

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ÉTUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTS ADULTES  
ATTEINTS DE LA MALADIE DE FABRY SUIVIS  
DANS LES HAUTS-DE-FRANCE**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2021 à 16h  
au Pôle Formation

**par Kahina KHEDJAT**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Maïté DAROUX**

**Madame le Docteur Marie FRIMAT**

**Madame le Docteur Hélène MAILLARD**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Pierre BATAILLE**

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## **Abréviations**

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**Alpha-Gal A** :  $\alpha$ -galactosidase A

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CH** : Centre Hospitalier

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**FEVG** : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

**FOS** : Fabry Outcome Survey

**Gb3** : Globotriaosylcéramide

**HTA** : Hypertension Artérielle

**HVG** : Hypertrophie du Ventricule Gauche

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PBR** : Ponction Biopsie Rénale

# **Sommaire**

<b>Avertissement</b> .....	<b>2</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>5</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>Historique</b> .....	<b>8</b>
<b>Épidémiologie</b> .....	<b>9</b>
<b>Génétique</b> .....	<b>9</b>
<b>Physiopathologie</b> .....	<b>11</b>
<b>Diagnostic</b> .....	<b>13</b>
<b>Manifestations cliniques de la maladie de Fabry</b> .....	<b>18</b>
<b>Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>26</b>
<b>Suivi</b> .....	<b>30</b>
<b>Méthodes</b> .....	<b>31</b>
<b>Type d'étude</b> .....	<b>31</b>
<b>Objectif de l'étude</b> .....	<b>31</b>
<b>Population étudiée</b> .....	<b>31</b>
<b>Recueil de données</b> .....	<b>32</b>
<b>Données étudiées</b> .....	<b>32</b>
<b>Analyses statistiques</b> .....	<b>38</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>39</b>
<b>Caractéristiques générales de la population</b> .....	<b>39</b>
<b>Répartition géographique des patients</b> .....	<b>39</b>
<b>Données génétiques</b> .....	<b>41</b>
<b>Comorbidités</b> .....	<b>42</b>
<b>Description des caractéristiques au diagnostic</b> .....	<b>42</b>
<b>Atteintes de la maladie de Fabry</b> .....	<b>45</b>
<b>Suivi</b> .....	<b>53</b>

<i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	56
<b>Discussion</b> .....	<b>58</b>
<i>Caractéristiques générales de la population</i> .....	58
<i>Répartition géographique des patients</i> .....	58
<i>Données génétiques</i> .....	59
<i>Comorbidités</i> .....	59
<i>Caractéristiques au diagnostic</i> .....	60
<i>Atteinte de la maladie de Fabry</i> .....	61
<i>Suivi</i> .....	67
<i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	69
<i>Limites et forces de l'étude</i> .....	70
<i>Perspectives</i> .....	71
<b>Conclusion</b> .....	<b>72</b>
<b>Références</b> .....	<b>73</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>82</b>

## Résumé

**Contexte :** La maladie de Fabry est une maladie génétique rare, multisystémique et évolutive. Elle touche plusieurs organes, notamment les reins. Le début des années 2000 a été marqué par des avancées dans la compréhension de la maladie et en termes de thérapeutique. De plus, la précision du suivi biologique des patients sous traitement a nettement été améliorée par l'utilisation d'un nouveau biomarqueur, le Lyso-Gb3. Néanmoins, cette pathologie reste, encore aujourd'hui, peu connue et le délai avant diagnostic est souvent très long. Le parcours des patients est, la plupart du temps, chaotique, apparenté à une « odysée » d'après certains témoignages.

**Objectif :** L'objectif de cette étude était de créer un registre des patients porteurs de la maladie dans la région Hauts-de-France afin de décrire les présentations cliniques et biologiques. Nous nous sommes intéressés au suivi des patients et particulièrement à l'utilisation du lyso-Gb3 dans ce suivi.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique sur la région Hauts-de-France. Les patients adultes, présentant une maladie de Fabry, suivis dans les centres de la région au cours des 20 dernières années, ont été inclus de manière rétrospective entre janvier 2021 et juillet 2021. Ces patients ont été sélectionnés par interrogation des praticiens des services, soit directement, soit en passant par la prescription d'enzymothérapie obtenue auprès d'un laboratoire pharmaceutique.

**Résultats :** 55 patients ont été inclus dont 54,5% d'hommes. L'âge médian était de 49,5 ans au moment du recueil. Les patients étaient répartis dans sept centres de la région. 14 mutations génétiques étaient décrites au sein de notre population. Les patients présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaire, notamment le tabagisme pour 50,9% de la population. L'âge médian au diagnostic était de 35 ans. Des angiokératomes étaient présents dans 30,9% des cas, une cornée verticillée dans 36,8% des cas et des acroparesthésies dans 41,8% des cas. 12,7% de la population avait déjà fait un AVC et/ou un AIT. L'atteinte cardiaque concernait 61,1% de la cohorte. L'atteinte néphrologique était présente pour 45,5% des patients. Des troubles digestifs ont été rapportés dans 18,2% des cas et des troubles respiratoires dans 9,1% des cas. Les manifestations psychiatriques étaient décrites pour 27,3% de la cohorte. Le dosage de lyso-Gb3 était utilisé dans le suivi de 61,8% des malades. La principale cause de décès était d'origine cardiaque.

**Conclusion :** Ce travail a permis de décrire le spectre clinique et biologique des patients porteurs de la maladie de Fabry dans la région Hauts-de-France. Elle met en évidence les potentiels axes d'amélioration de la prise en charge de ces malades, notamment sur la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire. Le lyso-Gb3 semble être un outil intéressant pour les praticiens pour le suivi et la gestion du traitement spécifique.

## **Introduction**

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale de transmission génétique. Il s'agit d'une maladie rare dont les atteintes sont multiples et variées rendant le diagnostic parfois difficile.

### ***Historique***

C'est dans la dernière décennie du XIXe siècle que la maladie de Fabry-Anderson est découverte, presque simultanément, par deux dermatologues. Johannes Fabry, un médecin allemand et William Anderson, un médecin britannique, ont tous deux publié en 1898, indépendamment, un article sur l'angiokératome qu'ils constatèrent chez un patient.

Ainsi, Anderson va consciencieusement décrire les symptômes dermatologiques (1). S'il met à jour que les symptômes apparaissent dès l'enfance et qu'ils progressent et s'aggravent à l'adolescence, Anderson estime peu probable qu'il s'agisse d'une maladie héréditaire.

Tout comme son homologue britannique, Fabry a d'abord décrit les atteintes dermatologiques. Contrairement à son confrère, décédé deux ans après la publication de son article, Fabry a pu bénéficier d'un suivi de son patient sur 30 ans. Ainsi, il a publié trois articles sur le sujet (en 1898, 1916 et 1930) dévoilant de nouveaux symptômes, dont la cornée verticillée. S'il n'a pas réussi à déterminer la cause des symptômes, il a noté que le grand-père du patient était mort d'un « problème rénal », posant les fondements de l'étude d'une maladie héréditaire et multisystémique (2).



L'origine génétique de la maladie et son lien avec le chromosome X ont ensuite été découverts pendant la décennie 1960 (3)(4).

## ***Épidémiologie***

La maladie de Fabry est observée dans tous les groupes raciaux et ethniques (5). Sa prévalence est comprise entre 1/117000 et 1/17000 selon les études (5)(6). Il y a une probable sous-estimation de la prévalence réelle de la maladie étant donné le risque important de sous-diagnostic de cette pathologie rare dont les signes et les symptômes sont globalement peu spécifiques (7).

L'espérance de vie des patients atteints est réduite par rapport à la population générale. La durée médiane de survie retrouvée dans les cohortes est approximativement de 50 à 70 ans (8)(9)(10). La sévérité de la pathologie a été atténuée par le développement de thérapies spécifiques au début des années 2000 mais l'impact de ces thérapies sur la mortalité est inconnu (10)(11)(12)(13). De plus, l'importance de la maladie rénale comme cause de décès chez les patients atteints de la maladie de Fabry a diminué reflétant une probable amélioration de la gestion de la maladie rénale (14). Aujourd'hui, les principales causes de décès chez les patients atteints de la maladie sont d'origine cardiovasculaire (infarctus du myocarde, trouble du rythme, insuffisance cardiaque, AVC) (8)(10)(14).

## ***Génétique***

La transmission de la maladie de Fabry est génétique liée à l'X. Elle est causée par une mutation au niveau du gène GLA situé sur le chromosome X en position Xq22 (figure

1). Ce gène compte sept exons et code pour la protéine  $\alpha$ -galactosidase A, une enzyme lysosomale (10)(15).

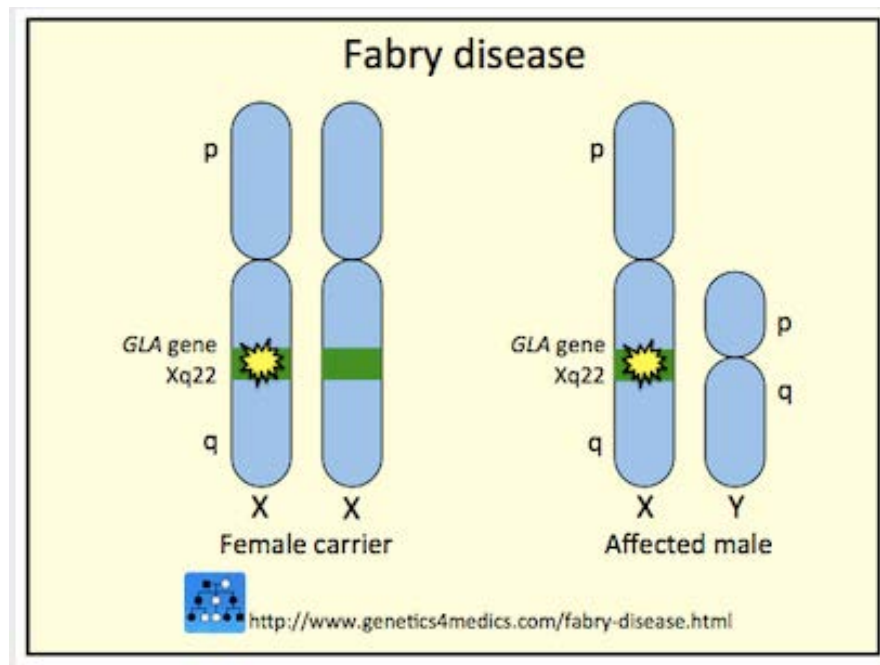


Figure 1 : Mutation responsable de la maladie de Fabry.

À ce jour, il existe approximativement 1000 mutations documentées. La majorité de ces mutations conduit à une protéine non fonctionnelle (16). Elles sont de différents types : des mutations faux-sens qui entraînent un changement d'acide aminé au niveau de la protéine avec une activité qui peut être plus ou moins conservée, des mutations non-sens qui amènent à une protéine tronquée et d'autres types de mutations telles que des insertions, des délétions ou des duplications de fragments géniques aux conséquences diverses (10)(17)(18). La plupart de ces mutations sont dites « privées » c'est-à-dire observées dans une seule famille (16). Les mutations *de novo* sont rares puisqu'intéressant qu'environ 5% des patients.

Par son caractère lié à l'X, l'expression de la maladie varie selon le sexe. Les hommes hémizygotés pour la mutation vont présenter un déficit complet de l'enzyme

avec une symptomatologie précoce évoluant vers une forme sévère en l'absence de traitement. Ils transmettent la mutation à toutes leurs filles et à aucun de leurs fils. Les femmes hétérozygotes présentent des symptômes variables, plus ou moins graves selon l'activité résiduelle de l'enzyme (16). Même si la progression est généralement plus lente, il est à présent communément admis que la maladie de Fabry peut affecter les femmes de manière aussi sévère que les hommes (9)(19)(20)(21). Cette variabilité des symptômes et de leur sévérité est expliquée par le phénomène de lyonisation (7)(22). Il s'agit d'une inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X, précoce et clonale, aboutissant à une proportion variable et une répartition inégale des cellules pathologiques au sein des différents organes (23)(24). Les femmes transmettent la mutation à leur descendance dans 50% des cas. Bien qu'exceptionnels, des cas de femmes homozygotes ont été décrits (24).

### ***Physiopathologie***

La maladie de Fabry est liée à un déficit génétique en une enzyme ubiquitaire, l' $\alpha$ -galactosidase A (alpha-Gal A). Il s'agit d'une hydrolase lysosomale qui joue un rôle dans le catabolisme des glycosphingolipides. Elle permet le clivage hydrolytique du résidu galactose terminal des fragments alpha D-galactosyle des glycosphingolipides, principalement le globotriaosylcéramide (Gb3). Ce déficit conduit donc à une accumulation lysosomale de Gb3 altérant le fonctionnement cellulaire normal (figure 2) (16)(25).

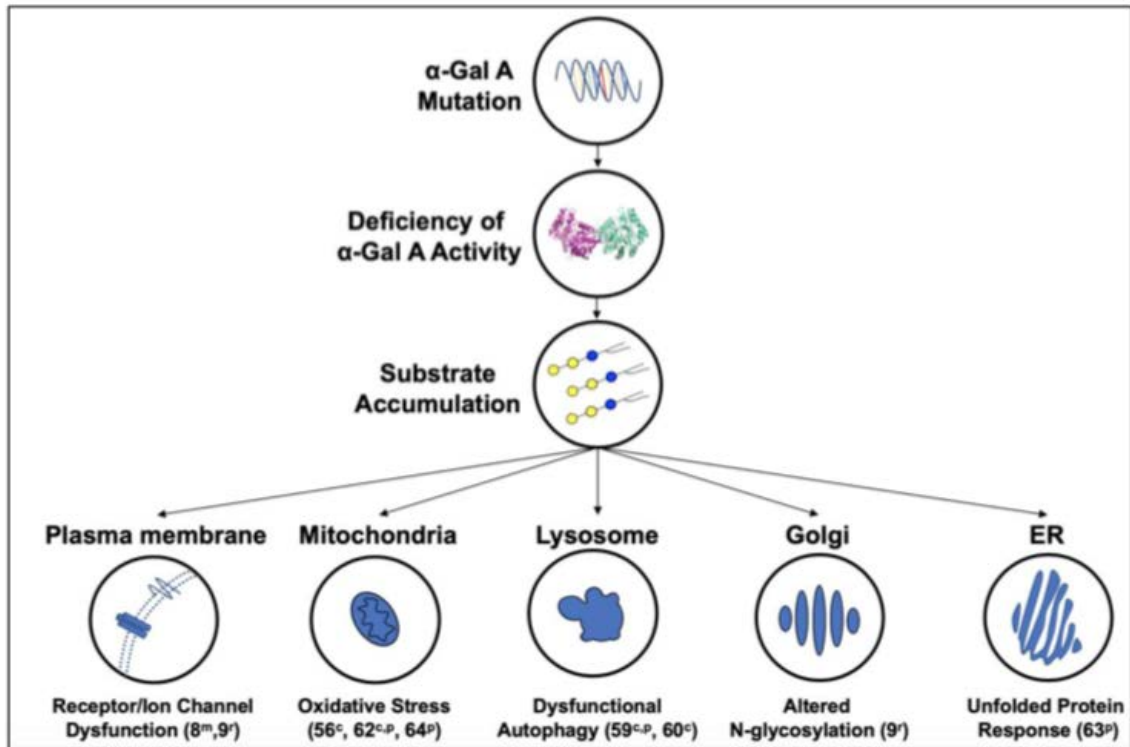


Figure 2 : Mécanismes cellulaires dans la maladie de Fabry.

Source : Miller et al. BBA – Gen Subj. 2020

L'accumulation tissulaire de Gb3 est inversement corrélée à l'activité alpha-Gal A résiduelle (8). Les dérivés désacylés du Gb3 tels que le lysoGb3 mènent à des processus inflammatoires et immunologiques avec une altération tissulaire évoluant vers la fibrose. Ils induisent un stress oxydatif et de l'apoptose notamment dans des cellules qui se régénèrent peu (podocytes, neurones) (26). L'accumulation de Gb3 est particulièrement importante au niveau de l'endothélium vasculaire entraînant un risque d'occlusion vasculaire et une prédisposition aux thromboses (27).

## ***Diagnostic***

Le diagnostic de la maladie de Fabry est évoqué en cas de symptomatologie ou d'histoire familiale compatible. La confirmation du diagnostic diffère selon le sexe.

Les hommes étant hémizygotés, l'activité alpha-Gal A mesurée dans les leucocytes et/ou sur goutte de sang séchée est généralement effondrée (<3%) chez les patients présentant une forme classique. Dans cette situation, la mise en évidence du déficit de l'activité alpha-Gal A permet alors l'établissement du diagnostic selon les recommandations HAS de novembre 2010. La recherche de la mutation est toujours indispensable. Elle facilite l'enquête familiale et permet de déterminer l'éligibilité au traitement par une molécule chaperonne (28). Néanmoins, il est possible d'observer des formes atypiques atténuées, avec activité alpha-Gal A résiduelle, chez des individus de sexe masculin hémizygotés, caractérisées par une apparition plus tardive des symptômes touchant souvent un seul organe, généralement le cœur (29).

En ce qui concerne les femmes hétérozygotés, le taux d'activité alpha-Gal A étant variable, il n'est pas fiable pour l'établissement du diagnostic (30). En effet, un tiers des femmes porteuses ne seraient pas détectées lors du dépistage en utilisant cette méthode (31). Le test génétique est donc indispensable (recommandations HAS de novembre 2010).

Des arguments histologiques peuvent orienter le diagnostic. En effet, des éléments en faveur de la maladie de Fabry peuvent être retrouvés sur des biopsies d'organes cibles. La biopsie cutanée peut mettre en évidence des dépôts glycolipidiques caractéristiques comme montré dans la figure 3 (32).

