

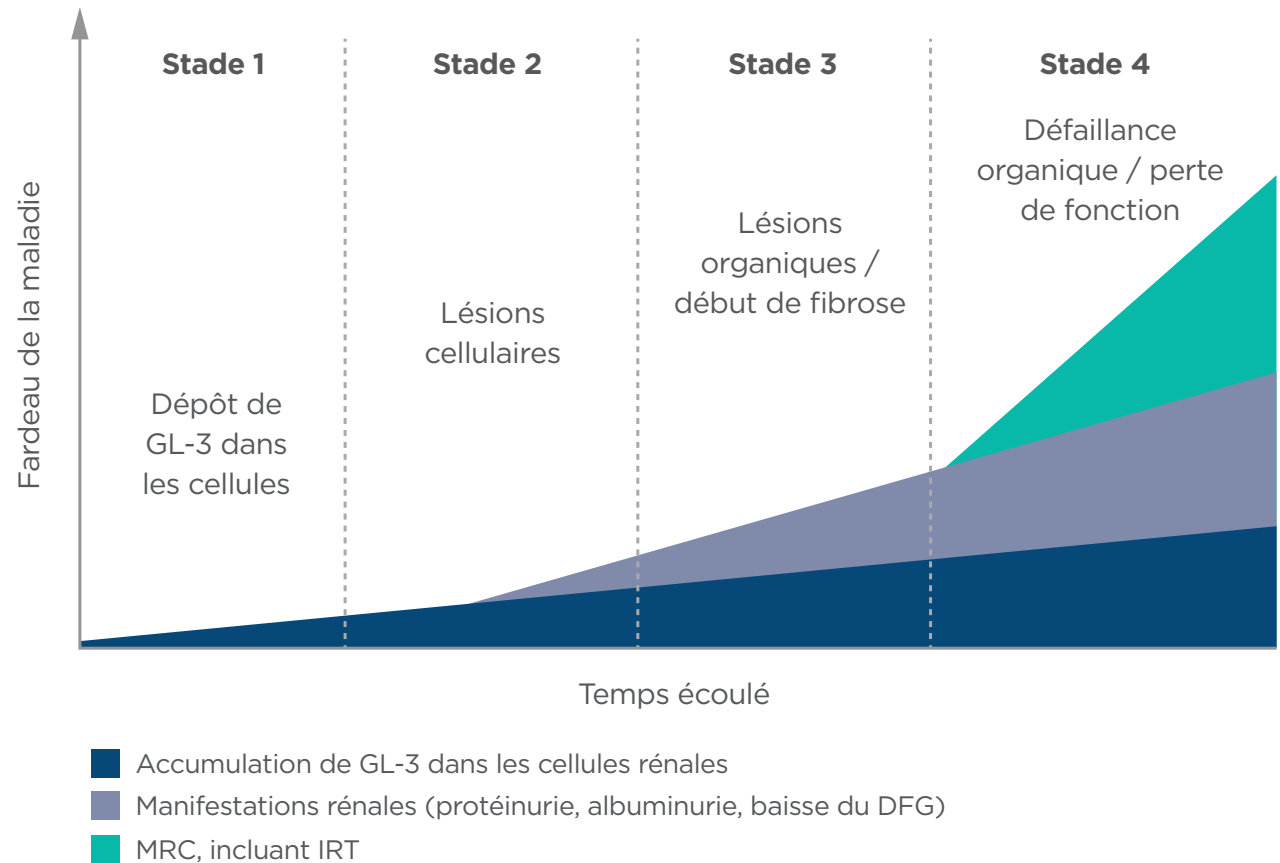
EN TANT QUE
NÉPHROLOGUE, VOUS
JUEZ UN RÔLE IMPORTANT dans
le dépistage de cette maladie génétique
évolutive qui peut souvent bouleverser des vies¹⁻⁶.

