

# Agalsidases (alfa, bêta) dans le traitement de la maladie de Fabry

## Éditorial Évaluation thérapeutique

### Résumé.

La maladie de Fabry est une maladie rare. C'est une maladie lysosomale due à un déficit en alpha-galactosidase A. Il en résulte une accumulation de glycosphingolipides, notamment le globotriasocylcéramide (Gb3 ou Gl3) surtout dans les lysosomes de l'endothélium vasculaire, les muscles lisses, et l'épithélium des principaux organes.

La transmission de la maladie de Fabry est héréditaire. Le gène de l'alpha-galactosidase A est porté sur le bras long du chromosome X. Les femmes vectrices de la maladie l'expriment de façon variable. Un patient atteint de la forme classique de la maladie de Fabry possède une enzyme non fonctionnelle dont l'activité enzymatique est indétectable. Cependant, il existe des variants atypiques, notamment le "variant cardiaque" caractérisé par une hypertrophie ventriculaire gauche, qui possèdent une activité enzymatique résiduelle.

Les premiers symptômes - crises de douleurs, paresthésies, angiokératomes, hypohidrose et opacités cornéennes - peuvent apparaître dans l'enfance ou l'adolescence. À l'âge adulte surviennent la protéinurie et l'insuffisance rénale. La mortalité la plus importante est due aux complications cérébrovasculaires et cardiovasculaires.

Les données chiffrées d'incidence sont variables.

Le diagnostic de la maladie de Fabry (par dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A, ou par recherche génétique) est tardif.

Le suivi des patients impose un traitement symptomatologique. Les paresthésies sont traitées par la carbamazépine et la phénytoïne. Les complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires nécessitent un traitement de l'hypertension, une prévention des complications et une surveillance particulière du patient. Les complications rénales peuvent obliger à une transplantation rénale.

L'agalsidase alfa (REPLAGAL®) et l'agalsidase bêta (FABRAZYME®) sont des enzymes recombinantes. Les deux ont la structure protéique de l'alpha-galactosidase humaine. Elles pénètrent dans les cellules jusqu'aux lysosomes par endocytose médiée par les récepteurs au mannose-6-phosphate.

Les deux médicaments sont indiqués comme traitement enzymatique substitutif à long terme lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry. Ils constituent une avancée thérapeutique et un nouvel espoir pour les patients. L'utilisation et l'efficacité à long terme doivent encore être évaluées.

Par ailleurs, il faut rester vigilant face aux réactions allergiques et voir si elles ne vont pas limiter les possibilités de traitement à long terme.

**Mots clés :** agalsidase, alpha-galactosidase A, globotriasocylcéramide, glycosphingolipides, maladie de Fabry, médicament orphelin.

# Agalsidases (alfa, bêta) dans le traitement de la maladie de Fabry

## Éditorial

### Agalsidases alfa et bêta, une nouvel espoir pour les patients atteints de la maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie lysosomale liée au chromosome X.

Elle atteint essentiellement les hommes, mais les femmes hétérozygotes peuvent être symptomatiques.

Le diagnostic enzymatique est aisé chez l'homme où l'activité est quasiment nulle dans cette affection.

Chez les femmes, le dosage de l'enzyme n'indique pas clairement la déficience, et il est nécessaire de mettre en évidence la surcharge en sphingoglycolipides. L'enzyme déficiente est l'alpha-galactosidase A, nécessaire à la dégradation de céramides di et trihexosides de la série globo, principalement le Gb3 (céramide-bêta glucosyl-bêta galactosyl-alpha galactose).

Tout comme la maladie de Gaucher, elle peut bénéficier d'un traitement enzymatique de remplacement de l'enzyme déficiente par perfusion intraveineuse d'agalsidase.

La mise en évidence d'un traitement substitutif ouvre l'espoir d'éviter les complications rénales, cardiaques et neurologiques (accidents vasculaires cérébraux) liés à cette maladie.

L'agalsidase bêta ou FABRAZYME® (laboratoire Genzyme) a été la première à être utilisée ; elle est fabriquée à partir d'une lignée originaire d'un hamster.

L'agalsidase alfa ou REPLAGAL® (laboratoire TKT) est produite par une lignée cellulaire d'origine humaine. Venue plus tard sur le marché, elle a bénéficié de progrès technologiques, permettant de limiter la durée de perfusion.

Il est dommage que les deux agalsidases n'aient pas été comparées entre elles, car les essais qui ont été conduits l'ont été en envisageant des critères différents.

Il s'agit d'un traitement contraignant nécessitant une perfusion toutes les deux semaines. Si le coût en est élevé, l'intérêt clinique est évident. Des travaux sont encore nécessaires pour évaluer les effets à long terme.

Dr Nicole Baumann  
Directeur de recherches, consultant en neurologie,  
Laboratoire de Neurochimie  
INSERM U 495  
Hôpital de la Salpêtrière

# Agalsidases (alfa, bêta) dans le traitement de la maladie de Fabry

Sonia Prot\*  
et la participation du comité de rédaction

\* Service pharmacie, Hôpital Robert Debré, AP-HP

Remerciements : Nicole Baumann (Paris), Soumeya Bekri (Nice), Christine Broissand (Paris), Jean-Pierre Grünfeld (Paris), Thierry Levade (Toulouse), Irène Maire (Lyon), Robert Salvayre (Toulouse)

## 1. Introduction

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale du groupe des sphingolipidoses. Elle est due à un déficit en alpha-galactosidase A\*. Il en résulte une accumulation de glycosphingolipides dans de nombreuses cellules de l'organisme. C'est une maladie rare, mais l'une des maladies lysosomales les plus fréquemment retrouvées après la maladie de Gaucher.

Maladie génétique, sa transmission est liée au gène Gal A porté sur le chromosome X. Elle touche principalement les hommes mais également les femmes hétérozygotes.

Elle a été décrite la première fois en 1898 de façon simultanée par deux dermatologues, J. Fabry en Allemagne et W. Anderson en Angleterre comme étant un angiokératome corporel diffus (8). C'est pourquoi elle est quelquefois nommée maladie de Anderson-Fabry dans la littérature anglo-saxonne.

De façon tout à fait exceptionnelle, deux médicaments orphelins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché au niveau européen le 7 août 2001 dans le traitement de la maladie de Fabry. Il s'agit de :

- agalsidase alfa\* ou REPLAGAL® commercialisé par le laboratoire TKT 5S,
- agalsidase bêta ou FABRAZYME® commercialisé par le laboratoire Genzyme.

## 2. La maladie de Fabry

### 2.1. Physiopathologie

La maladie de Fabry est due à un déficit en alpha-galactosidase A (hydrolase lysosomale). Cette enzyme participe au catabolisme des glycosphingolipides. Les glycosphingolipides sont des constituants physiologiques des membranes des cellules et des organites intracellulaires (lysosomes, Golgi...). Ils sont synthétisés, différemment selon leur structure, dans de nombreux tissus (rein, globules rouges...).

#### 2.1.1. Glycosphingolipides

Figure 1

\* cf glossaire page 25

L'alpha-galactosidase A clive les résidus  $\alpha$ -galactosyl terminaux présents dans certains glycosphingolipides. Son inactivité entraîne une accumulation de tous les glycosphingolipides ayant un résidu terminal  $\alpha$ -galactosyl dans les lysosomes des tissus de l'organisme, et surtout dans les cellules qui en sont riches : les cellules endothéliales, périthéliales, et des cellules musculaires lisses.

Les glycosphingolipides ainsi accumulés sont :

- le **globotriaosylcéramide** (Gb3 ou Gl3),
- le **galabiosylcéramide** (8),
- les **glycosphingolipides des antigènes B et B1 des groupes B et AB** ; les patients concernés présenteraient une forme plus sévère de la maladie, mais rien n'est définitivement prouvé.

Un patient atteint de la forme classique de la maladie de Fabry possède une enzyme non fonctionnelle dont l'activité enzymatique est indétectable. Cependant, il existe des patients atteints de variants atypiques qui possèdent une activité enzymatique résiduelle (8).

#### 2.1.2. Transmission

La transmission de la maladie de Fabry est héréditaire. Le gène de l'alpha-galactosidase A est porté sur le bras long du chromosome X, en Xq22.1. La séquence d'ADNc\* entière a été déterminée (2). Puis le gène a été totalement séquencé (17). Il est constitué de 7 exons\*, 12 436 paires de bases.

De très nombreuses mutations du gène, causes de la maladie, ont été décrites.

L'étude des familles touchées permet souvent de découvrir des nouvelles mutations. Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles (12).

## 2.2. Symptomatologie

Tableau 1, page 7

#### 2.2.1. Formes classiques

La symptomatologie est directement reliée aux cellules touchées par l'accumulation de Gb3.

Le tableau 1 décrit les différents organes touchés lors d'une maladie de Fabry "classique".

\* cf glossaire page 25



**Figure 1 : Catabolisme des glycosphingolipides, place de l'alpha-galactosidase A**

Remarque : le déficit en glucocérebrosidase (ou  $\beta$ -glucosidase) est responsable de la maladie de Gaucher, la plus fréquente des maladies lysosomales.

### 2.2.1.1. Les premiers symptômes

Les premiers symptômes peuvent apparaître dans l'enfance ou l'adolescence. Il s'agit de crises de douleurs, d'acroparesthésies, d'angiokératomes, d'hypohidrose et d'opacités cornéennes et cristalliniennes.

**Les acroparesthésies** représentent un symptôme révélateur de la maladie. Elles correspondent à des douleurs des extrémités, parfois très vives, qui sont déclenchées par la chaleur (climat, fièvre, exercice...). Elles peuvent être très invalidantes. Elles apparaissent chez l'enfant entre 5 et 10 ans environ. Elles ont plutôt tendance à s'atténuer à partir de 20-30 ans. C'est à l'âge adulte que surviennent la protéinurie et l'insuffisance rénale (8).

### 2.2.1.2. La maladie rénale

La maladie rénale est d'origine ischémique, secondaire à l'occlusion progressive des artères intra-rénales du fait du dépôt de glycolipides dans les cellules musculaires lisses vasculaires.

La maladie rénale comporte le dépôt de glycolipides dans toutes les cellules rénales. Le dépôt semble prédominer dans les podocytes ; toutefois, ce type de lésion ne semble pas impliqué dans la progression de la maladie rénale.

Parmi les formes rénales, une forme prédominante peut être isolée, caractérisée par l'absence de manifestations systémiques extrarénales importantes et par la progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Avant les progrès de la dialyse et de la transplantation rénale, les patients décédaient d'insuffisance rénale terminale en moyenne vers 42 ans.

Aujourd'hui, l'espérance de vie a été augmentée de 5 à 10 ans.

La mortalité la plus importante est due aux complications cérébrovasculaires et cardiovasculaires (26). Dans de rares cas, la mort est survenue à plus de 60 ans (8).

### 2.2.2. Femmes hétérozygotes

Les femmes hétérozygotes vectrices de la maladie de Fabry sont souvent considérées comme paucisymptomatiques. Cependant, 70 % d'entre elles présentent des dépôts cornéens, 40 % des angiokératomes, et 10 % des acroparesthésies (8).

Dans les registres de malades dialysés, atteints de maladie de Fabry, il est relevé environ 12 % de femmes.

Devant la gravité de certains cas, certains auteurs considèrent qu'il faudrait définir la maladie de Fabry comme une maladie héréditaire dominante liée au chromosome X (32). D'autres femmes sont au contraire quasi-asymptomatiques. Cette variabilité d'expression est attendue chez les hétérozygotes dans une maladie liée à l'X, du fait du phénomène d'inactivation au hasard d'un chromosome X.

C'est aussi à cause de cette inactivation au hasard de l'X que l'activité enzymatique mesurée chez les femmes vectrices de la maladie varie de 5 - 10 % à une valeur complètement normale.

De façon générale, les femmes peuvent présenter les mêmes symptômes que les hommes mais généralement un peu plus tardivement (6).