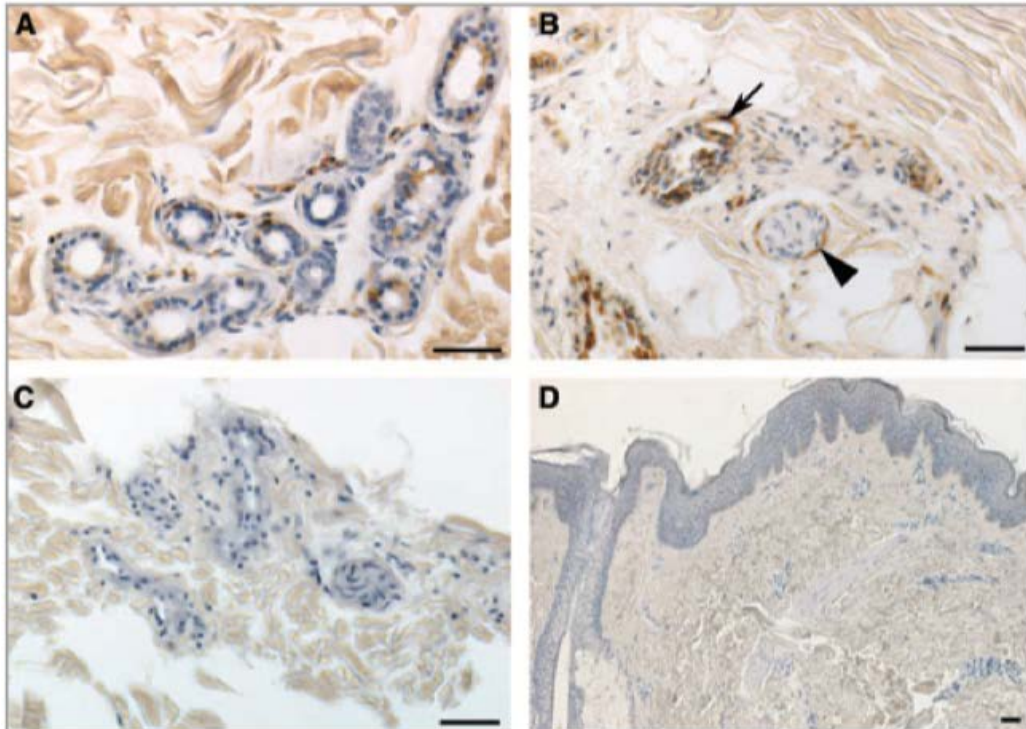


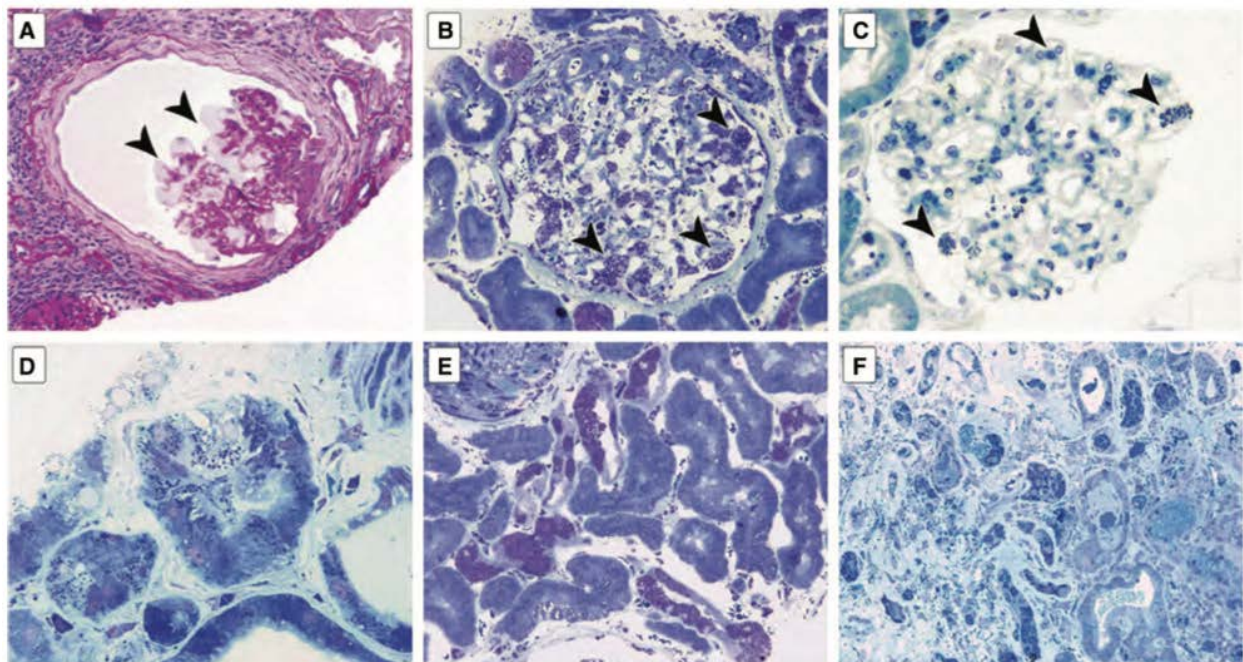
Figure 3 : Détection immunohistochimique du Gb3 dans la biopsie cutanée obtenue d'un patient atteint de la maladie de Fabry (A-C) et d'un sujet sain (D).

Source : Kanekura et al. *Br J Dermatol.* 2005

La ponction biopsie rénale (PBR) peut également montrer des images typiques comme visible dans les figures 4 et 5 (33)(34). Elle est souvent réalisée pour le bilan d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée. Lorsque les dépôts ne sont pas majeurs, leur mise en évidence n'est pas aisée. Une coopération entre le clinicien et l'anapathologiste est indispensable pour demander les colorations spécifiques (Bleu de toluidine). Sur des coupes semi-fine, sur échantillon congelé après fixation osmiée et inclusion dans une résine EPON, les inclusions sont mises en évidence par le bleu de toluidine. La microscopie électronique est également intéressante mettant en évidence les « corps zébrés » ou des aspects en bulbe d'oignon (empilements réguliers de matériel osmiophile ayant une périodicité de 40 à 50 angströms) (35). Cette



image de microscopie électronique n'est cependant pas pathognomonique car elle peut être observée dans d'autres thésaurismoses médicamenteuses (amiodarone, chloroquine). L'importance des dépôts est corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale (36). Ces dépôts peuvent régresser plus ou moins complètement sous enzymothérapie (34)(37). Leur élimination complète au sein des podocytes est plus difficile à obtenir que dans les autres cellules du parenchyme rénal.



**Figure 4** : Vacuolisation et dépôts de glycosphingolipides dans la néphropathie de Fabry en microscopie optique. (A) Vacuolisation des podocytes, ondulation des membranes basales glomérulaires et fibrose périglomérulaire et interstitielle (periodic acid-Schiff, x400). (B) Dépôts étendus dans les podocytes, les cellules mésangiales et endothéliales et les cellules épithéliales pariétales (bleu de toluidine, x400). (C) Glomérule présentant de petits dépôts occasionnels dans les podocytes (bleu de toluidine, x400). (D) Dépôts importants dans les cellules tubulaires proximales et dans l'endothélium capillaire péritubulaire (bleu de toluidine, x1000). (E) Dépôts dans les

tubules distaux proximaux (bleu de toluidine, x1000). (F) Dépôts dans les tubules et dans les capillaires péritubulaires et l'interstitium (bleu de toluidine, x200).

Source : Fogo et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010

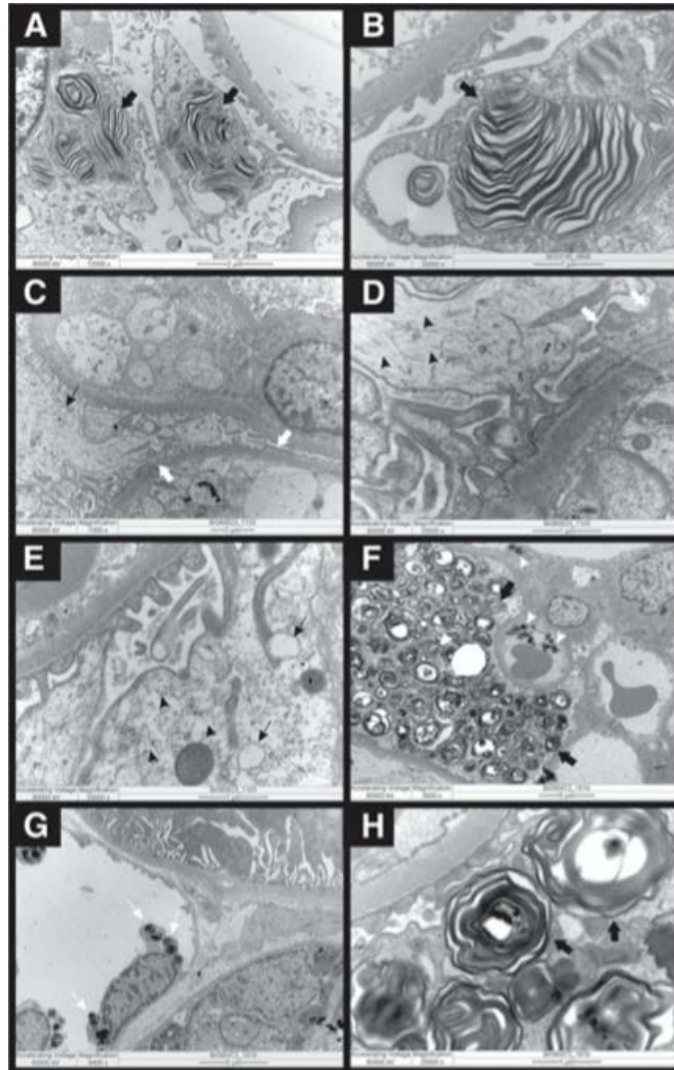


Figure 5 : Maladie de Fabry en microscopie électronique. (A) et (B) Inclusions intralysosomales, osmiophiles, lamellaires et parfois concentriques dans le cytoplasme des podocytes ressemblant à des "corps zébrés". (C), (D) et (E) Podocytes présentent un gonflement cytoplasmique formant parfois des vacuoles optiquement vides et quelques effacements de processus de pied de podocyte. (F), (G) et (H) Dépôts de



matériel lamellaire, lipidique, dense aux électrons, formant des corps concentriques, des "corps zébrés" dans le cytoplasme des podocytes et des cellules endothéliales dans les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires.

*Source : Menezes Neves et al. BMC Nephrology 2017*

La biopsie endomyocardique, lorsqu'elle est pratiquée, peut mettre en évidence une accumulation de Gb3 dans les cardiomyocytes (figure 6) (38)(39).

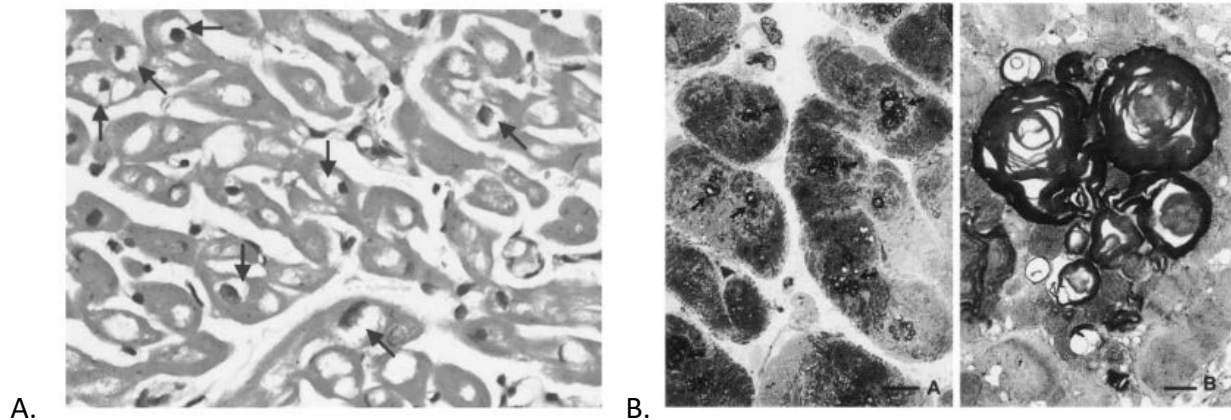


Figure 6 : Accumulation de Gb3 dans des biopsies endomyocardiques. (A) Biopsie endomyocardique de ventricule gauche montrant des myocardiocytes hypertrophiés contenant des vacuoles périnucléaires en microscopie optique. (B) Biopsie endomyocardique montrant des vacuoles périnucléaires en microscopie électronique.

*Source : Pieroni et al. Circulation. 2003*

Le dépistage familial est indispensable en raison des implications thérapeutiques et le conseil génétique qui en résulte. Il faut en informer le patient qui doit lui-même informer les membres de sa famille. Ces éléments doivent figurer dans le dossier. L'aide d'un généticien doit être proposé au propositus (40). Le dépistage néonatal n'est pas systématique en France. Il pose le problème de la multiplicité des variants non pathologiques du gène GLA et du manque de fiabilité du test enzymatique notamment

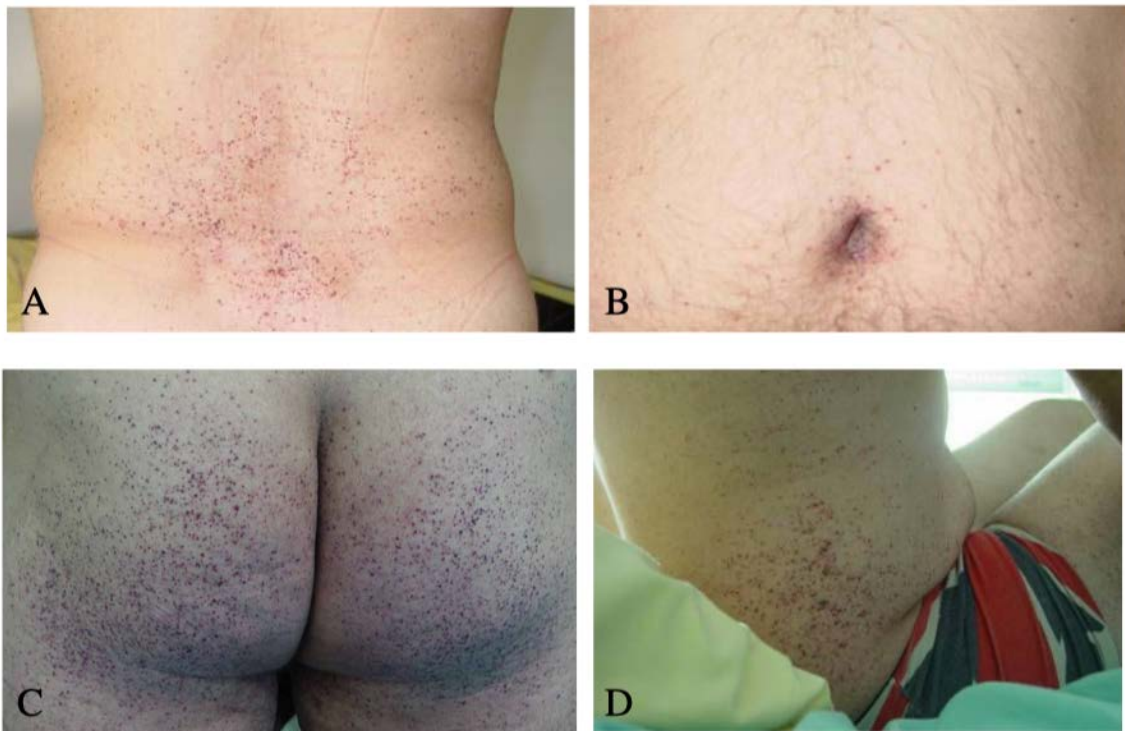
chez les individus de sexe féminin (41). Au cours de la grossesse, après une concertation multidisciplinaire et l'accord des parents, une biopsie est à discuter selon les recommandations HAS de novembre 2010. Si l'indication est retenue, une biopsie des villosités choriales à 12/13 semaines d'aménorrhée (ou éventuellement une ponction de liquide amniotique) pourra être réalisée si le fœtus est de sexe masculin. Elle permettra de rechercher la mutation si elle est connue ou de réaliser un dosage enzymatique. Cependant, depuis l'avènement de l'enzymothérapie, le diagnostic prénatal est de moins en moins pratiqué.

Compte tenu de la nature parfois peu spécifique de la présentation clinique, la maladie de Fabry est généralement évoquée plusieurs années après le début symptômes entraînant un retard diagnostique important (7). En effet, cette maladie rare et mal connue fait souvent l'objet d'une errance diagnostic bien décrite dans les différents témoignages recueillis auprès des patients. On parle alors d'«odyssée diagnostique» (42). De faux diagnostics peuvent être posés : sclérose en plaques, fibromyalgie, syndrome du côlon irritable, troubles psychiatriques, maladie de Ménière, cardiomyopathie hypertrophique idiopathique, insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée ou sur néphropathie diabétique (43). Il est donc primordial d'améliorer les stratégies de dépistage, notamment par le biais de la formation universitaire ou des communications scientifiques (44).

### ***Manifestations cliniques de la maladie de Fabry***

Les patients porteurs de la maladie de Fabry présentent une diversité d'atteintes viscérales, plus ou moins sévères.

L'angiokératome est l'atteinte la plus visible de la maladie de Fabry. Il s'agit de multiples petites lésions cutanées surélevées de couleur rouge-violet (figure 7). Ils correspondent à de petits angiomes superficiels liés aux dépôts dans les cellules endothéliales vasculaires de la peau. Ils commencent à apparaître dès l'enfance et sont classiquement situés au niveau des fesses, de l'aîne, de la racine des cuisses et autour de l'ombilic. Ils sont un marqueur de gravité de l'atteinte de la maladie (10)(45)(46). Il existe une incidence plus élevée du phénomène de Raynaud chez les patients atteints de la maladie de Fabry (47). Des œdèmes lymphatiques sont également décrits (48).



**Figure 7** : Angiokératomes au niveau du bas du dos (A) de l'ombilic (B) des fesses (C) et des flancs (D).

*Source : Germain et al. Orphanet J Rare Dis. 2010*

Une atteinte caractéristique de la maladie de Fabry, observée relativement tôt, est la « cornea verticillata » ou cornée verticillée qui correspond à des opacités cornéennes,

visible à la lampe à fente, sans conséquences sur la vision (figure 8). Il est à noter qu'elle n'est pas spécifique car observable sous hydroxychloroquine. Les patients peuvent également présenter une tortuosité des vaisseaux conjonctivaux et rétiniens ainsi qu'une cataracte (49)(50).

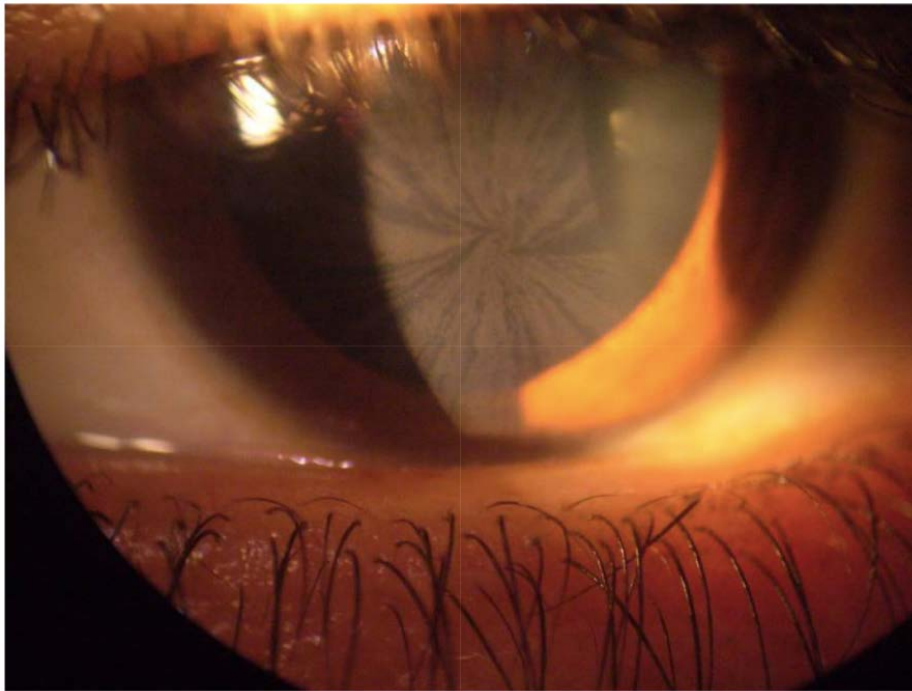


Figure 8 : Cornea verticillata d'une patiente hétérozygote pour la maladie de Fabry par Dr Juan-Manuel POLITEI, Buenos-Aires, Argentine.

