

Webinar CNCH 20 octobre 2022

La maladie de Fabry

Pr Philippe Charron

Centre de Référence pour les maladies cardiaques héréditaires ou rares
Sorbonne Université, Inserm UMR1166, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Déclaration de Relations Professionnelles *Disclosure Statement of Financial Interest*

I currently have, or have had over the last two years, an affiliation or financial interests or interests of any order with a company or I receive compensation or fees or research grants with a commercial company :

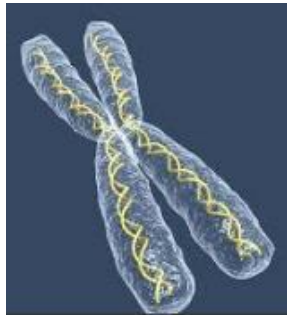
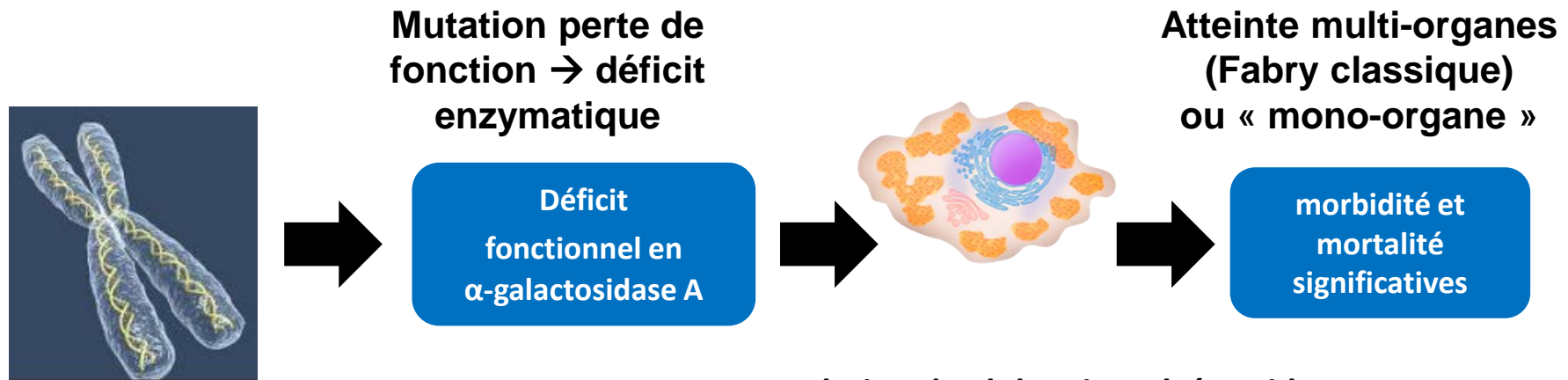
- Consulting Fees/Honoraria:
Amicus; Bristol-Myers-Squibb, Novartis; Pfizer, Sanofi
- Grant/Research Support : no
- Major Stock Shareholder/Equity: none
- Royalty Income: none
- Ownership/Founder: none
- Intellectual Property Rights: none
- Other Financial Benefit: none

La maladie de Fabry

maladie de surcharge lysosomale rare, héréditaire, de transmission liée à l' $X^{1,2}$

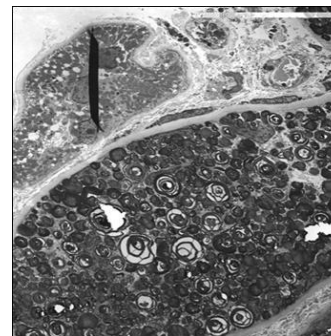
- Incidence: 1/35.000 (H) à 1/60.000 ³
- Nouveau-nés : 1/3100 ^{4,5}

