

*CONSENSUS D'EXPERTS SUR  
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES OU RARES*

**Prise en charge de la  
Maladie de Fabry**

*Document rédigé par la  
Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN,  
endossé par le Groupe Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies  
de la SFC et par FormatCœur/UFCV*

## 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 par rapport aux femmes. Elle est causée par un déficit enzymatique en alphasgalactosidase 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 cliniques

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. Ces douleurs sont provoquées ou majorées par la chaleur et l'exercice physique, entraînant parfois une intolérance à l'effort des enfants. 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 cochléovestibulaire** (surdité, vertiges, acouphènes).
- **  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**   type de **cardiomyopathie hypertrophique typiquement concentrique** (mais pouvant aussi être asymétrique et parfois même obstructive) 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 ventriculaire [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 cardiaque peut être isolée : dans ce cas on parle de « variant cardiaque », alors que dans la « forme classique », plusieurs

atteintes d'organe coexistent. Il faut noter aussi une particularité, chez la femme, où l'hypertrophie n'est pas toujours le premier témoin de l'atteinte cardiaque (de la fibrose myocardique en IRM est parfois présente sans hypertrophie).

- **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.**

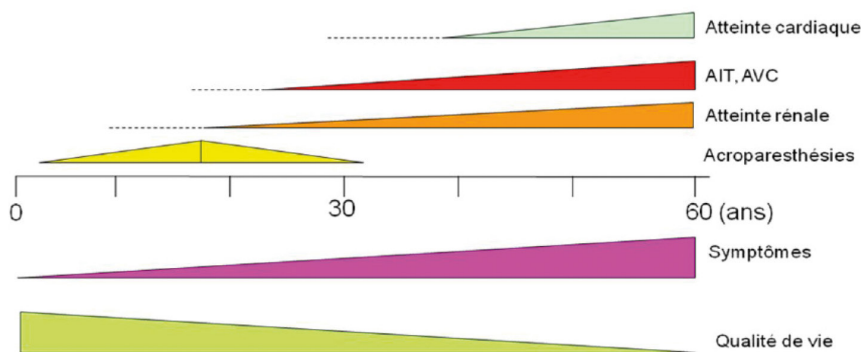


Figure 1. Âge moyen d'apparition des signes cliniques et de l'atteinte viscérale dans la maladie de Fabry.

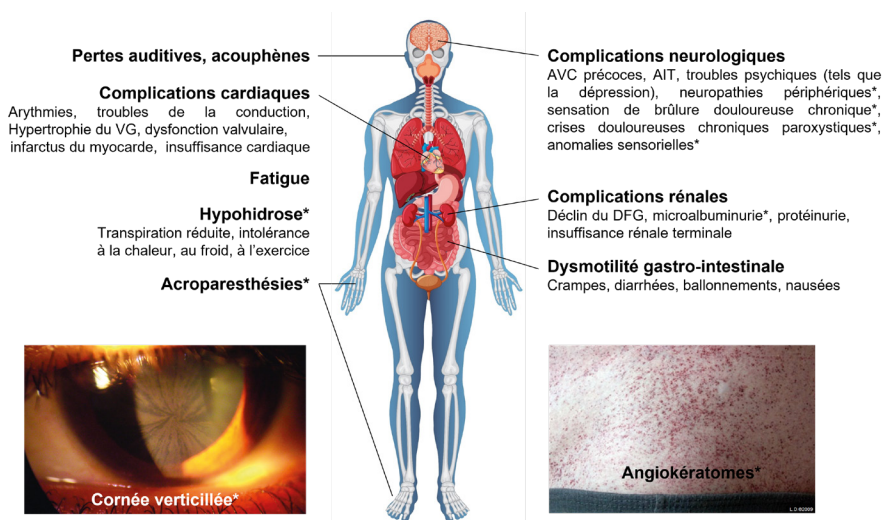


Figure 2. Signes cliniques communs de la maladie de Fabry (les signes apparaissant dès l'enfance/l'adolescence sont marqués d'un astérisque). Cornée verticillée : image tirée de Burlina et al. 2011 (doi:10.1186/1471-2377-11-61). Angiokératomes (crédit : Ldmochowski).

