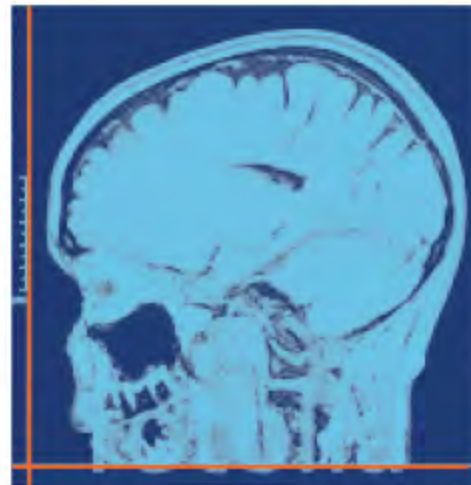


Dr Olivier Lidove
Dr Thomas Sené

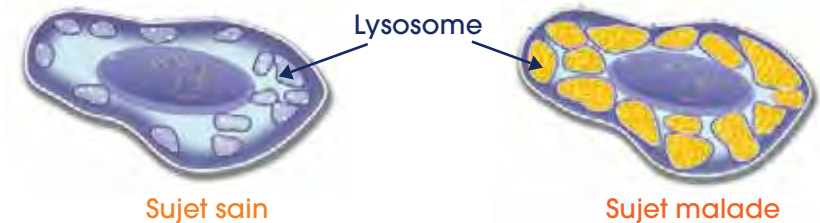
DIAGNOSTIC ILLUSTRÉ DE LA MALADIE DE FABRY



■ La maladie de Fabry (MF) est une maladie lysosomale, de **transmission liée au chromosome X**, due à un **déficit en alpha-galactosidase A**, enzyme responsable de la dégradation du globotriaosylcéramide (Gb₃).

Dégradation enzymatique
des macromolécules

Déficit enzymatique
Surcharge lysosomale



■ L'accumulation progressive de Gb₃ est à l'origine d'une vasculopathie systémique et de processus pro-fibrosants.

■ Les **hommes** hémizygotés, mais également les **femmes** hétérozygotés, peuvent être touchés.

■ La maladie de Fabry est responsable de :

- environ 1 % des mises en dialyse inexpliquées ;
- environ 1 % des cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) inexpliquées ;
- environ 1 % des accidents vasculaires cérébraux ischémiques inexpliqués.

■ La prise en charge de la maladie de Fabry repose sur le traitement symptomatique des atteintes d'organe, sur l'enzymothérapie substitutive ou la molécule chaperon.

Un diagnostic précoce de cette maladie rare "grande simulatrice" est indispensable pour optimiser l'efficacité des traitements.

■ L'objectif de ce guide est de **sensibiliser les médecins, de manière simple et imagée**, sur les principales manifestations cliniques de la maladie de Fabry, et les principaux diagnostics différentiels à évoquer.



Auteurs

- Dr Olivier Lidove
- Dr Thomas Sené

Service de Médecine interne - Rhumatologie
Centre de Référence Maladies Lyso-somales
Site Diaconesses - Croix Saint Simon, Paris
125 rue d'Avron 75020 Paris
OLidove@hopital-dcss.org
TSene@hopital-dcss.org

Remerciements

- Pr J-P. Grünfeld, Pr D. Joly, Service de Néphrologie Hôpital Necker, Paris
- Pr O. Bletry, Service de Médecine interne, Hôpital Foch, Suresnes
- Pr T. Papo, Service de Médecine interne, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris
- Pr J-M. Ziza, Service de Médecine interne, Site Diaconesses, Croix Saint-Simon, Paris
- Patients et familles qui ont accepté de montrer beaucoup d'eux-mêmes pour faire connaître leur maladie et leurs symptômes.
- Associations de patients : APMF - VML - AIRG

