

Université de Montréal

**Fonction auriculaire gauche dans la maladie de Fabry par  
analyse échocardiographique de la déformation  
myocardique**

par Maxime Pichette

Programme de cycles supérieurs en sciences biomédicales  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)  
en Sciences biomédicales  
option Recherche clinique

Avril 2017

© Maxime Pichette, 2017

## Résumé

**Contexte:** La maladie de Fabry (MF) se caractérise par l'accumulation de sphingolipides dans de multiples organes dont l'oreillette gauche (OG). La littérature existante ne permet pas d'établir si les fonctions réservoir, conduit et pompe de l'OG étudiées par échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques (*speckle-tracking echocardiography*, STE) sont affectées dans la MF et si la thérapie de remplacement enzymatique (TRE) permet d'améliorer la fonction de l'OG.

**Méthodes:** Dans cette étude de cohorte rétrospective, la déformation, le taux de déformation et les volumes phasiques de l'OG ont été étudiés chez 50 patients atteints de la MF et comparés à 50 contrôles sains.

**Résultats:** Les trois fonctions phasiques de l'OG étaient altérées. La déformation positive maximale (fonction réservoir) était de  $38,9 \pm 14,9\%$  vs.  $46,5 \pm 10,9\%$  ( $p=0,004$ ) et la déformation télédiastolique (fonction pompe) était de  $12,6 \pm 5,9\%$  vs.  $15,6 \pm 5,3\%$  ( $p=0,010$ ). Chez 15 patients ayant débuté la TRE pendant l'étude, la majorité des paramètres de fonction de l'OG se sont améliorés après un suivi d'un an (déformation positive maximale de  $32,0 \pm 13,5\%$  à  $38,0 \pm 13,5\%$ ;  $p=0,006$ ) alors qu'il y a eu une tendance vers une détérioration des paramètres chez 15 patients n'ayant jamais reçu de traitement (déformation positive maximale de  $47,3 \pm 10,8\%$  à  $41,3 \pm 9,3\%$ ;  $p=0,058$ ). Neuf patients atteints de la MF (21%) ont développé une fibrillation auriculaire ou un accident vasculaire cérébral pendant un suivi de quatre ans. La déformation positive maximale et la déformation protodiastolique étaient plus fortement associés aux événements cliniques que les paramètres cliniques et les paramètres échocardiographiques standards.

**Conclusions:** Les fonctions réservoir, conduit et pompe de l'OG par STE étaient affectées dans la MF. La TRE a permis d'améliorer la fonction de l'OG. Les paramètres de déformation de l'OG étaient associés à la survenue de fibrillation auriculaire et d'accidents vasculaires cérébraux.

**Mots-clés:** Maladie de Fabry, fonction de l'oreillette gauche, déformation myocardique, échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, thérapie de remplacement enzymatique.

## Abstract

**Background:** Fabry disease (FD) is characterized by the accumulation of sphingolipids in multiple organs including the left atrium (LA). It is uncertain if the LA reservoir, conduit and contractile functions evaluated by speckle-tracking echocardiography are affected in Fabry cardiomyopathy and whether enzyme replacement therapy can improve LA function.

**Methods:** In this retrospective cohort study, LA strain, strain rates and phasic LA volumes were studied in 50 FD patients and compared to 50 healthy controls.

**Results:** All three LA phasic functions were altered. The peak positive strain (reservoir function) was  $38.9 \pm 14.9\%$  vs.  $46.5 \pm 10.9\%$  ( $p=0.004$ ) and the late diastolic strain (contractile function) was  $12.6 \pm 5.9\%$  vs.  $15.6 \pm 5.3\%$  ( $p=0.010$ ). In 15 patients who started enzyme replacement therapy during the study, most of the LA parameters improved at one-year follow-up (peak positive strain from  $32.0 \pm 13.5\%$  to  $38.0 \pm 13.5\%$ ;  $p=0.006$ ) whereas there was a trend towards deterioration in 15 patients who never received treatment (peak positive strain from  $47.3 \pm 10.8\%$  to  $41.3 \pm 9.3\%$ ;  $p=0.058$ ). Nine FD patients (21%) experienced new-onset atrial fibrillation or stroke during four-year follow-up. By univariate analysis, peak positive strain and early diastolic strain demonstrated significant associations with clinical events, surpassing conventional echocardiographic parameters and clinical characteristics.

**Conclusions:** Left atrial reservoir, conduit and contractile functions by speckle-tracking echocardiography were all affected in FD. Enzyme replacement therapy improved LA function. Left atrial strain parameters were associated with atrial fibrillation and stroke.

**Keywords :** Fabry disease, left atrial function, myocardial strain, speckle-tracking echocardiography, atrial fibrillation, stroke, enzyme replacement therapy.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract .....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures .....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Remerciements.....	viii
1. Introduction.....	1
2. État des connaissances .....	2
2.1 Maladie de Fabry .....	2
2.1.1 Définition et épidémiologie .....	2
2.1.2 Atteintes cardiaques associées à la maladie de Fabry.....	4
2.1.3 Efficacité de la thérapie de remplacement enzymatique .....	7
2.2 Fonctions phasiques de l'oreillette gauche .....	9
2.2.1 Les fonctions réservoir, conduit et pompe .....	9
2.2.2 Analyse échocardiographique .....	10
2.2.2 Fonctions phasiques de l'oreillette gauche dans la maladie de Fabry .....	12
3. Méthodes .....	14
3.1 Objectifs .....	14
3.2 Hypothèses de recherche.....	14
3.3 Devis de l'étude .....	14
3.3.1 Type d'étude .....	14
3.3.2 Population à l'étude .....	15
3.3.3 Données recueillies .....	16
3.3.4 Issues .....	18
3.3.5 Analyses statistiques .....	19
4. Article et résultats .....	21
5. Discussion .....	61
5.1 Synthèse .....	61

5.2 Comparaison avec la littérature existante .....	62
5.3 Aspects novateurs et contribution scientifique .....	64
5.4 Limitations .....	66
6. Conclusion .....	68
Sources documentaires.....	69

## Liste des tableaux

Table I. Baseline characteristics of patients with Fabry disease .....	42
Table II. Standard echocardiographic and Doppler parameters in patients with Fabry disease versus healthy subjects .....	43
Table III. Left atrial strain, strain rates and phasic volumes by speckle-tracking in patients with Fabry disease versus healthy subjects .....	44
Table IV. Correlation between left atrial phasic function parameters and other echocardiographic and clinical parameters .....	46
Table V. Left atrial remodeling after enzyme replacement therapy versus natural evolution in Fabry disease .....	48
Table VI. Left atrial dysfunction and $\geq 10\%$ improvement before and after enzyme replacement therapy .....	50
Table VII. Factors associated with atrial fibrillation and stroke by univariate logistic regression	51
Table VIII. Reproducibility analysis .....	52
Supplemental Table I. Canadian cardiac criteria for enzyme replacement therapy in Fabry disease .....	58
Supplemental Table II. Mutations identified in Fabry patients .....	59
Supplemental Table III. Baseline clinical and echocardiographic parameters in Fabry patients with versus without LA reservoir dysfunction .....	60

## Liste des figures

Figure 1. Présentation clinique de la maladie de Fabry et approche diagnostique .....	4
Figure 2. Volumes phasiques de l'oreillette gauche et déterminants des fonctions réservoir, conduit et pompe .....	10
Figure 3. Left atrial strain, strain rate and phasic volumes by speckle-tracking echocardiography .....	55
Figure 4. Flow diagram.....	56
Figure 5. ROC curve: Association between left atrial strain parameters and clinical outcomes ...	57

## Liste des abréviations

ANCOVA : Analyse de covariance

ANOVA : Analyse de variance

AVC : Accident vasculaire cérébral

EDS : Déformation protodiastolique (*early diastolic strain*)

EDSR : Taux de déformation protodiastolique (*early diastolic strain rate*)

ETT : Échocardiographie transthoracique

FA : Fibrillation auriculaire

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

Gb3 : Globotriaosylcéramide

GLS : Déformation longitudinale globale (*global longitudinal strain*)

GLSR : Taux de déformation longitudinale globale (*global longitudinal strain rate*)

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

LDS : Déformation télédiastolique (*late diastolic strain*)

LDSR : Taux de déformation télédiastolique (*late diastolic strain rate*)

MF : Maladie de Fabry

OG : Oreillette gauche

PPS : Déformation positive maximale (*peak positive strain*)

PPSR : Taux de déformation positive maximale (*peak positive strain rate*)

ROC : *Receiver operating characteristic*

STE : Échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques (*speckle-tracking echocardiography*)

TDI : Doppler tissulaire (*tissue Doppler imaging*)

TRE : Thérapie de remplacement enzymatique



## Remerciements

J'aimerais d'abord remercier Dr Frédéric Poulin, mon directeur de Maîtrise. Merci pour le temps et les efforts que tu as mis afin de rendre ce projet réalisable. Merci aussi pour le rôle de mentor que tu as joué tout au long de ma Maîtrise et de ma résidence.

J'aimerais ensuite remercier Dr Daniel Bichet, co-directeur de Maîtrise et responsable de la clinique de Fabry de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Grand expert de la maladie de Fabry, la conception et la réalisation de ce projet n'auraient pas eu lieu sans votre apport. J'aimerais aussi remercier Marie-Françoise Arthus, Carole Fortier et Claudia Ménard, membres de l'équipe de la clinique de Fabry qui ont grandement contribué à ce travail.

Merci aux autres co-auteurs de l'article, Dr Karim Serri, Dr Maude Pagé et Dr Lu Zhao Di. Votre contribution et vos nombreux conseils ont permis de grandement améliorer ce projet et ont rendu sa publication possible.

Merci à Dr Geneviève Giraldeau et Dr Mario Sénéchal d'avoir accepté d'être membres du jury. Évaluer et corriger un mémoire représente une quantité impressionnante de travail et cela est grandement apprécié.

Merci enfin à ma femme, Anja, et mes parents, Paule et Yves, pour leur support tout au long de mes études.

Maxime Pichette

# 1. Introduction

La maladie de Fabry (MF) est une maladie génétique se caractérisant par une anomalie du métabolisme des sphingolipides. Il en résulte une accumulation progressive de globotriaosylcéramide (Gb3) et une dysfonction progressive de plusieurs organes pouvant débiter dès l'enfance. La mortalité cardiovasculaire est maintenant la première cause de décès chez les patients atteints de la MF.(1) La thérapie de remplacement enzymatique (TRE) permet de diminuer le dépôt de sphingolipides au sein du myocarde et de réduire l'incidence d'événements cardiovasculaires.(2, 3) Son utilité est par contre limitée lorsque le traitement est institué tardivement, par exemple en présence de fibrose ventriculaire.(4) Il est donc primordial d'établir un diagnostic précoce de cardiomyopathie associée à la MF afin d'instaurer la TRE avant le développement de dommages irréversibles. Par ailleurs, l'atteinte cardiaque dans la MF ne se limite pas à une atteinte ventriculaire. Plusieurs autres structures sont affectées dont l'oreillette gauche (OG). Des études pathologiques ont en effet démontré une infiltration de sphingolipides au sein de l'OG.(5, 6) Les patients atteints de la MF développent fréquemment de la fibrillation auriculaire (FA) et des bradyarythmies qui pourraient être en lien avec une atteinte de l'OG.(7, 8) L'échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques (*speckle-tracking echocardiography*, STE) est un nouvel outil échocardiographique qui permet de quantifier avec précision les trois fonctions phasiques de l'OG : les fonctions réservoir, conduit et pompe. Le STE est plus sensible que les outils échocardiographiques standards et a démontré une utilité diagnostique et pronostique dans plusieurs pathologies cardiovasculaires.(9) Il représente donc un outil attrayant dans la MF puisqu'il est important de détecter précocement une atteinte cardiaque. La littérature portant sur l'analyse échocardiographique des fonctions phasiques de l'OG dans la MF se limite actuellement à deux études transversales.(10, 11) La fonction de l'OG dans la MF demeure donc incomplètement caractérisée et son utilité clinique n'a pas été encore clairement établie. Ce projet a pour but d'évaluer longitudinalement la fonction de l'OG par STE chez des patients atteints de la MF afin de répondre à cette question.

## 2. État des connaissances

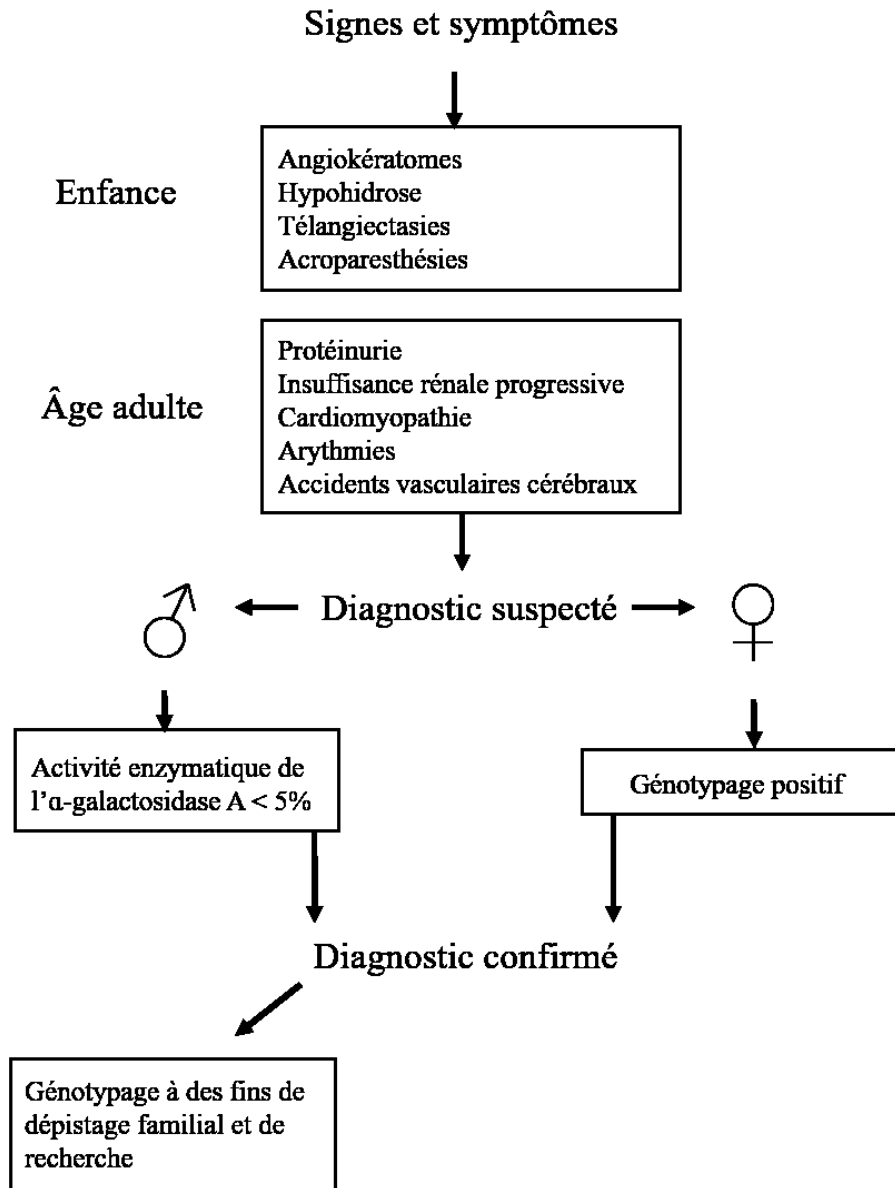
### 2.1 Maladie de Fabry

#### 2.1.1 Définition et épidémiologie

La MF est une maladie génétique dont le gène affecté se trouve sur le chromosome X. Elle se caractérise par une anomalie du métabolisme des sphingolipides résultant d'une activité déficiente de l'enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Il s'agit d'une maladie rare, affectant environ un homme sur 40 000.(12) Il s'agit toutefois de la deuxième plus importante maladie de storage lysosomale après la maladie de Gaucher. La prévalence réelle est probablement sous-estimée car les manifestations cliniques sont non spécifiques et le diagnostic est souvent considéré seulement lorsque la maladie a atteint un stade avancé. Une étude de cohorte a par exemple démontré que le temps moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic de MF était de 13,7 ans chez les hommes et de 16,3 ans chez les femmes.(13) Des programmes de dépistage génétique ont démontré que des mutations responsables de la MF étaient présentes chez environ 1 homme sur 20 000.(14) L'activité enzymatique déficiente cause une accumulation de Gb3 dans différents organes. Les hommes, puisqu'ils sont porteurs d'un seul chromosome X, ont une activité enzymatique résiduelle presque inexistante et présentent des manifestations plus précocément que les femmes. L'atteinte typique est l'atteinte du système cutané (angiokératomes, télangiectasies et hypohidrose) et neurologique (acroparesthésie) dès l'enfance, le développement d'une protéinurie et insuffisance rénale au début de l'âge adulte et enfin l'atteinte du système cardiaque et le développement d'insuffisance rénale terminale et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) entre l'âge de 30 à 40 ans.(12) La MF se manifeste légèrement différemment chez les femmes. Moins de données concernant la prévalence de la MF chez les femmes ont été publiées que pour celle des hommes mais celles-ci sont probablement similaires.(15) Puisqu'il s'agit d'une maladie liée au chromosome X, la majorité des femmes seront hétérozygotes et donc porteuses d'un chromosome X sans mutation du gène codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A. La plupart de ces femmes deviendront cependant éventuellement symptomatiques, probablement en raison de l'inactivation du chromosome X sain.(16, 17) Un large registre international a par exemple démontré que sur 1077 femmes hétérozygotes, 69,4% avaient des signes et symptômes de la MF.(18) Une autre étude portant sur 55 femmes

hétérozygotes a rapporté que toutes les femmes âgées de plus de 45 ans avaient développé de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).(19) Même si les manifestations surviennent généralement à un âge plus avancé, les femmes adultes sont aussi sévèrement affectées que les hommes. Le niveau résiduel de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase chez les femmes demeure toutefois normal ou légèrement abaissé.(12, 20) Ce test est donc peu utile afin d'établir le diagnostic de MF chez une femme et un génotypage sera nécessaire. La Figure 1 illustre les manifestations cliniques typiques et l'approche diagnostique en fonction du genre. Pour un homme, en présence de signes cliniques évocateurs ou dans le cadre d'un dépistage familial, le diagnostic est établi en présence d'un niveau résiduel de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A inférieur à 5%.(12, 21) Un génotypage n'est donc pas nécessaire mais peut être demandé à des fins de recherche ou de dépistage familial. Pour une femme, un génotypage est nécessaire et permet d'établir le diagnostic. Dans tous les cas, une confirmation histopathologique n'est pas nécessaire. Enfin, une présentation atypique peut survenir chez une minorité d'hommes. Chez ces patients, la mutation du gène codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A est associée à une activité enzymatique résiduelle plus élevée que celle des patients avec la forme typique. Ces patients sont asymptomatiques durant l'enfance et développent une cardiomyopathie isolée à l'âge adulte.(22-24) Cette présentation est aussi appelée forme variante ou mutation à phénotype cardiaque.