**GARDEZ-VOUS
LA MALADIE DE
FABRY À L'OEIL?**

LE SIGNE CARDINAL DE LA MALADIE DE FABRY EST L'ACCUMULATION DE GL-3⁷

- La maladie de Fabry est causée par des mutations du gène *GLA* codant pour l'alpha-galactosidase, qui entraînent un déficit en enzyme alpha-galactosidase A (α -GAL A)⁸
- Ce déficit entraîne l'accumulation intracellulaire progressive et continue de sphingolipides lysosomaux, le globotriaosylcéramide (GL-3) et le GL-3 désacétylaté (Lyso-GL3), partout dans l'organisme⁸
- L'accumulation de GL-3 débute in utero pour se poursuivre toute la vie durant^{7,9-11}

L'atteinte rénale causée par l'accumulation de GL-3 précède souvent l'apparition d'anomalies des paramètres biologiques et de symptômes cliniques^{5,12}



D'après Eng CM et Schiffmann R, *et al.*

PRÉVALENCE DE LA MALADIE DE FABRY

Selon les évaluations de la prévalence de la maladie de Fabry au Canada (1 cas par 40 000 à 60 000 personnes), cette maladie devrait être diagnostiquée chez plus de 500 patients¹³

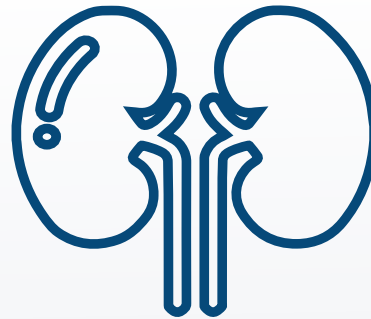
Les manifestations cliniques de la maladie de Fabry comprennent l'AVC, la mycardiopathie (HVG et/ou MCO) et l'insuffisance rénale³

Prévalence de la maladie de Fabry en présence de ces manifestations¹⁴ :



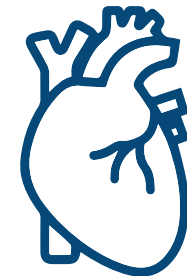
~0,13 %

en présence
d'AVC



~0,19 %

en présence d'IRT



~0,93 %

en présence d'HVG
ou de MCO

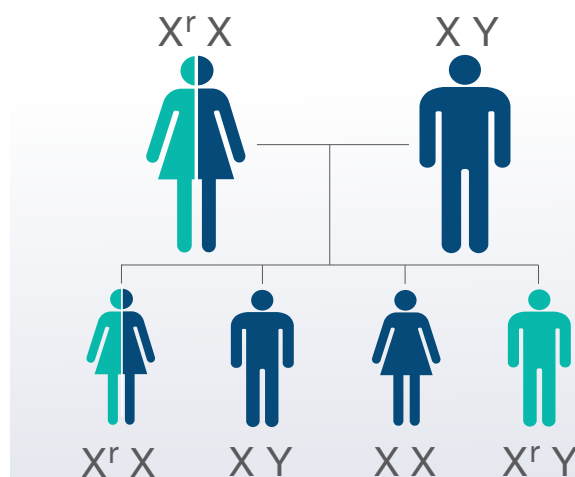
Même en l'absence de ses symptômes classiques, la maladie de Fabry peut toucher des patients atteints d'IRT¹⁵

LE NÉPHROLOGUE PEUT JOUER UN RÔLE CLÉ DANS LE DÉPISTAGE RAPIDE DE LA MALADIE DE FABRY

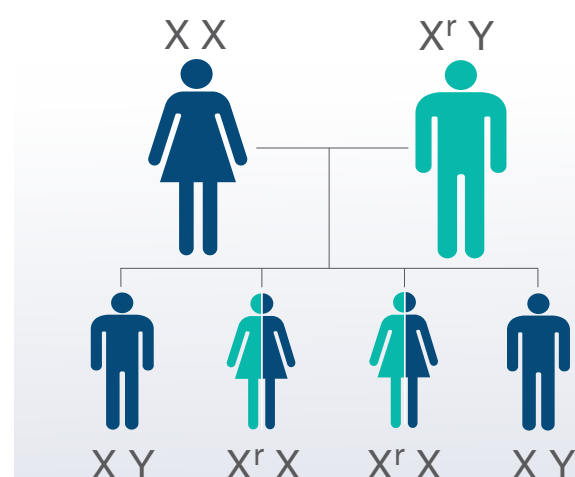
La maladie de Fabry, un trouble évolutif qui peut souvent bouleverser des vies¹⁻⁵.

