

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Blida-1-**  
**Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie**  
**Département De Biologie et Physiologie Cellulaire**



**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme master II en biologie**  
**Option : Génétique et physiologie**

***Thème***

***Etude génétique de la maladie de Fabry***  
***(Étude la corrélation phénotype/génotype dans la maladie de Fabry)***

**Présenté par :**

**Melle ARAIBIA Ismahane**

**Devant les membres de jurys :**

**Président : BESSAD Amine MCB à l'USDB**

**Promotrice : KRIM Messaad Pr EHS/Douéra**

**Co promoteur : LARABA Nazim Dr EHS/Douéra**

**Examineur : GUEDIOURA MCB à l'USDB**

**Examinatrice : GUESSAIBIA MCB à l'USDB**

**Promotion 2013/2014**

## ***Remerciements***

*Je remercie d'abord dieu.*

*J'adresse mes sincères remerciements à ma promotrice KRIM Messaad chef service de médecine interne et de cardiologie de Douéra pour l'encadrement, l'aide, l'encouragement et la sympathie qu'il m'a donné et Grâce à ses conseils j'ai pu terminer et compléter ma thèse, et pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir fait confiance à l'issue de mon master et m'avoir permis de réaliser ce travail.*

*Je remercie également le docteur LARABA Nazim mon Co-promoteur pour m'avoir fait partager son savoir et son expérience.*

*J'exprime toute ma reconnaissance aux membres des jurys pour avoir accepté d'évaluer le travail que j'ai effectué au cours de mon mémoire.*

*Je remercie également mes professeurs qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude à l'équipe de département. Merci à tous pour votre gentillesse, votre disponibilité.*

## *Dédicace*

*Je dédie mon travail à mes chers parents qui m'ont soutenu dans les moments les plus pénibles.*

*A Mes sœurs : Ilhem, Bouchra, Narimene.*

*A Mes frères : Fouad, Abd el Kader, Sofiane, Tarek, Mahdi. Mahmoud*

*A Mon Cher neveu Abd el Samed Sami*

*A mes collègues : Amina, Amine, Azzedine, Batoule, Hiba, Ibrahim, Khouloud, Laila, Meryem, Naima, Nour, Rokaya, Rabab, Sara, Souhila et Yakouta.*

*J'espère que dans la liste suivante je n'ai omis personne mais si c'est le cas je m'en excuse d'avance*

*Merci à tous ces gens que j'ai côtoyés pendant mais 5 années universitaires*

*ARAIBIA Ismahane*

**Sommaire :**

	<b>Page</b>
<b>Résumé</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Glossaire</b>	
<b>partie I : Revue de la littérature de la maladie de Fabry</b>	
I. Introduction.....	1
II. Aspects Génétiques de La maladie de Fabry.....	2
II.1. Le gène d’agalsidase .....	2
II.1.1. Organisation génique. ....	2
II.1.2. L’ADN complémentaire (ADNc).....	3
II.1.3. Edition .....	3
II.1.4. homologie .....	3
II.2. Les Mutations connus De La Maladie De Fabry.....	3
II.2.1. Anomalies géniques majeures .....	4
II.2.2. Petites délétions, insertions et duplications .....	4
II.2.3. Défauts d’épissage .....	4
II.2.4. Mutations faux-sens et non-sens.....	4
II.3. Les formes de la maladie de Fabry.....	4
II.3.1.la forme hemizygote de la maladie de Fabry.....	4
II.3.2.la forme hétérozygote et l’inactivation du chromosome X .....	5
a. Inactivation Du Chromosome X selon la (Théorie de Mary Lyon, 1961).....	5
b. Caractéristiques d’inactivation du X .....	5
c. Mécanisme d’inactivation du chromosome x.....	7
II.4.La corrélation phénotype-génotype .....	8
III. Aspects biochimiques et physiopathologiques de la maladie de Fabry.....	9
III.1.la Structure et la synthèse de $\alpha$ -galactosidase A.....	9
III.2.Physiopathologie de La maladie De Fabry.....	11
a. Cas normal.....	11

b. Cas pathologique.....	11
IV. Aspects cliniques de la maladie de Fabry.....	12
IV.1.la forme classique de la maladie de Fabry.....	13
IV.1.1.Signes cutanés.....	13
IV.1.2.Manifestations cardio-vasculaires.....	14
IV.1.3.Manifestations neurologiques.....	15
	16
IV.1.4.Manifestations rénales.....	17
IV.1.5.Manifestations oculaires.....	17
IV.1.6.Manifestations digestives.....	18
IV.1.7Manifestations articulaires.....	19
IV.2. les formes atypiques de la maladie de Fabry .....	19
V. Aspects biologiques de la maladie de Fabry.....	20
V.1.Enzymologie.....	20
V.1.1.Diagnostic des hémi zygotes.....	20
V.1.2.Diagnostic des hétérozygotes.....	20
V.1.3.Diagnostic moléculaire.....	21
a. Diagnostic moléculaire indirect.....	21
b. Diagnostic moléculaire direct.....	21
VI. Traitement.....	21
VI.1.L'enzymothérapie recombinante substitutive.....	22
VI.2.Traitement symptomatique.....	23
<b>partie II : Etude expérimentales</b>	
I. Objectif.....	25
II. Matériel et méthode.....	25
III. Résultats.....	26
	27
	28
	28
	29
IV. Discussion.....	30
	31

V. Conclusion..... 32

**Références**

**Annexe**

**Liste des tableaux**

Tableau1 : participation extracardiaque

Tableau2 : Les manifestations cardiaques, électrocardiogrammes et échocardiographie

### Liste des figures

Figure1 : la structure du gène alpha-galactosidase A

Figure2 : Structure du gène de l'α-galactosidase A (GLA). La distribution des mutations ponctuelles faux-sens, non-sens et des sites d'épissage est représentée

Figure3 : schéma dynamique de l'inactivation du chromosome X au cours de l'embryogenèse précoce

Figure4 : Schéma illustrant l'inactivation d'un chromosome X. très précocement au cours du développement

Figure 5: schéma du locus Xist /Tsix, En vert, les exons de Xist et Tsix, la flèche indique le sens de la transcription

Figure6 : morphologie du chromosome X inactif

Figure7 : la biosynthèse d'alpha-galactosidase.

Figure8 : Synthèse et la traite des α-galactosidase A.

Figure9 : le Catabolisme du globotriaosylcéramide (Gb3) et déficit enzymatique responsable de la maladie de Fabry.

Figure10 : période d'apparition des symptômes

Figure11 : Les Angiokératomes

Figure12 : Electrocardiogramme d'un patient de 33 ans atteint de la maladie de Fabry. Raccourcissement du segment PR est observé.

Figure13 : atteinte des petits vaisseaux.

Figure14 : Dépôts de Gb3 dans un glomérule

Figure15 : Dépôts épithéliaux

Figure16 : Atteinte rénale terminale

Figure17 : atteinte cornéennes.

Figure18 : atteinte rétinienne tortueuse.

Figure19 : diagnostic moléculaire direct par séquençage du gène GLA dans la maladie de Fabry

Figure20 : Arbre généalogique de la famille de Fabry

Figure21 : Angiokératomes. Cas1



Figure22 : Etude d'activité enzymatique de l'alpha galactosidase de cas n1

Figure23 : Etude génétique de l'alpha galactosidase de cas n1

Figure24 : Surdité cas 1 et 3 à l'audiogramme

Figure25 : L' chocardiographie cas 1 épaissement de la valve mitrale

### La maladie de Fabry

#### Résumé :

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire rare du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due au déficit en  $\alpha$ -galactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique est responsable de l'accumulation de glycosphingolipides neutres dans l'organisme. A l'issue de mon mémoire, j'ai tenté d'expliquer les manifestations clinique et paraclinique de la maladie de Fabry chez une famille algérienne .elle débute dans l'enfance chez nos patients par des acroparesthésies affecte surtout les mains et les pieds déclencher par la chaleur, fièvre et l'intolérance a l'effort et les crises douloureuses la cause la plus importante de plusieurs hospitalisation chez nos patients, et des Angiokératomes. A l'âge adulte se développe une maladie de surcharge, associée à une atteinte cardiaque silencieuse, rénal débutante, neurologique précoce, et aussi une atteinte ophtalmologique. Le diagnostic est définitivement confirmé par la mise en évidence d'une activité  $\alpha$ -galactosidase A effondrée. Les femmes conductrices de la maladie, sont fréquemment asymptomatiques de façon moins sévère et plus tardive que les hemizygote, Leur dépistage par l'enzymologie peut être difficile, soulignant l'intérêt du génotypage. Il existe une grande hétérogénéité moléculaire et plus de 200 mutations du gène GLA ont été identifié. La thérapie enzymatique substitutive par  $\alpha$ -galactosidase A à été récemment validée par des essais cliniques contrôlés comme un traitement sûr et efficace chez nos patients atteints de maladie de Fabry et l'efficacité prouver sur la douleur et la symptomatologie digestive, orl et neurologique.

Enfin la maladie de Fabry est une maladie importante à connaitre car elle bénéficier d'un traitement spécifique.

#### Mots clés:

Maladie de Fabry-alpha galactosidase A-angiokeratome-acropresthesies-glycosphingolipide.-genotypage-therapie substitutive.

## Fabry disease

### Summary:

Fabry disease is a rare inherited metabolic disease, transmission X-linked, due to a deficiency in  $\alpha$ -galactosidase A, a lysosomal enzyme. The enzyme deficiency is responsible for the accumulation of neutral glycosphingolipids, at the end of my presentation, I tried to explain the clinical and laboratory manifestations of Fabry disease in an Algerian family, It begins in childhood in our patients by acroparesthesia mostly affects the hands and feet trigger heat, fever and Intolerance effort and painful crises the most important cause of hospitalization among our many patients and angiokeratomas. In adulthood develops an overload disease, associated with heart silent, renal debutante early neurological impairment, and also an eye reached. The diagnosis is definitively confirmed by the detection of  $\alpha$ -galactosidase A activity collapsed. Female drivers of the disease are often asymptomatic so less severe and later as hemizygous, their screening enzymology can be difficult, emphasizing the importance of genotyping. There is a high molecular heterogeneity and more than 200 mutations have been identified GLA gene. Enzyme replacement therapy in  $\alpha$ -galactosidase A has been recently validated by controlled clinical trials as a safe and effective treatment for our patients with Fabry disease and proves effectiveness on pain and gastrointestinal symptoms, neurological and ENT.

Finally Fabry disease is an important disease to know because it benefit from a specific treatment.

Keywords:

Fabry disease-alpha galactosidase A-angiokeratomas-acroparesthesia-glycosphingolipids-gynotyping.

## مرض فابري

### ملخص:

يعتبر مرض فابري مرض استقلابي وراثي من امراض الايض, وهو مرض ينتقل بوراثة مرتبطة بالصبغي وينجم عن نقص في انزيم معروف باسم الفا غالاكتوزيداز موجود في الليوزومات. ويعتبر غياب هذا الانزيم مسؤول عن تراكم الغليكو سفانغوليبيد في مختلف اعضاء الجسم. في نهاية العرض الذي قدمته، حاولت أن أشرح المظاهر السريرية والمخبرية لمرض فابري في الأسرة الجزائرية فهو يبدأ في مرحلة الطفولة من خلال تنمل الأطراف المؤلم. نقص التعرق وانجيوكيراتوم, في مرحلة البلوغ يتطور المرض ويرتبط بوجود ضعف في الأوعية الدموية الدقيقة مما يؤدي إلى أمراض القلب الفشل الكلوي والعصبية الطرفية. يتم تأكيد التشخيص نهائيا من خلال تسليط الضوء على نشاط الفا غالاكتوزيداز الصفري وقد وصفت الأشكال المختلفة مع الظواهر السريرية.

النساء غالبا ما تكون اعراض المرض لديهن على مستوى القلب والكلى ولكن بطريقة مختلفة عن احادي الزيقت الفحص الخاص بهم بواسطة الانزيمات يمكن ان يكون صعب لهذا نسلط الضوء على اهمية التنميط الجيني .

اكثر من 200 طفرة وراثية اتسم بها الجين غالاكتوزيداز.

العلاج ببدائل الانزيم في  $\alpha$  غالاكتوزيداز A تم التحقق من صحته مؤخرا من قبل التجارب السريرية للرقابة كعلاج آمن وفعال لمرضانا الذين يعانون من مرض فابري.

أخيرا مرض فابري هو مرض مهم أن يعرف لأنه يستفيد من علاج محدد.

