

Mise au point

# Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry

Février 2007

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



---

## Messages-clés

- ▶ La maladie de Fabry est une maladie métabolique héréditaire rare, liée au chromosome X, multisystémique et sous-diagnostiquée.
- ▶ Le diagnostic doit être confirmé par mesure enzymatique de l'alpha-galactosidase A chez les hommes et par un génotypage chez les femmes (consentement éclairé écrit pour étude des caractéristiques génétiques nécessaire).
- ▶ Le diagnostic précoce permet un suivi optimal des patients et une prise en charge adaptée avant l'apparition de lésions sévères irréversibles.
- ▶ Chez l'homme atteint de forme classique (absence d'activité enzymatique), il doit être proposé d'instaurer une enzymothérapie de substitution à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes.
- ▶ Chez la femme et l'enfant symptomatiques, l'enzymothérapie de substitution peut être proposée au cas par cas selon le contexte clinique et para-clinique.
- ▶ Chez la femme et l'enfant, pauci- ou asymptomatiques, la mise en œuvre de l'enzymothérapie ne doit pas être systématique en l'absence d'étude clinique contrôlée disponible démontrant l'intérêt d'une prévention.
- ▶ Le traitement par enzyme de substitution doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints par la maladie de Fabry. Avant son initiation, il est essentiel de prendre avis auprès de centres de référence labellisés créés à cet effet (références en annexe).

Le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Fabry (CETF) peut évaluer de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles.

- ▶ Une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de Fabrazyme® ou de Replagal®, mettant en jeu le pronostic vital, est une contre-indication à leur administration.

## Qu'est-ce que la maladie de Fabry ?

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire métabolique rare, de transmission liée au chromosome X, due **au déficit en alpha-galactosidase A**, une enzyme lysosomale qui catalyse l'hydrolyse de glycosphingolipides. Le déficit enzymatique est responsable de l'accumulation principalement de globotriaosylcéramide (Gb3, GL-3 ou CTH) dans les lysosomes de nombreux types cellulaires.

La maladie de Fabry fait partie des maladies de surcharge lysosomale. La surcharge tissulaire augmente avec l'âge.

**Cette affection est multisystémique avec, dans sa forme classique, des manifestations :**

- ▶ **algiques (débutant le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence) :**  
acroparesthésies chroniques des extrémités, crises douloureuses aiguës invalidantes ;
- ▶ **dermatologiques (très fréquentes) :**  
les manifestations dermatologiques apparaissent généralement entre 3 et 20 ans (angiokératomes) ; une hypohidrose, une anhidrose, résultant en une intolérance à la chaleur sont fréquentes ;
- ▶ **gastro-intestinales (non spécifiques) :**  
douleurs abdominales, nausées, diarrhées ;
- ▶ **cochléo-vestibulaires (très fréquentes) :**  
hypoacousie le plus souvent progressive pouvant aller jusqu'à la cophose, surdité brusque et vertiges sont fréquemment observés ;
- ▶ **ophtalmologiques, polymorphes sans traduction clinique :**  
des dépôts cornéens, présents dans 70 à 90% des cas sont visibles uniquement par examen à la lampe à fente. Des tortuosités des microvaisseaux rétiens et conjonctivaux sont par ailleurs classiques ;
- ▶ **cardiaques (fréquentes) :**  
dans la forme classique : hypertrophie ventriculaire, cardiomyopathie hypertrophique, troubles de la conduction et/ou du rythme, insuffisance cardiaque, angor, valvulopathies. Des variants cardiaques, correspondant à des mutations particulières et une activité enzymatique résiduelle avec pour conséquence une symptomatologie principalement cardiaque d'apparition plus tardive, ont été décrits. Leur fréquence est mal connue ;
- ▶ **rénales (quasi-constantes) :**  
l'atteinte rénale est longtemps cliniquement asymptomatique nécessitant un dépistage systématique d'une microalbuminurie, d'un trouble de la concentration des urines, d'une hyperfiltration, d'une protéinurie et plus rarement d'une hypertension artérielle généralement modérée. L'insuffisance rénale chronique terminale est plus tardive, conduisant à la dialyse et à la transplantation ;

► **neurologiques centrales (jusqu'à 40% des cas) :**

des accidents vasculaires cérébraux ischémiques surtout vertébro-basilaires.