**Tableau 1 : Symptomatologie de la maladie de Fabry** (d'après 13, 18, 28)

Organes touchés	Symptômes
Peau	Angiokératomes* : - sur le tronc, l'ombilic, le périnée, le scrotum, les genoux, - présents dans 70 % des observations, - souvent dès l'enfance, permettant un diagnostic précoce.
Glandes sudoripares	Hypohidrose, anhidrose.
Œil	Opacité cornéenne (cornée " verticillée "), opacité du cristallin, atteinte rétinienne Chez les hommes atteints et chez 70% des femmes hétérozygotes asymptomatiques
Système nerveux périphérique	- Crises douloureuses aiguës paroxystiques (chez 70 % des patients). - Neuropathie périphérique. - Sensations de brûlure intense des mains, des pieds. - Acroparesthésie chronique qui constitue en général le premier signe de la maladie.
Rein	- Protéinurie (apparaît entre 20 et 30 ans). - Insuffisance rénale chronique (apparaît entre 20 et 50 ans). - Hyperazotémie. - Corps de Malte dans les urines (corps lipidiques biréfringents en lumière bipolaire).
Cœur	- Hypertrophie ventriculaire gauche. - Troubles de la conduction. - Valvulopathie, insuffisance mitrale (chez 50 % des hommes). - Hypertension artérielle. - Douleurs thoraciques angineuses. - Ischémies myocardiques. - Infarctus du myocarde. - Insuffisance cardiaque congestive.
Vaisseaux du système nerveux central	- Atteinte cérébrovasculaire. - Accident vasculaire cérébral. - Épilepsie. - Troubles psychiatriques. - Hémiplégie. - Surdité (30 % des malades environ). - Démence (probablement due à des accidents vasculaires cérébraux répétés).  Ce sont des phénomènes surtout dus à des artériopathies de la circulation vertébrobasilaire récurrents. Les malades hétérozygotes ont des symptômes moins intenses et à un âge plus avancé (23).
Poumons	- Bronchite chronique. - Dyspnée. - Toux. - Asthme. - Syndrome obstructif.
Tube digestif	- Diarrhées. - Douleurs abdominales.

\* cf glossaire page 25

Beaucoup de femmes malades ont eu des acroparesthésies, habituellement moins marquées que chez les hommes. Les angiokératomes sont très rares. Les dépôts cornéens sont très fréquents.

La manifestation viscérale la plus importante est l'hypertrophie cardiaque, accompagnée de troubles de la conduction intracardiaque, nécessitant la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Ces manifestations se développent avec le temps ; elles sont rares chez la femme jeune, probablement bien plus fréquente après 50 ans.

### 2.2.3. Variants de la maladie

A côté des formes classiques de la maladie de Fabry et de l'atteinte des hétérozygotes, des variants ont été décrits.

#### 2.2.3.1. Variant cardiaque

Le " variant cardiaque " correspond à des patients principalement asymptomatiques à l'âge où d'autres hommes sont déjà sévèrement atteints. Leur principal symptôme est l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).

Compte-tenu de l'importance du métabolisme du Gb3 au niveau du tissu myocardique, l'activité résiduelle de l'alpha-galactosidase A serait insuffisante pour prévenir le dépôt de Gb3 dans les cellules myocardiques.

L'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A est très variable en fonction des différentes mutations.

En cas de difficulté diagnostic, il vaut mieux mesurer la surcharge en Gb3 qui est la preuve indiscutable du dysfonctionnement enzymatique.

Une étude japonaise (25) a montré que parmi les hommes ayant une HVG, 3 % étaient atteints de la maladie de Fabry. Aussi, lors d'une HVG inexplicée, la maladie de Fabry doit faire partie du diagnostic différentiel (15).

Il est alors important d'établir le diagnostic pour les autres membres de la famille (diagnostic prénatal et détection des hétérozygotes asymptomatiques).

Le diagnostic pré-natal peut se faire soit par biologie moléculaire, soit par détermination de l'activité enzymatique et du sexe fœtal.

L'étude du Gb3 urinaire permet le plus souvent une bonne détection d'une hétérozygote, même quand l'activité enzymatique est diminuée.

L'avantage indiscutable des études mutationnelles est d'identifier la mutation chez le malade initial puis de rechercher cette mutation chez toutes les femmes vectrices potentielles car ces dernières peuvent présenter n'importe quelle activité de l'alpha-galactosidase et une activité normale n'exclut rien.

### 2.2.3.2. Autres variants.

De façon ponctuelle, des patients présentent une partie seulement du tableau classique de la maladie de Fabry, ce qui détermine d'**autres variants**. Le fait que des mutations soient communes à ces variants et à la forme classique de la maladie prouve que d'autres facteurs inconnus contribuent aux différences entre les phénotypes : le type de mutation, l'exon touché, la variation moléculaire engendrée ne suffisent pas à expliquer ces différences (8).

*Remarque.* La différenciation entre la maladie de Fabry classique et les variants est de plus en plus remise en question : la maladie de Fabry est caractérisée par une hétérogénéité phénotypique affectant des patients présentant des tableaux cliniques plus ou moins complets, et des âges variables d'apparition des différents symptômes.

## 2.3. Épidémiologie

Il est difficile d'établir une incidence précise de la maladie de Fabry pour les raisons suivantes :

- il s'agit d'une maladie rare,
- le diagnostic est souvent tardif, voire méconnu,
- les mutations responsables de la maladie sont nombreuses,
- la fréquence des patients atteints du variant cardiaque est difficile à estimer,
- les femmes vectrices de la maladie l'expriment de façon variable.

Tous ces critères font qu'à travers la littérature, les données chiffrées d'incidence sont variables.

Certains auteurs (8) estiment qu'un homme sur 40 000

est atteint de la maladie de Fabry. Un dépistage effectué dans la population australienne a montré qu'un enfant sur 117 000 naît avec la maladie de Fabry (21).

En fréquence, la maladie de Fabry est la deuxième des sphingolipidoses lysosomales après la maladie de Gaucher (4).

## 2.4. Diagnostic

### 2.4.1. Généralités

Le diagnostic de la maladie de Fabry devrait être posé sur les acroparesthésies qui constituent en général le premier signe de la maladie.

#### 2.4.1.1. Déficit en alpha-galactosidase A

Après suspicion clinique, la confirmation biologique de la maladie de Fabry repose chez l'homme sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A, qui est effondrée (0 à 4 %), sur leucocytes ou fibroblastes en culture. Il peut subsister une activité résiduelle.

#### 2.4.1.2. Femmes vectrices

Chez la femme, une recherche biologique moléculaire et génétique est nécessaire car le dosage enzymatique n'est pas forcément révélateur, du fait d'une inactivation de l'X qui peut être déséquilibrée dans les cellules étudiées en faveur de l'X non atteint. L'identification sur le gène de l'alpha-galactosidase A des mutations responsables permet ensuite les études familiales chez les vectrices potentielles de la famille (28). La mise en évidence de Gb3 dans le sédiment urinaire est quasi constante chez les femmes vectrices.

#### 2.4.1.3. Intérêt de la biopsie rénale

La ponction biopsie rénale est très caractéristique et permet également de faire le diagnostic. L'aspect de la surcharge lysosomale en microscopie électronique est également caractéristique.

#### 2.4.1.4. Moyenne d'âge lors du diagnostic

La moyenne d'âge lors du diagnostic est de 29 ans en Angleterre. En France, le diagnostic serait plus précoce.

Un tiers des patients sont détectés car ils présentent une protéinurie (24).

La maladie de Fabry est parmi les maladies lysosomales celle dont le diagnostic est en moyenne le plus différé par rapport à l'apparition des premiers symptômes car difficile à réaliser.

### 2.4.2. Mesure de l'activité enzymatique

#### 2.4.2.1. Méthodologie

Le diagnostic biochimique de la maladie de Fabry repose sur la mise en évidence du déficit en alpha-galactosidase A, enzyme ubiquitaire, dans le plasma, le sérum, les leucocytes et pour le diagnostic prénatal, le trophoblaste ou les cellules amniotiques cultivées (3, 16) :

- soit par fluorimétrie (substrat = 4 méthylombelliferyl- $\alpha$ -Dgalactopyranoside),
- soit par colorimétrie (avec le p-nitrophényl- $\alpha$ -Dgalactoside).

Dans certaines cellules (fibroblastes en culture, cellules amniotiques en particulier) il est nécessaire d'utiliser un inhibiteur de l'alpha-galactosidase B lysosomale : la N-acétylgalactosamine, dont la présence améliore la spécificité de la mesure (20).

La détection des populations à risque (patients atteints d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou d'insuffisance rénale chronique) peut se faire par DBFP (*Dried Blood spots sampled on Filter Paper*). Cette technique, qui reste encore à valider, est une réaction de fluorimétrie, effectuée sur cercles de papiers imbibés de réactifs. Une seule goutte de sang suffit (5). Elle a été utilisée dans certaines études pour le dépistage néonatal. Les limites de la méthode ne sont pas encore connues. Le déficit constaté doit ensuite être vérifié par une méthode enzymatique classique.

#### 2.4.2.2. Résultats

**Chez les hommes** atteints de la forme classique de la maladie de Fabry aucune activité enzymatique résiduelle n'est détectable (0 à 5 % de la normale). Cependant, chez les variants atypiques, la recherche d'une activité enzymatique peut donner des résultats très variables (des activités plasmatiques et leucocytaires variables et pas forcément concordantes).

**Chez les femmes hétérozygotes**, le diagnostic biochimique est plus aléatoire en raison de l'inactivation aléatoire du chromosome X : l'activité enzymatique peut varier de 10 % à une activité complètement normale (pour mémoire, les valeurs normales varient environ de 80 % à 130 % de la valeur moyenne).

Dans ce contexte, l'étude du Gb3 dans le sédiment urinaire, l'étude génétique, et la mise en évidence de la mutation responsable peuvent permettre un diagnostic plus fiable des femmes vectrices.

#### 2.4.3. Diagnostic génétique

Le diagnostic se fait par séquençage du gène, précédé ou non d'un criblage. La recherche d'une mutation identifiée peut se faire ensuite par diverses méthodes classiques (PCR et digestion, PCR et hybridation avec des oligonucléides spécifiques d'allèles...) (1, 11). Le diagnostic moléculaire se fait essentiellement par séquençage du gène :

- **séquençage du CDNA** (ADNc) qui permet de rechercher les mutations dans la partie exonique,
- **séquençage des parties exoniques des jonctions intron-exon et des parties 3' et 8' du gène.**

Quelques rares remaniements peuvent échapper à cette détection et d'autres techniques peuvent être mises en œuvre :

- **PCR et SSCP** (1) : après amplification des gènes par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), le SSCP (*Single Stranded Conformation Polymorphism*) permet une comparaison des polymorphismes de conformation des simples brins d'ADN obtenus entre des patients atteints de la maladie de Fabry dont les mutations sont déjà connues, des patients dont la mutation n'a pas encore été déterminée et des patients non atteints par la maladie de Fabry.
- **FAMA** (11) : la détection des mauvais appariements d'ADN par fluorescence peut se faire par FAMA (*Fluorescent Assisted Mismatch Analysis*) ; après

amplification des gènes de malades, des fragments fluorescents de gènes non mutés sont ajoutés pour être appariés. Les variations des pics de fluorescence correspondent à des mauvais appariements de gènes et donc à des mutations.

#### 2.4.4. Dosage du taux de Gb3

Le dosage du taux de Gb3 est à la fois :

- un des critères d'évaluation des nouveaux traitements de la maladie de Fabry (voir ci-dessous),
- un élément de diagnostic des femmes vectrices (mise en évidence du Gb3 dans le sédiment urinaire).

La mesure du Gb3, que ce soit dans l'urine, le plasma ou les biopsies, n'appartient pas à la démarche diagnostique de routine. Il n'existe pas de valeur normale consensuelle.

#### 2.4.5. Conclusion

Chez le sujet mâle atteint, la confirmation du diagnostic biochimique se fait grâce au génotypage, alors que chez la femme hétérozygote seule l'approche moléculaire peut permettre d'établir le diagnostic de certitude. Une fois le diagnostic réalisé, les patients sont suivis cliniquement.

*Remarque* : le dosage de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A n'a aucun intérêt dans le suivi d'un malade qui, sauf en cas de thérapie génique, conservera à vie son déficit.

### 2.5. Traitement symptomatique

Le suivi des patients impose un traitement symptomatique.

