

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La cardiomyopathie conséquent à la maladie de Fabry : diagnostic, pathophysiologie et rôle de la thérapie enzymatique substitutive

Par GAVIN, Y. OUDIT, M.D., Ph.D., FRCPC, ROBERT M. IWANOCHKO, M.D., FRCPC, FACC et GORDON MOE, M.D., FRCPC, FACC

La maladie de Fabry est une anomalie liée au chromosome X du métabolisme des glycosphingolipides qui entraîne le dépôt systémique de sphingolipides, en particulier dans l'endothélium vasculaire et le myocarde, causant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), une dysfonction endothéliale et une valvulopathie. Les sujets masculins et féminins sont touchés par cette maladie, mais chez les femmes, le tableau clinique est tardif. La maladie de Fabry est une cause importante d'hypertrophie ventriculaire non diagnostiquée en l'absence d'hypertension systémique et de sténose aortique. Ces patients présentent une insuffisance cardiaque, des arythmies et une valvulopathie. Le développement d'une HVG et d'un remodelage ventriculaire défavorable laisse présager un mauvais pronostic. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité de l' α -galactosidase plasmatique et est confirmé par une analyse génétique. Les patients ont accès au conseil génétique. Chez les patients atteints de cardiomyopathie conséquent à la maladie de Fabry, la thérapie enzymatique substitutive (TES) ralentit significativement l'évolution de l'HVG sans effets significatifs sur la dysfonction endothéliale. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons le diagnostic, la pathophysiologie, les symptômes cardiovasculaires (CV) et le traitement de la maladie de Fabry.

La maladie de Fabry (MF ou maladie de Fabry-Anderson) est une pathologie lysosomale menaçant la vie liée au chromosome X qui est due au déficit en une enzyme lysosomale, l' α -galactosidase A (α -Gal A). Ce déficit entraîne l'accumulation progressive du glycosphingolipide, le globotriaosylcéramide (Gb3), dans les cellules, les tissus et les organes vulnérables, y compris ceux du système cardiovasculaire¹⁻³ et cause une dysfonction endothéliale, une hypertrophie ventriculaire et une valvulopathie^{2,4}. Il existe deux variantes de la MF : la variante classique, qui est d'apparition précoce et se manifeste par des angiokératomes et une neuropathie périphérique douloureuse et la variante tardive, qui est caractérisée par l'apparition de lésions des organes cibles, incluant une atteinte rénale, cardiaque et cérébro-vasculaire. Bien que la MF soit considérée comme une maladie orpheline dont la prévalence estimée est d'environ 1 cas pour 50 000 sujets masculins; des données récentes suggèrent que l'incidence réelle du déficit en α -Gal A est de 1 cas pour environ 3100 personnes, avec un rapport de 11:1 des patients présentant la variante d'apparition tardive comparativement au phénotype classique. Cela indique que le phénotype d'apparition tardive de la MF pourrait être sous-diagnostiqué parmi les sujets masculins atteints de maladie cardiaque, cérébro-vasculaire et/ou rénale⁵. Les patients de sexe masculin hétérozygotes présentent une réduction marquée de l'activité détectable de l' α -Gal A, alors que chez les sujets féminins hétérozygotes affectés, le niveau d'activité enzymatique est souvent plus élevé. Ainsi, comparativement aux hommes, les femmes affectées développent souvent des symptômes plus tardivement et ont une survie d'au moins 10 à 15 ans plus longue que les hommes.

