



FONDATION  
DU **rein** INC.

# LA MALADIE DE FABRY

## QU'EST-CE QUE LA MALADIE DE FABRY

### Qu'appelle-t-on « maladie de Fabry »?

La maladie de Fabry (prononcer "fa-bri") (également appelée maladie de Anderson-Fabry) est une maladie génétique. Elle est due à une enzyme anormale, non fonctionnelle, de l'organisme, l'alpha-galactosidase A (a-gal). Les enzymes catalysent des réactions chimiques. Normalement, l'enzyme a-gal dégrade de grosses molécules lipidiques des membranes cellulaires en molécules plus petites dans les lysosomes. Les lysosomes sont des organites situés à l'intérieur des cellules, chargés de recycler des composés chimiques. Lorsque l'enzyme a-gal est inactive, le globotriaosylcéramide (Gb3), un lipide, s'accumule dans les lysosomes, qui gonflent et ne peuvent pas remplir leur fonction normale. La cellule lésée peut être endommagée. Si elle est détruite, elle est remplacée par un tissu cicatriciel.

### Quel est le rôle du Gb3 dans la maladie de Fabry?

Le Gb3 commence à s'accumuler dans les cellules avant la naissance. L'accumulation au cours du temps lèse de nombreux tissus et organes, en particulier les vaisseaux sanguins. Les principaux organes, comme le cœur et les reins, peuvent faire défaut, avec des effets potentiellement mortels.

Les signes et les symptômes de la maladie apparaissent généralement durant l'enfance ou au début de l'adolescence.

### Comment la maladie de Fabry menace-t-elle les reins?

L'atteinte rénale due à la maladie de Fabry commence durant l'enfance, avec le passage d'albumine, une protéine sanguine, dans l'urine, favorisé par des lésions des unités filtrantes des reins. Elle peut s'accroître au cours des années, avec une augmentation des protéines dans l'urine et une diminution progressive de la fonction rénale accompagnée d'hypertension artérielle. L'atteinte peut évoluer en insuffisance rénale à l'âge adulte. Le risque d'insuffisance rénale, très élevé chez l'homme, est faible chez la femme. Lorsque la fonction rénale est affaiblie, un certain nombre de mesures, comme l'adoption d'un mode de vie sain et le contrôle de l'hypertension artérielle, permettent de protéger les reins et de limiter le passage des protéines dans l'urine. Il est essentiel, pour cela, de suivre un régime à faible teneur en sel et de prendre des antihypertenseurs. Votre équipe de soins peut vous aider à gérer votre alimentation et vos médicaments. Dans certains cas, il faut procéder à une biopsie rénale, c'est-à-dire prélever un peu de tissu rénal sous anesthésie locale avec une aiguille fine. La biopsie permet de confirmer le diagnostic d'atteinte rénale due à la maladie de Fabry et facilite la

décision de traitement. Une insuffisance rénale peut être traitée par l'hémodialyse ou par une greffe de rein. Fort heureusement, la maladie de Fabry ne se communique pas au rein greffé. Quels sont les symptômes de la maladie de Fabry?

Les symptômes de la maladie de Fabry sont des manifestations de l'accumulation de Gb3 dans les cellules, qui endommage divers tissus de l'organisme. Il est important de noter que les symptômes de la maladie de Fabry varient et que tous les patients ne présentent pas les mêmes symptômes.

## **Fatigue**

La fatigue est le symptôme le plus commun de la maladie de Fabry. Elle n'est pas spécifique, car de nombreuses maladies chroniques s'accompagnent de fatigue. Dans le cas de la maladie de Fabry, la fatigue peut être due à une baisse de la production d'énergie par les cellules.

