans l'organisme. Les artères coronaires, qui parcourent tout le cœur, fournissent l'énergie nécessaire à ces énormes performances.



*Notez les 4 cavités du cœur : deux oreillettes et deux ventricules. Des valves servent de soupape à l'entrée (valve tricuspide à droite, valve mitrale à gauche) et à la sortie (valve pulmonaire à droite, valve aortique à gauche) des ventricules.*

### *Comment se déclenchent les contractions cardiaques ?*

Pour que le cœur pompe efficacement le sang, les milliers de cellules des oreillettes ou des ventricules doivent se contracter simultanément.

Cette coordination complexe est déclenchée par une impulsion électrique dont la source vient de l'oreillette droite (nœud sinusal). De là, le courant électrique se propage de cellule en cellule, dans un tissu nerveux spécifique de conduction, et atteint la jonction entre oreillettes et ventricules. Le courant excite ensuite toutes les cellules des ventricules.

Entre les battements, le système électrique se recharge.

Chaque contraction est déclenchée électriquement. La répétition donne le rythme cardiaque (en moyenne 60 à 90 fois par minute).

### *Que se passe-t-il dans la maladie de Fabry ?*

De la localisation préférentielle des dépôts de GL3 découlent les principales manifestations cardiaques.

#### *Où siègent les dépôts ?*

- dans les cellules musculaires cardiaques ;
- dans les valves cardiaques, surtout les valves aortique\* et mitrale\* ;
- dans les cordages\* de la valve mitrale ;
- dans tout le tissu nerveux de conduction intracardiaque ;
- dans les cellules endothéliales bordant les vaisseaux du cœur.

La plus forte accumulation de dépôts intéresse le ventricule gauche et la valve mitrale. En conséquence, l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'atteinte des valves cardiaques, les troubles de la conduction seront les manifestations les plus habituelles et souvent les plus précoces dans la maladie de Fabry.

## *L'hypertrophie ventriculaire gauche*

C'est l'une des manifestations les plus courantes de la maladie de Fabry. Elle est secondaire à l'accumulation de GL3 au niveau des cellules musculaires cardiaques.

Cette accumulation commence dès les premiers mois de la vie fœtale, et se poursuit tout au long de l'existence.

### *Comment s'exprime-t-elle ?*

- Habituellement par un essoufflement à l'effort.
- Plus rarement par une angine de poitrine d'effort : douleurs compressives, en étai, siégeant au niveau du milieu de la poitrine et du sternum, survenant électivement à l'effort et cédant à l'arrêt de celui-ci.
- Parfois la tolérance est parfaite et c'est la découverte radiologique d'un gros cœur ou celle d'une anomalie sur un électrocardiogramme systématique qui attire l'attention.

### *Quels sont les examens à pratiquer ?*

Deux examens sont très précieux pour le diagnostic.

- L'échographie cardiaque qui permet de mesurer avec une grande précision, au millimètre près, l'épaisseur des parois du cœur.
- L'IRM\* qui mesure l'augmentation d'épaisseur de la paroi ; elle peut permettre d'identifier la nature lipidique du dépôt ; elle permet d'écarter les causes beaucoup plus courantes d'hypertrophie du ventricule, comme une atteinte cardiaque due à l'hypertension artérielle.

### *Comment évolue-t-elle ?*

Avec le temps et l'augmentation des dépôts, l'évolution se fait vers l'aggravation progressive et l'apparition d'une insuffisance cardiaque (essoufflement pour des efforts de moins en moins prononcés, puis essoufflement permanent, et apparition d'œdèmes dans les jambes).

Ces manifestations traduisent l'altération de la fonction de contraction du cœur.

## *Les atteintes des valves cardiaques*

### *L'atteinte de la valve mitrale*

L'insuffisance\* mitrale est la plus fréquente de ces atteintes valvulaires. Elle s'exprime par la découverte d'un souffle\* apparu dès l'enfance ou à l'adolescence. Le diagnostic repose sur l'auscultation et le doppler\* associé à l'échographie\* cardiaque (écho doppler).

### *L'atteinte de la valve aortique*

Elle est plus rare. Elle réalise habituellement une forme modérée de rétrécissement\* aortique. Le diagnostic repose également sur l'auscultation révélant un souffle anormal et sur l'écho doppler.

## *Les complications coronariennes*

### *L'angine de poitrine d'effort et son traitement*

Les douleurs surviennent à l'effort et cèdent en quelques minutes à l'arrêt de l'effort. Leur sensibilité au traitement par la trinitrine est un caractère primordial pour leur diagnostic. La survenue de ces douleurs d'angine de poitrine impose la consultation rapide du cardiologue et la pratique de la coronarographie\* qui permet de préciser leur cause et de décider du traitement.

- Ces douleurs peuvent être dues à des rétrécissements serrés (démontrés par la coronarographie) réduisant le débit des artères coronaires\*. Ces rétrécissements, s'ils sont localisés, sont parfaitement accessibles à une dilatation de la coronaire, complétée éventuellement par la mise en place d'une endoprothèse\* (sans intervention chirurgicale). Dans les formes plus diffuses, ces rétrécissements sont traités chirurgicalement par pontage\*.
- Ces douleurs peuvent correspondre aussi à la forte hypertrophie du ventricule gauche qui augmente les besoins du cœur en oxygène. Leur traitement est alors purement médical.

### *L'infarctus du myocarde et son traitement*

Il est secondaire à l'oblitération complète d'une artère coronaire par les dépôts de GL3.

Il s'exprime par la survenue inopinée, en dehors de tout effort, d'une douleur dans la poitrine, très violente, prolongée, durant plusieurs heures, rebelle et à la trinitrine et aux antalgiques habituels. Cette douleur, maître symptôme, s'accompagne de sueurs froides, de chute de la tension artérielle, de nausées, d'étouffement et d'un état de malaise diffus qui impose l'hospitalisation en urgence.

Le diagnostic repose sur l'électrocardiogramme et l'échocardiographie. La meilleure thérapeutique est aujourd'hui la désobstruction de l'artère coronaire en urgence, visant à rétablir un flux normal dans l'artère obstruée.

## *Les troubles de la conduction cardiaque*

Les troubles du rythme cardiaque surviennent lorsque l'excitation électrique naît ailleurs que dans le nœud sinusal ou que l'onde électrique ne suit plus les voies normales de propagation.

L'infiltration des voies de la conduction par des dépôts peut modifier la conduction cardiaque.

- Soit dans le sens d'une facilitation de la conduction, simple curiosité de l'électrocardiogramme, sans conséquence.
- Soit dans le sens d'une perturbation. Il peut s'agir d'une interruption de l'influx nerveux entre les oreillettes et les ventricules. Sa principale expression clinique est la syncope due au ralentissement extrême du rythme cardiaque et qui doit être traitée par la mise en place d'une pile (pacemaker\*) et d'une sonde de stimulation.
- La fibrillation auriculaire, responsable d'un rythme cardiaque totalement irrégulier, est également fréquente. Elle nécessite un traitement ralentisseur du rythme cardiaque et un traitement anticoagulant, ou bien un choc électrique qui permet de rétablir rapidement le rythme cardiaque normal.