Maladie de surcharge lysosomale :
sphingolipidose



Mutation du gène GLA
alpha-galactosidase
chromosome Xq22.1

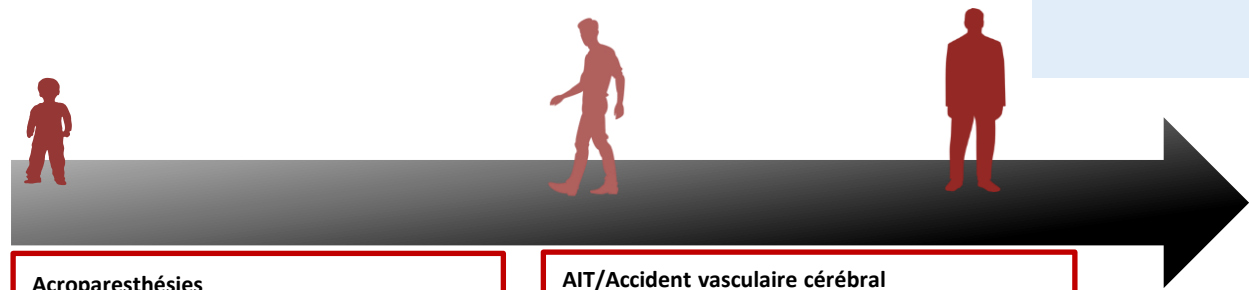
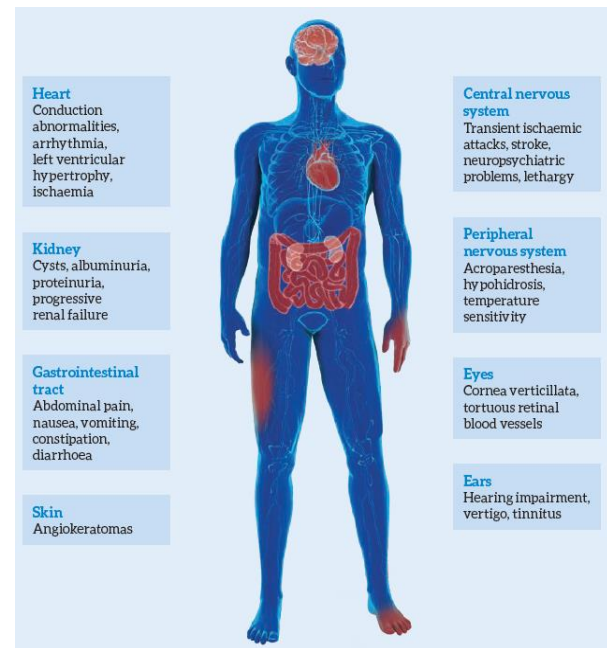
- Accumulation de globotriaosylcéramide (Gb_3) dans les lysosomes (dosage urines)
- Augmentation du lyso Gb_3 (métabolite déacylé) dans le sang



- 1- Glieselmann, V. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1270(2-3): 103-136;
- 2- Germain DP. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:30;
- 3- Zarate YA; *The Lancet* 2008; 372: 1427-1435
- 4- Lin HY et al, *Circ Cardiovasc Gen* 2009; 2/5: 450-456;
- 5- Spada M et al *Am J Hum Gen* 2006; 79/1: 31-40

Phénotype Classique

Les symptômes débutent généralement pendant l'enfance/l'adolescence et évoluent plus tard vers une défaillance de plusieurs organes



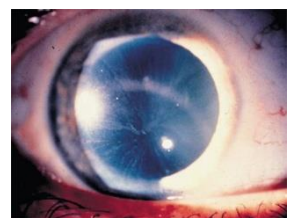
Acroparesthésies
An/hypohidrose (fatigue, intolérance à l'exercice, au froid/à la chaleur, fièvres fréquentes...)

Angiokératomes
Cornea verticillata
Troubles gastro-intestinaux
Atteinte rénale asymptomatique

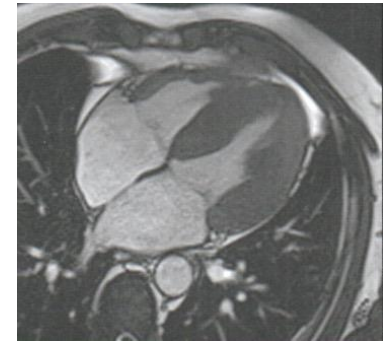
AIT/Accident vasculaire cérébral
Bradycardie, fibrillation auriculaire
Hypertrophie du ventricule gauche

Réduction du DFG
évoluant vers une insuffisance rénale

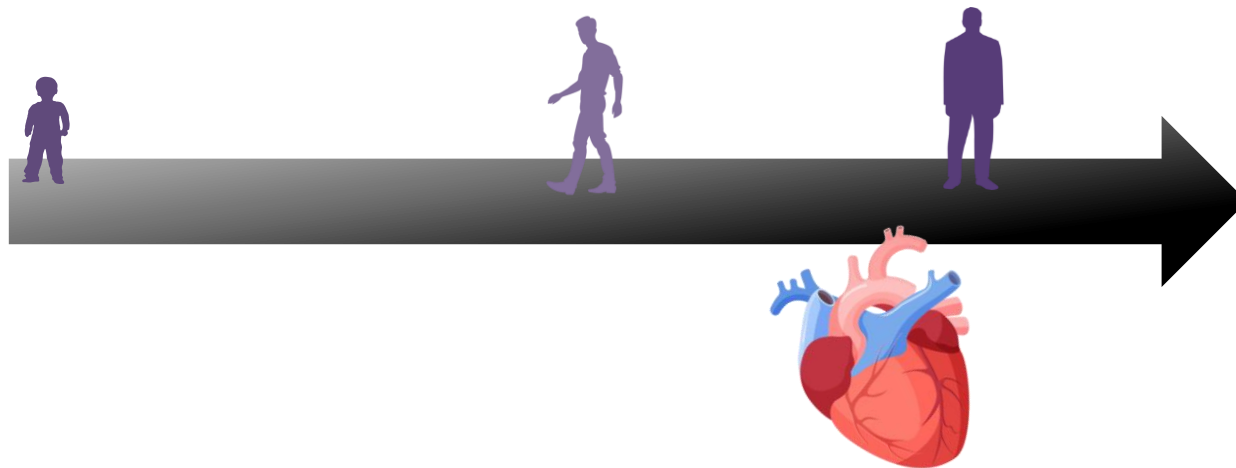
Cardiomyopathie hypertrophique, fibrose cardiaque, valvulopathie, arythmie, insuffisance cardiaque et mort subite d'origine cardiaque



Phénotype retardé « *Late-Onset* »



Les symptômes débutent généralement chez l'adulte jeune (les symptômes classiques de l'enfance sont absents) notamment avec une atteinte cardiaque dans la 4^{ème} à la 7^{ème} décennie de la vie (« **variant cardiaque** »)



Cardiomyopathie hypertrophique,
fibrose cardiaque, valvulopathie,
arythmie, insuffisance cardiaque et
mort subite d'origine cardiaque

Pourquoi est il important de faire le diagnostic ?