- Une maladie polyviscérale qui touche des organes essentiels comme les reins, le cœur et le cerveau^{16,17}
- Une affection héréditaire liée au chromosome X qui touche les hommes, les femmes et les enfants^{1,2}

Transmission héréditaire liée à l' X^2



Le risque qu'une mère atteinte transmette le gène défectueux (X^r) à ses enfants, quel que soit leur sexe, est de 50%.



Un père atteint transmet systématiquement le gène défectueux (X^r) à toutes ses filles. Le gène ne se transmet pas de père en fils.

■ Chromosome muté (X^r) causant la maladie de Fabry
■ Chromosome normal (X)

D'après Germain DP (2010).

En raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X causant la maladie de Fabry, les femmes porteuses du gène défectueux sont atteintes à divers degrés



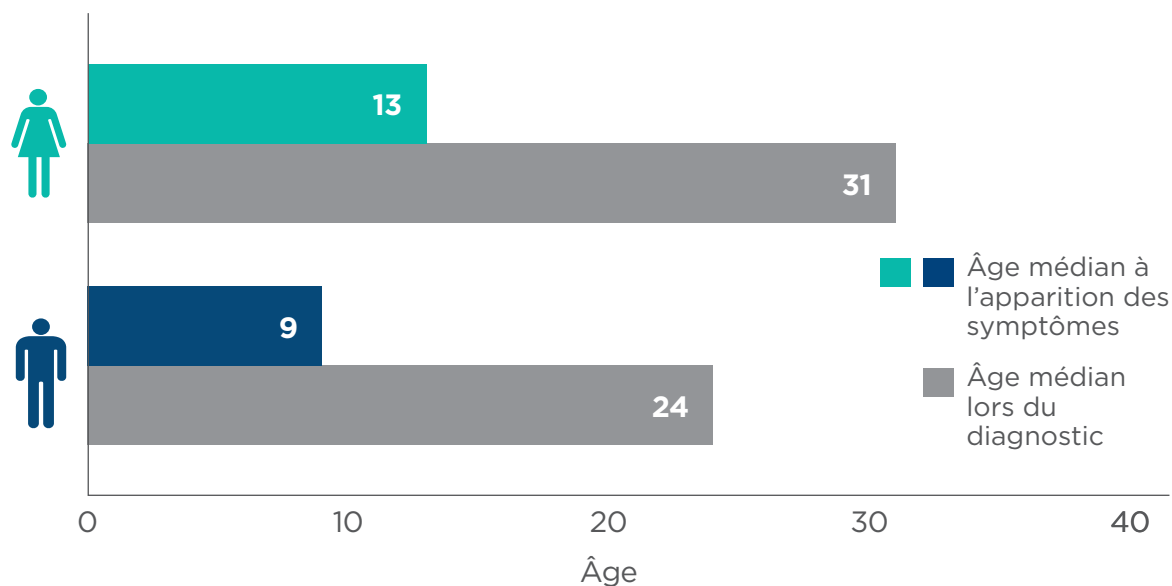
Pour chaque nouveau cas diagnostiqué, on peut cerner la maladie chez **5 autres membres de la famille** en moyenne¹⁸

RÉPERCUSSIONS DE LA MALADIE DE FABRY CHEZ VOTRE PATIENT

La maladie de Fabry est souvent diagnostiquée tardivement parce que ses manifestations sont variées et que bon nombre de ses symptômes ne sont pas spécifiques^{19,20}

Selon un registre des cas de maladie de Fabry, l'âge médian des femmes et des hommes à l'apparition des premiers symptômes était de 13 et 9 ans, respectivement

- Une période d'au moins 15 ans séparait les premiers symptômes de la maladie de son diagnostic, tant chez les hommes que les femmes