## *La surveillance*

Chez tout garçon atteint de maladie de Fabry, le dépistage de l'atteinte cardiaque devra imposer une consultation cardiologique comportant un électrocardiogramme et une échographie du cœur. La surveillance du cœur (électrocardiogramme et échographie) régulière dans l'enfance, doit devenir annuelle, à partir de l'âge de 20 - 30 ans.

Lorsque les complications cardiaques sont connues, la surveillance doit au minimum être annuelle. La fréquence des consultations dépend de la gravité. Il faut consulter dans la semaine le cardiologue en cas d'emballement cardiaque ou d'essoufflement. Il faut une consultation en urgence avec hospitalisation le jour même en cas de douleurs d'angine de poitrine ou de malaises, a fortiori de syncope.

Lorsqu'une atteinte des valves mitrale ou aortique (un souffle) est connue, certaines situations ou actes sont à risque d'une infection cardiaque surajoutée : il s'agit en particulier des soins bucco-dentaires (mais également certains gestes sur les appareils digestif ou génito-urinaire) qui doivent être pratiqués sous antibiotiques<sup>20</sup> à titre préventif (une prise unique dans l'heure qui précède l'acte).

## *Le traitement*

### *Le traitement symptomatique*

L'insuffisance cardiaque est traitée par des diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (les IEC), associés au traitement anticoagulant lorsque se surajoute une fibrillation auriculaire.

Lorsqu'il existe une grande insuffisance cardiaque, et si l'état rénal le permet, on a pu proposer avec succès une transplantation cardiaque. Les fuites valvulaires n'appellent habituellement pas de recours chirurgical.

20. En l'absence d'allergie à cette classe d'antibiotiques, l'amoxicilline est l'antibiotique de choix.  
En cas d'allergie à cet antibiotique, d'autres antibiotiques sont proposés.

La maladie coronarienne exige fréquemment le recours à la revascularisation après s'être assuré du mécanisme des crises angineuses par coronarographie. Le pontage fournit de remarquables améliorations, mais ne permet pas d'éviter la progression des lésions vasculaires.

Quant aux troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, ils relèvent, dès lors qu'ils sont symptomatiques, de la mise en place d'un pacemaker.

### *Quel est l'effet du traitement enzymatique substitutif ?*

Les essais thérapeutiques ont montré la disparition ou la réduction des dépôts situés dans les cellules du cœur.

D'autre part, la masse du ventricule gauche diminue ou se normalise au cours du traitement.



ATTEINTE NEUROLOGIQUE  
CHEZ L'HOMME  
HÉMIZYGOTE  
ATTEINT DE LA FORME  
CLASSIQUE  
ET SON TRAITEMENT

## *Accidents vasculaires cérébraux*

### *Quand et comment se manifestent-ils ?*

Ils peuvent survenir chez un homme adulte jeune, mais peuvent être plus tardifs.

Les manifestations cliniques sont de sévérité variable: nausées ou vomissements, vision double, troubles de l'équilibre, vertiges<sup>21</sup> avec une marche ébrieuse\*, parfois une paralysie d'un bras, d'une jambe, ou d'un côté du corps (hémiplegie). Ces accidents peuvent être transitoires (ils régressent) ou constitués (ils ne régressent pas).

Ils sont dus à une atteinte du cerveau, plus fréquemment de sa partie postérieure (qui contient des régions importantes pour l'équilibre et les yeux).

### *Quels examens pratiquer ?*

La survenue de ces anomalies demande la réalisation, parfois en urgence, d'un scanner ou d'une IRM cérébrale qui ont pour but de :

- localiser la région atteinte du cerveau ;
- préciser si l'accident est dû à un manque de sang apporté au cerveau, situation la plus fréquente au cours de la maladie, ou à une hémorragie, situation très rare dans la maladie de Fabry.

Ces examens sont utiles pour la surveillance ultérieure, en permettant de comparer des examens avec les précédents.

### *L'évolution*

Certains patients, ayant déjà fait un accident vasculaire cérébral, peuvent refaire un autre accident, parfois différent du précédent, une autre atteinte ou un autre côté. Là aussi, l'accident peut être transitoire ou constitué.

La répétition de ces accidents peut conduire à des troubles de la mémoire, des difficultés dans la vie quotidienne (problème d'orientation, difficultés pour travailler, par exemple).

21. Les vertiges ou des troubles de l'équilibre peut aussi être dus à une atteinte du vestibule de l'oreille (page 30).

L'entourage remarque parfois une modification du caractère avec possibilité de problèmes relationnels familiaux ou au travail.

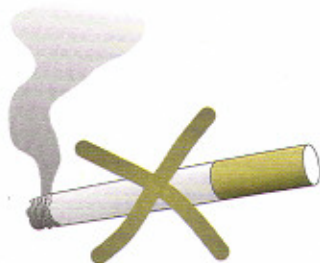
### *La surveillance et le traitement*

La survenue d'un accident vasculaire cérébral nécessite le contrôle de la tension artérielle et la mise au traitement antihypertenseur s'il existe une hypertension artérielle (mais la tension ne doit pas être trop basse juste après l'accident).

Les autres facteurs de risque de récurrence doivent être traités :

- un bon équilibre du sucre chez les diabétiques ;
- l'arrêt définitif du tabac ;
- le traitement d'un excès de cholestérol.

Un traitement par aspirine à petites doses<sup>22</sup> (100 à 200 milligrammes par jour) peut être nécessaire pour fluidifier le sang.



22. Seulement des petites doses. D'autres médicaments sont proposés en cas d'allergie à l'aspirine.

LES FORMES ATYPIQUES  
CHEZ L'HOMME  
HÉMIZYGOTE

“VARIANT CARDIAQUE”  
“VARIANT RÉNAL”

Deux formes cliniques, rares, caractérisées soit par une atteinte cardiaque tardive, soit par une atteinte rénale isolée, ont été reconnues récemment.

### *“Variant cardiaque”*

Cette forme a été décrite chez des hommes de 40 ans ou plus, ayant une activité résiduelle d' $\alpha$ -galactosidase A et, de ce fait, ne présentant aucun des signes classiques de maladie de Fabry.

Ces hommes se présentent “de façon trompeuse” comme ayant une maladie cardiaque isolée, plus précisément une hypertrophie du ventricule gauche, ce qui pose de nombreux problèmes diagnostiques. La biopsie cardiaque (exceptionnellement pratiquée) permettrait la mise en évidence de dépôts glycolipidiques dans les lysosomes du myocarde.

La maladie de Fabry est maintenant envisagée par les cardiologues comme l'une des causes possibles d'hypertrophie ventriculaire gauche de révélation tardive au-delà de 40 ans. Le diagnostic peut être affirmé facilement et rapidement par la découverte d'une activité diminuée de l' $\alpha$ -galactosidase A dans les globules blancs.

La surveillance doit comporter la recherche des autres atteintes de la maladie, notamment rénale.

### *“Variant rénal”*

Certains hommes se présentent avec une insuffisance rénale isolée sévère, la plupart étant déjà en dialyse lorsque le diagnostic de maladie de Fabry a été porté.

Le diagnostic n'est souvent fait que devant les dépôts caractéristiques découverts sur une biopsie rénale.

Le diagnostic de maladie de Fabry, évoqué devant une insuffisance rénale isolée, peut être affirmé facilement par la découverte la découverte d'une activité diminuée de l' $\alpha$ -galactosidase A dans les globules blancs.

La surveillance doit comporter la recherche des autres atteintes de la maladie, notamment cardiaque.