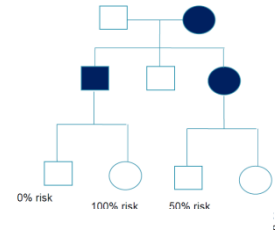
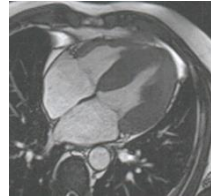
1. Une maladie pas si rare

2. Une atteinte ♥ sévère

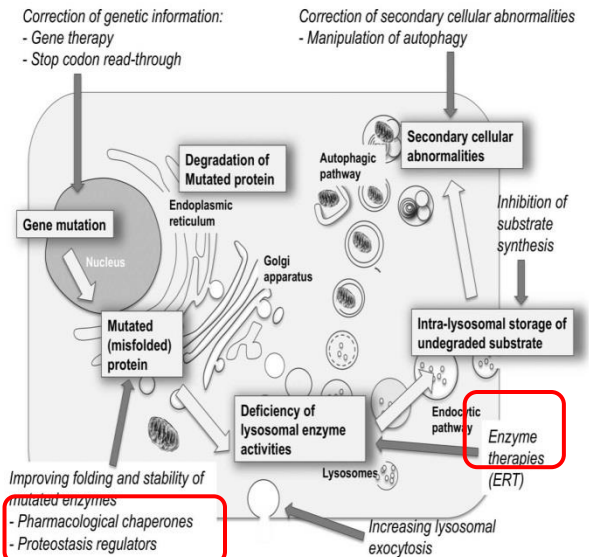
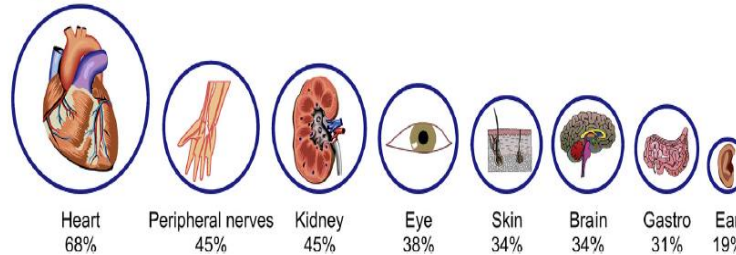
3. Une maladie liée à l'X

4. Des traitements spécifiques

5. Un lien entre retard au diagnostic & efficacité du TT



Organ Involvement



Germain DP. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30;

Parenti G et al. *Int J Mol Med* 2012;nov12:11

Protocole National de Diagnostic et de Soins. Maladie de Fabry. Novembre 2021.

1. Une maladie pas si rare: place du Fabry dans la CMH

Etude française

Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study

Albert A Hagège,¹ Eric Caudron,^{2,3} Thibaud Damy,⁴ Raymond Roudaut,⁵ Alain Millaire,⁶ Caroline Etchecopar-Chevreuil,⁷ Thi-Chien Tran,³ Firas Jabbour,⁸ Catherine Boucly,⁸ Patrice Prognon,² Philippe Charron,⁹ Dominique P Germain,^{3,10,11} on behalf of the FOCUS study investigators

Mesure de l'α-galactosidase A plasmatique chez 392 patients (278 hommes) consécutifs avec HVG d'étiologie inconnue

- **1,5 % (4/278) des hommes**
- tous avec atteinte cardiaque isolée hypertrophie diffuse mais asymétrique, 1 pt avec obstruction et 3 pts avec pace maker

Heart 2011;97:131

Registre pilote européen EORP

27 centres/12 pays (1115 patients avec cardiomyopathies dont 681 CMH)

Diagnostic	CMH (681)
Maladies mitochondriales	3 (0,4%)
Maladie de Danon	1 (0,1%)
Ataxie de Friedrich	1 (0,1%)
Syndrome LEOPARD	1 (0,1%)
Syndrome Noonan	1 (0,1%)
Maladie de Fabry	12 (1,8%)
Amylose	15 (2,2%)
Total n (%)	36/681 (5,3%)

Elliott P, Charron P et al. Eur Heart Journal 2016; 37:164-173

- Prévalence via le séquençage du gène GLA (méta-analyse 51,363 patients)
 - Haemodialyse screening: **0.21% des H**, 0.15% des F ; AVC screening: **0.13% des H**, 0.14% des F
 - Cardiac screening (HCM/LVH): **0.94% des H**, 0.90% des F