الكلمات الرئيسية:

مرض فابري-انجيوكيراتوم-تنمل الاطراف المؤلم-الفا غالاكتوزيداز-التنميط الجيني-غليكوسفانغوليبيد .

**ABREVIATION:**

Alpha-Gal A	Alpha-Galactosidase A
AGALA	Agalsidase alpha- Replagal
AGALB	Agalsidase Beta- Fabrazyme
AVC	Accident cérébral vasculaire
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
ECG	Electrocardiogramme
Gb3	Globotriaosylcéramide
GLA	Gène GLA
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
MRI/IRM	Magnétique Résonance Imagery
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosine
S1P	Sphingosine 1 –phosphate
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TES	Thérapie Enzymatique Substitutive
VC	Vasculopathie Cérébrale
SNA	Système Nerveux Autonome
ADNC	ADN complémentaire
Xm	X maternel
Xp	X paternel
RE	Réticulum Endoplasmique
AG	Appareil de Golgi
M6P	Mannose 6 phosphate

### **Glossaire :**

Angiokeratomes : lésions cutanées d'un rouge foncé au bleu violacé, planes ou légèrement surélevées, s'observant généralement dans la zone allant de la taille aux genoux

Acroparesthésie : sensation anormale, à type de douleur, brûlure, picotement ou fourmillement dans les mains et les pieds

Crise de Fabry : terme décrivant les épisodes de douleur intense chez les patients atteints de maladie de Fabry

Arythmie : irrégularité du rythme ou de la force des pulsations cardiaque

Cornée : fine membrane transparente recouvrant le globe oculaire

Cornéen : qui concerne la cornée

Valvule : repli qui dans les vaisseaux, dirige le liquide dans un sens et les empêche de refluer

Surdité : perte complète ou partiel du sens de l'ouïe

Cardiovasculaire : qui concerne le cœur (et le réseau vasculaire cardiaque)

Cerebrovasculaire : qui concerne les vaisseaux irriguant le cerveau

Protéinurie : présence de protéines dans l'urine

Créatinine : dériver de la créatine contenu dans les muscle ; le sang et éliminer par l'urine

La valve mitrale (VM) ou valve bicuspide ou valvule mitrale : est la valve cardiaque qui sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche.

L'échographie-Doppler est une technique utilisée en routine qui permet avant tout d'explorer l'écoulement du sang dans le cœur et les vaisseaux.

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) : désigne une affection cardiaque caractérisée par une augmentation de la masse du muscle du ventricule gauche

# **PARTIE I : Revue de la littérature de la maladie de Fabry**

### **Problématiques :**

Quelle est les manifestations clinique trouver chez une famille algérienne portant la forme classique de la maladie de Fabry ?

Est-ce qu'il ya une corrélation phénotype /génotype dans la maladie de Fabry ?

### **OBJECTIFES :**

Rapporter les manifestations cliniques d'une famille algérienne portant la forme classique de la maladie de Fabry.

Décrire et discuter la forme clinique par apport à la littérature et étudier la corrélation phénotype /génotype dans la maladie de Fabry.

### **I. Introduction**

La maladie de Fabry était décrite pour la première fois par les dermatologues William Anderson et Johannes Fabry en 1898. C'est une erreur innée du catabolisme des glycosphingolipides, qui est a transmission récessive liée à l'X. Cette sphingolipidose est due à un déficit en une enzyme lysosomale, l'alpha-galactosidase A (alpha-Gal A, alpha-D-galactoside galactohydrolase). Ce défaut enzymatique conduit à l'accumulation progressive et ubiquitaire dans différents tissus des glycosphingolipides non dégradés, essentiellement, le globo-triaosylcéramide (Gb3) connu également sous le nom de céramide trihexoside ou CTH (gal-gal-glu-céramide)[6] .

La maladie de Fabry est pan-ethnique. Les incidences rapportées par le monde varient de 1/40 000 à 1/117 000 dans la population générale. les prévalences réelles semblent plus élevées. Le dépistage néonatal systématique a révélé une prévalence étonnamment élevée de la maladie. Ainsi en Italie, l'incidence est de 1/ 3100 nouveau-nés et à Taiwan, l'incidence est de 1/ 1500 nouveau-nés garçon. En Algérie, il n'y a pas d'enquête épidémiologique sur la Maladie de Fabry[6]. Plusieurs familles sont suivies au service de néphrologie du C.H.U de Parnet et au service de médecine interne de l'E.H.S Douéra. Le nombre total de patients connus et suivis n'excède pas 30 cas.

La maladie de Fabry est pléomorphe réduisant l'espérance de vie. Dans sa forme classique elle touche les hémizygotés et évolue en trois périodes. la première est dite phase précoce : débutant dans l'enfance et est dominée par des acroparesthésie et des angiokératomes, La deuxième, durant la deuxième et troisième décade, elle est dite phase quiescente car infraclinique : Elle se caractérise par une atténuation des acroparesthésies et l'apparition d'une



protéinurie. Enfin, vers la troisième et quatrième décennie, l'accumulation progressive des Gb3 dans la micro vascularisation des organes entraîne une défaillance multi viscérale : insuffisance rénale, et complications ischémiques cardiaque ou cérébrale[6].

Certains patients peuvent avoir une forme atypique ou à début tardif à prédominance cardiaque ou rénale. Les femmes hétérozygotes sont souvent symptomatiques et la sévérité des symptômes dépend de l'inactivation au hasard d'un chromosome X [6].

## II. Aspects génétiques de la maladie de Fabry

### II.1. Le gène d'Agalsidase

Le gène (GLA) codant pour l'enzyme galactosidase a été localisé sur le chromosome X (Xq22). Il a une taille d'environ 12 kb et comprend sept exons, qui ont consensus intron/exon séquences d'épissage[4].

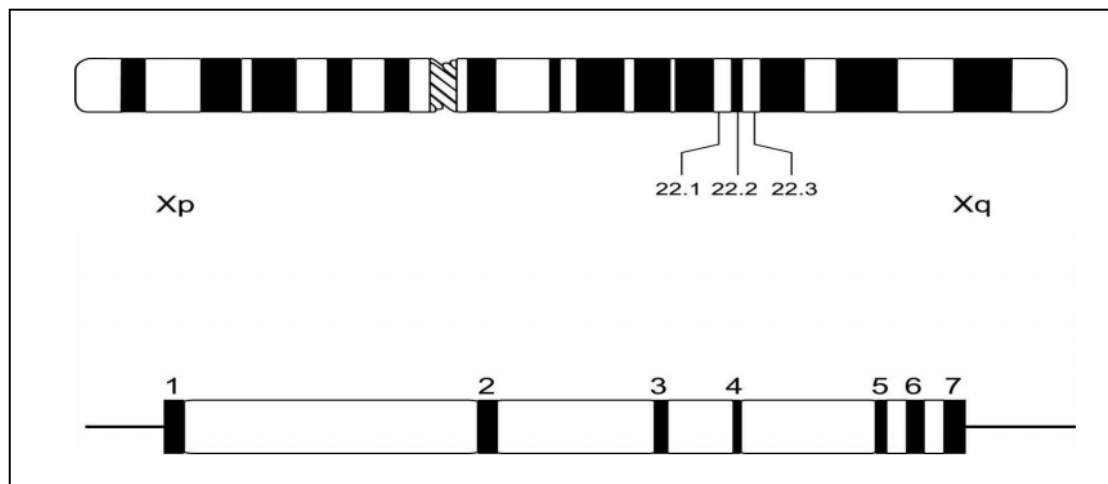


Figure1 : la structure du gène alpha-galactosidase A

#### II.1.1. Organisation génique

Le gène GLA a été isolé et caractérisé. Il comporte sept exons répartis sur 12 436 paires de bases d'ADN. Les exons ont une taille comprise entre 92 et 291 paires de bases [5], et les introns de 200 paires de bases. Toutes les jonctions exon- intron suivent la règle GT/AG. Il existe 12 éléments Alu distribués dans les introns et la région 3' du gène. Ces éléments répétés représentent près de 30% du gène, faisant du gène de l' $\alpha$ -galactosidase A l'un des gènes les plus riches en séquences Alu [6].

#### II.1.2. L'ADN complémentaire (ADN c)

L'ADN complémentaire (ADN c) codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A humaine a été isolé et entièrement séquencé. Une caractéristique de l'ADN c de l' $\alpha$ -galactosidase A est l'absence de région 3' non traduite. Le signal de polyadénylation AATAAA se trouve dans la région codante, 12 nucléotides en amont du codon stop TAA qui est immédiatement suivi de la séquence poly-A. Ce trait est unique parmi tous les gènes nucléaires humains [6].

#### II.1.3. Édition

L'ARN messager de l' $\alpha$ -galactosidase A subit un mécanisme d'édition [6].

**II.1.4. Homologies**

La séquence codante et l'organisation du gène GLA humain sont très homologues à celles d'une autre enzyme lysosomale : l' $\alpha$ -N-acétyl galactosaminidase dont le déficit est responsable de la maladie de Schindler .Ces données suggère que les deux gènes sont issus d'une duplication puis d'une divergence à partir d'une séquence ancestrale commune [6].

**II .2. Les mutations connus du gène GLA**

Un grand nombre de mutations responsables de la maladie de Fabry ont été identifiées, incluant des réarrangements de grande taille, de petites délétions ou insertions, des mutations affectant l'épissage de l'ARN pré messager, et une majorité de mutations ponctuelles non-sens ou faux-sens dans les régions codantes (figure2) [6].

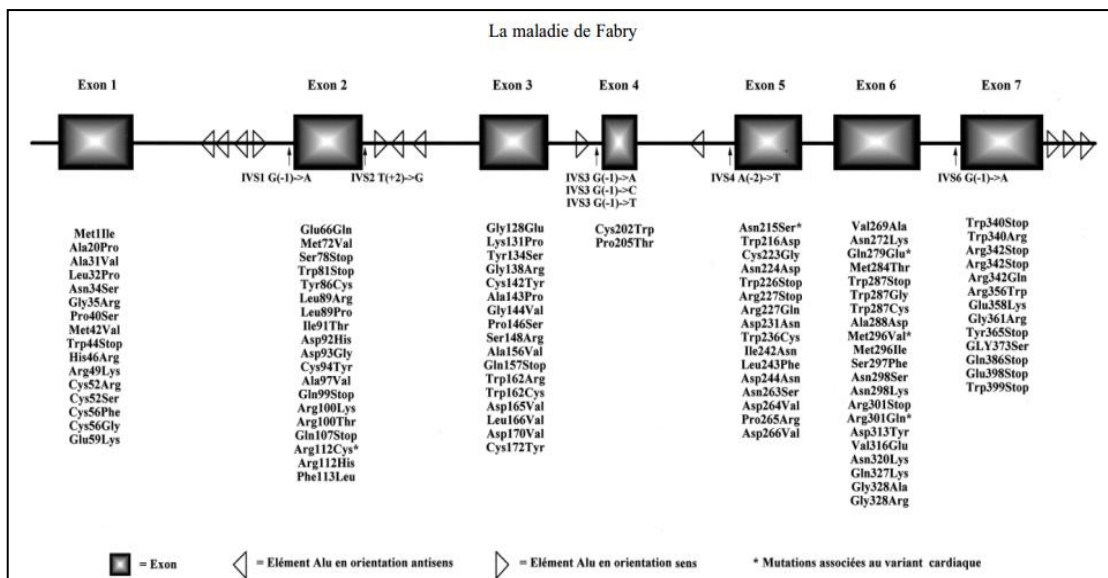


Figure 2 : Structure du gène de l' $\alpha$ -galactosidase A (GLA). La distribution des mutations ponctuelles faux-sens, non-sens et des sites d'épissage est représentée.

**II.2.1. Anomalies géniques majeures**

L'analyse de l'ADN de 130 patients atteints de maladie de Fabry a mis en évidence cinq réarrangements de grande taille. Les points de cassure des délétions et de la duplication identifiées furent étudiés .Bien que le gène GLA contienne 12 séquences Alu, une seule des délétions résultait d'une recombinaison entre séquences Alu. Les quatre autres réarrangements provenaient de recombinaisons illégitimes entre courtes séquences répétées, situées aux points de cassure [6].

### II.2.2. Petites délétions, insertions et duplications

Plusieurs petites délétions et insertions, de taille inférieure à 21 paires de bases, ont été rapportées dans la littérature, ainsi que deux mutations complexes associant délétion et insertion [6].

### II.2.3. Défauts d'épissage

Onze mutations ponctuelles des sites consensus d'épissage ont été décrites dans le gène codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A, conduisant à un épissage aberrant de l'ARN pré messager [6].