## **Douleur**

Le deuxième symptôme le plus fréquent de la maladie de Fabry est la douleur. Celle-ci est due aux lésions des nerfs sensoriels provoquées par l'accumulation de Gb3. Les patients décrivent la douleur comme une sensation de brûlure ou de piqûre ou des picotements dans les mains et dans les pieds. La douleur apparaît souvent durant l'enfance, fréquemment déclenchée par la fièvre accompagnant une maladie virale. Elle peut être aussi déclenchée par un changement de temps, par une exposition au froid ou au chaud, par le stress ou par la fatigue. Pour certains, la douleur est quotidienne, d'autres l'éprouvent de temps à autre. Le mieux est alors d'éviter les situations qui la déclenchent. Dans bien des cas, ce type de douleur peut être atténué par des médicaments spécifiques. Certains patients souffrent de « crises de Fabry », épisodes caractérisés par une douleur intense qui peut s'étendre; une hospitalisation de plusieurs jours peut se révéler nécessaire avec administration intraveineuse d'analgésiques.

## **Diminution de la transpiration**

Il est fréquent que des personnes atteintes de la maladie de Fabry transpirent peu ou pas du tout. Cette diminution de la transpiration peut se traduire par de la fièvre, une surchauffe à l'exercice et une sensibilité aux températures chaudes. En particulier, elle peut empêcher un enfant de pratiquer un sport parce que la surchauffe peut causer des douleurs nerveuses dans les mains et dans les pieds.

## **Éruptions cutanées**

Le signe le plus visible de la maladie de Fabry est la présence de petites lésions cutanées, rougeâtres ou violacées, appelées angiokératomes. Ces lésions se présentent souvent en grappes, du nombril aux genoux. Elles apparaissent habituellement durant l'enfance et varient en taille, de la pointe d'une épingle à quelques millimètres de diamètre. Leur nombre augmente généralement avec l'âge. Certains patients présentent ces taches sur la pulpe des doigts, sur les lèvres et au fond de la gorge. Si quelques patients atteints de la maladie de Fabry ne présentent pas d'angiokératomes, la plupart en ont au moins quelques-uns. Certains hommes atteints de la maladie présentent des milliers de ces lésions. Il est rare que ces lésions saignent et elles ne causent généralement aucune douleur. Notez qu'on

observe des angiokératomes dans d'autres affections que la maladie de Fabry et qu'ils ne constituent donc pas nécessairement un signe de maladie de Fabry.

### **Tourbillons cornéens**

On observe un motif tourbillonnant distinct sur la cornée, la surface externe de l'œil, chez la plupart des personnes atteintes de la maladie de Fabry, depuis la petite enfance. Ce motif est dû à l'accumulation de Gb3 dans les tissus oculaires. Les ophtalmologistes et les optométristes l'observent lors de l'examen oculaire à la lampe à fente. C'est parfois le premier signe de la maladie de Fabry. Ces tourbillons cornéens n'affectent pas la vision. Notez qu'ils ne sont pas spécifiques à la maladie de Fabry, car ils peuvent être causés par certains médicaments.

### **Troubles digestifs**

Un bon nombre des personnes atteintes de la maladie de Fabry souffrent de manière intermittente de douleurs abdominales, de nausées, de diarrhée et de constipation. Ces symptômes peuvent apparaître durant l'enfance et peuvent être déclenchés par certains aliments. Ils peuvent perturber la vie quotidienne, obligeant les patients à manquer l'école ou à s'absenter du travail. Certains médicaments peuvent aider à les atténuer.

### **Troubles auditifs**

La maladie de Fabry cause fréquemment des acouphènes, des bourdonnements d'oreilles, des étourdissements et des pertes auditives. Il peut se produire une surdité soudaine, qui peut être permanente, chez certains patients. Les aides auditives peuvent s'avérer utiles.

### **Troubles cardiaques**

L'épaississement du muscle cardiaque dû à l'accumulation de Gb3 dans les cellules du myocarde est fréquent chez les hommes dans la quarantaine et chez les femmes dans la cinquantaine atteints de la maladie de Fabry. Les patients peuvent être essouffés ou se plaindre d'une douleur thoracique et présenter un rythme cardiaque lent ou irrégulier, appelé arythmie. Chez certains patients, de graves lésions des valvules cardiaques nécessitent une intervention chirurgicale. Les arythmies sévères peuvent être utilement traitées par un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur interne. L'insuffisance cardiaque peut survenir à un âge plus avancé et, dans certains cas, peut être traitée par une greffe de cœur.