Doheny D et al. J Med Genet 2018;55:261

2. L'atteinte cardiovasculaire est la 1^{ère} cause de mortalité dans la maladie de Fabry

Registre Fabry (2848 patients)

	Hommes		Femmes	
	Nb	Age médian (années)	Nb	Age médian
Nb	1422		1426	1426
Décès	75		12	12
Causes				
Cardio vasculaires	30 (40,0%)	55,5	5 (41,7%)	66,0
Inconnu ou non reporté	19 (25,3%)	53,8	2 (16,7%)	56,0
Cérébro-vasculaires	7 (9,3%)	49,3	1 (8,3%)	56,7
Rénales	6 (8,0%)	55,5	1 (8,3%)	74,3
Infections	5 (6,7%)	42,2	0	–
Gastro-intestinales	3 (4,0%)	44,9	0	–
Cancers	2 (2,7%)	61,1	3 (25,0%)	–
Respiratoires	1 (1,3%)	71,5	0	–
Suicide	1 (1,3%)	31,2	0	–
Autre*	1 (1,3%)	47,9	0	–

Maladie de Fabry, atteinte cardiaque:

- **Hypertrophie VG & insuf. cardiaque**

- fonction systolique habituellement préservée
- HVG concentrique, mais parfois asymétrique,
- obstruction intraVg possible

Une HVG est rapportée chez environ 60 % des patients

- **Troubles de la conduction** & risque de **mort subite**

- Intervalle PR court (< 120 msec)
- Puis Bloc auriculo-ventriculaire → PM

- **Troubles du rythme ventriculaire** & risque de **mort subite**

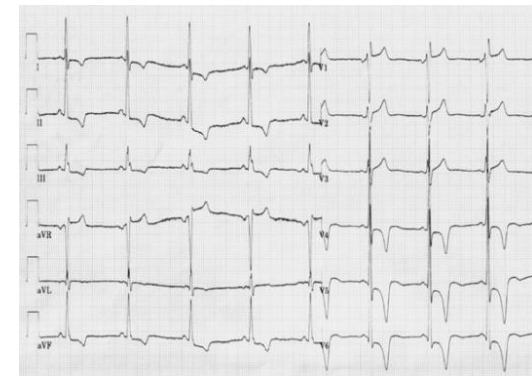
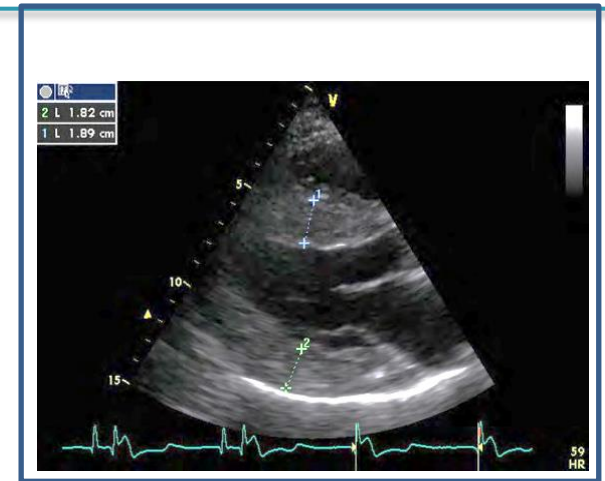
- **Troubles du rythme atrial** & risque d'**AVC**

- **Infarctus du myocarde** (dysfonction micro vasculaire, PET scan)

- **Régurgitation valvulaire (mitrale surtout)** relativement fréquente et généralement légère à modérée

- **Hypertrophie du ventricule droit** pouvant toucher 30% patients

- **AVC** de cause non embolique



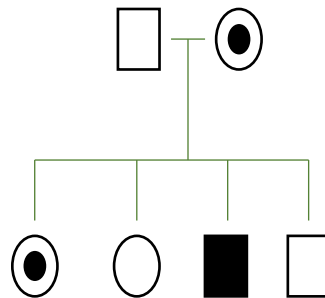
Senechal M et al, Clin Genetics 2003; 63: 46-52
Elliott PM et al. Eur Heart Journal 2014 ; 35 ; 2733- 2779
Linhart A, et al. Eur Heart J 2007;28:1228-35
Sado DM et al, Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6: 392-398;

3. Une maladie familiale avec une transmission liée au chromosome X: impact sur le conseil génétique

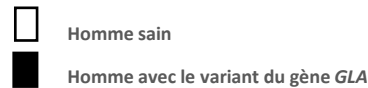
- Le défaut génétique qui est à l'origine de la maladie de Fabry peut être transmis par les hommes et les femmes
- Les fils avec un variant pathogène sont affectés
- Les filles avec un variant pathogène **présentent une sévérité clinique variable**, allant d'une maladie asymptomatique à une maladie grave

TRANSMISSION MATERNELLE

Femme potentiellement atteinte

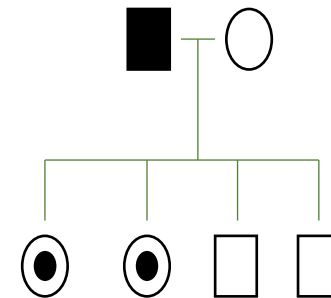


50% de risque de transmission à la descendance (soit fille, soit garçon)