Spectre d'atteintes dans la maladie de Fabry

4

Atteintes cardiaques

6

Atteintes néphrologiques

10

Atteintes du système nerveux central

13

Atteintes du système nerveux périphérique

16

Atteintes microvasculaires

18

Atteintes dermatologiques

19

Atteintes ophtalmologiques

21

Autres atteintes

23

Focus femmes

25

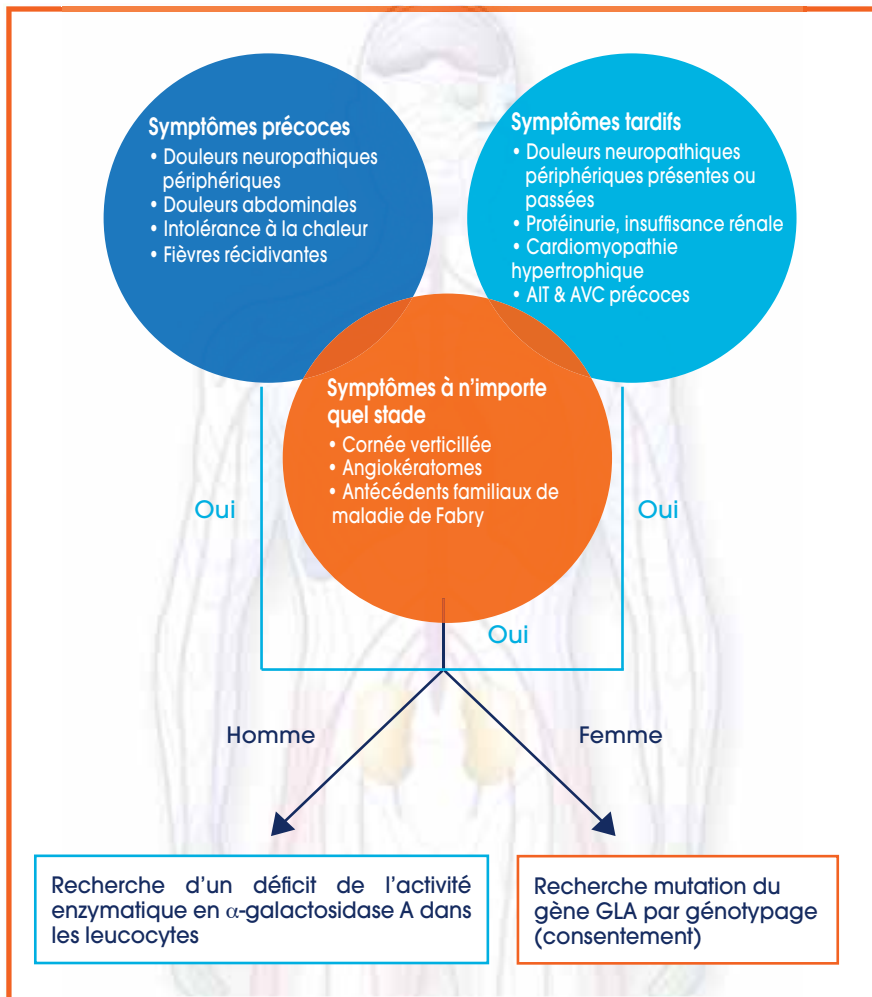
Cas clinique femme

26

Cas clinique homme

27

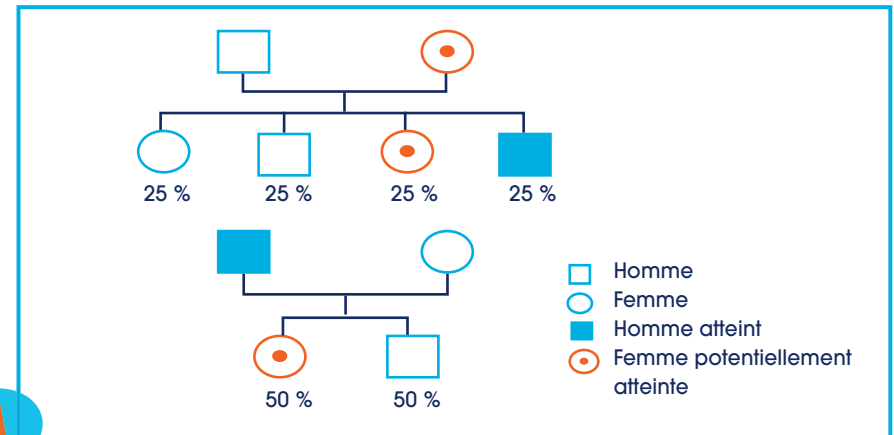
Spectre d'atteintes dans la maladie de Fabry⁽⁶⁾



- Le spectre des atteintes dans la MF est très large et hautement variable selon les patient(e)s et la durée d'évolution de la maladie.
- Une histoire familiale évocatrice doit faire penser à la MF chez un(e) patient(e), même s'il/elle ne présente pas un tableau clinique caractéristique.

AIT : accident ischémique transitoire, AVC : accident vasculaire cérébral

Transmission liée à l'X⁽⁶⁾

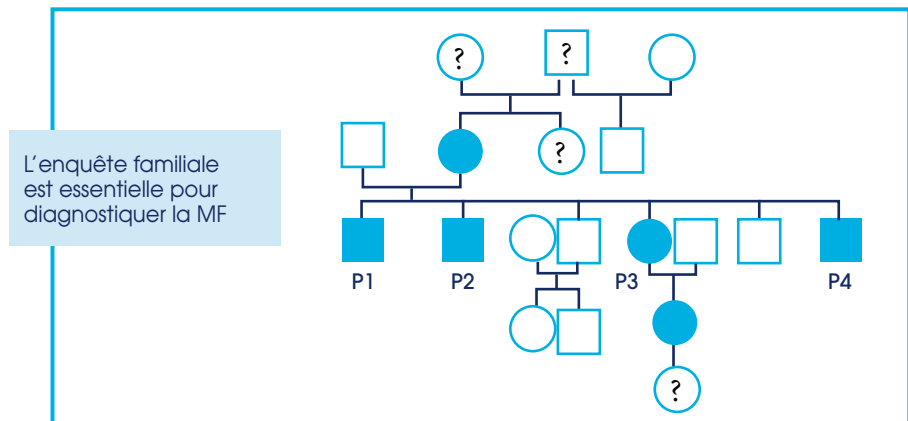


- Pas de transmission père-fils dans les maladies liées à l'X.
- L'absence de symptôme chez les ascendants n'élimine pas une MF (existence de néo-mutation chez environ 1 à 5 % des cas).

1 PATIENT = 1 FAMILLE

L'enquête familiale est essentielle pour diagnostiquer la MF.

- La réalisation d'un arbre généalogique permet d'informer les apparentés sur la maladie, sur son mode de transmission et sur son expressivité clinique variable.



