

**GARDEZ-VOUS
LA MALADIE DE
FABRY À L'ŒIL?**

**EN TANT QUE
CARDIOLOGUE, VOUS
JOUÉZ UN RÔLE IMPORTANT**

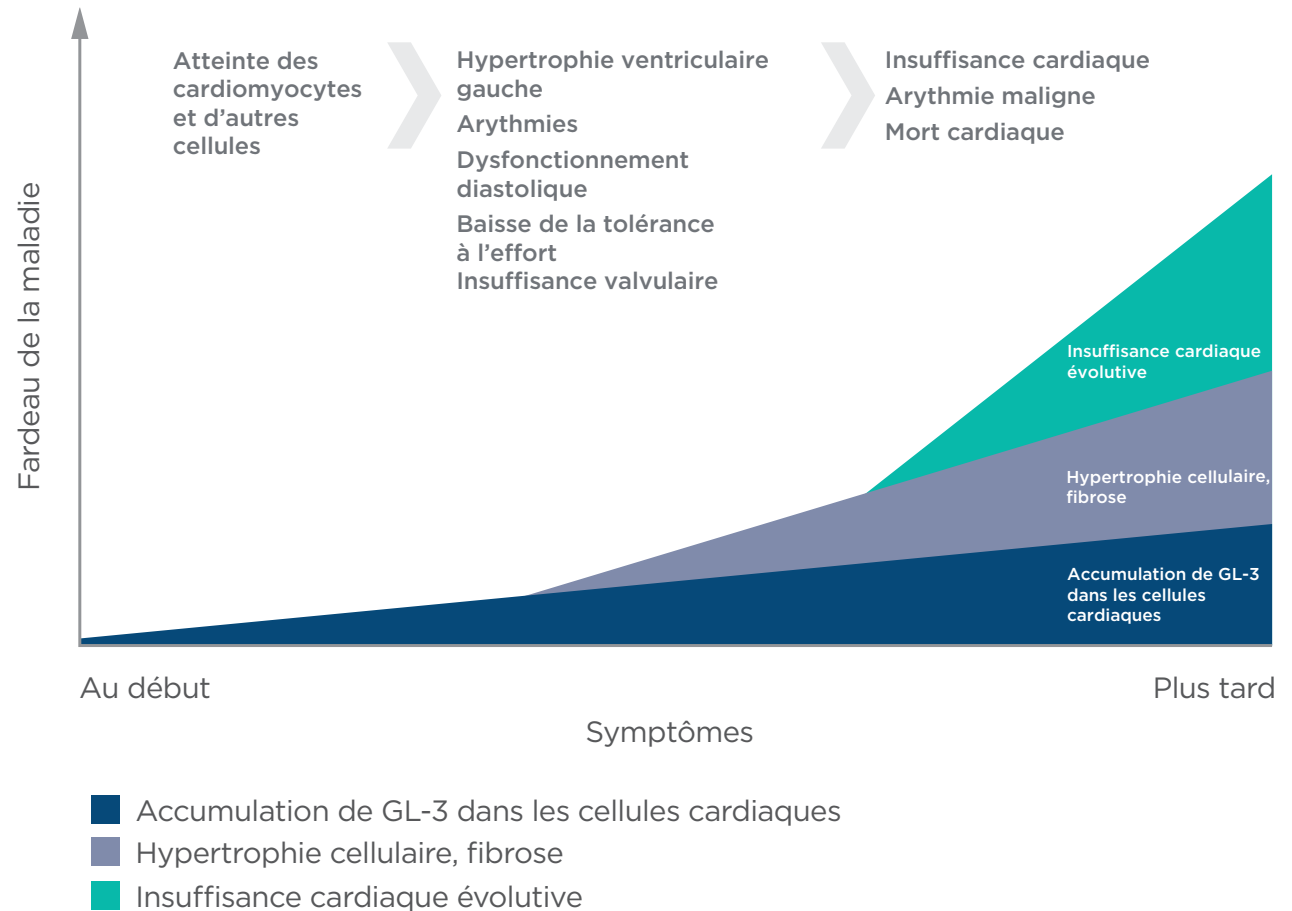
dans le dépistage de cette maladie génétique évolutive qui peut souvent bouleverser des vies.¹⁻⁶