La maladie de Fabry peut porter gravement atteinte à des organes essentiels, dont les reins^{16,17}

Le patient atteint de la maladie de Fabry est exposé à un risque élevé d'IRT^{21,17}



Selon le registre des cas de maladie de Fabry, les femmes et les hommes atteints d'IRT avaient un âge médian de 38 ans quand ils ont dû recourir à la dialyse ou à la greffe de rein²¹ :

- Dès la deuxième décennie de vie, on peut observer une **atteinte des podocytes** qui évolue de manière insidieuse et cliniquement asymptomatique avant de causer des symptômes manifestes²
- L'**insuffisance rénale** est une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de la maladie de Fabry²²

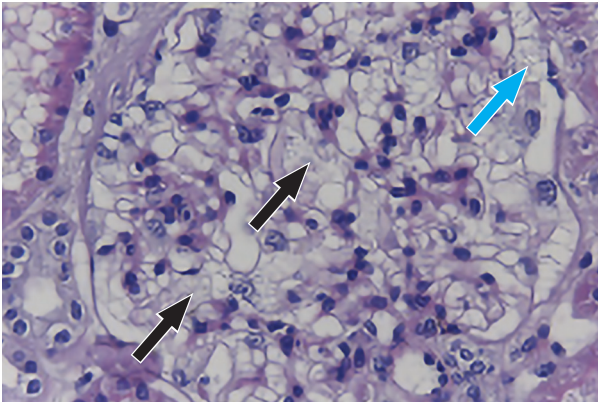


Non diagnostiquée ou non traitée, la maladie de Fabry raccourcit l'espérance de vie de **15 ans chez les femmes** et de **20 ans chez les hommes**^{19,20}

LE NÉPHROLOGUE PEUT DÉPISTER LA MALADIE DE FABRY AVANT LA SURVENUE DE COMPLICATIONS GRAVES

L'accumulation progressive de GL-3 dans les podocytes, les cellules épithéliales et les cellules des tubules du rein contribue aux symptômes rénaux de la maladie de Fabry²³

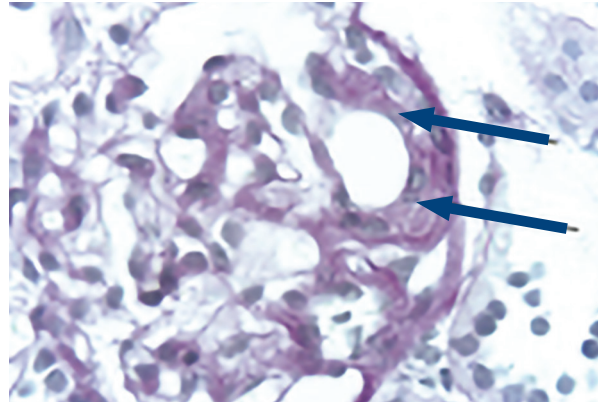
Anomalies possibles dans le tissu rénal²³:



Atteinte des podocytes

Vacuolisation des cellules mésangiales et des podocytes. Flèches noires : cellules mésangiales; flèches bleues : podocytes.

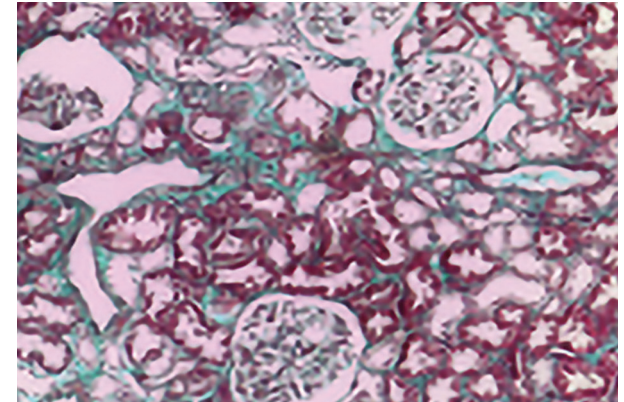
D'après Rozenfeld PA, et al.²⁴



Sclérose glomérulaire

Premiers signes de glomérulosclérose segmentaire et focale. Les flèches pointent vers le glomérule atteint.