Atteintes cardiaques (7-9)

Plus de **60 %** des patients avec MF ont une atteinte cardiaque

50 % des hommes
30 % des femmes présentent au diagnostic une hypertrophie du ventricule gauche

Atteinte cardiovasculaire :
1^{ère} cause de décès des patients atteints de la maladie de Fabry (hommes et femmes)

■ L'ESC (European Society of Cardiology) recommande la **recherche systématique** de la maladie de Fabry chez les hommes et femmes de plus de 30 ans en cas de cardiomyopathie hypertrophique (CMH).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- HTA
- Amylose
- Sarcoidose
- Cœur d'athlète

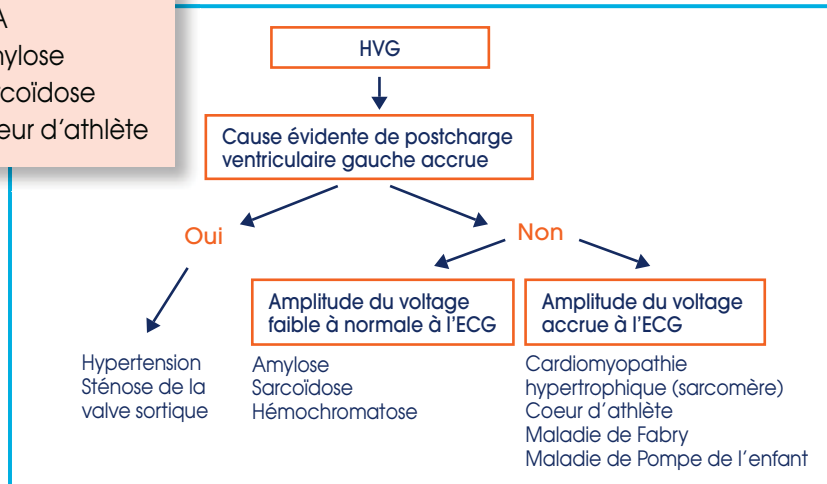
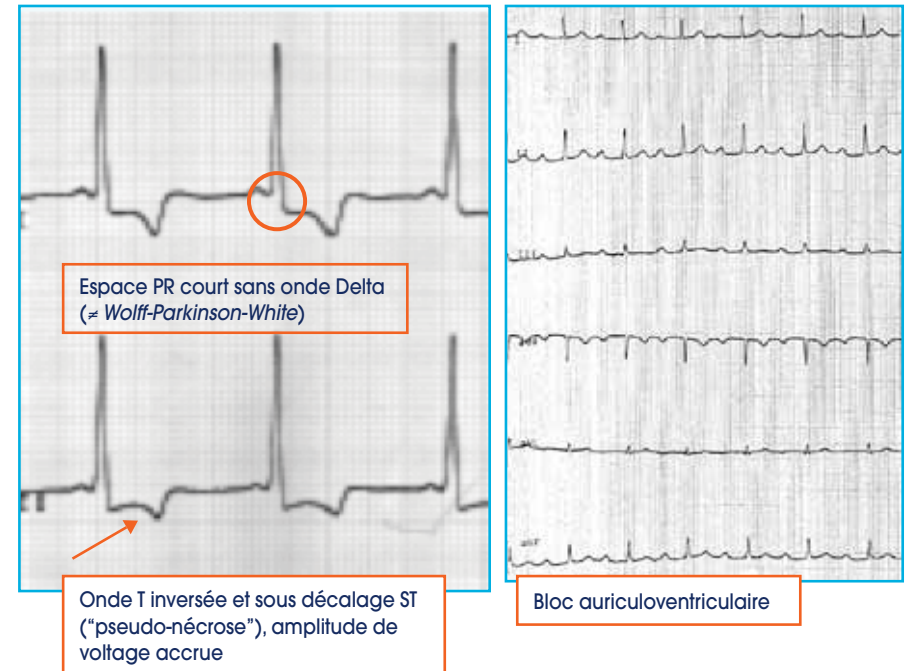


Schéma adapté de Gavin et al. *Cardiologie conférences scientifiques* 2014; 35:2733-79.
HVG : Hypertrophie du Ventricule Gauche

Électrocardiogramme

Trouble de la conduction et de la repolarisation :



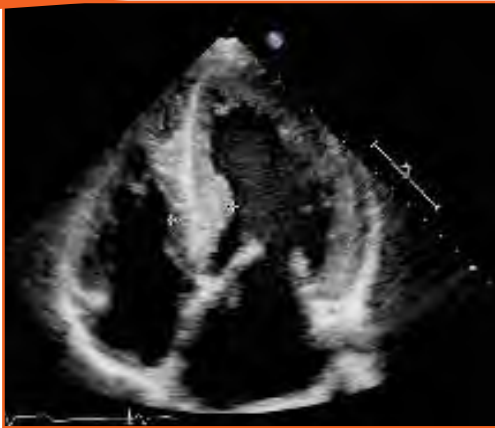
PR court : atteinte précoce (dépôt de Gb₃)
BAV : atteinte sévère (fibrose)

■ Pose de stimulateur ou de défibrillateur cardiaque chez environ **18 %** des patients.

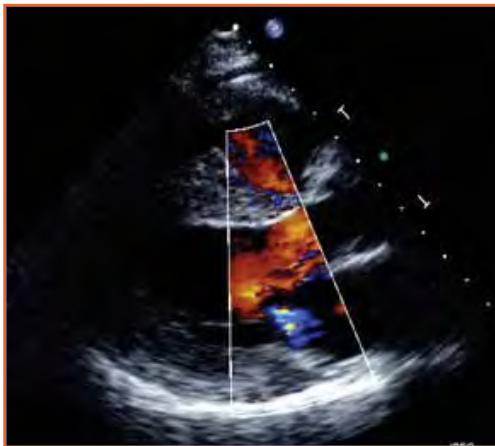
■ Il existe des formes avec atteintes cardiaques prédominantes ("variant cardiaque").

