

*CONSENSUS D'EXPERTS SUR
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES*

Prise en charge de la
maladie de Fabry

*Document rédigé par la
Filière Nationale de Santé CARDIOGEN,
endossé par l'UFCV et le Groupe de travail
Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies de la SFC*

1. Introduction

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale progressive, liée à une anomalie du métabolisme des glycosphingolipides. C'est une maladie génétique rare (prévalence estimée entre 1/40 000 et 1/110 000), de transmission liée au chromosome X, avec une atteinte plus précoce et plus sévère chez les hommes. Elle est causée par un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de Gb3 (globotriaosylcéramide) et une accumulation dans les lysosomes cellulaires des tissus tels que le rein, le cœur, les cellules nerveuses et les cellules endothéliales capillaires. Cette accumulation tissulaire provoque une atteinte multisystémique avec des manifestations algiques dans l'enfance, ainsi qu'une atteinte cutanée et ophtalmologique, puis des atteintes rénale, cardiaque et cérébrovasculaire qui grèvent le pronostic du patient (Figures 1 et 2).

2. Critères diagnostiques

Critères cliniques pour le diagnostic de maladie de Fabry

- Les **signes cliniques** dépendent de l'âge du patient :
- **Dans l'enfance** : présence de crises douloureuses aiguës paroxystiques à type d'acroparesthésies ou brûlures au niveau des mains et des pieds. Des douleurs abdominales peuvent aussi exister, plus ou moins associées à des troubles digestifs. Il faut également rechercher une atteinte cutanée à type d'angiokératomes multiples (surtout au niveau des cuisses et en région périombilicale), une hypohidrose (à rechercher par l'interrogatoire), des signes ophtalmologiques (cornée verticillée, dépôts cornéens superficiels, vaisseaux conjonctivaux dilatés, rétinopathie). Il peut également exister une atteinte cochléo-vestibulaire (surdité, vertiges, acouphènes).

- A l'âge adulte** : les acroparesthésies peuvent persister, les **manifestations rénales** apparaissent : elles débutent par une microalbuminurie puis une protéinurie asymptomatiques avant que ne se développe une insuffisance rénale chronique entre la deuxième et la cinquième décennie. **L'atteinte cardiaque** à type de **cardiomyopathie hypertrophique typiquement concentrique** (mais pouvant aussi être asymétrique) survient habituellement à partir de 40 ans, souvent asymptomatique dans ses débuts. Une coronaropathie peut également exister, ainsi que des troubles du rythme (ACFA, arythmie maligne) ou de la conduction (PR court à la phase précoce puis possibilité de bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonction sinusale à la phase tardive), et une insuffisance cardiaque chronique. **L'atteinte neurologique** se caractérise par une neuropathie à petites fibres ainsi que des AVC ischémiques de survenue précoce. **Les signes cliniques et atteintes viscérales sont plus précoces chez l'homme, survenant environ 10 ans plus tôt que chez la femme.**

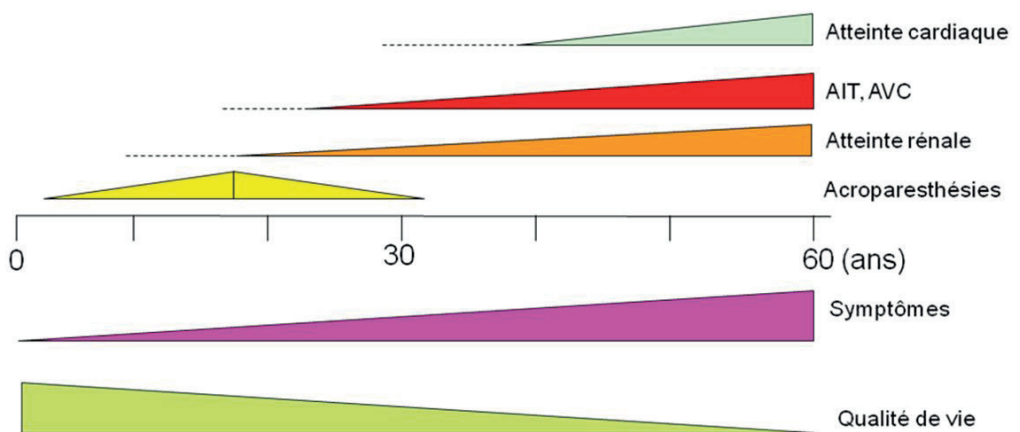


Figure 1. Age moyen d'apparition des signes cliniques et de l'atteinte viscérale dans la maladie de Fabry.