D'après Tøndel C, et al.²⁵



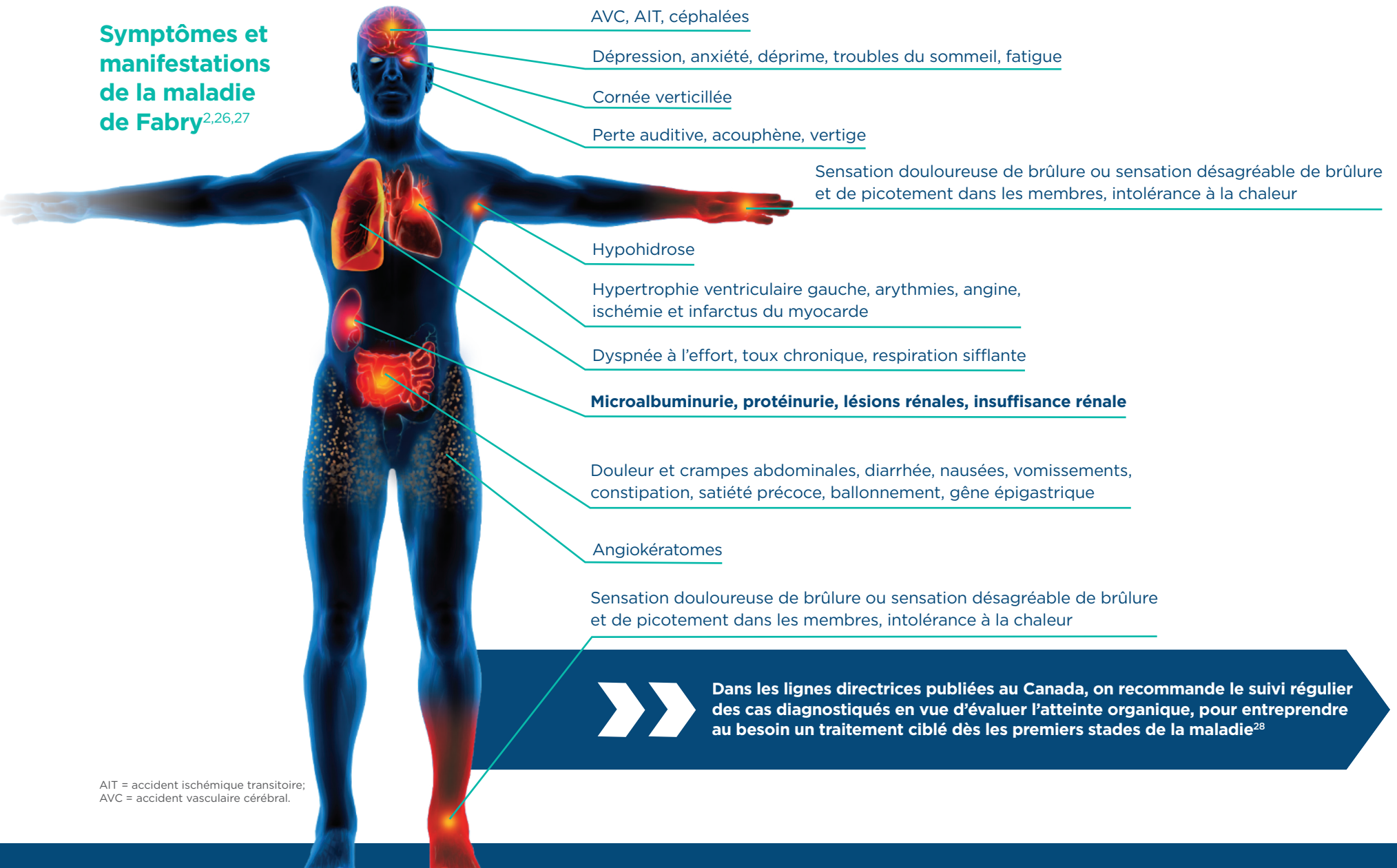
Fibrose tubulaire interstitielle

Fibrose interstitielle bénigne mise au jour par coloration trichrome de Mallory. Les érythrocytes et le tissu sont en rouge, et la fibrose, en bleu.