■ Échographie cardiaque

FEMME DE 55 ANS



- Hypertrophie pariétale ventriculaire gauche concentrique
- Épaississement du septum inter-ventriculaire (16 mm)

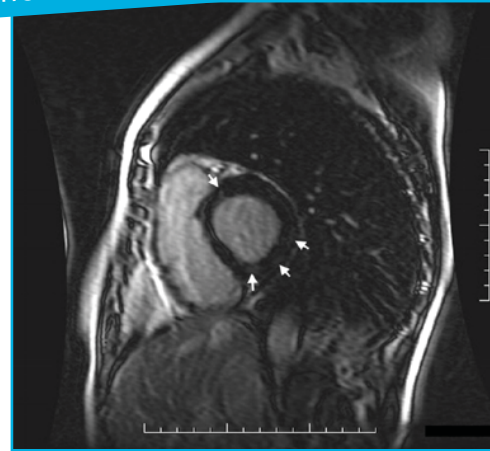


- Insuffisance mitrale

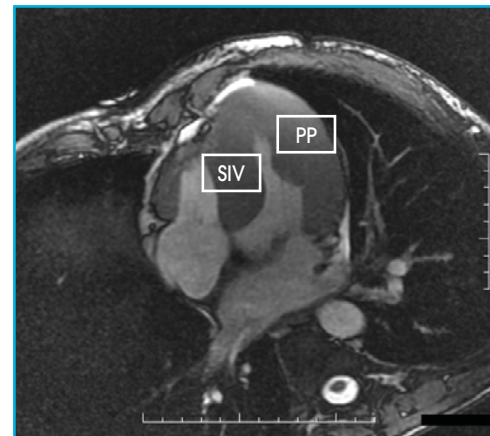
*Remerciements : Dr E. Brochet, Service de Cardiologie, Hôpital Bichat - Paris

■ IRM cardiaque

HOMME DE 40 ANS



- Hypertrophie du ventricule gauche
- Réhaussement tardif en inféro-latéral après injection de gadolinium (localisation préférentielle de la fibrose dans la MF)



- Hypertrophie du ventricule droit et du ventricule gauche (SIV, PP)

SIV : septum inter-ventriculaire
PP : paroi postérieure

Atteintes néphrologiques (11-14)

84 % des hommes
35 % des femmes
présentent une atteinte rénale

Chez la plupart des patients, la **fonction rénale se dégrade progressivement** entre 30 et 50 ans, jusqu'à l'**insuffisance rénale terminale**

La protéinurie est en général modérée de l'ordre **de 0,3 à 2g/24h**, exceptionnellement de **débit néphrotique**

■ Dans la forme classique de la maladie de Fabry et en l'absence de traitement, environ 50 % des hommes seront dialysés à 50 ans.

En l'absence de traitement, le déclin annuel moyen de la fonction rénale est évalué à :

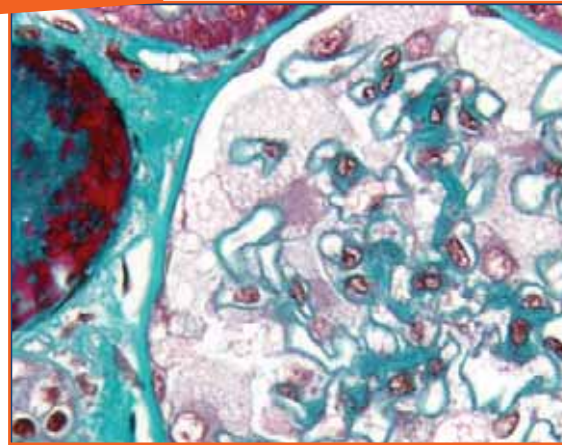
	Hommes	Femmes
DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	- 3,0 ml/min/an	- 0,9 ml/min/an
DFG < 60 ml/min/1,73 m ²	- 6,8 ml/min/an	- 2,1 ml/min/an

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Hyalinose segmentaire et focale
- Néphropathie diabétique
- Néphroangiosclérose

→ Histologie rénale utile au diagnostic quand la MF n'est pas évoquée

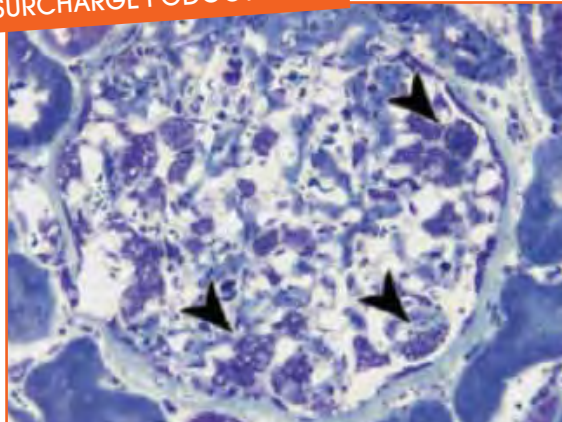
GLOMÉRULE



- Cellules épithéliales glomérulaires = podocytes (en rose)
- Vacuoles vides (disparition des glycolipides lors de la préparation des coupes à partir du tissu inclus dans la paraffine)

*Remerciements : Dr Laure-Hélène Noël, Service d'Anatomopathologie – Hôpital Necker - Paris.