### **Troubles vasculaires cérébraux et du système nerveux central**

Les étourdissements ou vertiges, les maux de tête et les AVC (accidents vasculaires cérébraux) sont des symptômes de la maladie de Fabry touchant les vaisseaux sanguins cérébraux. L'AVC avant 55 ans est caractéristique de la maladie de Fabry et il est dû à des anomalies des vaisseaux sanguins et à la présence de caillots. La prévention a pour but de réduire les facteurs de risque d'AVC, comme l'hypercholestérolémie, le tabagisme et l'hypertension artérielle. La prescription d'anticoagulants peut permettre de réduire le risque d'AVC.

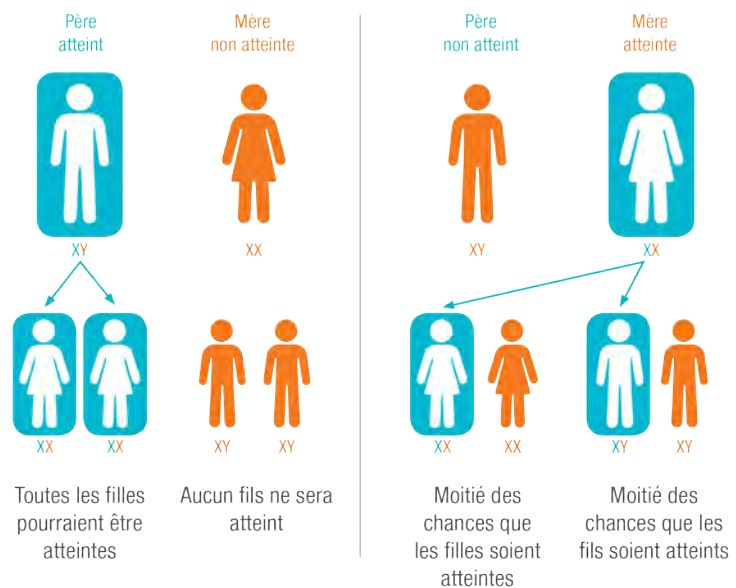
## Comment la maladie de Fabry est-elle transmise?

Pour comprendre comment la maladie de Fabry est transmise, certaines notions de génétique sont indispensables. Les informations génétiques de chaque être humain sont stockées dans de grosses molécules d'ADN réparties entre les 23 chromosomes distincts de chaque cellule. Les chromosomes sont de grandes chaînes d'ADN bicaténaires organisées en gènes, chaque gène correspondant à une instruction de fabrication d'une protéine. Les hommes ont dans chaque cellule un chromosome X et un chromosome Y. Les femmes ont deux chromosomes X dans leurs cellules. Chacun et chacune d'entre nous hérite donc d'un chromosome X de sa mère et d'un chromosome X ou Y de son père (Figure ci-contre). Le sexe masculin correspond à XY et le féminin à XX.

**Figure : Transmission de la maladie de Fabry liée à l'X**

Le chromosome X contient le gène GLA codant pour l'enzyme  $\alpha$ -gal. Cette enzyme n'est pas fonctionnelle dans la maladie de Fabry en raison d'un changement ou d'une altération des instructions de production par le gène GLA. Une mutation du gène GLA a pour effet de produire dans la cellule une enzyme anormale qui n'est pas fonctionnelle.

Si le chromosome X d'un homme contient un gène GLA anormal, il le transmet uniquement à ses filles. Si l'un des chromosomes X d'une femme contient un gène GLA anormal, la probabilité de le transmettre à un enfant, fils ou fille, est de 50 %. Les enfants héritant du gène GLA anormal sont tous atteints de la maladie de Fabry.



