



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

# Maladie de Fabry

## Protocole national de diagnostic et de soins

**Novembre 2010**

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>Synthèse médecin généraliste .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Bilan initial.....</b>	<b>8</b>
1.1 Objectifs principaux .....	8
1.2 Professionnels impliqués.....	8
1.3 Évaluation initiale.....	9
1.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal .....	15
<b>2. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>16</b>
2.1 Objectifs.....	16
2.2 Professionnels impliqués.....	16
2.3 Information et éducation thérapeutique.....	17
2.4 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry.....	18
2.5 Traitements non spécifiques .....	20
<b>3. Suivi .....</b>	<b>22</b>
3.1 Objectifs.....	22
3.2 Professionnels impliqués.....	22
3.3 Rythme et contenu des consultations .....	22
<b>Annexe 1. Groupe des experts du PNDS .....</b>	<b>26</b>
<b>Annexe 2. Mise au point de l’Afssaps – Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry – Février 2007.....</b>	<b>28</b>
<b>Annexe 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry .....</b>	<b>36</b>
<b>Annexe 4. Références .....</b>	<b>37</b>

### **Mise à jour des PNDS / ALD**

*Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la maladie de Fabry a été élaboré par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008.*

*Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).*

## Synthèse médecin généraliste

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Maladie de Fabry » disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due au déficit en  $\alpha$ -galactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides (principalement le globotriaosylcéramide encore appelé GL-3, CTH ou Gb<sub>3</sub>) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, rénales, cardiaques, gastro-intestinales, cochléaires et neurologiques.

Un diagnostic plus précoce peut conduire à l'instauration d'un traitement par enzymothérapie substitutive à même d'éviter la survenue de lésions irréversibles. La maladie de Fabry est, en effet, encore souvent diagnostiquée avec retard puisque l'âge moyen au diagnostic est de 29 ans. Le médecin généraliste peut jouer un rôle déterminant en évoquant une maladie de système et en orientant les malades vers un centre de compétence ou le centre de référence. La maladie de Fabry doit être envisagée dès l'enfance, chez les garçons, devant un ou plusieurs des signes cliniques évocateurs suivants :

- douleur des mains ou des pieds ;
- impression de ne pas transpirer suffisamment ;
- difficulté d'adaptation à la chaleur et à l'exercice physique ;
- angiokératomes (papules kératosiques violacées de topographie variable, volontiers situées dans la zone du caleçon et sur les muqueuses).

Ces signes doivent faire évoquer la maladie de Fabry et faire rechercher des dépôts cornéens à l'examen à la lampe à fente (signe quasi pathognomonique).

La maladie est généralement reconnue après la 2<sup>e</sup> décennie devant des complications :

- un ou plusieurs AIT ou AVC sans facteur de risque particulier ;
- une insuffisance coronarienne, une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme ;
- une altération de la fonction rénale ;
- une cardiomyopathie, des troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque ;
- une atteinte cochléo-vestibulaire (surdité, vertiges, acouphènes) uni- ou bilatérale.

L'interrogatoire oriente aussi vers le diagnostic d'une maladie de Fabry s'il existe dans la famille des décès chez des personnes de moins de 50 ans,

principalement de sexe masculin, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque ou des cas d'insuffisance rénale.

Le diagnostic repose chez le patient de sexe masculin sur la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes ou le plasma ; une valeur effondrée confirme le diagnostic de maladie de Fabry.

Les femmes hétérozygotes présentent des signes de la maladie plus tardivement et généralement d'intensité moindre.

Chez les femmes et les jeunes filles, seul un génotypage (recherche de la mutation du gène GLA) permet d'affirmer le diagnostic.

Le génotypage d'un cas masculin est néanmoins utile car il facilite le dépistage familial. Dans tous les cas, une enquête familiale devra être réalisée après diagnostic d'un cas index.

Un suivi spécialisé régulier est indispensable, chez les hommes, les femmes et les enfants.

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
CETF	Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Fabry
CPAMTS	Caisse primaire d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
ECG	Électrocardiogramme
FO	Fond d'œil
Gb <sub>3</sub>	Globotriaosylcéramide (ou GL-3 ou CTH)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste d'actes et prestations
MF	Maladie de Fabry
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TES	Traitement enzymatique de substitution
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
SA	Semaine d'aménorrhée
DFG	Débit de filtration glomérulaire
PBR	Ponction biopsie rénale
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
FA	Fibrillation Auriculaire
FISH	Hybridation <i>in situ</i> fluorescente

## Introduction

### Objectif

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade atteint de la maladie de Fabry (MF).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de la maladie de Fabry.