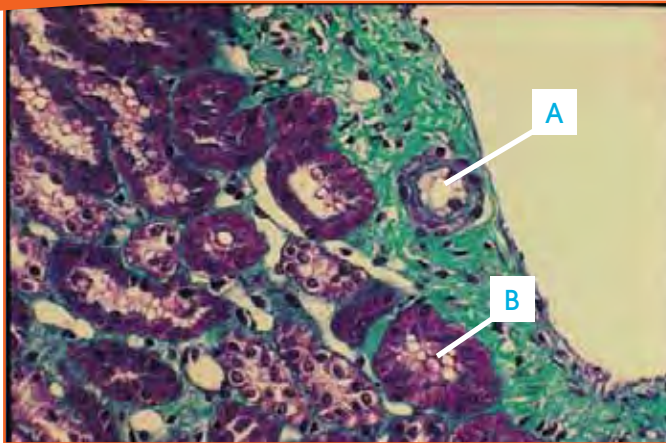
SURCHARGE PODOCYTAIRE



- Après fixation osmiée et inclusion dans des résines, le contenu des vacuoles est coloré par le bleu de toluidine ou les solutions argentiques.

*Remerciements : Pr B. Knebelmann, Service Néphrologie – Hôpital Necker - Paris.

DÉPÔTS TUBULAIRES ET ARTÉRIOLAIRES



A Vacuolisation des cellules endothéliales artériolaires

B Surcharge tubulaire

* Remerciements : Dr L.H. Noël, Service d'Anatomopathologie – Hôpital Necker - Paris.



■ Kystes para-pyéliques présents chez 30 à 50 % des patients.

Atteintes du système nerveux central (6,15)

Présentes dans **20-25%** des cas, souvent inaugurales

Pouvant toucher le sujet jeune
Age médian au 1^{er} AVC :
39 ans chez l'homme
45 ans chez la femme

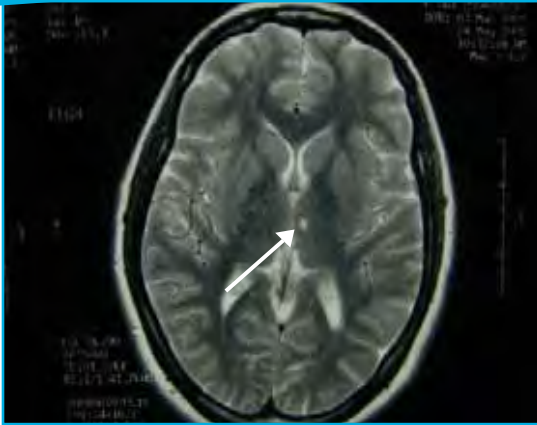
Complications ischémiques cérébrales, parfois hémorragiques, préférentiellement localisées dans le **territoire vertébrobasilaire** et fréquemment récidivantes

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Autres causes d'ischémie cérébrale du sujet jeune
- Sclérose en plaques
- Pathologies démyélinisantes du SNC

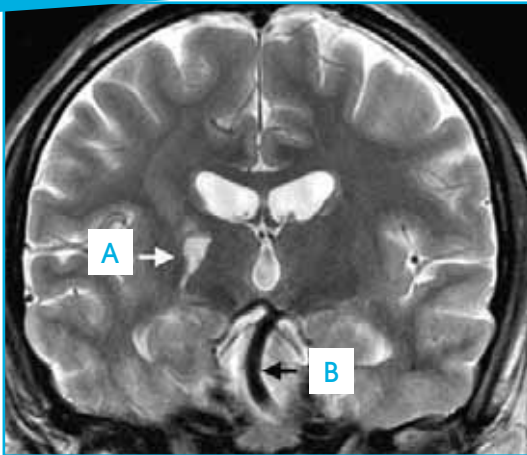
Atteintes du système nerveux central

HOMME DE 26 ANS



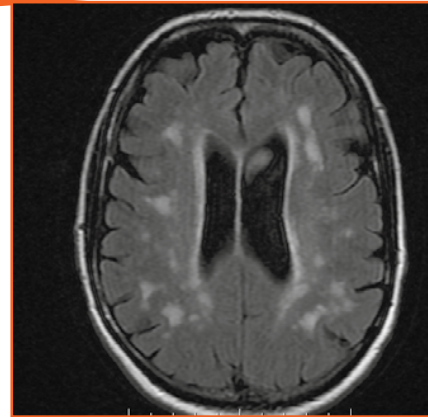
■ Hémi-syndrome sensitif (hypoesthésie tactile hémicorporelle droite) d'apparition brutale.
IRM : hypersignal thalamique gauche = lacune inaugurale de la maladie de Fabry

HOMME DE 35 ANS



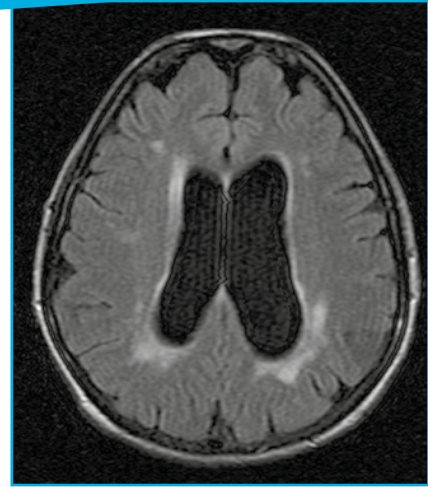
A AVC ischémique
B Dolicho-ectasie du tronc basilaire