*Source : Germain et al. Orphanet J Rare Dis. 2010*

L'atteinte neurologique périphérique prend la forme de douleurs intermittentes des extrémités, souvent invalidantes : les acroparesthésies. Les crises douloureuses aiguës peuvent durer quelques heures à quelques jours (46). Elles débutent généralement dans l'enfance et peuvent disparaître à l'âge adulte. Ces symptômes sont dus à l'effet neurotoxique direct de l'accumulation de glycolipides (51).

L'atteinte neurologique centrale, liée aux dépôts de Gb3 au niveau des neurones du système nerveux central, comprend une diversité de symptômes allant de céphalées aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et accidents ischémiques transitoires (AIT) chez le sujet jeune dès la troisième décennie (10)(52). Elle comprend également une atteinte cérébrovasculaire asymptomatique avec une leucoencéphalopathie multifocale visible à l'IRM liée à des anomalies microvasculaires (figure 9) (53). A terme, l'évolution peut se faire vers la démence (54).

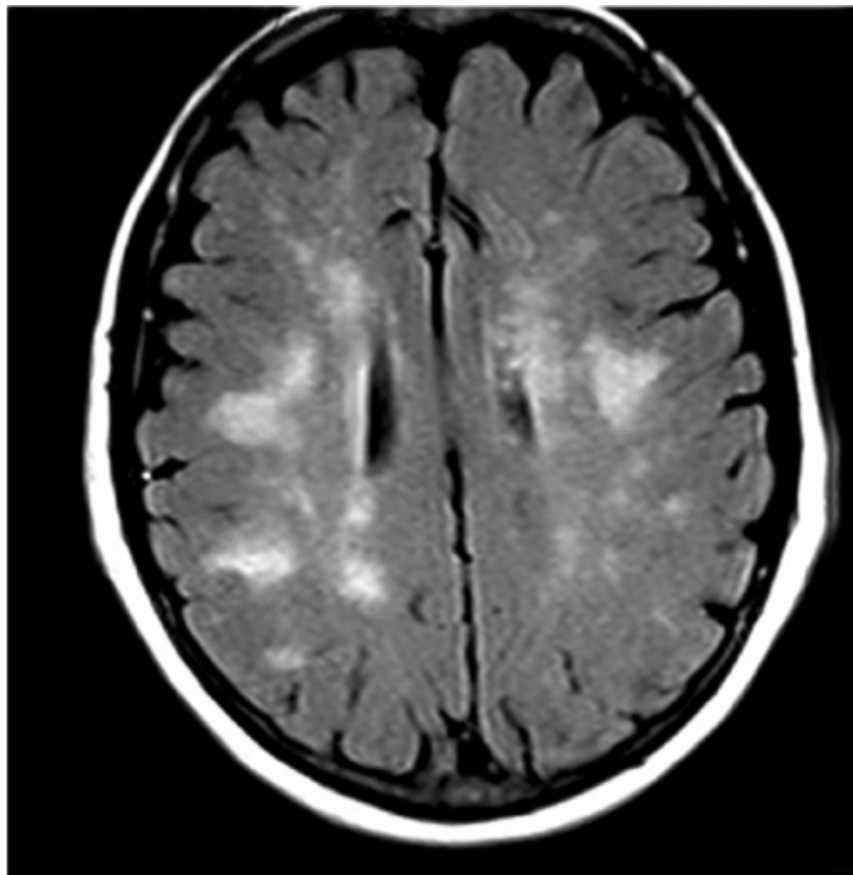


Figure 9 : IRM cérébrale (Flair) d'une patiente de 54 ans atteinte de la maladie de Fabry : leucoencéphalopathie silencieuse multifocale.

*Source : Buechner et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008*

L'atteinte du système nerveux autonome, liée à l'accumulation de glycolipides dans les ganglions spinaux et les ganglions sympathiques se traduit notamment par une hypotension orthostatique (55).

L'atteinte cardiaque est liée à l'accumulation progressive de glycolipides dans le myocarde et les valves cardiaques. Elle entraîne une cardiomyopathie hypertrophique (non infiltrative). Elle comprend une hypertrophie ventriculaire gauche visible en échographie ou en IRM cardiaque (figure 10 et 11). Elle entraîne également une valvulopathie principalement mitrale, des anomalies coronaires et des troubles du rythme et de conduction. La cardiopathie évolue progressivement vers l'insuffisance cardiaque congestive. L'évolution peut être marquée par un infarctus du myocarde (46)(56)(57). Les troubles rythmiques et de conduction sont une cause de décès fréquente chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Le suivi spécialisé en cardiologie est donc très important pour dépister ce type de trouble et éviter certains médicaments comme l'amiodarone qui sont contre-indiqués dans cette population en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité alpha-Gal A (58).

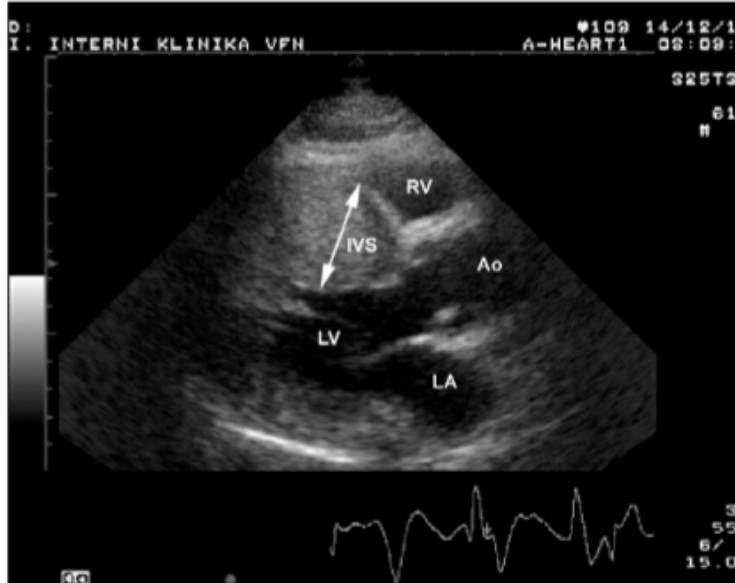


Figure 10 : Échographie d'un homme hémizygotte atteint de la maladie de Fabry montrant une hypertrophie ventriculaire gauche.

*Source : Linhart et al. J. Inherit. Metab. Dis. 2001*

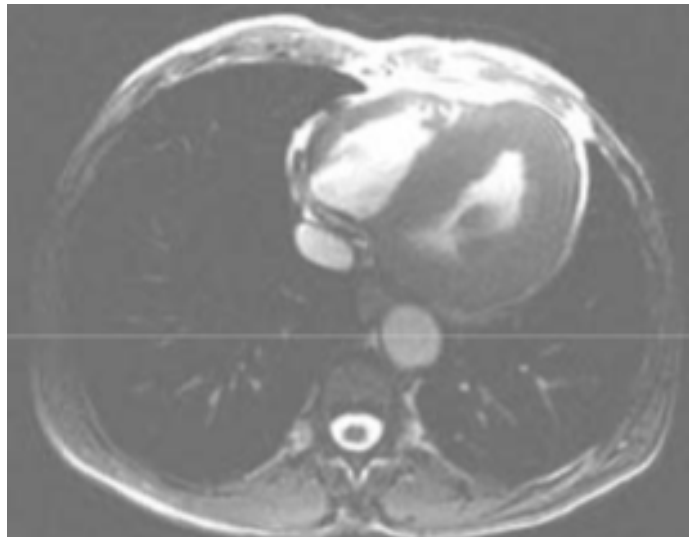


Figure 11 : Cardiomyopathie hypertrophique chez un homme de 56 ans porteur de la maladie de Fabry en IRM cardiaque.

*Source : Germain et al. Orphanet J Rare Dis. 2010*

L'atteinte rénale, complication majeure de la maladie de Fabry, survient à l'âge adulte. Elle entraîne initialement une protéinurie, tournant évolutif de la pathologie. L'insuffisance rénale chronique apparaît en général dans un second temps et évolue progressivement vers le stade terminal (59). L'accumulation de Gb3 entraîne un dysfonctionnement des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires. Les dépôts sont particulièrement abondants dans les podocytes, ce qui entraîne une protéinurie glomérulaire. Concernant les tubules, ce sont les tubules distaux qui sont préférentiellement touchés, ce qui entraîne une diminution de la capacité de concentration des urines et parfois une polyurie (60)(61). Les kystes des sinus rénaux et para-pyéliques, secondaires à des anomalies lymphatiques, sont plus fréquents chez les patients atteints de la maladie de Fabry par rapport aux témoins sains. Leur présence peut être une circonstance de diagnostic (62).

La maladie de Fabry provoque fréquemment des troubles digestifs avec principalement des douleurs abdominales et des diarrhées. Cette atteinte est probablement liée à un dysfonctionnement des neurones entériques et est similaire à la symptomatologie du syndrome du côlon irritable (63)(64).

Une atteinte ORL, avec perte auditive et crises vertigineuses, qui peut être progressive ou soudaine, est courante dans la maladie de Fabry (65)(66).

Dans certains cas, il existe une atteinte pulmonaire progressive avec bronchite chronique, respiration sifflante et/ou dyspnée (67).

Les manifestations psychiatriques telles que la dépression et l'anxiété sont fréquentes et sous-diagnostiquées et peuvent conduire au suicide (68)(69).



D'autres manifestations non spécifiques telles que la fatigue chronique et l'hypohidrose (voir quelque fois l'hyperhidrose) avec intolérance à l'exercice physique ont été décrites (10)(70). Ces manifestations ont un impact important sur la qualité de vie et le pronostic fonctionnel.

Il existe plusieurs types de présentations cliniques. Le phénotype classique est caractérisé par un début des symptômes précoce dans l'enfance avec acroparesthésies, angiokératomes, cornée verticillée, hypohidrose et fréquemment une intolérance à l'exercice physique. L'évolution se fait vers des atteintes d'organe sévères notamment au niveau cardiaque, rénal et cérébral. Il s'agit souvent d'hommes hémizigotes avec une activité alpha-Gal A effondrée (46)(61)(71). Bien qu'historiquement considérées comme porteuses saines, les femmes hétérozygotes peuvent présenter une symptomatologie aussi sévère, souvent retardée d'environ dix ans par rapport aux hommes (21).

Il existe par ailleurs des variantes atypiques de la maladie. Elles sont généralement d'apparition tardive (troisième à septième décennie). Elles sont caractérisées par une activité alpha-Gal A résiduelle (29). La présentation clinique est alors dominée par une atteinte organique en particulier. Le plus souvent, il s'agit de l'atteinte cardiaque (variante cardiaque), généralement découverte au décours d'un bilan d'une HVG ou d'une cardiopathie inexpliquée (72)(73)(74)(75). L'atteinte peut également être purement rénale (variante rénale), parfois découverte au décours d'un dépistage chez des patients dialysés avec une néphropathie indéterminée (76)(77)(78)(79).

### ***Prise en charge thérapeutique***

A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Le principal traitement a longterm consisté en la prise en charge symptomatique des complications de la maladie. Des traitements spécifiques ont vu le jour à partir de 2001. Les options thérapeutiques aujourd'hui disponibles sont l'enzymothérapie substitutive ou le chaperon pharmacologique.

L'alpha-galactosidase A recombinante vise à remplacer l'enzyme déficitaire chez les patients atteints de la maladie de Fabry (80). En 2001, deux formulations de thérapie de remplacement enzymatique ont été approuvées en Europe. L'agalsidase alfa (Replagal® de Shire) produit par surexpression dans une lignée cellulaire humaine et l'agalsidase beta (Fabrazyme® de Sanofi-Genzyme) produit par surexpression dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (81)(82). Elles contiennent toutes les deux la même enzyme, l'alpha-Gal A. Elles sont biochimiquement semblables et ont une biodistribution similaire dans les organes (83). Néanmoins, il existe toujours des discussions sur la supériorité de l'une ou l'autre des deux molécules puisqu'il n'y a pas eu d'essai comparatif direct. Le Replagal® s'injecte à la posologie de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines (84). Le Fabrazyme® s'injecte à la posologie de 1 mg/kg toutes les 2 semaines (85). Leur impact sur la mortalité reste encore inconnu. Néanmoins, on observe une élimination des dépôts tissulaires de Gb3 au niveau cardiaque, rénale et cutané, inversant la pathogénèse des principales manifestations cliniques (85). Une amélioration des symptômes cliniques, notamment une réduction des douleurs neuropathiques, une amélioration des symptômes digestifs et une amélioration de la qualité de vie, a été

montrée sous traitement (63)(84). L'enzymothérapie semble également ralentir la progression de la maladie rénale et améliorer la cardiomyopathie hypertrophique (80)(86)(87). En ce qui concerne l'atteinte du système nerveux central, la thérapie de remplacement ne semble pas réduire le risque d'AVC (53). En revanche, elle permet vraisemblablement de stabiliser l'évolution des lésions de la substance blanche liées à l'atteinte microvasculaire (88). Plus l'instauration de l'enzymothérapie est tardive, moins son bénéfice sur les lésions d'organe cible est important, notamment après l'installation de la fibrose tissulaire (89)(90)(91).

En ce qui concerne les critères d'initiation de la thérapie de remplacement enzymatique, il n'existe pas de recommandation uniforme mais des directives d'experts sont disponibles. Elles sont présentées dans la figure 12 (92).

	No signs or symptoms	Renal*	Cardiac*	CNS*	Pain*	GI*
<b>Classical FD, males</b>	if $\geq 16$ years of age (Class IIB)	- microalbuminuria <sup>†</sup> (Class I) - proteinuria <sup>†</sup> (Class I) - renal insufficiency (GFR 60–90) <sup>§</sup> (Class I) - renal insufficiency (GFR 45–60) <sup>§</sup> (Class IIB)	- cardiac hypertrophy (MWT > 12 mm) without (or only minimal signs of) fibrosis (Class I) - signs of cardiac rhythm disturbances <sup>§</sup> (Class I)	- WMIs (Class IIB) - TIA/stroke (Class IIA) - hearing loss, corrected for age (Class IIB)	- neuropathic pain (Class IIA) - neuropathic pain even if completely controlled (not interfering with daily activities) with pain medication (Class IIB)	GI symptoms (Class IIA if < 16 years of age, Class IIB if > 16 years of age)
<b>Non-classical FD, males</b>		- microalbuminuria <sup>†</sup> (Class I) - proteinuria <sup>†</sup> (Class I) - renal insufficiency (GFR 60–90) <sup>§</sup> (Class IIA) - renal insufficiency (GFR 45–60) <sup>§</sup> (Class IIB)	- cardiac hypertrophy (MWT > 12 mm) without (or only minimal signs of) fibrosis (Class I) - signs of cardiac rhythm disturbances <sup>§</sup> (Class I)	- WMIs (Class IIB) - TIA/stroke (Class IIA) - hearing loss, corrected for age (Class IIB)	- neuropathic pain (Class IIA) - neuropathic pain even if completely controlled (not interfering with daily activities) with pain medication (Class IIB)	GI symptoms (Class IIA if < 16 years of age, Class IIB if > 16 years of age)
<b>Classical FD, females</b>		- microalbuminuria <sup>†</sup> (Class IIB) - proteinuria <sup>†</sup> (Class IIB) - renal insufficiency (GFR 60–90) <sup>§</sup> (Class IIA) - renal insufficiency (GFR 45–60) <sup>§</sup> (Class IIB)	- cardiac hypertrophy (MWT > 12 mm) without (or only minimal signs of) fibrosis (Class I) - signs of cardiac rhythm disturbances <sup>§</sup> (Class I)	- WMIs (Class IIB) - TIA/stroke (Class IIA) - hearing loss, corrected for age (Class IIB)	- neuropathic pain (Class IIA) - neuropathic pain even if completely controlled (not interfering with daily activities) with pain medication (Class IIB)	GI symptoms (Class IIA if < 16 years of age, Class IIB if > 16 years of age)
<b>Non-classical FD, females</b>		- microalbuminuria <sup>†</sup> (Class IIB) - proteinuria <sup>†</sup> (Class IIB) - renal insufficiency (GFR 60–90) <sup>§</sup> (Class IIB) - renal insufficiency (GFR 45–60) <sup>§</sup> (Class IIB)	- cardiac hypertrophy (MWT > 12 mm) without (or only minimal signs of) fibrosis (Class I) - signs of cardiac rhythm disturbances <sup>§</sup> (Class I)	- WMIs (Class IIB) - TIA/stroke (Class IIA) - hearing loss, corrected for age (Class IIB)	- neuropathic pain (Class IIA) - neuropathic pain even if completely controlled (not interfering with daily activities) with pain medication (Class IIB)	GI symptoms (Class IIA if < 16 years of age, Class IIB if > 16 years of age)

\*consistent with FD and not fully explained by other pathology; <sup>†</sup>according to international guidelines of kidney disease, KDIGO criteria; <sup>§</sup>in ml/min/1.73 m<sup>2</sup> corrected for age (>40 years: -1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year); <sup>§</sup>sinus bradycardia, AF, repolarization disorders; ERT = enzyme replacement therapy; GFR = glomerular filtration rate; MWT = maximal wall thickness; CNS = central nervous system; WMIs = white matter lesions; TIA = transient ischemic attack; GI = gastrointestinal.

**Figure 12** : Critères de consensus pour l'initiation de la thérapie de remplacement enzymatique.

Source : Biegstraaten et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015

Le principal effet indésirable de l'enzymothérapie est la formation d'anticorps dirigés contre le traitement. Ils sont en partie neutralisants, ce qui signifie qu'ils peuvent parfois avoir la capacité d'inhiber l'activité de l'enzyme recombinante, atténuant la réponse thérapeutique chez les patients traités (93). Ils apparaissent un peu plus fréquemment sous agalsidase beta. Plusieurs auteurs suggèrent que cette différence d'immunogénicité est liée à la posologie recommandée qui est cinq fois plus élevée (94). En cas d'apparition de ce type d'anticorps, il est possible de renforcer la posologie de l'enzymothérapie ou éventuellement de discuter un changement de molécule.