Figure 1. Présentation clinique de la maladie de Fabry et approche diagnostique



### 2.1.2 Atteintes cardiaques associées à la maladie de Fabry

Les manifestations cardiaques de la MF sont très diverses. Elles peuvent se présenter par une HVG avec insuffisance cardiaque, une angine microvasculaire, une aortopathie, des valvulopathies et des arythmies.(12) La physiopathologie expliquant ces manifestations est, tout comme pour les autres systèmes affectés par la MF, l'accumulation de Gb3. Cette accumulation occasionne une

cardiomyopathie infiltrative et des réponses cellulaires anormales telles que l'induction d'hypertrophie, d'apoptose et de fibrose qui seront le substrat de complications cardiovasculaires. Une étude de cohorte de plus de 1400 patients a démontré que depuis 2001 la cause première de mortalité chez les patients atteints de la MF est l'atteinte cardiaque, causant 34% des décès chez les hommes et 57% des décès chez les femmes.(1) De façon intéressante, les femmes présentent parfois une forme avancée, caractérisée par la présence de fibrose à la résonance magnétique cardiaque, sans développer d'HVG précédant cette fibrose. Une étude portant sur 104 patients a démontré que 23% des femmes présentant de la fibrose à la résonance magnétique avaient une masse ventriculaire normale alors que tous les hommes présentant de la fibrose avaient une HVG.(25) Cette distinction est importante car une atteinte cardiaque pourrait être manquée chez une femme dépistée par un électrocardiogramme ou une échocardiographie standard. Dans la forme atypique de la MF, la seule manifestation de la maladie est parfois une cardiomyopathie hypertrophique isolée. Des études ont démontré que de 3 à 12% des patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique étaient atteints de MF. (24, 26, 27) Ce diagnostic devrait donc être considéré pour les patients présentant une HVG inexplicée, même en l'absence d'autres symptômes de la MF.

Des brady- et tachyarythmies surviennent fréquemment chez les patients atteints de MF. Une étude de cohorte portant sur 199 patients a démontré que l'incidence cumulée d'implantation de cardiostimulateur pour traiter des bradyarythmies était de 8% à 5 ans.(8) Une autre étude ayant suivi 78 patients pendant deux ans à l'aide d'électrocardiogramme, d'échocardiographie et de holter a démontré une incidence de FA de 17% et de tachycardie ventriculaire non soutenue de 8%.(7) Des études pathologiques ont démontré la déposition de Gb3 au sein du tissu de conduction et de l'OG.(5, 6) Des arythmies surviennent d'ailleurs avant le développement d'HVG chez plusieurs patients.(7, 28) La physiopathologie expliquant les bradyarythmies telles que les blocs auriculo-ventriculaires et pauses sinusales est donc probablement l'infiltration directe du tissu de conduction. Le développement de FA est quant à lui multifactoriel. D'une part, l'HVG est associée à une dysfonction diastolique et une élévation des pressions de remplissage qui sont transmises à l'OG. Il en résulte alors un remodelage et une dilatation de l'OG propice au développement de FA. Ce mécanisme est commun à toute cardiomyopathie, infiltrative ou non.(29) D'autre part, le dépôt de Gb3 et le développement de fibrose directement au sein l'OG peut fournir le substrat nécessaire au développement de FA sans qu'il n'y ait d'atteinte ventriculaire. Enfin, les arythmies

ventriculaires malignes comme la tachycardie ventriculaire sont probablement secondaires à des cicatrices ventriculaires occasionnées par le dépôt de sphingolipides. Une étude portant sur 57 patients traités par TRE a par exemple démontré que la survenue de mort subite, de tachycardie ventriculaire et de tachycardie ventriculaire non soutenue corrélait avec le degré de fibrose ventriculaire à la résonance magnétique cardiaque.(30)

Plusieurs outils existent afin de diagnostiquer la cardiomyopathie associée à la MF. Dans les stades précoces de la maladie, l'électrocardiogramme démontre souvent un intervalle PR court en lien avec une conduction accélérée au niveau du nœud auriculo-ventriculaire.(31) À un stade plus avancé, l'électrocardiogramme démontre une hypertrophie ventriculaire droite et gauche, un intervalle QRS allongé, des blocs auriculo-ventriculaires et des arythmies auriculaires et ventriculaires.(12, 21) L'ETT est un outil de choix afin de dépister et suivre les manifestations cardiaques de la MF. Les patients dont l'atteinte est avancée présentent une hypertrophie biventriculaire, un remplissage diastolique restrictif, une dilatation des oreillettes, des valvulopathies et une dilatation de la racine aortique et de l'aorte ascendante.(12, 21) Une étude a démontré qu'une diminution des vitesses myocardiques systolique et diastolique détectée par Doppler tissulaire (*tissue Doppler imaging*, TDI) survenait avant le développement d'HVG et corrélait avec le degré de fibrose myocardique à la biopsie endomyocardique.(32) Des études ont aussi démontré que le STE permettait de détecter précocement des anomalies de la déformation myocardique ventriculaire gauche et droite et que les paramètres de déformation étaient indépendants du degré d'HVG et plus sensibles que les paramètres échocardiographiques standards afin de différencier des patients sains de patients atteints de la MF.(10, 33) De plus, les anomalies de la mécanique ventriculaire par STE corréle avec le degré de fibrose myocardique détecté à la résonance magnétique cardiaque.(30) Dans le cas d'HVG inexplicée, l'étude de la mécanique ventriculaire est utile afin de différencier une cardiomyopathie associée à la MF d'autres causes d'HVG telle que la cardiomyopathie hypertrophique, la cardiomyopathie hypertensive, le cœur d'athlète et l'amyloïdose.(30, 34) L'atteinte typique est une diminution de la déformation longitudinale systolique suivie d'une diminution de la déformation radiale. L'atteinte affecte habituellement tous les segments ventriculaires mais la déformation et le taux de déformation approche une valeur nulle au niveau des parois inférieures et inférolatérales basales. C'est habituellement dans ces segments que la fibrose apparaît en premier.(6, 30) La résonance magnétique cardiaque est aussi un excellent outil d'imagerie afin de diagnostiquer une atteinte

cardiaque associée à la MF. La résonance magnétique permet une caractérisation tissulaire supérieure à l'échocardiographie. L'atteinte typique dans la MF est une diminution du temps septal T1.(35, 36) Cette trouvaille permet de différencier une hypertrophie ventriculaire associée à la MF à d'autres maladies à parois épaissies. La résonance magnétique permet aussi d'évaluer le degré de fibrose myocardique à l'aide du rehaussement tardif après injection de gadolinium.(21) Enfin, même si un diagnostic histopathologique n'est pas nécessaire afin de confirmer le diagnostic de MF, la biopsie endomyocardique est parfois utile. Par exemple, un patient dont le diagnostic de MF n'est pas connu peut subir une biopsie endomyocardique afin d'investiguer une atteinte cardiaque telle qu'une HVG inexplicée. La biopsie permettra alors d'expliquer l'étiologie de cette hypertrophie et établir un diagnostic de MF. Une étude pathologique a en effet démontré que l'infiltration de Gb3 est détectable au niveau cardiaque.(6) Dans cette étude, le Gb3 se retrouvait au sein de toutes les cellules cardiaques : les myocytes, le tissu de conduction, le tissu valvulaire, les cellules endothéliales et l'intima vasculaire. En plus de l'accumulation de Gb3, l'atteinte typique est la vacuolisation cytoplasmique myocytaire et la fibrose de remplacement, laquelle se retrouve habituellement au niveau des segments postéro-latéraux du ventricule gauche. Un autre contexte où la biopsie endomyocardique peut être utile est afin de diagnostiquer une femme dont le génotypage a démontré une mutation à signification incertaine.(21)

### **2.1.3 Efficacité de la thérapie de remplacement enzymatique**

La TRE consiste en l'administration de l'enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. Deux formulations existent, toutes deux administrées de façon intraveineuse aux deux semaines. L'agalsidase alfa, dont le nom commercial est Replagal, est produit à partir de cellules humaines et l'agalsidase bêta, ou Fabrazyme, est dérivé de cellules ovariennes de hamster. Les deux thérapies n'ont jamais été directement comparées. L'étude *International Fabry Disease Study* a comparé l'agalsidase bêta à un placebo dans une étude randomisée contrôlée et a démontré une diminution du niveau de Gb3 au niveau rénal, cutané et cardiaque.(2) Une seconde étude randomisée contre placebo, le *Fabry Disease Clinical Trial Study Group*, a démontré que l'agalsidase bêta réduisait les événements cliniques, une issue combinée comprenant le développement d'insuffisance rénale, d'infarctus, d'arythmies et d'AVC, après un suivi moyen de 18 mois.(3) Cette étude incluait des patients ayant déjà une atteinte rénale secondaire à la MF. Les patients dont l'atteinte était plus sévère, définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 55 mL/min par 1,73 m<sup>2</sup>, ne bénéficiaient pas de



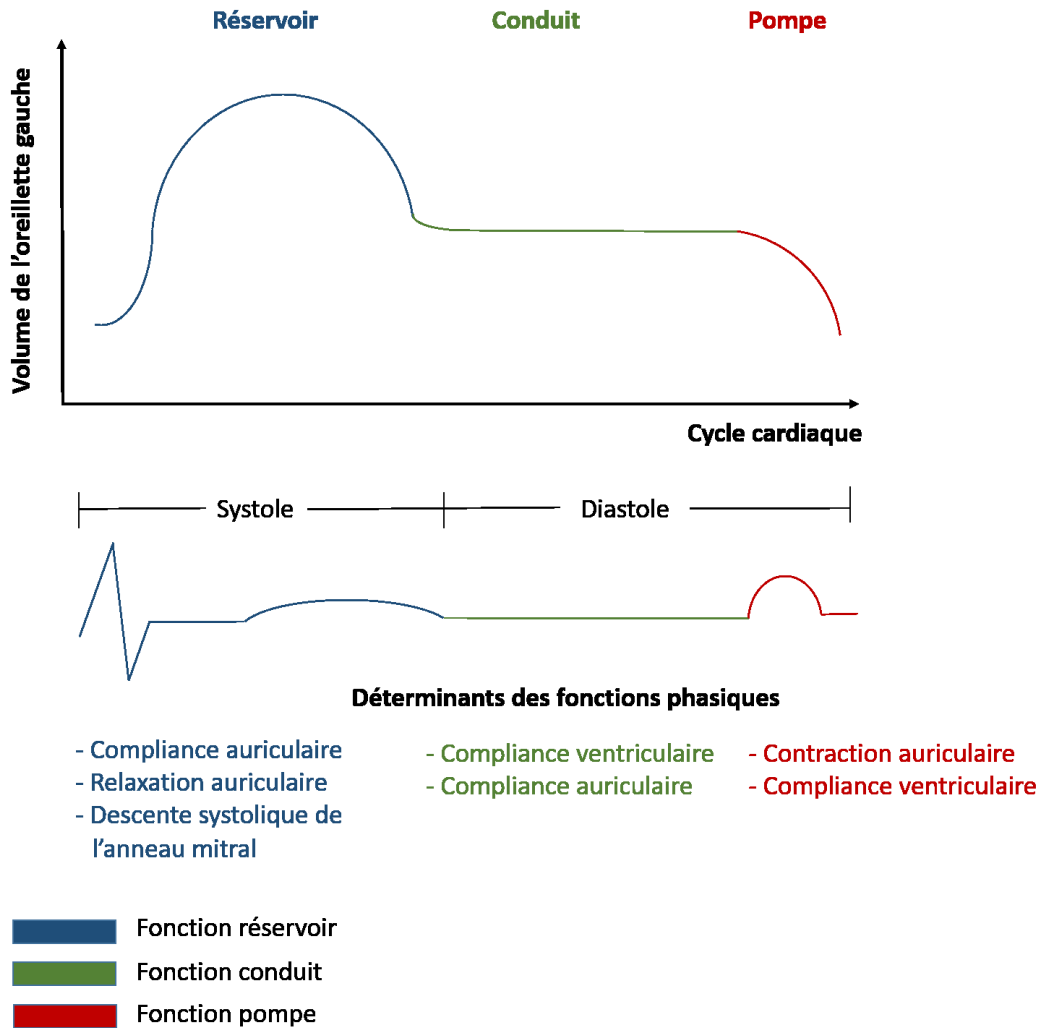
la TRE tandis que ceux dont l'atteinte était plus légère en bénéficiaient. Cette trouvaille renforce l'hypothèse selon laquelle il est important de débiter la TRE précocement, avant le développement de dommages irréversibles. Ces deux études démontrent qu'il y a des bénéfices physiologiques et cliniques à instaurer la TRE. Certaines questions demeurent cependant encore sans réponse. Par exemple, il est incertain si une TRE devrait être instaurée chez les patients asymptomatiques porteurs d'une mutation et chez les patients présentant une forme atypique. Il est aussi à noter que la TRE n'est pas sans risque. Les événements indésirables sont principalement de nature allergique et surviennent pendant l'administration de l'agalsidase. Dans l'étude *Fabry Disease Clinical Trial Study Group*, 35% des patients dans le groupe TRE ont eu un événement indésirable sérieux et 8% des patients ont dû arrêter le traitement de façon définitive.(3) Les événements sérieux incluaient des épisodes d'hypotension, de vomissements et d'urticaire. Des réactions transfusionnelles légères à modérées se manifestant par de la fièvre et des frissons sont survenues chez 55% des patients traités. Un autre facteur limitant l'utilisation de la TRE est son coût élevé, estimé à 250 000 \$ par année.(37) Pour ces raisons, les recommandations d'experts varient d'un pays à l'autre. Des recommandations américaines suggèrent l'initiation prophylactique de la TRE chez tous les hommes hémizygotés.(38) Au Canada, des recommandations ont été élaborées en 2012.(39) La TRE est recommandée aux patients remplissant les critères d'au moins un système majeur, c'est-à-dire le système cardiaque, neurologique, rénal ou gastrointestinal. Le Tableau supplémentaire I énonce les critères cardiaques. Ils comprennent entre autres une HVG, une dilatation de l'OG et la présence de valvulopathies. La présence de fibrose ventriculaire à la résonance magnétique cardiaque et une valeur anormale de déformation ventriculaire gauche par TDI (*tissue Doppler imaging*, TDI) font aussi parmi des critères. Aucun critère n'est basé sur des anomalies de la fonction ventriculaire ou auriculaire détectées par STE. Il est possible qu'un patient atteint de la MF développe des anomalies cardiaques qui ne soient pas en lien direct avec la surcharge lysosomale. Par exemple, un patient avec une hypertension artérielle mal contrôlée peut développer une HVG et une dilatation de l'OG. Il est donc recommandé d'exclure toute comorbidité pouvant expliquer ces anomalies avant de débiter la TRE et de procéder à une biopsie ventriculaire gauche en cas de doute.