### 3. Bilan du patient avec suspicion de maladie de Fabry

Le bilan initial vise à rechercher l'atteinte organique liée aux dépôts de Gb3, en vue de poser l'indication d'un traitement spécifique. 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). Un examen ophtalmologique doit également être demandé à la recherche d'une atteinte oculaire (ex : cornée verticillée).

#### 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 (ou nettement diminué en cas de variant cardiaque). Chez une femme, les taux peuvent être normaux et seule l'analyse génétique permet de trancher si une mutation est mise en évidence dans le gène *GLA*. *Nota bene : 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, ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche inexpliquée, même modérée.*
- **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.
- **Le dosage du lysoGb3** dans le plasma ou les urines peut également servir de biomarqueur diagnostique.

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

- **ECG 12 dérivations** : pour rechercher PR court, troubles conductifs, arythmies
- **Échocardiographie transthoracique (ETT) bidimensionnelle** : mise en évidence d'une hypertrophie ventriculaire gauche plutôt concentrique, mais pouvant être asymétrique à prédominance septale, latérale ou apicale, rarement obstructive mais cela est possible. L'aspect échographique peut parfois être difficile à différencier des autres CMH notamment sarcomériques. L'analyse des déformations myocardiques (strain longitudinal notamment) peut permettre de révéler des anomalies régionales évocatrices (typiquement inféro-latérales mais dans certains cas avec un aspect en « cocarde » amenant à éliminer aussi amyloses ou autres maladies de surcharge).
- **IRM cardiaque** : permet de quantifier la masse myocardique et de mettre en évidence des rehaussements tardifs après injection de gadolinium, témoignant de la présence de fibrose myocardique, typiquement localisée à mi-paroi au niveau de la paroi inféro-latérale basale et médiane du ventricule gauche. La mesure du T1 mapping natif (temps de relaxation en pondération T1 avant injection de gadolinium) permet de caractériser le tissu myocardique et 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) mais peut être normal. En présence d'une CMH, l'IRM fournit ainsi des **arguments diagnostiques étiologiques évocateurs** de la maladie de Fabry. Chez la femme, la fibrose en IRM peut assez souvent être présente sans qu'il n'y ait d'hypertrophie d'où l'intérêt de répéter l'IRM.

### 3.2 Bilan cardiologique complémentaire, investigation des symptômes

- Échocardiographie d'effort ou épreuve d'effort.
- Holter ECG de 24-48h.
- Dosage BNP ou NT-proBNP.
- Dosage de troponine ultrasensible.
- Coroscaner/coronarographie (selon contexte).

### 3.3 Bilan pronostique

- Évaluation et surveillance annuelle de la fonction rénale : ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéinurie des 24h, débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé.
- Suivi cardiologique annuel (délais à adapter en fonction de la présence d'une atteinte cardiaque et de la sévérité des symptômes).
- 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 transposables. Ces facteurs de risque peuvent toutefois être intégrés dans la discussion d'implantation ou non d'un défibrillateur. Dans tous les cas, l'avis du patient et son consentement seront également à prendre en compte dans cette décision.

## 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 fœtal n'est pas recommandé. Le traitement bêta-bloquant, 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 œstroprogestatifs qui doivent être évités chez la patiente avec haut risque thromboembolique (fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, oreillette gauche ectasique). L'hypertrophie ventriculaire n'est pas toujours le premier signe d'atteinte cardiaque, la fibrose myocardique décelable en IRM ou un abaissement du signal T1 myocardique peuvent la précéder.

## 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, neurologue, psychologue) spécialisée dans cette atteinte. Elle associe un traitement spécifique et un traitement symptomatique.