FEMME DE 50 ANS



■ Aspect de pseudo-sclérose en plaques

HOMME DE 45 ANS

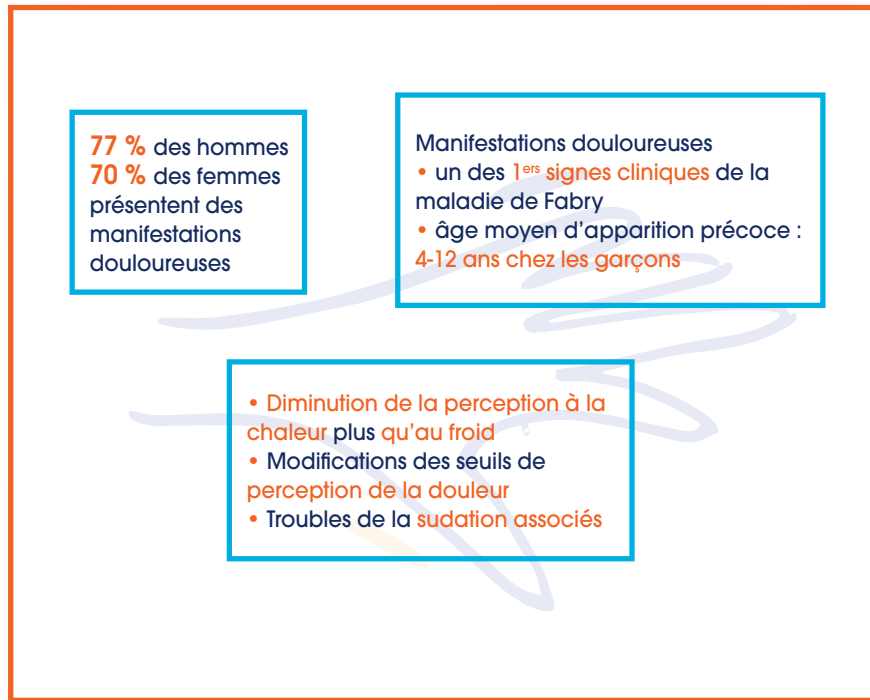


■ Pseudo-démýélinisation péri-ventriculaire



■ Signe du pulvinaire = hypersignal T1 des 2 thalami (dépôts)

Atteintes du système nerveux périphérique (11, 12, 16)



Douleurs dans la maladie de Fabry : 79 patients (33 hommes, 46 femmes)

- Âge apparition de douleurs : 10 ans (homme) versus 20 ans (femme)
- Douleurs chez d'autres membres de la famille +++ = élément clé
- 3 signes associés :
 - Douleurs articulaires
 - Fièvre
 - Douleurs abdominales
- 3 facteurs favorisants :
 - Changements de température (chaud ++)
 - Effort/sport
 - Épisodes infectieux

Groupe de travail SNFMI. Adapté du Poster ACR 2014

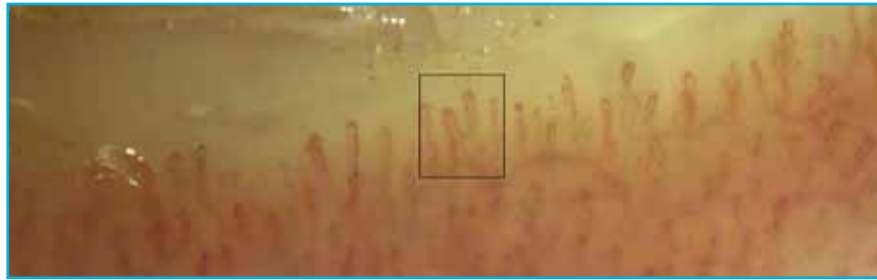
■ Acroparesthésies dans la maladie de Fabry

- Brûlures des extrémités présentes ou passées
- Régression spontanée des acroparesthésies au cours du temps
- EMG normal
- Possible intérêt des potentiels évoqués laser, du sudoscan

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Autres causes de neuropathie des petites fibres (diabète, Syndrome de Sjögren...)
- Fièvre méditerranéenne familiale

Atteintes microvasculaires (17)



■ Mégacapillaires visibles en capillaroscopie

HOMME DE 45 ANS



■ Télangiectasies pulpaire (environ 5 % des patients)

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

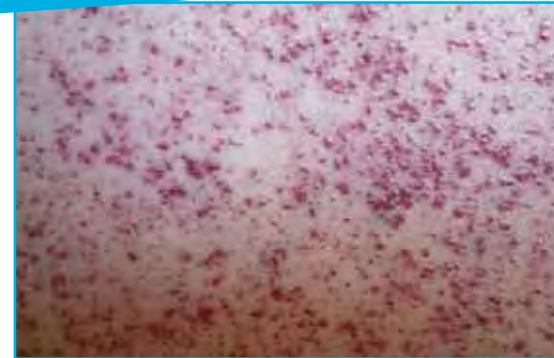
- Maladie de Rendu-Osler
- Sclérodémie systémique (CREST)

Atteintes dermatologiques

■ Angiokératomes

- lésions papuleuses
- disposition préférentielle "en caleçon", mais atteinte possible de toutes les zones du corps, y compris les muqueuses

HOMME DE 41 ANS



■ Angiokératomes diffus sur le tronc.