LE SIGNE CARDINAL DE LA MALADIE DE FABRY EST L'ACCUMULATION DE GL-3⁷

- La maladie de Fabry est causée par des mutations du gène *GLA* codant pour l'alpha-galactosidase, qui entraînent un déficit en enzyme alpha-galactosidase A (α -GAL A)⁸
- Ce déficit entraîne l'accumulation intracellulaire progressive et continue de sphingolipides lysosomaux, le globotriaosylcéramide (GL-3) et le GL-3 désacétylaté (Lyso-GL3), partout dans l'organisme⁸
- L'accumulation de GL-3 débute in utero pour se poursuivre toute la vie^{7,9-11}

L'atteinte cardiaque causée par l'accumulation de GL-3 précède souvent l'apparition d'anomalies des paramètres biologiques et de symptômes cliniques^{5,12}

Manifestations cardiaques survenant au fil du temps¹³⁻¹⁵



PRÉVALENCE DE LA MALADIE DE FABRY

Selon les évaluations de la prévalence de la maladie de Fabry au Canada (1 cas par 40 000 à 60 000 personnes), cette maladie devrait être diagnostiquée chez plus de 500 patients¹⁶

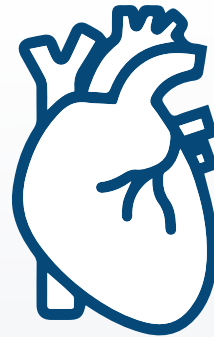
Les manifestations cliniques de la maladie de Fabry comprennent l'AVC, la myocardiopathie (HVG et/ou MCO) et l'insuffisance rénale³

Prévalence de la maladie de Fabry en présence de ces manifestations¹⁷ :



~0,13%

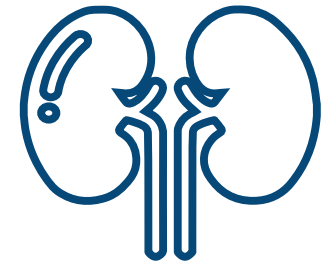
en présence
d'AVC



~0,93%

en présence d'HVG ou de MCO

Une « variante cardiaque » de la maladie peut toucher certains patients atteints d'HVG et de troubles de la conduction, mais exempts des symptômes classiques non cardiaques de la maladie de Fabry¹⁵



~0,19%

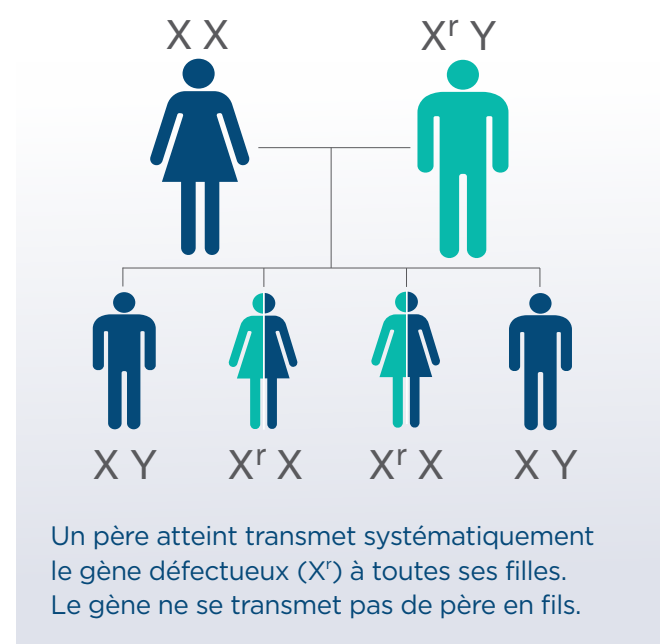
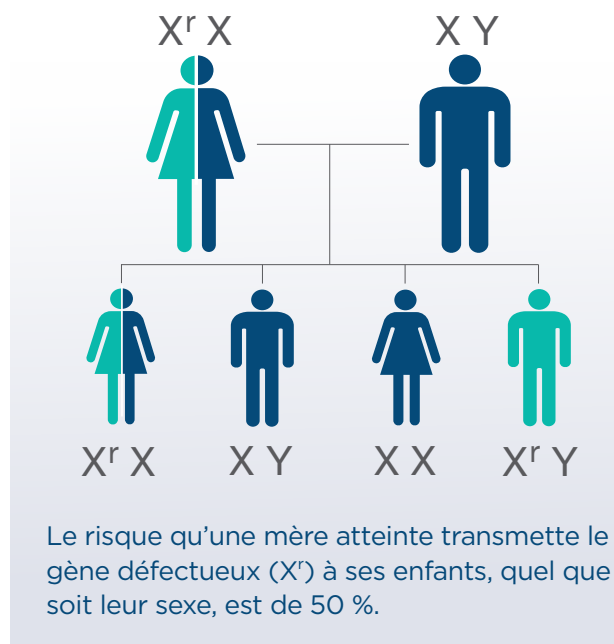
en présence
d'IRT

LE CARDIOLOGUE PEUT JOUER UN RÔLE CLÉ DANS LE DÉPISTAGE RAPIDE DE LA MALADIE DE FABRY

La maladie de Fabry, un trouble évolutif qui peut souvent bouleverser des vies¹⁻⁵.