Diagnostic

Chez les patients atteints d'HVG non diagnostiquée, plusieurs diagnostics distincts peuvent contribuer à la maladie, incluant le cœur d'athlète, la cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie conséquent à la MF et la maladie de Pompe (maladie due à l'accumulation de glycogène dans le corps) (figure 1). L'HVG est une manifestation fréquente de la MF d'apparition tardive.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Thierry Charron, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

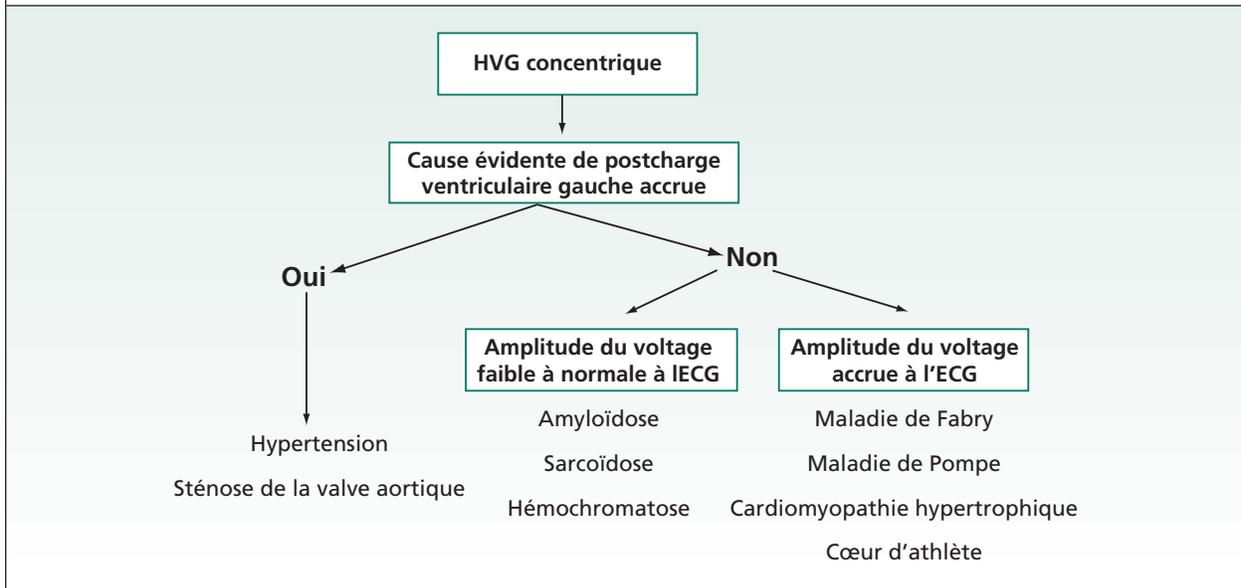


Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



Figure 1 : Approche diagnostique chez un patient atteint d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) non diagnostiquée



Le diagnostic est fondé sur l'anamnèse, l'examen physique et un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations. Des évaluations de la fonction rénale, fondées sur le taux sérique de créatinine et le taux de filtration glomérulaire (TFG) estimé et la recherche de la protéinurie sont également utiles. L'échocardiogramme transthoracique définit le degré et l'étendue de l'HVG, associée à des lésions valvulaires, et permet une évaluation de suivi. Récemment, l'imagerie à résonance magnétique (IRM) cardiaque s'est avérée ajouter des informations diagnostiques, telles que la présence d'une prise de contraste tardive de la paroi inféro-latérale qui, en elle-même, est un marqueur d'un mauvais pronostic^{6,7}.

Les tests diagnostiques existant pour la MF sont les suivants :

- Taux plasmatique et/ou urinaire de globotriaosylcéramide
- Activité plasmatique de l' α -galactosidase (< 1,2 mmol/h/mL a une valeur diagnostique)
- Biopsie tissulaire (peau, rein et/ou cœur) avec examen histologique à la recherche d'un dépôt de glycosphingolipide
- Analyse mutationnelle pour confirmer le diagnostic, conseil génétique et dépistage familial.