LES MANIFESTATIONS  
CHEZ LA FILLE / FEMME  
HÉTÉROZYGOTE

La symptomatologie et l'évolution de la maladie chez les filles hétérozygotes ne sont pas encore bien connues ; des études cliniques concernant un grand nombre de femmes suivies pendant des années sont nécessaires afin de préciser la véritable fréquence de chacune des atteintes et leur âge d'apparition.

## *Les manifestations cliniques*

Pendant longtemps on a considéré que les filles ne souffraient pas de la maladie de Fabry. On savait cependant que 70 à 80 % d'entre elles développaient des dépôts cornéens à l'âge adulte.

En fait, des douleurs des extrémités peuvent survenir pendant l'enfance ou l'adolescence chez beaucoup de filles. Ces douleurs, sont parfois peu vives, mais peuvent être aussi intenses que chez les garçons. Comme on pensait que ces douleurs ne pouvaient être rattachées à la maladie de Fabry, elles étaient niées par l'entourage ou rapportées à des atteintes rhumatismales, surtout lorsqu'elles s'accompagnaient de fièvre. On sait maintenant qu'elles nécessitent chez la fille la mise au traitement symptomatique anti-douleur comme chez les garçons.

De même, ces filles peuvent présenter une diminution de la sudation, une intolérance à l'effort, à la chaleur, des crises fébriles, des douleurs abdominales, des troubles digestifs à type de vomissements et diarrhée, des vertiges, des acouphènes, une fatigue, un essoufflement, un lymphœdème, et toute autre manifestation compromettant leur vie normale.

S'il existe une histoire familiale, l'un de ces symptômes doit faire évoquer le diagnostic. L'examen clinique doit être soigneux recherchant des angiokératomes qui, s'ils existent, sont souvent en petit nombre (parfois localisés sur les organes génitaux). Mais il est vrai qu'en l'absence d'histoire familiale, le diagnostic de maladie de Fabry peut être difficile chez une petite fille. On considérait aussi que les complications étaient exceptionnelles chez les femmes hétérozygotes.

On sait maintenant que certaines femmes présentent des complications cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, plus rarement des complications rénales comparables à celles que l'on observe chez les hommes hémizyotes.



L'organe le plus souvent atteint est probablement le cœur : il peut en résulter une augmentation de l'épaisseur des parois du cœur (hypertrophie ventriculaire gauche). Après l'âge de 50 à 60 ans, un trouble de conduction entre l'oreillette et le ventricule peut apparaître, nécessitant la mise en place d'un pacemaker. La survenue d'une insuffisance cardiaque est rare.

Rarement, une atteinte rénale survient à l'âge adulte ; l'évolution peut se faire vers l'insuffisance rénale, nécessitant dialyse et/ou transplantation.

## *Surveillance et traitement*

Il est essentiel d'organiser une surveillance simple, mais régulière dès l'enfance. Il importe de faire précocement le diagnostic de maladie de Fabry chez une fille, de reconnaître rapidement les différentes atteintes afin de ne pas différer la mise au traitement symptomatique des acroparesthésies si elles existent et de donner une aide psychologique parfois nécessaire.

Cette surveillance doit comporter un examen clinique soigneux (peau, cœur avec prise de la pression artérielle). A partir de 20 ans, la surveillance régulière, même en l'absence de symptômes, au minimum tous les 5 ans, doit comprendre électrocardiogramme, échocardiographie, recherche de microalbuminurie, dosage de la protéinurie, dosage de la créatinine sanguine. Cette surveillance doit devenir plus fréquente à partir de 40 ans. Elle est évidemment renforcée si des signes anormaux (rénaux, cardiaques) apparaissent.

Actuellement, les femmes ayant une atteinte rénale, cardiaque ou neurologique, peuvent bénéficier du traitement enzymatique substitutif. L'utilisation de ce traitement lorsque la symptomatologie est plus modérée est encore en discussion.

La contraception peut être assurée par les moyens habituels<sup>23</sup>. La maladie de Fabry est exceptionnellement un obstacle à un projet de grossesse. Il n'y a pas d'obstacle particulier à envisager un traitement hormonal substitutif à la ménopause.

23. S'il existe une hypertension artérielle, les pilules œstroprogestatives sont contre-indiquées

LA PRISE EN CHARGE  
D'UN ENFANT ATTEINT  
(GARÇON OU FILLE)

Schématiquement, on peut dire que les signes d'appel sont chez le garçon les acroparesthésies qui apparaissent très tôt, les crises douloureuses fébriles, une hypohidrose. Chez l'adolescent, aux symptômes précédents s'ajoutent l'apparition d'angiokératomes, une asthénie, des troubles digestifs, des accès de vertige ou de surdité, l'apparition de dépôts cornéens dépistés par l'examen ophtalmologique. Toutes ces manifestations sont à prendre en compte les unes après les autres.

### *Que se passait-il lorsque le diagnostic n'était pas fait ?*

Ces enfants qui souffraient, qui ne supportaient pas la chaleur, étaient mal considérés par les parents, les professeurs ; ils pouvaient être pris pour des simulateurs ou recevoir des traitements psychiatriques. Les douleurs, survenant lors des efforts d'écriture, pouvaient être responsables d'un échec scolaire. L'intolérance à la chaleur et les douleurs excluaient ces enfants des sports normalement proposés dans leur classe d'âge.

Le caractère insupportable des douleurs, leur "non-prise en compte" par l'entourage retentissaient évidemment sur la qualité de vie de l'enfant.

Actuellement, la situation est différente si le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont précoces.

### *Comment s'effectuent la croissance et la puberté ?*

La croissance est normale. Mais ces enfants, quelquefois anorexiques du fait des douleurs ou de leurs troubles digestifs, ont souvent un poids un peu inférieur à la normale et ont un aspect gracile. Ils ont parfois une attitude un peu voûtée qui demande une surveillance. La puberté est normale.

### *Que faire en cas de fièvre, maladies, interventions chirurgicales ?*

Les différents médecins ou chirurgiens consultés doivent être mis au courant de la maladie de Fabry et du traitement en cours. Leur conduite médicale habituelle ne doit pas être modifiée. En cas de fièvre, l'utilisation d'un antipyrétique<sup>24</sup> doit être rapide, efficace et continue afin d'éviter les "sauts de température" responsables du déclenchement de douleurs.

24. Paracétamol

Le traitement symptomatique des douleurs ne doit pas être arrêté et il faut assurer une hydratation importante.

### *Et les vaccinations ?*

Toutes doivent être faites sans précautions particulières

### *Comment organiser la scolarité et les sports ?*

Il peut être souhaitable d'organiser un projet d'accueil individualisé (PAI<sup>25</sup>) qui permet le lien entre le médecin spécialiste, le médecin scolaire, les enseignants et la famille. Cette prise en charge adaptée permettra d'aider au mieux l'enfant, et lui offrira les chances pour son avenir d'adulte. Il est bon que l'enfant puisse pratiquer les sports qu'il sait ne pas déclencher de crises douloureuses et qu'il ne soit pas exclu systématiquement de tous les sports.

### *Faut-il aménager les temps et les conditions des examens ?*

Le stress déclenchant des crises douloureuses gênant l'écriture, un aménagement du temps d'examen, ou même une secrétaire, peuvent être demandés à l'Education Nationale<sup>26</sup>. De plus, le jeune doit obtenir la permission de sortir de la pièce d'examen afin de boire s'il fait chaud et de prendre le traitement antidouleur si nécessaire.