Le migalastat (Galafold<sup>®</sup>) est un chaperon pharmacologique des formes mutantes de l'alpha-Gal A. Son rôle est d'assister l'enzyme dans son repliement tridimensionnel et

ainsi la stabiliser pour rétablir son activité enzymatique (95). Pour être éligible à ce traitement, le patient doit être porteur d'une mutation compatible (96). La détermination de cette compatibilité est basée sur un test biologique. Il s'agit du test HEK validé par les bonnes pratiques de laboratoire (Good Laboratory Practice) : le test GLP HEK. On estime que 35 à 50 % des patients atteints de la maladie de Fabry présentent une mutation compatible (97). Le migalastat doit être pris *per os* et à jeun, à la posologie de 123mg tous les deux jours à la même heure de la journée, ce qui implique une bonne observance thérapeutique de la part du patient. Il est contre-indiqué si le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ce traitement a montré son efficacité dans l'élimination des dépôts tissulaires de Gb3, dans l'amélioration de l'atteinte cardiaque et rénale ainsi que dans l'amélioration des symptômes digestifs (32)(97)(98).

En ce qui concerne les thérapeutiques non spécifiques, l'objectif est de prendre en charge les complications de la maladie, principalement cardiovasculaire et rénale. La prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire associés est primordiale, notamment la prévention du tabagisme. L'HTA, souvent d'apparition tardive après dégradation de la fonction rénale, doit impérativement être traitée. Les mesures de néphroprotection doivent être mises en place dès l'apparition d'une protéinurie avec, entre autres, l'instauration d'un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas d'évolution de la maladie rénale vers le stade terminale, un traitement de suppléance est à débiter (hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe rénale). La survie des patients hémodialysés atteints de la maladie de Fabry est moins bonne que chez les patients hémodialysés atteints d'une autre néphropathie (99). La transplantation rénale permet de corriger localement le défaut métabolique en restaurant une activité alpha-Gal A à partir

du rein transplanté. Les transplantés atteints de la maladie de Fabry ont une survie du greffon similaire aux autres transplantés (100). Concernant la prise en charge cardiologique, en plus d'une surveillance rapprochée, les anomalies significatives de la conduction relèvent de l'implantation d'un pacemaker et la prévention secondaire de la mort subite indique la pose d'un défibrillateur automatique implantable (58).

### ***Suivi***

Étant donné son caractère multisystémique, le suivi de la maladie de Fabry doit être multidisciplinaire. Il implique tous les spécialistes concernés par les complications de la maladie (néphrologie, cardiologie, neurologie, médecine interne, ophtalmologie, dermatologie, ORL...).

Concernant le suivi de l'activité de la maladie, il existe plusieurs biomarqueurs. Néanmoins, la concentration plasmatique de Gb3 ne semble pas être un biomarqueur fiable (101). De même, il est peu probable que le Gb3 urinaire soit un bon marqueur (102). Depuis quelques années, le globotriaosylsphingosine (lysoGb3), dérivé déacylé du Gb3, est apparu comme un biomarqueur prometteur de suivi. En effet, la concentration plasmatique de lysoGb3 est retrouvée augmentée chez la plupart des patients ayant une atteinte symptomatique et est corrélée à la gravité globale de la maladie (103)(104). Le suivi biologique est particulièrement important pour l'adaptation thérapeutique (105)(106)(107).

## **Méthodes**

### ***Type d'étude***

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive multicentrique portant sur les patients atteints de maladie de Fabry suivis dans les centres hospitaliers des Hauts-de-France.

### ***Objectif de l'étude***

L'objectif de l'étude était d'analyser la population avec une description des atteintes cliniques et biologiques de la maladie ainsi que la création d'un registre à l'échelle régionale regroupant ces patients. Nous nous sommes également intéressés au suivi de ces patients et particulièrement à l'utilisation du Lyso-Gb3 dans le suivi.

### ***Population étudiée***

#### **I. Critères d'inclusion**

Tous les patients adultes suivis ou ayant été suivis au cours des 20 dernières années, soit après l'avènement de l'enzymothérapie, pour une maladie de Fabry dans la région des Hauts-de-France, vivants ou décédés au moment du recueil, ont été inclus.

#### **II. Critères de non-inclusion**

Les patients ayant moins de 18 ans au moment du recueil n'ont pas été inclus.

### III. Critères d'exclusion

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

## ***Recueil de données***

Les patients ont été sélectionnés par interrogation des praticiens des services, soit directement, soit en passant par la prescription d'enzymothérapie obtenue auprès d'un laboratoire pharmaceutique (Sanofi-Genzyme). Nous avons retrouvé sept centres dans la région où des patients atteints de la maladie de Fabry étaient suivis : le CHU de Lille, le CH de Laon, le CH de Valenciennes, le CHU d'Amiens, le CH de Boulogne-sur-Mer, le CH de Dunkerque et le CH de Maubeuge. Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective à partir de l'analyse des dossiers médicaux sur une période de six mois entre janvier 2021 et juillet 2021. Les patients ont été informés individuellement du projet via une note d'information avec la possibilité de s'y opposer.

## ***Données étudiées***

### I. Caractéristiques générales

- Année de naissance
- Âge de décès
- Sexe
- Centre de suivi



## II. Données génétiques

- Recueil du type de mutation génétique de chaque patient si disponible dans le dossier (faux-sens, non-sens, insertion, duplication, mutation connue ou non...)

## III. Comorbidités

- HTA traitée
- IMC au diagnostic en kg/m<sup>2</sup>
- Tabac actif ou sevré

## IV. Diagnostic

- Année de diagnostic et âge au diagnostic
- Cas familiaux connus
- Alphagalactosidase A leucocytaire au diagnostic
- Spécialiste ayant posé le diagnostic
- Recours à un examen histologique pour orienter le diagnostic (PBR ou biopsie cutanée)

## V. Atteintes de la maladie de Fabry

### A. Symptômes généraux

- Altération de l'état général
- Hypohidrose

## B. Atteinte cutanée

- Angiokératome
- Autres atteintes cutanées (syndrome de Raynaud, xérose cutanée)

## C. Atteinte ophtalmologique

- Cornée verticillée
- Autres atteintes ophtalmologiques (baisse de l'acuité visuelle, anomalie des vaisseaux conjonctivaux, cataracte)

## D. Atteinte cochléo-vestibulaire

- Hypoacousie de perception
- Crises vertigineuses d'origine vestibulaire

## E. Atteinte neurologique

### 1) Atteinte du système nerveux central

- AVC ou AIT
- Atteinte neurologique centrale visible en imagerie (leuco-ariose, lésions ischémiques...)
- Céphalées
- Démence

### 2) Atteinte du système nerveux périphérique

- Acroparesthésie comprenant la description de douleurs paroxystiques des membres, la perte de perception du froid et du chaud des extrémités ou la sensation de pieds froids

### 3) Atteinte du système nerveux autonome

- Hypotension orthostatique

### F. Atteinte cardiaque

- HVG
- Insuffisance cardiaque avec FEVG <45%
- Atteinte myocardique avec remaniement visible à l'IRM
- Atteinte valvulaire
- Trouble du rythme et/ou trouble de conduction

### G. Atteinte néphrologique

#### 1) Protéinurie en mg/24h ou mg/g de créatinurie

- Taux au diagnostic et taux maximum retrouvé au cours du suivi

#### 2) DFG estimé selon le CKD-EPI en mL/min/1,73m<sup>2</sup>

- Au diagnostic, à un an, à 10 ans et à 20 ans de suivi

### H. Atteinte digestive

- Trouble du transit (diarrhée, constipation)
- Douleurs abdominales

### I. Atteinte respiratoire

- Dyspnée d'effort, réduction de capacité de diffusion de gaz, anomalies spirométriques

### J. Atteinte lymphatique

- Œdème lymphatique des membres inférieurs

K. Atteinte psychiatrique

- Dépression, anxiété

VI. Suivi

A. Généralités

- Durée du suivi en années depuis le diagnostic au 01/01/2021
- Patient ayant bénéficié d'un conseil génétique pour sa descendance au cours de son suivi

B. Suivi spécialisé (au moins une consultation)

- En médecine interne, en néphrologie, en cardiologie, en neurologie, en ophtalmologie, en ORL, en dermatologie et en psychiatrie

C. Suivi néphrologique

- Date de première consultation en néphrologie
- Délai entre le diagnostic et la première consultation en néphrologie

D. Suivi biologique

- Dosage du LysoGb3 plasmatique
- Dosage du Gb3 urinaire

E. Cause de décès

- Liée ou non à la maladie de Fabry

## VII. Prise en charge thérapeutique

### A. Enzymothérapie

#### 1) Agalsidase alfa

- Nombre de patients traités

#### 2) Agalsidase beta

- Nombre de patients traités

#### 3) Anticorps

- Présence d'anticorps
- Type d'anticorps (dirigés contre Agalsidase alfa ou beta)
- Délai d'apparition des anticorps

### B. Molécule chaperonne

- Nombre de patients traités
- Nombre de patients non éligible au traitement
- Date de début du traitement

### C. Traitement non spécifique

#### 1) Atteinte rénale

- Prise en charge en hémodialyse
- Prise en charge en dialyse péritonéale
- Transplantation rénale

#### 2) Atteinte cardiaque

- Mise en place d'un défibrillateur implantable ou d'un pacemaker

## ***Analyses statistiques***

L'ensemble des statistiques ont été réalisées sur le logiciel Excel version 2021. Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de valeurs absolues avec leur pourcentage. Les variables quantitatives sont présentées sous la forme de médianes avec leur étendue.

## **Résultats**

### ***Caractéristiques générales de la population***

Au total, 55 patients adultes atteints de la maladie de Fabry et suivis dans les Hauts-de-France ont été inclus dans l'étude. En supposant que notre cohorte comprend tous les patients atteints de la région et que les Hauts-de-France compte presque 6 millions d'habitants, la prévalence de la maladie chez les patients adultes dans la région serait d'un peu plus de 1/120000. Parmi ces patients, il avait 30 individus de sexe masculin soit 54,5% de la population. Leur âge médian au 01/01/2021 était de 49,5 ans [18-78]. Ces informations sont résumées dans le tableau 1 en annexe.

### ***Répartition géographique des patients***

La répartition des patients en fonction du centre de suivi est la suivante : 21 patients soit 38,2% sont suivis au CHU de Lille, 13 patients soit 23,6% sont suivis au CHU d'Amiens, huit patients soit 14,5% sont suivis au CH de Maubeuge, six patients soit 10,9% sont suivis au CH de Boulogne-sur-Mer, cinq patients soit 9,1% sont suivis au CH de Laon, un patient soit 1,8% est suivi au CH de Valenciennes et un patient soit 1,8% est suivi au CH de Dunkerque. Cette répartition est représentée dans la figure 13.

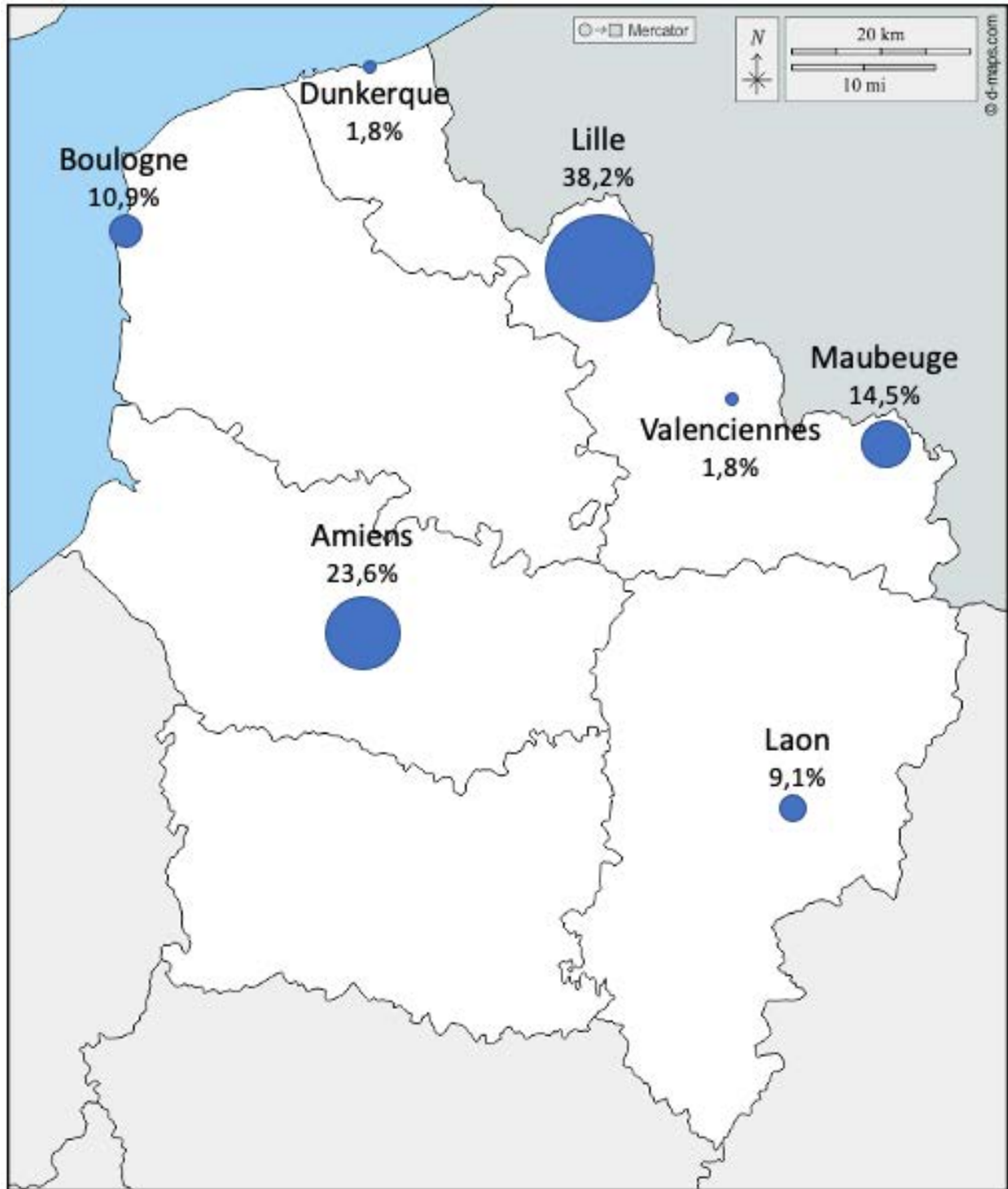


Figure 13 : Répartition géographique des patients selon leur centre de suivi.



## Données génétiques

La mutation génétique en cause était renseignée dans le dossier de 46 patients soit 83,6% des dossiers. Il existait 14 mutations au sein de notre population. Parmi ces mutations, huit étaient des mutations de type faux-sens (57,1%), trois de type non-sens (21,4%), une de type insertion (7,1%), une de type duplication (7,1%) et une dont le type n'a pas été retrouvé. Le détail des mutations est présenté dans le tableau 2 en annexe. La répartition des mutations chez les patients pour qui l'information était disponible est représentée figure 14.

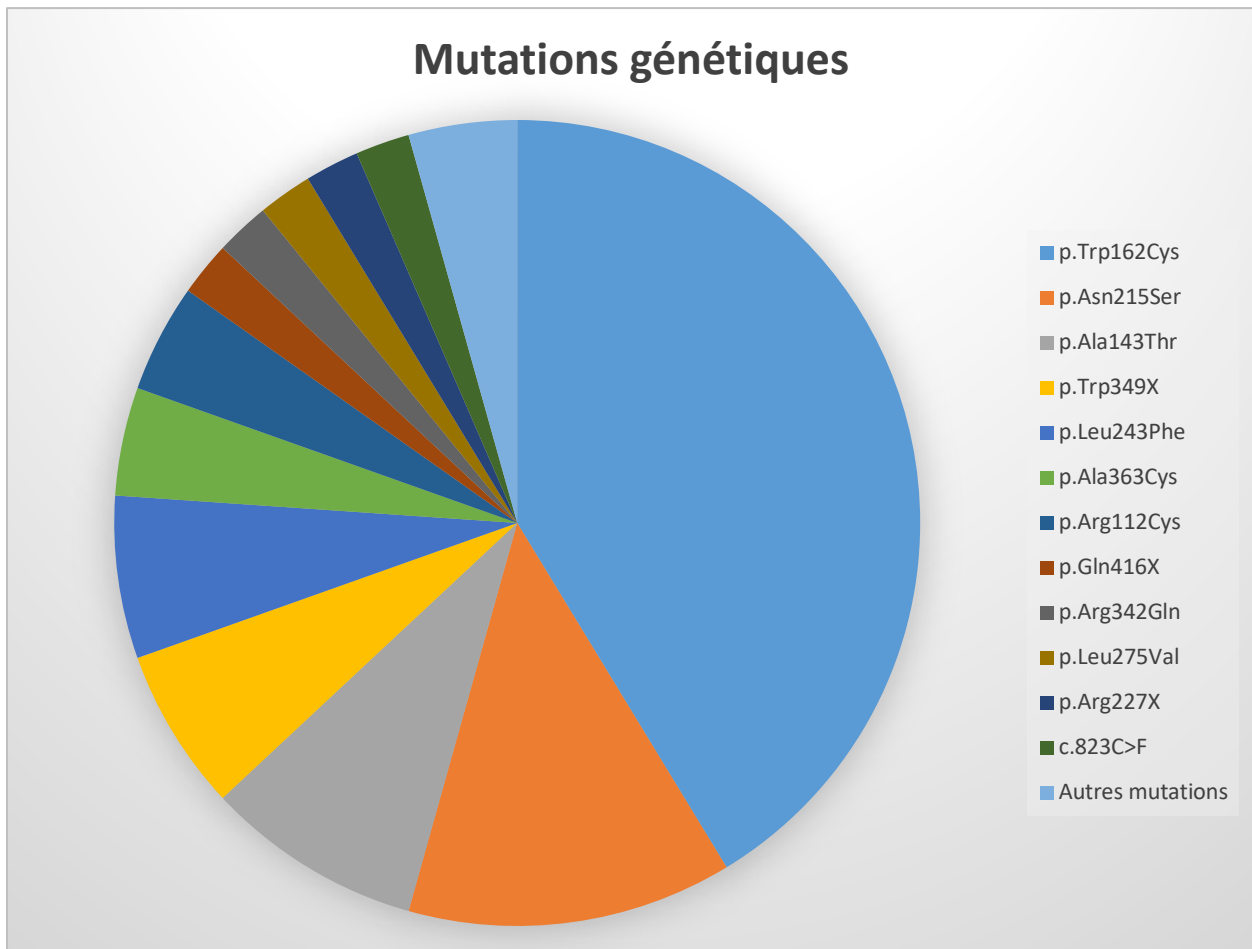


Figure 14 : Mutations génétiques retrouvées dans notre population selon leur fréquence.

## **Comorbidités**

### I. HTA

Parmi les patients inclus, 26 soit 48,2% présentaient une HTA sous traitement antihypertenseur (tableau 3).

### II. Obésité au diagnostic

L'obésité a été définie par un IMC égal ou supérieur à 30,0 kg/m<sup>2</sup>. Il y avait 12 patients obèses au diagnostic soit 27,9% de notre population. L'IMC médian au diagnostic était de 25 kg/m<sup>2</sup> [17-48]. L'IMC médian des hommes au diagnostic était de 25 kg/m<sup>2</sup> [17,5-48] et celui des femmes de 27 kg/m<sup>2</sup> [17-39] (tableau 3).