#### 2.5.1. Acroparesthésies

Les acroparesthésies sont traitées par la carbamazépine et la phénytoïne qui diminuent la fréquence des accès douloureux ou les suppriment (mieux que les analgésiques, y compris les morphiniques). Aucune spécialité contenant de la carbamazépine ou de la phénytoïne ne possède l'indication spécifique du traitement des douleurs neurogènes de la maladie de Fabry. Aucune étude ciblée sur cette maladie n'a été menée pour évaluer la réelle efficacité de ces traitements. Mais à défaut d'étude, ils sont utilisés comme seul recours dans ces douleurs importantes qui surviennent dès l'enfance, souvent avant que le diagnostic de maladie de Fabry ne soit posé.

#### 2.5.2. Complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Les complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires ne peuvent pas être traitées. Le traitement de l'hypertension vise à éviter un facteur de risque supplémentaire.

#### 2.5.3. Complications rénales

Les complications rénales peuvent obliger à une dialyse voire une transplantation rénale (cependant, il n'y a pas de transfert de l'enzyme du greffon vers les autres organes). Une étude (29) a rapporté 2 cas de transplantation rénale et un cas de patient en attente d'une greffe.

Le diagnostic de la maladie de Fabry n'a été que rétrospectif chez les deux patients déjà transplantés. Les donneurs étaient des parents proches. Ce sont les mauvaises suites de la greffe qui ont permis de diagnostiquer la maladie de Fabry. Les femmes vectrices ne doivent pas être choisies comme donneur, ce qui limite le nombre de donneurs potentiels intrafamiliaux.

### 3. Agalsidases alfa et bêta

#### 3.1. Présentation (34)

REPLAGAL®	FABRAZYME®
Agalsidase alfa	Agalsidase bêta
Code ATC : A16AB03	Code ATC : A16AB04
REPLAGAL® 1 mg/ml solution injectable pour perfusion	FABRAZYME® 35 mg poudre pour perfusion
EU/1/01/189/001 563 400.5 AMM (03/08/2001) Prescription restreinte Réserve hospitalière/CSP Art.R.5143-5-2 Médicament orphelin	EU/1/01/188/001-003 563 397.4 AMM (03/08/2001) Prescription restreinte Réserve hospitalière/CSP Art.R.5143-5-2 Liste I Médicament orphelin
ASMR 2	ASMR 2
TKT EUROPE 5S AB ; RINKBYVAGEN 11B ; SE 182 36 DANDERYD ; SUÈDE	GENZYME B.V. ; GOOIMEER 10 ; NL-1411 DD NAARDEN PAYS-BAS
Conservation entre +2°C et +8°C pendant 12 mois	Conservation entre +2°C et +8°C pendant 18 mois
3,5 ml de concentré à diluer pour perfusion dans un flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon de butylcaoutchouc recouvert d'une résine fluorée et une capsule hermétique en aluminium pourvue en son centre d'une languette d'ouverture. 3,5 mg d'agalsidase alfa par flacon.	Poudre en flacon de 20 ml de verre (type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé) et d'un scellé en aluminium avec une capsule en plastique. 35 mg d'agalsidase bêta par flacon.
Boîte unitaire.	Boîte unitaire.

#### 3.2. Production (34)

Agalsidase alfa	Agalsidase bêta
L'agalsidase alfa est obtenue par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine (fibroblaste).	L'agalsidase bêta est obtenue par génie génétique sur cellules d'ovaires d'hamster chinois (CHO).
Liste des excipients : - phosphate monosodique monohydraté, - polysorbate 20, - chlorure de sodium, - hydroxyde de sodium, - eau ppi.	Liste des excipients : - mannitol, - phosphate monosodique monohydraté, - phosphate disodique heptahydraté

#### 3.3. Toxicologie (34)

Les études pharmacologiques de tolérance chez l'animal et les études de toxicité à dose unique et à doses répétées n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme.

Aucune précision n'est apportée quant à la sécurité virale concernant ces deux médicaments.

##### 3.3.1. Agalsidase alfa

Aucun potentiel génotoxique ni cancérigène n'a été mis en évidence avec l'agalsidase alfa, mais aucune étude n'a été menée concernant la parturition ou le développement périnatal/post-natal. Le passage de l'agalsidase dans le placenta n'est pas connu.

##### 3.3.2. Agalsidase bêta

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène, le pouvoir mutagène et la reproduction n'a été réalisée avec l'agalsidase bêta.

L'agalsidase bêta ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Aucune donnée n'étant disponible sur les effets chez les nouveau-nés de l'exposition à l'agalsidase bêta par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement en cas d'utilisation du FABRAZYME®.

#### 3.4. Pharmacologie (34)

##### 3.4.1. Pharmacodynamie

L'agalsidase alfa et l'agalsidase bêta sont des enzymes exogènes. Ce sont des alpha-galactosidases A recombinantes humaines produites sur fibroblastes humains (agalsidase alfa) ou sur cellules d'ovaires de hamster chinois génétiquement modifiées (agalsidase bêta).

Les deux enzymes recombinantes ont la structure protéique de l'enzyme humaine.

Elles pénètrent dans les cellules jusqu'aux lysosomes par endocytose médiée par les récepteurs au manno-6-phosphate. Le pH acide du lysosome favorise leur activité. Elles pallient le manque d'enzyme endogène.

##### 3.4.2. Pharmacocinétique

Tableaux 2 et 3, page 11

Les profils plasmatiques ont été étudiés aux doses suivantes :

- REPLAGAL® : 0,007 à 0,2 mg/kg,
- FABRAZYME® : 0,3 ; 1 et 3 mg/kg.

La pharmacocinétique est non linéaire en raison de la saturation de la clairance.

##### 3.4.2.1. Spécificité du REPLAGAL®

Après 6 mois de traitement, une augmentation de la clairance a été constatée. La demi-vie tissulaire a été estimée à plus de 24 heures dans le foie.

L'absorption hépatique est estimée à 10 % de la dose administrée. Après 6 mois de traitement, la pharmacocinétique s'est altérée chez 12 des 28 patients, avec la formation d'anticorps et augmentation visible de la clairance, mais sans effet cliniquement significatif.

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques RCP**

	<b>Agalsidase alfa</b> REPLAGAL®	<b>Agalsidase bêta</b> FABRAZYME®
Cmax	proportionnel à la dose	2000 à 3500 ng/ml
AUC 0-∞	proportionnel à la dose	370 à 780 µg.min/ml
Volume moyen de distribution	17 % du poids corporel	0,12 à 0,57 l/kg
Demi-vie moyenne d'élimination	108 ± 17 min	80 à 120 min

- suite à l'administration de 0,2 mg/kg de REPLAGAL® en perfusion de 20 à 40 minutes,
- ou suite à l'administration de 1 mg/kg toutes les deux semaines de FABRAZYME® en un temps moyen de perfusion d'environ 300 minutes.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques recueillis lors d'essais cliniques**

	<b>Agalsidase alfa</b> (30)	<b>Agalsidase bêta</b> (10)
Tmax	20 à 24 minutes	NR
Cmax	Proportionnel à la dose	NR
AUC 0-∞	Proportionnel à la dose	17 % du poids corporel
Volume de distribution au steady state	7,3 l à 14,6 l (8 à 24 % du poids corporel)	80 à 330 ml/kg
Demi-vie plasmatique	42 à 117 minutes	15, 20 et 45 min pour les groupes A, B, C
Clairance plasmatique de la protéine	122 à 208 ml/min, (1,3 à 3,1 ml/min/kg) Supérieure de 65 % à la clairance de la créatinine : d'où une autre voie de clairance : celle des récepteurs au mannose 6P.	diminue de 4 à 1 ml/min/kg avec l'augmentation des doses

A : 0,3 mg/kg ; B : 1 mg/kg ; C : 3 mg/kg

### 3.4.2.2. Insuffisances rénale et hépatique

L'élimination rénale est considérée comme une voie mineure de clairance.

Les agalsidases sont des protéines pour lesquelles est attendu un métabolisme de dégradation par hydrolyse peptidique. Par conséquent, une insuffisance hépatique ne doit pas affecter leur pharmacocinétique de manière cliniquement significative.

## 3.5. Essais cliniques

### 3.5.1. Premières tentatives

Une première tentative pour pallier le déficit enzymatique par perfusions de plasma, a été réalisée en 1970 chez deux patients (30). Une augmentation de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A plasmatique et une diminution de la concentration sérique de Gb3 ont été obtenues.

L'effet a été maximal 6 heures après la perfusion, et a disparu après 7 jours. Cependant, la faible concentration d'enzyme présente dans le plasma implique la perfusion de gros volumes protéiques dangereux pour les patients insuffisants rénaux.

En 1973, certains auteurs (3) ont injecté l'enzyme déficitaire elle-même. Il s'agissait d'alpha-galactosidase A purifiée issue de tissu placentaire humain. Comparée à la perfusion de plasma ou de plaquettes et de leucocytes, l'injection d'enzyme purifiée s'est avérée plus efficace, permettant une diminution de 58 % du taux plasmatique de Gb3 en quarante minutes, pour revenir au taux d'origine après 48 heures. Le pH optimal d'activité de l'enzyme a été déterminé à 4,4, ce qui explique son activité dans les lysosomes, et son inactivité au pH plasmatique.

### 3.5.2. Essai de phase I

Tableau 4, page 13

### 3.5.3. Essai de phase I/II

Tableau 5, pages 14-15

Le statut particulier de médicament orphelin permet d'accélérer le processus normal des essais cliniques.

Il est ainsi possible de combiner les essais de phase I et de phase II, étant donné le petit nombre de patients concernés et le peu de pertinence d'une thérapie de substitution enzymatique chez le volontaire sain (9).

### 3.5.4. Essais de phase III

#### 3.5.4.1. Agalsidase alfa

Tableau 6, pages 16-17

#### 3.5.4.2. Agalsidase bêta

Tableau 7, pages 18

#### 3.5.4.3. Discussion

Les deux études de phase III montrent que la substitution enzymatique par une alpha-galactosidase A recombinante humaine, ou agalsidase, issue soit de cellules d'ovaires d'hamster chinois, soit de fibroblastes humains, diminuent le taux de Gb3 plasmatique et urinaire.

La sélection des patients a cependant été différente entre les deux essais. Dans l'essai de l'agalsidase bêta les patients n'ont pas été sélectionnés sur la douleur, et restaient sous antalgique, d'où l'absence de significativité des variations d'évaluation de la douleur.

Dans les deux études une diminution du taux de Gb3 dans la biopsie rénale a été observée.

L'étude de l'agalsidase alfa est une étude monocentrique alors que celle de l'agalsidase bêta est multi-

centrique et concerne davantage de patients (58 contre 26). L'agalsidase alfa est surtout évaluée d'un point de vue clinique, alors que l'essai de l'agalsidase bêta est centré sur une étude histo-pathologique.

Selon certains auteurs (27), l'agalsidase alfa apporterait une glycosylation différente de celle de l'agalsidase bêta, ce qui diminuerait le risque d'allergie. Ce point reste à confirmer.

La posologie optimale de l'agalsidase alfa ne ressort pas clairement de l'étude clinique de phase I rapportée.

#### Note sur les prélèvements anatomo-pathologiques rapportés dans le tableau 5

Trois types de prélèvements d'organe (rein, cœur et peau) sont effectués dans cette étude. Ils sont envoyés à 3 groupes d'anatomopathologistes.

Les dépôts de Gb3 ont été analysés. Les anatomopathologistes ont fait leur évaluation en aveugle. Un score est donné à chaque prélèvement, selon le barème suivant :

0 = pas de dépôts de Gb3 dans l'endothélium vasculaire ou juste des traces,

1 = la majorité des vaisseaux a mis en évidence 1 seule inclusion,

2 = le spécimen montre dans de multiples vaisseaux de multiples sites d'une ou plusieurs inclusions,

3 = large accumulation d'inclusions, surtout près du noyau et près des limites du cytoplasme et faisant un renflement de la lumière des vaisseaux.