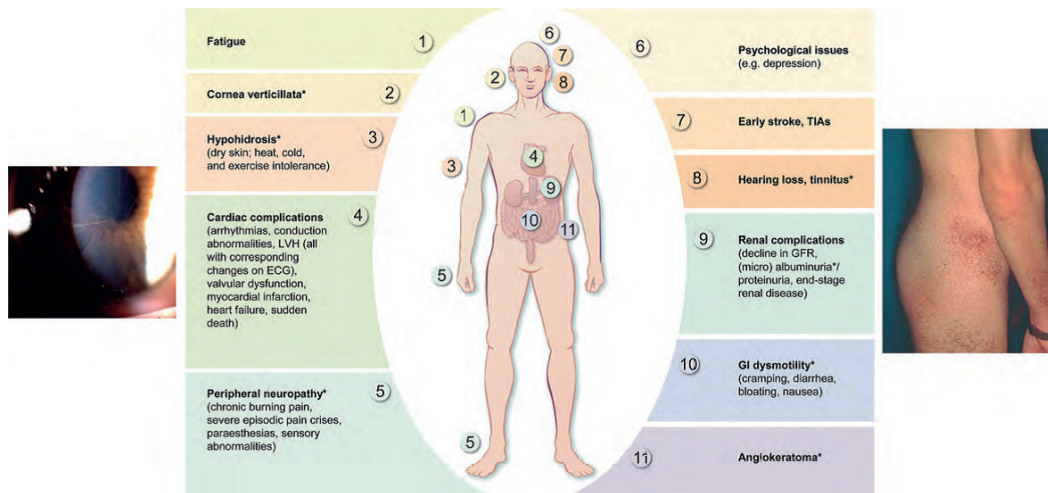


Figure 2. Signes cliniques communs de la maladie de Fabry (les signes apparaissant dès l'enfance/adolescence sont marqués d'un astérisque)

Schéma extrait de Yousef et al. Eur Heart Journal (2013).

Une cornée verticillée est représentée à gauche et des angiokératomes à droite.

3. Bilan du patient avec CMH

Le bilan initial vise à rechercher l'atteinte organique liée aux dépôts de Gb_3 , en vue de poser l'indication d'un traitement spécifique par thérapie enzymatique substitutive (TES). Les signes fonctionnels seront également recherchés et traités de manière symptomatique.

3.1. Bilan diagnostique

L'interrogatoire est essentiel, à la recherche d'une symptomatologie particulière chez le patient telle que les brûlures/paresthésies des extrémités, les troubles de la sudation, et les troubles digestifs, notamment dans la petite enfance. Les antécédents familiaux doivent également être recherchés tels que la survenue d'AVC chez des personnes de moins de 50 ans, les transplantations rénales ou personnes dialysées, les atteintes cardiaques et mort subites. Un examen clinique dermatologique permettra de rechercher les angiokératomes, pathognomoniques si présents en grand nombre (la présence d'un ou deux angiokératomes isolés est tout à fait banale).

Tests biologiques diagnostiques de la maladie de Fabry

- **Dosage enzymatique de l'alpha-galactosidase A leucocytaire.** Ce dosage permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Fabry chez un homme pour qui le taux est classiquement effondré. Chez une femme, les taux peuvent être intermédiaires et seule l'analyse génétique permet de trancher si une mutation est mise en évidence dans le gène GLA.

NB : le dosage enzymatique de l'activité alpha-GAL est préconisé chez tout patient masculin âgé de plus de 30 ans porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique, sans cause identifiée.