25. Le PAI est un document écrit définissant les objectifs et moyens mis en œuvre pour l'Accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de la santé évoluant sur une longue période dans le premier et le second degré" (circulaire de l'Education Nationale n°98-181 du 10-11-99, publiée dans le Bulletin Officiel de l'Education nationale n°41 du 18-11-1999 ; [www.education.gouv.fr/bo/mentor/orientation.ph3](http://www.education.gouv.fr/bo/mentor/orientation.ph3)). Les conditions de prise des repas, la prise des médicaments, les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités sont précisés. Ce document est mis au point, à la demande des familles, par le directeur d'école ou le chef d'établissement en concertation étroite avec le médecin de l'Éducation Nationale, à partir des besoins thérapeutiques, précisés par une ordonnance signée du médecin traitant et adressée au médecin de l'Éducation Nationale.

26. Depuis 1985, les élèves peuvent se présenter aux examens nationaux (brevet des collèges, baccalauréat...) en bénéficiant d'aménagements qui portent sur : - l'aide d'une tierce personne, par exemple, si l'élève ne peut écrire; - l'augmentation d'un tiers du temps des épreuves (en langage courant, le " tiers temps "); - l'utilisation de matériels spécialisés (par exemple, un ordinateur). C'est le médecin de la CDES (commission départementale de l'éducation spéciale composée de médecins, d'une assistante sociale, d'un psychologue...) qui établit l'attestation médicale où sont précisées les aides dont le jeune peut avoir besoin pour ne pas être défavorisé par rapport aux autres élèves. Cette disposition est régie par la circulaire 85-302 du 30 août 1985. Il faut en faire la demande auprès du

### *Le choix du métier*

Il faut aider au maximum les enfants à poursuivre des études et à avoir le meilleur niveau de qualification professionnelle tout en évitant les métiers qui demandent des efforts physiques ou une exposition au chaud et au froid, ou qui s'accompagnent de traumatismes sonores.

### *Les voyages sont-ils possibles ?*

Oui, bien entendu ; cependant les séjours en pays chauds (et même pour certains en pays froids) sont déconseillés.

### *Faut-il un soutien psychologique ?*

Il est normal que ces enfants aient parfois du mal à accepter leur maladie et toutes les contraintes qu'elle impose. Il ne faut pas hésiter à faire appel à un psychiatre ou à un psychologue qui aideront l'enfant à exprimer ses difficultés et à y faire face.

### *Comment aider les parents ?*

Les parents, et en particulier le parent qui a transmis la maladie, souffrent au moment de l'annonce de la maladie de leur enfant. Ils vont aussi devoir organiser leur vie pour faire face aux contraintes imposées par la maladie. Au long cours, ils devront disposer de ressources psychologiques suffisantes et stables pour maintenir un équilibre de vie personnel et familial. Conserver un noyau familial, continuer à avoir des relations avec les amis, rencontrer d'autres familles vivant des situations similaires, savoir qu'ils ne sont pas seuls, peuvent les aider à mieux vivre les moments difficiles. Mais les différents événements médicaux qui peuvent émailler la vie de leur enfant, l'angoisse du futur, peuvent entraîner d'intenses perturbations physiques et émotionnelles se manifestant par une dépression ou une anxiété chronique. Dans ces circonstances, un soutien psychologique adapté peut être nécessaire.

médecin de l'Education Nationale en produisant un certificat médical et/ou une copie de la décision de la CDES reconnaissant le handicap. La CDES prend la décision tant pour les enfants que pour les adultes. Cette décision sera notifiée à l'intéressé par le service de promotion de santé scolaire. L'avis du professeur principal ou d'un autre professeur peut être sollicité. Attention : pour être assuré d'obtenir l'accord en temps voulu, il est prudent de demander à bénéficier de cette disposition au moins 4 à 5 mois avant la date de l'examen, de préférence avant la fin de l'année civile précédente.

## LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal permet de dire à un couple si l'enfant attendu est indemne ou atteint de la maladie recherchée.

Ce sont les parents qui prennent ou non la décision de demander un diagnostic prénatal. Cette demande dépend de la personnalité propre de chaque individu et de ses convictions philosophiques ou religieuses. Elle dépend aussi de l'appréciation par chacun de la notion de maladie et de handicap et enfin elle dépend pour chacun du vécu de la maladie (pour lui-même ou dans sa famille).

En France, le diagnostic prénatal ne peut être proposé qu'aux couples dont la femme est porteuse de l'anomalie génétique et qui risquent d'avoir un garçon atteint.

Si un tel couple souhaite un diagnostic prénatal et est résolu à solliciter une interruption de grossesse pour motif médical au cas où l'enfant serait atteint, il lui faut s'en préoccuper avant même le début de la grossesse.

### *Que faut-il faire avant de débiter une grossesse ?*

Le risque familial doit avoir été établi, généralement après le diagnostic porté chez un homme malade.

La consultation de conseil génétique<sup>27</sup>, est réalisée idéalement avant la conception. Chez une femme dite "à risque" d'après la généalogie de sa famille, la consultation doit permettre d'affirmer ou d'exclure son statut de conductrice par la recherche de la mutation préalablement identifiée chez un garçon malade de cette famille.

Le généticien informe le couple sur la maladie, le risque génétique, les possibilités actuelles de diagnostic prénatal et de traitement. Si le choix du couple est celui du diagnostic prénatal, il coordonne sa réalisation.

27. L'information en vue d'un diagnostic prénatal doit être donnée avant la conception afin que le couple puisse prendre la décision d'avoir ou non un enfant. La consultation médicale dans un centre de génétique spécialisé est rendue obligatoire par la loi (article L.162.16 du Code de santé publique). Des consultations sont organisées dans toutes les régions.

## *En pratique, comment s'effectue le diagnostic prénatal<sup>28</sup> ?*

Le diagnostic prénatal comporte en premier lieu un diagnostic de sexe. C'est seulement si le fœtus est un garçon que la mesure de l'activité enzymatique ou la recherche de la mutation seront effectuées.

### *Quelles cellules sont-elles prélevées ?*

- Les cellules trophoblastiques\*, prélevées à 11 à 12 semaines d'aménorrhée\* sous contrôle échographique, permettent un résultat rapide par étude en direct de la biopsie.
- Les cellules amniotiques\*, prélevées entre 14 et 16 semaines d'aménorrhée, permettent également un résultat très fiable, mais l'interruption éventuelle de grossesse ne pourra être que plus tardive et plus traumatisante.

### *Comment faire le diagnostic prénatal chez un garçon ?*

- Par la mesure de l'activité enzymatique ;
- Ou par la recherche de la mutation, si celle-ci a été identifiée dans la famille.

Ces deux méthodes permettent un résultat rapide en 48 heures.

28. Les laboratoires habilités doivent disposer d'une autorisation ministérielle renouvelable tous les 5 ans pour le diagnostic prénatal.



LE TRAITEMENT  
ENZYMATIQUE  
SUBSTITUTIF

La prise en charge médicale était jusqu'à peu uniquement symptomatique et comportait le traitement de la douleur (page 26), la surveillance de la fonction rénale et le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale (pages 43 et 44), la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale (page 47), la surveillance du cœur et le traitement des complications cardiaques (page 57).