### II.2.4. Mutations faux-sens et non-sens

À ce jour, une centaine de mutations faux-sens et une vingtaine de mutations non-sens ont été identifiées (figure2). La plupart des mutations rapportées sont «privées», c'est-à-dire propres à une famille donnée. Cependant, quelques mutations ont été retrouvées de façon récurrente dans des familles non apparentées (N215S, R227Q, R227X, R301X, R301Q) [6].

## II.3. Les formes de la maladie de Fabry

### II.3.1. La forme hemizygote de la Maladie de Fabry

### II.3.2. La forme hétérozygote et l'inactivation du chromosome X

Bien que la MF est liée à l'X, les femmes ne sont pas seulement vectrices mais atteintes par la maladie à des degrés divers avec une symptomatologie très variée. Cette hétérogénéité phénotypique est probablement lié à l'inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X, expliquant la coexistence de deux populations cellulaires en proportion variable selon les cas au sein d'un même organe : l'une ayant un déficit en GLA et l'autre une activité enzymatique normale[6].

#### a. L'inactivation du chromosome X connu sous le nom de lyonisation

En 1959, Susumu Ohno [20] montre pour la première fois que les deux Chromosomes X des mammifères sont différents. L'un se comporte comme un Autosome et l'autre est condensé. Mary Lyon, chercheur britannique, va approfondir cette découverte en 1961[2].

Il décrit ce phénomène de la façon suivante : très tôt dans l'embryogenèse, dans chaque cellule des individus de sexe féminin un des deux chromosomes X est inactivé. Cette inactivation se fait

au hasard, entraîne la répression de l'expression des gènes de l'X inactivé ; de plus, elle est permanente et maintenue lors des mitoses. Dans les cellules il ne reste donc plus qu'un seul chromosome X actif, soit le chromosome d'origine paternelle Xp, soit le chromosome d'origine maternelle Xm. Les mécanismes mis en jeu au cours de l'inactivation sont encore loin d'être compris, mais quelques explications peuvent être proposées. En travaillant surtout sur le modèle murin, les chercheurs ont d'abord mis en évidence un centre d'inactivation de l'X (Xic) [3], long d'un million de bases (1Mb). Des expériences de délétion de ce centre rendent l'X actif, de plus des translocations de ce centre sur des autosomes conduisent à leur inactivation. En 1991, on a identifié un des gènes majeurs de ce centre qui fut appelé le gène Xist. Au début du développement [11], ce gène s'exprime au hasard soit sur le chromosome Xp, soit sur le chromosome Xm. Il gouverne la synthèse d'un ARN de 19 kilo bases mais cet ARN n'est pas traduit en protéine, il s'agit donc d'un ARN non codant. Il est produit en très grande quantité et finit par recouvrir entièrement un des deux chromosomes X (Xp ou Xm) le rendant inactif en interdisant la transcription des autres gènes [3].

### **b. Caractéristiques d'inactivation du X [22].**

- L'un des deux chromosomes X des cellules somatiques d'une femme (46, XX) est inactivé (Processus d'extinction transcriptionnel).
- Cette inactivation (lyonisation) se produit au hasard et porte soit sur le chromosome X d'origine maternelle (Xm), soit sur le chromosome X d'origine paternelle (Xp).
- L'inactivation survient à un stade précoce du développement embryonnaire et se transmet de façon stable et irréversible au cours des divisions cellulaires.
- Quel que soit le nombre de chromosomes X dans les cellules somatiques, un seul chromosome X est actif.
- Les femmes hétérozygotes Aa pour un gène récessif lié au chromosome X sont habituellement asymptomatiques. Cependant dans certains cas, en particulier lorsqu'il existe une inactivation préférentielle du chromosome X normal, la maladie s'exprimera avec une sévérité variable en fonction du degré d'inactivation de l'X normal.
- Si chez une femme hétérozygote, l'inactivation touche le X porteur du gène normal, la cellule n'exprimera que le gène muté.
- Si l'inactivation touche le X porteur du gène muté, la cellule exprimera le gène normal.

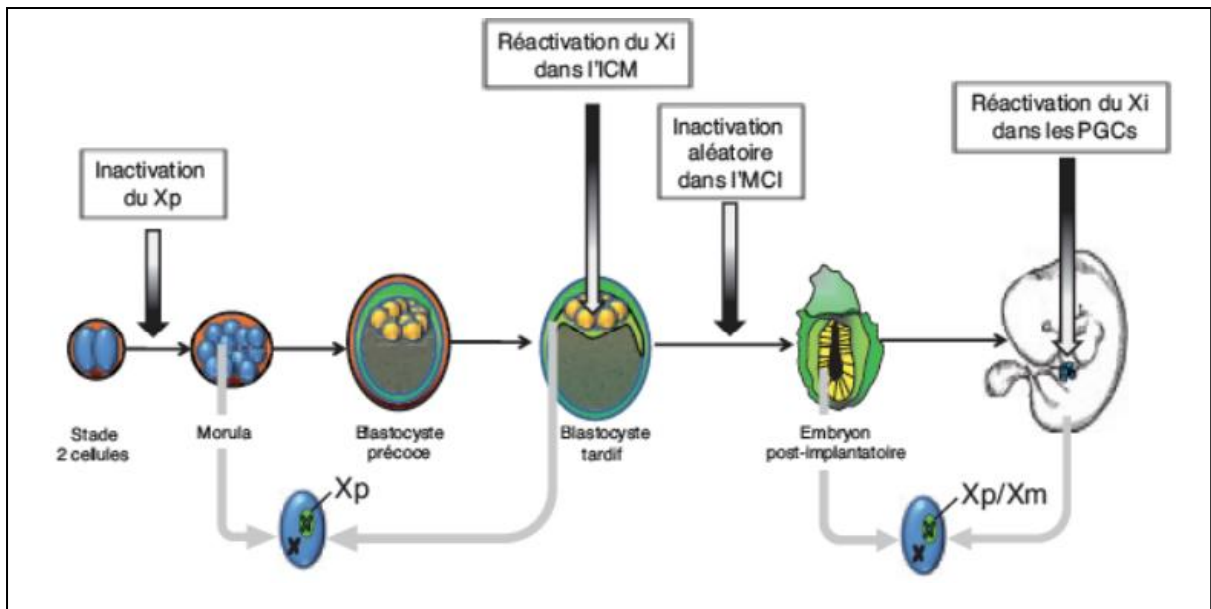


Figure3 : schéma dynamique de l'inactivation du chromosome X au cours de l'embryogenèse précoce, En vert, les tissus extra-embryonnaire : en jaune, les cellules de la masse interne qui donneront l'embryon proprement dit.

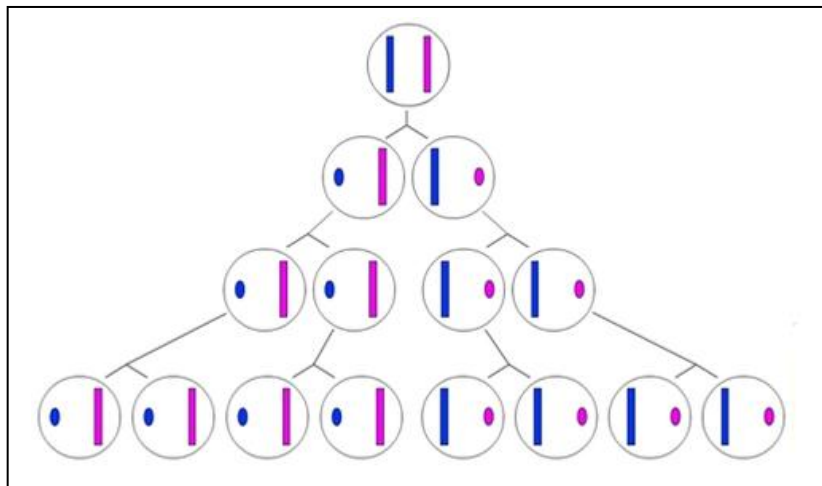


Figure4 : Schéma illustrant l'inactivation d'un chromosome X. très précocement au cours du développement, l'un des deux chromosomes X est inactivé en donnant naissance au corpuscule de Barr .cette inactivation est alors transmise a la descendance de la cellule. Le choix de l'inactivation du chromosome X paternel(en bleu) ou maternel(en rose) est aléatoire.

### c. Mécanisme d'inactivation du chromosome x

L'inactivation est initiée dans une région appelée centre d'inactivation du chromosome X « XIC », située dans le brin long .Dans cette région se trouve un gène appelé Xist, ce gène n'est transcrit que sur le chromosome actif, cependant il n'est pas traduit en protéine, mais ce transcrit d'ARN est présent dans le noyau et recouvre le chromosome X inactif au fur et à mesure que l'hétéro chromatine se forme [21].

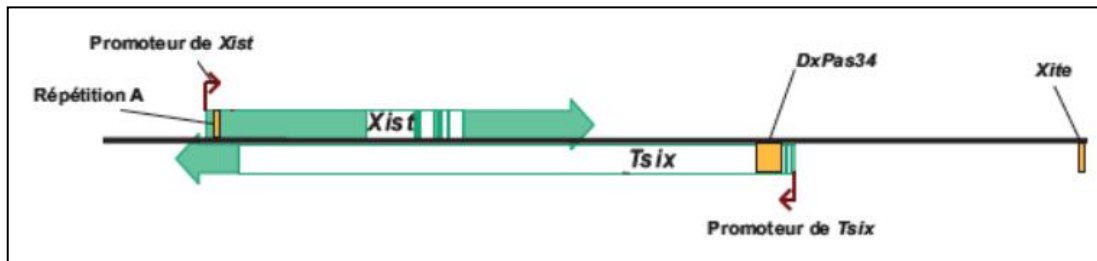


Figure 5: schéma du locus Xist /Tsix, En vert, les exons de Xist et Tsix ,la flèche indique le sens de la transcription .En Orange certaines des régions impliquer dans la régulation de Xist et/ ou de son anti sens .

Ce processus de recouvrement pourrait agir comme signal déclenchant d'autres phénomènes comme la méthylation. Le locus XIST situé sur le chromosome actif est entièrement méthylé alors que sur le chromosome inactif il n'est pas méthylé. Inversement de nombreux gènes situés sur le chromosome X inactif sont méthylés alors que leurs homologues dans le chromosome actif ne le sont pas. La méthylation touche aussi les histones, comme la méthylation d'un résidu lysine de l'histone H3 aussi tôt que l'ARN Xist s'attache a l'X qui va être inactivé, une autre modification au niveau des histones, l'acétylation de H4 [2].

Ces modifications des histones préservent au long terme l'inactivation du chromosome X. Ces modifications de ces histones aboutissent a la formation de l'hétéro chromatine connu sous le nom de corpuscule de Barr [15].

- Individus A :  
46 chromosomes dont XY, 0 cb
- Individus B :  
46 chromosomes dont XX, 1 cb;
- Individus C :  
47 chromosomes dont XXX, 2 cb

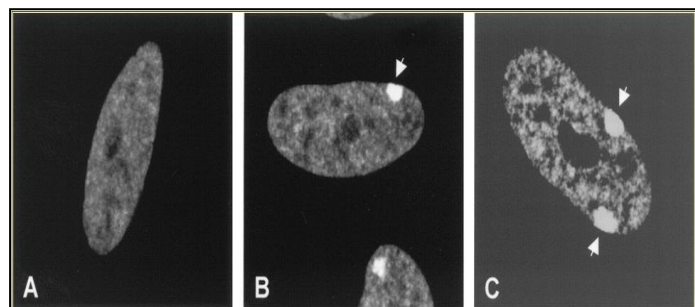


Figure 6 : morphologie du chromosome X inactif  
Noyau de fibroblaste d'humains contenant un corpuscule  
De Barr en blanc suivant la flèche.

#### II.4. La corrélation phénotype-génotype

L'identification des mutations du gène GLA est susceptible de fournir des informations sur la structure de l' $\alpha$ -galactosidase A et ses domaines fonctionnellement importants, et d'améliorer notre connaissance de la maladie de Fabry [6].

La définition de corrélations génotype/phénotype est gênée par le fait que la quasi-totalité des mutations détectées, en dehors de celles impliquant des dinucléotides CpG (codons 227 et 301), d'une part apparaissent «privées» et, d'autre part, conduisent à la forme classique de la maladie. La détection d'un nombre croissant de lésions moléculaires dans le gène de l' $\alpha$ -galactosidase A et la comparaison des phénotypes exprimés par des patients non apparentés, porteurs du même génotype, est toutefois susceptible d'améliorer la valeur prédictive des corrélations génotype/phénotype [6].