- **Analyse génétique :** recherche de mutation ponctuelle par séquençage du **gène GLA**. La présence de mutation pathogène dans GLA permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Fabry.
- Recherche de **Gb₃** ou **lyso-Gb₃** dans le plasma et les urines.

Bilan cardiologique diagnostique chez tout patient avec suspicion de maladie de Fabry

- **Echographie transthoracique (ETT) bidimensionnelle et ECG 12 dérivations :** mise en évidence d'une hypertrophie ventriculaire gauche plutôt concentrique, mais pouvant être asymétrique à prédominance septale, rarement obstructive mais cela est possible. L'aspect échographique est difficile à différencier des autres CMH notamment sarcomériques.
- **IRM cardiaque :** permet de quantifier la masse myocardique et de mettre en évidence des rehaussements tardifs, témoignant de la présence de fibrose myocardique, typiquement localisée à mi-paroi au niveau de la paroi latérale basale et médiane du ventricule gauche. Le T1 mapping permet le calcul du volume extra-cellulaire. Le T1 myocardique, en dehors des zones de fibrose, est typiquement abaissé dans la maladie de Fabry (en raison de la surcharge lysosomale intracellulaire). En présence d'une CMH, l'IRM fournit ainsi des **arguments diagnostiques étiologiques** évocateurs de la maladie de Fabry.

3.2. Bilan cardiologique complémentaire, investigation des symptômes

- Echocardiographie d'effort ou épreuve d'effort
- Coroscaner/coronarographie
- Holter ECG des 24-48h (ou bien de longue durée)
- Dosage BNP ou NT-proBNP

3.3 Bilan pronostique

- Evaluation et surveillance annuelle de la fonction rénale : ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéinurie des 24h, débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Suivi cardiologique annuel
- Examen ophtalmologique (lampe à fente, fond d'œil, acuité visuelle)
- Autres examens à prévoir en fonction des signes cliniques d'appel (IRM cérébrale, ostéodensitométrie, audiogramme...)

4. Stratification du risque

La stratification du risque rythmique n'est pas bien documentée dans la maladie de Fabry et les scores de prédiction de la CMH sarcomérique ne sont pas forcément transposables. Ces facteurs de risque peuvent toutefois être intégrés dans la discussion d'implantation ou non d'un défibrillateur.

5. Les spécificités de la femme avec cardiomyopathie

La femme en âge de procréer porteuse d'une maladie de Fabry avec atteinte cardiaque doit planifier toute grossesse avec une équipe multidisciplinaire de cardiologues spécialistes et obstétriciens en raison du risque de complications pendant la grossesse ou le péripartum. Sauf dans les cas les plus sévères (symptôme invalidant, obstruction intra-VG résistant au traitement médical), la majorité des grossesses peuvent être menées à terme. Le diagnostic échocardiographique anténatal n'est pas recommandé. Le traitement bêtabloquant, lorsqu'il est prescrit avant la grossesse, doit être poursuivi pendant la grossesse. Il n'y a habituellement pas de contre-indication aux divers modes de contraception, à l'exception des oestroprogestatifs qui doivent être évités chez la patiente avec haut risque thromboembolique (fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, oreillette gauche ectasique).

6. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge et le suivi régulier doivent être assurés par un médecin ayant une expertise dans les maladies métaboliques héréditaires et une équipe multidisciplinaire (généticien, néphrologue, cardiologue, neurologues, etc) spécialisée dans cette atteinte. Elle associe un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive et un traitement symptomatique.

6.1. Thérapie substitutive enzymatique

Deux molécules existent sur le marché depuis 2001 : Agalsidase beta FABRAZYME® de Sanofi-Genzyme et Agalsidase alpha REPLAGAL® de Shire. Ces deux traitements sont à administrer sous forme de perfusions bimensuelles, en milieu hospitalier spécialisé puis à domicile. Plusieurs études cliniques ont montré que ces thérapies entraîneraient une épuration tissulaire des dépôts Gb_3 , une réduction de la douleur, et un ralentissement de la dégradation ou une stabilisation de la fonction rénale et de la masse myocardique. Au niveau cardiologique, la thérapie doit idéalement être débutée avant l'apparition de la fibrose myocardique pour espérer obtenir une amélioration à long-terme de la morphologie cardiaque.