L'incidence de la maladie de Fabry est mal connue, généralement estimée dans la littérature disponible à au moins 1 cas pour 80 000 naissances par an.

Du fait de sa faible prévalence et de la non-spécificité des symptômes, la maladie de Fabry reste sous-diagnostiquée et souvent avec retard par rapport au début de la symptomatologie.

Or un diagnostic précoce permet un suivi optimal des patients et peut conduire à une prise en charge tendant à éviter la survenue de lésions irréversibles.

Il est rappelé que **le diagnostic doit être confirmé** avant toute initiation d'une enzymothérapie substitutive :

- chez l'homme : par la mise en évidence d'un déficit en alpha-galactosidase A (activité enzymatique absente ou fortement diminuée) dans les leucocytes. L'activité enzymatique dans le plasma a néanmoins une bonne valeur indicative (faux positifs).
- chez la femme : par un génotypage (recherche de la mutation du gène *GLA*), après consentement éclairé écrit pour étude des caractéristiques génétiques, permettant seul d'affirmer si elle est ou non hétérozygote. En effet, une activité enzymatique normale ne permet pas d'exclure un statut d'hétérozygote. Le dosage du Gb3 urinaire peut également aider au diagnostic.

La prise en charge thérapeutique spécifique repose sur l'enzymothérapie de substitution pour laquelle sont disponibles deux médicaments appartenant à la liste des médicaments chers et innovants : l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta.

Le recul sur ces médicaments est court : Autorisations de Mise sur le Marché européennes octroyées en 2001 « sous circonstances exceptionnelles ». Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ces médicaments, l'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluant chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie.

L'efficacité à long terme n'est pas établie.

Il est rappelé que le traitement par Replagal® (agalsidase alpha) ou Fabrazyme® (agalsidase bêta) doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints par la maladie de Fabry ou une autre maladie métabolique héréditaire.

Le libellé de l'Autorisation de Mise sur le Marché précise que ces médicaments sont : « indiqués dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A) chez les patients » ; il apparaît en fait que la mise en œuvre de ce traitement doit prendre en compte les caractéristiques des différentes sous-populations touchées par cette maladie.

## Place de l'enzymothérapie substitutive

### ► *Chez l'homme hémizygotte adulte*

Les hommes sont le plus souvent gravement atteints et présentent un risque majeur de survenue de complications aiguës : cochléaires, accident ischémique transitoire (AIT), accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, troubles du rythme et de la conduction cardiaque.

En l'absence de tout traitement, la maladie est grevée d'une morbi-mortalité élevée avec une insuffisance rénale chronique terminale et des complications cardio- et cérébro-vasculaires entraînant une réduction importante de l'espérance de vie. Les mesures palliatives (épurations extra-rénale) n'ont apporté qu'une amélioration de l'espérance moyenne de vie d'environ 12 ans, le décès survenant en moyenne vers l'âge de 52 ans en l'absence de traitement substitutif spécifique.

L'évolution de la fonction rénale sous enzymothérapie semble se stabiliser lorsque le traitement enzymatique est initié avant l'installation de lésions irréversibles. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

L'intérêt d'une prévention primaire par l'enzymothérapie substitutive n'a pas été démontré par des essais cliniques contrôlés.

**Chez l'homme**, lorsque le diagnostic a été confirmé, il est recommandé de réaliser un bilan complet et il doit être proposé d'instaurer une enzymothérapie de substitution à partir de 18 ans, même en l'absence de symptôme clinique.

### ► *Chez la femme hétérozygote adulte*

Les femmes sont pour la plupart symptomatiques à des degrés divers, mais les manifestations cliniques sont généralement plus atténuées que chez l'homme, et de survenue plus tardive. L'atteinte rénale est moins fréquente et moins sévère. Ceci s'explique probablement par l'inactivation au hasard d'un chromosome X dans chaque cellule. La sévérité est également fonction de l'âge. La réduction de l'espérance de vie est en moyenne de 10 ans (72 ans en moyenne versus 82 ans dans la population générale).

Il n'existe pas d'étude contrôlée, randomisée versus placebo, apportant un niveau de preuve quant à l'intérêt des enzymes de substitution administrées chez la femme hétérozygote asymptomatique ou pauci-symptomatique.