Les biopsies rénales ayant reçu un score de 0 ou 1 ont été réévaluées par les 3 anatomopathologistes avec le système de score suivant :

0 = pas d'inclusion

ou traces – petits granules de 0,2 µm environ,

1 = multiples granules distincts,

2 = un unique ou de multiples granules en amas,

3 = les amas de granules causent une distorsion de la surface des cellules endothéliales de la lumière des vaisseaux.

## 3.6. Effets indésirables

### 3.6.1. Principaux effets indésirables

Tableau 8, page 20.

### 3.6.2. Hypersensibilité

Selon les dossiers d'AMM, 55 % des patients ont développé des anticorps IgG % contre le REPLAGAL® et 83 % contre le FABRAZYME® lors des études cliniques.

D'après les études de phase III, le développement d'IgG n'a pas été le même selon le type d'agalsidase et de méthode de dosage :

- REPLAGAL® : 21 % (méthode ELISA) et 64 % (immunoprécipitation).

- FABRAZYME® : dans 88 % des cas,

Les patients possédant ces anticorps présentent un risque supérieur d'hypersensibilité lors d'une utilisation ultérieure.

### 3.6.2.1. REPLAGAL®

Avec le REPLAGAL®, 10 % des patients ont eu des réactions d'intolérance à la perfusion, pendant ou dans l'heure suivant la perfusion, le plus souvent des frissons et des rougeurs faciales. Les symptômes sont généralement apparus pour la première fois entre 2 et 4 mois après le début du traitement. Ces effets sont très probablement liés à la vitesse de perfusion. Il est possible d'interrompre momentanément la perfusion pendant 5 à 10 minutes jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.

Un traitement préalable par antihistaminiques et corticostéroïdes oraux administrés 1 à 3 heures avant la perfusion est conseillé.

### 3.6.2.2. FABRAZYME®

Chez certains patients, la séroconversion s'accompagne des symptômes suivants :

- *symptômes respiratoires* : dyspnées légères à modérées, sensation de constriction du pharynx, oppression thoracique, rhinite, constriction bronchique, tachypnée et/ou respiration sifflante ;

- *symptômes cardiovasculaires* : hypertension modérée, tachycardie, palpitations ;

- *symptômes gastro-intestinaux* : douleurs abdominales, nausées, vomissements ; céphalées ;

- *douleur liée à la perfusion* : douleur aux extrémités, myalgies ;

- *divers* : bouffées vasomotrices, prurit, urticaire.

Un prétraitement à base de paracétamol ou d'ibuprofène et d'antihistaminiques est fortement recommandé avant la perfusion, pour minimiser la survenue éventuelle de toute réaction d'hypersensibilité.

Lorsque l'effet indésirable a été plus sévère, l'utilisation de corticostéroïdes 1 heure, 6 et 12 heures avant une nouvelle perfusion est recommandée.

Si des réactions sévères de type allergique ou anaphylactique se produisent, l'interruption immédiate de l'administration de FABRAZYME® doit être envisagée et un traitement approprié doit être entamé.

Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être observées.

La majorité de ces effets indésirables liés à la perfusion peuvent être attribués à la formation d'anticorps IgG et/ou l'activation du complément.

## 3.6.3. Surdosage

### 3.6.3.1. REPLAGAL®

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

### 3.6.3.2. FABRAZYME®

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 3 mg/kg de poids corporel ont été utilisées.

## 3.7. Renseignements thérapeutiques (RCP)

### 3.7.1. Indications

Traitement enzymatique substitutif à long terme lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry.

(suite page 21)

**Tableau 4 : Agalsidase alfa - Études cliniques de phase I (30).**

*Infusion of  $\alpha$ -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease - 2000 (30).*

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p><b>Objectif</b> Étudier le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique de 4 doses de REPLAGAL® (agalsidase alfa purifiée extraite de fibroblastes humains transfectés avec le gène codant pour l'enzyme).</p> <p><b>Type d'étude</b> Etude de Phase I. Monocentrique. En ouvert, non comparatif. 10 patients : sexe masculin, âge : 21 à 46 ans, (moyenne : 34,5 ans).</p> <p><b>Schéma posologique</b> - 0,007 mg/kg (n = 2). - 0,014 mg/kg (n = 2). - 0,028 mg/kg (n = 2). - 0,056 mg/kg (n = 2). - 0,11 mg/kg (n = 2).</p> <p><b>Durée de l'étude</b> : non renseignée.</p>	<p><b>Inclusion</b> Maladie de Fabry diagnostiquée. 9/10 patients ont une activité résiduelle de l'alpha-galactosidase A inférieure à 10 %. Le patient 8 possède une activité enzymatique à 12 % de la normale.</p> <p><b>Évaluation</b> - Taux de Gb3 dans le plasma toutes les 8 heures puis toutes les 72 heures (CLHP). - Activité résiduelle d'alpha-galactosidase A dans le plasma toutes les 8 heures puis toutes les 72 heures (CLHP). - Biopsie du foie avant et 44 heures après la perfusion : mesure de l'activité enzymatique résiduelle de l'alpha-galactosidase A et mesure du taux de Gb3. - Étude immuno-histochimique de l'alpha-galactosidase A dans le foie (avec anticorps monoclonal anti alpha-galactosidase A). - Mesure du taux de Gb3 dans les sédiments des urines de 24 heures : avant perfusion, 24 heures, 7 et 28 jours après.</p>	<p>* Taux de Gb3 dans le plasma : pas de réduction significative.</p> <p>* <u>Demi-vie hépatique de l'alpha-galactosidase A</u> : 2 jours (en estimant que chez l'animal 50 % de la quantité d'agalsidase alfa injectée est délivrée au foie, et que 44 heures après il reste <math>21 \pm 7</math> % de la quantité totale administrée).</p> <p>* <u>Distribution de l'enzyme</u> : (biopsies comparées avant et après perfusion) : imprégnation importante des cellules de Kuppfer, des cellules de l'endothélium sinusoidal et des hépatocytes (dans le compartiment intracellulaire près de la membrane plasmique).</p> <p>* <u>Taux de Gb3</u> : - Diminution moyenne dans la biopsie du foie . ensemble des 10 patients : diminution moyenne de 33 % (p &lt; 0,05), . patient n°3 : augmentation de 140 %. - Après 28 jours, dans le sédiment urinaire . diminution moyenne de 38 % (p &lt; 0,01), . augmentation de 32 % chez le patient n°10.</p> <p>* <u>Anticorps dirigé contre l'agalsidase alfa</u> à 28 jours (méthode de dosage non précisée) : aucun cas.</p>

### Conclusions

#### Conclusion des auteurs.

L'agalsidase alfa s'est montrée efficace pour réduire le taux de Gb3 dans le foie et dans le sédiment urinaire.

#### Conclusion du CNHIM.

Après injection d'une dose unique d'agalsidase alfa, le taux de Gb3 dans le foie et les urines a diminué. Les bases pharmacocinétiques d'administration d'alpha-galactosidase sont posées. L'importance de clairance par les cellules à récepteurs à mannose 6P est suggérée. Cependant, aucune variation du taux de Gb3 et de l'activité de l'agalsidase alfa dans le plasma n'a été observée.

#### Remarques :

- la dose d'agalsidase alfa choisie pour un patient donné n'est pas précisée, bien que plusieurs doses aient été testées, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats variables concernant le taux de Gb3 dans le foie ou dans les urines de 24 heures. Il est étonnant de constater qu'après injection d'agalsidase alfa, aucune variation significative du taux de Gb3 dans le plasma n'a été observée,
- les principales données obtenues sont surtout des données pharmacocinétiques et histologiques : le modèle pharmacocinétique proposé serait bi- voire tri-compartmental, comprenant l'espace circulaire et à travers l'organisme les cellules ayant des récepteurs au mannose-6-phosphate ; l'agalsidase alfa est endocytée par les lysosomes grâce aux récepteurs au mannose-6-phosphate (4) ; ce phénomène rend la thérapeutique par substitution enzymatique possible : l'enzyme exogène est ainsi adressée aux lysosomes qui devraient posséder l'enzyme endogène.

Tableau 5 : Agalsidase bêta - Études cliniques de phase I/II (10).

A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease : pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies.- - 2001 (10).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p><b>Objectif</b> Étudier le profil pharmacocinétique et la tolérance de 5 doses de FABRASYME® (agalsidase bêta obtenue à partir de cellules d'ovaires d'hamster chinois).</p> <p><b>Type d'étude</b> Etude de Phase I/II. Monocentrique. En ouvert. 15 patients. Sexe masculin. 5 groupes de 3 (A, B, C, D, E) Âge moyen = 34,4 ans :  <ul style="list-style-type: none"> <li>. groupe A : 35 à 44 ans (moyenne : 41,0ans),</li> <li>. groupe B: 27 à 38 ans (moyenne : 33,7ans),</li> <li>. groupe C : 32 à 37 ans (moyenne : 34,7ans),</li> <li>. groupe D : 18 à 37 ans (moyenne : 27,0ans),</li> <li>. groupe E : 30 à 45 ans (moyenne : 35,7ans).</li> </ul> </p> <p><b>Schéma posologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe A (n = 3) : 0,3 mg/kg/14 jours.</li> <li>- Groupe B (n = 3) : 1 mg/kg/14 jours.</li> <li>- Groupe C (n = 3) : 3 mg/kg/14 jours.</li> <li>- Groupe D (n = 3) : 1 mg/kg/48 heures.</li> <li>- Groupe E (n = 3) : 3 mg/kg/48 heures.</li> </ul> <p><b>Durée de l'étude</b> : non renseignée.</p>	<p><b>Inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de plus de 16 ans.</li> <li>- Activité plasmatique alpha-galactosidase A &lt;1,5 nmol/h/ml.</li> <li>- Concentrations de Gb3 plasmatique ≥ 5,0 ng/μl.</li> <li>- Créatininémie &lt; 2,5 mg/dl.</li> <li>- Pas d'antécédent de dialyse ou de transplantation rénale.</li> </ul> <p><b>Évaluation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>1. Evaluation de la qualité de vie avant tout traitement et après la dernière perfusion par le questionnaire Short Form Mc Gill Pain Survey et le Short Form 36 (SF36).</u></li> <li>- <u>2. Détection des anticorps dirigés contre l'agalsidase bêta par enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) confirmé par radio-immunoprécipitation.</u></li> <li>- <u>3. Mesure des taux de Gb3 plasmatique par méthode ELISA utilisant une vérotoxine spécifique anti-Gb3 avant tout traitement, avant chaque perfusion et 14 jours après la cinquième perfusion pour les groupes D et E et 21 à 28 jours après la cinquième perfusion pour les groupes A, B et C.</u></li> <li>- <u>4. Biopsies du foie avant tout traitement et 2 à 3 jours après les perfusions 1 et 5 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>. détection des Gb3 par ELISA</li> <li>. évaluation histologique par microscopie électronique : quantification de Gb3 de 0 (taux normal) à 3 (imprégnation sévère).</li> </ul> </li> <li>- <u>5. Biopsies cutanées avant tout traitement et 2 à 3 jours après les perfusions 1 et 5 :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>. détection des Gb3 par ELISA,</li> <li>. évaluation histologique par microscopie électronique : quantification de 0 (taux normal) à 5 (imprégnation sévère).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Résultats</b></p> <p><b>1. Evaluation de la qualité de vie</b></p> <p>1.1. <u>Short Form Mc Gill Pain Survey</u> (scores des items "douleur globale" et "intensité de la douleur présente") :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- score des items "douleur globale" : diminution significative après la cinquième perfusion (p = 0,03),</li> <li>- score des items "intensité de la douleur présente" : diminution significative après la cinquième perfusion (p = 0,004).</li> </ul> </p> <p>1.2. <u>Questionnaire SF 36</u> :  amélioration des items : " douleur corporelle ", " santé générale ", et " vitalité ".</p> <p><b>2. Détection des anticorps anti-agalsidase bêta :</b>  8 patients sur 15, dont :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 ont eu des symptômes d'hypersensibilité,</li> <li>- 2 (patient 5 du groupe B et patient 7 du groupe C) n'ont pas supporté la dernière perfusion en raison de la réaction allergique provoquée par la quatrième perfusion.</li> </ul> Malgré la présence d'anticorps, la pharmacocinétique de l'enzyme recombinante n'a pas été modifiée entre les perfusions.</p> <p><b>3. Taux plasmatiques de Gb3</b>  Avant tout traitement, les taux de Gb3 varient de 2 à 53,9 ng/μl.  <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Groupe A</i> : diminution à chaque perfusion du taux de Gb3 pour atteindre le plus bas niveau après la cinquième perfusion.</li> <li>- <i>Groupe B</i> : 1/3 patient n'a pas atteint des taux indétectables de Gb3 contrairement aux deux autres patients ayant des taux indétectables après la première perfusion.</li> <li>- <i>Groupe C</i> : taux indétectable après la première perfusion.</li> <li>- <i>Groupe D et E</i> : taux minimum après la quatrième perfusion, mais diminution moindre que pour les patients des groupes A, B et C.</li> </ul> </p> <p><b>4. Biopsies du foie</b>  * <u>Détection des Gb3</u> :  diminution moyenne de 84 % chez 13 patients (résultats non communiqués pour les patient n°1 et 14).  * <u>Histologie</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>endothélium sinusoidé</i> : diminution du score de 2,4 ± 0,74 (n = 15) à 0,5 ± 0,52 (n = 14) ;</li> <li>- <i>cellules de Küpffer</i> : diminution du score de 2,80 ± 0,56 (n = 15) à 1,07 ± 0,27 (n = 14).</li> </ul> Entre les groupes A, B et C, la diminution du score de biopsie est proportionnelle à la dose.</p>