- Une maladie polyviscérale qui touche des organes essentiels comme les reins, le cœur et le cerveau^{18,19}
- Une affection héréditaire liée au chromosome X qui touche les hommes, les femmes et les enfants^{1,2}

Transmission héréditaire liée à l'X²



■ Chromosome muté (X^r) causant la maladie de Fabry
■ Chromosome normal (X)

D'après Germain DP (2010).

En raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X causant la maladie de Fabry, les femmes porteuses du gène défectueux sont atteintes à divers degrés



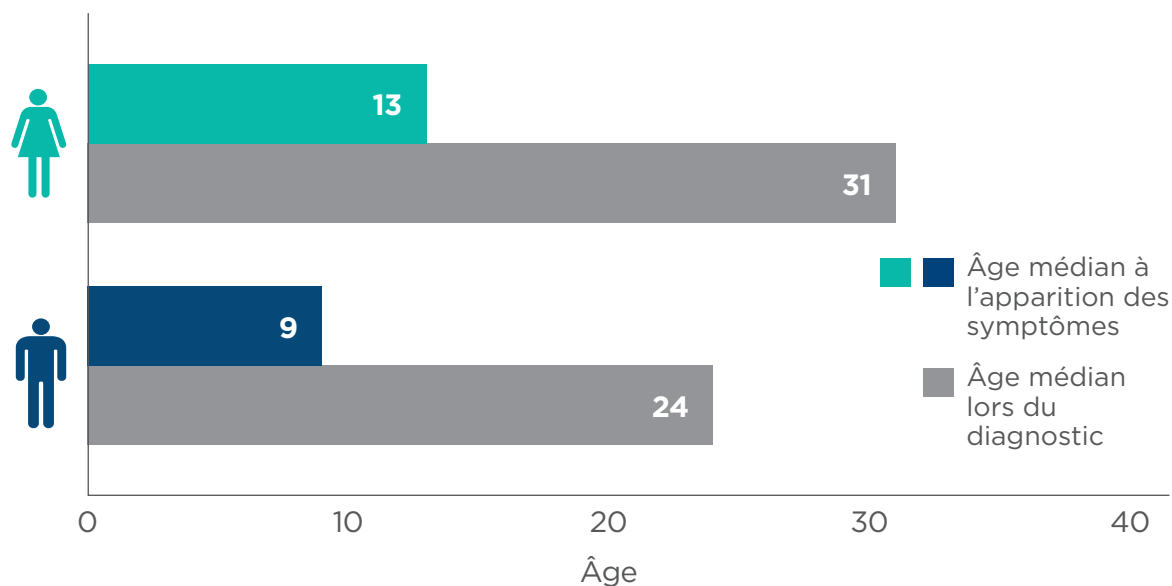
Pour chaque nouveau cas diagnostiqué, on peut cerner la maladie chez **5 autres membres de la famille** en moyenne²⁰

RÉPERCUSSIONS DE LA MALADIE DE FABRY CHEZ VOTRE PATIENT

La maladie de Fabry est souvent diagnostiquée tardivement parce que ses manifestations sont variées et que bon nombre de ses symptômes ne sont pas spécifiques^{21,22}

Selon un registre des cas de maladie de Fabry, l'âge médian des femmes et des hommes à l'apparition des premiers symptômes était de 13 et 9 ans, respectivement

- Une période d'au moins 15 ans séparait les premiers symptômes de la maladie de son diagnostic, tant chez les hommes que les femmes



La maladie de Fabry peut porter gravement atteinte à des organes essentiels, dont le cœur^{16,17}

Le patient atteint de la maladie de Fabry est exposé à un risque élevé d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde à un âge relativement jeune²³



Les maladies cardiaques sont une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de la maladie de Fabry²⁴ :

Des événements cardiaques (infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque, angine, insuffisance cardiaque, arythmie) sont survenus, **en moyenne avant l'âge de 36 et 44 ans**, chez 49 et 35 % respectivement des hommes et des femmes atteints de la maladie de Fabry – et parfois dès l'adolescence chez les hommes²⁴.

