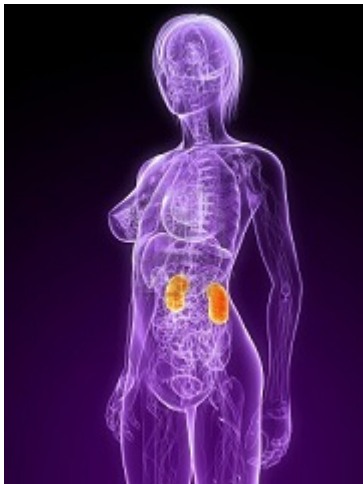


## Maladie de Fabry, l'importance de la Fibrose

mercredi 20 novembre 2013, par [Denis LE BASTARD](#)



**La fibrose est une caractéristique clé de la maladie de Fabry.** La fibrose désigne la transformation de certains tissus en un tissu composé de fibres. Elle intervient souvent à la suite d'une lésion tissulaire ou d'une inflammation d'un tissu où ceux-ci ne se régénèrent pas correctement : les tissus initialement sains sont alors remplacés par un tissu fibreux.

**Une récente publication fait le point sur le sujet dont voici les grandes lignes.**

### RAPPELS SUR LA MALADIE DE FABRY

La maladie de Fabry est une [maladie héréditaire rare liée à l'X \(clic\)](#), due au déficit d'une protéine lysosomale, l'alpha-galactosidase A, qui entraîne l'accumulation de glycosphingolipides, principalement le globotriaosylsphingosine (GL ou encore appelé lyso-GB3), dans de nombreux tissus dont les reins, le cœur ainsi que dans le plasma sanguin. Au niveau du cerveau, cette accumulation s'observe quant à elle dans les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins.

L'histoire naturelle de la maladie est aujourd'hui en partie modifiée grâce à des **traitements dont l'enzymothérapie substitutive**. Même si cette dernière n'empêche pas complètement l'évolution de la maladie, elle permet d'en ralentir la progression. De plus selon les individus des variations dans l'expression et le développement de la maladie existent. Les symptômes apparaissent ainsi plus ou moins tardivement et sont plus ou moins atténués.

Il est généralement constaté que les premiers symptômes apparaissent dans l'enfance et diminuent progressivement la qualité de vie. Les signes dermatologiques (angiokératomes : petites éruptions

circulaires de couleur rouge) et les douleurs des extrémités ainsi qu'au niveau de l'appareil digestif font partis des premiers signes. On observe également une faible, voire une absence de, transpiration qui peut provoquer l'apparition de fièvre et/ou une montée de chaleur importante empêchant l'exercice d'activités physiques. La maladie évolue naturellement vers une **maladie chronique du rein** associée à une protéinurie et à une perte progressive du taux de filtration glomérulaire. Sans traitement, la maladie se poursuit jusqu'à une étape terminale qui nécessite une dialyse et/ou une transplantation rénale. Il y a **généralement une fibrose rénale**, qui est une caractéristique clé de cette maladie.

Une hypertrophie du ventricule gauche, une arythmie et une attaque cardiaque peuvent être par ailleurs également observées. L'accumulation dans les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins peut provoquer une ischémie c'est-à-dire une diminution de l'apport sanguin artériel et engendrer des accidents vasculaires cérébraux au niveau du cerveau.

Les hommes avec la forme classique de la maladie sont plus sévèrement atteints que les femmes qui ont un spectre de sévérité plus large. En effet, certaines d'entre elles sont asymptomatiques (qui ne présente pas de symptôme) tandis que d'autres développent des symptômes plus ou moins sévèrement. Cette différence Homme/Femme est dû à ce que la maladie de Fabry est une [\*maladie héréditaire rare liée à l'X \(clic\)\*](#).

### **LA FIBROSE DANS LA MALADIE DE FABRY**

La fibrose (ou sclérose) peut être le résultat final d'une lésion tissulaire, d'une inflammation et d'une apoptose (mort cellulaire). Elle peut par ailleurs être considérée comme un événement final irréversible (le tissu ne se restaure pas).

La **fibrose rénale** est caractérisée par une accumulation de matrice extracellulaire (charpente de soutien des cellules) au niveau des glomérules du rein. En reprenant les résultats d'une étude, il a été constaté que les personnes avec une fonction rénale préservée ont un pourcentage de glomérules non sclérosés plus élevé que les personnes avec une maladie rénale chronique sévère. Parallèlement, le pourcentage de fibrose interstitielle est plus faible chez les premiers que chez les seconds.