Pathophysiologie de la cardiomyopathie consécutive à la maladie de Fabry

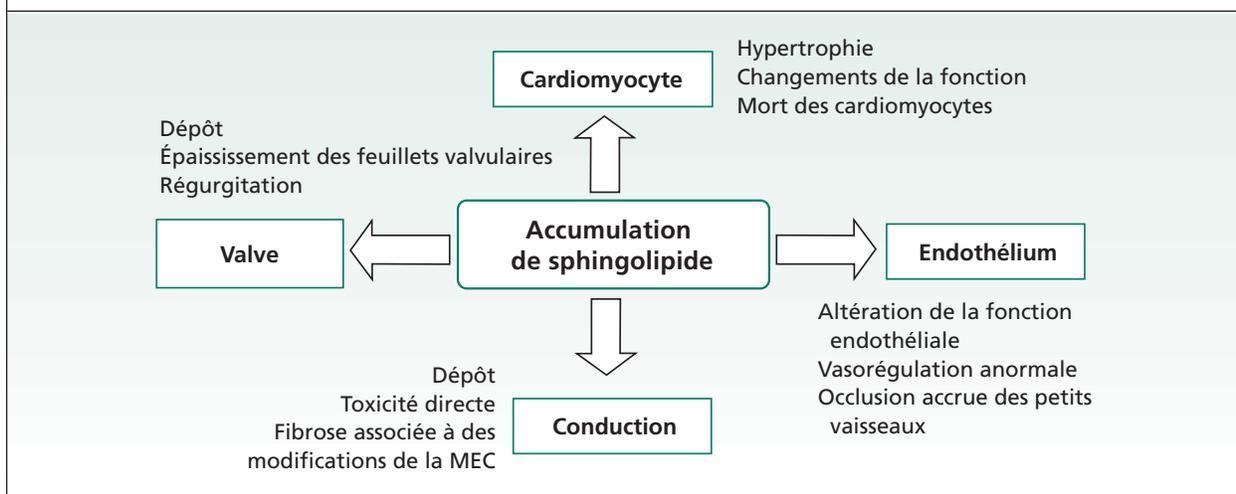
Il se produit une accumulation de glycosphingolipide dans les lysosomes du tissu cardiaque, incluant le myocarde, l'endocarde (endothélium) et le système de conduction, où elle est responsable des multiples manifestations CV de la MF (figure 2)^{4,8}. De nouvelles données indiquent qu'il existe une accumulation extralysosomale considérable de globotriaosylcéramide^{2,3,9}. Deux événements pathophysiologiques importants sont liés aux lésions directes résultant de l'accumulation de glycosphingolipide stocké et à l'hypothèse de la déplétion énergétique, selon laquelle le glycosphingolipide a des effets secondaires sur le métabolisme cardiaque^{2,3}. Le

cœur est souvent agrandi avec une hypertrophie biventriculaire et la surface de la coupe sectionnée du cœur a généralement une couleur jaune pâle. L'examen histologique révèle fréquemment une atteinte étendue non seulement du myocarde, mais également de l'endocarde, des tissus conducteurs et des valves cardiaques, en particulier la valve mitrale¹⁻³. On observe une HVG et une hypertrophie ventriculaire droite et les cardiomyocytes ont une apparence vacuolaire due aux inclusions lysosomales. Dans les structures vasculaires (incluant l'endothélium), il existe un degré variable de fibrose interstitielle en l'absence de désorganisation myofibrillaire^{2,4}. Bien que le taux absolu de globotriaosylcéramide dans les cardiomyocytes soit faible, le cœur contient le taux le plus élevé de glycosphingolipide comparativement à d'autres organes, tels que le foie, la peau et les reins^{2,4}. La microscopie électronique à transmission révèle des vacuoles périnucléaires comprenant des vésicules liées à une membrane unique qui contiennent des dépôts lamellaires concentriques denses aux électrons dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cardiomyocytes^{4,10,11}. Les principales manifestations cliniques résultent de l'accumulation de substrat glycosphingolipide dans les cellules endothéliales, entraînant finalement l'occlusion des petites artériolles^{9,12}.