Après des années de recherche et d'évaluation, un traitement enzymatique spécifique de la maladie de Fabry a pu être développé.

## *Les différentes étapes*

### *La marche vers la thérapie enzymatique*

Des études préliminaires de traitement substitutif, fondées sur l'administration de plasma humain normal ou de préparations purifiées d' $\alpha$ -galactosidase A humaine, avaient montré dans les années 70 une correction transitoire de l'activité enzymatique chez quelques patients.

### *Production des enzymes*

Les nouvelles approches thérapeutiques ont été développées grâce aux travaux de deux équipes aux Etats-Unis qui sont chacune parvenues à produire de l' $\alpha$ -galactosidase A identique à la forme naturelle de l'enzyme humaine. Il existe maintenant :

- une  $\alpha$ -galactosidase A produite par génie génétique dans des cellules d'ovaire de hamster chinois en culture. Cette enzyme dénommée "agalsidase bêta" est le principe actif du médicament Fabrazyme développé par le laboratoire Genzyme
- une  $\alpha$ -galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire continue humaine. Cette enzyme dénommée "agalsidase alfa" est le principe actif du médicament Replagal développé par le laboratoire Transkariotic Therapies (TKT).

L'enzyme est obtenue à partir du surnageant de culture après diverses étapes de purification. Les progrès des biotechnologies ont permis la production de grandes quantités d'enzyme purifiée assurant le traitement à long terme.

### *Modèles animaux*

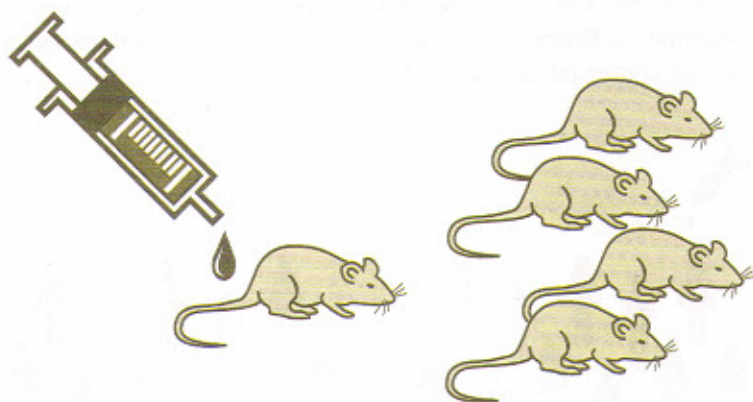
L'absence d'animaux développant spontanément une maladie de Fabry était un frein à la recherche puisque de tels modèles sont essentiels pour tester l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avant de l'appliquer à l'être humain.

Les deux équipes américaines se sont employées avec succès au développement de souris déficientes en  $\alpha$ -galactosidase A en inactivant chez elles le gène codant pour l'enzyme. Les dépôts caractéristiques observés dans les lysosomes du cœur, des reins, de la peau, etc., dans la maladie humaine sont retrouvés chez ces souris. Cependant, ces souris (qui ont une durée de vie normalement limitée à 24 mois) ne reproduisent que de manière imparfaite la maladie de Fabry humaine.

### *Essais précliniques*

Chaque équipe a analysé les effets de l'injection d'enzyme chez ces souris déficientes.

Les résultats de ces études ont fourni des arguments rationnels pour le traitement de remplacement enzymatique chez les patients.



### Essais\* cliniques de phase 1/2

Chaque laboratoire a, chez un petit nombre de patients, entrepris des essais qui ont montré la bonne tolérance et l'efficacité de chacun des deux produits.



### Essais cliniques de phase 3

Les essais suivants ont inclus des patients, en plus grand nombre, qui recevaient pendant quelques semaines, sans connaître la qualité du produit injecté, soit des perfusions intraveineuses contenant l'enzyme (Fabrazyme ou Replagal selon le laboratoire), soit des perfusions intraveineuses contenant un placebo\*.



La dose administrée d' $\alpha$ -galactosidase A et la durée d'administration différaient selon les deux produits.

Des anticorps contre l' $\alpha$ -galactosidase A se sont développés chez 50 à 80% des patients ; mais ces anticorps décroissent avec le temps et ne paraissent pas avoir de conséquences sur l'effet du traitement.

Quelques patients ont développé des réactions allergiques aux perfusions. Pour cette raison, les patients doivent être pris en charge dans des services spécialisés.

Quoique les objectifs primaires de ces deux essais aient été différents, tous deux ont permis de conclure à une bonne tolérance et à l'efficacité de l'enzyme injectée. Ce dernier point nécessite toutefois des études contrôlées au long terme.

### *La législation*

Après ces essais cliniques montrant une amélioration clinique, les deux médicaments disposent depuis le 3 Août 2001<sup>29</sup> d'une autorisation\* de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la maladie de Fabry. Depuis Juillet 2002<sup>30</sup>, les deux spécialités disposent en France d'une AMM les ayant classées en réserve hospitalière<sup>31</sup>. Leur prescription<sup>32</sup> est restreinte aux médecins hospitaliers et leur délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur. Le traitement doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de maladie de Fabry, ou d'une autre maladie métabolique héréditaire.

29. Journal officiel des Communautés européennes. 31.8.2001. Délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (article 12 du règlement CEE n°2309/93 : acceptation.

30. Circulaire DHOS-OPRC-F2 n°398-2002 du 15 juillet 2002 relative au progrès médical pour 2002 : financement de deux spécialités Fabrazyme et Réplagal, pour les patients atteints de maladie de Fabry. Le coût élevé des deux traitements n'est pas intégré dans des dotations régionales, mais dans des crédits nationaux attribués aux agences régionales d'hospitalisation en fonction des besoins géographiques particuliers, liés à la rareté de la maladie.

31. Comme l'indique la direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques dans une lettre d'Octobre 2002, cette dénomination est appelée à changer.

32. La maladie de Fabry est une maladie métabolique héréditaire, c'est-à-dire une des maladies de longue durée au sens de l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale et bénéficiant de l'exonération du ticket modérateur (inscription sur la liste des trente maladies exonérantes de l'article D. 322-1 du code de la sécurité sociale). Les établissements de santé publics ou participant au service public hospitalier accordent au patient le bénéfice de l'avance de frais et adressent la facture à la caisse d'assurance maladie dont dépend le patient. Le médicament est facturé au prix d'achat.

### *Quelles sont les conditions d'administration ?*

Le traitement, une injection toutes les 2 semaines, est contraignant. La durée de perfusion ne doit pas être inférieure à 2 heures pour le Fabrazyme, et elle est de 40 minutes pour le Replagal.

En l'état actuel des connaissances, le médicament doit s'administrer indéfiniment.

Il peut être possible d'envisager que les perfusions soient faites à domicile. Cette possibilité dépend de la décision du médecin responsable ; elle nécessite une bonne tolérance des perfusions durant plusieurs mois de traitement en centre spécialisé et une surveillance à domicile adéquate.