## 2.2 Fonctions phasiques de l'oreillette gauche

### 2.2.1 Les fonctions réservoir, conduit et pompe

L'OG joue un rôle actif dans l'optimisation de la précharge ventriculaire et du débit cardiaque. Bien qu'en communication directe avec le ventricule gauche pendant la diastole, son rôle est beaucoup plus complexe qu'être un simple baromètre reflétant les pressions ventriculaires gauche. Elle exerce trois fonctions principales : une fonction réservoir, une fonction conduit et une fonction pompe. La fonction réservoir survient pendant la systole ventriculaire. Pendant cette phase, l'OG reçoit le sang des veines pulmonaires alors que la valve mitrale est fermée et emmagasine ainsi plus de la moitié du volume qui sera éjecté lors du prochain cycle cardiaque.(40) La fonction réservoir est dépendante à la fois de la relaxation et de la compliance auriculaire.(41) Elle est aussi affectée par la descente de l'anneau mitral lors de la contraction ventriculaire.(9) Elle dépend donc à la fois de propriétés intrinsèques à l'OG et de la fonction systolique ventriculaire. Des modèles physiologiques et animaux ont démontré que cette fonction est un prédicteur indépendant du débit cardiaque.(41, 42) Après l'ouverture de la valve mitrale, en proto- et mésodiastole, l'OG exerce un rôle de conduit alors que le volume emmagasiné est dirigé vers le ventricule gauche. Cette fonction est principalement dépendante de la compliance ventriculaire puisque l'OG est alors en communication directe avec le ventricule gauche. La fonction conduit est aussi affectée par la compliance de l'OG puisque pendant cette phase l'OG continue à recevoir le sang en provenance des veines pulmonaires.(9) Enfin, la troisième fonction de l'OG est la fonction pompe. En télédiastole, l'OG est responsable de compléter le remplissage ventriculaire à l'aide de la contraction auriculaire. Cette fonction est seulement présente chez les patients en rythme sinusal et contribue normalement à 10% du remplissage ventriculaire. Elle contribue cependant davantage au remplissage ventriculaire en présence de tachycardie ou d'HVG.(43) Puisque l'OG est en communication directe avec le ventricule gauche pendant cette phase, la fonction pompe dépend à la fois de la contractilité auriculaire intrinsèque et de la compliance ventriculaire. La Figure 2 illustre la variation du volume de l'OG pendant un cycle cardiaque et énumère les déterminants de chacune des fonctions.

Figure 2. Volumes phasiques de l'oreillette gauche et déterminants des fonctions réservoir, conduit et pompe



### 2.2.2 Analyse échocardiographique

Les outils permettant une évaluation des fonctions phasiques de l'OG sont limités. Une étude hémodynamique invasive permet d'obtenir les courbes pressions et volumes de l'OG et de calculer la compliance et la relaxation auriculaires.(44, 45) Cette technique est utilisée exclusivement à des fins de recherche car elle requière beaucoup de temps et est associée à certains risque. Les paramètres standards rapportés lors d'une ETT sont le diamètre maximal et le volume maximal indexé et représentent donc une analyse morphologique plutôt que fonctionnelle de l'OG.(46) L'échocardiographie Doppler, par l'analyse du flot transmitral et du flot veineux pulmonaire,

permet d'estimer la fonction pompe de l'OG. Il a cependant été démontré que la vitesse de l'onde A est affectée par les pressions de remplissage ventriculaires.(47) L'échocardiographie Doppler est donc utilisée couramment pour évaluer la fonction diastolique du ventricule gauche mais ne permet pas une analyse fonctionnelle précise de l'OG.(48) De nouveaux outils échocardiographiques ont été développés au cours des dernières années afin de décrire la mécanique ventriculaire et auriculaire. Ces outils permettent de quantifier la déformation, ou *strain*, myocardique. La déformation myocardique représente le changement fractionnel dans la longueur d'un segment myocardique et s'exprime en pourcentage. Un segment qui s'allonge a une valeur de déformation positive alors qu'un segment qui raccourcit a une valeur négative. Le taux de déformation, ou *strain rate*, représente la vitesse de la déformation et s'exprime en  $\text{sec}^{-1}$ . La déformation myocardique a l'avantage de représenter la fonction régionale myocardique indépendamment du mouvement translationnel, comparativement à d'autres outils tels que le déplacement et la vitesse.(49) Deux outils existent afin de calculer la déformation myocardique : le TDI et le STE. Le TDI a été le premier outil à être utilisé mais comporte plusieurs limitations. Il s'agit d'une technique angle dépendante. Un changement de l'angle d'interrogation de  $25^\circ$  occasionne par exemple une sous-estimation du taux de déformation allant jusqu'à 50%.(50) Le TDI est aussi affecté par le mouvement global cardiaque, par le mouvement de structures adjacentes et par le flot sanguin. Réduire la taille d'échantillonnage permet de minimiser l'impact de ces limitations mais les résultats obtenus sont alors plus affectés par le bruit et moins reproductibles.(49, 50)

Le STE est un outil qui n'utilise pas le principe Doppler afin d'étudier la déformation myocardique. Lors de l'acquisition d'images 2D pendant une ETT standard, des marqueurs acoustiques en différents tons de gris sont visualisés au sein du myocarde. Ils sont le résultat d'interférences constructives et destructives entre les ultrasons et des structures de taille inférieure à la longueur d'onde de l'ultrason.(49) Le STE consiste à suivre des marqueurs acoustiques au sein d'une région d'intérêt pendant un cycle cardiaque. Des courbes de la déformation, du taux de déformation et des vitesses en fonction du temps sont alors générées pour chaque segment étudié. Par opposition au TDI, le STE est beaucoup moins affecté par l'angle d'interrogation. Il n'est aussi pas affecté par le mouvement des structures adjacentes. Le STE a d'abord été utilisé pour l'analyse de la mécanique ventriculaire et a été validé à l'aide de deux techniques considérées comme étalons d'or pour l'étude de la mécanique myocardique : la sonomicrométrie et la résonance magnétique marquée.(51, 52)

Pour l'analyse de la mécanique ventriculaire, le STE a maintenant des applications cliniques courantes, par exemple pour certaines pathologies où une détection préclinique est importante telle que la cardiotoxicité associée à la chimiothérapie.(53) L'utilisation du STE pour l'analyse de la mécanique auriculaire a d'abord été rapportée en 2006.(54) Depuis ce temps, plusieurs études ont démontré qu'il s'agissait d'une technique reproductible qui a une valeur pronostique dans de multiples pathologies cardiovasculaires.(9, 49) Une étude a par exemple démontré que la déformation systolique maximale de l'OG, un marqueur de la fonction réservoir, prédisait la capacité à l'effort chez des patients hypertendus avec HVG.(55) Cette étude a étudié la relation entre la capacité à l'effort et les fonctions phasiques de l'OG par STE chez 40 patients hypertendus avec HVG, 45 athlètes avec HVG physiologique et 25 sujets sédentaires sains. De plus, l'analyse fonctionnelle de l'OG permettait de distinguer les athlètes avec HVG des patients hypertendus avec HVG. Les paramètres de l'analyse morphologique de l'OG comme le diamètre et le volume maximal étaient moins sensibles que les paramètres de l'analyse fonctionnelle. Une autre étude portant sur 143 patients avec insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée a démontré que la déformation systolique maximale de l'OG obtenue par STE prédisait la mortalité et le besoin de transplantation cardiaque indépendamment et de façon incrémentielle à la FEVG et à la valeur du peptide cérébral natriurétique.(56) L'aire de l'OG dans cette étude ne prédisait pas les événements cliniques, suggérant à nouveau qu'une analyse fonctionnelle de l'OG obtenue par STE est plus sensible qu'une analyse morphologique.

### **2.2.2 Fonctions phasiques de l'oreillette gauche dans la maladie de Fabry**

Tel que discuté à la section 2.1.2, il est maintenant bien connu que la cardiomyopathie associée à la MF n'atteint pas seulement le ventricule gauche. Par exemple, dans un rapport de cas la première manifestation de la MF chez un jeune homme était une FA isolée et le diagnostic avait été posé suite à une biopsie du septum auriculaire.(28) Une analyse non invasive de l'OG représente donc une cible attrayante afin de poser un diagnostic précoce de la cardiomyopathie associée à la MF. Depuis 2013, trois études ont examiné les fonctions phasiques de l'OG chez des patients atteints de la MF. Boyd et al ont étudié la déformation de l'OG par TDI chez 33 patients.(11) Ils ont démontré que la fonction réservoir était affectée dans la MF. De façon intéressante, la mécanique auriculaire était altérée même en absence d'HVG, suggérant que l'atteinte de l'OG peut précéder celle du ventricule gauche. Une des limitations de cette étude est d'avoir procédé à une analyse

régionale et non globale de l'OG puisque seulement quatre segments de l'OG étaient échantillonnés pour l'analyse de la déformation myocardique. Le STE permet une analyse plus complète de la déformation auriculaire puisque l'endocarde entier est tracé et suivi image par image. Morris et al ont utilisé le STE pour analyser la mécanique de l'OG, du ventricule gauche et du ventricule droit chez 50 patients avec MF.(10) Comparativement à des sujets sains, la déformation et le taux de déformation systoliques de l'OG étaient réduits. La déformation systolique était plus sensible que le volume maximal indexé de l'OG et corrélait avec la classe fonctionnelle des patients. Une des limitations de cette étude est d'avoir étudié uniquement la fonction réservoir de l'OG, ne rapportant aucun paramètre concernant les fonctions conduit et pompe. Enfin, Putko et al ont analysé les fonctions phasiques de l'OG chez 31 patients atteints de la MF par résonance magnétique cardiaque.(57) En mesurant le volume de l'OG à différents moments du cycle cardiaque, ces chercheurs ont pu calculer des volumes et fractions de vidange corrélant à chacune des trois fonctions de l'OG. Il s'agit donc d'une analyse fonctionnelle basée sur des données morphologiques plutôt que sur une analyse de la mécanique auriculaire. Malgré la présence d'HVG, les patients avec MF possédaient une fonction réservoir et pompe relativement préservées comparativement à celles de sujets sains. Un deuxième groupe contrôle, composé de patients sans MF mais avec HVG, présentait une dysfonction de l'OG comparativement aux patients avec MF. Les auteurs ont conclu que les patients avec cardiomyopathie associée à la MF ne semblaient donc pas présenter de dysfonction de l'OG et ce même en présence d'HVG. Ces résultats sont discordants avec ceux des deux premières études présentées. Il est possible cependant que l'analyse fonctionnelle de la mécanique auriculaire soit plus sensible qu'une analyse volumétrique. Cette revue de littérature démontre que les connaissances sur les fonctions phasiques de l'OG dans la MF sont limitées. De plus, toutes ces études avaient un devis transversal. L'évolution longitudinale de la fonction de l'OG chez les patients atteints de la MF est inconnue. Enfin, l'utilité de la TRE afin de ralentir ou de renverser une éventuelle dysfonction auriculaire n'a jamais été étudiée.

## **3. Méthodes**

### **3.1 Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est de comparer les fonctions phasiques de l'OG analysées par STE chez des patients atteints de la MF à celles de sujets sains.

Objectifs secondaires:

1. Étudier l'effet de la TRE sur les fonctions phasiques de l'OG chez des patients atteints de la MF comparativement à l'évolution naturelle chez des patients ne recevant pas de TRE
2. Établir la corrélation entre les fonctions phasiques de l'OG et la survenue de FA et d'AVC chez des patients atteints de la MF
3. Établir la corrélation entre les paramètres des fonctions phasiques de l'OG et les paramètres cliniques et échocardiographiques standards chez des patients atteints de la MF

### **3.2 Hypothèses de recherche**

1. Les patients atteints de la MF présentent une dysfonction de l'OG affectant les fonctions réservoir, conduit et pompe.
2. La fonction auriculaire gauche s'améliore avec la TRE
3. Les paramètres des fonctions phasiques de l'OG corréleront avec la survenue de FA et d'AVC
4. Les paramètres des fonctions phasiques de l'OG corréleront faiblement avec les paramètres cliniques et les paramètres échocardiographiques standards

### **3.3 Devis de l'étude**

#### **3.3.1 Type d'étude**

Cette étude est une étude de cohorte rétrospective avec suivi longitudinal.

### 3.3.2 Population à l'étude

La population de référence consiste en des patients adultes atteints de la MF. L'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal possède la plus grande clinique suivant des patients atteints de la MF au Québec. Cette clinique représente le cadre d'échantillonnage de notre étude. Au Québec, tous les patients dont un diagnostic de MF est suspecté sont référés à cette clinique afin de procéder à un dosage de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A et un génotypage. Les patients dont le diagnostic est confirmé sont alors suivis au moins deux fois par année. Lors de ces visites, des informations cliniques obtenues par l'anamnèse, l'examen physique et de multiples examens paracliniques sont recueillies. Des ETT sont obtenues annuellement et des enregistrements électrocardiographiques de 24 heures sont obtenus à toutes les deux ans. La TRE est prescrite aux patients remplissant les critères énoncés dans les Recommandations canadiennes sur le traitement de la MF.(39)

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les suivants :

Critères d'inclusion:

1. Diagnostic de MF confirmé (dosage enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A ou génotypage)
2. Suivi à la clinique de MF de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
3. Âge  $\geq$  18 ans
4. Au moins une ETT réalisée au laboratoire d'échocardiographie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

Critère d'exclusion:

1. Aucune ETT de qualité suffisante n'est disponible afin de permettre un traçage adéquat de l'endocarde de l'OG et une analyse par STE

Pour tous les patients inclus, une deuxième ETT a été analysée afin d'évaluer l'évolution longitudinale des fonctions phasiques de l'OG. Les patients ont été divisés en trois groupes :

1. Patients dont une seule ETT est disponible, sans suivi longitudinal
2. Patients dont une ETT est disponible avant le début de la TRE et une autre est disponible après la TRE (cohorte TRE)



3. Patients n'ayant jamais reçu de TRE et dont deux ETT sont disponibles (cohorte évolution naturelle)

La Figure 4 illustre la façon dont les sous-groupes ont été formés.

Le groupe contrôle consiste en des patients sains sélectionnés à partir du laboratoire d'échocardiographie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Nous avons procédé à un appariement un pour un entre les patients atteints de la MF et les contrôles sains en tenant compte de l'âge et du sexe.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

### **3.3.3 Données recueillies**

#### Données cliniques

Tous les patients adultes atteints de la MF au Canada sont éligibles à être inclus dans le *Canadian Fabry Disease Initiative*. Il s'agit d'un registre national prospectif qui a pour objectif d'identifier les caractéristiques et issues cliniques de patients atteints de la MF. (ClinicalTrials.gov NTC00455104) Les données cliniques sont inscrites dans ce registre à chaque visite à une clinique de MF à travers le Canada. Pour cette étude, les données suivantes ont été recueillies à partir de ce registre et des dossiers médicaux de notre institution : âge, genre, traitement par TRE, génotypage, antécédents d'hypertension artérielle, de FA, d'AVC et d'insuffisance rénale, dosage de l'activité enzymatique de l' $\alpha$ -galactosidase A et prise de médication cardiovasculaire.

#### Données échocardiographiques

Les ETT obtenues au laboratoire d'échocardiographie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ont commencé à être numérisées en 2008. Pour chaque patient, une ETT après 2008 a été analysée hors ligne afin d'obtenir les paramètres suivantes : diamètre ventriculaire gauche systolique et diastolique, épaisseur des parois ventriculaires, masse ventriculaire, FEVG, vitesses maximales des ondes E, A et e' latéral, temps de décélération de l'onde E, diamètre maximal de l'OG et présence de valvulopathies. Les recommandations de la Société américaine d'échocardiographie ont été suivies lors de l'analyse des ETT.(46, 58-60) Pour les patients dont une deuxième ETT était disponible, un deuxième examen un an après le premier examen a aussi été analysé.

### Analyse des fonctions phasiques de l'oreillette gauche

Pour chacune des ETT, une analyse des fonctions phasiques de l'OG a été effectuée. Les fonctions réservoir, conduit et pompe ont été quantifiées par STE. Le logiciel *Vector Velocity Imaging* a été utilisé (Vector Velocity Imaging version 3, Siemens Medical Solutions USA, Mountain View, CA). L'endocarde était d'abord tracé manuellement dans les vues apical 4-chambres et 2-chambres. Le logiciel suivait ensuite automatiquement les marqueurs acoustiques au cours d'un cycle cardiaque. Si les marqueurs acoustiques n'étaient pas bien suivis, il était possible de corriger manuellement le traçage sur une image et répéter l'analyse. L'OG était divisée en six segments, trois pour chacune des deux vues. Des courbes de la déformation, du taux de déformation et du volume de l'OG en fonction du temps étaient alors générées pour chacun des segments et une courbe moyenne était générée. L'onde R électrocardiographique était utilisé comme point de départ. Les courbes étaient ensuite utilisées afin d'obtenir ces paramètres :

Fonction réservoir:

1. Déformation positive maximale (*peak positive strain, PPS*)
2. Taux de déformation positive maximale (*peak positive strain rate, PPSR*)
3. Fraction de vidange totale

Fonction conduit:

1. Déformation protodiastolique (*early diastolic strain, EDS*)
2. Taux de déformation protodiastolique (*early diastolic strain rate, EDSR*)
3. Fraction de vidange passive

Fonction pompe

1. Déformation télédiastolique (*late diastolic strain, LDS*)
2. Taux de déformation télédiastolique (*late diastolic strain rate, LDSR*)
3. Fraction de vidange active

Les paramètres obtenus ont permis une analyse fonctionnelle de l'OG à la fois par une analyse de la mécanique auriculaire (déformation et le taux de déformation) et par une analyse volumétrique (fractions de vidange). La Figure 3 illustre la façon dont les paramètres ont été obtenus. La

méthodologie utilisée est conforme aux recommandations de la Société américaine d'échocardiographie et s'apparente à celle utilisée lors de travaux précédents avec le même logiciel.(49, 61) Pour les patients en fibrillation auriculaire au moment de l'ETT, les fonctions conduit et pompe ne pouvaient pas être évaluées et seulement la fonction réservoir était mesurée. Les analyses ont été effectuées par un seul opérateur qui était à l'aveugle des renseignements cliniques.