Manifestations cardiovasculaires de la maladie de Fabry

Bien que les manifestations cliniques puissent être hétérogènes, dans sa forme classique, la MF a une évolution lente. L'atteinte cardiaque est fréquente et peut être variable. Cependant, la MF est une cause importante de cardiopathie avec HVG et un profil de remplissage restrictif. L'atteinte des différentes parties du cœur entraîne différentes altérations du système CV et dans l'ensemble, les patients développent une cardiomyopathie hypertrophique infiltra-

Figure 2 : Spectre de la cardiopathie chez les patients atteints de la maladie de Fabry



MEC = matrice extracellulaire

tive évolutive, des arythmies, des anomalies de la conduction, une coronaropathie et/ou des anomalies valvulaires (figure 2)¹⁻³. La présence de fibrose interstitielle et l'amincissement de la paroi inféro-latérale sont associés à un âge avancé, à une hypertrophie à un stade plus avancé et à un pronostic médiocre^{2,6,7}. Les symptômes cardiaques prédominants incluent l'intolérance à l'effort, l'angine, les palpitations et la syncope. L'atteinte du myocarde entraîne une hypertrophie évolutive dans toutes les chambres, avec une épaisseur accrue de la paroi et une détérioration progressive des fonctions systolique et diastolique^{2,3,9}. La fonction systolique du ventricule gauche mesurée par des examens conventionnels est rarement réduite chez les patients atteints de la MF. Cependant, les études utilisant l'imagerie doppler tissulaire en visualisant le taux de déformation myocardique peuvent documenter une diminution importante de la contractilité survenant plus tôt dans l'axe longitudinal que dans l'axe radial^{1,3,13}. Les patients atteints de la MF présentent une anomalie très importante de la fonction microvasculaire des artères coronaires avec une altération de la réserve de débit coronaire¹⁴.

L'atteinte cardiaque peut être l'unique symptôme chez certains sujets masculins hémizygotés et jusqu'à 5 % de sujets masculins et 12 % de sujets féminins atteints de cardiomyopathie hypertrophique d'apparition tardive peuvent présenter la variante cardiaque de la MF¹⁵⁻¹⁷. Il est important de la différencier de la cardiomyopathie hypertrophique, car la thérapie enzymatique substitutive pour la MF est sûre et efficace^{3,18}. La dysfonction diastolique est une caractéristique fréquente de la MF. Par opposition aux cardiomyopathies restrictives réelles, une physiologie restrictive est rarement observée mais si elle est présente, elle survient le plus souvent à un stade avancé de la maladie et est associée à une fibrose importante^{2,3,11}. Le syndrome d'HVG, de fibrose interstitielle et de vasculopathie métabolique entraîne une dysfonction diastolique avec une susceptibilité accrue à l'insuffisance cardiaque diastolique. Si l'endocarde est touché, il y a une détérioration progressive des valves mitrales et aortiques (épaississement des feuillets

valvulaires) avec le développement d'un prolapsus de la valve mitrale et une régurgitation mitrale légère^{2,3}. Lorsque l'endothélium des artères coronaires est atteint, une coronaropathie progressive se développe (et une ischémie myocardique) sans sténose luminale des artères coronaires épicaudiques^{2,3,9,14}. Une atteinte directe du tissu de conduction et du système nerveux autonome peut entraîner des troubles de la conduction et des bradyarythmies, alors que l'hypertrophie ventriculaire et la fibrose peuvent augmenter la sensibilité aux tachyarythmies ventriculaires^{2,19}.

Thérapie enzymatique substitutive pour la cardiomyopathie consécutive à la maladie de Fabry

L'avènement de la thérapie enzymatique substitutive (TES) pour les troubles lysosomaux, incluant la MF, a révolutionné nos connaissances sur ces maladies et a eu des effets très bénéfiques pour les patients. La TES a ralenti l'évolution de la néphropathie et a amélioré la douleur neuropathique chez les patients atteints de la MF^{20,21}. La TES vise à arrêter l'évolution de l'atteinte des organes cibles, y compris des manifestations cardiaques, et à améliorer les symptômes cliniques de la MF^{3,9,18,20}.