D'après Rozenfeld PA, et al.²⁴

LA MALADIE DE FABRY EST SOUVENT DIAGNOSTIQUÉE TARDIVEMENT PARCE QUE SES MANIFESTATIONS SONT VARIÉES ET QUE BON NOMBRE DE SES SYMPTÔMES NE SONT PAS SPÉCIFIQUES^{2,19}

Symptômes et manifestations de la maladie de Fabry^{2,26,27}



Dans les lignes directrices publiées au Canada, on recommande le suivi régulier des cas diagnostiqués en vue d'évaluer l'atteinte organique, pour entreprendre au besoin un traitement ciblé dès les premiers stades de la maladie²⁸

EN PRÉSENCE DE **MRC INEXPLIQUÉ**, LE DÉPISTAGE DE LA MALADIE DE FABRY EST RECOMMANDÉ DANS LES LIGNES DIRECTRICES SUR LES PRATIQUES CLINIQUES EXEMPLAIRES EN NÉPHROLOGIE²⁹



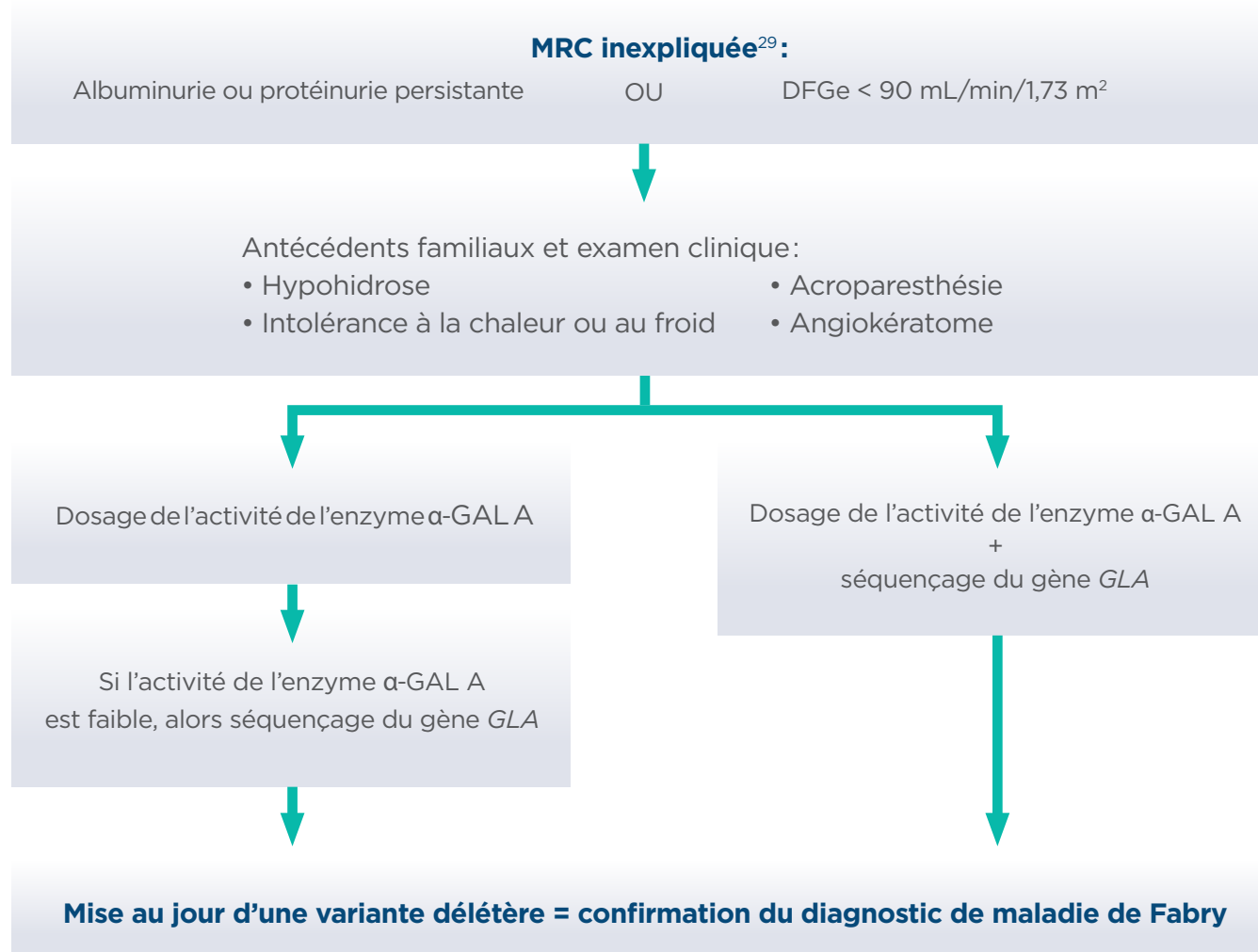
Dépistage chez les **HOMMES**
< 50 ans atteints de MRC inexplicée