À ce jour, cinq mutations faux-sens (R112C, N 215S, Q279E, M296V, R301Q) responsables du variant cardiaque de la maladie ont été identifiées. La mutation R301Q, due à une transition G→A dans la partie 5' de l'exon 6 du gène, L'association constante de certaines mutations avec le variant cardiaque semble donc pouvoir être remise en cause, et une diversité phénotypique est susceptible d'exister pour un même génotype, peut-être expliquée par l'origine ethnique différente des patients [6].

Au total, l'hétérogénéité moléculaire extrême de la maladie de Fabry fait qu'il sera nécessaire d'étudier le génotype d'un plus grand nombre de patients et de Figure 2. Structure du gène de l' $\alpha$ -galactosidase A (GLA). La distribution des mutations ponctuelles faux-sens, non-sens et des sites d'épissage est représentée [6].

Des corrélations génotype/phénotype dans la maladie de Fabry dans cette affection, apparaissent difficiles à établir [6].



### III. Aspects biochimiques et physiopathologiques de la maladie de Fabry

#### III.1. La Structure et la synthèse de $\alpha$ -galactosidase A

La structure tridimensionnelle d'  $\alpha$ -galactosidase A été signalé récemment.

L'enzyme est un homodimère ; chaque monomère est constitué de 398 résidus d'acides aminés et a un site actif. Deux résidus acides aspartique en positions 170 et 231 déterminent la réaction catalytique qui libère le galactose lié au composant alpha des substrats de l'enzyme [10].

Après qu'ils ont été synthétisés dans le réticulum endoplasmique, les monomères subissent une modification post-traductionnelle dans l'appareil de Golgi. Chaque monomère de  $\alpha$ -galactosidase A à trois possibles sites de N- glycosylation (N139, N192 et N215). Il ya donc plusieurs glycoforms physiologiques de  $\alpha$ -galactosidase A. Le site N139 relie glucides complexes, tandis que les sites de N192 et N215 lien oligosaccharides riches en mannose et sont donc impliqués dans la lutte contre la protéine vers le lysosome.

Après synthèse dans le réticulum endoplasmique, les précurseurs des enzymes lysosomales sont transférés vers l'appareil de Golgi [10].

Les modifications post-traductionnelles et, en particulier, l'addition de mannose -6-phosphate (M6P) des résidus, se produisent dans le cis - Golgi. Le complexe M6P - enzyme se lie au récepteur du M6P et est libéré à partir du réseau trans-Golgi, d'où il est transporté vers les compartiments pré lysosomal / endosomes. Une fois à l'intérieur du compartiment de l'endosome, le pH acide provoque l'enzyme à dissocier de son récepteur [1].

Elle subit ensuite déphosphorylation de produire l'enzyme mature et fonctionnelle. Le récepteur est ensuite recyclé vers le trans-Golgi pour recruter d'autres enzymes, ou se déplace vers la membrane plasmique où il peut recueillir enzyme endogène (figure 7-8).

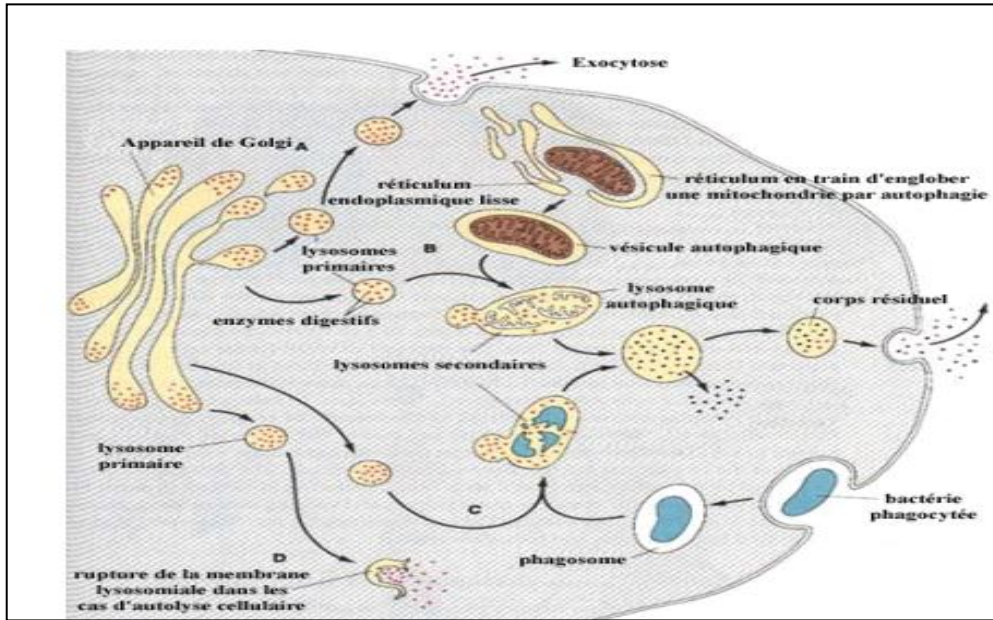


Figure7 : la biosynthèse  $\alpha$ -galactosidase A.

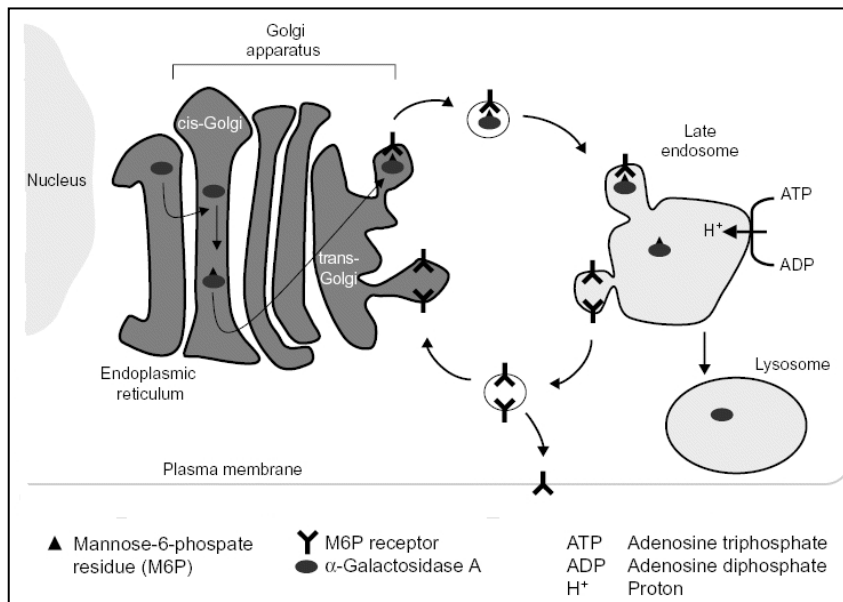


Figure 8: Synthèse et la traite des  $\alpha$ -galactosidase A.

### III.2. Physiopathologie

Dans la Maladie de Fabry, le déficit en alpha-Gal A conduit à l'accumulation progressive de glycosphingolipides neutres à résidus alpha-galactosyl terminaux (le globotriaosylcéramide ou CTH ou Gb3 ou GL3)[10] dans la plupart des tissus et des liquides biologiques. Les plus fortes concentrations en Gb3 ont été trouvées dans le rein, les ganglions du système nerveux autonome, mais également dans le cœur, la rate, l'intestin, le foie, les poumons, les amygdales, le muscle lisse, le foie fœtal et le plasma [1].

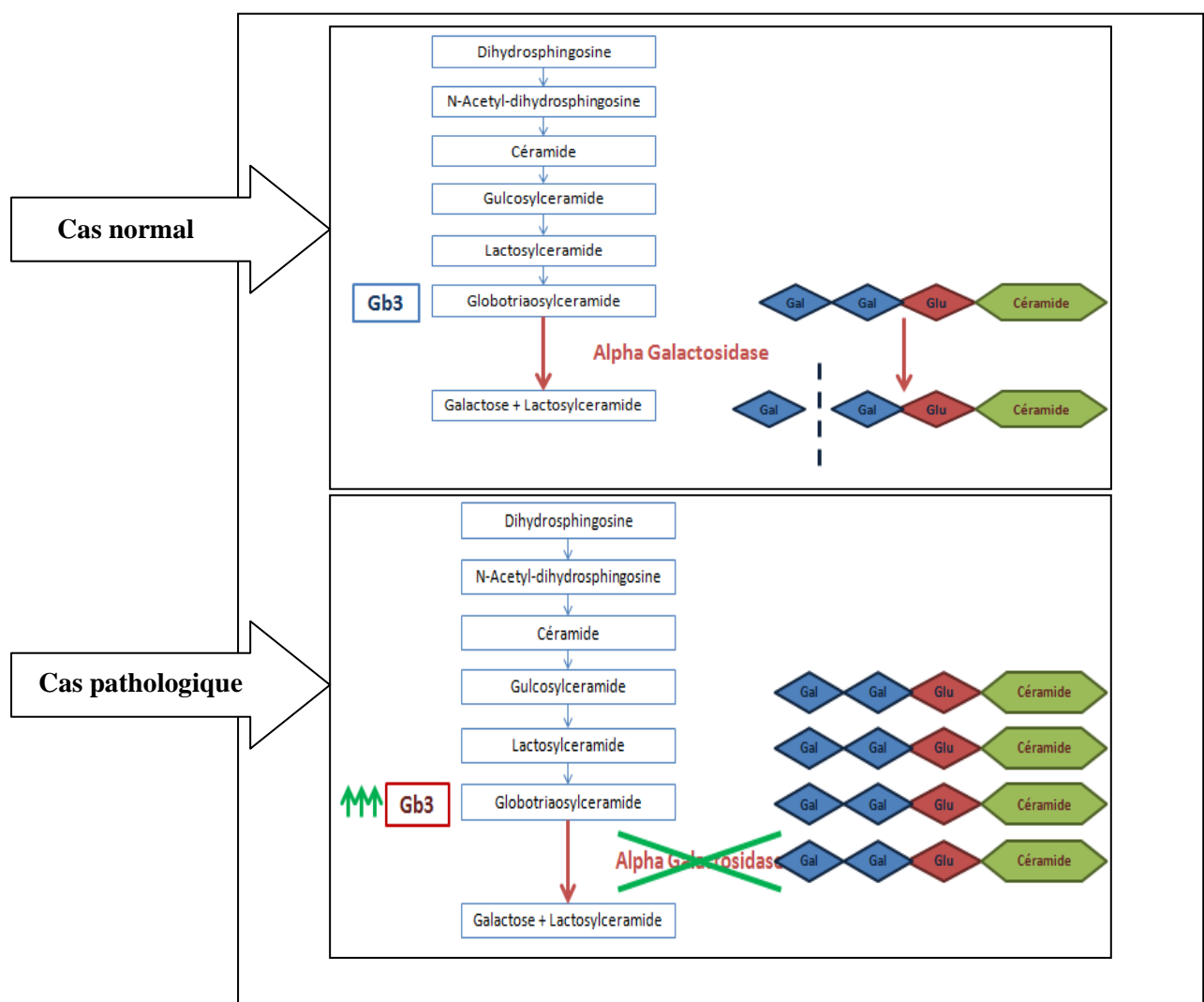


Figure 9: le Catabolisme du globotriaosylcéramide (Gb3) et déficit enzymatique responsable de la maladie de Fabry.

Au niveau cellulaire, l'accumulation lysosomale de Gb3 entraîne premièrement une perturbation du métabolisme énergétique, un dysfonctionnement du canal  $Ca^{2+}/K^{+}$  des cellules endothéliales et un stress oxydatif responsables d'une ischémie puis d'une mort cellulaire, secondairement, le processus inflammatoire qui s'installe serait responsable des lésions vasculaires, d'une perturbation de la maturation d'auto phagocytose et d'une fibrose tissulaire irréversible [14]. Cette surcharge lipidique touche particulièrement : les cellules endothéliales, les cellules épithéliales de la cornée, des glomérules et des tubules rénaux (responsable de la protéinurie et de l'insuffisance rénale), les cellules musculaires lisses telles que les myocytes et en particulier les cardiomyocytes (cardiomyopathie), les glandes sudoripares (anomalies de la sudation), les fibres des muscles piloérecteurs et les neurones ganglion [1].