Afin d'évaluer la reproductibilité intraobservateur, dix ETT ont été sélectionnées aléatoirement et analysées à nouveau par le même opérateur plusieurs mois suivant l'analyse initiale. Un deuxième opérateur aveugle aux données obtenues précédemment a aussi analysé les mêmes ETT afin d'évaluer la variabilité interobservateur.

#### Analyse de la déformation myocardique ventriculaire gauche

Les ETT ont aussi été analysées à l'aide du même logiciel afin d'évaluer la déformation myocardique ventriculaire gauche par STE chez tous les patients atteints de la MF. L'endocarde était tracé manuellement dans les vues apical 4-chambres, 3-chambres et 2-chambres et les marqueurs acoustiques étaient suivis par le logiciel au cours d'un cycle cardiaque. Des courbes de la déformation et du taux de déformation myocardique en fonction du temps étaient alors générées pour seize segments ventriculaires en plus d'une courbe moyenne. À l'aide de ces courbes, la déformation longitudinale globale (*global longitudinal strain*, GLS), le taux de déformation longitudinale globale (*global longitudinal strain rate*, GLSR) et le taux de déformation longitudinale protodiastolique (*early diastolic strain rate*) étaient obtenus conformément aux recommandations de la Société américaine d'échocardiographie.(49) Les analyses ont été effectuées par un seul opérateur qui était à l'aveugle des renseignements cliniques.

### **3.3.4 Issues**

L'issue clinique primaire est une issue combinant la survenue de FA ou d'un AVC ischémique. Les issues ont été recueillies à partir du registre *Canadian Fabry Disease Initiative* et des dossiers médicaux en utilisant la première ETT comme temps d'entrée dans l'étude. La FA était définie comme tout épisode cliniquement significatif ou un épisode de plus de 30 secondes en cas de FA silencieuse. Les patients dont un diagnostic de FA avait déjà été posé avant l'inclusion dans l'étude

étaient exclus pour cette issue. Si un événement clinique survenait plusieurs fois pour un même patient, le premier événement seulement était considéré.

### **3.3.5 Analyses statistiques**

Les variables catégorielles sont exprimées en fréquences observées et pourcentages. Les valeurs continues distribuées normalement sont exprimées en moyennes et écart-types et les valeurs continues n'étant pas distribuées normalement sont exprimées en médianes et écart interquartile.

#### Comparaisons entre les patients atteints de la MF et le groupe contrôle

Pour les variables continues distribuées normalement des tests de t indépendants ont été utilisés. Pour les variables continues n'étant pas distribuées normalement des tests de Mann-Whitney U ont été utilisés et pour les variables catégorielles des tests exacts de Fischer ont été utilisés. Les valeurs de la déformation et du taux de déformation pour chacune des fonctions phasiques de l'OG ont été analysées de deux façons. D'abord, les valeurs continues ont été comparées à l'aide de tests de t indépendants. Ensuite, pour chacun des paramètres, une valeur seuil en dessous duquel une dysfonction de l'OG était définie était utilisée afin de comparer le taux de dysfonction de l'OG chez les patients atteints de la MF à celui du groupe contrôle. Des tests exacts de Fischer étaient alors utilisés. La valeur seuil était obtenue en soustrayant deux écart-types à la valeur moyenne du groupe contrôle, conformément aux recommandations de la Société américaine d'échocardiographie.(46)

#### Facteurs associés aux paramètres des fonctions phasiques de l'OG

Afin d'étudier les facteurs associés aux paramètres des fonctions phasiques de l'OG, des tests de corrélation ont été effectués entre ces paramètres et différents paramètres cliniques et échocardiographiques. Le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé. Une corrélation était considérée faible si le coefficient était inférieur à 0,5, modéré s'il se situait entre 0,5 et 0,7 et fort s'il était supérieur à 0,7.

#### Évolution longitudinale des paramètres des fonctions phasiques de l'OG

Les paramètres des fonctions phasiques de l'OG obtenus à la première ETT ont été comparés à ceux obtenus à l'ETT de suivi. Des tests de t appariés ont été utilisés pour ces analyses. Les taux de dysfonction de l'OG initial et au suivi ont aussi été comparés à l'aide de tests de McMenar. Ces analyses ont été effectuées séparément pour la cohorte TRE et pour la cohorte évolution naturelle.

Par la suite, afin de déterminer si les paramètres de l'OG ont évolué dans le temps de façon différente entre les cohortes TRE et évolution naturelle, une analyse de variance (ANOVA) à modèle mixte a été effectuée. Cette analyse permet de comparer des mesures répétées (les valeurs des différents paramètres des fonctions phasiques de l'OG) entre deux groupes indépendants (la cohorte TRE et la cohorte évolution naturelle). Le type de traitement (TRE versus évolution naturelle) a été utilisé comme facteur intersujet et les paramètres des fonctions phasiques de l'OG initiaux et au suivi comme facteur intrasujet.

#### Facteurs associés à la survenue de l'issue clinique primaire

Les facteurs associés à la survenue de FA ou d'AVC ont été étudiés par des modèles de régression logistique univariée. La force d'association entre cette issue combinée et différents paramètres cliniques et échocardiographiques a été déterminée par le coefficient  $\beta$  et le rapport de cotes. Des courbes de *Receiver operating characteristic* (ROC) ont été générées pour les paramètres les plus fortement associés à l'issue clinique. À l'aide de ces courbes, les valeurs optimales combinant la plus haute sensibilité et spécificité étaient déterminés pour chacun des paramètres.

#### Variabilité inter- et intraobservateur

Des coefficients de corrélation intraclass et des coefficients de variation ont été calculés afin de déterminer la reproductibilité des mesures des paramètres des fonctions phasiques de l'OG. Un coefficient supérieur à 0,90 était considéré comme une bonne corrélation, entre 0,75 et 0,90 comme une corrélation moyenne et inférieur à 0,75 comme une corrélation faible.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 20 (SPSS, Chicago, Illinois). Le seuil de signification était de  $p < 0,05$ .

## 4. Article et résultats

Cet article a été publié dans le *Journal of the American Society of Echocardiography*.

### Référence

Pichette M, Serri K, Pagé M, Di LZ, Bichet DG, Poulin F. Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiograph* 2017;30:170-9.

### Contribution des auteurs

#### Dr. Maxime Pichette

Élaboration des hypothèses de recherche et du devis de l'étude. Recueil et analyse des données, incluant l'analyse échocardiographique des fonctions phasiques de l'OG par STE. Rédaction de la première version du manuscrit. Correction et rédaction de la réponse aux réviseurs. Approbation finale du manuscrit.

#### Dr. Karim Serri

Participation à la conception du devis de l'étude et à la révision du manuscrit. Approbation finale du manuscrit.

#### Dr. Maude Pagé

Participation à la conception du devis de l'étude et à la révision du manuscrit. Approbation finale du manuscrit.

#### Dr. Lu Zhao Di

Participation à la conception du devis de l'étude, au recueil des données et à la révision du manuscrit. Approbation finale du manuscrit.

#### Dr. Daniel G. Bichet

Participation à l'élaboration des hypothèses de recherche, à la conception du devis de l'étude et à la révision du manuscrit. Approbation finale du manuscrit.

Dr. Frédéric Poulin

Auteur sénior du manuscrit. Élaboration des hypothèses de recherche et du devis de l'étude. Recueil et analyse des données, incluant l'analyse échocardiographique de la déformation ventriculaire gauche par STE. Révision du manuscrit et contribution à la rédaction de la réponse aux réviseurs. Approbation finale du manuscrit.

**Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking  
Echocardiography Study**

Maxime Pichette, MD<sup>a</sup>; Karim Serri, MD<sup>a</sup>; Maude Pagé, MD<sup>a</sup>; Lu Zhao Di, MD<sup>a</sup>; Daniel  
G. Bichet, MD, MSc<sup>a</sup>; Frédéric Poulin, MD, MSc<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, University of Montreal,  
5400 Gouin Blvd., Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5

**Corresponding author**

Dr. Frédéric Poulin

Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal,

5400 Gouin Blvd., Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5

Telephone: (514) 338-2222

Fax: (514) 338-2381

Email: [f.poulin@umontreal.ca](mailto:f.poulin@umontreal.ca)



## Abstract

**Background:** Fabry disease (FD) is characterized by the accumulation of sphingolipids in multiple organs including the left atrium (LA). It is uncertain if the LA reservoir, conduit and contractile functions evaluated by speckle-tracking echocardiography are affected in Fabry cardiomyopathy and whether enzyme replacement therapy can improve LA function.

**Methods:** In this retrospective cohort study, LA strain, strain rates and phasic LA volumes were studied in 50 FD patients and compared to 50 healthy controls.

**Results:** All three LA phasic functions were altered. The peak positive strain (reservoir function) was  $38.9 \pm 14.9\%$  vs.  $46.5 \pm 10.9\%$  ( $p=0.004$ ) and the late diastolic strain (contractile function) was  $12.6 \pm 5.9\%$  vs.  $15.6 \pm 5.3\%$  ( $p=0.010$ ). In 15 patients who started enzyme replacement therapy during the study, most of the LA parameters improved at one-year follow-up (peak positive strain from  $32.0 \pm 13.5\%$  to  $38.0 \pm 13.5\%$ ;  $p=0.006$ ) whereas there was a trend towards deterioration in 15 patients who never received treatment (peak positive strain from  $47.3 \pm 10.8\%$  to  $41.3 \pm 9.3\%$ ;  $p=0.058$ ). Nine FD patients (21%) experienced new-onset atrial fibrillation or stroke during four-year follow-up. By univariate analysis, peak positive strain and early diastolic strain demonstrated significant associations with clinical events, surpassing conventional echocardiographic parameters and clinical characteristics.

**Conclusions:** Left atrial reservoir, conduit and contractile functions by speckle-tracking echocardiography were all affected in FD. Enzyme replacement therapy improved LA function. Left atrial strain parameters were associated with atrial fibrillation and stroke.

**Keywords:** Fabry disease, speckle-tracking echocardiography, left atrial function, atrial strain, atrial fibrillation.

## Introduction

Fabry disease (FD) is a genetic lysosomal storage disease characterized by a deficient activity of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. This defect causes accumulation of sphingolipids in multiple organs including the heart. Cardiovascular death is the leading cause of mortality in FD. (1) Enzyme replacement therapy (ERT) can reverse left ventricular hypertrophy (LVH) and improve exercise capacity but its efficacy is uncertain when started after the development of myocardial fibrosis. (2) It is therefore crucial to diagnose cardiac involvement early and implement effective and timely treatment to prevent irreversible cardiomyopathy. Due to high costs of ERT, most international guidelines currently suggest strict eligibility criteria such as significant LVH, diastolic dysfunction and increased left atrial (LA) volume. (3, 4)

Speckle-tracking echocardiography (STE) is a sensitive tool allowing quantification of the three LA phasic functions: reservoir, conduit and contractile. Cross-sectional studies have demonstrated an impaired LA reservoir function in FD. (5, 6) However, LA dysfunction remains incompletely characterized and the potential beneficial role of ERT is unknown. Therefore, we sought to comprehensively study LA phasic function by STE in FD patients and compare it to healthy subjects and to assess the effects of ERT. We also aimed to determine the association between these parameters and new-onset atrial fibrillation (AF) and stroke in FD patients.

---

### Abbreviations

AF = Atrial fibrillation; CFDI = Canadian Fabry Disease Initiative; ERT = Enzyme replacement therapy; FD = Fabry disease; GLS = Global longitudinal systolic strain; GLSR = Global longitudinal systolic strain rate; LA = Left atrial; LV = Left ventricular; LVH = Left ventricular hypertrophy; ROC = Receiver operating characteristic; STE = Speckle-tracking echocardiography; TTE = Transthoracic echocardiography.

## Material and methods

### Study design

#### *Study population*

In this retrospective cohort study, we included all patients followed at the FD Clinic of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal from 2008 to 2015. Patients with inadequate endocardial definition of the LA walls resulting in poor tracking with STE were excluded. The control group consisted of 50 healthy subjects matched for age ( $40 \pm 14$  years) and gender (42% male). To study the effect of ERT, FD patients were divided into 2 groups: patients who started treatment during the study period (ERT cohort), in whom there was a transthoracic echocardiography (TTE) available pre and post ERT, and patients who never received ERT (natural evolution cohort). The study protocol was approved by the institutional Ethics Committee.

#### *Fabry disease*

The diagnosis of FD was confirmed in all our patients by mutation identification. Patients were followed twice a year with multiple tests including electrocardiograms. Holter monitoring was performed every two years and when clinically indicated. ERT was prescribed to patients fulfilling the Canadian FD Treatment Guidelines criteria. (3) (Supplemental Table I) The residual enzyme activity of alpha-galactosidase A was collected.

#### *Clinical data*

All adult patients with FD in Canada are offered to enroll in a national database, the Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) (ClinicalTrials.gov NTC00455104). Baseline characteristics, comorbidities, medication, test results and clinical events including AF and stroke were prospectively collected in this database. AF was defined as any clinically significant episode or

episode lasting longer than 30 seconds in case of clinically silent AF found during Holter monitoring.

### *Echocardiography*

Annual TTE were performed in accordance with the American Society of Echocardiography guidelines. (7) For each patient, we used the earliest retrievable digitally-recorded study available for offline analysis, from 2008 onwards. Standard echocardiographic parameters such as LV mass and parameters of diastolic function were measured offline by the researchers. For longitudinal follow-up, we selected the study closest to one year after the baseline study.

### *Left atrial myocardial mechanics and volumetric phasic functions*

All TTE were analyzed offline by STE by a single operator who was blinded to clinical data. Using apical four- and two-chamber views, the LA endocardial borders were tracked and strain and strain rate values were derived from the time-strain and strain rate curves, averaging six atrial segments (Vector Velocity Imaging version 3; Siemens Medical Solutions USA, Mountain View, CA). Peak positive, early diastolic and late diastolic strain and strain rates represent respectively the reservoir, conduit and contractile functions, taking the electrocardiographic R-wave as the reference point. (8) (Figure 3) The mean frame rate for the STE analysis was  $48 \pm 16$  FPS.

The maximal, minimal and pre-atrial contraction LA volumes were measured (Simpson method of disks) and the three phasic emptying fractions quantified. (Figure 3) The LA stiffness index was calculated by dividing the E/e' ratio by the peak positive strain. (9) For each parameter, LA dysfunction was defined as a lower value than the mean of the control group minus two standard deviations.

### *Left ventricular myocardial mechanics*

In patients with FD, LV subendocardial mechanics (global longitudinal systolic strain, GLS; global longitudinal systolic strain rate, GLSR; early diastolic SR) was measured at baseline and at follow-up using the same STE software previously described. Apical 4-, 3-, and 2-chamber views were used to obtain longitudinal strain and strain rate, averaging the 16 myocardial segments.

### *Intraobserver and interobserver variability*

Ten randomly selected studies were reanalyzed by the same operator several months after the initial analysis. A second experienced observer, also blinded to previously obtained data, analyzed the same loops for the assessment of interobserver variability.

### Statistical analyses

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Continuous variables are summarized as mean  $\pm$  standard deviation or median [interquartile range]. Comparisons between groups were done using independent T test or Wilcoxon Mann-Whitney U test for continuous variables and Fischer's exact test for categorical variables. Pearson coefficients were used to assess the correlation between LA phasic function parameters and echocardiographic and clinical variables. LA parameters at baseline and at follow-up were compared using paired T test.

Comparisons of the temporal changes in LA echocardiographic parameters between the ERT cohort and the natural evolution cohort were performed by mixed-design repeated measures analysis of variance (ANOVA) using treatment group as the intersubject factor and the echocardiographic parameters at baseline and at follow-up as the intrasubject factor. Univariate logistic regression models were used to identify factors associated with clinical events. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the discriminatory power

of the LA peak positive and early diastolic strains and LV GLS for the occurrence of the combined endpoint of AF or stroke. Intraobserver and interobserver variability was assessed by the intraclass correlation coefficient and the coefficient of variation. A level of significance of 0.05 was set for all analyses. All statistical analyses were conducted using SPSS, version 20 (SPSS Inc., Chicago IL).