**Remerciements : Pr Olivier Fain, Médecine interne, Hôpital Saint-Antoine, Paris*

HOMME DE 42 ANS



■ Angiokératomes dans la zone ombilicale

Autres atteintes dermatologiques

HOMME DE 50 ANS



■ Télangiectasies diffuses

HOMME DE 52 ANS



■ Macroglossie et hypertrophie gingivale sous immuno-suppresseurs (transplantation rénale)

HOMME DE 50 ANS



■ Lymphoedème des membres inférieurs, compliqué d'une ostéoarthrite de l'hallux gauche. Pied Fabry = pied diabétique

**Remerciements : Dr S. Vignes, Hôpital Cognacq-Jay, Paris*

Atteinte ophthalmologique (18)

■ Dystrophie cornéenne - Cornée verticillée

- Manifestation la plus fréquente
- Diagnostic à la lampe à fente +++

Jusqu'à **95 %** des patients

Signe précoce pouvant être présent dès l'âge de 2 ans, n'altérant peu ou pas la vision



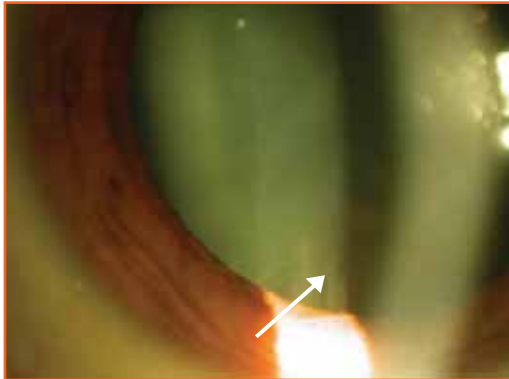
■ Cornée verticillée : aspect tourbillonnant de la cornée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Fucosidose (retard mental ++)
- Traitements chroniques : antipaludéens de synthèse, amiodarone, phénothiazines... (liste non exhaustive)

Autres atteintes

Autres atteintes ophtalmologiques



■ Cataracte en bâton de roue

*Remerciements : Dr S. Doan, Service d'Ophtalmologie - Hôpital Bichat - Paris

Rhumatologique ⁽¹⁹⁾

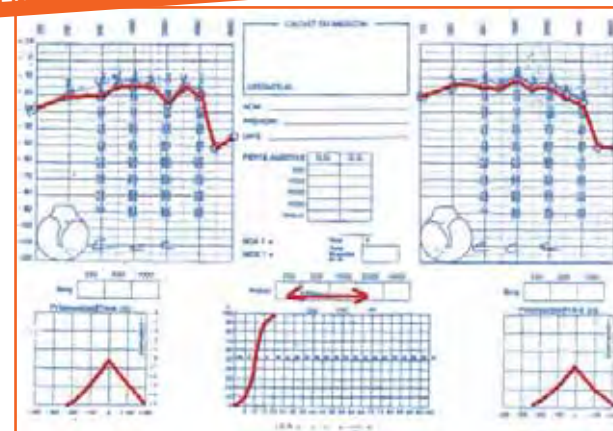
HOMME DE 52 ANS



■ Perte de taille (1,69 m → 1,60 m)
Syndrome de crête
Ostéoporose fracturaire

ORL : troubles de l'audition ⁽²⁰⁾

FEMME DE 50 ANS



■ Audiogramme : surdité de perception bilatérale
Reconversion professionnelle

Digestive

HOMME DE 50 ANS



■ Colectasie

HOMME DE 45 ANS



■ Bézoard (flèche)

Pulmonaire

HOMME DE 40 ANS



■ Epaissement bronchique (pas de tabagisme)
Syndrome obstructif non réversible aux explorations fonctionnelles respiratoires

Focus femmes (7,12,21)

■ 15 ans de réduction d'espérance de vie sans traitement versus population générale

Lyonisation :

- inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X lors de l'embryogénèse ;
- au sein d'un même tissu coexistent des cellules présentant une activité α -galactosidase normale soit effondrée (mosaïque cellulaire).

La plupart des patientes avec un allèle muté prédominant ont :

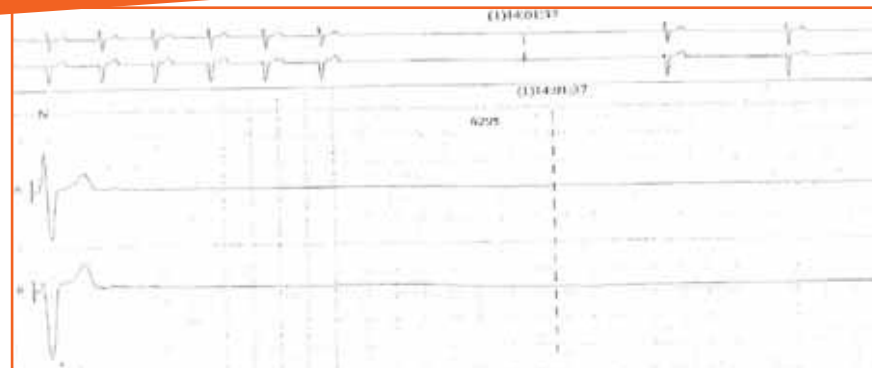
- des symptômes précoces,
- une évolution plus rapide avec l'âge.