#### IV. Aspects cliniques de la maladie de Fabry

La maladie de Fabry évolue selon trois périodes de la vie :



Figure10 : période d'apparition des symptômes

- Dans l'enfance : apparaissent des acroparesthésies qui sont des sensations douloureuses de brûlure au niveau des mains et des pieds. On retrouve également une hypohydrose, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de la croissance, des angiokératomes et des difficultés scolaires liées aux absences scolaires engendrées par la symptomatologie. L'âge moyen des premiers symptômes chez le garçon est de 5-6 ans, tandis que chez la fille il se situe vers 9 ans [12].
- Vers 20 ans, ces symptômes ont tendance à progresser et une protéinurie apparaît chez l'homme. Les femmes développent les symptômes mais la protéinurie n'est pas constante [19].
- A partir de 30 ans, apparaissent les complications viscérales : rénales, cardiovasculaires, neurologiques, pulmonaires. Par contre, les crises douloureuses ont tendance à disparaître. L'âge moyen du diagnostic est de 29 ans

L'espérance de vie est réduite d'environ 20 ans chez l'homme et de 15 ans chez la femme. Les principales causes de décès sont une insuffisance rénale, une maladie cardiaque ou un accident vasculaire cérébral[19].

### IV.1. La forme classique de la maladie de Fabry

Le diagnostic de la maladie de Fabry est essentiellement clinique, confirmé secondairement par l'enzymologie. Il est en outre important de considérer que si les acroparesthésies sont quasi constantes dans l'enfance, la présentation clinique générale à l'âge adulte est éminemment variable, et intègre à des degrés divers dans sa sévérité et son évolution un ou plusieurs des éléments sémiologiques suivants, certains pouvant demeurer totalement absents, tandis que d'autres, tels que l'insuffisance rénale et la cardiomyopathie, viennent inexorablement grever le pronostic [6].

#### VI.1.1. Signes cutanés

Les Angiokératomes apparaissent dans l'enfance et augmentent progressivement de taille et en nombre. Ce sont des maculopapules rouges foncés, parfois hyperkératosiques, correspondant à des dilatations capillaires du derme superficiel. Leur siège de prédilection est l'ombilic, les flans, les lombes, la racine des cuisses, mais l'ensemble du corps peut être atteint[6].



Figure11 : Les Angiokeratomes

#### VI.1.2. Manifestations cardio-vasculaires

Elles sont fréquentes et apparaissent au cours de la troisième décennie. Elles sont dues au dépôt progressif de glycosphingolipides dans les cellules myocardiques, les voies de conduction, les fibroblastes valvulaires et l'endothélium des vaisseaux coronariens[6].

### a. Manifestations précoces

Cardiomyopathie hypertrophique, parfois obstructive On retrouve des signes d'Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG) à l'électrocardiogramme (ECG), avec modifications du segment ST, inversion de l'onde T. A l'échographie dans 50% des cas on a un élargissement du septum inter ventriculaire et de la paroi libre du VG Troubles de conduction Ils sont fréquents avec à l'ECG un raccourcissement du segment PR [6].

- **Troubles du rythme**

La première manifestation chez l'enfant est la bradycardie. Les troubles du rythme à type d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sont plus rares [6].

- **Valvulopathies**

A l'échographie : une insuffisance valvulaire mitrale est retrouvée chez 50% des hémizygotés dès l'enfance ou l'adolescence [6].

### b. Manifestations tardives

- Cardiomyopathie dilatée
- Insuffisance cardiaque congestive
- Syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde
- La plupart de ces maladies sont aggravées par l'Hypertension artérielle d'origine rénale.

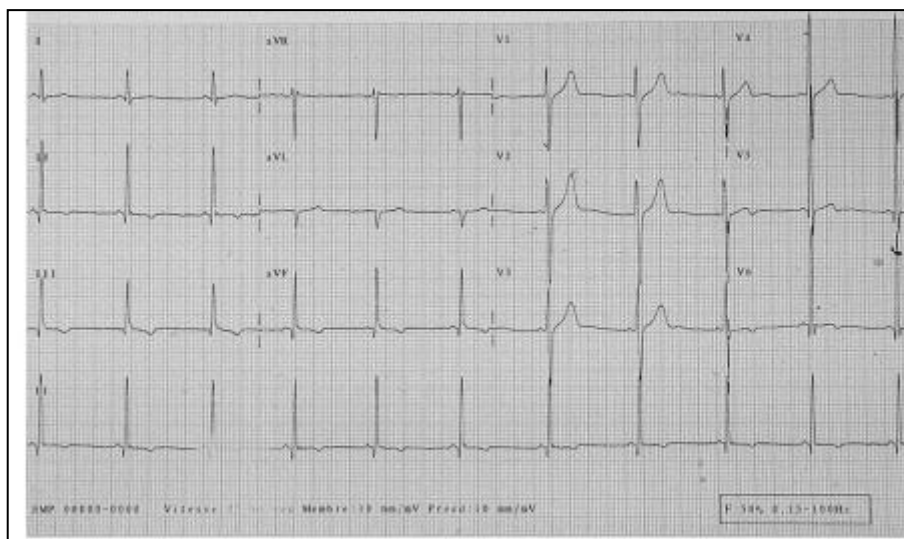


Figure12 : électrocardiogramme d'un patient de 33 ans atteint de la maladie de Fabry. Raccourcissement du segment PR est observé.

### **VI.1.3. Manifestations neurologiques**

#### **a. Système nerveux périphérique**

Crises douloureuses aiguës paroxystiques Les crises sont présentes dès l'enfance, dans 70% des cas, au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il s'agit de sensation de brûlure permanente pendant la crise, sans caractère pulsatile, à laquelle s'associent des acroparesthésies douloureuses. Ces crises se répètent à intervalle variable. Après l'âge de 25 ans, elles peuvent s'espacer, régresser et même disparaître, ou alors elles deviennent plus fréquentes et plus vives. Les crises surviennent spontanément, mais il peut exister des facteurs déclenchant tels que la fièvre, la fatigue, le stress et l'effort physique. Au cours des paroxysmes douloureux, peuvent survenir une hyperthermie transitoire, une accélération de la vitesse de sédimentation, un œdème fugace des membres inférieurs, et des arthralgies, pouvant faussement orienter vers des diagnostics de rhumatisme articulaire aigu ou d'arthrite chronique juvénile. Les patients se plaignent parfois d'un inconfort constant, à type d'acroparesthésies chroniques, correspondant à des douleurs chroniques et lancinantes des extrémités[6].

#### **b. Système nerveux autonome**

Il peut s'agir d'une atteinte sympathique avec absence de prurit ou d'érythème lors des piqûres d'insectes ; ou encore d'une atteinte parasympathique avec diminution du réflexe pupillaire à la pilocarpine, diminution de la sécrétion salivaire et lacrymale, et atteinte de la motilité intestinale chez les patients plus âgés. Une hypotension artérielle orthostatique parfois sévère et responsable de syncopes a été occasionnellement rapportée, mais la fonction autonome cardiovasculaire semble le plus souvent normale[6].

De nombreuses analyses histochimiques et biochimiques ont confirmé l'accumulation de glycosphingolipides dans les ganglions spinaux et les ganglions sympathiques chez les hémizygotés et les hétérozygotés[6].

#### **c. Système nerveux central Maladie cérébrovasculaire**

L'AVC du sujet jeune, qu'il soit hémorragique ou thrombotique, doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Fabry. Il existe en effet des lésions vasculaires ischémiques, notamment dans le territoire vertébrobasilaire. Ces symptômes apparaissent dans la troisième décennie. Il peut s'agir d'un accident vasculaire transitoire ou constitué. Sont décrits une hémiparésie, des vertiges, une diplopie, une dysarthrie, un nystagmus, un syndrome

cérébelleux. Les différentes hypothèses physiopathologiques sont : une occlusion artérielle secondaire à un dépôt de glycosphingolipides dans la paroi vasculaire avec réduction du diamètre endoluminale, des dolichoectasies des artéριοles de la circulation vertébrobasilaire. Les récurrences sont fréquentes et les séquelles de plus en plus invalidantes. Ces symptômes peuvent faire évoquer chez un sujet jeune non hypertendu, une sclérose en plaque. L'IRM est l'examen de choix dans la détection des lésions ischémiques cérébrales de la maladie de Fabry. Elle met en évidence des petits infarctus profonds, un hyper signal de la substance blanche péri ventriculaire, des infarctus cérébelleux, et des ectasies des vaisseaux vertébrobasilaires[6].

Les AVC hémorragiques sont plus rares et semblent être la conséquence d'un mauvais contrôle de l'hypertension artérielle. L'hypothèse d'une dégénérescence des vaisseaux cérébraux due au dépôt de sphingolipides dans la paroi vasculaire a été émise [6].

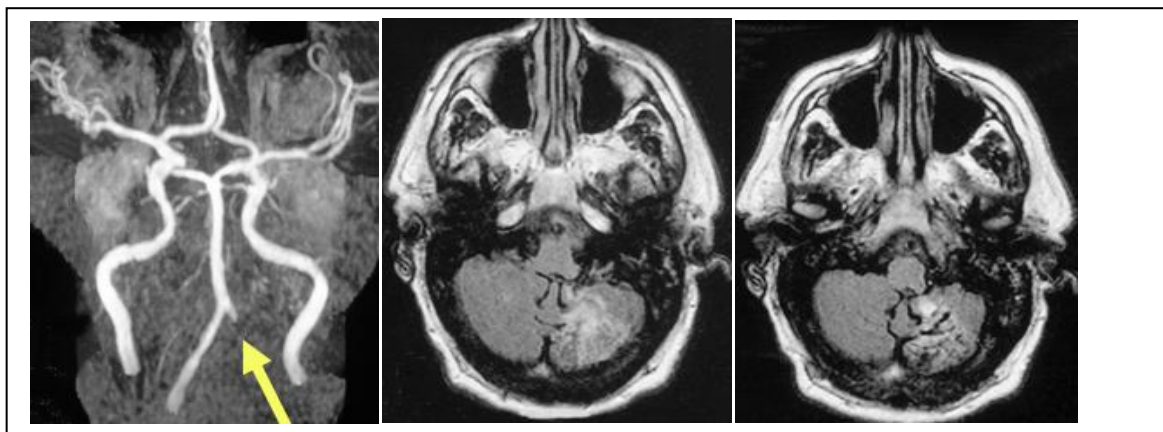


Figure13 : atteinte des petits vaisseaux.

#### IV.1.4. Manifestations rénales

L'atteinte rénale reste longtemps asymptomatique, mais la biopsie rénale peut révéler très tôt des lésions glomérulaires caractéristiques. Une protéinurie apparaît le plus souvent entre 20 et 30 ans ; elle est généralement peu abondante, inférieure à 1g par jour. Puis vers 50 ans, l'atteinte rénale constitue la complication majeure de la maladie de Fabry [24].

Les premiers signes de l'atteinte rénale sont l'hyper filtration, la micro albuminémie, la protéinurie, puis la maladie progresse vers l'insuffisance rénale[24].