Actuellement, les deux préparations de la thérapie enzymatique intraveineuse sont l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta³. Dans des études de phases III/IV à double insu, on a démontré qu'il se produit une réduction de la masse ventriculaire gauche dans un délai de six mois après le début de la TES³. Ces constatations sont appuyées par des observations selon une méthodologie ouverte chez des sujets masculins et féminins atteints de la MF^{3,22,23}. Des études de suivi à long terme ont révélé une réduction persistante de la masse ventriculaire gauche qui est associée à une amélioration de la fonction systolique³. Les améliorations cliniques des fonctions systolique et diastolique après une TES sont corrélées à une réduction de la masse ventriculaire et à la normalisation de l'intervalle PR, qui peuvent entraîner finalement une réduction des événements cliniques^{24,25}. Une prise de contraste tardive (déterminée par une IRM cardiaque) est un marqueur chez 30 à 50 % des patients atteints de la MF et

d'HVG et est associée à l'absence de régression de l'hypertrophie ventriculaire, indiquant qu'une fenêtre thérapeutique précoce pour la TES pourrait exister chez les patients atteints de la MF à un stade précoce^{1,26}.

Bien que la TES élimine le globotriaosylcéramide des cellules endothéliales dans différents organes, incluant le cœur^{20,27}, on ne sait pas si l'élimination des dépôts endothéliaux dans les artères coronaires améliorera la fonction coronarienne. De fait, des observations récentes ont démontré que la réserve de débit coronarien était réduite chez les patients atteints de la MF et n'était pas modifiée par la TES¹⁴. D'autres travaux de recherche sont nécessaires pour déterminer si le traitement à un stade précoce de l'évolution de la maladie pourrait améliorer la fonction microvasculaire des artères coronaires chez les patients atteints de la MF. Une autre stratégie thérapeutique consiste à administrer une perfusion de galactose (un inhibiteur compétitif de l' α -Gal A), permettant la stabilisation de l'activité enzymatique résiduelle⁹. Chez les patients atteints de cardiomyopathie consécutive à la MF, la prise en charge devrait également inclure le traitement des problèmes associés, comme chez les patients atteints d'autres types de cardiopathie³. L'utilisation précoce des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et des bloqueurs bêta-adrénergiques conjointement à l'utilisation d'un dispositif implantable (p. ex. un stimulateur cardiaque et un défibrillateur automatique implantable) sont des traitements habituels chez ces patients sur la base de leurs indications bien établies. De plus, les facteurs de risque CV traditionnels, incluant la néphropathie chez les patients atteints de la MF, devraient être identifiés et pris en charge énergiquement.

Conclusions

La maladie de Fabry est causée par un défaut métabolique héréditaire lié au chromosome X de l'enzyme lysosomale α -Gal A, qui entraîne un stockage lysosomal anormal. Le dépôt de glycolipide accumulé dans l'endothélium et la paroi des vaisseaux entraîne une vasculopathie, une dysfonction endothéliale, une hypertrophie ventriculaire et une cardiopathie valvulaire. La variante classique apparaît précocement, alors que la variante tardive est associée à des lésions des organes cibles et à la MCV. Des données récentes suggèrent que la prévalence est de 1 cas pour environ 3 100 personnes. Cette maladie touche à la fois les sujets masculins et féminins, mais les femmes présentent un tableau clinique tardif. Les patients présentant la variante d'apparition tardive de la MF sont atteints d'insuffisance cardiaque, d'arythmies et de valvulopathie. L'HVG et le remodelage ventriculaire indésirable indiquent un mauvais pronostic. Un nombre important de patients fait l'objet d'un diagnostic erroné de cardiomyopathie hypertrophique. Bien que la mesure de l' α -galactosidase plasmatique ait une valeur pronostique, une analyse génétique fournit une confir-

mation diagnostique. Les patients ont accès au conseil génétique. Chez les patients atteints de cardiomyopathie consécutive à la MF, la thérapie enzymatique substitutive ralentit l'évolution de l'HVG, mais n'a pas un effet significatif sur la dysfonction endothéliale. La reconnaissance et le diagnostic précoces de la MF sont essentiels et permettent de réduire le fardeau CV associé à cette maladie.