### III. Tabagisme

Parmi les malades inclus, 27 présentaient un tabagisme actif ou sevré soit 50,9% des cas (tableau 3).

## ***Description des caractéristiques au diagnostic***

### I. Âge au diagnostic

L'âge médian au diagnostic de maladie de Fabry était de 35 ans [8-72]. L'âge médian au diagnostic était de 44 ans [8-72] chez les hommes et de 33 ans [8-63] chez les femmes. En ce qui concerne les cas index (premiers cas connus dans la famille), l'âge médian au diagnostic était 41,5 ans [8-72]. L'âge médian au diagnostic des cas index de sexe masculin est de 45 ans [8-72] et de 37,5 ans [15-53] chez les cas index de sexe féminin (tableau 4).

## II. Année de diagnostic

Nous avons étudié l'année de diagnostic pour chaque patient en les regroupant par décennie. La répartition est la suivante :

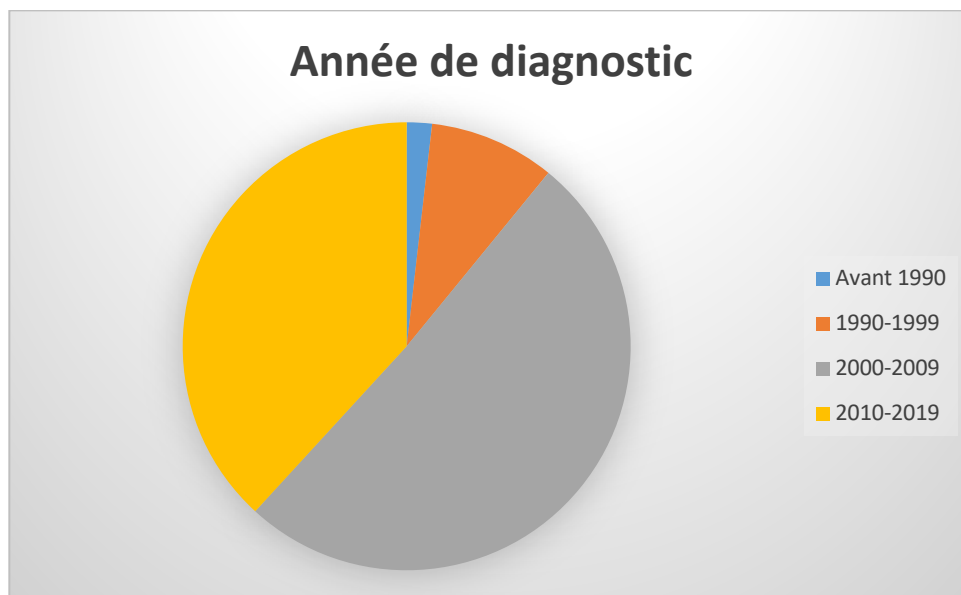


Figure 15 : Année de diagnostic par décennie.

Dans notre population, on observe environ huit fois plus de nouveaux cas à partir de l'année 2000 que sur toute la période la précédant.

## III. Contexte familial

Notre population comptait 10 familles et 17 cas isolés. Parmi les familles, une famille comptait 13 membres, une famille quatre membres, trois familles trois membres et six familles deux membres. Il existait des cas connus dans la famille pour 45 malades soit 81,8% des patients.

#### IV. Spécialiste ayant posé le diagnostic

La multiplicité des atteintes de la maladie de Fabry a pour conséquence une diversité des symptômes initiaux amenant les malades à consulter. De ce fait, le diagnostic peut être posé par différentes spécialités. Dans notre population, la répartition était la suivante :

- 33,3% au cours d'une enquête familiale (n=18)
- 29,6% en néphrologie (n=16)
- 18,5% en médecine interne (n=10)
- 11,1% en cardiologie (n=6)
- 3,7% en ophtalmologie (n=2)
- 1,9% en neurologie (n=1)
- 1,9% en dermatologie (n=1)
- L'information n'a pas été retrouvée pour un patient

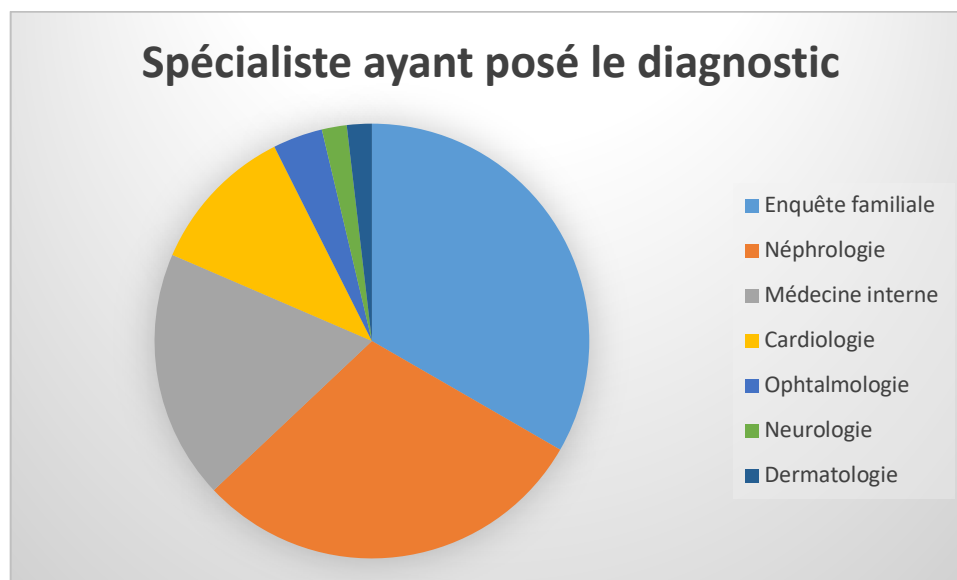


Figure 16 : Spécialiste ayant posé le diagnostic.

## V. Dosage de l'alpha-Gal A au diagnostic

En ce qui concerne le dosage de l'alpha-Gal A au diagnostic (norme comprise entre 16 et 39 nmol/h/mg de protéine), il y avait 12 patients pour lesquels cette information n'a pas été retrouvée dont neuf femmes. Comme attendu, 100% des hommes pour lesquels l'information était disponible avaient un taux effondré (27/27). 75% des femmes pour lesquelles le dosage était disponible avaient un taux effondré (12/16).

## VI. Examen histologique au diagnostic

Le recours à une PBR concernait 11 malades soit 20% de la cohorte. Le recours à une biopsie cutanée concernait un patient soit 1,8% de la cohorte.

## ***Atteintes de la maladie de Fabry***

### I. Symptômes généraux (tableau 5)

#### A. Altération de la qualité de vie

Une asthénie chronique avec altération de la qualité de vie au diagnostic ou au cours du suivi était rapporté par 14 patients soit 25,5% de la population. Parmi ces patients, 8 soit 57% étaient des hommes.

#### B. Hypohidrose

Il y avait 10 patients qui se plaignaient d'un déficit de sudation soit 18,2% de notre population.

## II. Atteinte dermatologique (tableau 6)

### A. Angiokératomes

La présence d'angiokératomes était décrite chez 17 patients soit dans 30,9% des cas.

### B. Autres atteintes dermatologiques

En dehors des angiokératomes, les autres atteintes dermatologiques décrites étaient le syndrome de Raynaud et la xérose cutanée. Un syndrome de Raynaud était présent pour 1 patient soit dans 1,8% des cas et une xérose cutanée pour 6 patients soit dans 10,9% des cas.

## III. Atteinte ophtalmologique (tableau 7)

### A. Cornée verticillée

Une cornée verticillée était décrite chez 14 patients ce qui représente 36,8% des patients pour qui l'information a été retrouvée.

### B. Autres atteintes ophtalmologiques

Les patients présentant d'autres atteintes ophtalmologiques type anomalie des vaisseaux conjonctivaux, baisse de l'acuité visuelle, cataracte étaient 4 soit 8% des cas.

## IV. Atteinte cochléo-vestibulaire

Une atteinte cochléo-vestibulaire type hypoacousie ou crise vertigineuse était présente chez 15 des 55 patients soit dans 27,3% des cas.

## V. Atteinte neurologique (tableau 8)

Notre population comptait 28 patients présentant une atteinte neurologique soit 51% de la cohorte.

### A. Système nerveux central

Le nombre de patients ayant présenté un AVC et/ou un AIT était de sept soit 12,7% de la population. Une atteinte neurologique était visible en imagerie (IRM ou scanner cérébral) pour 12 patients soit 27,3% des cas parmi les patients pour lesquels cette information était disponible. Dix d'entre eux soit 18,2% rapportaient des céphalées invalidantes. Enfin, un patient soit 1,8% de la population a présenté une atteinte neurologique central évoluant vers une démence.

### B. Système nerveux périphérique

Le nombre de patients décrivant des acroparesthésies était de 23 soit 41,8% de notre population.

### C. Système nerveux autonome

En ce qui concerne l'hypotension orthostatique, elle était décrite chez deux patients soit 3,6% de la cohorte.

## VI. Atteinte cardiaque (tableau 9)

Notre population comptait 33 patients présentant une atteinte cardiaque soit 61,1% de la cohorte.

#### A. HVG

Une HVG est rapportée dans le dossier médical de 26 patients soit 50% de la population.

#### B. Insuffisance cardiaque

Une insuffisance cardiaque avec une FEVG<45% était retrouvée en échographie transthoracique chez 6 patients soit 11,3% de la population.

#### C. Remaniement pathologique en imagerie

Dans notre cohorte, 14 patients présentaient atteinte myocardique compatible avec la maladie de Fabry (hypertrophie, plages ischémiques) à l'IRM cardiaque soit 25,4% de la cohorte.

#### D. Atteinte valvulaire

Des anomalies valvulaires en lien avec la maladie de Fabry (valvulopathie, fuite mitrale) étaient décrites en échographie transthoracique chez 9 patients soit 17% de la population.

#### E. Trouble du rythme et trouble de conduction

Le nombre de patients souffrant de troubles du rythme et/ou de trouble de conduction cardiaques était de 19 soit 35,2% de la cohorte.

#### VII. Atteinte néphrologique

Notre population comptait 25 patients présentant une atteinte néphrologique soit 45,5% de la cohorte.



### A. Protéinurie (tableau 10A)

La protéinurie était renseignée dans le dossier médical de 45 patients de notre cohorte. Elle était considérée pathologique au-delà de 300 mg/24h ou 300 mg/g de créatininurie.

#### 1) Protéinurie au diagnostic

La protéinurie était pathologique dès le diagnostic pour 8 patients soit 17,7% des cas. Parmi ces patients, le taux de protéinurie au diagnostic était reparti de la façon suivante : quatre d'entre eux avaient une protéinurie au diagnostic compris entre 300 et 1000 mg, deux entre 1000 et 3000 mg et deux au-dessus de 3000 mg.

#### 2) Protéinurie maximale

La protéinurie au cours du suivi était pathologique pour neuf patients soit 20% de la cohorte. Parmi ces patients, le taux de protéinurie maximal était reparti de la façon suivante : deux d'entre eux avaient une protéinurie maximal compris entre 300 et 1000 mg, trois entre 1000 et 3000 mg et quatre au-dessus de 3000 mg.

### B. Insuffisance rénale chronique (tableau 10B)

La fonction rénale était estimée par calcul du DFG selon le CKD-EPI en ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Les stades d'insuffisance rénale était définie selon le DFG par la classification de la HAS (figure 17).

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

**Figure 17** : Stade de l'insuffisance rénale chronique selon l'HAS.

### 1) DFG au diagnostic

La fonction rénale au diagnostic était altérée chez 15 patients de la cohorte soit 27,2% de notre population. Parmi ces patients, cinq d'entre eux présentaient une insuffisance rénale chronique de stade 2, quatre de stade 3, quatre de stade 4 et deux de stade 5.

### 2) DFG à un an de suivi

La fonction rénale à 1 an de suivi était altérée chez 16 patients de la cohorte soit 32,6% des patients pour qui l'information était disponible. Parmi ces patients, quatre d'entre eux présentaient une insuffisance rénale chronique de stade 2, quatre de stade 3, quatre de stade 4 et quatre de stade 5.

### 3) DFG à 10 ans de suivi

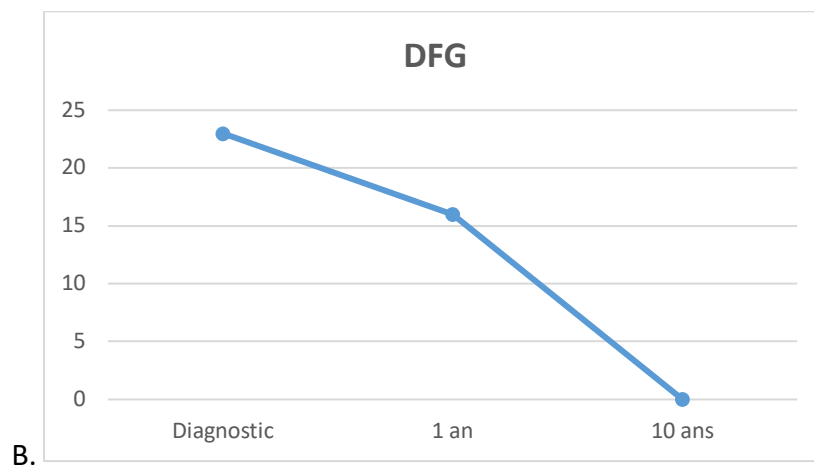
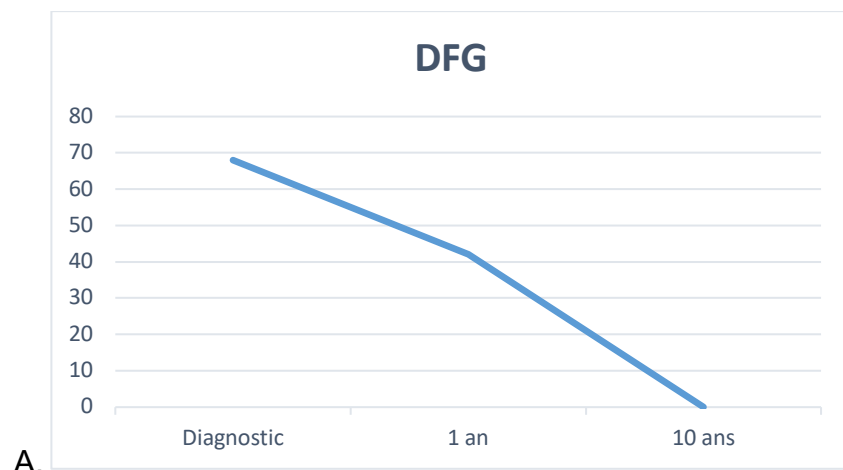
En ce qui concerne la fonction rénale à 10 ans de suivi, elle était connue pour 30 patients. Elle était altérée chez neuf patients de la cohorte soit 30% de notre population. Parmi ces patients, trois d'entre eux présentaient une insuffisance rénale chronique de stade 2, aucun de stade 3, un de stade 4 et cinq de stade 5.

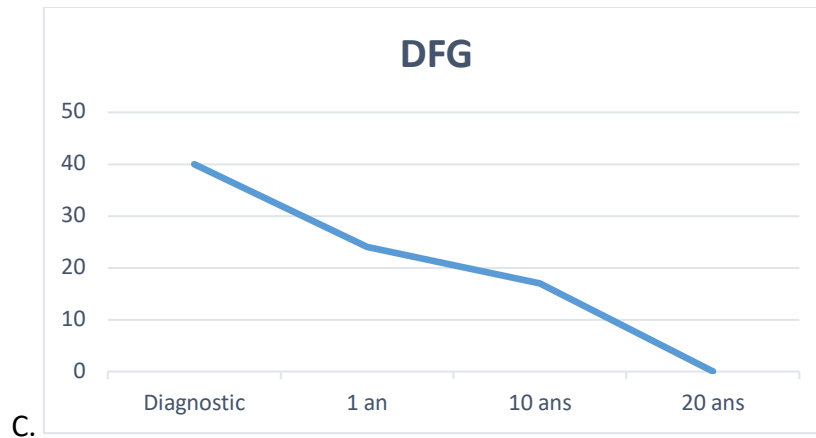
#### 4) DFG à 20 ans de suivi

En ce qui concerne la fonction rénale à 20 ans de suivi, elle était connue pour sept patients. Elle était altérée pour cinq d'entre eux soit 71,4%. Ils présentaient tous une insuffisance rénale chronique terminale de stade 5.

#### 5) Évolution de la fonction rénale

La figure 18 illustre, à travers trois exemples de notre cohorte, la rapidité à laquelle la fonction rénale des patients porteurs de la maladie de Fabry peut évoluer.





**Figure 18** : Exemples d'évolution du DFG au cours du temps chez 3 patients de notre cohorte pour qui nous avons le suivi sur 10 ans (A et B) et 20 ans (C).

#### VIII. Atteinte digestive

Des troubles du transit (diarrhée, constipation) plus ou moins accompagnés de douleurs abdominales étaient rapportés chez 10 patients soit dans 18,2% des cas (tableau 11).

#### IX. Atteinte respiratoire

Des anomalies respiratoires (dyspnée, obstruction des voies aérienne, réduction des capacités de diffusion des gaz, anomalies spirométriques) étaient retrouvées chez cinq patients soit 9,1% de la cohorte (tableau 11).

#### X. Atteinte lymphatique

Des œdèmes lymphatiques des membres inférieurs étaient présents pour sept patients soit dans 12,7% des cas (tableau 11).

## XI. Atteinte psychiatrique

Des manifestations psychiatriques (dépression ou anxiété) ont été rapportées chez 15 patients de la cohorte soit 27,3% (tableau 11).

## **Suivi**

### I. Durée de suivi

Dans notre cohorte, la durée de suivi médiane (du diagnostic au 01/01/2021) était de 13 ans [2-45] chez les patients vivants au moment du recueil.

### II. Suivi par spécialité

Étant donné le caractère multisystémique de la maladie de Fabry, les malades sont généralement suivis par plusieurs médecins de spécialité différente dépendante des atteintes d'organe présentes. Dans notre étude, nous avons considéré les patients suivis dans un service s'ils avaient été vus au moins une fois en consultation. La proportion de suivi selon la spécialité était la suivante :

- 94,5% en cardiologie (n=52)
- 76,4% en ophtalmologie (n=42)
- 74,5% en néphrologie (n=41)
- 10,9% en neurologie (n=6) cependant 70,9% de la population (n=39) avait un suivi par imageries cérébrales demandées par le médecin référent
- 65,5% en ORL (n=36)
- 52,7% en médecine interne (n=29)
- 32,7% en dermatologie (n=18)

- 18,2% en psychiatrie (n=10)



**Figure 19** : Suivi par spécialité.

### III. Suivi néphrologique

Le délai moyen entre le diagnostic et la première consultation en néphrologie pour les patients ayant un suivi néphrologique (41 patients) était de 2,6 ans. Plus de la moitié de ces patients sont vus par le néphrologue dans l'année du diagnostic.