## **Results**

### Study population

Fifty-one FD patients followed at our clinic were eligible for this study. (Figure 4) One patient with poor image quality was excluded (FD group=50). The mean age was  $40 \pm 15$  years and 42% were male. (Table I) Twelve patients were receiving ERT at baseline and were not studied longitudinally. Thirty-eight patients were not receiving ERT at baseline. In 30 of these patients a follow-up TTE was available and they were studied longitudinally at a median time of 435 [369-758] days. Fifteen patients started ERT after the baseline TTE (ERT cohort) and 15 had no indication (natural evolution cohort). Three (20%) patients started ERT based on cardiac criteria, 9 (60%) after developing Fabry nephropathy (glomerular filtration rates  $< 90$  mL/m<sup>2</sup>), 2 (13%) after a transient ischemic attack, and 1 (7%) received it for compassionate use without fulfilling major criteria for ERT. All, except one patient bearing a cardiac variant mutation, were classical FD patients. (Supplemental Table II)

### Echocardiography

Significant differences were observed in the baseline echocardiographic parameters among the FD group vs. the age-balanced control group. (Table II) FD patients had significantly higher LV mass and larger anteroposterior LA diameter and maximal volume ( $41.2 \pm 27.5$  vs.  $30.1 \pm 8.6$  mL/m<sup>2</sup>,

p=0.009). LVH was present in 14 (28%) FD patients. The majority of FD patients had normal diastolic function (72%). LV strain parameters were measured in 49 (98%) FD patients. Measurements were not possible in 1 (2%) patient because of poor endocardial definition. The mean GLS, GLSR and early diastolic SR were,  $-18.8 \pm 3.0 \%$ ,  $-0.8 \pm 0.2 \text{ s}^{-1}$  and  $1.0 \pm 0.3 \text{ s}^{-1}$ , respectively.

#### Left atrial myocardial mechanics and volumetric phasic functions (Table III)

Patients in the FD group had higher phasic LA volumes and lower total and active emptying fractions compared to the control group. The FD group also had significantly lower absolute values for LA strain and strain rates compared to the control group. These changes were present for all three LA functions. The analyses were repeated after excluding the 4 patients in the FD group who were in AF during the echocardiogram or who previously had AF. The results of the comparison of LA deformation parameters with controls were very similar after this exclusion. All the differences remain significant except the peak positive strain rate ( $1.5 \pm 0.4 \text{ s}^{-1}$  vs.  $1.6 \pm 0.4 \text{ s}^{-1}$ , p=0.084). Using a cut-off value of 24.7% for peak positive strain and 56.5% for total emptying fraction (two standard deviations below mean value of the controls), 9 (18%) and 10 (20%) FD patients had reduced LA reservoir function by strain and volumetric analysis, respectively. The LA stiffness index was higher in FD patients. The baseline characteristics of FD patients with versus without LA reservoir dysfunction by strain analysis are shown in Supplemental Table III. Patients with LA reservoir dysfunction were older, had greater LV mass and filling pressures and lower LV systolic function.

### Correlation between parameters of left atrial phasic function and other echocardiographic and clinical data

Strain, strain rate and emptying fractions for the three LA phasic functions in FD patients were correlated to other echocardiographic and clinical parameters in univariate linear regression analyses. (Table IV) Reservoir and conduit functions were associated more closely with age, LV mass, E/e' ratio, LV diastolic strain rate and systolic strain (less so for conduit function). In addition, conduit function was linked to diastolic filling variables. Inconstant weak associations were found between LA contraction and E/e', LV systolic strain and diastolic strain rate.

### Effect of enzyme replacement therapy vs. natural evolution of Fabry disease (Tables V-VI)

LA function was reassessed at a median time of 355 [316-382] days after the treatment was started in the 15 patients in the ERT cohort. Significant improvements in all STE- and volume-derived parameters of reservoir function and some parameters of conduit and contractile functions were observed. LA phasic volumes all significantly regressed after institution of treatment. (Table V) Table VI demonstrates the proportion of patients in the ERT cohort with LA dysfunction at baseline and at follow-up and the proportion of patients with a 10% or more improvement at follow-up. For example, LA reservoir dysfunction defined by a total emptying fraction lower than 56.5% was present in 7 (47%) patients in the ERT cohort at baseline. In 6 (86%) of these patients, the LA reservoir function normalized at follow-up. Ten (67%) patients had a 10% or more improvement in peak positive reservoir strain.

In contrast, we assessed the effect of the natural evolution of FD on LA parameters in 15 patients who never received ERT at a median follow-up of 469 [364-765] days. The LA parameters did not change significantly with time compared to the baseline TTE. There were trends towards



worsening peak positive and early diastolic strains at follow-up. (Table V) Seven (47%) patients had a 10% or more decrease in peak positive strain at follow-up.

There was no statistically significant difference in baseline clinical characteristics between the two groups. (Table I) However, ERT patients started with more remodeled LA volume and worst function by both STE- and volume-derived methods at baseline compared with the natural evolution cohort. (Table V) At follow-up, accounting for the differences in baseline values, there was a statistically significant interaction between time and the treatment group for peak positive and early diastolic strains and peak positive strain rate. This interaction demonstrated that LA reservoir and conduit functions changed in the opposite direction in the ERT cohort compared to the natural evolution cohort. The interaction was also significant for all LA volumes.

There were no significant changes in LV GLS at follow-up in both groups ( $-18.1 \pm 3.6\%$  to  $-17.7 \pm 2.8\%$ ;  $p=0.625$  in the ERT cohort and  $-19.8 \pm 2.0\%$  to  $-18.3 \pm 2.1\%$ ;  $p=0.097$  in the natural evolution cohort). LV GLSR ( $-1.2 \pm 0.2\text{ s}^{-1}$  to  $-1.2 \pm 0.3\text{ s}^{-1}$ ;  $p=0.803$  in the ERT cohort and  $-1.1 \pm 0.1\text{ s}^{-1}$  to  $-1.1 \pm 0.2\text{ s}^{-1}$ ;  $p=0.957$  in the natural evolution cohort) and LV early diastolic SR ( $1.0 \pm 0.3\text{ s}^{-1}$  to  $1.0 \pm 0.2\text{ s}^{-1}$ ;  $p=0.752$  in the ERT cohort and  $1.2 \pm 0.3\text{ s}^{-1}$  to  $1.1 \pm 0.3\text{ s}^{-1}$ ;  $p=0.503$  in the natural evolution cohort) also did not change significantly.

There was no significant change in LV diastolic function at follow-up in the ERT cohort. The diastolic function improved by one grade in 3 patients and deteriorated by one grade in 2 patients ( $p=0.671$ ). In the natural evolution cohort, the LV diastolic function also remained unchanged at follow-up. In both groups, there was no significant change in LV mass and in the E/e' ratio at follow-up (data not shown).

### Clinical events

Clinical follow-up was available in 43 (86%) FD patients enrolled in the CFDI database. During a median follow-up of 50 [30-75] months, 5 (12%) FD patients developed new-onset AF and 4 (9%) additional patients suffered an ischemic stroke. All events occurred in patients receiving ERT. No event occurred in the natural evolution cohort. The three most significant factors associated with the combined event of AF or stroke by univariate logistic regression were peak positive strain, early diastolic strain and LV GLS. (Table VII) ROC was generated to assess the value of these three parameters to discriminate patients who experienced either AF or stroke versus those who had neither of these events. The optimal cutoff point was 31.3% for peak positive strain (AUC=0.85, sensitivity = 78%, specificity = 82%; p=0.001) and 20.9% for early diastolic strain (AUC=0.91, sensitivity = 88%, specificity = 88%; p<0.001). (Figure 5) For LV GLS, the optimal cutoff point was -18.6% (AUC=0.85, sensitivity = 89%, specificity = 70%, p=0.002). Other standard echocardiographic parameters such as E/e' and LV mass demonstrated weaker associations with clinical events. Age, maximal LA volume, renal function, hypertension and the use of ERT or cardiovascular medications at baseline were not associated with AF or stroke. In patients developing AF or suffering a stroke, the odds ratio of having LA dysfunction at baseline defined as a peak positive strain lower than 24.7% was 6.0 (95% CI 1.1–32.1, p=0.036).

### Interobserver and intraobserver variability

Analysis of intraobserver and interobserver variability demonstrated very good agreement between observations for the different parameters of LA function by STE. (Table VIII)

## **Discussion**

In a cohort of 50 FD patients, our comprehensive assessment of LA strain, strain rates and phasic volumes by STE demonstrated alterations in all three LA functions. ERT had a favorable impact

on several parameters of LA reservoir, conduit and contractile functions at one-year follow-up, suggesting that the progressive atrial myopathy associated with FD can be halted and reversed with enzyme therapy, a novel finding. Peak positive and early diastolic strains demonstrated significant associations with AF and stroke in that population.

#### Left atrial function by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease

All three LA phasic functions by STE were affected in FD patients. This LA myopathy could be explained by two phenomena. First, the deposition of sphingolipids in the LV could cause reduced LV compliance and higher filling pressures that are passively transmitted to the LA. The alternative privileged hypothesis is that sphingolipids also accumulate in the LA. Indeed, parameters of LV diastolic and systolic function such as E/e' and GLS correlated only moderately with LA reservoir function and weakly with contractile function. Furthermore, patients with FD showed significant improvement in LA reservoir and conduit function with ERT whereas LV GLS, GLSR and early diastolic SR did not improve. Also, most of them had normal LV mass and diastolic function. These findings support the hypothesis that STE allowed the detection of a subclinical intrinsic LA myopathy in FD rather than a purely passive reflection of LV dysfunction. Interestingly, the accumulation of sphingolipids in the LA in FD has been proven pathologically. (10, 11) In other studies of LA function in patients with FD, Boyd et al also demonstrated reduced systolic strain rate and increased LA stiffness index in 33 FD patients. (5) However, tissue Doppler imaging with a 4-point segmental approach was used whereas we have used a more global LA study with complete endocardial speckle-tracking, a technique that is angle-independent. (12) Morris et al likewise demonstrated reduced absolute peak positive strain and late diastolic strain rate in study of 50 FD patients but data on the conduit function was not reported. (6) Our findings are discordant with a recent magnetic resonance imaging study that demonstrated relatively normal

volumetric LA function in a cohort of 31 FD patients compared to 23 healthy controls. (13) In this study, LA passive emptying was lower in the control group with LVH as opposed to the Fabry patients even though the LV mass was similar in both groups. Interestingly, 58% of the Fabry patients were receiving ERT. This could explain better LA function in their cohort since only 24% of our Fabry patients were receiving ERT at baseline. Volumetric assessment lacks the sensitivity of endocardial deformation imaging and a subtle LA myopathy therefore has potentially been missed. Noteworthy, these studies were cross-sectional and did not assess the effect of ERT on LA function. In our study involving a large cohort of FD patients, we have used biplane LA volumes and reproducible indices of atrial deformation to demonstrate important alterations in LA phasic functions compared to healthy subjects. These findings support the use of STE to detect early cardiac involvement in patients with FD.

#### The effect of enzyme replacement therapy

Our study suggests that the atrial myopathy in FD is at least partly reversible. Patients who met criteria for ERT during follow-up had more adverse LA impairment at baseline compared to patients without an indication. However, most of the LA functional parameters improved significantly after one year of ERT. This is a novel finding as previous studies on LA function in FD were cross-sectional and did not study the effect of ERT. (5, 6, 13) In the natural evolution cohort, in the absence of LVH and indication for ERT, there was a trend towards progressive deterioration in LA strain parameters. Interestingly, volumetric indices of LA function did not worsen in this cohort, probably because these patients had, even at follow-up, a less advanced disease with still normal LA volumes and higher strain values compared to the ERT cohort. This reinforces the hypothesis that strain parameters are more sensitive than volumetric and standard echocardiographic parameters. Our findings support the idea that decreasing strain levels in FD

correspond to increasing degrees of sphingolipid deposition which can still be reversed before the development of fibrosis. Even though it has been demonstrated in other pathologies that LA strain correlates with LA fibrosis, studies assessing invasively the degree of sphingolipid deposition and LA fibrosis in FD patients are needed to confirm this hypothesis. (14, 15) The efficacy of ERT was also shown by a reduction in LA volumes after the treatment was started. The hypothesis of an intrinsic LA myopathy is supported by the fact that LA strain parameters and volumes improved in the ERT cohort despite no significant improvement in LV mass, LV GLS, diastolic function and E/e' ratio.

#### Clinical events

Left atrial peak positive strain, early diastolic strain and LV GLS were the factors associated most strongly with the combined event of new-onset AF or stroke, performing better than LA volume and LV mass. A cutoff point of 20.9% for early diastolic strain, a parameter of conduit function, was associated with the highest sensitivity and specificity. Patients developing an event were six times more likely to have baseline LA reservoir dysfunction. This is an important finding as previous studies on FD had not assessed the impact of LA function on clinical events. New-onset AF and stroke are physiopathologically related to LA dysfunction and are associated with major morbidity in FD. (1, 16) LA dysfunction might be associated with a higher risk of developing atrial arrhythmias, LA thrombus and cerebral embolization or be a correlate of cardiovascular system organ infiltration and subclinical cerebral vasculopathy. Other studies evaluating the role of STE in AF have demonstrated that LA reservoir function strongly correlates with stroke or the recurrence of AF. (17-19) LA STE in FD could therefore potentially be used not only for earlier diagnosis of Fabry cardiomyopathy but also as a finding associated with adverse events. The number of events in our study however was small and these findings are hypothesis-generating.

The threshold values for strain parameters will have to be tested prospectively in a separate validation cohort.

### Limitations

Our study was done retrospectively with inherent biases. There were significant differences in baseline echocardiographic parameters between the ERT cohort and the natural evolution cohort since the ERT cohort had to fulfill criteria for ERT initiation. The incidence of clinical events was low, precluding multivariate analyses. However, this remains one of the largest cohort studies that have comprehensively assessed LA myocardial mechanics in FD and the first one to report the impact of ERT vs. natural evolution on LA structural and functional remodeling at mid-term follow-up. We have used endocardial strain to assess LA function. This technique, as opposed to LV strain, has not been validated against sonomicrometry. Finally, whether strategies of early initiation of ERT based on abnormal LA strain parameters in FD patients will lead to clinical benefits will need to be determined prospectively in larger cohorts.

### **Conclusions**

In this STE study, FD was associated with a LA myopathy affecting all three phasic functions. This atrial myopathy was reversible with ERT. Peak positive and early diastolic strains were associated with AF and stroke. These findings support the use of LA strain, strain rates and phasic volumes as new criteria for early diagnosis of FD cardiomyopathy and initiation of ERT. Prospective data are needed to confirm clinical benefits.

### **Acknowledgements**

We would like to thank Marie-Françoise Arthus, Carole Fortier, Claudia Ménard and all the personnel from the Fabry Disease Clinic at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: none

## References

1. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2015;20:179-91.
2. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-9.
3. West ML, Robin C, Clarke JT, Iwanochko RM, Moore DF, Sirrs S. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2012. <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2012.pdf>. Last accessed April 22<sup>nd</sup> 2016.
4. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36.
5. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1415-23.
6. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kuhl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Card Imaging* 2015;31:301-13.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update



from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.

8. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:898-908.

9. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-5.

10. Sheppard MN, Cane P, Florio R, Kavantzias N, Close L, Shah J et al. A detailed pathologic examination of heart tissue from three older patients with Anderson-Fabry disease on enzyme replacement therapy. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:293-301.

11. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Atrial biopsy evidence of Fabry disease causing lone atrial fibrillation. *Heart* 2010;96:1782-3.

12. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:463-78.

13. Putko BN, Yogasundaram H, Chow K, Pagano J, Khan A, Paterson DI et al. Normal left-atrial structure and function despite concentric left-ventricular remodelling in a cohort of patients with Anderson-Fabry disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1129-36.

14. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2013;111:595-601.

15. Kuppahally S, Akoum N, Burgon N, Badger T, Kholmovski E, Vijayakumar S et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation:

Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-239.

16. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842-6.

17. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, Di Salvo G, Severino S, D'Andrea A et al. Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:270-7.

18. Azemi T, Rabdiya VM, Ayirala SR, McCullough LD, Silverman DI. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS(2) scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1372-32.

19. Shih JY, Tsai WC, Huang YY, Liu YW, Lin CC, Huang YS et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:513-9.

Table I. Baseline characteristics of patients with Fabry disease

	All patients (n=50)	ERT cohort (n=15)	Natural evolution cohort (n=15)	P-value*
Age, yrs	40 ± 15	39 ± 14	38 ± 15	0.863
Male	21 (42)	7 (47)	4 (27)	0.450
Hypertension	7 (15)	2 (17)	0 (0)	0.450
Atrial fibrillation	4 (9)	1 (8)	0 (0)	0.444
Prior stroke	6 (13)	1 (8)	1 (7)	1.000
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	83 ± 33	88 ± 23	96 ± 22	0.403
Chronic renal insufficiency†	8 (17)	1 (8)	0 (0)	0.444
Medication at baseline				
Enzyme replacement therapy	12 (24)	0 (0)	0 (0)	1.000
Aspirin	13 (28)	3 (25)	1 (7)	0.294
Statin	5 (11)	1 (8)	0 (0)	0.444
Beta-blocker	7 (15)	1 (8)	0 (0)	0.444
ACE inhibitor or ARB	12 (26)	2 (17)	0 (0)	0.188
α-galactosidase A activity, nmol/h/mg	19 [2-37]	24 [1-65]	18 [4-37]	0.212
Female	32 [23-46]	49 [26-67]	26 [16-42]	
Male	2 [1-3]	1 [1-3]	2 [0-4]	

Values are mean ± SD or median [IQR] and frequencies (percentage).

ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ERT = enzyme replacement therapy.

\* ERT cohort vs. Natural evolution cohort.

† Glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Table II. Standard echocardiographic and Doppler parameters in patients with Fabry disease versus healthy subjects

	Patients with Fabry disease (n=50)	Healthy subjects (n=50)	P-value
Left ventricular size and function			
LV end-diastolic diameter, mm	48 ± 6	46 ± 5	0.097
LV end-systolic diameter, mm	30 ± 7	30 ± 4	0.867
Relative wall thickness	0.40 ± 0.12	0.31 ± 0.05	< 0.001
LV mass, g/m <sup>2</sup>	95 ± 49	58 ± 14	< 0.001
LV ejection fraction, %	65 ± 5	63 ± 4	0.088
Doppler parameters			
E/A	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.8	0.242
Deceleration time, ms	215 ± 59	195 ± 48	0.067
e' lateral	12 ± 5	13 ± 4	0.072
E/e' lateral	8 ± 4	6 ± 2	0.001
Left atrial diameter, mm	36 ± 8	32 ± 5	0.019

Values are mean ± SD.

LV = left ventricular.

Table III. Left atrial strain, strain rates and phasic volumes by speckle-tracking in patients with Fabry disease versus healthy subjects

	Patients with Fabry disease (n=50)	Healthy subjects (n=50)	P-value
<b>LA phasic functions</b>			
<i>LA reservoir function</i>			
Peak positive strain, %	38.9 ± 14.9	46.5 ± 10.9	0.004
Peak positive strain rate, s <sup>-1</sup>	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.013
<i>LA conduit function</i>			
Early diastolic strain, %	28.2 ± 10.1	31.0 ± 8.7	0.160
Early diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	-1.4 ± 0.7	-1.7 ± 0.5	0.007
<i>LA contractile function</i>			
Late diastolic strain, %	12.6 ± 5.9	15.6 ± 5.3	0.010
Late diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	-1.2 ± 0.5	-1.5 ± 0.4	0.012
<b>LA volumes, mL/m<sup>2</sup></b>			
V max	41.2 ± 27.5	30.1 ± 8.6	0.009
V min	17.4 ± 24.3	8.4 ± 4.1	0.013
V pre-A	19.8 ± 11.0	15.3 ± 5.5	0.014
<i>LA reservoir function</i>			
Total emptying fraction, %	65.1 ± 14.8	72.7 ± 8.1	0.002
<i>LA conduit function</i>			
Passive emptying fraction, %	46.5 ± 11.5	49.4 ± 8.9	0.168
<i>LA contractile function</i>			
Active emptying fraction, %	39.8 ± 12.8	45.8 ± 14.8	0.037
<b>LA stiffness index</b>	0.34 ± 0.49	0.14 ± 0.07	0.007

---

Values are mean  $\pm$  SD.

LA = left atrium; V max = maximal LA volume; V min = minimal LA volume; V pre-A = LA volume pre-atrial contraction.

---

Table IV. Correlation between left atrial phasic function parameters and other echocardiographic and clinical parameters

	Pearson correlation coefficient								
	Age	Enzyme activity	LVEF	LV mass	E/A	E/e' lateral	DT	LV GLS	LV early diastolic SR
<b>LA phasic functions</b>									
<i>LA reservoir</i>									
Peak positive strain, %	-0.603*	0.008	0.202	-0.632*	0.378*	-0.626*	-0.176	-0.576*	0.512*
Peak positive strain rate, s <sup>-1</sup>	-0.521*	0.052	0.248	-0.596*	0.276	-0.538*	-0.228	-0.525*	0.493*
Total emptying fraction, %	-0.494*	0.156	0.341*	-0.675*	0.122	-0.517*	-0.082	-0.580*	0.437*
<i>LA conduit</i>									
Early diastolic strain, %	-0.687*	-0.232	-0.064	-0.604*	0.586*	-0.581*	-0.311*	-0.407*	0.424*
Early diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	0.818*	0.068	-0.040	0.545*	-0.511*	0.626*	0.426*	0.421*	-0.483*
Passive emptying fraction, %	-0.632*	-0.177	-0.035	-0.510*	0.514*	-0.411*	-0.326*	-0.330*	0.278
<i>LA contractile</i>									
Late diastolic strain, %	0.008	-0.048	0.017	-0.128	-0.163	-0.297*	-0.011	-0.282	0.290
Late diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	0.071	0.052	0.058	0.142	0.194	0.355*	0.135	0.269	-0.401*
Active emptying fraction, %	0.009	0.040	0.052	-0.148	-0.278	-0.254	-0.032	-0.331*	0.244

---

LA = left atrium; LVEF = left ventricular ejection fraction; LV = left ventricular; DT = deceleration time; GLS = global longitudinal systolic strain; SR = strain rate.

\*  $p < 0.05$ .

---



Table V. Left atrial remodeling after enzyme replacement therapy versus natural evolution in Fabry disease

	Patients with therapy (n=15)			Patients without therapy (n=15)			P-value <sup>†</sup>
	Baseline	Follow-up	P-value*	Baseline	Follow-up	P-value*	
<b>LA phasic functions</b>							
<i>LA reservoir function</i>							
Peak positive strain, %	32.0 ± 13.5	38.0 ± 13.5	<b>0.006</b>	47.3 ± 10.8§	41.3 ± 9.3	0.058	<b>0.002</b>
Peak positive strain rate, s <sup>-1</sup>	1.3 ± 0.4	1.6 ± 0.5	<b>0.015</b>	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.4	0.411	<b>0.017</b>
<i>LA conduit function</i>							
Early diastolic strain, %	23.9 ± 8.9	27.7 ± 9.4	<b>0.030</b>	33.5 ± 9.0§	28.9 ± 7.7	0.066	<b>0.006</b>
Early diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	-1.3 ± 0.7	-1.4 ± 0.6	0.412	-1.6 ± 0.7	-1.6 ± 0.6	0.656	0.381
<i>LA contractile function</i>							
Late diastolic strain, %	9.5 ± 5.8	12.2 ± 8.0	0.069	13.8 ± 5.2§	12.5 ± 6.7	0.539	0.120
Late diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	-1.0 ± 0.5	-1.2 ± 0.7	0.125	-1.4 ± 0.5	-1.2 ± 0.6	0.559	0.166
<b>LA volumes, mL/m<sup>2</sup></b>							
V max	44.1 ± 17.3	35.2 ± 11.8	<b>0.007</b>	31.9 ± 8.0§	32.1 ± 11.6	0.939	<b>0.050</b>
V min	19.4 ± 13.4	13.1 ± 10.1	<b>0.017</b>	9.1 ± 3.6§	9.3 ± 4.6	0.864	<b>0.019</b>
V pre-A	26.2 ± 13.6	18.0 ± 6.3	<b>0.006</b>	14.9 ± 3.8§	16.2 ± 7.8	0.543	<b>0.006</b>
<i>LA reservoir function</i>							
Total emptying fraction, %	59.1 ± 13.3	66.2 ± 12.9	<b>0.015</b>	71.3 ± 9.1§	72.1 ± 8.3	0.744	0.082
<i>LA conduit function</i>							
Passive emptying fraction, %	39.7 ± 9.9	45.7 ± 12.1	0.055	52.7 ± 8.7§	51.4 ± 10.7	0.632	0.075
<i>LA contractile function</i>							
Active emptying fraction, %	34.7 ± 13.7	41.9 ± 12.4	<b>0.009</b>	39.9 ± 12.9	42.5 ± 12.4	0.505	0.305
<b>LA stiffness index</b>	0.42 ± 0.43	0.27 ± 0.21	<b>0.038</b>	0.17 ± 0.08	0.18 ± 0.07	0.321	<b>0.024</b>

---

Values are mean  $\pm$  SD.

LA = left atrium; STE = speckle-tracking echocardiography; V max = maximal LA volume; V min = minimal LA volume; V pre-A = pre-atrial contraction LA volume.

\* Baseline vs. follow-up

† Comparison between the changes in patients with therapy vs. patients without therapy

§ Comparison of baseline values in patients with therapy vs. patients without therapy;  $p < 0.05$

---

Table VI. Left atrial dysfunction and  $\geq 10\%$  improvement before and after enzyme replacement therapy

	Patients with therapy (n=15)			P-value <sup>§</sup>
	LA dysfunction*		$\geq 10\%$ improvement	
	<i>Before</i>	<i>After</i>		
<b>LA phasic functions</b>				
<b>LA reservoir</b>				
Peak positive strain < 24.7 %	5 (33)	3 (20)	10 (67)	0.500
Peak positive strain rate < 0.6 s <sup>-1</sup>	1 (7)	1 (7)	10 (67)	1.000
Total emptying fraction < 56.5 %	7 (47)	1 (7)	9 (60)	0.031
<b>LA conduit</b>				
Early diastolic strain < 13.6 %	3 (21)	1 (7)	8 (57)	0.500
Early diastolic strain rate < 0.7 s <sup>-1</sup> †	4 (27)	1 (7)	11 (73)	0.250
Passive emptying fraction < 31.6 %	3 (20)	2 (14)	7 (50)	1.000
<b>LA contractile</b>				
Late diastolic strain < 5%	4 (29)	1 (7)	7 (50)	0.375
Late diastolic strain rate < 0.7 s <sup>-1</sup> †	5 (36)	1 (7)	9 (64)	0.125
Active emptying fraction < 16.2 %	1 (7)	1 (7)	10 (77)	1.000

Values are frequencies (percentages).

LA = left atrium.

\* Dysfunction is defined as a lower value than the mean of the control group value minus 2 standard deviations for each parameter

† Absolute value

§ Comparison of LA dysfunction before therapy vs. after therapy.

Table VII. Factors associated with atrial fibrillation and stroke by univariate logistic regression

Variable	B	Effect size*	Wald	P-value	Exp(B) <sup>§</sup>
Early diastolic strain <sup>†</sup> , %	-0.252	2.769	7.638	0.006	0.777
LV GLS, %	0.487	2.767	7.671	0.006	1.627
Peak positive strain <sup>†</sup> , %	-0.088	-2.750	7.525	0.006	0.916
V pre-A, mL/m <sup>2</sup>	0.108	2.571	6.601	0.010	1.114
E/e'	0.280	2.456	6.015	0.014	1.323
Left ventricular mass, g/m <sup>2</sup>	0.021	2.333	5.776	0.016	1.021
Peak positive strain rate <sup>†</sup> , s <sup>-1</sup>	-2.273	-2.358	5.564	0.018	0.103
Early diastolic strain rate <sup>†</sup> , s <sup>-1</sup>	2.033	2.198	4.833	0.028	7.641
LV early diastolic SR, s <sup>-1</sup>	-3.297	-2.152	4.631	0.031	0.037
Age, yrs	0.063	1.853	3.486	0.062	1.065
V max, mL/m <sup>2</sup>	0.022	1.692	3.144	0.076	1.023
Hypertension	1.322	1.494	2.230	0.135	3.750
LV GLSR, s <sup>-1</sup>	2.532	1.444	2.087	0.149	12.581
Enzyme activity, nmol/h/mg	0.014	0.700	0.510	0.475	1.014

LV = left ventricular; GLS = global longitudinal systolic strain; V max = maximal left atrial volume; V pre-A = Pre-atrial contraction left atrial volume; GLSR = global longitudinal systolic strain rate.

\* Beta coefficient divided by the pooled within group standard deviation.

§ Odds ratio for the occurrence of atrial fibrillation and stroke per increase of 1-unit in the variable. The parentheses represent the upper and lower limit of the 95% confidence interval.

† Left atrial strain parameters

Table VIII. Reproducibility analysis

	Interobserver variability		Intraobserver variability	
	ICC*	Coefficient of variation, %	ICC*	Coefficient of variation, %
Peak positive strain, %	0.87 (0.48-0.97)	5	0.96 (0.84-0.99)	4
Peak positive strain rate, s <sup>-1</sup>	0.86 (0.45-0.97)	7	0.94 (0.76-0.99)	4
Early diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	0.93 (0.72-0.98)	8	0.98 (0.91-0.99)	4
Late diastolic strain, %	0.87 (0.48-0.97)	12	0.98 (0.93-1.00)	7
Late diastolic strain rate, s <sup>-1</sup>	0.96 (0.83-0.99)	10	0.98 (0.90-0.99)	6
V max, mL	0.89 (0.54-0.97)	8	0.95 (0.79-0.99)	5

ICC = Intraclass coefficient; V max = maximal left atrial volume.

\* The parentheses are the upper and lower limit of the 95% confidence interval.

## Figure legends

**Figure 3** LA strain, strain rate and phasic volumes and corresponding LA function in a representative patient with FD. Reservoir function occurs during ventricular systole, conduit function after mitral valve opening in early diastole and contractile function in late diastole to complete LV filling.

(A) Left: LA endocardial tracing in the apical 4-chamber view. Right: The LA is then divided into three segments, left wall (green), roof (white) and right wall (blue).

(B) Strain-time curves during a cardiac cycle using QRS as the starting point. The curves each represent one LA segment as in (A). Yellow = average curve. The peak positive strain (reservoir) and late diastolic strain (contractile) are obtained and the early diastolic strain (conduit) is calculated by their difference.

(C) Strain rate-time curves during a cardiac cycle. The curves each represent one LA segment as in (B).

(D) LA volume-time curve during a cardiac cycle. The maximal, minimal and pre-atrial contraction volumes are obtained. The total emptying fraction (reservoir), passive emptying fraction (conduit) and active emptying fraction (contractile) are calculated according to the equations shown on the figure. Max = maximal; min = minimal; pre-A = pre-atrial contraction.

**Figure 4** Flow chart of the study population. ERT = enzyme replacement therapy.

**Figure 5** Receiver operating characteristic (ROC) analysis with corresponding area under the curve (AUC) displaying the association between LA peak positive strain (A) and early diastolic strain (B) and the combined endpoint of new-onset atrial fibrillation

or stroke during follow-up. The optimal cutoff point with corresponding sensitivity (Se) and specificity (Sp) is shown.

Figure 3. Left atrial strain, strain rate and phasic volumes by speckle-tracking echocardiography