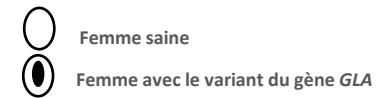


TRANSMISSION PATERNELLE

Homme atteint



100% des filles auront le variant du gène *GLA*
0% des garçons : PAS DE TRANSMISSION PÈRE-FILS



4. Une prise en charge thérapeutique spécifique

Enzymothérapie substitutive

- Agalsidase beta
- **FABRAZYME**
- IV 1 mg/Kg tous les 14 jours
- Lab. Sanofi
- *à partir 8 ans (AMM 2001)*
- Agalsidase alfa
- **REPLAGAL**
- IV 0,2 mg/Kg tous les 14 jours
- Lab. Takeda
- *à partir 7 ans (AMM 2001)*

Molécule chaperon

Migalastat **GALAFOLD**

Voie orale, 1 cp 123 mg 1 J sur 2.

Lab. Amicus, commercialisé 2017

à partir 16 ans, si mutation sensible et si DFG>30 ml/mn

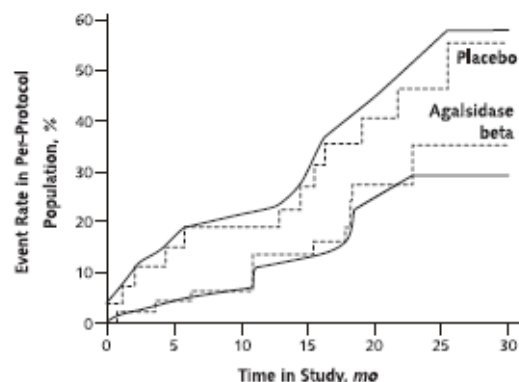
Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease

A Randomized Trial

Maryam Banikazemi, MD; Jan Bultas, MD, PhD; Stephen Waldek, MB, BCh; William R. Wilcox, MD, PhD; Chester B. Whitley, PhD, MD; Marie McDonald, MD; Richard Finkel, MD; Seymour Packman, MD; Daniel G. Bichet, MD; David G. Warnock, MD; and Robert J. Desnick, PhD, MD, for the Fabry Disease Clinical Trial Study Group*

Résultats du critère primaire

Etude multicentrique, randomisée,
inclusion 82 patients, suivi moyen 18 mois
→ premier événement clinique
(événement rénal, cardiaque, cérébrovasculaire et décès)



Patients, n	27	23	21	17	10	6	3
Placebo							
Agalsidase beta	47	44	42	34	24		

Réduction du risque
Intention de traiter : 53 % (p=0,058)
Per-protocol : 61% (p=0,034)

Table 2. Primary End Point Events in the Intention-to-Treat Population*

Primary End Point Event	Events in the Agalsidase-Beta Group (n = 51) †	Events in the Placebo Group (n = 31) †	Hazard Ratio or Odds Ratio (95% CI) ‡	P Value
Composite outcome	14	13	0.47 (0.21–1.0)	0.06
Renal	10	7	0.49 (0.17–1.4)	0.18
33% increase in serum creatinine level; ESRD	10; 0	7; 0		
Cardiac	3	4	0.42 (0.058–2.7)	0.42
Arrhythmia; angina; MI	2; 0; 1	3; 1; 0		
Cerebrovascular	0	2	0 (0–3.2)	0.14
Stroke; TIA	0; 0	2; 0		
Death	1	0	NA	

* ESRD = end-stage renal disease; MI = myocardial infarction; NA = not applicable; TIA = transient ischemic attack.

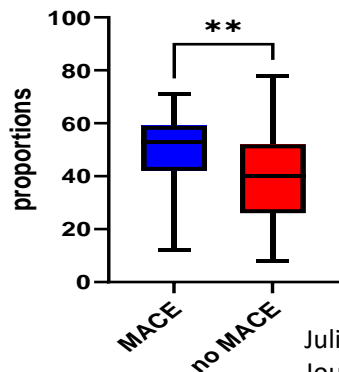
† Adjusted for baseline imbalance in proteinuria. The unadjusted hazard ratio for a renal event and for any event was 0.73 (95% CI, 0.28–1.9) and 0.57 (CI, 0.27–1.2), respectively. Other values did not change with adjustment. Due to the small number of events, odds ratios were calculated for cardiac and cerebrovascular events by using Fisher exact test with StatXact, version 3 (Cytel Software Corp., Cambridge, Massachusetts) (26).

‡ One of these patients was excluded in the per-protocol population (overall, 2 patients who had end points were excluded in the per-protocol population).

