

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Fabry

Novembre 2021

Centre de Référence de la Maladie de Fabry

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Définition	3
2. Suspicion de diagnostic	3
3. Diagnostic.....	4
4. Suivis et rôle du médecin traitant	4
5. Informations utiles / « contacts utiles ».....	4
6. Informations générales – Sources Internet	4

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée par le Centre de Référence coordonnateur de la maladie de Fabry (www.centre-geneo.com) avec l'aide de cliniciens et biologistes français à partir de la révision du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Maladie de Fabry » disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr.

1. Définition

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due à des variants **pathogènes** du gène *GLA* responsables d'un déficit en alphagalactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb3) et son dérivé déacylé le lyso-Gb3 (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques.

2. Suspicion de diagnostic

Un diagnostic précoce peut conduire à l'instauration d'un traitement spécifique (enzymothérapie ou molécule chaperon réservée à certains variants génétiques) à même d'éviter la survenue de complications et de lésions irréversibles. La maladie de Fabry est encore souvent diagnostiquée avec retard puisque l'âge moyen au diagnostic est de 29 ans. Le médecin généraliste peut jouer un rôle déterminant en **évoquant une maladie rare** et en **orientant** les malades vers le centre de référence coordonnateur ou un centre de compétence. La maladie de Fabry doit être envisagée dès l'enfance, **chez les garçons et les filles**, devant un ou plusieurs des signes cliniques évocateurs suivants :

- douleurs des doigts, des mains, des orteils et/ou des pieds
- syndrome douloureux inexplicable après bilan étiologique complet
- difficultés d'adaptation à l'exposition solaire, la chaleur et l'exercice physique
- angiokératomes (maculopapules kératosiques violacées de topographie variable volontiers situées dans la zone génitale et les muqueuses)
- fatigue inexplicable
- symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, diarrhée...)
- sudation diminuée
- cornée verticillée.

La maladie est susceptible après la 2^e décennie de se compliquer par :

- une altération de la fonction rénale débutant par une albuminurie puis une protéinurie et une insuffisance rénale chronique
- un ou plusieurs AIT ou AVC sans facteur de risque particulier
- une cardiomyopathie, des troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, puis une insuffisance cardiaque à un stade avancé
- une atteinte cochléo-vestibulaire (surdité, vertiges, acouphènes) uni- ou bilatérale
- plus rarement, une atteinte respiratoire à type de syndrome obstructif.

L'interrogatoire oriente aussi vers ce diagnostic de maladie de Fabry s'il existe dans la famille des cas préalablement diagnostiqués ou de façon plus générale des antécédents familiaux de décès chez des personnes âgées de moins de 50 ans, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, des cas d'insuffisance rénale ou de traitements par dialyse ou transplantation rénale.

Les femmes hétérozygotes ont un phénotype clinique plus variable allant de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques à des formes sévères, vraisemblablement fonction de leur profil d'inactivation du chromosome X.

3. Diagnostic

Ces signes doivent faire évoquer la maladie de Fabry et faire référer en centre de référence ou centre de compétence afin de confirmer ou infirmer le diagnostic par des examens biochimiques (dosage sanguin de l'activité alpha-galactosidase) et génétiques (génotypage *GLA*) réalisés dans des **laboratoires spécialisés**.

Chez les patients de sexe masculin, le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes (ou le papier buvard) et la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *GLA*.

Chez les femmes et les filles, seul le génotypage permet d'affirmer le diagnostic (à travers la détection d'un variant pathogène du gène *GLA*).

Dans tous les cas, il y a lieu de requérir un avis spécialisé en génétique pour l'interprétation de la pathogénicité du variant.

Une enquête familiale devra être réalisée après diagnostic d'un cas index.

Un suivi spécialisé régulier est indispensable pour les hommes, les femmes et les enfants.

4. Suivis et rôle du médecin traitant

Le médecin traitant ou le pédiatre participent au dépistage de la maladie, au suivi de proximité, et notamment à la surveillance du traitement spécifique, en lien avec l'équipe spécialisée. Il peut orienter la famille vers des thérapeutes de proximité pour la prévention et la prise en charge du risque cardiovasculaire. Il peut également alerter l'équipe de référence en cas d'aggravation des symptômes, de complications ou d'effets indésirables des traitements.

5. Informations utiles / « contacts utiles »

Centre de Référence de la Maladie de Fabry (Généo) et l'ensemble des centres de compétence répartis sur le territoire national. Coordination : Professeur Dominique Germain
Service de Génétique Médicale - Hôpital Raymond Poincaré - 92380 Garches

Secrétariat : secretariat.genetique.rpc@aphp.fr

Tél. 01.47.10.44.38 - Fax 01.47.10.44.36 - www.centre-geneo.com

G2M - Filière de santé maladies rares héréditaires du métabolisme - <http://www.filiere-g2m.fr>

Associations de patients : Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF).

www.apmf-fabry.org - Tel. : 06.32.26.25.69

6. Informations générales – Sources Internet

Orphanet : <http://www.orpha.net>

Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Alliance Maladies Rares : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Eurordis : <https://www.eurordis.org/fr>