### Méthode

Après analyse de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la méthode publiée par la HAS et discuté par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a coté chacune des propositions énoncées (annexe 2). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire.

Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

### La maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en alpha-galactosidase A, de transmission liée au chromosome X.

L'alpha-galactosidase A clive le globotriaosylcéramide (Gb<sub>3</sub> ou GL-3) en lactosylcéramide et galactose. Dans la MF, le globotriaosylcéramide est accumulé dans pratiquement tous les types cellulaires de l'organisme.

L'incidence de la MF est mal connue, estimée entre 1/60 000 et 1/35 000 naissances.

La prise en charge de la MF, maladie multisystémique, est complexe et nécessite une adaptation à chaque patient et une évaluation multidisciplinaire. Son expression clinique est variable.

- Chez les hommes hémizygotés, on distingue deux principaux phénotypes :
  - la forme classique, avec une maladie de surcharge multiorgane, responsable de manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires dès l'enfance puis de lésions viscérales, rénales, cardiaques, vasculaires et neurologiques dès l'âge adulte jeune entraînant une morbi-mortalité élevée ;
  - les formes atténuées avec un tableau clinique incomplet (en particulier le variant cardiaque). Certains patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique dite « idiopathique » sont en fait porteurs d'une MF.

En réalité, un diagnostic précoce est possible sur des signes évocateurs observés dès l'enfance :

- douleurs souvent violentes des mains ou des pieds ;
- impression de ne pas transpirer suffisamment ;
- difficulté d'adaptation à la chaleur et à l'exercice physique ;
- angiokératomes (papules kératosiques violacées de topographie variable, volontiers situées dans la zone du caleçon et sur les muqueuses).

Ces signes doivent faire évoquer la maladie de Fabry et faire rechercher des dépôts cornéens à l'examen à la lampe à fente (signe quasi pathognomonique).

- Les femmes hétérozygotes, souvent totalement asymptomatiques, peuvent néanmoins exprimer les signes du déficit plus tardivement et à un degré souvent atténué par rapport aux hémizygotés.

Il existe actuellement un traitement spécifique de la MF basé sur l'enzymothérapie de substitution. Deux médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe :

- l'agalsidase alpha à la dose de 0,2 mg/kg une semaine sur deux ;
- l'agalsidase bêta à la dose de 1 mg/kg une semaine sur deux.

Le traitement par enzymothérapie de substitution devrait être débuté avant la survenue d'atteintes irréversibles telles que des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions de fibrose cardiaque ou rénale, d'où l'intérêt de reconnaître les signes précoces de la maladie dans l'enfance.

Les traitements symptomatiques sont par ailleurs importants pour améliorer la qualité de vie de ces patients.

# 1. Bilan initial

## 1.1 Objectifs principaux

- Établir le diagnostic de maladie de Fabry.
- Préciser l'atteinte initiale (nombre d'organes atteints et degré d'atteinte).
- Informer sur le caractère familial de la maladie.
- Poser les indications thérapeutiques.

## 1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une MF est multidisciplinaire.

- Elle est réalisée par l'équipe pluridisciplinaire d'un centre de référence/compétence de la maladie de Fabry (liste en annexe 3). Les spécialistes les plus souvent impliqués sont :
  - généticien ;
  - néphrologue ;
  - interniste ;
  - dermatologue ;
  - pédiatre.
- Les autres spécialistes dont l'avis peut être nécessaire en fonction du tableau clinique sont :
  - biologiste ;
  - cardiologue ;
  - chirurgien cardiaque ;
  - gastro-entérologue ;
  - neurologue ;
  - ophtalmologue ;
  - oto-rhino-laryngologiste ;
  - pneumologue ;
  - psychiatre ;
  - radiologue ;
  - rhumatologue ;
  - urologue.
- Le médecin traitant assure la prise en charge générale du patient, en coordination avec le centre de référence/compétence.

## 1.3 Évaluation initiale

### ► Examen clinique : avis du comité d'évaluation du traitement de la maladie de Fabry (CETF)

L'interrogatoire recherche :

- des antécédents familiaux de MF (établir un arbre généalogique) ;
- des symptômes évocateurs, en particulier acroparesthésies, anhidrose, symptomatologie digestive, etc. ;
- des signes généraux : asthénie, altération de l'état général ;
- des facteurs de risque cardio-vasculaire : HTA, tabagisme, dyslipidémie, diabète, obésité.