5. Lien entre retard au diagnostic et efficacité des TTT

- Cohorte française (N=131 patients Fabry)
- Le taux de complications cardiovasculaires (MACE) est associé à un âge au diagnostic de maladie de Fabry plus tardif

age at diagnosis and MACE

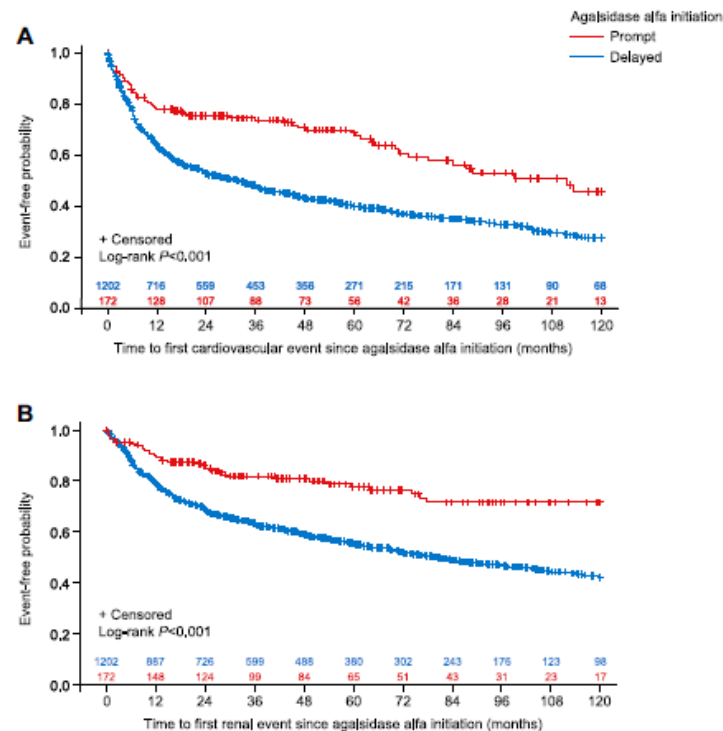


p = 0,0067

Julie Proukhnitzky, ..., P Charron.
Journées Filière Cardiogen, 31 mars 2022

Retard au diagnostic = retard
au TTT = perte de chance

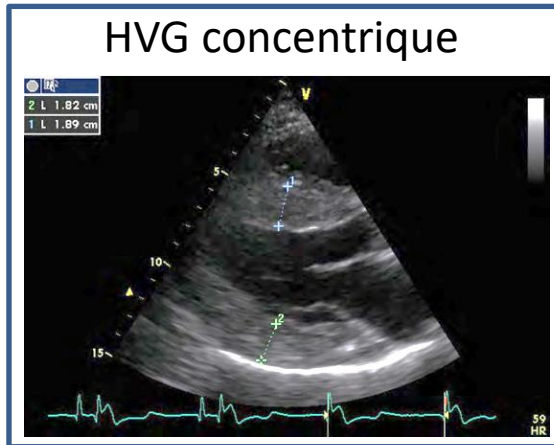
L'initiation rapide (<24 mois) de l'ERT permet d'éviter les complications cardiovasculaires



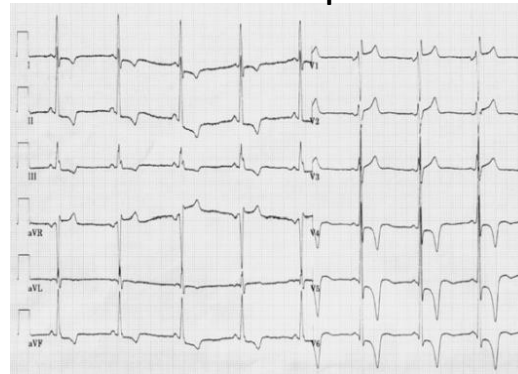
D. Hughes, *Drug Design, Development and Therapy* 2021

Comment faire le diagnostic ?

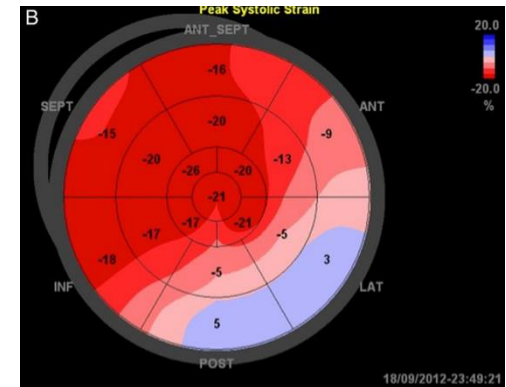
D'abord y penser !