## *Médicaments orphelins\**

Le développement de ce traitement enzymatique substitutif a bénéficié de la réglementation<sup>33</sup> européenne sur les médicaments orphelins. Du fait des coûts élevés associés à la recherche et au développement pharmaceutique, l'industrie pharmaceutique était réticente à développer des médicaments pour traiter les maladies rares ou des médicaments ayant une faible rentabilité ("médicaments orphelins"). Une loi à caractère obligatoire et directement applicable dans tous les Etats européens membres a permis d'établir une procédure communautaire pour identifier les médicaments orphelins et introduire des incitations à la recherche, au développement et à la mise sur le marché de ces médicaments, en particulier en délivrant un droit d'exclusivité commerciale pour une durée de dix ans.

33. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, sur les médicaments orphelins

## LA RECHERCHE

## *Où en sommes-nous en 2003 ?*

### *Existe-t-il une relation entre la variabilité clinique et les mutations ?*

Plusieurs équipes recherchent l'existence de corrélations entre d'une part les manifestations cliniques de la maladie (leur âge de survenue, leur sévérité) et d'autre part l'activité enzymatique et/ou la mutation (son type, sa localisation dans le gène).

Les mutations associées à la forme "variant cardiaque", permettant une activité résiduelle de l' $\alpha$ -galactosidase A, sont en cours de caractérisation.

### *Les interrogations sur le traitement enzymatique substitutif*

La mise au point de ce traitement pose un grand nombre de questions :

- Quelles sont les doses optimales à utiliser ?
- Quel est l'intervalle optimal entre deux perfusions ?
- Faut-il individualiser le traitement pour chaque patient selon son âge, ses différentes atteintes, pour mieux optimiser les effets bénéfiques ?
- Quelle attitude thérapeutique faut-il avoir chez le petit garçon ? Le traitement substitutif permettra-t-il de prévenir toutes les complications ou seulement certaines d'entre elles ? A quel moment faudra-t-il débiter le traitement ? Et à quelles doses ?
- Quelle attitude faut-il avoir chez les femmes hétérozygotes symptomatiques ? A quel moment faut-il commencer le traitement ? Et à quelles doses ?
- Le traitement permettra-t-il d'éviter la survenue et/ou la progression des complications cardiaques ou cérébrovasculaires chez les patients dialysés ou ayant eu une transplantation rénale ?
- L'apparition d'anticorps freinera-t-elle l'activité de l'enzyme injectée ?

Seule l'évaluation à long terme de grandes séries de patients permettra de répondre à ces questions. Les modalités d'administration du traitement à l'enfant, à la femme hétérozygote, aux patients en insuffisance rénale demandent à être précisément définies.



### *Et la recherche fondamentale ?*

Elle doit se poursuivre pour tenter par exemple de :

- Modifier l' $\alpha$ -galactosidase A afin de rendre son efficacité plus grande ou plus prolongée, ce qui permettrait de limiter ou d'espacer les perfusions.
- Stabiliser l' $\alpha$ -galactosidase A par l'utilisation de molécules spécifiques.
- Réduire la production du GL3 qui s'accumule dans les tissus par des inhibiteurs de synthèse des sphingolipides qui ont l'intérêt de pouvoir être administrés par voie orale.

### *La thérapie génique est-elle envisageable ?*

La thérapie génique, c'est l'introduction du gène normal dans les cellules. Elle fait l'objet d'une recherche active, car les difficultés à résoudre sont considérables :

- Comment faire parvenir le gène normal dans les cellules ?
- Comment faire parvenir le gène normal sans danger pour l'organisme ?

La thérapie génique commence à être testée chez la souris.

On a montré que la transplantation de moelle osseuse normale améliorerait la maladie chez la souris Fabry. Il est possible de prélever des cellules de moelle osseuse de souris Fabry, d'y introduire un gène normal et de réimplanter ces cellules ainsi traitées ("guéries") chez l'animal malade. On a montré que ces souris produisaient alors de l' $\alpha$ -galactosidase et que les dépôts anormaux diminuaient.

Beaucoup de travail reste à faire pour mettre au point ces méthodes, assurer une correction prolongée du déficit enzymatique et vérifier la faisabilité et l'innocuité de la technique chez l'homme. Dans les décennies qui viennent, d'autres voies thérapeutiques pourraient fort bien apparaître.

## LEXIQUE

**Acide aminé.** Constituant important des protéines.

**Acuité visuelle.** Grossièrement estimée chez l'enfant à partir de 6 mois. Selon son âge, on demande à l'enfant s'il reconnaît des dessins, des chiffres ou des lettres.

**ADN.** Abréviation d'acide désoxyribonucléique (DNA dans les pays anglo-saxons). Cette molécule géante porte l'ensemble des gènes. Elle est constituée par une double chaîne formée de sucres, d'acide phosphorique et de bases.

**Aménorrhée.** Arrêt des règles ; l'âge d'une grossesse se compte en semaines d'aménorrhée.

**Amniotiques (cellules).** Cellules contenues dans le liquide (amniotique) dans lequel baigne le fœtus.

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens.** Médicaments utilisés pour lutter contre l'inflammation et la douleur (dans les maladies articulaires par exemple) et qui ne sont pas des dérivés de la cortisone.

**Aortique (valve).** Soupape localisée entre le ventricule gauche et l'artère qui sort du cœur, l'aorte.

**Audiogramme.** Graphique représentant la valeur de l'audition de chaque oreille.

**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).** Permet de commercialiser un médicament. Elle est donnée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après évaluation, par des essais cliniques strictement réglementés, de l'efficacité du médicament, de sa supériorité sur d'autres et de sa tolérance.

**Bandelette réactive.** Bandelette de papier permettant de détecter des substances dont la présence est anormale. Une modification de la couleur lorsque la bandelette est trempée dans l'urine détecte la présence de glucose, d'albumine ou de globules rouges et donne une information approximative, mais utile sur leur quantité.

**Bases.** Éléments chimiques au nombre de quatre dans l'ADN :

A (adénine), C (cytosine), T (thymine), G (guanine). On considère qu'il y a plus de 3 milliards de paires de bases dans les chromosomes humains. C'est la succession de ces bases qui donne l'information génétique. Il y a une correspondance entre 3 bases et un acide aminé ; ce code de correspondance n'est pas propre à l'homme, mais est le même dans tous les organismes.

**Biopsie.** Prélèvement d'un fragment d'organe ou de tissu chez un individu vivant. Le prélèvement doit être confié à un laboratoire d'anatomie pathologique expérimenté capable de réaliser les trois techniques indispensables pour le diagnostic de maladie de Fabry : microscopie optique, immunohistochimie et microscopie électronique.

**Biopsie rénale.** Prélèvement d'un minuscule fragment de rein. Le prélèvement ne s'effectue que d'un seul côté, car les lésions sont bilatérales. Le rein gauche (moins mobile que le droit) est habituellement préféré.

**Capillaires (sanguins).** Très fins vaisseaux sanguins.

**Cathéter.** Tube souple.

**Consanguinité.** Lien de parenté entre deux parents, dû à l'existence d'un aïeul commun.

**Cordages.** Structures fines amarrant les valves aux parois du cœur.

**Coronaires (artères).** Parcourent tout le cœur comme un fin maillage et lui assurent l'approvisionnement énergétique nécessaire à ses énormes performances.

**Coronarographie.** Examen radiologique des artères coronaires après opacification.

**Cox 2 (inhibiteurs).** Nouvelle variété d'anti-inflammatoires qui agissent sur des enzymes soupçonnées d'être la cause de la douleur et de l'inflammation.