Indications de thérapie enzymatique substitutive (TES)

- **Chez l'homme**, la TES est à considérer dans toutes les formes symptomatiques et systématiquement à partir de 18 ans chez les garçons même asymptomatiques porteurs des mutations classiques de GLA (absence d'activité enzymatique)(PNDS Fabry 2010). Plus récemment, des recommandations européennes préconisent une initiation du TES à partir de 16 ans chez les garçons asymptomatiques (Biegstraaten M ; et al, Orph J Rare Dis 2015).
- **Chez la femme** : la TES est indiquée en cas de douleurs sévères résistantes aux traitements antalgiques, ou en cas d'atteinte organique : système nerveux central, rein ou cœur.
- Chez la femme et l'enfant, pauci- ou asymptomatiques, l'enzymothérapie ne doit pas être systématique, en l'absence d'étude démontrant l'intérêt d'une prévention.
- Le traitement par enzyme de substitution doit être supervisé par un médecin du centre de référence/compétences ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Fabry.

6.2. Prise en charge symptomatique

Le traitement symptomatique comprend le traitement de la douleur par l'éviction des facteurs déclenchant et les antalgiques, la néphroprotection par IEC puis prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, la neuroprotection par aspirine et la cardioprotection par bêta-bloquants +/- anti-arythmiques et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires. Ce traitement symptomatique est important car il améliore la qualité de vie des patients.

6.3 Molécules chaperones

Plus récemment, un traitement oral par des molécules pharmacologiques chaperones (Migalastat, Amicus Therapeutics) a été développé (ATU de cohorte depuis mars 2016). Ces molécules de bas poids moléculaire se lient spécifiquement à certaines formes mutantes de l'alpha-galactosidase A, stabilisant l'enzyme pour restorer son activité lysosomale.

7. Modalités de surveillance des patients (examens, régularité)

La maladie de Fabry nécessite un suivi régulier clinique, biologique et morphologique, par un médecin expert dans les maladies métaboliques, qui coordonne le suivi par les différents spécialistes d'organe (rein, cœur, SNC, yeux). Le suivi cardiologique régulier doit être conseillé et répété tous les ans en cas d'atteinte cardiaque ou de symptômes cardiovasculaires.

Suivi des patients atteints de la maladie de Fabry

- Surveillance cardiologique :
 - évaluation clinique, ECG et ETT : à réaliser tous les ans, ou en cas d'apparition / aggravation de symptômes,
 - Holter ECG de 24h et épreuve d'effort : à considérer tous les 2 à 3 ans chez les patients stables, ou en cas d'apparition / aggravation des symptômes,
 - IRM cardiaque pour suivi de la fibrose, en fonction de l'atteinte myocardique
 - Scintigraphie d'effort, coronarographie, en fonction de l'orientation clinique et paraclinique
- Suivi biologique par dosage urinaire annuel des Gb₃ ou lysoGb₃ pour évaluer l'observance et l'efficacité de la TES

- Surveillance de la fonction rénale par mesure isotopique du DFG, ionogramme sanguin, créatininémie, protéinurie, créatininurie
- Surveillance neurologique clinique +/- IRM cérébrale si apparition de nouveaux signes neurologiques ou suspicion d'AIT
- Evaluation de la douleur et de la qualité de vie
- Surveillance ORL avec audiogramme +/- PEA
- Suivi ophtalmologique

8. Conseil génétique et dépistage familial

Le dépistage familial s'impose chez tous les apparentés à risque en tenant compte du mode de transmission lié à l'X : par exemple il n'existe pas de transmission père-fils et toutes les filles des hommes atteints de la maladie de Fabry sont porteuses obligatoires.