- A Cellule tubulaire exprimant X sain
- B Cellule tubulaire exprimant X muté

*Remerciements : Dr F. Barbey
CHUV Lausanne

FEMME DE 76 ANS



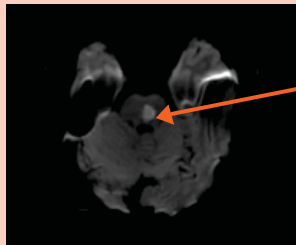
BAV de grade 3 : pose d'un stimulateur cardiaque en urgence.

Cas clinique femme

Femme de 44 ans

Mariée, 3 enfants, pas d'antécédent en dehors de douleurs abdominales répétées dans l'enfance, pas de facteur de risque cardiovasculaire en dehors d'un tabagisme à 10 cigarettes/jour.

- Diplopie horizontale brutale + paresthésies de l'hémicorps droit
- Diagnostic d'ischémie pontique para-médiane gauche (IRM cérébrale)



Diplopie brutale
Infarctus pontique paramédian
gauche

- **Examen clinique** : acouphènes, hypoacousie, cornée verticillée (examen à la lampe à fente)
- **Examens** : absence d'atteintes rénale et cardiaque
- **Diagnostic de maladie de Fabry affirmé** devant mutation sur l'exon 3 à l'état hétérozygote
- **Traitement** : arrêt du tabac, double anti-agrégation plaquettaire, statine, orthoptie, enzymothérapie depuis 1 an
- Absence de récurrence d'ischémie cérébrale
- **Prise en charge globale** : carte de soins et d'urgence délivrée, 100 % (ALD 17), information sur associations de patients, dépistage des enfants et autres membres de la famille

Cas clinique homme

Homme de 38 ans

Célibataire sans enfant, tabagisme à 1 paquet par jour depuis l'âge de 18 ans.

- **Diagnostic de maladie de Fabry** fait à l'âge de 5 ans (acroparesthésies et maladie de Fabry connue chez mère et oncle maternel)
- Patient perdu de vue, consulte à nouveau pour "bilan de fatigue"
Examen clinique : BMI = 29, périmètre abdominal 105 cm, lésions pulpaire bilatérales (cf. p 18), angiokératomes du pli inter-fessier, lymphoedème des 2 membres inférieurs et pied plat bilatéral, protéinurie +++, ECG : hypertrophie ventriculaire gauche
- **Examens complémentaires** :
 - Créatinine 105 micromol/l, protéinurie 0,37g/l
 - Échographie abdominale : foie stéatosique
 - IRM cérébrale : hypersignaux sus-tentoriels de la substance blanche en FLAIR, hypersignal bilatéral du pulvinar en T1
 - Échographie cardiaque : SIVd = 16 mm, PPd = 15 mm, aorte ascendante dilatée à 44 mm
- **Diagnostic de maladie de Fabry affirmé** devant dosage effondré de l' α galactosidase A et mutation sur l'exon 6 à l'état hémizygote.
- **Traitement** : arrêt du tabac, prise en charge diététique (syndrome dysmétabolique), dépistage d'une apnée du sommeil, anti-agrégation plaquettaire, statine, enzymothérapie à débiter devant atteintes cardiaque, rénale, neurologique centrale, cutanée
- **Prise en charge globale** : carte de soins et d'urgence délivrée, 100 % (ALD 17, information sur associations de patients, dépistage d'autres membres de la famille

Prise en charge



**A remettre aux patient(e)s !
Elle peut sauver des vies.**



Bibliographie

1. Ballabio *et al.* Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793:684-96
2. Bekri *et al.* Fabry Disease in Patients with End-Stage Renal Failure: The Potential Benefits of Screening. *Nephron Clin Pract* 2005; 101:33-8
3. Hagège *et al.* Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2010
4. Shi Q *et al.* Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:985-92.
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Fabry. Novembre 2010
6. Lidove O *et al.* Fabry disease “The New Great Imposter”: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD) *Clin Genet.* 2012; 81:571-7
7. Sené T *et al.* Cardiac device implantation in Fabry disease : A retrospective monocentric study. *Medicine* 2016; 95:40
8. Hagège AA *et al.* Adult patients with Fabry disease: what does the cardiologist need to know? *Heart* June 2015; Vol 101 No 12:916-8
9. Elliott *et al.* ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2014; 35:2733-79
10. Gavin *et al.* La cardiomyopathie consécutive à la maladie de Fabry : diagnostic, pathophysiologie et rôle de la thérapie enzymatique substitutive. *Cardiologie Conférences scientifiques* 2007; 12(2)
11. Mac Dermot *et al.* Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38:750-60
12. Mac Dermot *et al.* Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001; 38:769-75



Notes

13. Schiffmann *et al.* Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2102-11
14. Ries *et al.* Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease *Kidney Int.* 2004;66:978-82
15. Sims *et al.* Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. Natural History Data From the Fabry Registry *Stroke* 2009;40:788-94
16. Üçeyler *et al.* Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain* 2014;30:915-20
17. Deshayes S *et al.* Prevalence of Raynaud Phenomenon and Nailfold Capillaroscopic Abnormalities in Fabry Disease : A Cross-Sectional Study. *Medicine* 2015
18. Samiy. Ocular Features of Fabry Disease: Diagnosis of a Treatable Life-threatening Disorder. *Survey of Ophtalmology* 2008; 53(4):416-22
19. Lidove O *et al.* Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine* 2016; 83:421-6
20. Pichon M *et al.* Atteintes ORL de la maladie de Fabry : à propos de 25 observations. *Rev Med Interne* 2012; 33:364-9
21. Barbey *et al.* Fabry disease in a geriatric population. *Clin Genet.* 2015; 88(5):499-501