**Croix de Malte.** Croix à quatre branches égales, s'élargissant aux extrémités. Un aspect en croix de Malte dans les urines est détecté en microscopie optique, à l'aide d'un système particulier donnant une lumière polarisée.



**Derme.** Couche de la peau, située sous la couche superficielle.

**Dialyse.** Technique reposant sur l'échange à travers une membrane entre d'une part le sang du patient et d'autre part une solution de composition proche de celle du plasma normal. Cette membrane peut être artificielle pour l'hémodialyse ou naturelle ; le péritoine est utilisé dans la dialyse péritonéale.

**Dialyse péritonéale.** Technique reposant sur l'utilisation du péritoine (la fine membrane qui enveloppe les intestins) pour l'échange des déchets dont l'organisme doit se débarrasser et l'apport d'autres minéraux utiles. Elle nécessite la mise en place d'un cathéter dans

l'abdomen, sous anesthésie locale ou générale. L'abdomen est rempli plusieurs fois par jour par le liquide de dialyse introduit par ce cathéter ; le liquide est laissé quelques heures, puis évacué par le même cathéter. La dialyse péritonéale est initiée à l'hôpital, puis poursuivie à domicile généralement grâce à une machine qui permet de faire ce traitement la nuit, pendant que le patient dort.

**Doppler.** Examen permettant d'analyser la vitesse d'écoulement du sang au sein des artères ou du cœur.

**Ebrieuse (démarche).** Démarche ressemblant à celle des gens saouls, les jambes écartées.

**Echocardiographie.** Echographie permettant d'analyser le cœur, ses parois et ses 4 valves.

**Endothéliales (cellules).** Tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins.

**Endoprothèse.** Petit ressort mis en place dans une artère (coronaire) après dilatation pour éviter qu'elle ne se rebouche. Ce ressort est introduit par une artère au niveau de l'aîne et sa progression est suivie sous contrôle radiologique. C'est une méthode non chirurgicale.

**Épithéliales (cellules).** Forment habituellement un revêtement.

**Erythromélagie.** Brûlures des mains et pieds avec rougeur, œdème, survenant à la chaleur.

**Erythropoïétine.** Hormone sécrétée en majeure partie par le rein, stimulant la formation des globules rouges (ou hématies). Le défaut d'érythropoïétine explique l'anémie qui accompagne souvent l'insuffisance rénale.

**Essais de phase 1.** Correspondent aux premières administrations du produit chez l'Homme, après des études toxicologiques faites sur l'animal. Ils ont pour but de connaître le comportement du médicament chez l'Homme (comment il est absorbé, à quel taux il est présent dans le sang, à quelle vitesse et comment il s'élimine, etc.). Ils sont habituellement conduits chez des volontaires sains, dans des locaux spécialement équipés et ayant reçu une autorisation particulière pour ce type de recherche. Dans une maladie rare comme la maladie de Fabry, il n'y a pas eu d'essais sur volontaires sains.

**Essais de phase 2.** Succédant habituellement aux essais précédents, ils visent à déterminer les modalités optimales d'administration du produit pour obtenir l'effet thérapeutique escompté : voie d'administration (par la bouche, en intraveineuse, etc.), nombre de prises journalières, doses.

Ces essais sont le plus souvent conduits chez des patients présentant la maladie que le médicament est censé traiter.

**Essais de phase 3.** Comparent l'efficacité du nouveau médicament soit à l'activité d'un produit de référence ayant déjà fait la preuve de son efficacité dans la maladie étudiée, soit à un placebo (comme ce fut le cas dans la maladie de Fabry). Ces essais nécessitent en général des nombres de patients de plus grande importance.

C'est à l'issue de ces essais que les autorités sanitaires délivreront l'autorisation de mise sur le marché (AMM) indispensable pour que le médicament puisse être prescrit par les médecins et éventuellement remboursé par l'Assurance Maladie.

**Fistule artério-veineuse.** Court-circuit, créé au cours d'une brève intervention chirurgicale, entre une artère du poignet et une veine de l'avant-bras et permettant l'acheminement d'une quantité suffisante de sang jusqu'au dialyseur.

**Fond d'œil.** Examen de la rétine en l'éclairant avec un instrument appelé ophtalmoscope.

**Génie génétique.** Ensemble de techniques modifiant les caractères génétiques des cellules ou des organismes vivants afin de les amener à produire en grande quantité une substance qu'ils ne produisent pas normalement. Citons par exemple la production d'hormone de croissance, d'insuline ou d'érythropoïétine.

**Globules blancs.** Aussi appelés leucocytes.

**Glycosphingolipidiques (dépôts).** Grossièrement ce sont des sucres et des graisses. Les lipides sont des molécules principalement formées d'acides gras. Certains lipides sont liés à d'autres constituants comme, par exemple, des glucides (les sucres) et la sphingosine (une longue base contenant de l'azote).

Les glycosphingolipides sont des constituants normaux des membranes des cellules.

**Hémodialyse.** Pour épurer le sang, il faut utiliser un rein artificiel (ou dialyseur). On utilise comme dialyseur un petit module, jetable après usage. Le sang est prélevé par une aiguille placée dans la fistule artério-veineuse. On peut aussi utiliser un cathéter qui restera en place plusieurs mois.

Le sang circule dans un compartiment du dialyseur. Dans un autre compartiment circule un liquide, appelé liquide de dialyse. Le sang et

le liquide de dialyse sont séparés par une membrane. Le liquide de dialyse se charge petit à petit de déchets et le sang "nettoyé" est rendu au patient.

**Insuffisance mitrale.** Due à la mauvaise étanchéité des deux feuillets de la valve mitrale et à leur infiltration par le GL3. L'échographie cardiaque apporte la preuve du mécanisme de la fuite et le doppler démontre, sous forme d'un jet couleur, le retour anormal du sang du ventricule gauche vers l'oreillette gauche.

**IRM (Imagerie par résonance magnétique).** Examen voisin du scanner utilisant un champ magnétique.

**Lampe à fente.** Microscope muni d'un dispositif d'éclairage, d'une fente lumineuse, permettant d'étudier la cornée et le cristallin. Le patient doit se tenir appuyé sur une mentonnière.

**Lipidique.** Grossièrement, des graisses.

**Lymph.** Liquide blanchâtre qui circule dans des vaisseaux particuliers, les vaisseaux lymphatiques.

**Médicament orphelin.** Un médicament est considéré comme médicament orphelin s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie affectant moins de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté européenne ou s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou invalidante et qu'il est peu probable qu'il sera commercialisé en l'absence de mesures d'incitation, et qu'il apporte un bénéfice notable aux personnes atteintes par la maladie concernée.

**Microalbuminurie.** Excrétion urinaire d'albumine en quantité très faible intermédiaire entre les valeurs physiologiques de quelques milligrammes et les protéinuries franches.

**Mitrale (valve).** Soupape normalement ouverte pendant le remplissage du ventricule gauche, elle laisse passer le sang qui vient de l'oreillette gauche. Durant la contraction ventriculaire qui permet de chasser le sang du ventricule vers l'aorte, la valve se referme de façon étanche.

**Nerveux autonome (système).** Permet de réguler différentes fonctions automatiques de l'organisme (digestion, respiration, circulation artérielle et veineuse, pression artérielle, sécrétion et excrétion). Il est responsable du maintien des attitudes, des mouvements volontaires et involontaires, mais également des sensations tactiles douloureuses et thermiques.