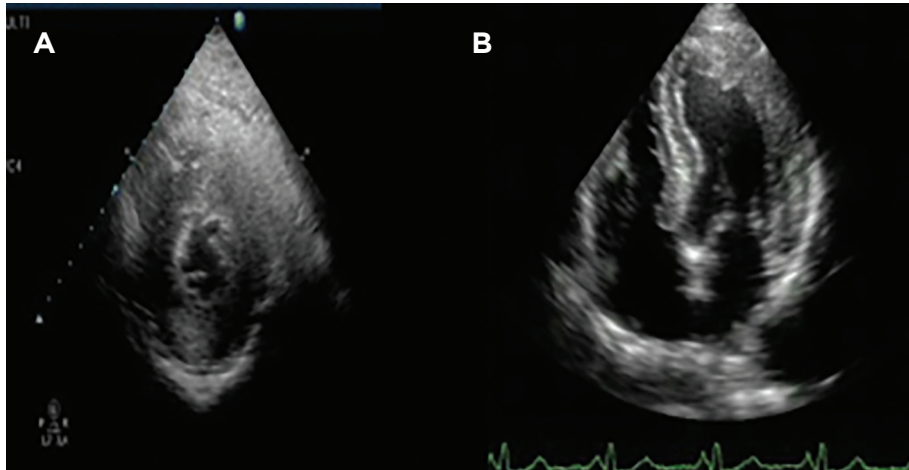


Non diagnostiquée ou non traitée, la maladie de Fabry raccourcit l'espérance de vie de 15 ans chez les femmes et de 20 ans chez les hommes^{21,22}

LE CARDIOLOGUE PEUT DÉPISTER LA MALADIE DE FABRY AVANT LA SURVENUE DE COMPLICATIONS GRAVES

L'accumulation progressive de GL-3 dans les cardiomyocytes, les cellules endothéliales et d'autres cellules du cœur contribue aux symptômes cardiaques de la maladie de Fabry¹⁵

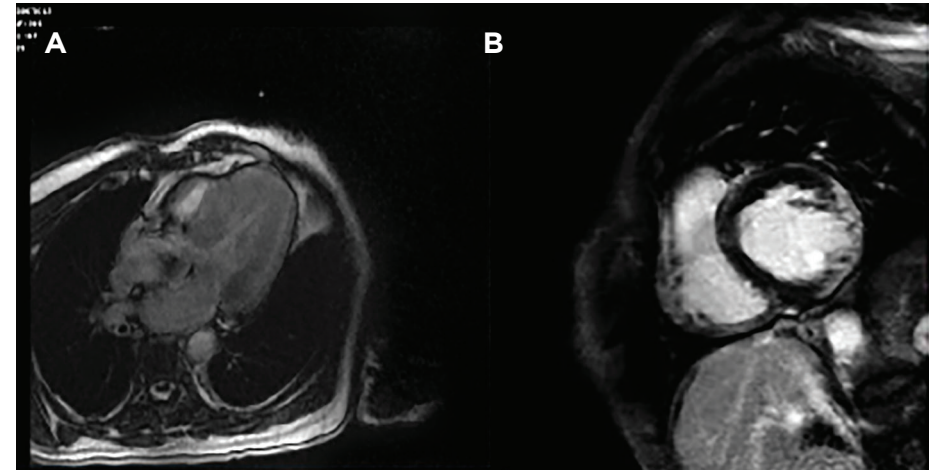
Anomalies pouvant être révélées par imagerie du cœur :



Hypertrophie ventriculaire concentrique mise au jour par échocardiographie

Hypertrophie ventriculaire visible sur l'échocardiogramme; coupe partant du ventricule gauche (A) et coupe apicale 4 cavités (B)