**Chez la femme hétérozygote, il est recommandé :**

- de réaliser une évaluation clinique initiale comportant au minimum le dosage de la créatininémie, l'estimation du débit de filtration glomérulaire (formule MDRD), le dosage de la protéinurie, une échocardiographie, puis chaque 6 mois à 2 ans en fonction de l'état clinique initial ;
- de surveiller cliniquement la fonction rénale chez toutes les femmes hétérozygotes afin de dépister les patientes qui pourraient présenter un risque d'atteinte rénale débutante évolutive, susceptible d'indiquer la pratique d'une ponction biopsie rénale à la recherche de lésions vasculaires ;
- d'initier un traitement par enzymothérapie substitutive en cas de survenue de symptômes cliniques, en particulier en présence de cardiomyopathie, de maladie rénale débutante évolutive, de maladie rénale avérée (protéinurie > 1g/24h, existence de lésions vasculaires étendues à la ponction biopsie rénale, insuffisance rénale modérée à sévère), d'AIT, d'AVC, ou d'atteinte cochléaire sévère.

**► Chez l'enfant de moins de 18 ans**

Il n'existe pas d'étude contrôlée, randomisée versus placebo publiée apportant un niveau de preuve quant à l'intérêt des enzymes de substitution administrées chez l'enfant de moins de 18 ans.

Il n'y a pas de preuve scientifique permettant de conclure que le traitement enzymatique substitutif ralentisse l'évolution de la maladie chez l'enfant.

En l'absence de données, il n'y a pas lieu de traiter l'enfant de moins de 6 ans. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé actuellement dans cette sous-population.

**Chez l'enfant, en l'état actuel des connaissances :**

- il n'est pas justifié de traiter les enfants asymptomatiques ;
- il est recommandé d'instaurer un suivi médical annuel en particulier rénal, cardiaque et auditif ;
- il est justifié d'envisager un traitement par enzymothérapie substitutive dans certaines situations cliniques en rapport avec la maladie :
  - grandes crises douloureuses réfractaires à un traitement antalgique bien conduit (carbamazépine, diphénylhydantoïne, gabapentine, amitriptyline) ;
  - atteinte rénale organique débutante ;
  - atteinte cardiaque ;
  - atteinte cochléo-vestibulaire (hypoacousie objectivée par l'audiogramme, crises vertigineuses d'origine vestibulaire) ;
  - accident vasculaire cérébral ischémique.

» ***Chez l'insuffisant rénal sévère au stade terminal***

1. En cas d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale :
  - la survie des patients dialysés atteints de maladie de Fabry est moins bonne que celle des autres dialysés, diabétiques exclus, possiblement du fait des complications cardiaques ou cérébro-vasculaires inhérentes à la maladie ;
  - la mise sous traitement par enzymothérapie substitutive est recommandée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.
2. En cas de greffe rénale :
  - la survie des patients transplantés rénaux est identique dans la maladie de Fabry et dans les autres maladies rénales hors diabète ;
  - le greffon n'est pas recolonisé par le processus pathologique ; il possède une activité enzymatique normale ;
  - le greffon ne suffit pas pour substituer l'ensemble de la fonction enzymatique et les morbidités cérébro- et cardio-vasculaires persistent ;
  - la mise sous traitement peut se justifier.

## Posologies

Il est recommandé d'utiliser les posologies initialement utilisées dans les essais cliniques de phase III et préconisées par l'AMM des deux médicaments, soit :

» **pour Fabrazyme®** : 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion.

» **pour Replagal®** : 0,2 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 40 minutes.

Cependant, une adaptation posologique au cas par cas peut nécessiter l'avis du Centre de référence pour la maladie de Fabry (voir en annexe).