Dépistage chez les **FEMMES** atteintes de MRC inexplicée et d'autres symptômes liés à la maladie de Fabry, peu importe leur âge

En l'absence d'autres manifestations cliniques classiques, le diagnostic de maladie de Fabry ne doit pas être écarté¹⁵.

ALGORITHME DIAGNOSTIQUE RECOMMANDÉ EN CAS DE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE INEXPLIQUÉE



D'après Terryn W, et al.

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé.



La faible activité de l'enzyme α -GAL A est caractéristique de la maladie chez les hommes



L'activité de l'enzyme-GAL A peut être normale ou faible chez les femmes touchées. Il faut donc passer directement au séquençage du gène *GLA*.



TESTEZ LE PATIENT ET LES MEMBRES DE SA FAMILLE
Demandez la réalisation d'une simple analyse sanguine et d'une analyse génétique pour confirmer le diagnostic. Puis, dépistez sans tarder la maladie chez les membres de la famille^{2,18,30,31}.

POUVEZ-VOUS RELEVER CE DÉFI DIAGNOSTIQUE?

EXEMPLE DE CAS: Ben, homme de 32 ans atteint de protéinurie inexpliquée

Le diagnostic des maladies rares est souvent compliqué par le chevauchement de manifestations qui ne sont pas spécifiques de ces maladies et d'autres affections plus courantes. En outre, les manifestations touchant plusieurs organes à la fois peuvent retarder le diagnostic si on les examine séparément plutôt que globalement.



Ben est atteint de protéinurie inexpliquée



Antécédents cliniques

DEPUIS L'ADOLESCENCE

Dyshidrose et intolérance à la chaleur ou aux variations de température

PENDANT LA VINGTAINE

Baisse de la tolérance à l'effort, douleurs abdominales récurrentes, diarrhée et constipation épisodiques

DEPUIS 2 ANS

Polyurie et apparition d'une sensation de brûlure douloureuse et de picotements paresthésiques dans les mains et les pieds après un exercice intense



Ben vous fait-il penser à un de vos patients?



Résultats pertinents de l'examen clinique et des analyses de laboratoire



EXAMEN CLINIQUE

- TA : 125/85 mmHg
- IMC et FC normaux
- Angiokératomes abdominaux, pelviens et génitaux



ANALYSES DE LABORATOIRE

- DFGe : 80 mL/min/1,73 m²
- Protéinurie (0,75 g/24 heures)



BEN MONTRAIT DES SIGNES ET DES SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE FABRY DEPUIS SON ENFANCE, MAIS IL A FALLU ENVIRON 15 ANS POUR DIAGNOSTIQUER LA MALADIE CHEZ LUI

Un diagnostic plus rapide aurait pu contribuer à mieux traiter la maladie et à reconnaître plus rapidement les autres membres de sa famille qui sont atteints