**Tableau 5 : Agalsidase bêta - Études cliniques de phase I/II (10) (suite).****Évaluation**

- 6. Biopsies de l'endomyocarde du ventricule droit de façon optionnelle pour les patients du groupe C, D et E :
  - . détection des Gb3 par ELISA,
  - . évaluation histologique par microscopie électronique : quantification de 0 (taux normal) à 5 (imprégnation sévère).
- 7. Biopsies rénales de façon optionnelle pour les patients du groupe C, D et E :
  - . détection des Gb3 par ELISA,
  - . évaluation histologique par microscopie électronique : quantification de 0 (taux normal) à 3 (imprégnation sévère).
- 8 Activité alpha-galactosidase A plasmatique pour chaque perfusion sur des échantillons de sang collectés 30, 60, 90 minutes après le début de la perfusion et à de multiples temps de 0 à 480 minutes après la perfusion, mesurée par fluorimétrie.
- 9. Mesure de l'activité alpha-galactosidase A tissulaire par fluorimétrie.
- 10. Tolérance générale du traitement.

**Résultats****5. Biopsies cutanées**\* Détection des Gb3 :

- diminution moyenne de 40 %,
- diminution chez 11 patients,
- augmentation chez 3 patients (1 du groupe A et 2 du groupe D).

\* Histologie

- score  $\leq 3$ , avant toute perfusion, sauf pour patient n° 10 (score à 4),
- diminution du score de  $2,6 \pm 0,79$  à  $0,11 \pm 0,33$  après la 5<sup>ème</sup> perfusion,
- diminution plus importante dans les groupes A, B et C.

**6. Biopsies de l'endomyocarde du ventricule droit**

Réalisées chez 7 patients des groupes C, D et E.

\* Taux de Gb3 : diminution moyenne de 15,6 % chez 4 patients.\* Histologie :

- diminution du score : de  $1,75 \pm 0,89$  avant tout traitement à  $0,57 \pm 0,79$ ,
- microscopie électronique : diminution du score de biopsie chez 6 patients, stagnation chez le 7<sup>ème</sup> patient.

**7. Biopsies rénales**

Réalisées chez 5 patients (2 des groupes C et D et 1 du groupe E).

\* Taux de Gb3 :

- diminution moyenne de 84 % chez 4 patients,
- doublement chez le patient du groupe E.

**8. Activité alpha-galactosidase A plasmatique** (groupes A, B et C) :

Concentration plasmatique maximale atteinte à 80 % en :  
groupe A = 60 minutes, groupes B et C = 90 minutes.

**9. Mesure de l'activité alpha-galactosidase A tissulaire** : résultats non communiqués.**10. Tolérance**

Légère augmentation de la tension artérielle pendant les perfusions, qui n'a pas nécessité un traitement, et est redevenue normale après l'arrêt de la perfusion. Le patient n°14 a arrêté le traitement anticoagulant qu'il suivait depuis 7 mois pour une thrombose veineuse profonde ; il s'est plaint d'une douleur angineuse moyenne après sa dernière perfusion ; une embolie pulmonaire a été diagnostiquée. Après remise sous traitement anticoagulant, il s'est rétabli sans complication.

**Conclusion du CNHIM.**

Après administration d'agalsidase bêta (FABRAZYME®), une diminution du taux de Gb3 dans le foie, la peau, le myocarde et les reins (quand les biopsies myocardiques et rénales ont été effectuées) et une diminution du taux de Gb3 plasmatique, surtout chez les groupes de patients ayant eu des injections tous les 14 jours, ont été constatées. Il semble inutile de réaliser des perfusions tous les 2 jours. Un schéma d'administration toutes les deux semaines est préférable.

Des réactions d'hypersensibilité ont eu lieu, poussant deux patients à arrêter les perfusions. 8 patients sur 15 (53 %) ont présenté des anticorps IgG spécifiquement dirigés contre l'enzyme recombinante et 4 ont été symptomatiques. Cependant, ces phénomènes d'hypersensibilité n'ont entraîné aucune variation des paramètres pharmacocinétiques.

La dose optimale s'avère être de 1 mg/kg tous les 14 jours.

Une amélioration de la qualité de vie et une diminution des symptômes douloureux avec l'utilisation de l'enzyme recombinante ont été constatées, mais les patients ont continué leur traitement analgésique habituel.

Remarques :

L'enzyme a été diluée dans 100 ml de solution saline, et perfusée à 0,83 ml/min.

Il n'existe pas de consensus quant au taux normal de Gb3 plasmatique (ici,  $<1,2$  ng/ $\mu$ l).

Un patient du groupe E a révélé des scores de biopsies augmentés dans les sinusoides et les cellules de Küpffer du foie et n'a pas alors été inclus dans l'étude histologique (il n'est pas contenu dans la réduction moyenne des scores de biopsies).

Sur 15 patients, 13 ont reçu la totalité des 5 perfusions. Les perfusions ont été arrêtées chez 2 patients pour réactions allergiques à la 4<sup>ème</sup> perfusion interdisant de réaliser la dernière.

Les patients ont continué pendant toute la durée de l'étude leur traitement analgésique.

Tableau 6 : Agalsidase alfa - Études cliniques de phase III (31).

Enzyme replacement therapy in Fabry Disease - 2001 (31).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p><b>Objectif</b> Étudier l'efficacité de l'agalsidase alfa (REPLAGAL®) versus placebo.</p> <p><b>Type d'étude</b> Etude clinique en double aveugle, versus placebo. Monocentrique, conduit au <i>Clinical Research Center du National Institute of Health</i>. 26 patients de sexe masculin. Âge : - bras agalsidase : 34 ± 2,26 ans, - bras placebo : 34,4 ± 2,22 ans.</p> <p><b>Schéma posologique</b> * <b>Bras agalsidase</b> (n = 14) : 0,2 mg/kg. - Administré toutes les 2 semaines. 12 doses au total. - En perfusions de 20 minutes au début de l'étude. Cependant, le temps de perfusion a été allongé à 40 minutes au cours de l'étude à causes des réactions dues à la perfusion. * <b>Bras placebo</b> (n = 12) (dont 1 s'est retiré par la suite pour raisons personnelles).</p> <p><b>Durée de l'étude</b> : 12/98 à 08/99.</p> <p><b>Remarques</b> - Après randomisation, un des patients du groupe placebo n'a pas terminé l'étude pour des " raisons personnelles " et a quitté l'essai à la 22<sup>ème</sup> semaine. - Un patient randomisé du groupe agalsidase a été retiré des analyses de biopsies rénales car il présentait des saignements sur le rein biopsié avant toute prise de traitement. - Un troisième patient a été en insuffisance rénale terminale à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, et la clairance à l'inuline n'a pas pu être mesurée (en l'absence d'émission d'urine) : arbitrairement sa clairance à l'inuline de la semaine 24 a été estimée à 4 ml/min. - Les douleurs neuropathiques sont traitées par carbamazépine, gabapentine, phénytoïne, lamotrigine, nortriptyline et amitriptyline.</p>	<p><b>Inclusion</b> - Patients âgés de plus de 18 ans. - Maladie de Fabry confirmée (alpha-galactosidase A &lt; 15 % de la normale). - Résidents américains. - Douleurs neuropathiques obligatoires. - Pas d'antécédent de dialyse ou de transplantation rénale. - Pas de traitement par la warfarine. - Pas de participation à d'autres essais cliniques. - 2 patients n'ont pas l'objet de randomisation, faute de place pour les recevoir à l'hôpital.</p> <p><b>Évaluation</b> 1. <u>Évaluation des douleurs neuropathiques</u> : <i>Brief Pain Inventory (BPI) Short Form</i> : - 9 questions notées de 0 à 10 ; réalisé avant tout traitement, lors de chaque perfusion et à la fin de l'étude. - Arrêt des traitements analgésiques avant les perfusions et aux semaines 8, 16 et 23 et réponse la semaine suivante au questionnaire ; le moment précis où chaque patient a eu à nouveau besoin d'un analgésique a été noté. - Les patients peuvent ensuite arrêter leur traitement s'ils en sont capables.</p> <p>2. <u>Mesure de la fonction rénale</u> : - clairance de l'inuline, - clairance de la créatinine.</p> <p>3. <u>Classification des glomérules</u> selon leur état : - fraction de glomérules dans chaque état : . normal, . avec épaissement mésangial, - glomérulosclérose, - non fonctionnels.</p> <p>4. <u>Évaluation de la pathologie tubulo-interstitielle</u> = somme des scores suivants (0 à 3) : - atrophie tubulaire, - inflammation interstitielle, - fibrose interstitielle, - hyalinose vasculaire, - amincissement de la paroi vasculaire.</p>	<p><b>1. Douleurs neuropathiques (BPI)</b> * <i>Diminution de la sévérité du BPI</i> : - bras agalsidase : de 3,8 à 2,7, - bras placebo : de 5,4 à 4,7 (p = 0,02). * <i>Diminution de la douleur associée à la qualité de vie</i> : - bras agalsidase : de 3,2 à 2,1, - bras placebo : de 4,8 à 4,2 (p = 0,05). * <i>Arrêt spontané des analgésiques</i> : - bras agalsidase : 4/11 patients, - bras placebo : 0/11 patients (p = 0,03). Arrêt entre la 1<sup>ère</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine. Durée moyenne de l'arrêt : 30,5 jours. * <i>Durée moyenne d'arrêt des analgésiques</i> : avec les tentatives d'arrêt aux semaines 8, 16 et 23, la durée moyenne d'arrêt a été : - bras agalsidase : 74,5 ± 22,5 jours, - bras placebo : 12,9 ± 6,11 jours (p = 0,02).</p> <p><b>2. Mesure de la fonction rénale</b> * <i>Clairance de l'inuline</i> : . bras agalsidase : - 6,2 ± 3,1 % . bras placebo : - 19,5 ± 7,12 % (p = 0,19) * <i>Clairance de la créatinine</i> : . bras agalsidase : + 2,1 ± 3,4 %, . bras placebo : - 16,1 ± 6,2 % (p = 0,02).</p> <p><b>3. Classification des glomérules</b> * <i>Fraction de glomérules dans chaque état</i> : - normal : . bras agalsidase : + 8,1 ± 4,4 %, . bras placebo : - 16 ± 7,6 % (p = 0,01). - avec épaissement mésangial : . bras agalsidase : - 12,5 ± 5 %, . bras placebo : +16,5 ± 7,7% (p = 0,01). - glomérulosclérose : . bras agalsidase : + 4 ± 2,1 %, . bras placebo : - 3 ± 1,6 % (p = 0,048). - glomérules non fonctionnels : . bras agalsidase : + 0,4 ± 5 %, . bras placebo : + 2,5 ± 3,4 % (p = 0,87).</p> <p><b>4. Évaluation de la pathologie tubulo-interstitielle</b> pas de variation significative entre les 2 bras.</p>