### IV. Suivi biologique (tableau 12)

#### A. Dosage du Gb3 urinaire

Le dosage du Gb3 urinaire doit normalement être inférieur à 18 nmol/mlmol de créatinine. Il était utilisé dans le suivi de 26 de nos patients soit 47,2% de notre cohorte. Ces dosages ont été faits entre 1999 et 2016. Un dosage pathologique du Gb3 urinaire a entraîné une modification thérapeutique avec majoration de la posologie de

l'enzymothérapie pour un malade, dans un contexte d'apparition d'anticorps dirigés contre l'enzymothérapie soit 3% des cas.

#### B. Dosage du LysoGb3

Le dosage du lysoGb3 doit normalement être inférieur à 3.5 ng/ml ou à 0.6 nmol/l. Il était utilisé dans le suivi de 34 patients soit 61,8% de notre cohorte. Ces dosages ont commencé à être faits à partir de l'année 2015. On remarque que l'utilisation de plus en plus fréquente du dosage de lysoGb3 coïncide avec la disparition progressive de l'utilisation du dosage de Gb3 urinaire. Un dosage pathologique du LysoGb3 a entraîné une modification thérapeutique avec majoration de la posologie de l'enzymothérapie pour huit malades soit 23,5% des patients pour qui il était dosé. Le lysoGb3 semblait donc avoir plus de poids dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique que le Gb3 urinaire.

#### V. Conseil génétique

Douze patients de notre cohorte soit 22,2% avaient bénéficié d'un conseil génétique c'est-à-dire une consultation spécialisée pour évoquer les risques de transmission de la maladie à la descendance en vue d'un projet de grossesse.

#### VI. Décès

Parmi les patients étudiés, sept soit 12,7% de la cohorte étaient décédés avant le 01/01/2021. L'âge médian de décès était de 58 ans [49-74]. La cause du décès était liée à l'atteinte cardiaque de la maladie de Fabry (trouble du rythme, insuffisance cardiaque terminale, embolies d'origine cardiaque) pour six de ces sept patients soit 85,7% des

patients décédés. La cause du décès était inconnue pour le septième patient (tableau 13).

## ***Prise en charge thérapeutique***

### I. Traitement spécifique

#### A. Enzymothérapie (tableau 14)

##### 1) Agalsidase alpha (Replagal®)

En ce qui concerne le traitement spécifique de la maladie de Fabry, 21 patients soit 38,2% de notre population avait déjà été traité par Replagal®.

##### 2) Agalsidase beta (Fabrazyme®)

Parmi les malades inclus, 27 avaient déjà été traité par Fabrazyme® soit 49,1% de notre population.

##### 3) Anticorps dirigés contre l'enzymothérapie

L'apparition d'anticorps dirigés contre l'enzymothérapie est suspectée en cas de diminution de l'efficacité du traitement avec recrudescence des symptômes cliniques et/ou réascension des marqueurs biologiques.

Dans notre population, ils ont été recherchés pour 19 malades soit 35,1% des patients. Ils étaient négatifs pour 5 patients soit dans 26,3% des cas et positifs pour 4 patients soit dans 21% des cas. Pour 10 patients soit dans 52,6% des cas, le résultat n'était pas disponible dans le dossier. Parmi les patients présentant une positivité des anticorps, trois patients présentaient des anticorps anti-Agalsidase beta et un patient des anticorps anti-Agalsidase alpha (tableau 15).



Le délai médian d'apparition de ces anticorps après l'introduction de l'enzymothérapie était de 5 ans [1-15].

#### B. Molécule chaperonne

Le nombre de patients qui ont été mis sous Migalastat (Galafold<sup>®</sup>) était de quatre soit 7,3% de la cohorte (tableau 14). Il est à noter que cinq patients ont été jugés non éligibles en raison d'une mutation génétique non compatible avec le traitement.

### II. Traitement non spécifique (tableau 16)

#### A. À visée rénale

En ce qui concerne le traitement de suppléance rénal, 10 patients de notre cohorte ont dû avoir recours à l'hémodialyse chronique soit 18,2%, quatre à la dialyse péritonéale soit 7,2% et cinq à la transplantation rénale soit 9,1%. Parmi les 25 malades présentant une atteinte rénale, la proportion de patients ayant eu recours à l'hémodialyse chronique était de 40%, la proportion de patients à la dialyse péritonéale de 16% et la proportion de patients à la transplantation rénal de 20%. Il est à noter que certains patients sont passés d'une technique de suppléance à une autre au cours de leur suivi. Enfin, parmi les malades dialysés, cinq étaient sur liste de transplantation rénale au moment du recueil.

#### B. À visée cardiaque

Dans notre population, le nombre de patients porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur automatique implantable était de huit soit 14,5% de la population. Parmi les 33 malades présentant une atteinte cardiaque, la proportion de patients porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable était de 24,2%.

## **Discussion**

Notre étude décrit les caractéristiques cliniques et biologiques ainsi que le suivi d'une cohorte de 55 patients adultes porteurs de la maladie de Fabry, avec les spécificités de la région Hauts-de-France.

### ***Caractéristiques générales de la population***

La prévalence de la maladie retrouvée dans notre étude est de 1/120000 ce qui est inférieur mais comparable à la fourchette basse de 1/117000 retrouvée dans la littérature (5). Cette différence peut être expliquée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les patients de moins de 18 ans n'ont pas été inclus. Ensuite, on sait qu'il existe des variations de prévalence selon les régions. Enfin, tous les patients atteints de la maladie au moment du recueil n'ont probablement pas été inclus étant donné le risque important de sous-diagnostic et le possible manque de données.

Notre population présentait une légère prédominance masculine (54,5%) qui était attendue au vu du mode de transmission lié à l'X de la maladie.

### ***Répartition géographique des patients***

Concernant la répartition de la population dans la région, on observe que plus de la moitié est suivie dans un CHU (Lille ou Amiens). Étant donné la rareté de la pathologie, les malades sont probablement plus facilement envoyés dans un centre de référence.

## ***Données génétiques***

La majorité des patients de notre population avait leur mutation génétique renseignée dans le dossier. Les mutations retrouvées sont majoritairement de type faux-sens ce qui correspond à ce qui est décrit dans la littérature pour la maladie de Fabry (108). Neuf des 14 mutations génétiques retrouvées (soit 64,2%) étaient déjà décrites dans la littérature (tableau 2 en annexe) (109)(110)(111)(112)(113)(114)(115)(116)(117).

## ***Comorbidités***

Étant donné les complications cardiovasculaires, la prévention des comorbidités est très importante dans la maladie de Fabry.

Dans notre cohorte, près de la moitié des patients présentait une HTA traitée. Dans cette population, l'HTA est en partie liée à la maladie rénale et cardiaque. Outre le traitement antihypertenseur, sa prévention passe par les mesures hygiéno-diététiques et la prise en charge de la maladie rénale et cardiaque.

Presqu'un tiers des patients était obèse au diagnostic et l'IMC médian était de 25 kg/m<sup>2</sup> (peu de différence entre les hommes et les femmes). Cette proportion est un peu plus élevée que celle observée dans la population générale des Hauts-de-France qui est d'un peu plus de 20% selon l'ARS.

La moitié des malades présentait un tabagisme actif ou sevré. Cette proportion très élevée nous montre que nous avons du retard sur la prévention du tabagisme dans cette population particulièrement à risque. Il est donc primordial de mettre l'accent sur la lutte contre le tabagisme chez les patients atteints de la maladie de Fabry.

## ***Caractéristiques au diagnostic***

Dans notre cohorte, l'âge médian au diagnostic était de 35 ans. Cet âge paraît étonnement tardif surtout dans un contexte de maladie dont les symptômes peuvent apparaître dès l'enfance. L'âge moyen au diagnostic retrouvé dans la littérature est plutôt autour de 30 ans (118)(119). Il est également à préciser que, dans notre population, l'âge médian au diagnostic chez les femmes (33 ans) était moins tardif que chez les hommes (44 ans), bien que ces derniers présentent des symptômes plus précoces que les femmes. Cette situation a déjà été décrite dans la littérature (119). Ces constatations soulignent qu'il existe un important retard au diagnostic dans la région, en particulier chez les hommes. Ce phénomène peut être expliqué d'une part par les difficultés à poser le diagnostic, en lien avec l'hétérogénéité des symptômes et la méconnaissance de la maladie, d'autre part par le recours tardif à l'offre de santé, surtout pour les hommes, en lien avec la précarité qui existe dans la région (120)(121).

En revanche, on constate une importante augmentation du nombre de diagnostic dans la région à partir des années 2000. Il y a donc eu une nette amélioration du dépistage de la maladie probablement en lien avec l'avènement des traitements spécifiques et la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques qui ont sensibilisé les praticiens à cette maladie.

Concernant les circonstances de diagnostic, nos résultats soulignent l'importance du dépistage familial puisqu'il s'agit du premier mode de diagnostic (plus d'un tiers de la cohorte). Il permet un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement spécifique. Par ailleurs, on note le rôle majeur des néphrologues comme premier

spécialiste de la région à poser le diagnostic en termes de proportion, suivis par les internistes.

Le dosage de l'alpha-Gal A a été réalisé au diagnostic pour une grande partie de nos patients. Les résultats montrent un taux effondré chez 100% des hommes et un chez 75% des femmes, ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature (31).

En ce qui concerne les examens histologiques dans notre population, quelques patients ont eu une PBR dans le cadre du bilan d'une néphropathie d'origine indéterminée et un patient a eu une biopsie cutanée. Ils ont principalement aidé à orienter le diagnostic dont la confirmation est toujours nécessaire par le dosage de l'activité alpha-Gal A et la détermination de la mutation génétique. Dans la littérature, la PBR de contrôle permet d'apprécier l'efficacité du traitement spécifique mais elle est probablement trop invasive pour être utilisée en pratique courante (37).

### ***Atteinte de la maladie de Fabry***

L'asthénie chronique est un symptôme particulièrement handicapant dans la maladie de Fabry. Ce symptôme était rapporté dans le dossier d'un quart de nos patients. MacDermot et al. ont rapporté, lors d'une étude sur 60 femmes porteuses de la maladie, une fatigue occasionnelle pour un tiers d'entre elles et une fatigue constante pour un peu plus de 15% d'entre elles (9). L'hypohidrose avec intolérance à l'exercice physique était décrite pour un peu moins de 20% de nos patients. La base de données internationale FOS (Fabry Outcome Survey), outil épidémiologique ayant pour rôle la collection de données permettant une meilleure compréhension de la maladie, a rapporté des chiffres supérieurs dans un rapport de 2007 comptant 714 patients : une hypohidrose était

observée chez 53 % des hommes et 28 % des femmes, avec une apparition plus précoce chez les hommes, et une anhidrose chez 25 % des hommes et 4 % des femmes (45).

Les angiokératomes sont décrits chez 30% de nos patients alors qu'ils étaient présents chez 66% des hommes et 36% des femmes dans le rapport FOS de 2007 (45). Cette sous-représentation est peut-être en lien avec le fait qu'il s'agisse d'un signe asymptomatique (en dehors du préjudice esthétique) qui est probablement moins rapporté dans les courriers médicaux en pratique courante. Le syndrome de Raynaud a été très peu observé dans notre cohorte (1,8%) bien qu'il soit rapporté dans la littérature que l'incidence soit plus élevée chez les patients porteurs de la maladie de Fabry (47). La xérose cutanée, qui peut compliquer l'hypohidrose, a été rapportée par environ 10% de nos patients.

Dans notre population, la cornée verticillée était rapportée chez plus d'un tiers des malades et les autres types d'atteintes ophtalmologiques (anomalie des vaisseaux conjonctivaux, cataracte...) chez un peu moins de 10% des malades. Le rapport FOS de 2007 sur 173 patients ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique complet rapportait la présence de cornée verticillée chez 76,9 % des femmes et 73,1 % des hommes, de vaisseaux tortueux chez 21,9 % des femmes et 48,7 % des hommes et de cataracte de Fabry chez 9,8 % des femmes et 23,1 % des hommes. Cette sous-représentation est à mettre en rapport avec le fait que, contrairement aux patients du rapport FOS, nos patients n'ont pas tous eu de consultation ophtalmologique et lorsqu'elle était réalisée en ville, elle n'était pas systématiquement rapportée dans le dossier médical.

L'atteinte ORL, comprenant l'hypoacousie et les crises vertigineuses, était observée dans presque un tiers de notre cohorte. Le rapport FOS de 2006 évaluant 566

patients rapporte une déficience auditive (comparable à une presbyacousie) cliniquement pertinente que dans 16% des cas. Ce rapport rapporte d'autres types d'atteintes auditives comme les pertes auditives soudaines mais ne prend pas en compte l'atteinte vestibulaire (122).

Les acroparesthésies, atteinte invalidante du système nerveux périphérique en particulier dans la forme classique de la maladie de Fabry, étaient observées chez plus de 40% des malades de notre population. MacDermot et al. ont montré en 2001 une proportion de douleurs neuropathiques de 77 % dans leur population de 98 hommes hémizygotés et de 70% dans de leur population de 60 femmes hétérozygotés (9)(71). La proportion moindre retrouvée dans notre étude est probablement en lien avec l'amélioration de la prise en charge des douleurs, en particulier depuis l'avènement de traitements spécifiques de la maladie.

Concernant l'atteinte du système nerveux central, nos résultats montrent que les AVC et AIT concernent un peu plus de 10% de notre population. Sims et al. avaient fait une observation comparable avec une proportion de 6% de patients touchés par un AVC sur 2446 patients du registre observationnel Fabry, notre résultat étant plus élevé probablement parce qu'il prenait également en compte les AIT (123). Ces données confirment le risque majeur d'AVC chez les patients atteints de la maladie de Fabry accentuant l'importance de la prévention cardio-vasculaire. Concernant les lésions de la substance blanche, qui étaient présentes chez près de 30% des patients qui avaient une surveillance par imagerie cérébrale, il a été montré que leur présence et leur progression étaient liées principalement à l'âge et au sexe masculin (124). L'évolution vers la démence, observée chez un de nos patients, est une complication rare de la maladie de

Fabry mais décrite dans la littérature (54). Enfin, près de 20% de notre cohorte rapportait des céphalées invalidantes. Ce symptôme étant subjectif, l'interprétation de cette donnée est difficile, mais il contribue à l'altération de la qualité de vie des malades.

L'atteinte cardiaque est une cause de morbi-mortalité importante chez les patients atteints de la maladie de Fabry. Elle touchait 60% de nos patients. Notre population comptait 50% de patients porteurs d'une HVG et presque 20% de patients porteurs d'une atteinte valvulaire. Le rapport FOS de 2007 sur 714 patients a montré que l'atteinte cardiaque concernait plus de 50 % des patients porteurs de la maladie de Fabry. La prévalence globale de l'HVG, qui augmentait avec l'âge, était de 33 % chez les femmes et de 53 % chez les hommes. Elle apparaissait environ 10 ans plus tôt chez l'homme. Une atteinte valvulaire a été rapportée chez 14,6 % des patients (125). Un peu plus d'un tiers de nos patients étaient porteurs de trouble du rythme et/ou de conduction. On sait que la fréquence des troubles du rythme et de conduction est élevée dans la cardiopathie de la maladie de Fabry avec un risque de mort subite indiquant souvent la pose d'un dispositif implantable (126). Un quart de nos patients qui ont bénéficié d'une IRM présentaient une atteinte myocardique typique. L'imagerie cardiaque, notamment l'IRM, joue un rôle important dans la caractérisation de la cardiopathie et l'élimination de diagnostics différentiels (cardiomyopathie sarcomérique hypertrophique, cardiomyopathie amyloïde) (127). Enfin, plus de 10% de nos patients présentaient une insuffisance cardiaque avec FEVG<45%. On sait que la fonction systolique du ventricule gauche se détériore progressivement chez les patients non traités. L'insuffisance cardiaque correspond à la phase tardive dans l'histoire naturelle de la cardiomyopathie



(128)(129). Ces données confirment donc que la fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement chez les patients atteints de la maladie de Fabry.

L'atteinte rénale était observée chez environ 45% de notre population dont l'âge médian était d'environ 50 ans. Elle pouvait se présenter sous la forme d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale chronique ou, le plus souvent, les deux associées. La protéinurie était pathologique pour environ 20% de nos patients et montait parfois au-dessus de 3 g/g de créatinurie. Il est à noter que le dosage de la microalbuminurie n'était pas fait de manière systématique pour tous les patients et donc que la proportion de malades présentant une atteinte rénale est peut-être sous-estimée. Le dosage de la microalbuminurie est pourtant un moyen de détecter précocement la néphropathie et de mettre en place plus rapidement la néphroprotection, notamment par les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. La recherche systématique d'une microalbuminurie chez les patients porteurs d'une maladie de Fabry est donc à encourager auprès des praticiens. Environ 30% de nos patients présentaient une insuffisance rénale chronique au diagnostic. Chez ces patients, on observait que parmi ceux qui ont bénéficié d'un suivi prolongé (durée de suivi médiane de 13 ans), la majorité avait évolué vers le stade terminal à 10 ans et la totalité à 20 ans. Branton et al. ont montré sur une cohorte de 105 hommes atteints de la maladie que l'évolution de la maladie rénale était corrélée à l'activité alpha-Gal A. Dans leur cohorte, 50 % des patients présentaient une protéinurie à l'âge de 35 ans et 50 % avaient évolué vers une insuffisance rénale terminale à l'âge de 47 ans (8). Ces données semblent indiquer une atteinte rénale plus sévère dans leur cohorte. Néanmoins, il ne faut pas oublier que cette cohorte est composée uniquement d'hommes et qu'elle a été étudiée avant l'avènement

des traitements spécifiques (2002). Même si la part de patients de notre population présentant une atteinte rénale reste importante, la prise en charge de la maladie rénale semble globalement s'améliorer.

Près de 20% de notre population présentait des troubles digestifs. Le rapport FOS de 2007 sur 342 patients (adultes et enfants) décrit une prévalence de 52% de symptômes digestifs, apparaissant à l'adolescence (63). Nos résultats sont en faveur d'une diminution des symptômes digestifs à l'âge adulte, probablement en lien avec l'utilisation de traitements spécifiques.

Les anomalies respiratoires étaient rares avec moins de 10% de la cohorte. Dans la littérature, l'atteinte respiratoire est décrite comme une atteinte rare de la maladie de Fabry (130).

Les œdèmes lymphatiques concernaient plus de 10% de nos patients. Cette proportion correspond à ce qu'a montré le rapport FOS de 2007 avec 16% chez les hommes atteints et 6% chez les femmes atteintes (45).

Les manifestations psychiatriques, en particulier la dépression et l'anxiété qui participent en partie à l'altération de la qualité de vie des patients porteurs de la maladie et à leur mortalité avec le risque suicidaire, étaient présentes chez près 30% des patients de notre population. Grewal a rapporté environ 20% d'atteintes psychiatriques sur sa cohorte de 33 malades (69). Compte tenu de sa prévalence, la composante psychiatrique est un point crucial à prendre en charge chez les patients atteints de la maladie de Fabry.