Ces résultats incitent le néphrologue à soupçonner une maladie de Fabry

Le diagnostic de maladie de Fabry est confirmé par l'établissement d'une faible activité de l' α -GAL A plasmatique (moins de 25 à 30 % de l'activité moyenne normale) suivie de la mise au jour d'une variante délétère par séquençage du gène



Après le diagnostic de la maladie de Fabry chez Ben, on a effectué le dépistage chez les membres de sa famille

IL FAUT DIAGNOSTIQUER ET TRAITER LA MALADIE DE FABRY LE PLUS TÔT POSSIBLE

- L'**insuffisance rénale** est une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de la maladie de Fabry²²
- Non diagnostiquée ou non traitée, la maladie de Fabry peut raccourcir l'espérance de vie de 20 ans chez les hommes et de 15 ans chez les femmes^{19,20}
- En tant que néphrologue, vous êtes particulièrement bien placé pour reconnaître les premiers signes de la maladie de Fabry, afin de diagnostiquer cette maladie plus tôt chez vos patients et les membres de leur famille
- En présence de MRC inexplicquée, le dépistage de la maladie de Fabry est recommandé dans les lignes directrices sur les meilleures pratiques cliniques en néphrologie²⁹



Un diagnostic et une intervention rapides sont essentiels à la prise en charge optimale de la maladie de Fabry³¹

Références: 1. Krasnewich DM et Sidransky E. Chapitre 208. In : Goldman-Cecil Medicine. 2016;1(25):1399-1403. 2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. 3. Kolodny EH et Pastores GM. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(suppl 2):S150-3. 4. Desnick RJ, et al. Chapitre 150. In : Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, éd. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2014. Adresse : <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474§ionid=45374148>. Consulté le 18 septembre 2018. 5. Schiffmann R, et al. *Kidney Int* 2017;91(2):284-93. 6. Ortiz A, et al. *Mol Genet Metab* 2018;123(4):416-27. 7. Aerts JM, et al. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105(8):2812-17. 8. National Organization for Rare Disorders. Fabry Disease. Adresse : <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>. Consulté le 9 juillet 2019. 9. Thurberg BL et Politte JM. *Hum Pathol* 2012;43(4):610-14. 10. Ellaway C. *Transl Pediatr* 2016;5(1):37-42. 11. Wraith JE, et al. *J Pediatr* 2008;152(4):563-70. 12. Eng CM, et al. *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):184-92. 13. Canadian Fabry Disease Initiative. Données internes. Consulté en mars 2020. 14. Doheny D, et al. *J Med Genet* 2018;55(4):261-68. 15. Nakao S, et al. *Kidney Int* 2003;64(3):801-7. 16. Germain DP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1547-57. 17. Desnick RJ, et al. *Ann Intern Med* 2003;128(4):338-46. 18. Laney D. *J Genet Counsel* 2008;17:79-83. 19. MacDermot KD, et al. *J Med Gen* 2001;38(11):750-60. 20. MacDermot KD, et al. *J Med Gen* 2001;38(11):769-75. 21. Wilcox WR. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112-28. 22. Mehta A. *Q J Med* 2002;95:647-53. 23. Waldek S et Feriozzi S. *BMC Nephrol*. 2014;15:72. 24. Rozenfeld PA, et al. *Mol Genet Metab* 2020;129:132-41. 25. Tøndel C, et al. *Am J Kidney Dis* 2008;51:767-76. 26. Laney A, et al. *Am J Med Genet* 2015;17: 323-30. 27. Mehta A, et al. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11586/>. 28. Sirrs S, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018. 6 octobre 2018. 29. Terry V, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(3):505-17. 30. Mehta A, et al. *Q J Med* 2010;103(9):641-59. 31. Oqvist B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1736-43.

Pour en savoir davantage

Pour obtenir plus d'information ou une trousse de dépistage, écrivez-nous à FabryAwareness@sanofi.com en prenant soin de fournir vos coordonnées; un représentant de Sanofi Genzyme communiquera avec vous.