**Tableau 6 : Agalsidase alfa - Études cliniques de phase III (31) (suite).**

Évaluation	Résultats
5. <u>Évaluation de la fonction cardiaque</u> : durée du complexe QRS.	<b>5. Fonction cardiaque : durée du complexe QRS :</b> - bras agalsidase : diminution de $2,4 \pm 3,9$ msec, - bras <i>placebo</i> : augmentation de $3,6 \pm 1,17$ msec ( $p = 0,047$ ). Un patient atteint d'un double bloc de branche droit a vu sa pathologie se résoudre sous traitement.
6. <u>Inclusions glycolipidiques</u> = somme des scores (de 0 à 3) des cellules suivantes : - de l'épithélium glomérulaire, - mésangiales/endothéliales du glomérule, - de l'épithélium tubulaire proximal, - de l'épithélium tubulaire distal, - de l'endothélium vasculaire, - des cellules de la média vasculaire.	<b>6. Inclusions glycolipidiques</b> * <i>Épithélium glomérulaire</i> : résultats non communiqués. * <i>Cellules mésangiales/endothéliales du glomérule</i> : résultats non communiqués. * <i>Épithélium tubulaire proximal</i> : résultats non communiqués. * <i>Épithélium tubulaire distal</i> : résultats non communiqués. * <i>Endothélium vasculaire</i> : - bras agalsidase : diminution, - bras <i>placebo</i> : augmentation ( $p = 0,002$ ), valeurs détaillées non renseignées. * <i>Cellules de la média vasculaire</i> : résultats non communiqués.
7. <u>Analyse des Gb3</u> - Évolution du taux de Gb3 - Taux de Gb3 plasmatique (nmol/ml). - Taux de Gb3 dans les urines de 24 heures (nmol/g). - Taux de Gb3 dans la biopsie rénale (nmol/mg).	<b>7. Analyse des Gb3</b> (par rapport au taux moyen avant tout traitement) * <i>Taux de Gb3 plasmatique</i> - bras agalsidase ( $n = 14$ ) : $- 6,56 \pm 0,751$ nmol/ml ( $- 54 \%$ ), - bras <i>placebo</i> ( $n = 11$ ) : $- 0,77 \pm 0,479$ nmol/ml ( $- 7 \%$ ) ( $p = 0,05$ ). * <i>Taux de Gb3 dans les urines de 24 heures</i> - bras agalsidase ( $n = 14$ ) : $- 686 \pm 298$ nmol/ml ( $- 29 \%$ ), - bras <i>placebo</i> ( $n = 11$ ) : $+ 333 \pm 400$ nmol/ml ( $+ 15 \%$ ) ( $p = 0,05$ ). * <i>Taux de Gb3 dans la biopsie rénale</i> - bras agalsidase ( $n = 11$ ) : $- 4,0 \pm 2,2$ nmol/ml ( $- 20 \%$ ), - bras <i>placebo</i> ( $n = 9$ ) : $- 0,9 \pm 1,8$ nmol/ml ( $- 5 \%$ ) ( $p = 0,27$ ).
8. <u>Poids des patients.</u>	<b>8. Poids des patients :</b> - bras agalsidase : gain de 1,5 kg (passage de $73,4 \pm 3,3$ kg à $75,0 \pm 3,5$ kg), - bras <i>placebo</i> : perte de poids (passage de $73,8 \pm 4,8$ kg à $72,4 \pm 0,8$ kg) ( $p = 0,02$ ).
9. <u>Recherche d'anticorps anti-agalsidase alfa</u> : avant toute perfusion, et aux semaines 9, 17 et 24 après le début du traitement (ELISA confirmé par immunoprécipitation).	<b>9. Recherche d'anticorps anti-alpha-galactosidase A</b> - Pas de développement d'IgE, d'IgA ou d'IgM trouvé. - 3 patients sur 14 (21,5 %) ont développé des IgG dirigé contre l'enzyme (titre $\approx 1:10$ ) (ELISA). - 9 patients sur 14 (64,3 %) ont eu une réaction positive à l'immunoprécipitation (titre $\approx 1:2$ ).

**Conclusion du CNHIM.**

Des réactions idiosyncrasiques liées à l'administration d'agalsidase ont été retrouvées chez un nombre important de patient après une perfusion de 20 minutes. Ce type de réaction diminue à moins de 10 % en rallongeant le temps de perfusion à 40 minutes. L'action de l'agalsidase est prouvée par une diminution du taux de Gb3 dans le plasma et les urines de 24 heures, par une amélioration de la fonction rénale et cardiaque. L'évaluation des effets bénéfiques de l'agalsidase sur les douleurs neuropathiques reste discutable.

**Remarques**

- La fonction rénale s'est dégradée très rapidement dans le groupe *placebo* pour une pathologie à évolution progressive.  
 - La moyenne du score d'évaluation de la douleur avant tout traitement est plus importante dans le groupe *placebo* (5,4 pour la sévérité du BPI et 4,8 pour l'évaluation de la qualité de vie reliée à la douleur du BPI contre respectivement 3,8 et 3,2 pour le groupe traité par agalsidase alfa). La méthodologie de l'évaluation de la douleur dans cet essai est critiquable. La principale évaluation de l'efficacité du traitement a été cette efficacité clinique.  
 - 8 patients sur 14 recevant l'agalsidase ont eu des réactions liées à la perfusion : généralement des frissons dans les 45 minutes. Ces réactions ont été traitées avec des anti-histaminiques et des corticoïdes à faible dose, et tous les patients ont pu continuer l'étude en diminuant les vitesses de perfusion. Vues les réactions liées à la perfusion de l'agalsidase alfa, le maintien de l'aveugle est difficile.

Tableau 7 : Agalsidase bêta - Études cliniques de phase III (11).

Safety and efficacy of recombinant human alfa-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease - 2001 (11).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p><b>Objectif</b> Étudier l'efficacité et la tolérance de l'agalsidase bêta (FABRAZYME®) versus placebo.</p> <p><b>Type d'étude</b> Double aveugle, multicentrique contre placebo, randomisée. Puis étude en ouvert. Étude coordonnée par la <i>Mont Sinai School of Medicine (MSSM) de New York</i>.</p> <p>Nombre de patients total : 58 - bras agalsidase = 29 27 hommes, 2 femmes, 32,0 ± 9,4 ans (de 16 à 48 ans), - bras placebo = 29 : 29 hommes, 28,4 ± 11,4 ans (de 17 à 61 ans).</p> <p><b>Schéma posologique</b> * <u>Double aveugle</u> - <u>Bras agalsidase</u> (n = 29) 1 mg/kg. Injection à 0,25 mg/minute toutes les deux semaines pendant 20 semaines (total = 11 perfusions). - <u>Bras placebo</u> (n = 29) Phosphate - tampon mannitol.</p> <p>* <u>Suite en ouvert</u> (n = 58) : à partir du 26/10/99, tous les patients (29 + 29) ont été traités par agalsidase bêta 1 mg/kg toutes les deux semaines, le débit pouvait être accéléré si aucune réaction à la perfusion n'était observée.</p> <p><b>Durée de l'étude</b> : * <u>Double aveugle</u> : 22/03/99 à 3/12/99.</p> <p><b>Traitement concomitant</b> : - patients pré-traités par 1000 mg de paracétamol et 25 à 50 mg d'hydroxyzine. - Ibuprofène, prednisone ou les deux utilisés chez les patients présentant des réactions à la perfusion.</p>	<p><b>Inclusion</b> - Maladie de Fabry classique diagnostiquée par mesure de l'activité alpha-galactosidase A : . &lt; 1,5 nmol/h/ml de plasma ou . &lt; 4 mol/h/mg de leucocytes - Âge &gt; 16 ans.</p> <p>- Créatininémie &lt; 2,2 mg/dl (194,5 µmol/l).</p> <p>- Pas d'antécédent de dialyse ou de greffe rénale.</p> <p><b>Évaluation</b> 1. <u>Taux Gb3 plasmatique</u> avant tout traitement, après 20 semaines de double aveugle et après 6 mois d'ouvert (ELISA).</p> <p>2. <u>Premier facteur d'efficacité</u> : Pour un patient donné, après 20 semaines de traitement, il y a efficacité si : - &gt; 50 % des capillaires rénaux de chaque spécimen de biopsie ont un score égal à 0, - &lt; 5 % ont un score égal à 1 ou plus, - le reste est désigné comme ayant des traces de dépôts de Gb3.</p> <p>3. <u>Seconds facteurs d'efficacité</u> - 3.1. <u>Dépôts de Gb3</u> dans l'endothélium microvasculaire du cœur, du foie et de la peau (cf Note sur les prélèvements anatomo-pathologiques page 12) : . avant tout traitement, . après la 20<sup>ème</sup> semaine de traitement, . après 6 mois d'ouvert (score calculé par organe, et somme réalisée pour chaque patient) (ELISA).</p>	<p><b>1. Taux Gb3 plasmatique</b> * <u>Ensemble des patients</u> : - bras agalsidase : diminution de 100 %, - bras placebo : aucune variation (p &lt; 0,001). * <u>Patients du groupe agalsidase sans dépôts rénaux de Gb3</u> (n = 20) : la concentration plasmatique de Gb3 est devenue indétectable. * <u>Patients ayant un score rénal de 1</u> : taux de Gb3 plasmatiques indétectables chez 5 d'entre eux.</p> <p><b>2. Premier facteur d'efficacité</b> * <u>Efficacité observée</u> - Bras agalsidase : 20/29 patients (69 %), 8 des 9 autres patients ont un score de 1, pour le 9<sup>ème</sup> patient, la biopsie rénale n'a pas eu lieu et un score de 3 lui a été donné. - Bras placebo : 0/29 patients. * <u>Après 6 mois d'ouvert</u> : 42 des 43 patients (98 %) qui ont eu une biopsie rénale ont obtenu un score de 0.</p> <p><b>3. Seconds facteurs d'efficacité</b> <b>3.1. Dépôts de Gb3</b> {les résultats avant tout traitement ne sont pas significativement différents entre les groupes (p = 0,53)} * <u>Score</u> - Dans le rein : . bras agalsidase : - 1,6 ± 1,2, . bras placebo : - 0,1 ± 1,1 (&lt; 0,001). - Dans le cœur : . bras agalsidase : - 0,6 ± 0,7, . bras placebo : 0,2 ± 0,8 (&lt; 0,001). - Dans la peau : . bras agalsidase : - 2,1 0,7, . bras placebo : - 0,1 ± 1,0 (&lt; 0,001). - Somme des scores : . bras agalsidase : - 4 ,2 ± 1,8, . bras placebo : 0,1 ± 2,0 (&lt; 0,001).</p> <p>* <u>Pourcentage de patients ayant obtenu un score de 0 à la biopsie après 6 mois d'ouvert</u> : - Dans le rein : . Sur l'ensemble des patients : 42/43 (98 %), . Sur les 29 patients nouvellement traités : 22 sur 22 (100 %). - Dans le cœur : . Sur l'ensemble des patients : 24 sur 32 (75 %), . Sur les 29 patients nouvellement traités : 10 sur 15 (67 %).</p>

**Tableau 8 : Agalsidase bêta - Études cliniques de phase III (11) (suite).****Évaluation** (suite)

- 3.2. *Concentration de Gb3* dans les sédiments urinaires et dans les reins avant et après traitement (ELISA).

- 3.3. *Niveau de douleur* évalué par la forme abrégée du questionnaire de Mac Gill (de 0 à 45, proportionnellement à la douleur).

- 3.4. *Évaluation de la qualité de vie par le SF 36* (36 items d'évaluation) : de 0 (le pire) à 100 (le mieux).

- 3.5. *Variation de la filtration glomérulaire* avant tout traitement et après 6 mois d'ouvert.

**4. Sécurité clinique****Résultats** (suite)

\* *Pourcentage de patients ayant obtenu un score de 0 à la biopsie après 6 mois d'ouvert* (suite) :

- Dans la peau
  - . Sur l'ensemble des patients : 45 sur 47 (96 %).
  - . Sur les 29 patients nouvellement traités : 22 sur 23 (96 %).