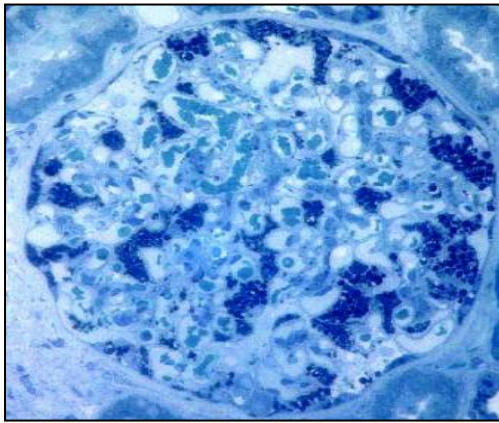


Figure14 : Dépôts de Gb3 dans un glomérule

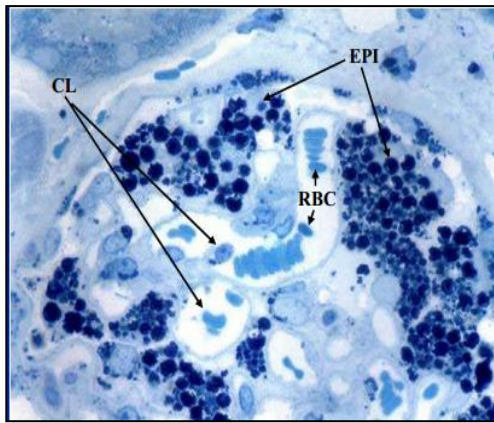


figure15 : Dépôts épithéiaux

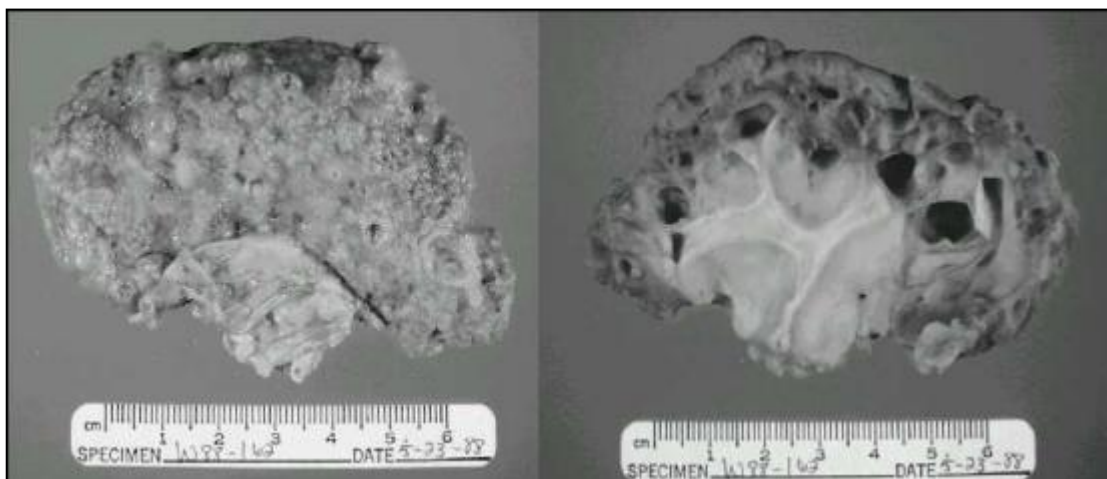


Figure16 : Atteinte rénale terminale

#### IV.1.5. Manifestations oculaires

Les signes ophtalmologiques sont présents dans 90% des cas et sont un marqueur spécifique de l'affection. Ils peuvent constituer un moyen de diagnostic chez l'homme et de dépistage chez la femme hétérozygote [6].

- Acuité visuelle

La maladie de Fabry affecte en général assez peu la vision, mais des cas d'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine ont cependant été décrits [6].

#### ➤ Cornée

Il s'agit de dépôts cornéens caractéristiques bilatéraux et asymétriques n'entraînant pas de baisse d'acuité visuelle. A un stade précoce, il existe une « brume » diffuse au niveau des couches épithéliales, puis apparaissent des opacités cornéennes, à disposition

tourbillonnante, d'où le terme botanique de cornée « verticillée ». Ces opacités ont une couleur allant du blanc à l'ocre et peuvent être très discrètes [6].

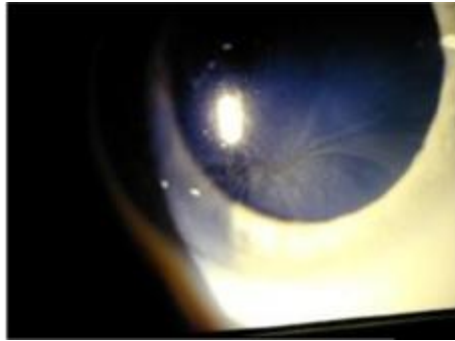


Figure17 : atteinte cornéennes.

### ➤ Cristallin

Des opacités cristalliniennes antérieures et postérieures sont décrites chez un tiers des hémizygotés mais beaucoup moins chez les hétérozygotés[6].

### ➤ Rétine

L'atteinte rétinienne est essentiellement vasculaire, plus sévère et plus fréquente chez les hémizygotés que les hétérozygotés. Des tortuosités et des dilatations segmentaires des veines rétiniennes sont typiquement observées. Avec l'avancée de la maladie, des anomalies rétiniennes liées au développement de l'hypertension artérielle et de l'urémie peuvent se superposer[6].



Figure18 : atteinte rétinienne tortueuse.

### **IV.1.6. Manifestations digestives**

Il s'agit le plus fréquemment de douleurs abdominales et de diarrhées épisodiques. Les symptômes sont liés à l'importance des dépôts de glycosphingolipides non seulement au sein des parois artériolaires, capillaires et lymphatiques, mais aussi dans les ganglions du système nerveux autonome [6].

### **IV.1.7. Manifestations articulaires**

Tout acrosyndrome de l'enfance, même isolé cliniquement, doit faire évoquer la possibilité de maladie de Fabry. Ces phénomènes sont cependant souvent confondus avec un rhumatisme inflammatoire, en particulier un rhumatisme articulaire aigu, d'autant qu'ils peuvent occasionnellement s'accompagner de poussées fébriles récidivantes d'un syndrome inflammatoire et d'arthralgies[6].

### **IV.2. Formes atypiques de la maladie de Fabry**

Ces sont des variants dits tardifs ou atténués, qui sont dus à des mutations du gène GLA, qui sont à l'origine d'une activité enzymatique résiduelle de 2 à 20% contrairement à la forme classique [6].

Les mieux connus sont le variant rénale et le variant cardiaque pour lesquels les signes initiaux tardifs sont des atteintes rénales ou des atteintes cardiaques prédominantes, respectivement. Ainsi, plusieurs études visent à dépister la maladie dans des populations de patients porteurs d'une cardiomyopathie ou qui sont des hémodialyses chroniques[6].

## **V. Aspect biologique de la maladie de Fabry**

### **V.1. Enzymologie**

L' $\alpha$ -galactosidase A catalyse l'hydrolyse de divers substrats artificiels possédant un résidu galactose en position alpha terminale, parmi lesquels le 4-méthylumbelliféryl- $\alpha$ -D-galactopyranoside, substrat synthétique couramment utilisé pour le diagnostic de la maladie de Fabry [6].

Le déficit enzymatique en  $\alpha$ -galactosidase A peut être mis en évidence dans le plasma, le sérum, les leucocytes, les fibroblastes cutanés en culture et les villosités choriales [6].

### **V.1.1. Diagnostic des héli zygotes**

Le dosage de l'activité  $\alpha$ -galactosidase A dans le plasma ou les leucocytes est la méthode de référence pour la confirmation définitive du diagnostic chez les héli zygotes atteints de la forme classique de la maladie. La mesure de l'activité  $\alpha$ -galactosidase A permet en outre de distinguer les héli zygotes atteints de la forme variante de la maladie, qui ont une activité  $\alpha$ -galactosidase A résiduelle, allant de 5 % à 20 % de la normale. L'enzymologie permet également le diagnostic prénatal à partir des villosités choriales ou des cellules amniotiques en culture [6].

### **V.1.2. Diagnostic des hétérozygotes**

L'identification des femmes conductrices de la maladie par l'enzymologie est beaucoup moins fiable. De nombreux hétérozygotes ont des valeurs intermédiaires d'activité  $\alpha$ -galactosidase A dans différents échantillons biologiques. Du fait de l'inactivation fonctionnelle d'un des deux chromosomes X dans chaque cellule, les hétérozygotes peuvent avoir des activités enzymatiques allant théoriquement de Zéro à la normale. Des exemples de conductrices obligatoires, avec des activités  $\alpha$ -galactosidase A normales et une absence de dystrophie cornéenne, ont ainsi été rapportés. Pour établir un diagnostic enzymatique d'hétérozygotie plus fiable, la démonstration de l'existence de deux populations cellulaires, normales et mutées, peut-être réalisée par dosage enzymatique sur des racines de cheveux, ou un clonage de fibroblastes cutanés en culture. Toutefois, ces deux méthodes exigent des procédures expérimentales répétitives et fastidieuses [6].

### **V.1.3. Diagnostic moléculaire:**

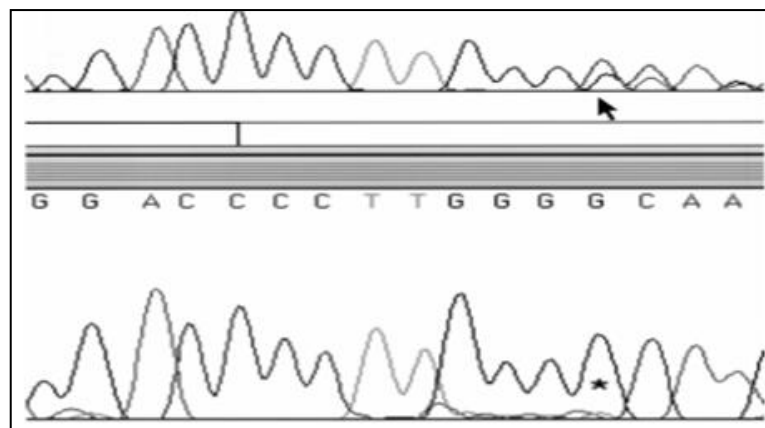
La détermination du statut des femmes à risque dans les familles où ségrége la maladie est pourtant essentielle pour délivrer un conseil génétique optimal, soulignant l'intérêt du diagnostic moléculaire qui permet d'assurer le dépistage des hétérozygotes. Le diagnostic moléculaire peut être indirect ou direct [6].

### a. Diagnostic moléculaire indirect

L'étude des polymorphismes de restriction intra géniques ou flanquant du gène GLA et des séquences polymorphes liées au gène GLA au locus Xq22 peut permettre d'identifier indirectement le chromosome X porteur de l'allèle GLA mutant. Lorsqu'ils sont informatifs, ces marqueurs anonymes peuvent être utiles pour le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal par analyse moléculaire indirecte, dans les familles pour lesquelles la mutation spécifique est inconnue. Une limitation de cette méthode est le risque d'erreur diagnostique liée à un événement de recombinaison (crossing-over) [6].

### b. Diagnostic moléculaire direct

La détection de la mutation du gène GLA apparaît donc comme la méthode de référence pour l'identification précise des conductrices (figure19) et permet de délivrer aux familles un conseil génétique clair avec, en outre, la possibilité d'affirmer le diagnostic dans les cas où aucun sujet masculin n'est disponible pour l'étude. La mutation responsable du déficit enzymatique et du phénotype clinique peut être mise en évidence par séquençage du gène précédé ou non d'une analyse par une méthode de criblage [6].



**Figure19 : diagnostic moléculaire direct par séquençage du gène GLA dans la maladie de Fabry.**

Haut : séquençage directe du gène de l'alpha-galactosidase A chez une femme vectrice de la maladie de fabry. l'insertion pathologique d'une guanine(G) (flèche) a l'état hétérozygote dans l'exon 6 entraîne un décalage du cadre de lecture de l'allèle muté.

BAS : séquençage direct du gène alpha-galactosidase A chez son fils atteint de la maladie de Fabry. Seul l'allèle muté porteur de l'insertion pathologique (g10682ins G) (\*) présent chez l'hémi zygote malade.

### **VI. Traitement**

Le traitement de la maladie de Fabry comporte l'enzymothérapie de substitution et des mesures thérapeutiques non spécifiques [13].

#### **VI.1. L'enzymothérapie recombinante substitutive**

Deux enzymes spécifiques de substitution sont disponibles sous les noms de Fabrazyme \*(agalsidase bêta) et Replagal\*(agalsidase alpha) [7] Leur autorisation de mise sur le marché européen date de 2001. Leur prescription est indéfinie. Elles s'administrent toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse à des doses usuelles par kilo de poids corporel respectivement de 1 mg pour l'agalsidase bêta et de 0,2 mg pour l'agalsidase alpha. Les études ont confirmé l'efficacité de l'enzymothérapie sur les douleurs. Elle permet une stabilisation de la fonction rénale [25], de la fonction cardiaque, de l'excrétion urinaire de Gb3, de la symptomatologie digestive, ORL ou cérébrale. L'efficacité a également été démontrée sur le plan histologique : patients traités n'ayant plus ou pratiquement plus de dépôts dans les cellules endothéliales des capillaires rénaux de Gb3ou encore dans les cellules endothéliales des capillaires cutanés ou du cœur. Des anticorps antiagalsidase (possiblement croisés) peuvent apparaître impliquant une surveillance adaptée [23].

La stratégie actuelle est de proposer le traitement enzymatique à dose usuelle pour éviter les complications rénales, cardiaques, neurologiques, ou pour stopper la progression de l'accumulation autrement inexorable des sphingolipides dans les reins, le système nerveux et le cœur [16] Chez l'homme atteint de forme classique, l'enzymothérapie de substitution est commencée à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes. Chez la femme et l'enfant asymptomatiques, la décision de l'enzymothérapie est prise au cas par cas. Le recours à une dose réduite de l'enzyme de substitution agalsidase bêta s'est accompagné par des manifestations douloureuses, puis cardiaques et neurologiques centrales, puis rénales suggérant une progression de la maladie. Une femme a mené à bien une grossesse en continuant l'enzymothérapie substitutive agalsidase bêta [8].

