

## Atteintes ORL au cours de la maladie de Fabry : Données de la cohorte française multicentrique FFABRY

Antoine ASQUIER-KHATI, Médecine interne, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE.

Wladimir MAUHIN, Médecine interne, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris, FRANCE.

Guillaume MICHEL, Service d'oto-rhino-laryngologie, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE.

Adrien GENDRE, Service d'oto-rhino-laryngologie, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE.

Cécile DURANT, Médecine interne, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE.

Christian LAVIGNE, Médecine interne et maladies vasculaires, CHU d'Angers, Angers, FRANCE.

Hélène MAILLARD, Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, Lille, FRANCE.

Didier LACOMBE, Génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE.

Marjolaine WILLEMS, Médecine interne, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE.

Olivier LIDOVE, Médecine interne, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris, FRANCE.

Agathe MASSEAU, Médecine interne, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE.

### Introduction

La maladie de Fabry est une pathologie de surcharge susceptible de provoquer une atteinte du système cochléo-vestibulaire se manifestant notamment par une surdité de perception et des acouphènes. La prévalence et les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte ORL sont encore mal connus. Le traitement de la maladie de Fabry par une enzymothérapie ne semble pas diminuer les symptômes ORL des patients tandis que l'impact de la molécule chaperon reste encore à définir.

### Matériel et méthodes

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique chez 47 patients de la cohorte FFABRY ayant bénéficié d'une consultation ORL dans le cadre du suivi de leur pathologie de surcharge. Les informations collectées étaient les suivantes : examen clinique ORL, vidéonystagmoscopie, audiométrie tonale et verbale, vidéonystagmographie ou VHIT (video-head-impulse-test). Une surdité sévère était définie par une baisse d'audition > 70 dB.

### Résultats

n (%) ou médiane (IQR)	Tous les patients : 47
<b>Caractéristiques des patients</b>	
Age (années)	52.0 (32.0-58.0)
Sexe masculin	24 (51.1%)
Age au diagnostic de Fabry (années)	39.0 (20.5-51.0)
Phénotype classique	32 (68.1%)
Acroparesthésies	30 (63.8%)
Cornée verticillée	22 (46.8%)
Cardiopathie hypertrophique	26 (55.3%)
Insuffisance rénale chronique < 60 mL/min	11 (23.4%)
Variant cardiaque	6 (12.8%)
Mutation p.N215S	5 (10.6%)
Enzyme replacement therapy (ERT)	31 (66.0%)
Migalastat	3 (6.4%)
<b>Symptômes ORL</b>	
Délai depuis la dernière CS ORL (années)	1.0 (0.0-4.5)
Hypoacousie	27 (57.4%)
Acouphènes	17 (36.2%)
Vertiges	13 (27.7%)
Hypoacousie OU acouphènes OU vertiges	34 (72.3%)
Surdité unilatérale brusque (SUB)	4 (8.5%)
Anomalie à l'examen otoscopique	5 (10.6%)
Anomalie vestibulaire clinique	2 (4.3%)
Appareillage auditif	10 (21.3%)
<b>Audiométrie tonale et verbale</b>	
Audiométrie tonale réalisée	47 (100.0%)
Anomalie en audiométrie tonale	29/47 (61.7%)
Atteinte bilatérale	20/29 (69.0%)
Surdité de perception	21/29 (72.4%)
Surdité sévère > 70 dB	6/29 (20.7%)
Atteinte des fréquences hautes ≥ 4000 Hz	16/29 (55.2%)
Atteinte des fréquences basses ≤ 2000 Hz	6/29 (20.7%)
Audiométrie verbale réalisée	21 (44.7%)
Anomalie en audiométrie verbale	10/21 (47.6%)
VNG ou VHIT réalisés	4 (8.5%)
Anomalie en VNG ou VHIT	1/4 (25.0%)

Tableau 1 : caractéristiques des patients et atteintes ORL

L'âge médian de notre cohorte était de 52 ans, avec une part non négligeable de femmes (48.9%) et de variants atténués (31.9%). 72.3% des patients présentaient au moins l'un des trois symptômes suivants : hypoacousie, acouphènes ou vertiges. La présence notamment d'acouphènes (36.2%) ou d'une surdité en audiométrie tonale (61.7%) semble particulièrement fréquente et précoce dans notre cohorte et ne se limite pas aux seuls phénotypes classiques. Les anomalies identifiées en audiométrie tonale étaient majoritairement des surdités de perception (72.4%), d'intensité modérée < 70 dB (79.3%), touchant principalement les fréquences hautes ≥ 4000 Hz (55.2%). 66% des patients recevaient une enzymothérapie tandis que seulement 6.4% étaient traités par molécule chaperon. L'âge des patients et la présence d'une cardiomyopathie hypertrophique étaient significativement associés à l'existence d'une anomalie en audiométrie tonale. Par ailleurs, une atteinte auditive sévère en audiométrie tonale était significativement plus fréquente chez les patients de sexe masculin.

Population totale : 47 patients	Surdité en audiométrie tonale		p
	Oui (29 patients)	Non (18 patients)	
Sexe masculin	15 (51.7%)	9 (50.0%)	1.000
Age (années)	54.1 (SD ± 15.4)	38.8 (SD ± 15.2)	0.002
Durée d'évolution de la maladie de Fabry (années)	14.5 (SD ± 14.0)	7.3 (SD ± 4.7)	0.041
Migalast ou ERT	22 (76.0%)	12 (66.7%)	0.727
Phénotype classique	19 (65.5%)	13 (72.2%)	0.875
Cardiopathie hypertrophique	21 (72.4%)	5 (27.8%)	0.007
Insuffisance rénale chronique < 60 mL/min	9 (31.0%)	2 (11.1%)	0.225
Variant cardiaque	4 (13.8%)	2 (11.1%)	1.000
Hypoacousie	27 (93.1%)	0 (0.0%)	<0.001
Hypoacousie ou acouphènes ou vertiges	27 (93.1%)	7 (38.9%)	<0.001
Appareillage auditif	10 (34.5%)	0 (0.0%)	0.011
Atteinte bilatérale	20 (69.0%)	0 (0.0%)	X
Atteinte des fréquences hautes ≥ 4000 Hz	56 (71.8%)	0 (0.0%)	X
Conductive hearing loss	16 (55.2%)	0 (0.0%)	X
Anomalie en audiométrie verbale	9 (31.0%)	1 (5.6%)	0.091

Tableau 2 : facteurs associés à une surdité objectivée en audiométrie tonale

### Conclusion

La surdité de perception est fréquente au cours de la maladie de Fabry et n'est pas limitée aux phénotypes classiques. La mise en place d'un suivi ORL régulier paraît essentielle, notamment pour dépister les patients susceptibles de tirer avantage d'un appareillage auditif. Des études comprenant une plus grande proportion de patients sous molécule chaperon seront nécessaires pour connaître l'impact de ce traitement sur les atteintes cochléo-vestibulaires.