- Oreille interne.** Partie de l'oreille située derrière le tympan.
- Pacemaker.** Pile rattachée à une sonde de stimulation cardiaque utilisée pour traiter les troubles cardiaques dus à un bloc de la transmission de l'influx nerveux.
- Placebo.** Substance dénuée de propriétés pharmacologiques.
- Plasma.** Partie liquide du sang, par opposition aux cellules (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes).
- Pontage (coronarien).** Mise en place par voie chirurgicale d'un greffon court-circuitant l'artère coronaire obstruée et permettant de revasculariser le myocarde.
- Raynaud (syndrome).** Mains et pieds devenant blancs au froid avec douleurs au réchauffement.
- Rétrécissement aortique.** Réduction de la surface de la valve aortique, ce qui crée une résistance à la sortie du sang. Le doppler associé à l'échocardiographie révèle l'épaississement anormal des valves aortiques et leur diminution d'ouverture.
- Rhumatisme articulaire aigu.** Maladie consécutive à une angine et pouvant toucher le cœur ; elle a pratiquement disparu en France depuis l'usage des antibiotiques.
- Séquençage.** Technique de découpage des chromosomes en segments "lisibles" ce qui permet la lecture de l'enchaînement de la suite des bases qui constituent le gène.
- Somatiques (cellules).** Cellules formant l'organisme par opposition aux cellules sexuelles (ovules ou spermatozoïdes) qui, elles, participent à la transmission du message héréditaire.
- Souffle (cardiaque).** Bruit anormal entendu à l'auscultation du cœur : il traduit le passage anormal de sang à travers un orifice rétréci ou au contraire trop large.
- Syndrome néphrotique.** Il est défini par l'association d'une protéinurie abondante à un taux de protides sanguins abaissé (inférieur à 60 grammes par litre) ou à un taux d'albumine dans le sang abaissé (inférieur à 30 grammes par litre).
- Tissu.** Ensemble de cellules de structures semblables, spécialisées dans une même fonction (par exemple le tissu épithélial, le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux). Dans un organe comme le rein, on trouve différents types de tissus.



**Trophoblastiques (cellules).** Cellules recouvrant l'embryon et qui se spécialisent pour former le placenta.

**Verticille.** Ensemble de feuilles, de fleurs, de pièces florales partant toutes d'une même niveau de l'axe qui les porte.

**Vestibule.** Partie de l'oreille interne importante pour l'équilibre lors de la marche.

## ASSOCIATION AIRG

Créée en 1988, l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Génétiques rénales a pour missions essentielles d'informer les patients et leurs familles sur les progrès faits dans la compréhension des mécanismes à l'origine de chacune des maladies génétiques et dans les thérapeutiques utilisées, de leur apporter un soutien moral et d'aider, dans la mesure du possible, au développement de la recherche.

### Le Conseil Scientifique

#### Président

PR Jean-Pierre Grünfeld Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

#### Membres

DR GINETTE ALBOUZE Paris.  
 PR CORINNE ANTIGNAC Unité Inserm 423, Paris  
 DR GEORGES BRILLET Centre d'hémodialyse, Châteauroux  
 PR MICHEL BROYER Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris  
 PR JACQUES CHANARD Hôpital Maison Blanche, Reims  
 DR DOMINIQUE CHAUVEAU Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris  
 PR JACQUES CLÈDES Hôpital Cavale Blanche, Brest.  
 PR PIERRE COCHAT Hôpital Edouard Herriot, Lyon  
 PR PATRICE DETEIX Hôpital Gabriel Montpied,  
 Clermont-Ferrand  
 DR MICHEL FONTES Unité Inserm 491, Marseille  
 PR THIERRY HANNEDOUCHE Hospices civils, Strasbourg  
 PR BERTRAND KNEBELMANN Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris  
 PR CLAUDE LEROUX-ROBERT Hôpital Dupuytren, Limoges  
 DR MICHELINE LEVY Unité INSERM 535, Villejuif  
 PR CHANTAL LOIRAT Hôpital Robert Debré, Paris  
 PR HUBERT NIVET Hôpital Bretonneau, Tours  
 DR RÉGINE PERRICHOT Hôpital Cavale Blanche, Brest  
 PR YVES PIRSON Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles  
 DR RÉMI SALOMON Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris  
 DR PIERRE SIMON Hôpital La Beauchée, Saint-Brieuc  
 DR PHILIPPE VANHILLE Centre hospitalier général, Valenciennes

# AIRG

## BULLETIN D'ADHÉSION A L'AIRG

En devenant adhérent vous recevrez trois fois par an "Néphrogène", le bulletin d'information de l'association.

Membre actif de 16 à 30 Euros

Membre bienfaiteur de 31 à 75 Euros

Année \_\_\_\_\_

Nom \_\_\_\_\_

Prénom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Code Postal \_\_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_

Téléphone \_\_\_\_\_

Quelle est maladie la qui vous intéresse ? \_\_\_\_\_

Les versements entraînent automatiquement l'envoi d'un reçu.

Chèque à libeller  
à l'ordre de l'AIRG et à envoyer à:  
Association AIRG BP 78  
75261 Paris CEDEX 06  
Tél : 01 53 10 89 98  
[www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

L'AIRO remercie les quatre auteurs qui font partie de l'Association Vaincre les Maladies Lysosomales : Professeur Livia Poenaru, Présidente d'honneur du Conseil scientifique, Docteur Irène Maire, Vice présidente du Conseil scientifique, Docteurs Dominique Germain et Nathalie Guffon, membres du Comité médical.

Les présidents respectifs du Conseil scientifique et du Comité médical sont le docteur Marie Vanier et le Professeur Gérard Ponsot.

VML

[www.vml-asso.org](http://www.vml-asso.org)

[vml@provnet.fr](mailto:vml@provnet.fr)

Déjà parus

*La polykystose rénale  
autosomique dominante*

*Le syndrome d'Alport*

*La cystinose*

Ce livret a été réalisé avec le soutien  
des laboratoires genzyme.

The logo for AIRG features the letters 'AIRG' in a bold, blue, sans-serif font. The letter 'I' is replaced by a stylized orange and yellow graphic that resembles a lightning bolt or a jagged vertical bar.

Association pour l'Information  
et la Recherche sur les maladies  
RÉNALES GÉNÉTIQUES  
[www.airg-france.org](http://www.airg-france.org)

L'AIRG, créée en 1988, a pour missions essentielles d'informer les patients et leurs familles sur les progrès faits dans la connaissance des différentes maladies rénales génétiques, et de leur apporter un soutien moral.

L'AIRG, avec l'aide du Conseil Scientifique, s'est également donnée pour objectif de soutenir des travaux de Recherche.

Ce livret, qui présente les informations actuelles sur la maladie de Fabry et les avancées dans le traitement, a été conçu comme une aide destinée aux parents ayant un enfant atteint, et destinée à cet enfant lui-même lorsqu'il sera plus grand. Il vise à leur permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie de Fabry, les conséquences de la maladie et la nécessité d'un traitement spécifique ininterrompu.

En fonction de l'avancement des recherches et des progrès thérapeutiques, des mises à jour seront régulièrement publiées par l'AIRG.

Ce livret fait partie d'une série concernant d'autres maladies rénales génétiques.