### 6.1 Thérapies spécifiques

Deux types de traitements spécifiques sont possibles : les thérapies enzymatiques substitutives et les thérapies chaperones (restaurant l'activité de l'enzyme).

Deux molécules de thérapie enzymatique substitutive existent sur le marché depuis 2001 : Agalsidase beta FABRAZYME® de Sanofi et Agalsidase alpha REPLAGAL® de Takeda. 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 Gb3, 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 fonction cardiaque.

Des données sont également disponibles pour la molécule chaperone ayant l'AMM depuis 2017 : migalastat GALAFOLD® d'Amicus Therapeutics. Cette molécule de bas poids moléculaire se lie spécifiquement à certaines formes mutantes de l' $\alpha$ -galactosidase A, stabilisant l'enzyme pour restaurer son activité lysosomale. La voie d'administration est orale mais ce traitement n'est pas efficace sur toutes les mutations, un site existe pour évaluer la sensibilité *in vitro* des cellules mutées à la molécule (<http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp>).

#### Indications de thérapie spécifique

- **Chez l'homme**, la thérapie spécifique est préconisée (i) dans toutes les formes symptomatiques quelque soit l'âge et (ii) est à considérer dans les formes asymptomatiques, à partir de 8 ans, chez les garçons porteurs des mutations responsables de formes classiques de Fabry (avec activité enzymatique effondrée).
- **Chez la femme**, la thérapie spécifique est préconisée en cas de symptômes attribuables à la maladie (exemple : douleurs sévères résistantes aux traitements antalgiques, signes digestifs) ou en cas d'atteinte d'organe liée à la maladie de Fabry : système nerveux central, rein ou cœur (hypertrophie, arythmie, troubles conductifs).

### Indications de thérapie spécifique

- Chez la femme et l'enfant avant 8 ans, pauci- ou asymptomatiques, et en l'absence d'atteinte d'organes, le traitement spécifique ne doit pas être initié, en l'absence d'étude démontrant l'intérêt d'une prévention.
- Le traitement spécifique doit être supervisé par un médecin du Centre de référence ou compétence ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Fabry.
- Les décisions de prise en charge thérapeutique peuvent être modulées par l'âge, les comorbidités, la forme classique ou à début tardif, le type de mutation du gène *GLA*.

## 6.2 Prise en charge symptomatique

Le traitement symptomatique est important car il améliore la qualité de vie des patients. Il comprend le traitement de la douleur par l'éviction des facteurs déclenchants et les antalgiques. Il comprend aussi les bêta-bloquants +/- antiarythmiques en cas de symptômes ou arythmie cardiaque. Les bêta-bloquants sont à utiliser avec précaution en raison des troubles conductifs possibles et l'amiodarone peut diminuer l'effet des enzymothérapies substitutives. La prise en charge comporte aussi une néphroprotection par IEC précoce puis prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, la neuroprotection par aspirine et la cardioprotection par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (aspirine et statines sont à discuter au cas par cas).

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

La maladie de Fabry nécessite un suivi régulier clinique, biologique et d'imagerie, par un médecin expert dans les maladies lysosomales, 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 à 48h.
  - 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 dosages enzymatiques (alphagalactosidase A) et des métabolites (lysoGb3) pour évaluer l'observance et l'efficacité de la thérapie spécifique.
- **Surveillance de la fonction rénale** par estimation du DFG, ionogramme sanguin, créatininémie, protéinurie, créatininurie.
- **Surveillance neurologique** clinique +/- IRM cérébrale si apparition de nouveaux signes neurologiques ou suspicion d'AIT.
- **Évaluation 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 1000 variants pathogènes ont été décrits 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.