Grâce à l'initiation de la Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI), tous les patients au Canada atteints de la MF pourront recevoir une TES (voir ci-dessous les lieux et le numéro de téléphone des personnes-ressources).

Centres régionaux officiels : Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI)

Ontario : D^r Joe Clarke – Hospital for Sick Children/ Réseau universitaire de santé, tél. : (416) 813-5335

Québec : D^r Daniel Bichet – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, tél. : (514)338-2486

Provinces atlantiques : D^r Michael West – QEII Health Science Centre Halifax, tél. : (902)473-4023

Alberta, Manitoba, Saskatchewan : D^r Robin Casey – Alberta Children's Hospital, tél. : (403)943-7211

Colombie-Britannique : D^r Sandra Sirrs – Vancouver General Hospital, tél. : (604)875-4111, poste 66901

Le D^r Oudit est stagiaire en cardiologie à l'hôpital St Michael, Toronto.

Le D^r Iwanochko est directeur médical du Laboratoire de cardiologie nucléaire Robert J. Burns, Soins cardiaques ambulatoires, Réseau universitaire de santé.

Références

1. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1221-7.
2. Linhart A. The heart in Fabry disease In: Mehta AB, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. London UK: Oxford PharmaGenesis™ Ltd.; 2006:189-201.
3. Kampmann C. Enzyme replacement therapy and the heart. In: Mehta AB, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. London UK: Oxford PharmaGenesis™ Ltd.; 2006:357-362.
4. Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-8.
5. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of late-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40.
6. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151-5.
7. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:479-82.
8. Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol* 2002;91:786-95.
9. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001;345:25-32.
10. Uchino M, Uyama E, Kawano H, et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;90:334-8.

11. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998; 98:1457-9.
12. Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T, et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001;87:71-5.
13. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
14. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart* 2006; 92:357-60.
15. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
16. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11.
17. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-53.
18. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A—replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
19. Igawa O, Miake J, Hisatome I. Ventricular tachycardias and dilated cardiomyopathy caused by Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1142-3.
20. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
21. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:77-86.
22. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003;26:617-27.
23. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004;66:158-65.
24. Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1186-7.
25. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108:1299-301.
26. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstede J. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;97:1515-8.
27. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, 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;68: 711-22.

Résumés scientifiques d'intérêt connexe

Dysfonction microvasculaire coronarienne chez des patients de sexe masculin atteints de la maladie de Fabry-Anderson et effet de la thérapie enzymatique substitutive

ELLIOTT PM, KINDLER H, SHAH JS, SACHDEV B, RIMOLDI OE, THAMAN R, TOME MT, MCKENNA WJ, LEE P, CAMICI PG, LONDRES, R.-U.

OBJECTIF : Mesurer la réserve de débit coronarien (RDC), un indice de la fonction microvasculaire, dans la maladie d'Anderson-Fabry (MAF) au départ et après la thérapie enzymatique substitutive (TES).

MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS : Le débit sanguin myocardique (DSM) moyen (ET) au repos et durant l'hyperémie (adénosine 140 µg/kg/min) a été mesuré chez 10 patients de sexe masculin non fumeurs (53,8 (10,9) ans, cholestérol 5,5 (1,3) mmol/L) et chez 24 témoins de sexe

masculin non fumeurs appariés en fonction de l'âge (52,0 (7,6) ans, cholestérol 4,5 (0,6) mmol/L) à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP). Le DSM au repos et hyperémique et la RDC (DSM hyperémique/au repos) étaient réduits chez les patients comparativement aux témoins (0,99 (0,17) vs 1,17 (0,25) mL/g/min, $p < 0,05$; 1,37 (0,32) vs 3,44 (0,78) mL/g/min, $p < 0,0001$; et 1,41 (0,39) vs 3,03 (0,85), $p < 0,0001$, respectivement). Cette dysfonction microvasculaire coronarienne était indépendante des concentrations de cholestérol. La TEP a été répétée chez cinq patients après 10,1 (2,3) mois de TES; le DSM et la RDC au repos et hyperémique étaient inchangés après la TES (0,99 (0,16) vs 0,99 (0,16) mL/g/min; 1,56 (0,29) vs 1,71 (0,3) mL/g/min; et 1,6 (0,37) vs 1,74 (0,28), respectivement; toutes ces valeurs sont non significatives).

CONCLUSIONS : Les résultats de l'étude actuelle montrent que les patients atteints de la MAF ont une fonction microvasculaire coronarienne très anormale. Ces données préliminaires suggèrent que la TES n'a aucun effet sur la dysfonction microvasculaire coronarienne. D'autres travaux sont nécessaires pour déterminer si le traitement à un stade plus précoce de l'évolution de la maladie peut améliorer la fonction microvasculaire coronarienne chez les patients atteints de la MAF.

Heart 2006 Mar; 92(3):357-60.

Impact de la thérapie enzymatique substitutive sur la morphologie et la fonction cardiaques et la prise de contraste tardive dans la cardiomyopathie consécutive à la maladie de Fabry

BEER M, WEIDEMANN F, BREUNIG F, ET AL, WURZBERG, ALLEMAGNE

La présente étude a évalué l'évolution de la morphologie et de la fonction cardiaques ainsi que la prise de contraste tardive en tant que marqueur non invasif de la fibrose myocardique, et leur interrelation durant la thérapie enzymatique substitutive chez des patients atteints de la maladie de Fabry au moyen de l'imagerie par résonance magnétique et de l'imagerie myocardique doppler couleur. La prise de contraste tardive, que l'on a observée chez un taux aussi élevé que 50 % des patients, était associée à une augmentation de la masse ventriculaire gauche, à l'absence de régression importante de l'hypertrophie durant la thérapie enzymatique substitutive et à une aggravation de la fonction myocardique segmentaire. Il est possible que la prise de contraste tardive permette de prédire l'effet de la thérapie enzymatique substitutive sur la masse ventriculaire gauche et la fonction cardiaque.

Am J Cardiol 2006;97(10):1515-8.

Thérapie avec l'agalsidase-bêta pour la maladie de Fabry à un stade avancé : une étude randomisée

BANIKAZEMI M, BULTAS J, WALDEK S, ET AL, FABRY DISEASE CLINICAL TRIAL STUDY GROUP, NEW YORK, NEW YORK.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX : La maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A) est un trouble

lysosomal rare lié au chromosome X qui peut causer la mort précoce en raison d'une atteinte rénale, cardiaque et cérébro-vasculaire.

OBJECTIF : Déterminer si l'agalsidase bêta retarde l'apparition d'un paramètre clinique composé incluant des événements rénaux, cardiovasculaires et cérébro-vasculaires et la mort chez des patients atteints de la maladie de Fabry à un stade avancé.

PLAN : Étude randomisée (randomisation au traitement/à un placebo selon un rapport de 2 : 1), à double insu et contrôlée avec placebo.

LIEU : 41 centres de référence dans 9 pays.

PATIENTS : 82 adultes présentant une atteinte rénale légère à modérée, dont 74 se sont conformés au protocole.

INTERVENTION : Perfusion intraveineuse d'agalsidase bêta (1 mg par kg de poids du corps) ou d'un placebo toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 35 mois (médiane, 18,5 mois).