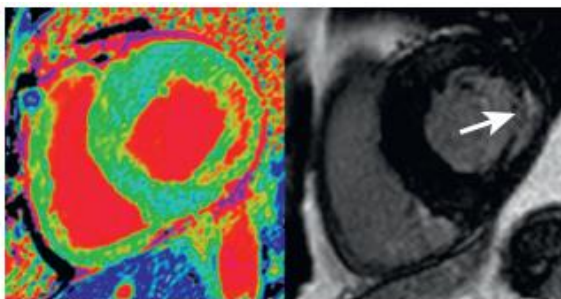
ECG: PR court puis BAV



Strain VG: ↓ inférolatéral

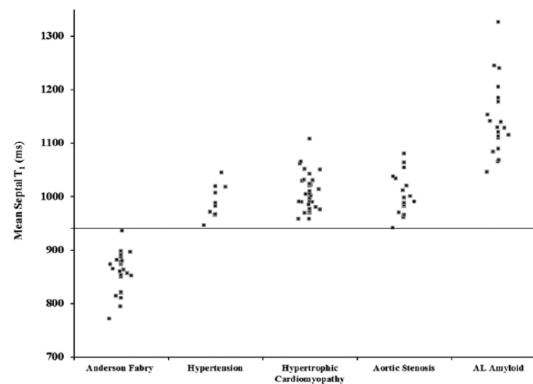


IRM: RT inférolatéral



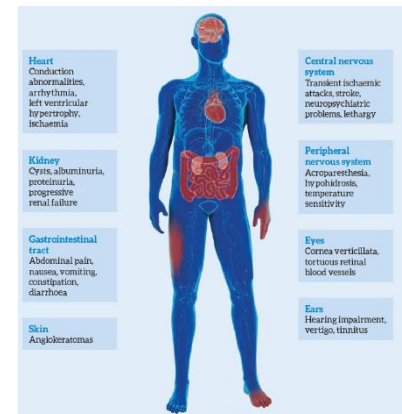
Low T1, LGE +ve,
LVH +ve (Men >> Women)

IRM: ↓T1 mapping (<940ms)



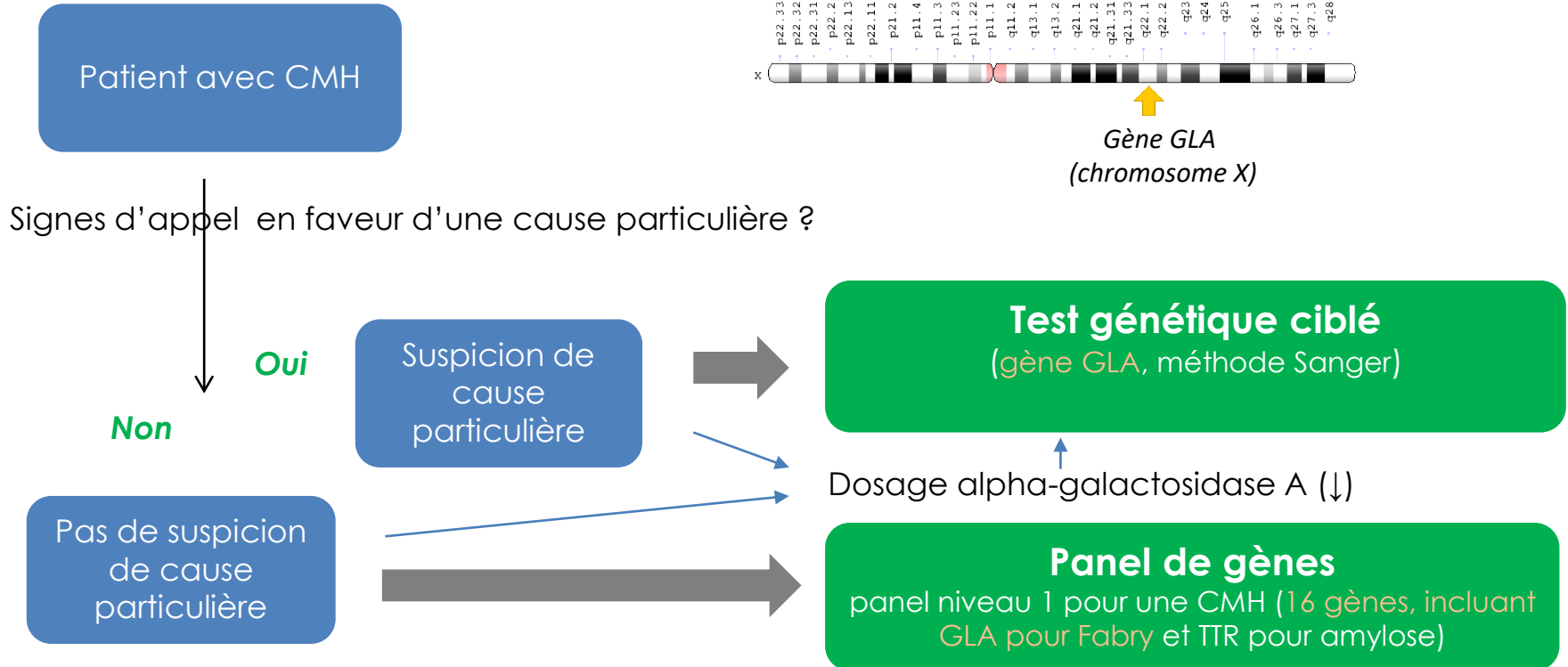
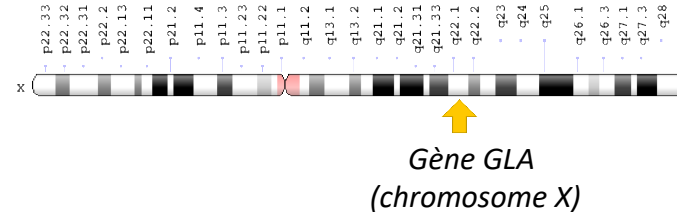
Abnormal T1 is an early marker before LVH
Nordin S et al. JACC CVI 2018

Atteinte extra ♥



Angiokératome, insuffisance rénale, AVC inexplicable...

Test génétique et dosage d'alpha-galactosidase A

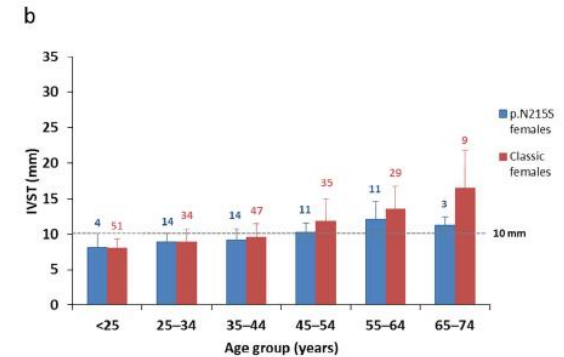
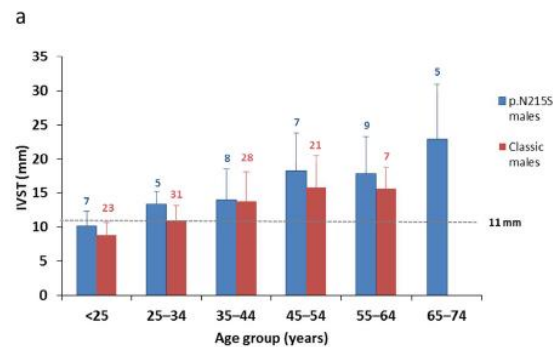


Comparaison des 2 stratégies (analyse ciblée GLA ou TTR vs panel large), expérience de la Pitié-Salpêtrière

- N= 341 patients dont 42 pts avec suspicion forte Fabry ou Amylose TTR vs N= 299 pts avec analyse panel large
 - Le test ciblé est associé à un meilleur rendement (26,2% de mutation vs 1,3% avec panel, $p<0,01$); un délai plus rapide du résultat (62 jours vs 194 j, $p<0,01$); et un coût moindre (RHIN 769 euros vs 1503 euros)
- intérêt de rechercher des signes d'appel car la stratégie d'analyse ciblée permet un diagnostic plus rapide = prise en charge thérapeutique plus précoce

Le cas du variant p.N215S (p.Asn215Ser)

- Le variant le plus fréquent associé au phénotype late-onset dans les pays occidentaux
- Faux-sens (*missense*), changement adénine par guanine en position 644
- Activité résiduelle non effondrée (>3-20%)



- - Chez les **hommes** p.N215S, l'**HVG** progresse avec l'âge et elle est **tout aussi sévère (parfois plus sévère) et plus fréquente** que dans la **forme classique**. Chez les femmes p.N215S, l'HVG est moins fréquente que dans la forme classique
- - Les **hommes** p.N215S présentent des **événements cardiaques** de manière **plus tardive mais plus fréquente** que les hommes avec variant classique (31% vs. 21%),
- - Presque tous les **événements cliniques majeurs** identifiés chez les patients p.N215S sont **cardiaques** (sauf n=1 AVC, n=1 rénal)
- - Atteinte rénale (DFGe <60ml/min/1,73m²) chez 17% des H et 3% des F: **atteinte rénale peu fréquente mais pas nulle**

Conclusions

- Le diagnostic de maladie de Fabry est encore trop tardif, or la MF n'est pas si rare, l'atteinte cardiaque est sévère, il existe des thérapeutiques spécifiques
- Le test génétique joue un rôle majeur dans la stratégie diagnostique, à fortiori chez la femme, chez qui les dosages enzymatiques peuvent être en défaut
- L'analyse du gène GLA peut être ciblée, en cas de signe d'appel, ou bien réalisée dans le cadre d'un panel de gènes, et le panel de niveau 1 actualisé par la Filière nationale Cardiogen (16 gènes) comporte désormais ce gène
- Les centres experts, notamment de la Filière Cardiogen, sont à votre disposition pour tout avis ponctuel, en particulier pour le bilan étiologique d'une cardiomyopathie.

Protocole national de diagnostic
et de soins (PNDS)
Maladie de Fabry
Actualisé 2021
(site HAS)



CONSENSUS D'EXPERTS SUR
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES

www.filiere-cardiogen.fr

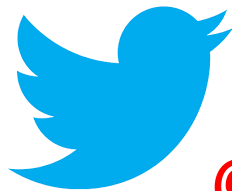
Prise en charge de la
maladie de Fabry



Suivez le CNCH sur le Social Média!

#CNCHcongres

Si vous voulez devenir Ambassadeur social média CNCH adressez-nous un email à cnch@sfcadio.fr



@CNCHcollege



shutterstock.com • 278925056

@CNCHcollege



Paris

www.cardiogen.aphp.fr



www.filiere-cardiogen.fr

→ philippe.charron@aphp.fr