**3.2. Concentration de Gb3** (score en %)

\* *Dans les reins* :

- bras agalsidase : - 34,1 %,
- bras placebo : - 6,2 % (différence non significative).

\* *Dans les sédiments urinaires* :

- bras agalsidase : - 23,3 %,
- bras placebo : + 42,8 % (p < 0,005).

\* *Score de la somme* :

- bras agalsidase : - 48 %,
- bras placebo : - 32,5 % (p = 0,003).

**3.3. Niveau de douleur**

Pas de différence significative dans la diminution de la douleur évaluée entre les deux groupes (p > 0,05).

**3.4. Évaluation de la qualité de vie**

Amélioration disparate des critères d'évaluation selon les groupes.

**3.5. Variation de la filtration glomérulaire**

Pas de variation significative en 20 semaines (p = 0,19) ou après 6 mois d'aveugle (p = 0,81) dans les deux groupes.

**4. Sécurité clinique**

Effets observés plus fréquemment dans le groupe agalsidase :

- fièvre et frissons (p = 0,004) ;
- douleurs osseuses (p = 0,02) ;
- réactions liées à la perfusion (chez 34 patients sur 58 soit 59 %) ;
- test cutané à l'agalsidase recombinante positive chez 1 patient après la 8<sup>ème</sup> perfusion : le traitement a été arrêté ;
- séroconversion IgG chez 52 patients sur 58 (89,6 %), mais n'affectant pas les premiers et seconds facteurs d'efficacité (pas de variation significative du score rénal entre les patients ayant et n'ayant pas subi une séroconversion (détection par immunoprécipitation).

**Conclusion du CNHIM.**

L'agalsidase bêta (FABRAZYME®) à la dose de 1 mg/kg tous les 14 jours a permis d'améliorer les scores anatomo-pathologiques du rein, du foie, du cœur et de la peau des patients traités et de diminuer sensiblement les taux de Gb3 dans le plasma, le rein et les sédiments urinaires. Cependant aucune amélioration de la qualité de vie ou diminution de la douleur n'a été prouvée. L'agalsidase bêta est également responsable de réactions liées à la perfusion ainsi que du développement d'anticorps spécifiques dirigés contre l'enzyme recombinante.

**Remarques**

- Après la période d'aveugle, l'essai s'est prolongé en ouvert pendant 6 mois pour tous les patients, avec des vitesses de perfusion accélérées, tant qu'elles étaient supportées.

Les deux femmes présentes dans l'étude ont été incluses dans le bras agalsidase.

- Du point de vue de la sécurité d'administration de l'enzyme, 88 % des patients traités (51 sur 58) ont développé des anticorps (dont 2 cas d'IGE) dirigés contre l'enzyme recombinante. Après les 12 mois de traitement, 15 patients sur 26 appartenant au groupe agalsidase bêta ont vu leur taux d'IgG diminuer, mais les taux ne sont pas précisés et la significativité de cette diminution n'est pas connue. Les frissons, la fièvre, les douleurs osseuses et les effets liés à la perfusion ont été plus fréquemment rencontrés dans le groupe agalsidase bêta. Une diminution de la vitesse de perfusion ainsi qu'une thérapie préventive ont permis de contrôler ces effets indésirables.

- Un patient a dû stopper le traitement après la huitième perfusion (réaction cutanée).

- Des essais de réinitialisation sont en cours.

**Tableau 8 : principaux effets indésirables de l'agalsidase alfa (REPLAGAL®) et l'agalsidase bêta (FABRAZYME®).**

<b>Agalsidase alfa</b> <b>REPLAGAL®</b>	<b>Agalsidase bêta</b> <b>FABRAZYME®</b>
Chez les 40 patients ayant reçu REPLAGAL® pendant les essais cliniques, les effets suivants sont survenus :	Lors de l'essai clinique de phase III du FABRAZYME®, les effets indésirables suivants sont survenus :
fièvre (> 10 %)	fièvre (> 10 %)
frissons (> 10 %)	frissons (> 10 %)
céphalées (1 à 10 %)	céphalées (> 10 %)
sensation de température anormale (1 à 10 %), intolérance à la chaleur (>10 %)	perception de température altérée (> 10 %)
hypertension, tachycardie, inversion de l'onde T (1 à 10 %)	hypertension artérielle (> 10 %), tachycardie (5-10 %)
névralgies (> 10 %)	douleurs aux extrémités (> 10 %), douleur (5-10 %)
arthralgies, myalgies, douleurs squelettiques (1 à 10 %)	myalgies (> 10 %), douleur dorsale (5-10 %)
—	fatigue (5-10 %)
rhinites (1 à 10 %)	rhinites (> 10 %)
paresthésies, dysesthésies (1 à 10 %)	paresthésie (5 à 10 %)
tremblements (1 à 10 %)	tremblements (> 10 %)
nausées (> 10 %) vomissements, douleurs abdominales, diarrhées (1 à 10 %)	nausées, vomissements (>10 %), douleur abdominale (5-10 %)
insomnies, ronflements (1 à 10 %)	somnolence (5-10 %)
—	anémie (5-10 %)
—	pâleur (5 à 10 %)
—	bouffées vasomotrices (5-10 %)
vertiges, dysphonies (1 à 10 %)	—
anomalies de la vision, anomalies lacrymales (1 à 10 %)	—
parosmie, altération du goût (1 à 10 %)	—
troubles vasculaires (1 à 10 %)	—
rash érythémateux, acné (> 10 %), rash, prurit, sécheresse cutanée (1 à 10 %)	prurit (5-10 %)
resserrement de la gorge, insuffisance respiratoire, hypoxie, dyspnée, toux, laryngite, pharyngite (1 à 10 %)	rhinite et dyspnée (>10 %), bronchospasme et sensa- tion de constriction du pharynx (5-10 %)
œdème péri-orbital, œdème périphérique (1 à 10 %)	œdème des extrémités (> 10 %)
liés à la perfusion : douleurs de poitrine, fatigue, dou- leurs dorsales (> 10 %)	douleur thoracique (5-10 %)
—	albuminurie (5-10 %)

(suite de la page 12)

Les RCP actuels précisent qu'aucune étude n'a été faite chez l'enfant de moins 17 ans (REPLAGAL®) ou de 16 ans (FABRAZYME®) et sur les sujets âgés de plus de 65 ans.

Aucune donnée n'est encore fiable sur l'utilisation à long terme, la dose d'entretien et la prévention des atteintes organiques.

### 3.7.2. Posologies

	Agalsidase alfa REPLAGAL®	Agalsidase bêta FABRAZYME®
Posologie recommandée	0,2 mg/kg	1 mg/kg
Insuffisant hépatique	Pas d'étude	Pas d'étude
Insuffisant rénal	Pas nécessaire d'adapter les doses	Pas nécessaire d'adapter les doses

REPLAGAL® et FABRAZYME® doivent être administrés toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse.

### 3.7.3. Modes de préparation et d'administration

Tableau 9

REPLAGAL® et FABRAZYME® ne contiennent ni conservateur ni bactériostatique. Il convient donc de réaliser une préparation aseptique de la solution à injecter.

A noter la différence significative de durée de perfusion entre les deux traitements, plus courte avec le REPLAGAL® (40 minutes *versus* 2 heures), ce qui est important à prévoir pour l'organisation des soins et le confort des patients.

### 3.7.4. Contre-indications

REPLAGAL® et FABRAZYME® sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients pouvant mettre en danger la vie du patient.

### 3.7.5. Précautions d'emploi

REPLAGAL® et FABRAZYME® sont responsables de réactions d'hypersensibilité (voir Effets Indésirables).

Aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines :

**Tableau 9 : Modes de préparation et d'administration de l'agalsidase alfa (REPLAGAL®) et de l'agalsidase bêta (FABRAZYME®).**

Agalsidase alfa REPLAGAL®	Agalsidase bêta FABRAZYME®
<p><b>Pas de reconstitution</b> : la solution concentrée est prête à être diluée.</p>	<p><b>Reconstitution</b> : chaque flacon doit être reconstitué avec 7,2 ml d'eau ppi (mélanger doucement afin d'éviter la formation de mousse, éviter tout impact puissant de l'eau ppi sur la poudre). Le volume reconstitué est alors de 7,4 ml et contient 5 mg d'enzyme/ml. La solution doit être transparente et incolore. Le pH de la solution est d'environ 7.</p>
<p><b>Dilution</b> : diluer le volume total requis dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium 0,9 %.</p>	<p><b>Dilution</b> : prélever 7 ml de solution reconstituée de chaque flacon (équivalent à 35 mg) et les diluer dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % jusqu'à atteindre un volume final recommandé de 500 ml. Mélanger doucement la solution pour perfusion.</p>
<p><b>Ne pas utiliser</b> le flacon en cas de présence de particules ou de décoloration.</p>	<p><b>Ne pas utiliser</b> le flacon en cas de présence de particules ou de décoloration.</p>
<p><b>Durée d'utilisation</b> : après reconstitution et dilution, la solution doit être utilisée dans les 3 heures. Toutefois, des études ont montré que la stabilité physique et chimique de la solution après dilution est de 24 heures à 25°C.</p>	<p><b>Durée d'utilisation</b> : après reconstitution et dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C.</p>
<p><b>Vitesse et durée de perfusion</b> La durée de la perfusion est de 40 minutes (nécessaire intraveineux équipé d'un filtre intégral).</p>	<p><b>Vitesse et durée de perfusion</b> La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure). Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement lors des perfusions ultérieures. Cependant le temps de perfusion total ne doit pas être inférieur à 2 heures, afin de minimiser la survenue éventuelle de réactions d'hypersensibilité.</p>

- REPLAGAL® : "influence mineure " selon le RCP.
- FABRAZYME® : pas d'étude spécifique ; cependant il peut entraîner des tremblements et une somnolence (voir Effets indésirables).

### 3.7.6. Interactions médicamenteuses

L'activité intracellulaire du REPLAGAL® et du FABRAZYME® est inhibée par la chloroquine, l'amiodarone, la bénométhane et la gentamicine.

Il n'y aurait pas d'interaction au niveau du CYP450. S'agissant de protéines, elles ne doivent pas se lier à d'autres protéines et doivent être détruites par hydrolyse peptidique.

### 3.7.7. Incompatibilités physicochimiques

En l'absence d'études de compatibilité, FABRAZYME® et REPLAGAL® ne doivent pas être mélangés avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

Aucune étude n'a été réalisée en cas de dialyse.

### 3.7.8. Coûts de traitement

Evaluation des coûts de traitements (d'après les prix demandés pour le dossier d'AMM)

	<b>Agalsidase alfa</b> REPLAGAL®	<b>Agalsidase bêta</b> FABRAZYME®
prix d'1 flacon	1910 euros	3 900 euros
dosage unitaire	3,5 mg	35 mg
posologie	0,2 mg/kg	1 mg/kg
prix de l'injection	109,1 euros/kg	111,4 euros/kg

## 4. Conclusion

L'agalsidase alfa (REPLAGAL®) et l'agalsidase bêta (FABRAZYME®) sont des enzymes recombinantes humaines. Les deux ont la structure protéique de l'alpha-galactosidase A humaine. Elles constituent une avancée thérapeutique et un nouvel espoir pour les patients en tant que premiers traitements substitutifs de la maladie.

L'utilisation et l'efficacité à long terme doivent encore être évaluées.

Il est difficile de recommander un choix entre les deux médicaments.

En effet, l'évaluation de l'agalsidase alfa (REPLAGAL®) repose davantage sur des critères cliniques : amélioration des douleurs (acroparesthésies) et amélioration de la maladie rénale et des signes cardiaques. L'agalsidase alfa améliorerait aussi certaines lésions rénales à l'examen histologique. Une modification du taux de Gb3 plasmatique et urinaire a été également observée comme avec l'agalsidase bêta.

L'évaluation de l'agalsidase bêta (FABRAZYME®) repose principalement sur des critères histopathologiques (biopsie rénale) et sur le taux de Gb3 plasmatique, urinaire, et dans les tissus cardiaque, rénal et cutané.

Par contre aucun résultat significatif n'a été montré sur la douleur et les résultats sont contrastés au niveau de la qualité de vie.

