



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine



Centre hospitalier  
universitaire vaudois

Mémoire de Maîtrise en Médecine No 402

# La Maladie de Fabry et ses Biomarqueurs

## **Etudiante**

Maud de Rham

## **Tuteur**

Docteur Nouredine Brakch

Maître de recherche et d'enseignement-1, Service d'Angiologie,  
CHUV, Université de Lausanne

## **Expert**

Professeur Salah-Dine Qanadli

Médecin Adjoint, Service de Radiodiagnostic et de Radiologie  
Interventionnelle, CHUV, Université de Lausanne

Lausanne, Décembre 2011

## **Abstract**

### ***Problématique :***

*La maladie de Fabry est une maladie rare de surcharge lysosomale, causée par une mutation du gène GLA. Cette mutation génétique induit un déficit de l'enzyme  $\alpha$ -galactosidase. Les patients Fabry présentent entre autres une hypertrophie cardiaque et un remodelage vasculaire. Il n'existe pas de relation entre l'hypertrophie cardiaque et le dépôt du substrat enzymatique Globotriaosylceramide ( $Gb_3$ ). Le Sphingosine 1-phosphate ( $S_1P$ ) a été identifié dans notre laboratoire et proposé comme facteur de croissance à l'origine du remodelage cardiovasculaire. Par ailleurs, le Globotriaosylsphingosine (Lyso- $Gb_3$ ), en tant que métabolite de  $Gb_3$ , a aussi été proposé comme facteur vasoactif chez ces mêmes patients.*

### ***Objectif :***

*L'identification d'un biomarqueur pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry est un domaine de recherche très actif. La présence de  $Gb_3$  dans le plasma ou les urines ou la mise en évidence de corps lamellaires concentriques sur les biopsies rénales par microscopie électronique est le marqueur classique de la maladie de Fabry. Récemment, le  $S_1P$  et le Lyso- $Gb_3$  ont été proposés comme marqueurs du remodelage cardiovasculaire chez les patients Fabry.*

*Le but de ce travail est d'une part, l'actualisation de la recherche scientifique dans le domaine de l'identification d'un biomarqueur de la maladie de Fabry et d'autre part, l'étude d'une interaction possible entre le  $Gb_3$ , le Lyso- $Gb_3$  et le  $S_1P$ .*

### ***Méthodologie :***

*Les données de la littérature seront rassemblées afin de faire une analyse objective des marqueurs de la maladie de Fabry et spécifiquement de son remodelage cardiovasculaire. Des expériences en laboratoire seront rapportées, ces dernières consistant à identifier une possible relation entre le  $Gb_3$  et le  $S_1P$ .*

### ***Résultats :***

*La maladie de Fabry se présente sous forme d'une hypertrophie du ventricule gauche concentrique chez deux tiers des patients. Trois à douze pour cent des patients avec une cardiomyopathie hypertrophique sont des patients Fabry. La cardiopathie terminale est caractérisée par une fibrose secondaire du myocarde.*

*L'effet prolifératif des cellules musculaires lisses vasculaires par le Lyso- $Gb_3$  et le  $S_1P$  est inhibé par un antagoniste du récepteur  $S_1P$ . Ceci suggère l'existence d'une relation de la biosynthèse entre le Lyso- $Gb_3$  et le  $S_1P$ . Le  $S_1P$  présente donc une cible thérapeutique potentielle du remodelage cardiovasculaire de la maladie de Fabry.*

### ***Mots-clés :***

*Maladie de Fabry, Globotriaosylcéramide, Globotriaosylsphingosine, Sphingosine-1-phosphate, biomarqueurs, remodelage cardiovasculaire.*