## ***Suivi***

Compte tenu de la multiplicité des atteintes, un suivi multidisciplinaire est indispensable pour les patients atteints de la maladie de Fabry. Dans notre cohorte, environ 95% des patients étaient suivis en cardiologie. Cette donnée est intéressante puisque l'on sait que la principale cause de mortalité chez les patients atteints de la maladie est aujourd'hui d'origine cardiaque (14). En adressant quasiment systématiquement les malades en cardiologie, les praticiens des Hauts-de-France semblent donc sensibilisés à ce risque. Les malades de notre population bénéficiaient d'un suivi ophtalmologique dans les trois quarts des cas. En effet, une consultation était souvent organisée au diagnostic à la recherche de signes ophtalmologiques, en particulier la cornée verticillée. Le suivi en néphrologie concernait également les trois quarts de notre cohorte. Les néphrologues étaient souvent les médecins référents des malades. Ils organisaient le suivi clinique et biologique, la prise en charge thérapeutique et coordonnaient le suivi par les différents spécialistes. Le délai moyen entre le diagnostic et la première consultation en néphrologie était de moins de trois ans, donc relativement court. Concernant le suivi neurologique, seul 10% des patients étaient suivis en neurologie. Cependant, un suivi par imageries cérébrales régulières demandées par le médecin référent était réalisé pour plus de 70% de notre population. Le suivi en ORL concernait 65% des malades. Une consultation avec audiogramme était souvent demandée au diagnostic. Plus de la moitié des patients était suivie en médecine interne. Là encore, l'interniste jouait souvent le rôle de médecin référent du patient. Environ un tiers des patients étaient suivis en dermatologie, principalement pour confirmer l'origine

des lésions cutanées. Enfin, près de 20% des patients étaient suivis en psychiatrie ce qui est légèrement inférieur à la proportion de patients présentant des symptômes psychiatriques de notre cohorte.

En ce qui concerne le suivi biologique des patients de notre cohorte, on voit que l'utilisation du Gb3 urinaire a progressivement été abandonnée au profit de l'utilisation du lyso-Gb3 autour de 2015. Le lyso-Gb3 a eu beaucoup plus d'impact sur la prise en charge thérapeutique puisqu'il a motivé une modification du traitement pour près d'un quart des patients pour qui il était dosé (contre seulement 3% avec le Gb3 urinaire). Le dosage du lyso-Gb3 était utilisé dans le suivi de plus de 60% de nos patients répartis dans cinq centres sur les sept étudiés. On constate donc que l'utilisation de ce biomarqueur est de plus en plus fréquente dans la région et qu'il est également utilisé dans l'adaptation des thérapies spécifiques. La fiabilité de ce dosage est encore discutée à cause de possibles faux négatifs dans les phénotypes non classiques (131). Cependant, le lyso-Gb3 est aujourd'hui considéré comme un marqueur de suivi prometteur dans la surveillance des patients atteints de la maladie de Fabry (105). Nowak et al. ont récemment montré sur une cohorte de 66 patients que le taux lyso-Gb3 était associé à un risque accru de mortalité ainsi que d'événements cardiaques, rénaux et cérébrovasculaires (132). Le traitement spécifique peut donc être monitoré par ce marqueur, l'objectif étant un taux de lyso-Gb3 normal pour limiter les complications de la maladie. Il est donc important d'inciter les praticiens à avoir recours au lyso-Gb3 de manière systématique pour les patients porteurs de la maladie de Fabry.

Un peu plus de 20% des patients de notre cohorte ont été vus dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. L'âge médian au diagnostic étant relativement tardif, le projet de grossesse ne concernait pas une grande partie de nos patients.

L'âge médian des patients décédés était d'environ 58 ans. La cause du décès était d'origine cardiaque quasiment systématiquement. Ces données correspondent à ce qui est retrouvé dans la littérature (9)(71). Le rapport FOS de 2009 montre que, depuis 2001, la mortalité est principalement liée à la maladie cardiaque, entre autre grâce à l'amélioration de la prise en charge de la maladie rénale (14). Malheureusement, on constate que la mortalité reste, encore aujourd'hui, précoce. Des solutions doivent être recherchées pour améliorer la survie des malades.

### ***Prise en charge thérapeutique***

Concernant la prise en charge spécifique de la maladie de Fabry dans notre population, le traitement utilisé le plus souvent était l'enzymothérapie de remplacement, le Fabrazyme<sup>®</sup> pour environ 50% des patients et le Replagal<sup>®</sup> pour environ 40% des patients. Les anticorps dirigés contre l'enzymothérapie ont été dosés dans 35% des cas. Néanmoins, la littérature semble indiquer l'importance d'une surveillance systématique de ces anticorps (105). Lorsque les anticorps étaient retrouvés, ils étaient plus souvent dirigés contre le Fabrazyme<sup>®</sup> que contre le Replagal<sup>®</sup>, ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature (94). Les délais d'apparition de ces anticorps étaient très variables selon les patients, allant d'un an à quinze ans, avec une médiane à cinq ans. Moins de 10% des patients ont été traités par Galafold<sup>®</sup>. Il faut prendre en compte le fait que le patient doit être porteur d'une mutation compatible pour être éligible à ce

traitement. De plus, bien que ce traitement semble moins contraignant du fait de sa voie d'administration *per os*, il faut toutefois sélectionner des patients pour lesquels il n'existe pas de doute sur l'observance thérapeutique.

Concernant la prise en charge non spécifique, elle consiste à traiter les complications de la maladie de Fabry, principalement cardiaque et rénale. La suppléance rénale avait une place très importante dans notre cohorte puisque 40% des patients porteurs d'une atteinte rénale étaient concernés par l'hémodialyse, environ un quart par la dialyse péritonéale et 20% par la transplantation rénale. Comme pour les autres néphropathies, le meilleur traitement de suppléance connu à ce jour est la transplantation rénale. Dans le cas de la maladie de Fabry, elle permet en plus une restauration de l'activité enzymatique au niveau local. En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, la transplantation rénale doit donc être privilégiée dans le contexte de maladie de Fabry, particulièrement chez le sujet jeune. De plus, nous avons montré une fréquence des troubles du rythme ou de conduction nécessitant la pose d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable d'environ 15% dans notre population. Sené et al. ont montré, dans une cohorte de 49 patients, une prévalence équivalente de 18% (126). Ces résultats soulignent de nouveau l'importance du suivi cardiologique.

### ***Limites et forces de l'étude***

Notre étude présente plusieurs limites. La première est son caractère rétrospectif. Ensuite, notre travail présente un biais de mémorisation. En effet, compte tenu du retard au diagnostic, certains symptômes, principalement présents dans l'enfance, étaient difficiles à préciser. De plus, notre étude comptait un certain nombre de données

manquantes en lien avec un recueil hétérogène (dossiers informatiques, dossiers papier, examens faits en ville non récupérés). Enfin, il est probable que nous n'ayons pas pu inclure dans la cohorte tous les patients porteurs de la maladie de Fabry de la région.

Notre travail présente également des forces. Tout d'abord, le nombre de paramètres recueillis est relativement important, permettant une description détaillée de la population, avec des résultats comparables à la littérature. Ensuite, la période de suivi de 20 ans est assez longue pour étudier l'évolution des pratiques. Enfin, il s'agit de la première étude s'intéressant à la maladie de Fabry dans les Hauts-de-France, ce qui nous a permis d'identifier les paramètres à améliorer spécifiquement dans la région.

### ***Perspectives***

Ce travail pourrait aider à constituer un registre de patients atteints de la maladie de Fabry dans la région permettant d'étudier précisément les paramètres à améliorer. Les études futures pourraient s'intéresser à l'effet des traitements spécifiques sur la mortalité (manque de données dans la littérature à ce sujet). Elles pourraient également s'intéresser aux anticorps dirigés contre l'enzymothérapie. En effet, une initiation précoce d'un traitement au long court est aujourd'hui encouragée pour limiter les complications de la maladie, mais nous ne savons pas dans quelles mesures cela favorise le développement d'anticorps et les solutions en cas de neutralisation du traitement.

## **Conclusion**

L'objectif de notre travail était d'étudier les caractéristiques des patients atteints de la maladie de Fabry dans la région Hauts-de-France en s'intéressant particulièrement à l'utilisation du lyso-Gb3 dans le suivi. Au total, 55 patients, suivis entre 2000 et 2020, répartis dans sept centres ont été inclus de manière rétrospective. Notre étude présente une description précise et détaillée de cette cohorte, permettant de mieux appréhender le spectre clinique et biologique des patients de la région.

À la lumière de nos données, nous retiendrons que la morbi-mortalité est en premier lieu liée à l'atteinte cardio-vasculaire. Il faut donc continuer à sensibiliser les patients et les praticiens sur la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients atteints de la maladie de Fabry, notamment le tabac qui est particulièrement présent dans notre cohorte.

De plus, l'utilisation du lyso-Gb3 pour le suivi des malades semble rentrer progressivement dans les habitudes des médecins de la région. Il faut donc continuer à encourager cette pratique compte tenu de l'aide potentielle que pourrait nous apporter ce biomarqueur prometteur.

Nous retiendrons enfin le rôle central des néphrologues et des internistes dans le diagnostic et la coordination du suivi multidisciplinaire des patients porteurs de la maladie de Fabry.



## Références

1. Anderson W. A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA." *Br J Dermatol.* avr 1898;10(4):113-7.
2. Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* avr 2001;24:3-7.
3. Schiffmann R. Fabry disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 30 sept 2021]. p. 231-48. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444627025000172>
4. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Von Gemmingen GR, et al. The Genetics of Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry's Disease) and Its Linkage Relations with the Xg Locus. *Am J Hum Genet.* juill 1965;17(4):325-42.
5. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. :6.
7. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* mars 2004;34(3):236-42.
8. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural History of Fabry Renal Disease: Influence of  $\alpha$ -Galactosidase A Activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine (Baltimore).* mars 2002;81(2):122-38.
9. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 1 nov 2001;38(11):769-75.
10. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):30.
11. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy: The Mainz Severity Score Index. *Clin Genet.* 16 févr 2004;65(4):299-307.
12. Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, De Lorenzo P, Valsecchi G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet.* 28 avr 2008;74(3):260-6.
13. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med.* juin 2009;11(6):441-9.
14. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 1 août 2009;46(8):548-52.
15. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 1988;85(11):3903-7.
16. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* janv 2020;1864(1):129437.
17. Farr M, Ferreira S, Al-Dilaimi A, Bögeholz S, Goesmann A, Kalinowski J, et al. Fabry disease: Detection of Alu-mediated exon duplication by NGS. *Mol Cell Probes.* juin

2019;45:79-83.

18. Dobrovolny R, Nazarenko I, Kim J, Doheny D, Desnick RJ. Detection of large gene rearrangements in X-linked genes by dosage analysis: identification of novel  $\alpha$ -galactosidase A (GLA) deletions causing Fabry disease. *Hum Mutat.* juin 2011;32(6):688-95.
19. Whybra C, Wendrich K, Ries M, Gal A, Beck M. Clinical Manifestation in Female Fabry Disease Patients. In: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 2001 [cité 4 sept 2021]. p. 245-50. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/60196>
20. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The Relationship of Vascular Glycolipid Storage to Clinical Manifestations of Fabry Disease: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort of Clinically Affected Heterozygous Women. *Medicine (Baltimore).* sept 2005;84(5):261-8.
21. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* févr 2008;93(2):112-28.
22. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 22 avr 1961;190:372-3.
23. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease: X-chromosome inactivation in Fabry disease. *Clin Genet.* janv 2016;89(1):44-54.
24. Rodríguez-Marí A, Coll MJ, Chabás A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: Fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female: MUTATIONS IN BRIEF. *Hum Mutat.* sept 2003;22(3):258-258.
25. NEJM196705252762101.pdf.
26. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juin 2011;26(6):1797-802.
27. Eitzman DT, Bodary PF, Shen Y, Khairallah CG, Wild SR, Abe A, et al. Fabry Disease in Mice Is Associated With Age-Dependent Susceptibility to Vascular Thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* févr 2003;14(2):298-302.
28. Lenders M, Stappers F, Brand E. In Vitro and In Vivo Amenability to Migalastat in Fabry Disease. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* déc 2020;19:24-34.
29. Lavalley L, Thomas AS, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. Shimosawa T, éditeur. *PLOS ONE.* 5 avr 2018;13(4):e0193550.
30. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *Rev Médecine Interne.* déc 2010;31:S209-13.
31. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* mars 2005;353(1-2):201-3.
32. Kanekura T, Fukushige T, Kanda A, Tsuyama S, Murata F, Sakuraba H, et al. Immunoelectronmicroscopic detection of globotriaosylceramide accumulated in the skin of patients with Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2005;5.
33. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria. *Am J Kidney Dis.* mai 2008;51(5):767-76.

34. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. mars 2005;14(2):87-95.
35. de Menezes Neves PDM, Machado JR, Custódio FB, dos Reis Monteiro MLG, Iwamoto S, Freire M, et al. Ultrastructural deposits appearing as “zebra bodies” in renal biopsy: Fabry disease?– comparative case reports. *BMC Nephrol*. déc 2017;18(1):157.
36. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2010;25(7):2168-77.
37. Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, et al. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable *GLA* mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet*. nov 2017;54(11):781-6.
38. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early Detection of Fabry Cardiomyopathy by Tissue Doppler Imaging. *Circulation*. 22 avr 2003;107(15):1978-84.
39. Hsu T-R, Chang F-P, Chu T-H, Sung S-H, Bizjajeva S, Yu W-C, et al. Correlations between Endomyocardial Biopsies and Cardiac Manifestations in Taiwanese Patients with the Chinese Hotspot IVS4+919G>A Mutation: Data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Mol Sci*. 9 janv 2017;18(1):119.
40. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD, et al. Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. avr 2002;11(2):121-46.
41. Lu Y-H, Huang P-H, Wang L-Y, Hsu T-R, Li H-Y, Lee P-C, et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a high-throughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J Hum Genet*. janv 2018;63(1):1-8.
42. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, Leguy-Seguin V, Lavigne C, Marie I, et al. Fabry disease ‘The New Great Imposter’: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. juin 2012;81(6):571-7.
43. Houge G, Skarbøvik AJ. Fabrys sykdom – en diagnostisk og terapeutisk utfordring. *Tidsskr Den Nor Legeforening*. :7.
44. Muller C, Delion A, Hogan J, Bertocchio J-P. Dépistage de la maladie de Fabry : résultats de la première enquête française sur les pratiques des néphrologues. *Néphrologie Thérapeutique*. juill 2019;15(4):226-32.
45. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. août 2007;157(2):331-7.
46. Desnick RJ. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med*. 18 févr 2003;138(4):338.
47. Deshayes S, Auboire L, Jaussaud R, Lidove O, Parienti J-J, Triclin N, et al. Prevalence of Raynaud Phenomenon and Nailfold Capillaroscopic Abnormalities in Fabry Disease: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. mai 2015;94(20):e780.
48. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(3):185-9.
49. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S, et al. Ocular manifestations of Fabry’s disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 1 févr

2007;91(2):210-4.

50. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol.* avr 2005;33(2):164-8.
51. Godel T, Bäumer P, Pham M, Köhn A, Muschol N, Kronlage M, et al. Human dorsal root ganglion in vivo morphometry and perfusion in Fabry painful neuropathy. *Neurology.* 19 sept 2017;89(12):1274-82.
52. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* juill 1996;40(1):8-17.
53. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 5 juin 2008;79(11):1249-54.
54. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* août 1997;8(4):252-7.
55. Hozumi I, Nishizawa M, Ariga T, Inoue Y, Ohnishi Y, Yokoyama A, et al. Accumulation of glycosphingolipids in spinal and sympathetic ganglia of a symptomatic heterozygote of Fabry's disease. *J Neurol Sci.* mai 1989;90(3):273-80.
56. Linhart A, Lubanda J-C, Palecek T, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* avr 2001;24:75-83.
57. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol.* mai 1986;7(5):1157-61.
58. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* juin 2015;7(2):283-91.
59. Grünfeld J-P, Lidove O, Joly D, Barbey F. Renal disease in Fabry patients. *J Inherit Metab Dis.* avr 2001;24:71-4.
60. Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney Involvement in Anderson-Fabry Disease. In: Conte F, Meroni M, Battini G, Sessa A, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 1997 [cité 20 sept 2021]. p. 178-84. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/59897>
61. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol.* 1 juin 2004;19(6):583-93.
62. Ries M, Bove bETTIS KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int.* sept 2004;66(3):978-82.
63. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* déc 2007;5(12):1447-53.
64. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected: Gastrointestinal involvement in Fabry disease. *Clin Genet.* janv 2016;89(1):5-9.
65. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, Dreschler WA, Hollak CEM, Linthorst GE. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* mars 2015;38(2):351-8.
66. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of

- twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* déc 2002;3(1):10.
67. Magage S, Lubanda J-C, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson–Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* oct 2007;30(5):790-9.
  68. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis.* nov 2007;30(6):943-51.
  69. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry’s disease. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23(3):307-12.
  70. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey: HYPERHIDROSIS - THE FABRY OUTCOME SURVEY. *Int J Clin Pract.* 10 août 2006;60(9):1053-9.
  71. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 1 nov 2001;38(11):750-60.
  72. Shoichiro N, Toshihiro T, Masato M, Chihaya K, Akihiro T, Minoru T, et al. An Atypical Variant of Fabry’s Disease in Men with Left Ventricular Hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333(5):6.
  73. Scheidt W von, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EGJ, et al. An Atypical Variant of Fabry’s Disease with Manifestations Confined to the Myocardium. *N Engl J Med.* 7 févr 1991;324(6):395-9.
  74. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 26 mars 2002;105(12):1407-11.
  75. Maron MS, Xin W, Sims KB, Butler R, Haas TS, Rowin EJ, et al. Identification of Fabry Disease in a Tertiary Referral Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Med.* févr 2018;131(2):200.e1-200.e8.
  76. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int.* sept 2003;64(3):801-7.
  77. Alhemyadi SA, Elawad M, Fourtounas K, Abdrabbou Z, Alaraki B, Younis S, et al. Screening for Fabry disease among 619 hemodialysis patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* août 2020;41(8):813-8.
  78. Serebrinsky G, Calvo M, Fernandez S, Saito S, Ohno K, Wallace E, et al. Late onset variants in Fabry disease: Results in high risk population screenings in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* sept 2015;4:19-24.
  79. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* sept 2005;9(3):228-32.
  80. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* févr 2017;91(2):284-93.
  81. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of  $\alpha$ -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Med Sci.* :6.

82. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A Phase 1/2 Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am J Hum Genet.* 2001;12.
83. Lee K. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology.* 1 avr 2003;13(4):305-13.
84. Schiffmann R, Kopp JB, Iii HAA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. :7.
85. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med.* 5 juill 2001;345(1):9-16.
86. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase  $\beta$  Therapy in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* mai 2007;18(5):1547-57.
87. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 1 févr 2008;94(2):153-8.
88. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme Replacement Therapy Stabilized White Matter Lesion Progression in Fabry Disease. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(6):448-56.
89. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* mai 2015;52(5):353-8.
90. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase Alfa and Kidney Dysfunction in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* mai 2009;20(5):1132-9.
91. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome With Early Treatment. *Circulation.* 3 févr 2009;119(4):524-9.
92. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. 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.* déc 2015;10(1):36.
93. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab.* févr 2019;126(2):162-8.
94. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab.* juill 2008;94(3):319-25.
95. Germain DP, Fan J-Q. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S111-117.
96. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* avr 2017;19(4):430-8.
97. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* avr

2017;54(4):288-96.

98. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med.* sept 2019;21(9):1987-97.

99. Tsakiris D, Simpson HKL, Jones EHP, Briggs JD, Elinder C-G, Mendel S, et al. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 1996;11(suppl 7):4-20.

100. Ersözlü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Canaan-Kühl S, Barbey F, Genitsch V, et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation.* nov 2018;102(11):1924-33.

101. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci.* 26 févr 2008;105(8):2812-7.

102. Whitfield PD, Calvin J, Hogg S, O'Driscoll E, Halsall D, Burling K, et al. Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease--role of urine globotriaosylceramide. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(1):21-33.

103. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* sept 2010;1802(9):741-8.

104. Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H. Nano-LC-MS/MS for Quantification of Lyso-Gb3 and Its Analogues Reveals a Useful Biomarker for Fabry Disease. Sommer C, éditeur. *PLOS ONE.* 12 mai 2015;10(5):e0127048.

105. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* août 2018;22(4):843-9.

106. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* juill 2010;100(3):257-61.

107. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* janv 2011;1812(1):70-6.

108. Froissart R, Piraud M, Maire I. Apports du génotypage dans la maladie de Fabry. *Rev Médecine Interne.* déc 2010;31:S275-8.

109. UniProtKB/SwissProt variant VAR\_012392 [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [https://web.expasy.org/variant\\_pages/VAR\\_012392.html](https://web.expasy.org/variant_pages/VAR_012392.html)

110. Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med.* 12 avr 2018;

111. Valtola K, Nino-Quintero J, Hedman M, Lottonen-Raikaslehto L, Laitinen T, Maria M, et al. Cardiomyopathy associated with the Ala143Thr variant of the *α-galactosidase A* gene. *Heart.* avr 2020;106(8):609-15.

112. NDT Abstract Supplement 2018. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2018;33(suppl 1):i1-660.

113. NM\_000169.3(GLA):c.729G>C (p.Leu243Phe) AND not specified - ClinVar - NCBI [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000035311.2/>
114. NM\_000169.2(GLA):c.334C>T (p.Arg112Cys) AND Fabry disease - ClinVar - NCBI [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000078275/>
115. Elstein D, Altarescu G, Beck M, éditeurs. Fabry Disease [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9033-1>
116. Germain DP. Co-occurrence and contribution of Fabry disease and Klippel-Trénaunay-Weber syndrome to a patient with atypical skin lesions. *Clin Genet.* juill 2001;60(1):63-7.
117. VCV000010733.7 - ClinVar - NCBI [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/10733/>
118. ald\_17\_pnds\_fabry\_vd (4).pdf.
119. Michaud M, Levade T, Gaches F. Maladie de Fabry : caractéristiques des patients adultes suivis en médecine interne à Toulouse. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2015;36:A104-5.
120. Thomas AS, Mehta AB. Difficulties and barriers in diagnosing Fabry disease: what can be learnt from the literature? *Expert Opin Med Diagn.* nov 2013;7(6):589-99.
121. Rapport-faisabilité\_RECOURS-TARDIF\_15-7.pdf [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.orsnpdc.fr/wp-content/uploads/2016/05/Rapport-faisabilit%C3%A9\\_RECOURS-TARDIF\\_15-7.pdf](http://www.orsnpdc.fr/wp-content/uploads/2016/05/Rapport-faisabilit%C3%A9_RECOURS-TARDIF_15-7.pdf)
122. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* sept 2006;36(9):654-62.
123. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* mars 2009;40(3):788-94.
124. Körver S, Longo MGF, Lima MR, Hollak CEM, El Sayed M, van Schaik IN, et al. Determinants of cerebral radiological progression in Fabry disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2020;91(7):756-63.
125. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 29 mars 2007;28(10):1228-35.
126. Sené T, Lidove O, Sebbah J, Darondel J-M, Picard H, Aaron L, et al. Cardiac device implantation in Fabry disease: A retrospective monocentric study. *Medicine (Baltimore).* oct 2016;95(40):e4996.
127. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* déc 2019;17(1):1.
128. Shah J, Elliott P. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy: Fabry disease and the heart. *Acta Paediatr.* 2 janv 2007;94:11-4.
129. Shah JS. The natural history of left ventricular systolic function in Anderson-Fabry disease. *Heart.* 1 avr 2005;91(4):533-4.
130. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* avr 2007;30(2):184-92.



131. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet.* avr 2015;52(4):262-8.
132. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 25 janv 2021;jmedgenet-2020-107338.

## Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques générales

Caractéristiques	N=55
Sexe n (%)	
○ Féminin	25 (45,5%)
○ Masculin	30 (54,5%)
Âge médian (années)	49,5 [18-78]

Tableau 2 : Données génétiques

Mutation	Type de mutation	Description dans la littérature	Nombre de patients porteurs dans la cohorte
p.Trp162Cys	Faux-sens	Oui	19
p.Asn215Ser	Faux-sens	Oui	6
p.Ala143Thr	Faux-sens	Oui	4
p.Trp349X	Non-sens	Oui	3
p.Leu243Phe	Faux-sens	Oui	3
p.Ala363Cys	Faux-sens	Non	2
p.Arg112Cys	Faux-sens	Oui	2
p.Gln416X	Non-sens	Oui	1
p.Arg342Gln	Faux-sens	Oui	1
p.Leu275Val	Faux-sens	Non	1
p.Arg227X	Non-sens	Oui	1
c.823C>F	-	Non	1
Autres mutations	Insertion/duplication	Non	2
Non retrouvée dans le dossier médical	-	-	9

Tableau 3 : Comorbidités

Comorbidités		N=55
HTA n (%)		
<input type="radio"/> Oui		26 (48,2%)
<input type="radio"/> Non		28 (51,9%)
<input type="radio"/> Données manquantes		1
Obésité n (%)		
<input type="radio"/> Oui		12 (27,9%)
<input type="radio"/> Non		31 (72,1%)
<input type="radio"/> Données manquantes		12
IMC médian (kg/m <sup>2</sup> )		
<input type="radio"/> Population		25 kg/m <sup>2</sup> [17-48]
<input type="radio"/> Hommes		25 kg/m <sup>2</sup> [17,5-48]
<input type="radio"/> Femmes		27 kg/m <sup>2</sup> [17-39]
Tabagisme n (%)		
<input type="radio"/> Oui		27 (50,9%)
<input type="radio"/> Non		26 (49,1%)
<input type="radio"/> Données manquantes		2

Tableau 4 : Âge au diagnostic

Âge au diagnostic	Médiane
Âge au diagnostic (années)	
<input type="radio"/> Population	35 [8-72]
<input type="radio"/> Hommes	44 [8-72]
<input type="radio"/> Femmes	33 [8-63]
Âge au diagnostic des cas index (années)	
<input type="radio"/> Population	41,5 [8-72]
<input type="radio"/> Hommes	45 [8-72]
<input type="radio"/> Femmes	37,5 [15-53]

Tableau 5 : Symptômes généraux

Caractéristiques	N=55
Asthénie n (%)	
<input type="radio"/> Oui	14 (25,5%)
<input type="radio"/> Non	41 (74,5%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
Hypohidrose n (%)	
<input type="radio"/> Oui	10 (18,2%)
<input type="radio"/> Non	45 (81,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0

Tableau 6 : Atteinte dermatologique

Atteinte dermatologique	N=55
Angiokératomes n (%)	
<input type="radio"/> Oui	17 (30,9%)
<input type="radio"/> Non	38 (69,1%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
Syndrome de Raynaud n (%)	
<input type="radio"/> Oui	1 (1,8%)
<input type="radio"/> Non	54 (98,2%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
Xérose cutanée n (%)	
<input type="radio"/> Oui	6 (10,9%)
<input type="radio"/> Non	49 (89,1%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0

Tableau 7 : Atteinte ophtalmologique

Atteinte ophtalmologique	N=55
Cornée verticillée n (%)	
<input type="radio"/> Oui	14 (36,8%)
<input type="radio"/> Non	24 (63,2%)
<input type="radio"/> Données manquantes	17
Autres atteintes n (%)	
<input type="radio"/> Oui	4 (8%)
<input type="radio"/> Non	46 (92%)
<input type="radio"/> Données manquantes	5

**Tableau 8 : Atteinte neurologique**

<b>Atteinte neurologique</b>	<b>N=55</b>
<b>AVC/AIT n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	7 (12,7%)
<input type="radio"/> Non	48 (87,3%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
<b>Atteinte visible en imagerie n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	12 (27,3%)
<input type="radio"/> Non	32 (72,7%)
<input type="radio"/> Données manquantes	11
<b>Céphalées n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	10 (18,2%)
<input type="radio"/> Non	45 (81,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
<b>Démence n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	1 (1,8%)
<input type="radio"/> Non	54 (98,2%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
<b>Acroparesthésies n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	23 (41,8%)
<input type="radio"/> Non	32 (58,2%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
<b>Hypotension orthostatique n (%)</b>	
<input type="radio"/> Oui	2 (3,6%)
<input type="radio"/> Non	53 (96,4%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0

Tableau 9 : Atteinte cardiaque

Atteinte cardiaque	N=55
HVG n (%)	
<input type="radio"/> Oui	26 (50%)
<input type="radio"/> Non	26 (50%)
<input type="radio"/> Données manquantes	3
Insuffisance cardiaque n (%)	
<input type="radio"/> Oui	6 (11,3%)
<input type="radio"/> Non	47 (88,7%)
<input type="radio"/> Données manquantes	2
Atteinte visible en imagerie n (%)	
<input type="radio"/> Oui	14 (25,4%)
<input type="radio"/> Non	41 (74,5%)
<input type="radio"/> Données manquantes	0
Valvulopathie n (%)	
<input type="radio"/> Oui	9 (17%)
<input type="radio"/> Non	44 (83%)
<input type="radio"/> Données manquantes	2
Trouble du rythme et de conduction n (%)	
<input type="radio"/> Oui	19 (35,2%)
<input type="radio"/> Non	35 (64,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes	1

Tableau 10 : Atteinte néphrologique

A.

Protéinurie	N=55
Protéinurie au diagnostic n (%)	
<input type="radio"/> 300 à 1000 mg	4 (8,8%)
<input type="radio"/> 1000 à 3000 mg	2 (4,4%)
<input type="radio"/> >3000 mg	2 (4,4%)
Protéinurie maximale au cours du suivi n (%)	
<input type="radio"/> 300 à 1000 mg	2 (4,4%)
<input type="radio"/> 1000 à 3000 mg	3 (6,6%)
<input type="radio"/> >3000 mg	4 (8,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes	10

B.

Stade de l'insuffisance rénale chronique	N=55
DFG au diagnostic n (%)	
○ Stade 2	5 (10%)
○ Stade 3	4 (8%)
○ Stade 4	4 (8%)
○ Stade 5	2 (4%)
○ Données manquantes	5
DFG à 1 an suivi n (%)	
○ Stade 2	4 (8,1%)
○ Stade 3	4 (8,1%)
○ Stade 4	4 (8,1%)
○ Stade 5	4 (8,1%)
○ Données manquantes	6
DFG à 10 ans suivi n (%)	
○ Stade 2	3 (10%)
○ Stade 3	0 (0%)
○ Stade 4	1 (3,3%)
○ Stade 5	5 (16,6%)
○ Données manquantes	25
DFG à 20 ans suivi n (%)	
○ Stade 2	0 (0%)
○ Stade 3	0 (0%)
○ Stade 4	0 (0%)
○ Stade 5	5 (71,4%)
○ Données manquantes	48

Tableau 11 : Autres atteintes

Autres atteintes	N=55
Troubles du transit n (%)	
○ Oui	10 (18,2%)
○ Non	45 (81,8%)
○ Données manquantes	0
Atteinte respiratoire n (%)	
○ Oui	5 (9,1%)
○ Non	50 (90,9%)
○ Données manquantes	0
Œdème lymphatique n (%)	
○ Oui	7 (12,7%)
○ Non	48 (87,3%)
○ Données manquantes	0
Atteinte psychiatrique n (%)	
○ Oui	15 (27,3%)
○ Non	40 (72,7%)
○ Données manquantes	0

Tableau 12 : Suivi biologique

Suivi biologique		N=55
Dosage Gb3 urinaire n (%)		
<input type="radio"/> Oui		26 (47,2%)
<input type="radio"/> Non		29 (52,7%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Dosage du LysoGb3 n (%)		
<input type="radio"/> Oui		34 (61,8%)
<input type="radio"/> Non		21 (38,1%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0

Tableau 13 : Nombre de patients décédés et cause de décès

Décès		N=55
Patients décédés n (%)		
<input type="radio"/> Oui		7 (12,7%)
<input type="radio"/> Non		48 (87,2%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Cause de décès n (%)		N=7
<input type="radio"/> Atteinte cardiaque		6 (85,7%)
<input type="radio"/> Cause indéterminée		1 (14,2%)

Tableau 14 : Traitement spécifique

Traitement spécifique		N=55
Replagal® n (%)		
<input type="radio"/> Oui		21 (38,2%)
<input type="radio"/> Non		34 (61,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Fabrazyme® n (%)		
<input type="radio"/> Oui		27 (49,1%)
<input type="radio"/> Non		28 (50,9%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Galafold® n (%)		
<input type="radio"/> Oui		4 (7,3%)
<input type="radio"/> Non		51 (92,7%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0



Tableau 15 : Anticorps dirigés contre l'enzymothérapie

Anticorps		
Recherche d'anticorps n (%)		N=55
<input type="radio"/> Oui		19 (35,1%)
<input type="radio"/> Non		35 (64,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes		1
Présence d'anticorps n (%)		N=19
<input type="radio"/> Oui		4 (21%)
<input type="radio"/> Non		5 (26,3%)
<input type="radio"/> Résultat non disponible		10 (52,6%)
Type d'anticorps n (%)		N=4
<input type="radio"/> Anti-Agalsidase alpha		1 (25%)
<input type="radio"/> Anti-Agalsidase beta		3 (75%)

Tableau 16 : Traitement non spécifique

Traitement non spécifique		N=55
Hémodialyse chronique n (%)		
<input type="radio"/> Oui		10 (18,2%)
<input type="radio"/> Non		45 (81,8%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Dialyse péritonéale n (%)		
<input type="radio"/> Oui		4 (7,2%)
<input type="radio"/> Non		51 (92,7%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Transplantation rénale n (%)		
<input type="radio"/> Oui		5 (9,1%)
<input type="radio"/> Non		50 (90,9%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0
Pacemaker/défibrillateur n (%)		
<input type="radio"/> Oui		8 (14,5%)
<input type="radio"/> Non		47 (85,4%)
<input type="radio"/> Données manquantes		0

**AUTRICE : Nom : KHEDJAT**

**Prénom : Kahina**

**Date de soutenance : 20 octobre 2021**

**Titre de la thèse : ÉTUDE DESCRIPTIVE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE LA MALADIE DE FABRY SUIVIS DANS LES HAUTS-DE-FRANCE**

**Thèse – Médecine – Lille 2021**

**Cadre de classement : Néphrologie**

**DES + spécialité : Néphrologie**

**Mots-clés :** *Maladie de Fabry, Lyso-Gb3, Insuffisance rénale chronique, Facteurs de risque cardiovasculaire, Cardiomyopathie hypertrophique, Épidémiologie.*

**Résumé :**

**Contexte :** La maladie de Fabry est une maladie génétique rare, multisystémique et évolutive. Elle touche plusieurs organes, notamment les reins. Le début des années 2000 a été marqué par des avancées dans la compréhension de la maladie et en termes de thérapeutique. De plus, la précision du suivi biologique des patients sous traitement a nettement été améliorée par l'utilisation d'un nouveau biomarqueur, le Lyso-Gb3. Néanmoins, cette pathologie reste, encore aujourd'hui, peu connue et le délai avant diagnostic est souvent très long. Le parcours des patients est, la plupart du temps, chaotique, apparenté à une « odyssee » d'après certains témoignages.

**Objectif :** L'objectif de cette étude était de créer un registre des patients porteurs de la maladie dans la région Hauts-de-France afin de décrire les présentations cliniques et biologiques. Nous nous sommes intéressés au suivi des patients et particulièrement à l'utilisation du lyso-Gb3 dans ce suivi.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique sur la région Hauts-de-France. Les patients adultes, présentant une maladie de Fabry, suivis dans les centres de la région au cours des 20 dernières années, ont été inclus de manière rétrospective entre janvier 2021 et juillet 2021. Ces patients ont été sélectionnés par interrogation des praticiens des services, soit directement, soit en passant par la prescription d'enzymothérapie obtenue auprès d'un laboratoire pharmaceutique.

**Résultats :** 55 patients ont été inclus dont 54,5% d'hommes. L'âge médian était de 49,5 ans au moment du recueil. Les patients étaient répartis dans sept centres de la région. 14 mutations génétiques étaient décrites au sein de notre population. Les patients présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaire, notamment le tabagisme pour 50,9% de la population. L'âge médian au diagnostic était de 35 ans. Des angiokératomes étaient présents dans 30,9% des cas, une cornée verticillée dans 36,8% des cas et des acroparesthésies dans 41,8% des cas. 12,7% de la population avait déjà fait un AVC et/ou un AIT. L'atteinte cardiaque concernait 61,1% de la cohorte. L'atteinte néphrologique était présente pour 45,5% des patients. Des troubles digestifs ont été rapportés dans 18,2% des cas et des troubles respiratoires dans 9,1% des cas. Les manifestations psychiatriques étaient décrites pour 27,3% de la cohorte. Le dosage de lyso-Gb3 était utilisé dans le suivi de 61,8% des malades. La principale cause de décès était d'origine cardiaque.

**Conclusion :** Ce travail a permis de décrire le spectre clinique et biologique des patients porteurs de la maladie de Fabry dans la région Hauts-de-France. Elle met en évidence les potentiels axes d'amélioration de la prise en charge de ces malades, notamment sur la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaire. Le lyso-Gb3 semble être un outil intéressant pour les praticiens pour le suivi et la gestion du traitement spécifique.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Marc HAZZAN**

**Assesseurs :**

**Dr Maïté DAROUX**

**Dr Marie FRIMAT**

**Dr Hélène MAILLARD**

**Directeur de thèse : Dr Pierre BATAILLE**