#### **VI.2. Traitement symptomatique :**

Les douleurs des accès de maladie de Fabry ne sont pas sensibles aux antalgiques usuels ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore aux antalgiques de palier 3 [18], On recourt à d'autres médicaments : diphénylhydantoïne, carbamazépine, gabapentine, amitryptiline avec un succès variable [17].

La survenue d'accidents vasculaires cérébraux fait discuter la mise sous anti-aggrégants plaquettaires ou un traitement anticoagulant. Une protéinurie progressive invite à prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'hypertension artérielle, si elle apparaît, doit être traitée efficacement pour améliorer en particulier le pronostic rénal. Les troubles du rythme cardiaque auriculaires ou ventriculaires nécessitent une prise en charge adaptée. La survenue d'une insuffisance rénale, dite terminale, conduit à débiter l'hémodialyse dans l'attente espérée d'une greffe d'un rein, d'autant plus souhaitable que le greffon restera indemne de la maladie grâce à l'enzyme qu'il apporte (sans protection sur d'autres organes).

Les associations de patients apportent aux familles et aux patients un soutien apprécié. Une prise en charge psychologique est parfois nécessaire dans ce contexte d'affection définitivement chronique – en l'absence sur les données de la science actuelle d'une thérapeutique génique – à adapter en fonction de la période de prise en charge [17].

# **Partie II : Etude expérimentales**



**Lieu de stage :** Etablissement Hospitalier Spécialisé de Douéra(EHS)

### **I. Objectif :**

Décrire le phénotype clinique d'une famille algérienne portant la maladie de Fabry.

### **II. Matériels:(étude d'une population algérienne comportant 5 cas)**

Les patients qui sont en traitement dans le service de médecine interne et de cardiologie d'EHS Douéra. Sont au nombre de 5 personnes :

Cas n1 : ZM ne le 16 /06/1978 a Tizi ouzou GS (AB+)

Casn2 : AM ne le 10/12/1986 a Tizi ouzou GS (A+) cousin de ZM

Casn3 : AH ne le 8/12 /1990 a Tizi ouzou GS (A+) cousin de ZM

Cas n4 : AS ne le 11/01/1995 a Tizi ouzou GS (A+) cousine de ZM

Cas n5 : AM ne le 19/11/2000 a Tizi ouzou GS (A+) cousin de ZM

### **Instrument de collecte des donnés :**

Deus types de questionnaires ont été utilisés

- Un questionnaire pour les patients (voir annexe)
- Un questionnaire pour la parenté (voir annexe)

### **II. méthodes : (Technique de collecte de donnés)**

Par observation directe :

- Description clinique de tous les cas
- Description paraclinique : IRM, ECG, audiogramme
- Prélèvement sanguin

III. Résultats

III.1 Description clinique des patients:

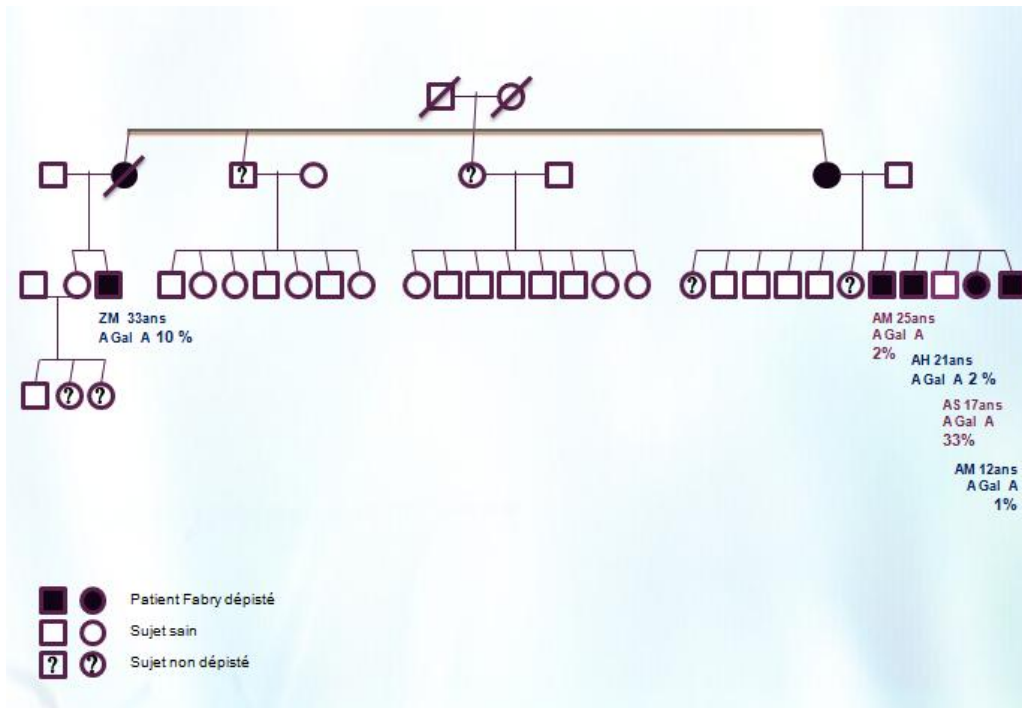


Figure 20 : arbre généalogique de la famille de Fabry

- Comme indiqué sur l'arbre généalogique familial (figure 21), cinq personnes souffrent de la maladie de Fabry (quatre hommes et une femme) le plus jeune à 14ans et le plus âgés à 33ans
- Cas n1 : un homme de 33 ans hospitalisé pour exploration de lésion dermatologiques prises pour un purpura pétiéchal. Ces lésions sont retrouvées au tronc et à la racine des membres inférieures. Il a des antécédents médicaux chargés : décès de sa mère à l'âge de trente ans par mort subite et de multiples hospitalisations pour syndromes algiques touchant abdomen et articulation.



Figure 21 : Angiokératomes cas n1

Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique. Le taux de plaquette est normal. Le bilan d'auto-immunité et la cryoglobulinémie sont négatifs. La biopsie des lésions cutanées exclut un purpura vasculaire ou une vascularite. L'activité agalsidase dosée est retrouvée effondrée.

Enregistré le : 08/06/11 à 10h30m \*  
Edité le : 16/06/11 à 13h04m  
\*Par défaut Date Prélèvement = Date Enregistrement

N° 103830

### Activité de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes (maladie de Fabry)

**Méthodes:**  
\* L'alpha-galactosidase A (alpha-GalA) a été déterminée après inhibition de l'isoenzyme B par la N-acétylgalactosamine (0,1M) selon la technique de Ho et al (1972).  
\* La N-acétyl-beta-D-glucosaminidase (Hex) a été déterminée à titre d'activité témoin.

	alpha-GalA ( $\mu$ kat/kg)	Hex totale ( $\mu$ kat/kg)	$\frac{\text{GalA} \times 100}{\text{Hex}}$
Valeurs usuelles	10 - 19	300 - 600	2,3 - 4,8
Patient	* 1,0 <i>1,0</i>	491	* 0,2

**CONCLUSION:**  
Activité alpha-galactosidase A effondrée:  
Résultat évocateur d'un patient atteint de maladie de Fabry.  
Ce diagnostic est à confirmer absolument:  
- par l'étude du globotriaosylcéramide (Gb3) urinaire  
Cette étude nécessite une miction complète dans un seul récipient (surtout, ne pas transvaser les urines mais nous faire parvenir le flacon de recueil).  
- par l'étude du gène GLA  
(5 ml de sang sur EDTA, envoyés à température ambiante, avec consentement pour étude génétique).

Figure22 : Etude d'activité enzymatique de l'alpha galactosidase de cas n1

Le diagnostic de maladie de Fabry a été par la suite confirmé par une étude génétique. (Gynotypage)

GJ56- leuco

### Etude du gène de l'alpha-galactosidase A (GLA) (maladie de Fabry)

**Prélèvement:**  
ADN extrait de sang total (kit Nucleon BACC3, Amersham)

**Méthode:**  
Séquençage des 7 exons et des jonctions intron-exon du gène GLA

**Résultat:**  
Mutation c.1235\_1236delCT (p.Thr412SerfsX38) dans l'exon 7

**Conclusion :**  
Mr M. [redacted] atteint de maladie de Fabry, est hémizygoté pour la mutation c.1235\_1236delCT qui crée un décalage du cadre de lecture à partir du codon Thréonine 412. Ce nouveau cadre de lecture se termine par un codon STOP 37 positions en aval.

Dr Roseline Froissart

Figure23 : Etude génétique de l'alpha galactosidase de cas n1

### III.2. Screening de l'atteinte organique des patients

Les manifestations extracardiaques sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1: participation extracardiaque**

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
<b>Age/Sexe</b>	33/M	25/M	21/M	17/F	14/M
<b>Activité A Gal A</b>	10%	2%	2%	33%	1%
<b>Angiokératomes</b>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<b>Angiokératomes étendue</b>	+++	++	+	-	-
<b>Manifestations Oculaires</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non
<b>Opacités capsule antérieure</b>	Oui	Non	Non	Non	Non
<b>cornée verticillée</b>	Non	Non	Non	Oui	Non
<b>Tortuosités vasculaires conjonctivales</b>	Non	Non	Non	Oui	Non
<b>Tortuosités vasculaires réiniennes</b>	Oui+++	Non	Oui++	Oui+	Oui+
<b>Manifestations neurologiques</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Crises de Fabry</b>	Oui	Oui	Oui	Non	Non
<b>Douleur</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Acroparesthésies</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Hypohydrose</b>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<b>Intolérance à l'exercice</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Accident vasculaire cérébral</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Hypotension orthostatique</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Surdité</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non
<b>Atteinte rénale patente</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>DFG Cockroft (ml / min)</b>	110	108	109	116	73
<b>Protéinurie (mg/24 h)</b>	150	50	180	90	80
<b>Ostéodensitométrie</b>	Non	ostéopénie	ostéopénie	Non	Non

Les angiokératomes sont observés chez tous les sujets de sexe masculin et sont plus étendues chez le cas 1, le plus âgé. Contrairement aux autres, le cas 2 n'a pas de manifestations oculaires. Le cas 4, de sexe féminin, est le seul à présenter une cornée verticillée. Le cas 1 est également le seul à présenter des opacités de la capsule antérieure.

Les douleurs neuropathiques et les acroparesthésies sont rapportés par tous les patients sans différences entre les sexes. Mais seuls les hommes âgés, cas 1, 2 et 3, déclarent des crises de Fabry. Pour eux, ces crises sont la cause de multiples hospitalisations dans le passé.

## Partie II : Etude expérimentales

Un audiogramme est réalisé chez tous les patients. Il révèle une surdité de transmission chez le cas 1 et 3 (figure24). Les acouphènes et vertiges ne sont rapportés par aucun patient.

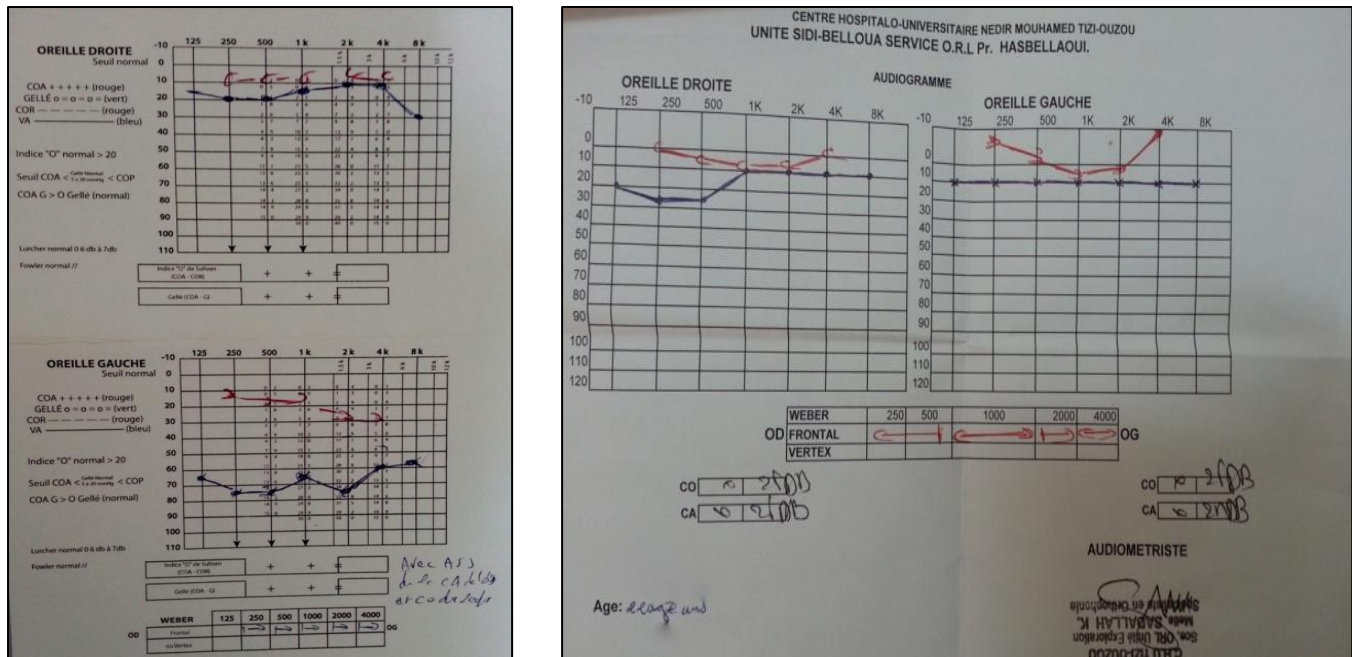


Figure24 : Surdité cas 1 et 3 à l'audiogramme

- Aucun patient ne présente, à l'imagerie par résonance magnétique, des signes d'accident vasculaire cérébral.
- Il n'y a pas d'insuffisance rénale, mais une micro albuminurie est détecté dans le cas 1 et 3.
- Une ost densitom trie a révélé que les cas 2 et 3 souffrent d'ostéopénie.