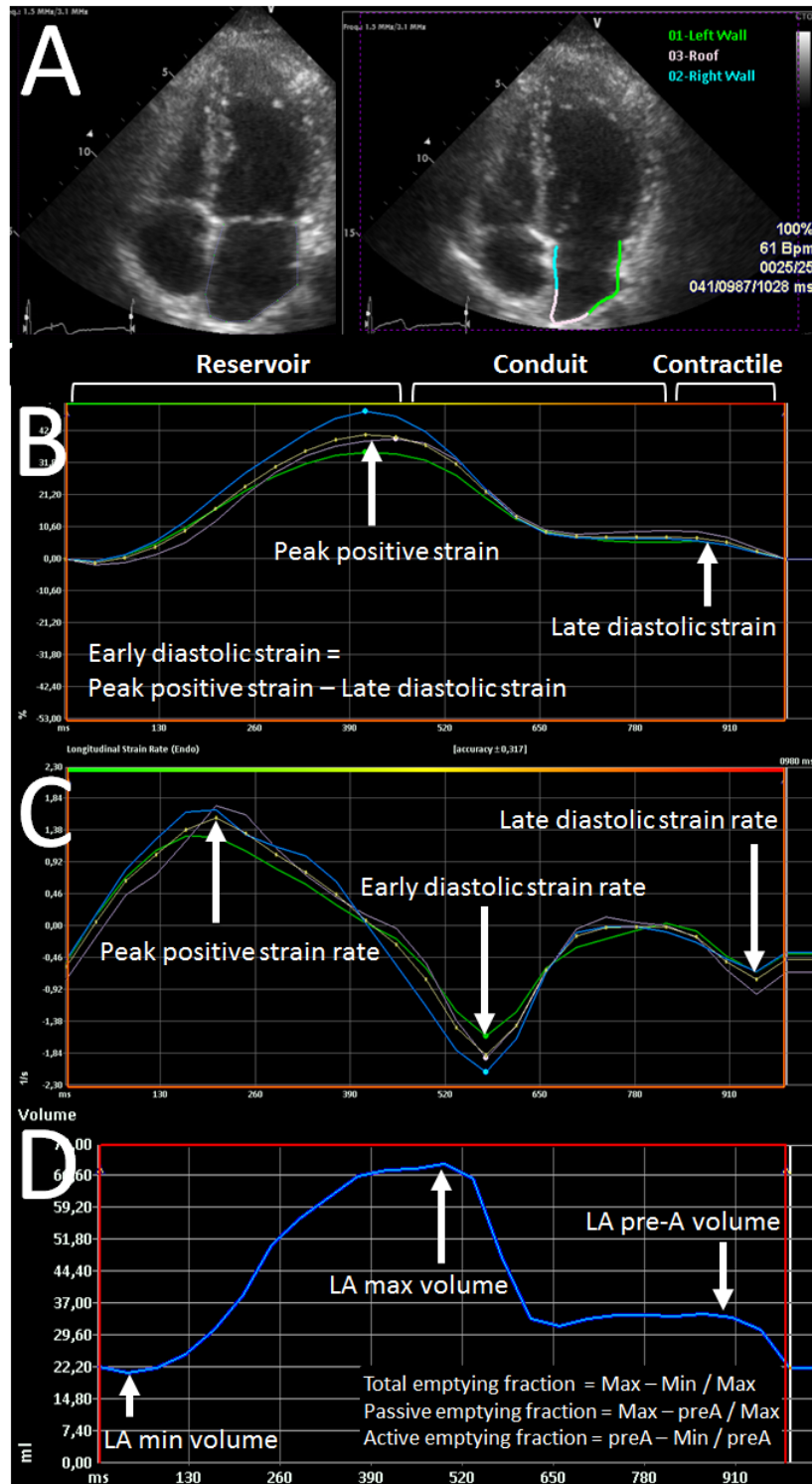




Figure 4. Flow diagram

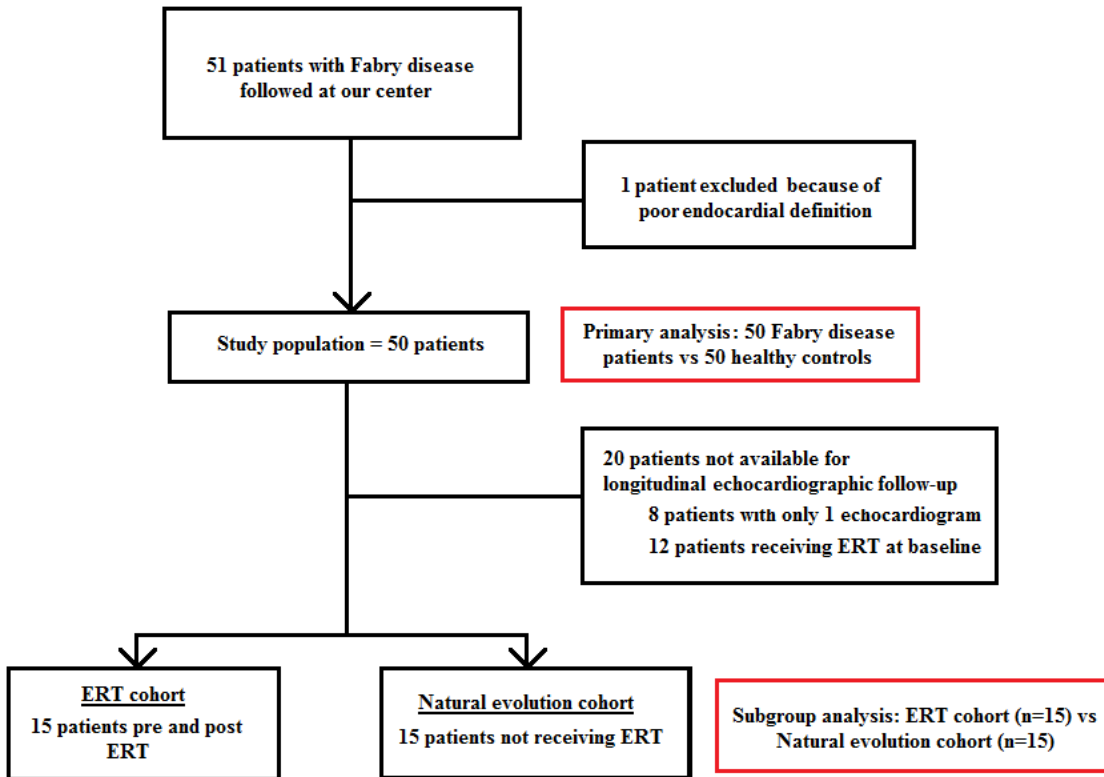
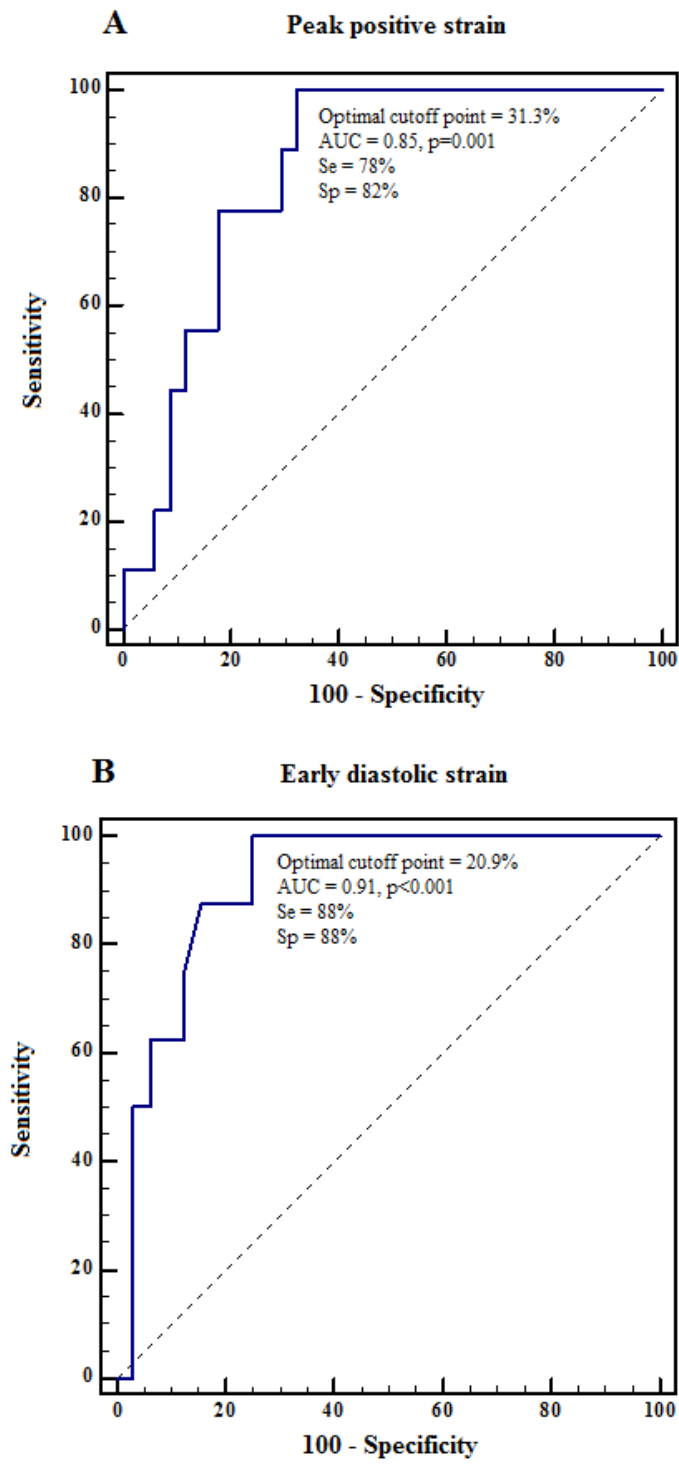


Figure 5. ROC curve: Association between left atrial strain parameters and clinical outcomes



Supplemental Table I. Canadian cardiac criteria for enzyme replacement therapy in Fabry disease

---

Criterion\*

---

1. LV wall thickness > 12 mm in males and > 11 mm in females
2. LV hypertrophy by Estes ECG score > 5
3. LV mass by 2D echocardiography > 20 % normal
4. Increase in LV mass  $\geq 5$  g/m<sup>2</sup>/year
5. Abnormal radial or longitudinal LV strain rate by TDI
6. Late enhancement of LV wall on MRI
7. LA diameter by 2D echocardiogram > 33 mm in parasternal long axis or > 10 % of normal value in apical 4-chamber
8. E/A ratio > 2.0 and deceleration time < 140 ms
9. Moderate to severe mitral or aortic regurgitation
10. Conduction and rhythm abnormalities: AV block, short PR interval, LBBB, ventricular or atrial tachyarrhythmias or sinus bradycardia

---

LV = left ventricular; TDI = tissue Doppler imaging; MRI = magnetic resonance imaging; LA = left atrial; AV = auriculo-ventricular; LBBB = left bundle-branch block.

\*2 criteria must be met and other causes for these cardiac features need to be excluded.

---

Supplemental Table II. Mutations identified in Fabry patients

---

---

Genotype

c.1042 G>C	14 (28)
c.1241 T>C	5 (10)
c.658C>T	4 (8)
c.877 C>A	4 (8)
c.961 C>G	4 (8)
c.559_560 del	2 (4)
c.761_763del	2 (4)
c.833 dupA	2 (4)
c.101 dupA	1 (2)
c.1023 C>T	1 (2)
c.1025 G>A	1 (2)
c.2 T>C	1 (2)
c.242 G>C	1 (2)
c.317_327del	1 (2)
c.35_47del	1 (2)
c.548-1 G>A	1 (2)
c.640-2 A>C	1 (2)
c.641C>T	1 (2)
c.644A>G	1 (2)
c.707 G>T	1 (2)

---

Values are frequencies (percentage).

---

Supplemental Table III. Baseline clinical and echocardiographic parameters in Fabry patients with versus without LA reservoir dysfunction

	Patients with LA reservoir dysfunction* (n=9)	Patients with normal LA reservoir function (n=41)	P-value
Clinical parameters			
Age, years	53 ± 13	37 ± 14	0.003
Male	5 (56)	16 (39)	0.464
Hypertension	3 (33)	4 (11)	0.124
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	68 ± 26	87 ± 34	0.072
Echocardiographic parameters			
LV mass, g/m <sup>2</sup>	140 ± 76	85 ± 35	0.003
LV ejection fraction, %	62 ± 7	65 ± 4	0.038
E/A	1.4 ± 0.5	1.7 ± 0.8	0.381
Deceleration time, ms	220 ± 76	213 ± 55	0.980
E/e' lateral	12 ± 5	7 ± 3	0.012
Left atrial diameter, mm	4.4 ± 1.2	3.4 ± 0.5	0.014
LV GLS, %	-15.6 ± 3.2	-19.5 ± 2.5	0.003
LV GLSR, s <sup>-1</sup>	-1.1 ± 0.2	-1.2 ± 0.2	0.058

Values are mean ± SD or frequencies (percentages).

LA = left atrium; LV = left ventricular; GLS = global longitudinal systolic strain; GLSR = global longitudinal systolic strain rate.

\* LA reservoir dysfunction was defined as a peak positive strain lower than 24.7%.

## 5. Discussion

### 5.1 Synthèse

Dans cette étude de cohorte rétrospective, 50 patients atteints de la MF présentaient une dysfonction de l'OG détectée par STE comparativement à une cohorte de sujets sains appariés pour l'âge et le sexe. Cette dysfonction affectait les fonctions réservoir, conduit et pompe et a été détectée à la fois par analyse de la mécanique auriculaire (déformation et taux de déformation) et par analyse volumétrique (fractions de vidange).

Les paramètres des fonctions réservoir et conduit de l'OG corrélaient au mieux de façon modérée avec les paramètres cliniques, les paramètres échocardiographiques standards et les paramètres de la mécanique ventriculaire obtenus par STE. Les paramètres de la fonction pompe corrélaient faiblement avec ces paramètres.

Dans un sous-groupe de 15 patients ayant débuté la TRE pendant l'étude, tous les paramètres de la fonction réservoir et certains paramètres de la fonction conduit et pompe se sont améliorés après un an de traitement. 10 (67%) des patients ont présenté une amélioration  $\geq 10\%$  du PPS. Dans un sous-groupe de 15 patients n'ayant jamais reçu de TRE, les paramètres n'ont pas changé de façon significative après un an de suivi. La TRE a permis une amélioration significative de deux paramètres de la fonction réservoir, le PPS et le PPSR, et d'un paramètre de la fonction conduit, le EDS, comparativement à la cohorte évolution naturelle.

Neuf (21%) des patients atteints de la MF ont développé une FA ou un AVC ischémique après un suivi médian de 50 mois. Les trois variables les plus fortement associées à la survenue d'un événement clinique étaient trois paramètres obtenus par STE : deux paramètres de la déformation de l'OG, le PPS et le EDS, et un paramètre de la déformation du ventricule gauche, le GLS. Le paramètre le plus fortement associé aux issues cliniques était le EDS, un paramètre de la fonction conduit de l'OG. Une valeur de EDS de 20,9% était associée à une sensibilité et une spécificité de 88%. Les patients développant un événement clinique avaient six fois plus de chance d'avoir une dysfonction réservoir de l'OG. L'âge et le volume maximal indexé de l'OG n'étaient pas associés aux événements cliniques.

L'analyse de la mécanique auriculaire par STE a été possible chez 50 des 51 patients (98%) éligibles à l'étude. La variabilité interobservateur était très bonne, avec des coefficients de corrélation intraclass variant de 86 à 96% et la variabilité intraobservateur était excellente, avec des coefficients de corrélation intraclass variant de 94 à 98%.

Une analyse de la déformation, du taux de déformation et des volumes phasiques de l'OG par STE était donc réalisable et reproductible dans une cohorte de patients atteints de la MF. Cette analyse a permis la détection d'une myopathie auriculaire gauche affectant les trois fonctions phasiques de l'OG. Les paramètres de la fonction auriculaire par STE étaient plus fortement associés à la survenue d'événements cliniques que les paramètres cliniques et échocardiographiques standards.

## **5.2 Comparaison avec la littérature existante**

Tel que discuté à la section 2.2.2, la première étude ayant porté sur l'analyse de la fonction auriculaire dans la maladie de FD est celle de Boyd et al.(11) Même si ces chercheurs ont utilisé le TDI plutôt que le STE, certaines de leurs trouvailles s'apparentent aux nôtres. D'abord, dans un groupe de patients atteints de la MF sans HVG, deux paramètres de la fonction réservoir, la déformation systolique et le taux de déformation systolique, étaient atteints comparativement à des sujets sains. De façon intéressante, la majorité (93%) des patients atteints de la MF sans HVG dans cette étude présentaient une fonction diastolique normale et les ratio E/A et E/e' étaient comparables à ceux des sujets sains. Ces résultats sont similaires à ceux que nous avons obtenus et ils supportent l'hypothèse que l'atteinte de l'OG peut survenir indépendamment et plus précocement que l'atteinte ventriculaire dans la cardiomyopathie associée à la MF. Les patients avec MF sans HVG n'avaient pas d'atteinte des fonctions conduit et pompe alors que notre cohorte de patients avec MF présentait aussi une atteinte de ces fonctions. Cela pourrait s'expliquer par les différences méthodologiques ou la taille d'échantillonnage inférieure limitant la puissance de l'étude. Il est aussi possible que les patients inclus dans cette étude présentaient une dysfonction plus précoce de l'OG qui affecte pour l'instant seulement la fonction réservoir. En effet, ces chercheurs ont aussi étudié un deuxième groupe de patients atteints de la MF avec HVG et ceux-ci présentaient aussi une dysfonction conduit et pompe.

La deuxième étude est celle de Morris et al.(10) Ces chercheurs ont utilisé le STE afin d'analyser la mécanique de l'OG et des ventricules gauche et droit, se limitant cependant à l'étude de la

fonction réservoir de l'OG. Le PPS et le PPSR étaient inférieurs dans cette cohorte de 50 patients atteints de la MF comparativement à 118 sujets sains, tout comme dans notre projet. Le PPS était plus bas dans leur cohorte comparativement à la nôtre ( $29,7 \pm 9,9 \%$  vs.  $38,9 \pm 14,9 \%$ ). Leurs patients avec MF présentaient aussi une dysfonction de la mécanique ventriculaire gauche et droite alors que nos patients présentaient des paramètres de déformation ventriculaire gauche préservés. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients inclus dans cette étude présentaient une cardiomyopathie plus avancée. Ils avaient en effet un âge plus avancé ( $46 \pm 11$  vs.  $40 \pm 15$  ans) et une masse ventriculaire gauche supérieure ( $106 \pm 41$  vs.  $95 \pm 49$  g/m<sup>2</sup>). De façon intéressante, le PPS corrélait davantage avec la classe fonctionnelle que le volume maximal indexé de l'OG alors que la FEVG et le ratio E/A ne corrélaient pas avec la classe fonctionnelle. Cette trouvaille suggère à nouveau qu'une analyse fonctionnelle de l'OG est plus sensible qu'une analyse morphologique et corrèle mieux avec les événements cliniques.

Enfin, la troisième étude portant sur les fonctions phasiques de l'OG dans la MF est celle de Putko et al.(57) Dans cette étude, les fonctions de l'OG ont été étudiées à l'aide d'une analyse des volumes phasiques par résonance magnétique cardiaque chez 31 patients atteints de la MF. Cette cohorte de patients a été comparée à deux groupes contrôle : un groupe de 23 patients sans HVG et un groupe de 21 patients avec HVG présentant une masse ventriculaire gauche similaire au groupe MF. Les chercheurs ont démontré que les patients atteints de la MF avaient des volumes de l'OG similaire à ceux des patients sains sans HVG. Les volumes indexés et les fractions de vidange étaient comparables entre ces deux groupes. Il est cependant à noter que le volume minimal de l'OG a été utilisé dans les comparaisons plutôt que le volume maximal et que les volumes étaient indexés pour la taille et non pour la surface corporelle, une méthodologie différente de la nôtre. Les auteurs ont aussi démontré que les fonctions phasiques de l'OG étaient supérieures dans le groupe MF comparativement au groupe contrôle avec HVG. Ce deuxième groupe contrôle était cependant beaucoup plus âgé que le groupe MF ( $64 \pm 11$  vs.  $41 \pm 12$  ans,  $p < 0.01$ ). Il a été démontré que l'âge était associé à une dilatation de l'OG et à une détérioration de la fonction conduit.(62) Un plus grand nombre de patients atteints de la MF étaient traités par TRE comparativement à notre cohorte ( $58\%$  vs.  $24\%$ ). Il est possible que le groupe MF présentait une fonction relativement préservée de l'OG en raison du pourcentage élevé de traitement par TRE. Aussi, les auteurs ont effectué une analyse des fonctions phasiques de l'OG seulement morphologique alors que nous avons aussi procédé à une analyse de la mécanique auriculaire. De nombreuses différences méthodologiques



et dans la population étudiée peuvent donc expliquer les résultats divergents entre cette étude et la nôtre.