En fonction des critères évalués, l'efficacité à court terme semble nette pour les 2 médicaments. L'agalsidase alfa a l'avantage de nécessiter un temps de perfusion moindre que l'agalsidase bêta (pour une posologie cinq fois moins élevée, sous réserve que celle-ci soit optimale).

Quoiqu'il en soit de nombreuses questions concernant ces traitements restent en suspens :

- Si une stabilisation de la maladie voire une amélioration apparaît à court terme, quelle sera leur action à long terme sur un organe déjà touché, et à quelle posologie ?
- Qu'en est-il du traitement des malades dialysés ou transplantés atteints de maladie de Fabry pour lesquels très peu d'informations sont disponibles ?
- Les réactions allergiques vont-elles limiter les possibilités de traitement à long terme ? Quelle est l'impact des anticorps développés sur l'efficacité du traitement ?
- Quid des femmes hétérozygotes ?
- À quel âge un tel traitement doit-il être débuté (le caractère irréversible de lésions rénales inciterait à traiter le plus tôt possible) ?
- La différence de glycosylation entre les deux enzymes recombinantes modifie-t-elle réellement l'enzyme active sur les récepteurs membranaires ?

Pour l'instant, le choix du traitement repose sur l'habitude des prescripteurs et du personnel de soin, sur l'importance d'une plus courte durée de perfusion.

## Références bibliographiques

- 1 - Blanch LC, Meaney C, Morris CP. A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease : detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat 1996 ; **8** : 38-43.
- 2 - Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A : nucleotide sequence of a DNA clone encoding the mature enzyme. Pr Natl Acad Sci USA 1986 ; **83** : 4859-63.
- 3 - Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency : use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. N Engl J Med 1973 ; **289** : 9-14.
- 4 - Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of a recent advances in therapy for Fabry's disease. JAMA 2000 ; **284** (21) : 2771-5.
- 5 - Chamois NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease : Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta 2001 ; **308** (1-2) : 195-6.
- 6 - Chowdhury MMU, Holt PJA. Pain in Anderson-Fabry's disease. Lancet 2001 ; **357** : 887.
- 7 - Desnick RJ. Enzyme replacement and beyond. J Inherit Metab Dis 2001 ; **24** (2) : 54-265.
- 8 - Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency : Fabry's disease. in "The metabolic and molecular bases of inherited disease". 8th edition, volume II. New York : Mac Graw Hill Inc. 2001 p3733-3774.

- 9** - Desnick RJ, Dean KJ, Grabowski GA, Bishop DF, Sweeley CC. Enzyme therapy XII : enzyme therapy in Fabry's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1979 ; **76** : 5326-30.
- 10** - Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease : pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. Am J of Hum Genet 2001 ; **68** (3) : 711-22.
- 11** - 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 Eng J Med 2001 ; **345** : 9-16.
- 12** - Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry's disease : mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat 1994 ; **3** (2) : 103-11.
- 13** - Germain DP. La maladie de Fabry. Aspects cliniques et génétiques. Perspectives thérapeutiques. Rev Méd Interne 2000 ; **21** : 1086-103.
- 14** - Germain DP, Biasotto M, Tosi M, Meo T, Kahn A, Poenaru L. Fluorescent-assisted mismatch analysis (FAMA) for exhaustive screening of the alpha-galactosidase A gene and carrier detection in Fabry's disease. Human Genet 1996 ; **98** : 719-26.
- 15** - Hillsley RE, Hernandez E, Steenbergen C, Bashore TM, Harrison JK. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year-old woman : a case of Fabry's disease.- Am Heart J 1995 ; **129** (1) : 199-202.
- 16** - Kint JA. Fabry's disease : alphagalactosidase deficiency. Science 1970 ; **167** : 1268-9.
- 17** - Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. Nucleic Acid Res 1989 ; **17** : 3301-3.
- 18** - Mac Govern MM, Desnick RJ. Maladies de surcharge lysosomales. Dans "Traité de Médecine Interne." Paris : Médecine Sciences Flammarion. 1997, p1095-1097.
- 19** - Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ, Kriwit W. Enzyme replacement in Fabry's disease, an inborn error of metabolism. Science 1970 ; **169** : 987-9.
- 20** - Mayes JS, Scheerer JB, Sofers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. Clin Chim Acta 1981 ; **112** : 247-51.
- 21** - Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999 ; **281** : 249-54.
- 22** - Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. Pain, 1987 ; **30** : 191-7.
- 23** - Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol 1996 ; **40** : 8-17.
- 24** - Morgan SH, d'A Crawford M. Anderson-Fabry disease : a commonly missed diagnosis. BMJ 1989 ; **297** : 872-3.
- 25** - Nakao S, Takenaka T, Maeda M et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Eng J Med 1995 ; **333** : 288-93.
- 26** - Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. Int Med 2000 ; **39** (8) : 601-2.
- 27** - Pastores GM, Thadhani Ravi. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Lancet 2001 ; **358** : 601-3.
- 28** - Peters FPJ, Sommer A, Vermeulen A, Cheriex EC, Kho TL. Fabry's disease : a multidisciplinary disorder. Postgrad Med J 1997 ; **73** : 710-2.
- 29** - Rao M, Jacob M, Korula A, Chandi SM, Jacob CK, Shastry JCM. Renal replacement therapy in Fabry's disease - a report of three cases and review of the literature. JAPI 1994 ; **42** (1) : 65-9.
- 30** - Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sello-Moura M, Myers M. Infusion of  $\alpha$ -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci USA 2000 ; **97** (1), 365-70.
- 31** - Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease. JAMA 2001 ; **285** (21) : 2743-9.
- 32** - Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J et al. Anderson-Fabry disease : clinical manifestations of disease in female heterozygote. J Inherit Metab Dis 2001 ; **24** : 715-24.
- 33** - Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T, Teraguchi H, Sasaki T, Kodama C et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. Am J Cardiol 2001 ; **87** (1) : 71-5.

## Abstract

### Agalsidases in Fabry disease

Fabry's disease is a lysosomal disease due to an alpha-galactosidase A deficit.

It produces an accumulation of glycosphingolipids, particularly the globotriaosylceramide (Gb3 ou Gl3) in lysosomes of the fenestrated endothelium, the smooth muscles and the epithelium of several organs. It is an hereditary disease transmitted by women.

In the current form of the disease, the enzyme is ineffective and its activity is undetectable. But in atypical variants, for example the cardiac variant, there is a residual activity.

The first symptoms – pain, paresthesia, angiokeratoma, hypohidrosis, opacity of cornea – could appear in childhood and teenage period.

The diagnosis made with the alpha-galactosidase A activity dosage occurs late.

Patients need a symptomatic treatment.

REPLAGAL® and FABRAZYME® (agalsidase alfa and beta) - orphan drugs - are human recombinant alpha galactosidases.

They are indicated as an enzyme replacement in long term treatment when the clinical diagnosis of Fabry's disease is confirmed.

Side effects (allergy) and long-term efficacy have still to be evaluated.

**Key words** : agalsidase, alpha-galactosidase A, Fabry's disease, globotriaosylceramide, glycosphingolipide, orphan drug.

## Annexe 1 : questionnaire de douleur McGill D'après Melzack (22)

### Version franco-québécoise du questionnaire sur la douleur Mac Gill :

#### Description de la douleur

- 1 - qui bat
- 2 - fulgurante
- 3 - qui poignarde
- 4 - vive
- 5 - qui crampe
- 6 - qui ronge
- 7 - chaude-brûlante
- 8 - pénible
- 9 - poignante
- 10 - sensible
- 11 - qui fend
- 12 - fatigante-épuisante
- 13 - écœurante
- 14 - a peurante
- 15 - violente-cruelle

#### Mots décrivant l'intensité :

- 0 - pas de douleur
- 1 - faible
- 2 - modérée
- 3 - forte

#### Description de la douleur sur le moment :

- 0 - pas de douleur
- 1 - faible
- 2 - inconfortable
- 3 - forte
- 4 - sévère
- 5 - insupportable

#### Échelle visuelle analogique :

de " pas de douleur "  
à " douleur extrême ".

- Pour la forme standard longue du questionnaire (LF-MPQ), les adjectifs décrivant la douleur sont lus au patient qui doit choisir parmi eux celui qui décrit le mieux la douleur.

- Pour la forme courte du questionnaire (SF-MPQ), les adjectifs sont énoncés et le patients doit dire à chacun si l'adjectif qualifie bien sa douleur, et si oui doit évaluer son intensité.

## Annexe 2 : Laboratoires de diagnostic de la maladie de Fabry

D'après Orphanet <http://www.orpha.net/>

LYON Hôpital Debrousse  
Service de biochimie pédiatrique  
Diagnostic en biochimie et biologie moléculaire de la maladie de Fabry  
Mme Dr Irène MAIRE

PARIS CHU Cochin Port-Royal  
Laboratoire de génétique  
Diagnostic en biochimie et biologie moléculaire de la maladie de Fabry  
Mme Dr Catherine CAILLAUD - Mme Pr Livia POENARU

PARIS CHU Hôpital Européen Georges Pompidou HEGP  
Département de génétique moléculaire  
Diagnostic biologie moléculaire de la maladie de Fabry  
Mme Dr Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO - M. Pr Xavier JEUNEMAITRE

PARIS Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière  
INSERM U 495 Laboratoire de neurochimie  
Diagnostic biochimique de la maladie de Fabry  
Mme Dr Nicole BAUMANN

PIERRE-BENITE Centre hospitalier Lyon sud  
Laboratoire Fondation Gillet-Mérieux Bâtiment 3B  
Diagnostic biochimique de la maladie de Fabry  
Mme Dr Marie-Thérèse VANIER

TOULOUSE CHU Hôpital de Rangueil  
Laboratoire de biochimie, maladies métaboliques  
Diagnostic biochimique de la maladie de Fabry  
M. Pr Thierry LEVADE - M. Pr Robert SALVAYRE

## Annexe 3 : Associations de patients atteints de la maladie de Fabry

D'après Orphanet <http://www.orpha.net/>

### VML : Vaincre les Maladies Lysosomales

EVRY Parc Affaires 2000

M. Jean-Paul LABOUEBE

Adresse : Parc Affaires 2000, 9 Place du 19 Mars 1962, 91035 EVRY CEDEX FRANCE

Téléphone : 01 60 91 75 00 - Fax : 01 69 36 93 50

### AIRG : Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies rénales Génétiques

PARIS - Mme Isabelle MANCIET

Adresse : BP 78 / 75261 PARIS CEDEX 6 FRANCE

Téléphone : 01 53 10 89 98 - Fax : 01 45 48 07 57

## Glossaire

### Acroparesthésies :

engourdissement, picotement ressentis à l'extrémité des membres.

### Agalsidase alfa et bêta :

alpha-galactosidases A recombinantes humaines (plusieurs orthographes d'alfa sont possibles, celle adoptée ici a été validée par les experts de Dossier du CNHIM)

### Alpha-galactosidase A :

enzyme humaine qui participe au catabolisme des glycosphingolipides (plusieurs orthographes d'alpha sont possibles, celle adoptée ici a été validée par les experts de Dossier du CNHIM)

### Angikératomes :

lésion cutanée se présentant sous la forme d'une petite papule de couleur lie-de vin recouverte d'un enduit kératosique pur.

### ADNc :

ADN complémentaire : séquence nucléotidique obtenue par rétrotranscription de l'ARN messager.

### Exons :

partie codante du gène, par opposition aux introns.

### Hétérozygote :

se dit d'un individu porteur de deux allèles différents d'un même gène. Les femmes vectrices de la maladie de Fabry sont hétérozygotes.

### Homozygote :

se dit d'un individu porteur de deux allèles identiques d'un même gène. Vue la fréquence de la maladie de Fabry, il n'est pas étonnant de constater qu'aucun cas de femmes homozygotes pour le gène muté de l'alpha-galactosidase A n'ait été rapporté.

### Inactivation aléatoire du chromosome X :

phénomène naturel génétique par lequel l'un des deux chromosomes X des cellules des individus de sexe féminin est systématiquement mis au repos pour laisser l'autre s'exprimer. C'est un phénomène précoce (qui se produit dès le stade blastocyste), aléatoire (concerne de façon aléatoire le chromosome X d'origine maternelle ou paternelle) et définitif (multiplication clonale des cellules).