Les résultats des manifestations cardiaques, électrocardiogrammes et échocardiographie sont présentés sur le tableau 2.

**Tableau2 : atteinte cardiaque**

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
<b>Age/Sexe</b>	33/M	25/M	21/M	17/F	14/M
<b>Activité A Gal A</b>	10%	2%	2%	33%	1%
<b>Dyspnée</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Angor / Infarctus</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>PAS / PAD (m m Hg)</b>	100/60	119/56	120/50	100/50	30,2
<b>Fréquence cardiaque</b>	50	50	45	60	64
<b>Anomalies de l'ECG</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Intervalle PR (ms)</b>	180	200	160	158	110
<b>Hypertrophie VG / Sokolow</b>	Non/24	Non/18	Non/21	Non/11	Non/17
<b>Bloc auriculo-ventriculaire</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>ST déviation</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Intervalle QT (ms)</b>	360	400	380	420	410
<b>Holter ECG</b>	-	-	ESA Rare	-	PR court
<b>écho cardiographiques</b>					
<b>Dilatation VG</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Septum interventriculaire</b>	8	9	7,5	6	5,9
<b>paroi postérieure</b>	7	9	8,6	5,5	6,5
<b>Indice de masse VG (gr/m2)</b>	87,5	93	96	61	87,3
<b>Fraction éjection VG</b>	60%	63%	76%	63%	65%
<b>Fraction raccourcissement</b>	32%	34%	45%	34%	36%
<b>Troubles relaxation</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Troubles Cinétique</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Insuffisance mitrale</b>	Oui/Grade 1	Oui/grade 1	Oui/grade 1	Oui/grade 1	Oui/grade 1
<b>épaississement valve Mitrale</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Anomalies Sigmoïdes aortiques</b>	Non	Non	Non	Non	Non

Aucun des patients ne présente des symptômes cardio-vasculaires : Dyspnée et angor ne sont pas signalés. L'auscultation cardiaque révèle une bradycardie les trois hommes les plus âgés. N'ont pas de souffle cardiaque, et la pression sanguine est normale.

A l'électrocardiogramme, Il n'y aucun signe d'hypertrophie ventriculaire gauche : les indices de cornell et sokolow sont normaux pour tous les patients. Un PR court est observé chez le cas 5, le

plus jeune. Les autres n'ont pas d'anomalies de la conduction. Il n'y a pas de troubles de la repolarisation. Pour les cinq patients, la radiographie des poumons est sans anomalies.

À l'échocardiographie, il n'y a pas d'hypertrophie ventriculaire gauche : L'indice de masse ventriculaire gauche, l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche et l'épaisseur du septum inter ventriculaire sont normaux. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est normale ainsi que les paramètres de fonction diastolique du ventricule gauche.

Aucun trouble de la cinétique segmentaire ou globale n'est observé. Cependant, tous les patients présentent un épaississement de la valve mitrale avec une légère insuffisance : Grade I (figure 25).



**Figure 25 : L'échocardiographie cas 1 épaississement de la valve mitrale**

Aucune anomalie n'est constatée au niveau des sigmoïdes aortiques des patients.

A l'imagerie par résonance magnétique cardiaque, aucune anomalie n'est retrouvée pour les cas 3,4 et 5. Chez les deux hommes plus âgés (cas 1 et 2), la résonance magnétique cardiaque confirme l'absence d'hypertrophie ventriculaire mais révèle une hypokinésie de mur antéroseptal avec un rehaussement au gadolinium en rapport avec remplacement fibrotique.

### IV. Discussion :

Les patients sont relativement jeunes. Ce fait explique probablement l'absence d'atteinte grave cardiaque, neurologique ou rénale. Conformément aux données de la littérature, les angiokératomes sont constants et de diffusion progressive.

Tous les patients de la famille, hommes et femme présentent une atteinte oculaire. Tous, également, présentent une neuropathie sensitive et deux d'entre eux des crises douloureuses paroxystiques.

Comme décrit, 60 à 80 % des malades Fabry présentent une douleur invalidante [12]. Nos patients n'ont pas d'atteinte majeur du système nerveux central comme les accidents vasculaires cérébraux mais certain présentent une surdité unilatérale invalidante.

L'excrétion protéique urinaire est fortement corrélée à la progression des lésions rénales dans la maladie de Fabry [24], Deux patients présentent une microalbuminurie sans insuffisance rénale. Sur le plan ostéoarticulaire, 88% des patients Fabry présentent une ostéopénie ou ostéoporose [9] Ce qui n'est pas le cas de notre famille, vu que seulement 40% présentent une ostéopénie.

Les angiokératomes, les manifestations oculaires, la neuropathie sensitive et la micro albuminurie sont souvent présentes à un très jeune âge, à la différence de l'hypertrophie du ventricule gauche. En effet, il existe une forte corrélation entre l'âge et la gravité de l'hypertrophie ventriculaire gauche, et tous les patients âgés de 45 ans ont quitté l'hypertrophie ventriculaire.

Il n'y a pas de troubles de conduction notées chez nos patients. Dans la maladie de Fabry, le système de conduction participatif fait initialement un raccourcissement de conduction atrioventriculaire, avec la progression de bloc auriculo-ventriculaire et diverses formes de supraventriculaire et ventriculaire arythmies.

D'après la littérature, les anomalies valvulaires sont fréquemment notées. Tous nos patients ont une atteinte de la valvule mitrale. Un léger épaississement des feuillets de la valve aortique et mitrale est vu dans 25,5 % des patients.

La Valve mitrale légère prolapsus est documentée dans seulement 10,9% des patients, et ce n'est pas le cas de nos patients. Nos patients sont asymptomatiques et l'écho cardiographique apparaît mineur. Cependant, la fibrose myocardique est détectée à la résonance magnétique cardiaque. L' chocardiographie Doppler tissulaire, y compris imagerie, est largement tributaire de la l'expérience de l'observateur et sur conditions anatomiques. Au contraire de l'imagerie par



résonance magnétique cardiaque qui constitue le meilleur outil pour évaluer la morphologie et la fonction cardiaque. Le rehaussement au gadolinium signe la présence de fibrose myocardique. Enfin, nos patients présentent une atteinte multi-systémique : neurologique précoce invalidante, rénale débutante, ophtalmologique et cardiaque silencieuse au risque bien réel. Notre famille a une forme classique de la maladie de Fabry. et La corrélation phénotype /génotype est faible a cause de la rareté de la maladie et le nombre faible de patients.

### V. Conclusion

Au terme de notre étude nous pouvons retenir que :

- Le phénotype clinique de la maladie de Fabry montre que nos patients à une forme classique avec une atteinte multi-systémique :
  - Neurologique précoce invalidante.
  - Rénale débutante.
  - Cardiaque silencieuse au risque bien réel.
  - Ophtalmologique
- La maladie de Fabry est une maladie importante à connaître car elle bénéficie d'un traitement spécifique c'est le traitement enzymatique substitutif leur efficacité sur nos patients est prouvé par la réduction de la douleur ; la stabilisation de la symptomatologie digestive, ORL et neurologique.
- Corrélation phénotype /génotype pauvre.

## Annexe :

Questions à poser à nos patients :

Quel(le) âge avez-vous ?

De puis quand vous étiez hospitaliser et pour quoi ?

Est-ce qu'il ya des antécédent familiale ?

Oui  non  ne sait pas

Douleurs dans les mains ou les pieds depuis l'enfance

oui  non  ne sait pas

Difficultés d'adaptation aux changements de température

oui  non  ne sait pas

Impression de ne pas transpire suffisamment

oui  non  ne sait pas

Difficultés d'adaptation à l'effort physique

oui  non  ne sait pas

Consultation d'un ophtalmologue

oui  non  ne sait pas

Si oui,realisation d'un examen à la lampe à fente

oui  non  ne sait pas

Si oui,aspect particulier de votre cornée

oui  non  ne sait pas

Presence de taches violacées sur la peau entr le nombril et le haut des cuisse,ne s'effacant pas lorsqu'on appuie dessus

oui  non  ne sait pas

Crises d'angine de poitrine,infractus du myocarde,trouble du rythme cardiaque,insuffisance cardiaque

oui  non  ne sait pas

- [1] Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al, 2008, Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2812, 7.
- [2] Anderw oldfield, 2010, étude du réseau transcriptionnel du gène Xist:acteur principal de l'inactivation du chromosome X 48 :56.
- [3] Augui S, Nora EP, Heard E, 2011, Regulation of X-chromosome inactivation by the X-inactivation centre. *Nat Rev Genet* 12: 429, 42.
- [4] Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ,1988, Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3'untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3903, 7.
- [5] Davies JP, Winchester BG, Malcolm S, 1993, Sequence variations in the first exon of  $\alpha$ -galactosidase A. *J Med Genet*30:658, 63.
- [6] D.P. Germain, 2000 La maladie de Fabry. Aspects cliniques et génétiques. Perspectives thérapeutiques; *Revu Méd. Interne* 21 : 1086,1097.
- [7] Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al,2001 Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345:9, 16.
- [8] Germain DP, Bruneval P, Tran TC, et al, 2010, Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: a case report. *Eur J Med Genet* 53:111, 2.
- [9] Germain DP, 2005, Osteopenia and osteoporosis: previously a recognized symptom of Fabry disease. *Clin Genet*, 68:93, 95.
- [10] Hakomori SI,2008, Structure and function of glycosphingolipids and sphingolipids: recollections and future trends. *Biochemical Biophysical Acta* 1780(3):325, 46.
- [11] Hoki et al, 2009, development, 136, 139, 46.
- [12] Hopkin RJ et al, 2008, Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*, 64:550,555.

- [13] Hoffmann, B. 2009, Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 4: 21.
- [14] Lücke T, Höppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM, 2004, Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab* 82:93.7.
- [15] Lynn B. Jorde et al, 2002, *Génétique médicale*, ELSEVIER
- [16] Lidove O, Bekri S, Goizet C, et al, 2007, Fabry disease: proposed guidelines from a French expert group for its diagnosis, treatment and follow-up. *Presse Med* 36:1084.97.
- [17] Lidove O, Joly D, Barbey F, et al, 2001, La maladie de Fabry chez l'adulte : aspects cliniques et progrès thérapeutiques. *Revu Med Interne* 22:384.92.
- [18] Masson C, Cisse I, Simon V, et al, 2004, Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine* 71:381.3.
- [19] Mac Dermott, K.D., A. Holmes and A.H. Miners, 2001, Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 38(11):750, 60.
- [20] Ohno, S. et al, 1995, Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of *rattus norvegicus*". *Exp Cell Res* 18: 415,419.
- [21] Penny GD et al, 1996, explication sur le contrôle de l'inactivation : la régulation du gène Xist, *nature*379 :131,7.
- [22] Scott F. Gilbert, Sylvie Rolin, 2004, *Biologie du développement*, Deboeck.
- [23] Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, et al, 2009, Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 68:765, 9.
- [24] Wanner C et al. 2010, Prognostic indicators of renal disease progression. In adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*

[25] Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al. 2008. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*: 152.563.70.