### **5.3 Aspects novateurs et contribution scientifique**

Cette étude a permis d'obtenir plusieurs résultats contribuant à l'avancement des connaissances en ce qui concerne la fonction de l'OG dans la MF. D'abord, nous avons procédé à une analyse échocardiographique très exhaustive de l'OG. La technique utilisée nécessitait un traçage entier de l'endocarde auriculaire. Les paramètres ainsi obtenus par STE permettaient une analyse fonctionnelle à la fois de la mécanique auriculaire (déformation et taux de déformation) et de la morphologie (volumes phasiques et fractions de vidange). Cette méthodologie se distingue des études précédentes où une analyse régionale de l'OG ou encore une analyse limitée à la fonction réservoir avaient été utilisées.(10, 11) Nous avons ainsi pu démontrer que la cardiomyopathie associée à la MF affectait à la fois les fonctions réservoir, conduit et pompe. Une autre force de cette étude est d'avoir obtenu une étude complète de la fonction ventriculaire gauche en incluant de nombreux paramètres échocardiographiques standards en plus d'une analyse de la mécanique ventriculaire par STE. Tel que discuté à la Section 2.2.1, les interactions entre le ventricule gauche et l'OG sont nombreuses et complexes. Démontrer une dysfonction de l'OG sans tenir compte de la fonction ventriculaire gauche ne permettrait pas de conclure à une atteinte primaire de l'OG dans la MF. Cette dysfonction pourrait résulter de pressions de remplissage élevées menant à un remodelage et une dysfonction auriculaires. Dans notre cohorte, plusieurs paramètres de la fonction systolique et diastolique ventriculaires gauche comme la FEVG, le ratio E/A et la vélocité de l'onde e' étaient normaux. De plus, le GLS, un marqueur sensible de la fonction ventriculaire gauche, présentait une corrélation faible à modérée avec les paramètres des fonctions phasiques de l'OG. Ces trouvailles appuient l'hypothèse d'une myopathie auriculaire intrinsèque.

Une autre innovation de cette étude est son devis longitudinal. Répéter les analyses après un suivi d'un an a permis d'étudier l'effet de la TRE sur la fonction de l'OG et de la comparer à l'évolution naturelle de la maladie. Tous les paramètres de la fonction réservoir et quelques paramètres de la fonction conduit et pompe se sont améliorés avec la TRE. La comparaison de ces deux cohortes à l'aide d'une ANOVA à modèle mixte a permis de démontrer que plusieurs paramètres évoluaient différemment dans le temps, et ce en tenant compte des différences initiales entre le groupe TRE et le groupe évolution naturelle. Nous avons choisi de ne pas procéder à une analyse de covariance

(ANCOVA) car cette analyse assume une absence de différence dans les valeurs initiales entre les deux groupes, ce qui n'était pas le cas dans notre projet. De plus, dans les études non randomisées l'ANCOVA présente plus de biais que l'ANOVA.(63) L'effet de la TRE sur les fonctions phasiques de l'OG n'avait jamais étudié. Nos résultats suggèrent que la dysfonction de l'OG semble en partie réversible avec la TRE et que l'évolution naturelle de la MF est une détérioration graduelle de la fonction auriculaire. Il est aussi à noter que les paramètres de fonction et de structure ventriculaires gauche telles que la masse ventriculaire gauche indexée, le GLS et le ratio E/e' ne se sont pas améliorés après un an de TRE, renforçant encore une fois l'hypothèse d'une atteinte auriculaire indépendante d'une atteinte ventriculaire. Les paramètres de déformation du VG étaient en effet dans les limites de la normale chez les patients avec MF et ne sont pas améliorés dans le sous-groupe de patients ayant débuté la TRE. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'infiltration de Gb3 au niveau auriculaire survient plus précocément qu'au niveau ventriculaire. Une étude pathologique a cependant démontré que l'atteinte cardiaque est diffuse et il n'y a pas de raisons physiopathologiques pour expliquer une atteinte préférentielle de l'OG.(6) Une autre hypothèse provient du fait que l'OG possède des parois beaucoup plus minces que le VG. Pour un même degré d'infiltration, il est possible que les paramètres de déformation de l'OG soient plus sensibles que ceux du VG et diminuent donc plus précocément.

Une autre force de notre étude est d'avoir recueilli des événements cliniques. Cela a permis de démontrer qu'il y a une forte association entre les paramètres des fonctions phasiques de l'OG et la survenue de FA et d'AVC ischémique. Ces paramètres étaient plus fortement associés aux événements cliniques par régression logistique univariée que les paramètres cliniques et les paramètres échocardiographiques standards. L'étude de la fonction auriculaire par STE pourrait ainsi avoir un rôle diagnostique dans la détection précoce de la cardiomyopathie associée à la MF et un rôle pronostique afin de prédire la survenue d'événements cardiovasculaires. Ces trouvailles demeurent pour l'instant générateur d'hypothèses. Il faudrait une cohorte prospective de plus grande taille afin de valider les résultats obtenus. Néanmoins, pour la première fois la dysfonction de l'OG en MF a été corrélée avec la survenue d'issues cliniques. Nous avons choisi la survenue de FA et d'AVC car physiopathologiquement ces événements peuvent s'expliquer par une auriculopathie et ils surviennent fréquemment dans la MF.(7, 64) Il est possible que l'infiltration de Gb3 dans l'OG occasionne des anomalies structurelles associées au développement de FA, de thrombus auriculaire et d'AVC cardioemboliques. Il est aussi possible que la dysfonction de l'OG

soit un marqueur de l'infiltration systémique de Gb3, qui se produit aussi au niveau des artères cérébrales, sans que les AVC ne soient d'étiologie cardioembolique. Une étude sur un registre prospectif de 2446 patients avec MF a démontré que la majorité des AVC ischémiques dans cette population étaient lacunaires (38/54 ; 70,4%).(64) Une étiologie cardio-embolique pourrait donc expliquer une proportion des AVC mais une vasculopathie intracérébrale semble être plus fréquente. Pour cette raison, nous privilégions la deuxième hypothèse selon laquelle la dysfonction auriculaire est le reflet d'une atteinte vasculaire systémique.

Une des limitations potentielles du STE dans l'étude de la fonction auriculaire provient du fait que l'OG est une structure mince. Il pourrait ainsi être difficile de suivre les marqueurs acoustiques pendant un cycle cardiaque et obtenir des résultats reproductibles. Dans notre étude, 98% des patients éligibles avaient des images de qualité satisfaisante permettant une analyse par STE. De plus, l'étude de reproductibilité a démontré une très bonne variabilité inter- et intraobservateur. Ces résultats démontrent que le STE est un outil reproductible qui peut être utilisé chez une majorité de patient et ce même lorsque les ETT sont analysées rétrospectivement.

## **5.4 Limitations**

Une des limitations de cette étude est son devis rétrospectif. Un devis prospectif aurait permis d'établir une relation temporelle entre la dysfonction de l'OG dans la MF et la survenue d'événements cliniques et ainsi renforcer un lien de causalité. La comparaison entre la cohorte TRE et la cohorte évolution naturelle est limitée par un biais d'indication. En effet, les patients dans le groupe TRE devaient présenter au moins un des critères justifiant la TRE afin de recevoir le traitement. Ils présentaient par conséquent une maladie plus avancée que les patients dans le groupe évolution naturelle Plusieurs différences étaient présentes dans les caractéristiques cliniques et échocardiographiques initiales de ces deux groupes. Une autre limitation de cette étude est d'être unicentrique. Cela limite la validité externe car des patients atteints de la MF dans une autre région du monde pourraient présenter des mutations différentes avec une expression légèrement différente de la maladie. De plus, la prise en charge de la maladie et les critères justifiant l'initiation de la TRE peuvent varier d'un pays à l'autre.(38, 39, 65) Puisque la MF est une maladie hétérogène, il aurait été intéressant d'analyser certains sous-groupes séparément par exemple en fonction du genre, de la présentation typique ou à phénotype cardiaque ou encore de la présence ou non d'HVG. La taille d'échantillonnage ne permettait cependant pas de procéder à

de telles analyses. Le taux d'événements clinique était aussi relativement faible et ne permettait pas de procéder à une analyse de régression logistique multivariée. Une analyse multivariée aurait permis de tenir compte de certaines variables échocardiographiques et cliniques dans l'étude de l'association entre la dysfonction de l'OG et les événements cliniques. Pour les patients en FA au moment de l'ETT, seulement la fonction réservoir a pu être évaluée. De plus, pour les patients avec FA paroxystique étant en rythme sinusal au moment de l'ETT, il est possible que la fonction pompe ait été sous-estimée si la conversion en rythme sinusal précédait de peu l'ETT. En effet, une dysfonction pompe de l'OG pour ces patients pourrait s'expliquer par l'épisode de FA récente plutôt que par une infiltration de Gb3 associée à la MF. Les analyses ont toutefois été répétées en excluant les patients avec FA et les résultats étaient similaires. Enfin, l'utilisation du STE afin d'étudier la mécanique auriculaire n'est pas encore bien validé et demeure pour l'instant un outil de recherche.(49) Tel que discuté à la section 2.2.2, le STE a été validé contre la sonomicrométrie et la résonance magnétique marquée pour l'étude de la fonction ventriculaire gauche mais de telles études n'ont pas été réalisées pour l'étude de la fonction de l'OG.(51, 52) Il existe par exemple une certaine variabilité interopérateur et il est possible que les valeurs seuils que nous avons obtenues soient différentes pour un autre logiciel utilisant le STE.(49)

## 6. Conclusion

Dans une étude de cohorte rétrospective comparant les fonctions phasiques de l'OG par STE chez 50 patients atteints de la MF à 50 contrôles sains, les patients avec MF présentaient une dysfonction de l'OG affectant les fonctions réservoir, conduit et pompe. La corrélation entre les paramètres des fonctions phasiques de l'OG et d'autres paramètres échocardiographiques incluant des paramètres de la mécanique ventriculaire était faible à modérée. Ceci suggère que la dysfonction de l'OG est secondaire à une atteinte intrinsèque de l'oreillette et ne s'explique pas uniquement par une atteinte ventriculaire. Un sous-groupe de 15 patients a débuté la TRE pendant l'étude et les analyses ont été répétées un an après le début du traitement. Tous les paramètres de la fonction réservoir et certains paramètres de la fonction conduit et pompe se sont améliorés alors que les paramètres de la mécanique ventriculaire, la FEVG et le ratio E/e' n'ont pas changé de façon significative. L'atteinte de l'OG dans la MF semble donc en partie réversible et progresse de façon indépendante à la fonction du ventricule gauche. Après un suivi clinique de quatre ans, 9 patients ont développé une FA ou un AVC ischémique. La déformation positive maximale et la déformation protodiastolique, deux paramètres de la mécanique auriculaire obtenus par STE, étaient fortement associées à la survenue d'événements cliniques. Ces paramètres étaient davantage associés aux issues cliniques comparativement aux paramètres cliniques et échocardiographiques standards tels que le volume maximal indexé. Cela suggère qu'une analyse fonctionnelle de l'OG par STE est plus sensible qu'une analyse simplement morphologique. Il a été possible d'utiliser le STE pour l'analyse des fonctions phasiques de l'OG chez la très grande majorité des patients et les résultats obtenus étaient reproductibles. En conclusion, cette étude a démontré que les patients atteints de la MF développent une dysfonction de l'OG qui semble indépendante d'une atteinte ventriculaire. Les résultats suggèrent que les paramètres des fonctions phasiques de l'OG par STE pourraient être utilisés afin de diagnostiquer précocément une cardiomyopathie associée à la MF et justifier l'initiation de la TRE. Des études prospectives seront nécessaires afin de confirmer qu'initier la TRE selon ces critères permet de réduire les événements cliniques.

## Sources documentaires

1. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46:548-52.
2. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, 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.
3. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:77-86.
4. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119:524-9.
5. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, Scopelliti F, Grande C, Verardo R, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:799-805.
6. Sheppard MN, Cane P, Florio R, Kavantzias N, Close L, Shah J, et al. A detailed pathologic examination of heart tissue from three older patients with Anderson-Fabry disease on enzyme replacement therapy. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:293-301.
7. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2005;96:842-6.
8. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace.* 2011;13:1781-8.
9. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:463-78.
10. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kuhl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, et al. Global cardiac alterations detected by speckle-tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:301-13.

11. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1415-23.
12. Putko BN, Wen K, Thompson RB, Mullen J, Shanks M, Yogasundaram H, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2015;20:179-91.
13. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-42.
14. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31-40.
15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama.* 1999;281:249-54.
16. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:261-8.
17. Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jansen RP, Wevers RA, Salvayre R, Levade T. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet.* 1996;33:682-8.
18. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93:112-28.
19. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1668-74.
20. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, Jensen M, Hoffman-Bang J, Andersen PS, et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:535-40.

21. Yogasundaram H, Kim D, Oudit O, Thompson RB, Weidemann F, Oudit GY. Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients With Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Can J of Cardiol.* 2017;33:883-97.
22. Elleder M, Dorazilova V, Bradova V, Belohlavek M, Kral V, Choura M, et al. Fabry's disease with isolated disease of the cardiac muscle, manifesting as hypertrophic cardiomyopathy. *Cas Lek Cesk.* 1990;129:369-72.
23. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324:395-9.
24. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288-93.
25. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:592-601.
26. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002;105:1407-11.
27. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110:1047-53.
28. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Atrial biopsy evidence of Fabry disease causing lone atrial fibrillation. *Heart.* 2010;96:1782-3.
29. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2:16016.
30. Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2014;114:895-900.
31. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol.* 1994;74:203-4.
32. 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.



33. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1407-14.
34. Cikes M, Sutherland GR, Anderson LJ, Bijmens BH. The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:384-96.
35. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T(1) mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:637-45.
36. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:392-8.
37. Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. *Pharmacoeconomics.* 2007;25:201-8.
38. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab.* 2016;117:104-13.
39. West ML, Robin C, Clarke JT, Iwanochko RM, Moore DF, Sirris S. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines. Disponible à <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-treatment-Guidelines-2012.pdf>, 2012. Dernier accès 2 juillet 2017.
40. Grant C, Bunnell IL, Greene DG. The reservoir function of the left atrium during ventricular systole. An angiocardiographic study of atrial stroke volume and work. *Am J Med.* 1964;37:36-43.
41. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation.* 1999;100:427-36.
42. Suga H. Importance of atrial compliance in cardiac performance. *Circ Res.* 1974;35:39-43.
43. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine (10<sup>e</sup> Éd.) 2015. Philadelphie, États-Unis : Elsevier Saunders.
44. Hoit BD. Assessing atrial mechanical remodeling and its consequences. *Circulation.* 2005;112:304-6.

45. Stefanadis C, Dernellis J, Stratos C, Tsiamis E, Tsioufis C, Toutouzas K, et al. Assessment of left atrial pressure-area relation in humans by means of retrograde left atrial catheterization and echocardiographic automatic boundary detection: effects of dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:426-36.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
47. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, Di Segni E, Kaplinsky E, Rabinowitz B, et al. Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. *Am J Cardiol.* 2000;86:169-74.
48. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314.
49. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:277-313.
50. Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:443-54.
51. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation.* 2005;112:2157-62.
52. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-93.
53. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy:

a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-39.

54. Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:199-208.

55. D'Andrea A, De Corato G, Scarafilo R, Romano S, Reigler L, Mita C, et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study. *Br J Sports Med.* 2008;42:696-702.

56. Helle-Valle T, Opdahl A, Broch K, Gude E, Andreassen A, Smiseth OA, et al. Abstract 8551: Left Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography In Patients with Heart Failure - An Independent and Incremental Predictor of Cardiac Death or Need of Heart Transplantation. *Circulation.* 2011;124(Suppl 21):A8551-A.

57. Putko BN, Yogasundaram H, Chow K, Pagano J, Khan A, Paterson DI, et al. Normal left-atrial structure and function despite concentric left-ventricular remodelling in a cohort of patients with Anderson-Fabry disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:1129-36.

58. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1-23.

59. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165-93.

60. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:777-802.

61. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:898-908.

62. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, Goodge LJ, Clark AL, Cleland JG. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:36-42.

63. Van Breukelen GJ. ANCOVA versus change from baseline: more power in randomized studies, more bias in nonrandomized studies [corrected]. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:920-5.

64. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40:788-94.
65. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36.