Au niveau cardiaque, il semblerait que la fibrose et l'hypertrophie du ventricule gauche, qui fait aussi partie des symptômes de la maladie de Fabry, soient très liées. En effet, toutes les femmes atteintes de la maladie de Fabry qui ont développé une hypertrophie du ventricule gauche ont une fibrose de remplacement (accumulation de matrice extracellulaire en réponse à la perte cellulaire). Elles peuvent toutefois présenter une fibrose de remplacement à une étape de la maladie non hypertrophique. Malgré le développement tardif de l'hypertrophie du ventricule gauche, la fibrose semble progresser en continu. C'est un élément intégral de la cardiomyopathie chez les femmes malades. Chez les hommes touchés par la maladie, il y a d'abord une hypertrophie du ventricule gauche qui se développe puis une fibrose de remplacement.

### **LE GL3, PROMOTEUR DE LA FIBROSE**

Les podocytes sont des cellules qui ont un rôle dans la filtration du plasma sanguin au niveau du rein. Elles sont essentielles pour retenir les globules rouges et les protéines afin qu'ils ne soient pas excrétés avec l'urine. Jusqu'à présent, le rôle clé des podocytes dans le processus de développement de la glomérulosclérose (fibrose des glomérules rénaux) était inconnu. Aujourd'hui, on sait que la perte des podocytes est le principal responsable de la glomérulosclérose. Il a été démontré plus récemment que les podocytes font partie des premières cellules à être chargées en glycosphingolipides. La densité de volume des podocytes augmente d'ailleurs progressivement avec l'âge.

Récemment, le globotriaosylsphingosine ou GL3 qui est un glycosphingolipide, a été proposé comme un promoteur de la fibrose dans la maladie de Fabry. La réponse fibrogénique des podocytes au GL3 est similaire à leur réponse à un milieu extracellulaire riche en glucose c'est-à-dire que dans ces deux cas, ils stimulent la fibrose. La concentration plasmatique de GL3 est considérablement augmentée chez les hommes et les femmes malades. Une corrélation a d'ailleurs été observée entre l'hypertrophie du ventricule gauche et la concentration plasmatique en GL3 chez les malades hétérozygotes.

En plus des cellules rénales, les glycosphingolipides dont le GL3 s'accumulent dans les lysosomes des cellules du cœur et des vaisseaux.

## **CONTRÔLE DE LA FIBROSE**

La thérapie standard de la maladie de Fabry est l'enzymothérapie substitutive. Elle enlève partiellement des dépôts microvasculaires de glycosphingolipides du cœur, du rein, de la peau de la plupart des patients.

Selon les auteurs, il est fortement probable que n'importe quel effet bénéfique de l'enzymothérapie substitutive à améliorer ou à inverser la fibrose prenne plusieurs années, et cela plus spécialement si la fibrose est bien établie avant que ce traitement ait commencé. Par exemple, les dépôts de podocytes sont moins sensibles à l'enzymothérapie substitutive et il faut au moins cinq années de traitement continu pour observer leur évacuation significative. De même, la concentration plasmatique de GL3 est réduite mais non normalisée après ce traitement.

Même avec l'enzymothérapie substitutive, la progression annuelle de la fibrose de remplacement du ventricule gauche a été observée par les auteurs à  $0,7\% \pm 0,7\%$  chez les hommes et à  $0,2\% \pm 0,3\%$  chez les femmes.

Avant de commencer l'enzymothérapie substitutive, les auteurs insistent sur l'importance d'avoir une idée de l'étendue de la fibrose chez tous les patients. Cela permet en effet de savoir à quel moment des améliorations seront observées. La stabilisation de la maladie est toutefois peu probable en présence de fibrose. Des thérapies supplémentaires ciblant la fibrose peuvent être bénéfiques chez les patients qui en ont. Ces thérapies devraient être utilisées en plus de l'enzymothérapie substitutive ou de n'importe quel autre traitement dont le but est de corriger le défaut métabolique (molécules chaperonnes ou thérapie de réduction du substrat).

Les auteurs concluent en indiquant qu'il a par ailleurs été observé que les statines ont un effet anti-fibrotique dans les reins, la circulation et le cœur et que l'utilisation de statines dans la maladie de Fabry ne peut donc être que recommandée et doit être étudiée.