Les cellules des femmes contiennent deux chromosomes X et donc deux copies du gène GLA. Une seule copie du chromosome X est active dans une cellule. Par conséquent, chez les femmes, certaines cellules sont saines, avec une copie active normale du gène GLA, d'autres contiennent une copie active anormale du gène GLA. Les femmes atteintes de la maladie de Fabry comportent donc un mélange de cellules saines et de cellules affectées, ce qu'on appelle une « mosaïque cellulaire ». C'est pour cette raison que la maladie de Fabry affecte les femmes différemment des hommes et que la maladie est moins grave chez les femmes.

## Diagnostic de la maladie de Fabry?

Les signes et les symptômes de la maladie de Fabry peuvent apparaître durant l'enfance. Les premiers symptômes peuvent être mal interprétés ou même ignorés par les parents, les enseignants ou les autres personnes s'occupant de l'enfant. Les symptômes varient d'un cas à un autre, les médecins

peuvent aussi avoir de la difficulté à identifier la maladie. Dans bien des cas, la maladie de Fabry n'est diagnostiquée qu'à l'âge adulte, alors que commencent à apparaître les symptômes d'un stade plus avancé de la maladie.

La maladie de Fabry est une maladie évolutive, c'est-à-dire qu'elle s'aggrave avec le temps. Si les signes et les symptômes sont identifiés tôt, le traitement peut être commencé à un âge plus précoce, avec de meilleurs résultats.

Chez les garçons et les hommes, la faible activité sanguine de l'enzyme a-gal permet de diagnostiquer la maladie de Fabry. Un test sanguin confirme alors la mutation du gène GLA.

Chez les filles et les femmes atteintes de la maladie de Fabry, l'activité sanguine de l'enzyme a-gal peut être faible à normale et ne pas révéler la maladie. Le diagnostic de la maladie n'est possible que par un test sanguin décelant une mutation du gène GLA.

La maladie de Fabry est héréditaire. Si un membre de la famille en est atteint, on constate en moyenne que 7 autres membres de la famille seront atteints de la maladie. Un médecin généticien spécialisé dans les maladies génétiques devrait organiser des tests pour les membres de la famille; un conseiller en génétique peut vous aider à mieux comprendre cette affection.

## Traitement

Les manifestations de la maladie de Fabry sont bénignes chez une forte proportion des patients qui en sont atteints et ne nécessitent pas de traitement. Pour les patients qui ont besoin d'un traitement, il existe une variété d'options. Le traitement spécifique, l'enzymothérapie de substitution par voie intraveineuse, est le plus commun. Certains patients peuvent bénéficier d'un traitement oral avec un pharmacopérone, médicament qui augmente l'activité de l'enzyme a-gal. Certains traitements plus récents, comme la thérapie génique, sont disponibles dans le cadre d'études de recherche. Il existe des cliniques spécialisées de la maladie de Fabry dans la plupart des grands centres médicaux du pays. Parlez-en à votre médecin pour en savoir plus.

Pour plus de renseignements ou si vous souhaitez nous aider dans nos efforts, veuillez communiquer avec le bureau de la Fondation canadienne du rein de votre région. Vous pouvez aussi visiter notre site Web à l'adresse [www.kidney.ca](http://www.kidney.ca).

Nous remercions le docteur Michael West, Division de néphrologie, Département de médecine de l'Université Dalhousie, à Halifax, en Nouvelle-Écosse, pour son aide lors de la compilation et de la révision de ces informations, et aux membres du Comité des programmes nationaux et des politiques publiques de la Fondation pour leur contribution.

© 2020 Tous droits réservés. Le contenu de ce document ne constitue pas un avis médical et est fourni à titre d'information uniquement. Aucune personne associée à la Fondation canadienne du rein ne répondra à des questions médicales posées par courriel. Veuillez consulter un professionnel de la santé pour obtenir des recommandations de traitement spécifiques.