Génétique

- Plus de 800 mutations pathogènes ont été décrites dans le gène GLA (Xq22.1, 7 exons).
- Un dépistage génétique peut être proposé aux apparentés à risque, dès lors qu'une mutation est identifiée chez le patient index de la famille.
- Un conseil génétique et un test génétique doivent être proposés à tout patient à risque, par un clinicien possédant une expertise spécifique, au sein d'une équipe pluridisciplinaire comportant au moins un généticien.
- Le dépistage génétique présymptomatique des apparentés dans la maladie de Fabry peut être proposé, en l'absence de symptômes, à partir de l'âge de 16 ou 18 ans chez les garçons (en lien avec les recommandations européennes ou françaises pour l'initiation du TES), et doit être réalisé au sein d'une équipe pluridisciplinaire comportant au moins un généticien et une psychologue.
- **Certaines mutations de GLA, appelées « variants cardiaques » peuvent donner des formes cliniques avec atteinte cardiaque isolée.**
- **Du fait de l'existence de variants cardiaques de GLA avec parfois des formes d'HVG asymétriques, il peut être intéressant de rechercher une maladie de Fabry devant les cas d'HVG non expliqués par des conditions de charge ou une autre étiologie (HTA, sténose aortique, cœur d'athlète, obésité, CMH sarcomérique, autres maladies infiltratives et métaboliques), a minima par dosage enzymatique chez les hommes de 30 ans et plus.**

9. Coordonnées utiles

- Le site internet de la Filière Cardiogen www.filiere-cardiogen.fr : il comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France
- Le Centre National de Ressources Psychologiques : vous pouvez contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation au 01 42 16 13 62 ou par mail à « psychologues@filiere-cardiogen.fr ».
- Les sites des associations de patients :
 - Ligue contre la Cardiomyopathie - www.ligue-cardiomyopathie.com
 - Association des patients de la maladie de Fabry - www.apmf-fabry.org
- Le centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif - www.centre-geneo.com/

11. Les principales références

1. Robert J. Hopkin, John L. Jefferies, Dawn A. Laney, Victoria H. Lawson, Michael Mauer, Matthew R. Taylor, William R. Wilcox, on behalf of the Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2015.
2. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:77.
3. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:195-204.
4. Hagège AA, Germain DP. Adult patients with Fabry disease: what does the cardiologist need to know? *Heart* 2015;101:916-8.
5. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, Feldt-Rasmussen U, Geberhiwot T, Germain DP, Hendriksz C, Hughes DA, Kantola I, Karabul N, Lavery C, Linthorst GE, Mehta A, van de Mheen E, Oliveira JP, Parini R, Ramaswami U, Rudnicki M, Serra A, Sommer C, Sunder-Plassmann G, Svarstad E, Sweeb A, Terry W, Tytki-Szymanska A, Tøndel C, Vujkovic26, Weidemann BJ, Wijburg FA, Woolfson P and EM Hollak

C. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 27;10:36.

6. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, Namdar M, Weidemann F. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. European Heart Journal 2013;34:802–808.
7. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
8. Protocole national de diagnostic et de soins PNDs Maladie de Fabry. Novembre 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/ald_17_pnds_fabry_vd.pdf

12. Rédacteurs & relecteurs

- Rédacteur : Dr Caroline Rooryck Thambo (Bordeaux)
- Relecteurs : Dr Patricia Réant (Bordeaux), Pr Gilbert Habib (Marseille), Dr Mariana Mirabel (Paris), Pr Philippe Charron (Paris-Filière Cardiogen), Dr Patrick Assyag (UFCV), Dr Soulef Guendouz (Groupe Insuffisance Cardiaque et Cardiomyopathies-SFC)
- Remerciement à Zoé Fertier pour l'aide éditoriale.

La Filière Nationale de Santé CARDIOGEN regroupe tous les acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires.

Ces missions sont :



Améliorer la prise en charge des patients



Développer la recherche



Développer la formation et l'information

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients, la filière a pour objectif, entre autres, de diffuser auprès de la communauté cardiologique les bonnes pratiques de prise en charge des maladies cardiaques héréditaires, fondées sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis d'experts de la filière. C'est pourquoi un programme de documents « consensus d'experts » a été défini au sein de la filière.

Pour plus
d'informations



Coordination Pr Philippe Charron
CHU Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 PARIS

 01 42 16 12 88

 contact@filere-cardiogen.fr

 www.filere-cardiogen.fr