D'après Serra W et Marziliano N.²⁵



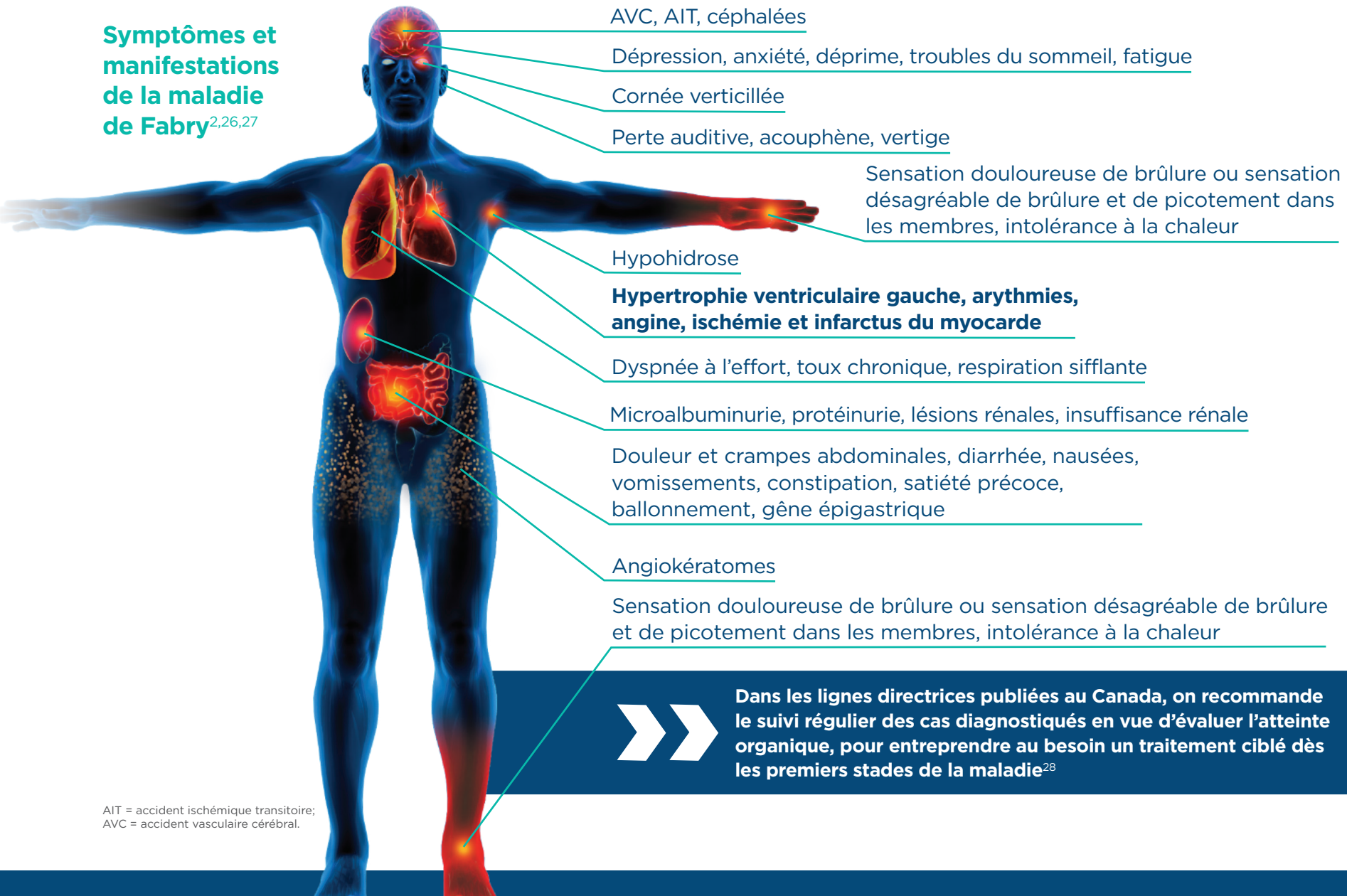
Myocardiopathie obstructive mise au jour par IRM cardiaque

Myocardiopathie obstructive et relief rehaussé de la paroi ventriculaire gauche mis au jour par IRM du cœur (en T1)

D'après Serra W et Marziliano N.²⁵

LA MALADIE DE FABRY EST SOUVENT DIAGNOSTIQUÉE TARDIVEMENT PARCE QUE SES MANIFESTATIONS SONT VARIÉES ET QUE BON NOMBRE DE SES SYMPTÔMES NE SONT PAS SPÉCIFIQUES^{2,21}

Symptômes et manifestations de la maladie de Fabry^{2,26,27}



Dans les lignes directrices publiées au Canada, on recommande le suivi régulier des cas diagnostiqués en vue d'évaluer l'atteinte organique, pour entreprendre au besoin un traitement ciblé dès les premiers stades de la maladie²⁸

ÉCARTEZ LE DIAGNOSTIC DE MALADIE DE FABRY EN PRÉSENCE DE MYOCARDIOPATHIE

L'imagerie du système cardiovasculaire fournit des indices essentiels au diagnostic des cardiopathies²⁹

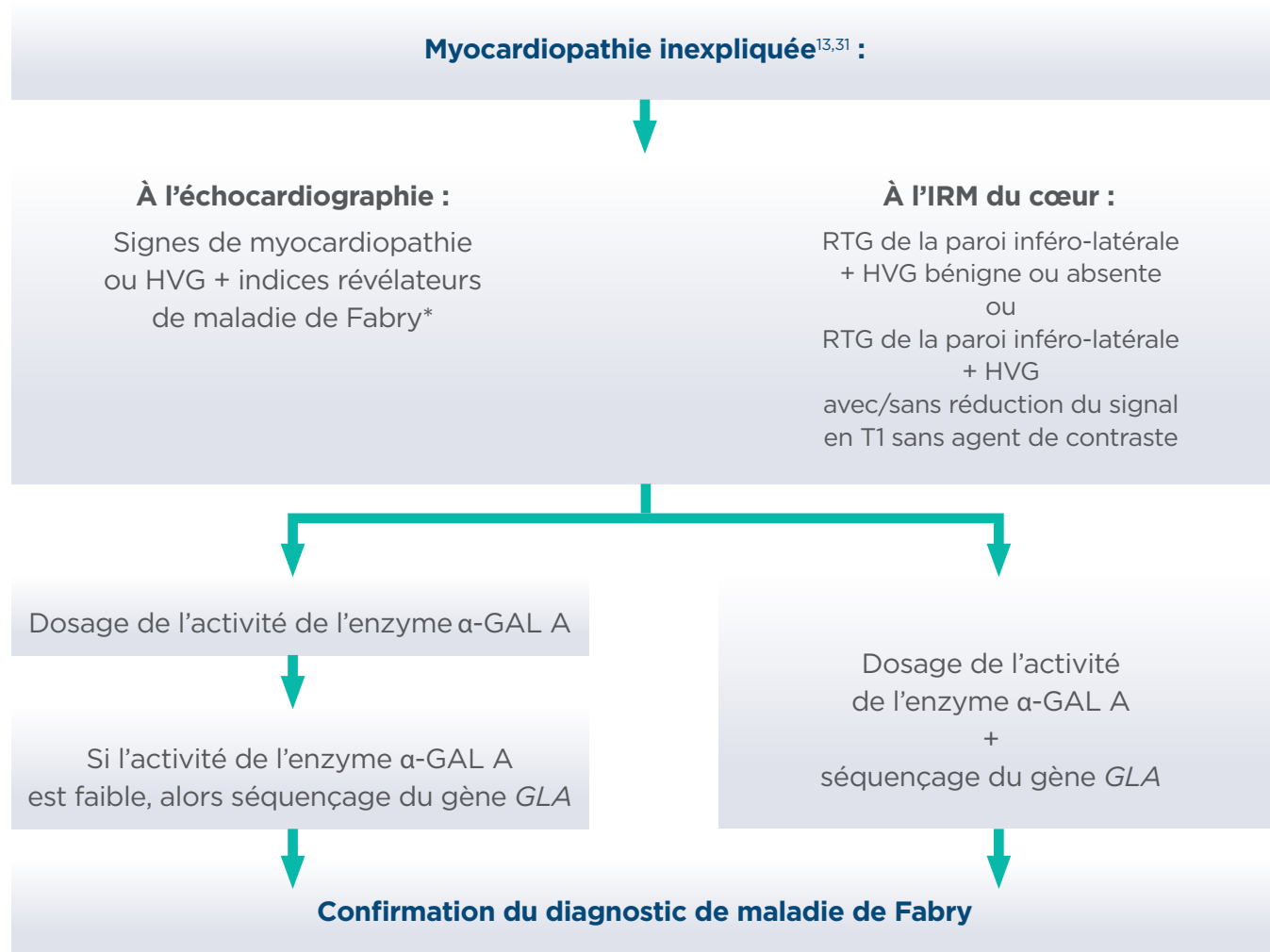
Caractéristiques permettant de distinguer différentes formes de myocardiopathies hypertrophiques par échocardiographie et IRM du cœur²⁹

	MCO	Amyloïdose	Maladie de Fabry	Cœur d'athlète
Aspect de l'hypertrophie	<ul style="list-style-type: none"> • Asymétrique • Symétrique • Mésoventriculaire • Apical 	<ul style="list-style-type: none"> • Symétrique 	<ul style="list-style-type: none"> • Symétrique 	<ul style="list-style-type: none"> • Symétrique
Augmentation de la MVG	+++	+++	+++	+
Obstacle à l'EVG	Fréquent	Très rare	Rare	Absent
RTG	<ul style="list-style-type: none"> • En foyer • Jonction intramyocardique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-endocardique • Aspect de verre dépoli • Valvules • Oreillettes • Distribution hétérogène 	<ul style="list-style-type: none"> • Inconstant • Intramyocardique • Paroi inféro-latérale 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare
Signal en T1 non rehaussé	Augmenté	Très augmenté	Réduit	Normal
Disparition du signal du myocarde à l'IRM avec RTG	Oui	Non	Oui	Oui
Δ en T1 (myocarde/sang) à l'IRM avec RTG	Élevée	Faible	Élevée	Élevée
Autres caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> • SAM • Muscles papillaires accessoires • Anévrismes apicaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie du SIA • Hypertrophie du VD • Épaississement des valves • Épanchement péricardique 	<ul style="list-style-type: none"> • Muscles papillaires³⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Ratio épaisseur/volume de la paroi < 0,15 à la diastole • MVG normale après déconditionnement

D'après Savino K, *et al.*²⁹

Δ = variation; EVG = éjection ventriculaire gauche; IRM = imagerie de résonance magnétique; MCO = myocardiopathie obstructive; MVG = masse ventriculaire gauche; RTG = rehaussement tardif par le gadolinium; SA = septum auriculaire; SAM = soulèvement antérieur de la valve mitrale en systole; SIA = septum interauriculaire; VD = ventricule droit.

ALGORITHME DIAGNOSTIQUE RECOMMANDÉ EN CAS DE MYOCARDIOPATHIE INEXPLIQUÉE



La faible activité de l'enzyme α -GAL A est caractéristique de la maladie chez les hommes



L'activité de l'enzyme α -GAL A peut être normale ou faible chez les femmes touchées. Il faut donc passer directement au séquençage du gène *GLA*.



TESTEZ LE PATIENT ET LES MEMBRES DE SA FAMILLE
Demandez la réalisation d'une simple analyse sanguine et d'une analyse génétique pour confirmer le diagnostic. Puis, dépistez sans tarder la maladie chez les membres de la famille^{2,20,32,33}.

D'après Yousef Z, *et al.*, et Miltaru S, *et al.*^{13,31}

AV : auriculo-ventriculaire; AVC = accident vasculaire cérébral; DC = déformation circonférentielle; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; DL = déformation longitudinale; DLG = déformation longitudinale globale; ECG : électrocardiographie; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche; IRM = imagerie de résonance magnétique; RTG = rehaussement tardif par le gadolinium;

* À l'échocardiographie, les indices révélateurs de myocardiopathie liée à la maladie de Fabry incluent l'hypertrophie des muscles papillaires, la vitesse de raccourcissement des fibres myocardiques longitudinales, la DLG du ventricule gauche, la DL du segment basal inféro-latéral, la DC, le gradient de DC entre la base et la pointe du cœur et d'autres signes (paroi postéro-latérale hyperéchogène et/ou mince).³¹

POUVEZ-VOUS RELEVER CE DÉFI DIAGNOSTIQUE?

EXEMPLE DE CAS : Julie, femme de 45 ans atteinte d'HVG inexpliquée

Le diagnostic des maladies rares est souvent compliqué par le chevauchement de manifestations non spécifiques de ces maladies et d'autres affections plus courantes. De plus, les manifestations touchant plusieurs organes à la fois peuvent retarder le diagnostic si on les examine séparément plutôt que globalement.



Julie est atteinte d'HVG inexpliquée



Antécédents cliniques

DEPUIS L'ADOLESCENCE

Angiokératomes et cornée verticillée

PENDANT LA VINGTAINE

Baisse de la tolérance à l'effort, douleurs abdominales récurrentes, diarrhée et constipation épisodiques

DEPUIS 2 ANS

Polyurie et apparition d'une sensation de brûlure douloureuse et de picotements paresthésiques dans les mains et les pieds après un exercice intense



Antécédents familiaux

Antécédents familiaux de cardiopathie et d'AVC prématuré



Julie vous fait-elle penser à un de vos patients?



Résultats pertinents de l'examen clinique et de l'examen du cœur



EXAMEN CLINIQUE

- TA : 125/85 mmHg
- IMC et FC normaux
- Angiokératomes abdominaux et pelviens, cornée verticillée



EXAMEN DU CŒUR

- À l'ECG : bloc AV; critère d'HVG relatif au voltage rempli
- À l'échographie : hypertrophie ventriculaire concentrique

Ces résultats incitent le cardiologue à soupçonner une maladie de Fabry

Le diagnostic de maladie de Fabry est confirmé par l'établissement d'une faible activité de l' α -GAL A plasmatique (moins de 25 à 30 % de l'activité moyenne normale) suivie de la mise au jour d'une variante délétère par séquençage du gène



Après le diagnostic de la maladie de Fabry chez Julie, on a effectué le dépistage chez les membres de sa famille



JULIE MONTRAIT DES SIGNES ET DES SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE FABRY DEPUIS SON ADOLESCENCE, MAIS IL A FALLU ENVIRON 30 ANS POUR DIAGNOSTIQUER LA MALADIE CHEZ ELLE
Un diagnostic plus rapide aurait pu contribuer à mieux traiter la maladie et à reconnaître plus rapidement les autres membres de sa famille qui sont atteints

IL FAUT DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LA MALADIE DE FABRY LE PLUS TÔT POSSIBLE

- **Les maladies cardiaques** sont une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de la maladie de Fabry²⁴
- Non diagnostiquée ou non traitée, la maladie de Fabry peut raccourcir l'espérance de vie de 20 ans chez les hommes et de 15 ans chez les femmes^{21,22}
- En tant que cardiologue, vous êtes particulièrement bien placé pour reconnaître les premiers signes de la maladie de Fabry, afin de diagnostiquer cette maladie plus tôt chez vos patients et les membres de leur famille
- Le dépistage de la maladie de Fabry est indiqué en présence d'HVG associée à d'autres indices inquiétants mis au jour par échocardiographie³¹



Un diagnostic et une intervention rapides sont essentiels à la prise en charge optimale de la maladie de Fabry^{32,33}

Références: 1. Krasnewich DM et Sidransky E. Chapitre 208. In : Goldman-Cecil Medicine. 2016;1(25):1399-1403. 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. 3. Kolodny EH et Pastores GM. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(suppl 2):S150-5. 4. Desnick RJ, et al. Chapitre 150. In : Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, éd. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2014. Adresse : <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474§ionid=45374148>. Consulté le 18 septembre 2018. 5. Schiffmann R, et al. *Kidney Int* 2017;91(2):284-93. 6. Ortiz A, et al. *Mol Genet Metab* 2018;123(4):416-27. 7. Aerts JM, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2008;(8):2812-17. 8. National Organization for Rare Disorders. Fabry Disease. Adresse : <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>. Consulté le 9 juillet 2019. 9. Thurberg BL et Politei JM. *Hum Pathol* 2012;43(4):610-14. 10. Ellaway C. *Transl Pediatr* 2016;5(1):37-42. 11. Wraith JE, et al. *J Pediatr* 2008;152(4):563-70. 12. Eng CM, et al. *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):184-92. 13. Yousef Z, et al. *Eur Heart J* 2013;34:802-8. 14. Weidemann F, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116. 15. Linhart A et Elliott PM. *Heart* 2007;93:528-35. 16. Canadian Fabry Disease Initiative. Données internes. Consulté en mars 2020. 17. Doheny D, et al. *J Med Genet* 2018;55(4):261-8. 18. Germain DP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1547-57. 19. Desnick RJ, et al. *Ann Intern Med* 2003;128(4):338-46. 20. Laney D, et Fernhoff PM. *J Genet Counsel* 2008;17:79-83. 21. MacDermot KD, et al. *J Med Gen* 2001;38(11):750-60. 22. MacDermot KD, et al. *J Med Gen* 2001;38(11):769-75. 23. Patel MR, et al. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1093-9. 24. Schiffman R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-11. 25. Serra W et Marziliano N. *J Cardiovasc Ultrasound* 2019;17:1. 26. Laney A, et al. *Am J Med Genet* 2015;17:323-30. 27. Mehta A, et al. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/>. 28. Sirrs S, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018. 6 octobre 2018. 29. Savino K, et al. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:413-29. 30. Kozor R, et al. *Heart* 2016;0:1-5. 31. Militararu S, et al. *Eur Heart J* 2019;19:1313-22. 32. Mehta A, et al. *Q J Med* 2010;103(9):641-59. 33. Oqvist B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1736-43.

Pour en savoir davantage

Pour obtenir plus d'information ou une trousse de dépistage, écrivez-nous à FabryAwareness@sanofi.com en prenant soin de fournir vos coordonnées; un représentant de Sanofi Genzyme communiquera avec vous.