## Génétique

- 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.
- Dans les formes classiques de maladie de Fabry, 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 8 ans chez les garçons (en lien avec l'AMM française pour l'initiation du TES), et doit être réalisé au sein d'une équipe pluridisciplinaire comportant au moins un généticien et un psychologue.
- Certaines mutations de *GLA*, appelées « variants cardiaques », peuvent donner des formes cliniques plus tardives (late onset), avec atteinte cardiaque possiblement isolée, ou simplement associée à une atteinte rénale. Dans ces formes « late onset », le dépistage génétique des apparentés est préconisé uniquement chez l'adulte, au moins à partir de 30 ans chez l'homme, et au moins à partir de 40 ans chez la femme.
- Du fait de l'existence de variants cardiaques de *GLA* avec parfois des formes d'HVG asymétriques, il est 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 de l'alphaGAL chez les hommes de 30 ans et plus. À noter que le gène *GLA* est inclus dans les panels de gène des cardiomyopathies.

## 9. Coordonnées utiles

Le site internet de la Filière Cardiogen - [www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr) 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 par mail à l'adresse : [psy.cardiogen.psl@aphp.fr](mailto:psy.cardiogen.psl@aphp.fr)

Les sites des associations de patients et centres de soins :

- Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF) - [www.apmf-fabry.org](http://www.apmf-fabry.org)
- Ligue contre la cardiomyopathie - [www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr)
- Centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif - [www.centre-geneo.com](http://www.centre-geneo.com)

## 10. Principales références

1. Meza-Martínez AI, Rojas-Martínez JA, Cáceres-Mosquera JA, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of Fabry disease in pediatrics. *Mol Genet Metab*. 2026;147:109709. doi: 10.1016/j.jymgme.2025.109709. PMID: 41519064
2. 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.
3. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, Donal E, Germain DP. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112:278-287. doi: 10.1016/j.acvd.2019.01.002. PMID: 30826269
4. Orsborne C, Black N, Naish JH, Woolfson P, Reid AB, Schmitt M, Jovanovic A, Miller CA. Disease-specific therapy for the treatment of the cardiovascular manifestations of Fabry disease: a systematic review. *Heart*. 2023;110:19-26. doi: 10.1136/heartjnl-2023-322712. PMID: 37640453
5. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, Elliott PM, Hagege A, Kuusisto J, Linhart A, Nordbeck P, Olivotto I, Pietilä-Effati P, Namdar M. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024. PMID: 33602475
6. Brand E, Linhart A, Deegan P, Jurcut R, Pisani A, Torra R, Feldt-Rasmussen U. Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 202;20:7. doi: 10.1186/s13023-024-03500-7. PMID: 39773286
7. Protocole national de diagnostic et de soins PNDS Maladie de Fabry. Novembre 2021 - [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_de\\_la\\_maladie\\_de\\_fabry\\_-\\_version\\_finale\\_-\\_20211115.pdf](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_de_la_maladie_de_fabry_-_version_finale_-_20211115.pdf)
8. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, Namdar M, Pieroni M, Hagège A, Cecchi F, Gimeno JR, Limongelli G, Elliott P. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1076-1096. doi: 10.1002/ehfj.1960. PMID: 32640076
9. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, Nicholls K, Niu DM, Pintos-Morell G, Reisin R, West ML, Schenk J, Anagnostopoulou C, Botha J, Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238. doi: 10.1186/s13023-022-02392-9. PMID: 35725623

## 11. Rédacteurs & relecteurs

- **Rédacteurs** : Caroline Rooryck-Thambo & Patricia Réant (Bordeaux)
- **Relecteurs** : Claire Lucas (Marseille), Philippe Charron (Paris-Pitié-Salpêtrière), Frédéric Mouquet (FormatCœur/UFCV), Nicolas Lamblin (GICC/SFC), Nathan Mewton (GICC/SFC)

Parution initiale : 2016. Actualisation : avril 2020, puis juillet 2026.

*La Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN regroupe tous les acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares.*

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 ou rares, 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 Bd de l'Hôpital,  
75013 Paris



01 42 16 12 88



[contact@filiere-cardiogen.fr](mailto:contact@filiere-cardiogen.fr)



[www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr)