

# Hypertrophie ventriculaire gauche isolée: et si c'était une maladie de Fabry?

Dr<sup>s</sup> FRÉDÉRIC BARBEY<sup>a</sup> et OLIVIER DORMOND<sup>b</sup>, VÉRONIQUE MONZAMBANI<sup>a</sup>, GUILLAUME BARBEY<sup>c</sup>, Dr<sup>s</sup> MEHDI NAMDAR<sup>d</sup> et PIERRE MONNEY<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1886-90

La maladie de Fabry est liée au chromosome X et résulte d'un déficit de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A, responsable de l'accumulation de glycosphingolipides dans l'organisme. On distingue une forme classique, multisystémique, sévère, et une forme atténuée ou variant cardiaque. Dans tous les cas, les adultes peuvent développer une cardiomyopathie hypertrophique (CMH), principale cause de morbi-mortalité de la maladie. Dans la forme variant cardiaque, la plus fréquente de la maladie, la CMH est généralement isolée. Elle peut être suspectée en présence de certaines anomalies ECG, échocardiographiques et/ou IRM, et amener à un dépistage.

## Isolated left ventricular hypertrophy: is it a Fabry disease?

*Fabry disease, an X-linked disease, results from a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A, which causes glycosphingolipids accumulation in the body. On the basis of the residual enzymatic activity level, a classical, severe multisystemic form and an attenuated cardiac variant form are distinguished. In all cases, patients can develop hypertrophic cardiomyopathy in adulthood, the severity of which is the leading cause of morbidity and mortality of the disease. The cardiomyopathy is usually isolated in the cardiac variant form, the most common form of the disease, and should be suspected in the presence of relatively specific ECG, echocardiographic and MRI characteristics.*

## INTRODUCTION

La maladie de Fabry (MF; OMIM 301.500), maladie lysosomale héréditaire liée au chromosome X, a une prévalence à la naissance estimée à 1:40000-1:170 000.<sup>1</sup> Elle est caractérisée par un déficit d'activité de l'enzyme alpha-galactosidase A (alpha-gal A) qui conduit à l'accumulation progressive de glycosphingolipides (GSL), dont le lyso-Gb3, dans les cellules et les liquides de l'organisme. Les dépôts de GSL affectent principalement les cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires, les cardiomyocytes et les podocytes, expliquant la prépondérance de l'atteinte cardiovasculaire et rénale de la maladie.

Dans la forme classique, caractérisée par un déficit enzymatique complet (<5% de l'activité normale), des acroparesthésies, des angiokératomes, une hypo-anhydrose, une cornée verticillée et/ou une microalbuminurie peuvent apparaître chez les hémizygotés dès l'enfance et/ou l'adolescence. À l'âge adulte, la progression de la maladie peut aboutir à une néphropathie chronique protéinurique, une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et/ou une atteinte cérébrovasculaire, responsables d'une diminution de l'espérance de vie. Les femmes hétérozygotes restent en majorité asymptomatiques, mais certaines peuvent développer néanmoins une atteinte multisystémique, en général plus variable et tardive que celle des hommes.

Dans la forme variant cardiaque, la persistance d'une activité enzymatique résiduelle (5-25% de l'activité normale) explique le caractère atténué et plus tardif de l'atteinte clinique.<sup>2</sup> Les hémizygotés restent en principe asymptomatiques durant l'enfance et l'adolescence, mais peuvent développer après 30 ans une CMH généralement isolée ou parfois associée à une atteinte rénale. Les hétérozygotes ont un faible risque (<10%) d'en développer une au cours de leur vie. En raison d'un dépistage plus systématique au cours de la dernière décennie, le variant cardiaque est devenu la forme de MF la plus fréquemment diagnostiquée.

Le diagnostic de CMH repose sur une épaisseur de la paroi du VG >15 mm mais devrait être suspectée dès 13 mm, en l'absence d'une hypertension artérielle et d'une valvulopathie pouvant expliquer l'hypertrophie.<sup>3</sup> Dans la MF, le mode de présentation et d'évolution de la CMH est identique dans les deux formes de la maladie et peut se compliquer de fibrose myocardique, d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, d'anomalies de la conduction, de maladie du sinus avec bradycardie, de tachyarythmies supraventriculaires ou ventriculaires, de valvulopathies et d'anomalies de la microcirculation.<sup>4</sup> La CMH est diagnostiquée en moyenne à 45 ± 9 ans chez les hémizygotés et à 54 ± 13 ans chez les hétérozygotes. Il s'agit de la principale cause de morbi-mortalité de la maladie. La présence de certaines anomalies isolées et/ou présentes concomitamment à l'ECG, à l'échocardiographie et/ou à l'IRM devrait permettre en principe de la suspecter.

<sup>a</sup> Service de médecine génétique, Département de médecine, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup> Direction de chirurgie viscérale, Département des services de chirurgie et d'anesthésiologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup> Direction de la cardiologie, Département cœur-vasseaux, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup> Service de cardiologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14  
frederic.barbey@chuv.ch | veronique.monzambani@chuv.ch  
olivier.dormond@chuv.ch | pierre.monney@chuv.ch  
guillaume.barbey@unil.ch | mehdi.namdar@hcuge.ch

## CAS CLINIQUE

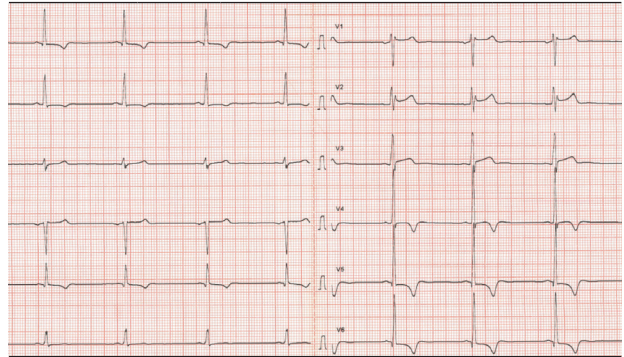
Suite à la découverte fortuite d'anomalies diffuses de la repolarisation à l'ECG, et malgré une ergométrie doublement négative, un homme asymptomatique de 50 ans subit une coronarographie avec mise en place d'un stent dans l'artère

interventriculaire postérieure. Trois ans plus tard, un premier épisode de fibrillation atriale (FA) est cardioversé par Cordarone IV. Une IRM cardiaque de stress est négative pour une ischémie mais révèle fortuitement une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) concentrique, avec une masse du VG de 106 g/m<sup>2</sup> (N < 78 g/m<sup>2</sup>). Il n'y a pas de valvulopathie et la mesure ambulatoire de la pression artérielle est dans la norme. En raison de la progression de cette HVG d'origine indéterminée et d'un second épisode de FA, un dépistage génétique de la maladie de Fabry (MF) est effectué 3 ans plus tard et revient positif. Le patient nous est alors adressé pour prise en charge.

À l'ECG, l'intervalle PR est court (120 ms), le QRS est fin et montre un bloc de branche droit incomplet, un hypervoltage dans les dérivations précordiales, et les ondes T sont diffusément inversées (figure 1). L'échocardiographie montre une hypertrophie concentrique avec une épaisseur du septum interventriculaire de 15 mm. La fraction d'éjection du VG est normale mais la contraction longitudinale sévèrement réduite, avec un strain global systolique de -12% (norme < -18%) (figure 2 et 3). À l'IRM, on observe une hypokinésie inféro-latérale basale associée à un rehaussement tardif (RT) médio-mural (figure 4). Une biopsie rénale, effectuée en raison d'une protéinurie de 2 g/24 heures, objective une néphropathie Fabry débutante. Le patient ne présente ni angiokératome ni cornée verticillée. Sur la base de ce qui précède et d'une activité enzymatique résiduelle de l'alpha-galactosidase A supérieure à 5%, on conclut à une MF de forme variant cardiaque. Une thérapie enzymatique substitutive (TES) est débutée. Elle sera remplacée 2 ans plus tard par une thérapie chaperonne. Sous traitement, on constate la stabilité de la CMH.

**FIG 1** Caractéristiques ECG de la maladie de Fabry

Le tracé montre une onde P de courte durée avec un raccourcissement de l'intervalle PR. Le QRS est hypervolté. Bloc de branche droit incomplet. Anomalies diffuses de la phase de repolarisation sous forme d'inversion des ondes T.

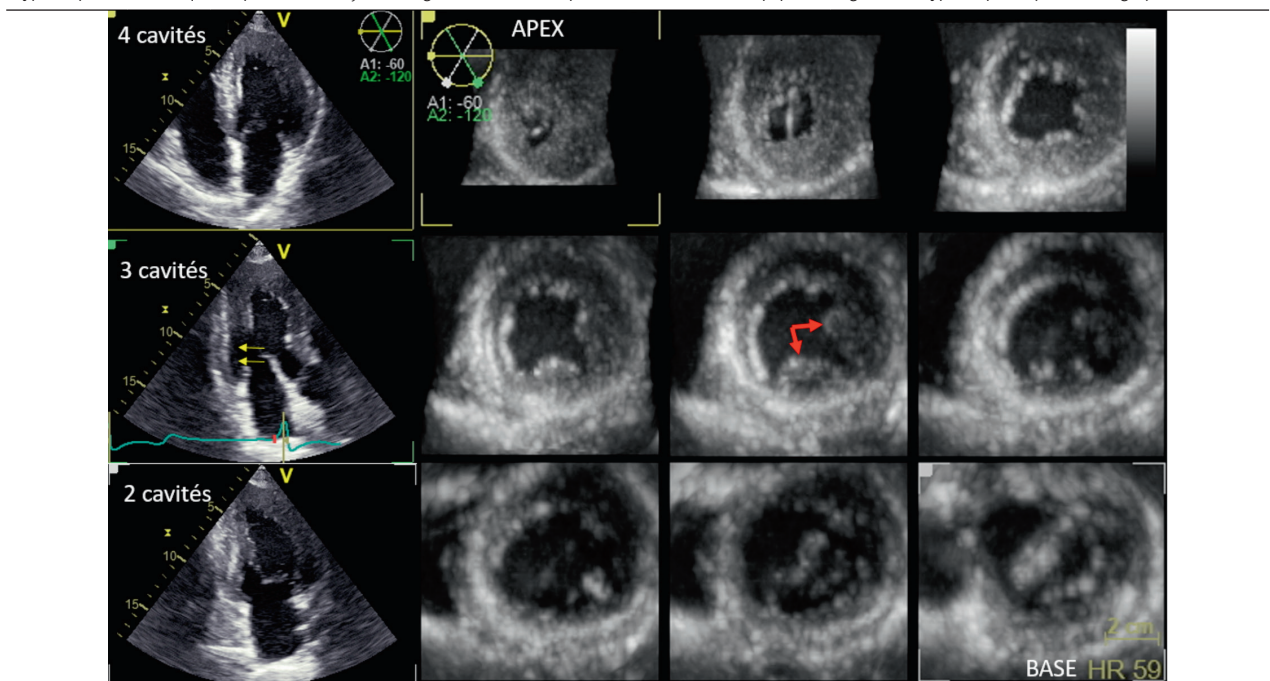


### CMH FABRY: ÉLECTROCARDIOGRAMME

L'ECG est altéré précocement, le plus souvent avant l'apparition de l'HVG. On décrit classiquement un intervalle PR court, mais c'est le raccourcissement de la durée de l'onde P (< 80 ms) qui présente initialement la meilleure valeur diagnostique (sensibilité 92% et spécificité 80%).<sup>5</sup> Avec la progression de la maladie, caractérisée par le développement d'une HVG, d'une dysfonction diastolique et d'une dilatation atriale, on peut observer une prolongation de l'intervalle PQ par augmentation de la durée de l'onde P, une prolongation du QRS avec ou sans bloc de branche, un hypervoltage du

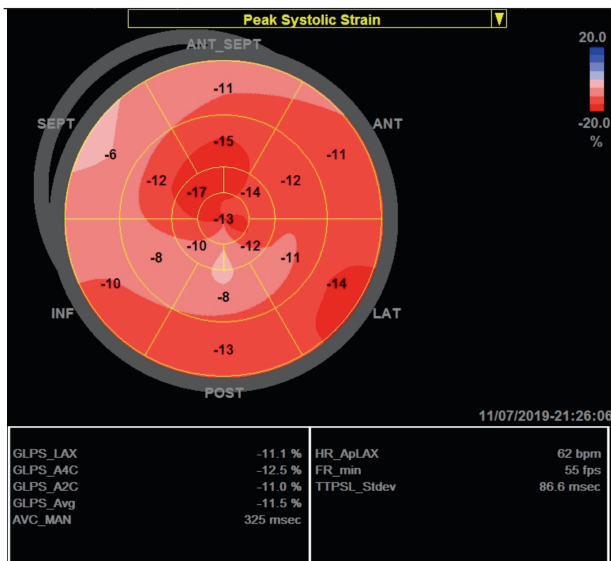
**FIG 2** Caractéristiques échocardiographiques de la maladie de Fabry

Les vues classiques apicales (2-, 3- et 4 cavités) montrent une hypertrophie concentrique du ventricule gauche. A noter chez ce patient un amincissement du myocarde dans la région inféro-latérale (= postérieure) basale (flèches jaunes) qui fait suspecter la présence de fibrose myocardique. Sur les vues court axe du myocarde, l'hypertrophie concentrique est présente de façon homogène de la base à l'apex. On note des muscles papillaires également hypertrophiés (flèches rouges).



**FIG 3 Anomalies du strain longitudinal dans la maladie de Fabry**

La technique de speckle tracking permet de mesurer, segment par segment, le raccourcissement longitudinal du myocarde en systole. Un raccourcissement normal est de l'ordre de 20% (<-18%). Dans la situation de notre patient, le raccourcissement moyen du myocarde (strain longitudinal global) est sévèrement réduit à -11,5%. La dysfonction longitudinale est la plus marquée dans le septum mais également dans la paroi postérieure et latérale, ce qui doit faire suspecter la présence de fibrose myocardique.



QRS et/ou une inversion des ondes T, en particulier dans les dérivations V5-V6.<sup>6</sup> Aucun paramètre ECG n'est prédictif du développement de fibrose intramyocardique. Elle n'est

cependant qu'exceptionnellement objectivée en l'absence d'inversion d'ondes T à l'ECG. L'anomalie de l'ECG, à l'initiation du traitement, est prédictive d'une progression de la maladie sur un suivi de 5 ans, alors qu'une initiation avant toute altération ECG, pourrait offrir les meilleures chances de stabilisation de la maladie.<sup>7</sup>

**CMH FABRY: ÉCHOCARDIOGRAPHIE**

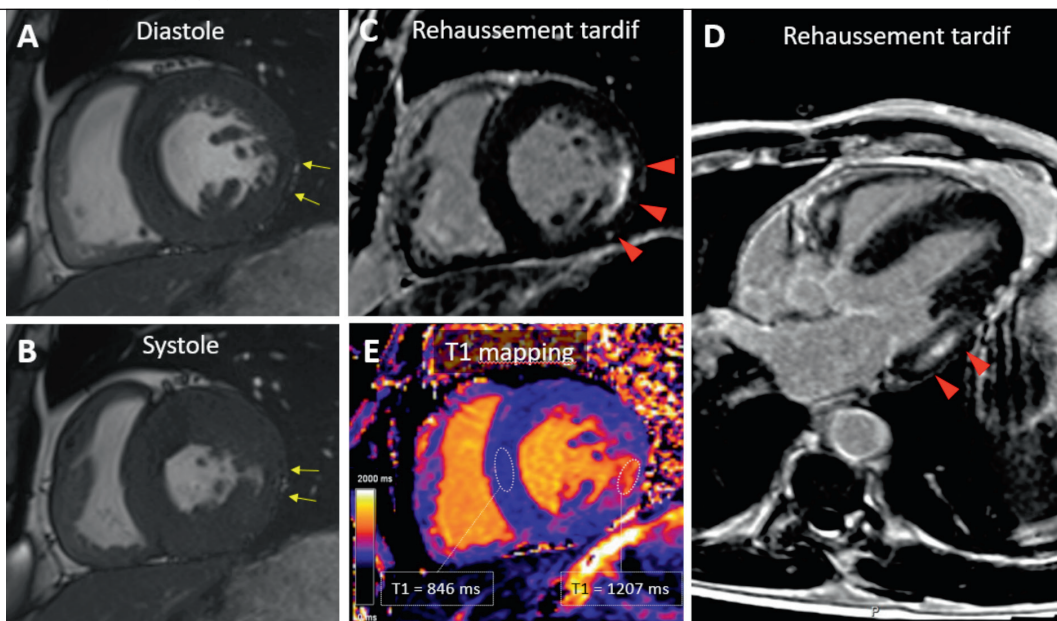
Cet examen de dépistage montre une HVG chez 50% des hommes et un tiers environ des femmes atteintes.<sup>2</sup> L'HVG est typiquement concentrique, même si une hypertrophie septale asymétrique est possible. Une hypertrophie concomitante du VD est observée dans 31 à 71% des cas.<sup>8</sup> L'hypertrophie des muscles papillaires a été suggérée comme une caractéristique distinctive de la CMH Fabry.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche reste très longtemps normale, contrairement à la contraction longitudinale et à la fonction diastolique du VG qui sont précocement altérées. L'analyse de la déformation myocardique (*strain*) par speckle tracking a montré, comparativement à un groupe contrôle, que le strain longitudinal des MF était significativement réduit, indépendamment de la présence ou de l'absence d'HVG.<sup>9</sup> Ce paramètre pourrait ainsi permettre la détection précoce de l'atteinte myocardique et de débiter un traitement spécifique, idéalement avant le développement de l'HVG.

Une dilatation de la racine aortique est également présente chez plus d'un tiers des hémizygotés de plus de 40 ans.<sup>10</sup>

**FIG 4 Caractéristiques IRM de la maladie de Fabry**

L'IRM permet une évaluation précise de l'épaisseur myocardique en diastole (A) et de la masse myocardique totale. Chez ce patient, on remarque que la paroi inféro-latérale basale (flèches jaunes) ne s'épaissit pas en systole (B) par rapport à la diastole (A). Cette hypokinésie localisée doit faire suggérer la présence de fibrose. Sur les séquences de rehaussement tardif après injection de gadolinium (C, D), on détecte une zone de fibrose de distribution médio-murale typiquement localisée dans la région latérale/inféro-latérale basale (pointes de flèches rouges). Sur les images de cartographie T1 (E), le myocarde non fibrosé présente typiquement un raccourcissement du temps de relaxation T1 (chez notre patient: 846 ms en raison d'une importante accumulation de sphingolipides). En revanche, la zone de fibrose présente un T1 très élevé (1207 ms), typique d'une zone de cicatrice.



## CMH FABRY: IRM

En raison de sa capacité unique de caractérisation tissulaire, une IRM est indiquée dans le bilan initial d'une CMH Fabry.<sup>3</sup> Elle permet la détection, sur les séquences de rehaussement tardif, de zones de fibrose myocardique de distribution médio-murale localisées dans la paroi inféro-latérale. Chez l'hémizyote, la fibrose apparaît tardivement, après le développement de l'HVG, contrairement aux hétérozygotes où elle a été retrouvée chez 23% d'entre elles, en l'absence d'HVG. Outre sa valeur diagnostique, la présence de fibrose a une importante valeur pronostique en termes de risque d'échec thérapeutique et d'augmentation du risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite.

La cartographie T1 (T1-mapping) permet de calculer la constante de relaxation longitudinale (T1) des tissus. Dans la MF, le T1 du myocarde non fibrosé est raccourci en raison de l'accumulation intracellulaire des GSL, les lipides ayant un T1 plus court que le muscle. Un raccourcissement du T1 myocardique, en présence d'une HVG, est ainsi hautement suggestif de MF.<sup>11</sup> L'anomalie de ce paramètre pourrait également servir de marqueur précoce de la maladie, avant l'apparition d'HVG.

L'IRM permet une mesure précise du calibre des segments de l'aorte thoracique. La vitesse de progression de la dilatation aortique semble plus rapide chez les patients dont la TES a été initiée tardivement.<sup>12</sup>

## DIAGNOSTIC

Le **tableau 1** présente les critères diagnostiques des deux formes de MF. En cas de suspicion de variant cardiaque, une analyse génétique est indispensable dans tous les cas. Elle permet outre de confirmer le diagnostic, en particulier chez les hétérozygotes, d'identifier les mutations «sensibles» à la thérapie chaperonne, sur la base d'une liste établie par le fabricant. Un dépistage des apparentés de premier degré devrait être proposé lors du diagnostic de tout nouveau cas.<sup>1</sup>

TABLEAU 1		Maladie de Fabry: critères diagnostiques
-----------	--	--

alpha-gal A: alpha-galactosidase A; N: normale; Lyso-Gb3: globotriaosylsphingosine. Dans la forme classique de la maladie de Fabry chez l'homme, le taux plasmatique d'alpha-galactosidase est effondré, de sorte que le diagnostic peut être posé sur la base du dosage enzymatique. Chez la femme et dans les formes variant cardiaque, il persiste une activité enzymatique résiduelle, de sorte que le dosage de l'alpha-galactosidase ne suffit pas à lui seul à poser le diagnostic (ou à exclure une maladie de Fabry). Dans ces cas, le recours à l'analyse génétique est nécessaire. Le taux plasmatique de lyso-Gb3 peut être considéré comme un marqueur de sévérité de la maladie (N: 0,0 - 3,5 ng/ml).

Maladie de Fabry	Homme hémizyote	Femme hétérozyote
<b>Forme classique</b> • Activité intraleucocytaire de l'alpha-gal A • Taux plasmatique de lyso-Gb3 • Analyse génétique	<5% de la N 15 - 150 ng/ml facultative	70 - 100% de la N 3,5 - 50 ng/ml indispensable
<b>Forme variant cardiaque</b> • Activité intraleucocytaire de l'alpha-gal A • Taux plasmatique lyso-Gb3 • Analyse génétique	5 - 25% de la N 3,5 - 50 ng/ml indispensable	N <15 ng/ml indispensable

## TRAITEMENT

La thérapie enzymatique substitutive (TES) a été introduite en 2001. Deux enzymes recombinantes sont à disposition: l'agalsidase alpha (0,2 mg/kg de poids corporel en perfusion toutes les 2 semaines) et l'agalsidase bêta (1,0 mg/kg de poids corporel en perfusion toutes les 2 semaines). La TES permet de stabiliser/ralentir la progression de l'HVG dans la majorité des cas lorsque l'épaisseur du septum interventriculaire avant traitement est inférieure à 15 mm.<sup>13</sup> Son efficacité est limitée si cette épaisseur est initialement supérieure à 15 mm. La TES ne peut alors contrôler significativement la progression de la CMH, l'apparition de fibrose intramyocardique, de troubles de la conduction et/ou d'arythmies supra/ventriculaires.<sup>14</sup> Un traitement conventionnel par antiarythmiques, pacemaker et/ou défibrillateur interne est alors nécessaire.

Le migalastat, commercialisé en Suisse depuis 2017, est une molécule chaperonne de prise orale (1 cp à 150 mg tous les 2 jours, à prendre 2 heures avant ou après un repas). Elle a la capacité de se lier à certaines formes mutées d'alpha-gal A, ce qui permet leur stabilisation et transport dans les lysosomes afin de cataboliser les GSL. On estime que 30% environ des mutations pathogènes identifiées dans la MF sont «sensibles» au migalastat. Selon les premières études cliniques, ce médicament pourrait avoir un avantage sur la TES en termes de réduction de l'HVG.<sup>15</sup> Une confirmation de son efficacité à moyen/long termes est toutefois indispensable. Finalement, le migalastat, contrairement à la TES, franchit la barrière hémato-encéphalique.

## CONCLUSION

La CMH est la principale cause de morbi-mortalité dans la MF. Dans la forme variant cardiaque, la plus fréquemment diagnostiquée, la CMH est généralement isolée. Il faut la suspecter chez tout patient de plus de 30 ans, normotendu et sans valvulopathie, sur la base de certaines anomalies à l'ECG, échocardiographie et/ou IRM. En cas de CMH Fabry, l'efficacité du traitement par TES ou molécule chaperonne est tributaire de la précocité du diagnostic.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) isolée est le principal mode de présentation de la forme variant cardiaque de la maladie de Fabry
- La CMH Fabry présente à l'ECG, à l'échocardiographie et à l'IRM des caractéristiques relativement spécifiques qui permettent de la suspecter
- En plus de la thérapie enzymatique intraveineuse, la plupart des cas de la forme variant cardiaque de la maladie de Fabry répondent également à la thérapie chaperonne par voie orale
- Le CHUV est le centre de référence en Suisse romande de la maladie de Fabry. Secrétariat de la consultation: Madame V. Monzambani (veronique.monzambani@chuv.ch). Autres liens utiles: [www.info-maladies-rares.ch/](http://www.info-maladies-rares.ch/); [www.fabrysuisse.ch](http://www.fabrysuisse.ch).

- 1 Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- 2 Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
- 3 Authors/Task Force M, Elliott PM, Anastasakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
- 4 \*Kramer J, Niemann M, Stork S, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014;114:895-900.
- 5 Namdar M, Steffel J, Vidovic M, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011;97:485-90.
- 6 \*\*Namdar M, Steffel J, Jetzer S, et al. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *Am J Cardiol* 2012;109:587-93.
- 7 Schmied C, Nowak A, Gruner C, et al. The value of ECG parameters as markers of treatment response in Fabry cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:1309-14.
- 8 Graziani F, Laurito M, Pieroni M, et al. Right ventricular hypertrophy, systolic function, and disease severity in Anderson-Fabry disease: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:282-91.
- 9 Gruner C, Verocai F, Carasso S, et al. Systolic myocardial mechanics in patients with Anderson-Fabry disease with and without left ventricular hypertrophy and in comparison to nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2012;29:810-7.
- 10 Barbey F, Qanadli SD, Juli C, et al. Aortic remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J* 2010;31:347-53.
- 11 Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-8.
- 12 Monney P, Qanadli SD, Hajdu S, et al. Ascending aortic remodelling in Fabry disease after long-term enzyme replacement therapy. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14517.
- 13 \*Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353-8.
- 14 Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:47.
- 15 McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs* 2019;79:543-54.

\* à lire

\*\* à lire absolument