MESURES : Le paramètre primaire était le temps écoulé jusqu'au premier événement clinique (événement rénal, cardiaque ou cérébro-vasculaire ou décès). Six patients se sont retirés avant d'avoir atteints un paramètre primaire : 3 pour recevoir un traitement commercial et 3 en raison de résultats positifs ou non concluants au dosage d'IgE sérique ou au test cutané. Trois patients assignés au traitement avec l'agalsidase bêta ont choisi de passer au traitement ouvert avant d'atteindre un paramètre.

RÉSULTATS : Treize (42 %) des 31 patients dans le groupe placebo et 14 (27 %) des 51 patients dans le groupe agalsidase-bêta ont présenté des événements cliniques. L'analyse principale en intention de traiter après correction d'un déséquilibre dans le taux initial de protéinurie a montré que comparativement au placebo, l'agalsidase bêta a retardé le temps écoulé jusqu'au premier événement clinique (probabilité, 0,47 [IC à 95 %, 0,21 à 1,03] ; $p=0,06$). Des analyses secondaires des patients s'étant conformés au protocole ont montré des résultats similaires (probabilité, 0,39 [IC, 0,16 à 0,93] ; $p=0,034$). Des analyses auxiliaires de sous-groupe ont montré des effets thérapeutiques plus importants chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé initial était supérieur à 55 mL/min pour 1,73 m² (probabilité, 0,19 [IC, 0,05 à 0,82] ; $p=0,025$) comparativement à 55 mL/min pour 1,73 m² ou moins (probabilité, 0,85 [IC, 0,32 à 2,3] ; $p=0,75$) (test formel de l'interaction, $p=0,09$). La plupart des événements indésirables liés au traitement ont été des réactions légères ou modérées associées à la perfusion, rapportées par 55 % des patients dans le groupe recevant l'agalsidase-bêta et par 23 % des patients dans le groupe placebo.

LIMITES : L'échantillon de l'étude était petit. Seul un tiers des patients ont présenté des événements cliniques, et certains patients se sont retirés de l'étude avant d'avoir présenté un événement.

CONCLUSIONS : Le traitement avec l'agalsidase-bêta a ralenti l'évolution du paramètre clinique composé incluant les complications rénales, cardiaques et cérébro-vasculaires et la mort comparativement au placebo chez les patients atteints de

la maladie de Fabry à un stade avancé. L'intervention thérapeutique avant l'apparition de lésions organiques irréversibles peut avoir des effets bénéfiques cliniques plus importants.

Ann Intern Med 2007;146(2):77-86.

Réunions scientifiques à venir

20 au 21 avril 2007

12th Annual Atlantic Canada Cardiovascular Conference

Dalhousie, Nouvelle-Écosse

Renseignements : Renée Downs

Tél. : 902-494-1560

Courriel : renee.downs@dal.ca

5 au 9 mai 2007

87^e réunion annuelle de l'American Association for Thoracic Surgery (AATS)

Washington, DC

Renseignements : Tél. : 978-927-8330

Fax : 978-524-8890

24 au 27 juin 2007

Congrès EUROSPACE de l'European Heart Rhythm Association (EHRA)

Lisbonne, Portugal

Renseignements : <http://www.esccardio.org/bodies/associations/EHRA/>

1^{er} au 5 septembre 2007

Réunion annuelle de la Société européenne de cardiologie

Vienne, Autriche

Renseignements : www.esccardio.org

20 au 24 octobre 2007

Société canadienne de cardiologie SCC 2007

Ville de Québec, Québec

Renseignements : www.cardiocongress.org

24 au 7 novembre 2007

Réunions scientifiques 2007 de l'American Heart Association

Orlando, Floride

Renseignements : <http://scientificsessions.americanheart.org>

Le D^r Oudit, le D^r Iwanochko, et le D^r Moe ont indiqué qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2007 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.