# Sécurité d'emploi et recommandations sur l'administration de l'enzymothérapie substitutive

## Quels sont les effets indésirables liés à l'administration de ces médicaments ?

1. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions aiguës survenant en cours de perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion :

- la plupart sont d'intensité légère à modérée incluant : fièvre, frissons, céphalées, nausées, bouffées vasomotrices, fatigue, dyspnée, douleurs ;
- les réactions plus sévères sont peu fréquentes, pouvant inclure : pyrexie, tachycardie, hypertension, myalgies, urticaire, œdème angioneurotique avec gêne pharyngée, stridor, tuméfaction de la langue ;
- les patients sont susceptibles de développer des anticorps IgG à la protéine :
  - les patients possédant des anticorps présentent un risque supérieur de réactions liées à la perfusion, ils doivent bénéficier d'une surveillance accrue lorsque l'enzyme est réadministrée ;
  - les données concernant l'immunosurveillance (fréquence des séroconversions, caractères neutralisant ou non des anticorps) sont actuellement insuffisantes ;
  - il existe des anticorps croisés entre l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta.

En cas de réactions d'intolérance aiguës à la perfusion, modérées ou légères, il est nécessaire de mettre en œuvre un traitement adapté :

- réduction de la vitesse de perfusion, voire interruption temporaire de la perfusion jusqu'à disparition des symptômes,
- administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes.

En cas d'antécédent de réactions d'intolérance aiguës légères ou modérées, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes administré per os ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion peut éviter des réactions ultérieures.

2. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles :

- une hypersensibilité au médicament mettant en jeu le pronostic vital est une contre-indication à l'administration de Replagal® ou de Fabrazyme® ;
- si des réactions sévères de type allergique ou anaphylactique se produisent, l'interruption immédiate de la perfusion est recommandée et un traitement approprié doit être instauré.

## Quelles sont les associations médicamenteuses contre-indiquées ?

En raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l'alpha-galactosidase, Replagal® et Fabrazyme® ne doivent pas être associés :

- à la chloroquine,
- à l'amiodarone,
- au monobenzone,
- à la gentamicine.

## Traitements adjuvants

Bien qu'ils n'aient pas fait l'objet d'étude contrôlée au long cours dans la maladie de Fabry, l'utilisation des mesures et traitements symptomatiques suivants est recommandée sur la base d'un accord professionnel :

- mesures hygiéno-diététiques, dont arrêt du tabac ;
- traitement des douleurs : carbamazépine, diphénylhydantoïne, gabapentine, amitriptyline ;
- néphro- et vasculo-protection, afin de contrôler la tension artérielle et la protéinurie : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes du récepteur de l'angiotensine (sartans) ;
- prévention primaire des AVC ischémiques : anti-agrégants plaquettaires, traitement diététique pauvre en lipides voire statines.

Nous vous rappelons l'obligation de déclarer tous les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être dus à l'administration de Fabrazyme® ou de Replagal® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts praticiens présidé par le Docteur Dominique Germain et composé de :

Jean-Yves Artigou,  
Karelle Benistan,  
Gérard Besson,  
Christine Broissand,  
Catherine Caillaud,  
Anne Castot,  
Brigitte Chabrol,  
Pierre Clavelou,  
Nathalie Dumarcet,  
Bertrand Dussol,  
Alain Fouilhoux,  
Jean-Pierre Grünfeld,  
Nathalie Guffon,  
Murielle Jousselin-Pautrot,  
Didier Lacombe,  
Irène Maire.

Ce document a été validé par la Commission d'AMM du 18 janvier 2007 présidée par le Pr Daniel Vittecoq.

## Annexe

### Avis thérapeutique auprès d'un centre de référence maladie de Fabry

Centre de référence national de la maladie de Fabry et des maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire, coordonnateur : Dr Dominique-Paul GERMAIN, unité fonctionnelle de génétique clinique, service de génétique, hôpital européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme ; coordonnateur : Dr Nathalie GUFFON, département de pédiatrie, hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon.

Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme regroupant le centre du Dr Guy TOUATI, service des maladies du métabolisme, hôpital Necker - Enfants malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et le centre du Dr Hélène OGIER DE BAULNY, service de neurologie, maladies métaboliques, hôpital Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Centre de référence pour les maladies lysosomales neurologiques, coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG, service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant, coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL, service de neurologie pédiatrique, hôpital La Timone, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE, Clinique de pédiatrie (gastro-entérologie, hépatologie et nutrition), Hôpital Jeanne-de-Flandre, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, coordonnateur : Pr François FEILLET, service de médecine infantile, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.



143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex  
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)