Chez l'enfant : des manifestations douloureuses (acroparesthésies et crises douloureuses paroxystiques articulaires ou abdominales).

- ▶ Facteurs déclenchants : exercice, fatigue, émotions, variations de température (chaleur ou froid).
- ▶ Signes associés : fièvre, syndrome inflammatoire biologique.
- ▶ Diagnostic différentiel : polyarthrite juvénile, érythromélagies, rhumatisme articulaire aigu, syndrome de fatigue chronique.

L'examen physique recherche des signes d'atteinte spécifique :

- ▶ Rénale
  - bandelette urinaire : protéinurie, hématurie
  - signes d'insuffisance rénale
- ▶ Cardiaque
  - palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée
  - souffle cardiaque (valvulopathie)
- ▶ Neurologique
  - atteinte périphérique : acroparesthésies
  - atteinte centrale : AIT, AVC
- ▶ Dermatologique
  - angiokératomes (préciser leur nombre et leur localisation)
  - hypohidrose
  - lymphœdème des membres inférieurs
- ▶ Ophtalmologique
  - opacités cornéennes (cornée verticillée, par l'examen à la lampe à fente)
  - tortuosités conjonctivales
  - cataracte

- tortuosités réiniennes (fond d'œil)
- thrombose de la veine centrale de la rétine
  
- ▶ ORL
  - hypoacousie (audiogramme)
  - acouphènes
  - vertiges
  - syndrome vestibulaire
  
- ▶ Pulmonaire
  - pseudo-asthme
  - dyspnée
  
- ▶ Digestive
  - douleurs abdominales
  - diarrhée, constipation, alternance diarrhée-constipation
  - inappétence
  
- ▶ Rhumatologique
  - ostéopénie/ostéoporose

Il évalue l'impact sur la qualité de vie :

- ▶ syndrome douloureux
- ▶ retentissement psychologique, scolaire ou socioprofessionnel
- ▶ dépression.

### ▶ Confirmation biologique du diagnostic

La confirmation biologique du diagnostic doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé, engagé dans une démarche de contrôle de qualité.

- Chez les hommes, il repose sur la mise en évidence du déficit de l'activité de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes et/ou sur goutte de sang séché.
  
- ▶ Actuellement, la mesure est réalisée avec un substrat synthétique, la spécificité de la réaction étant assurée par l'addition d'un inhibiteur de l'alpha-galactosidase B : la N-acétyl D-galactosamine. L'activité est non détectable ou très fortement diminuée dans les formes sévères classiques ; une activité résiduelle de 1 à 12 % peut être retrouvée dans les formes plus modérées et en particulier dans le variant « cardiaque » porteur de la mutation p.Asn215Ser.

- Le déficit étant ubiquitaire, tous les milieux biologiques permettent le diagnostic : plasma, taches de sang séchées sur papier buvard, leucocytes, lymphoblastes, fibroblastes, biopsies tissulaires. Tout déficit dans le plasma doit être vérifié dans les leucocytes en raison d'exceptionnels faux positifs et faux négatifs.

L'analyse du gène codant pour l'alpha-galactosidase A (gène GLA), qui n'est pas indispensable au diagnostic chez l'hémizyote, est nécessaire à la réalisation de l'enquête familiale. Plus de 475 mutations ont été décrites (*Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff*, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

- Chez les femmes, le diagnostic est plus délicat :
  - S'il existe un cas masculin dans la famille, le diagnostic d'hétérozygotie repose sur la mise en évidence de la mutation précédemment identifiée chez le malade.
  - Dans le cas où aucun cas familial n'est connu ou étudié, le diagnostic de certitude est plus difficile à établir :
    - L'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A peut être normale chez une femme hétérozygote du fait d'une inactivation préférentielle de l'X muté.
    - L'excrétion du Gb<sub>3</sub> urinaire (en dehors du cas de la mutation p.Asn215Ser et des malades ayant eu une greffe rénale) est généralement augmentée modérément mais peut être normale chez les hétérozygotes.
    - Le séquençage complet du gène GLA est donc souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic.

### ► Annonce du diagnostic

Il s'agit d'une double annonce : celle de la maladie chronique grave et celle de l'origine génétique.

Les circonstances de l'annonce vont avoir une incidence directe sur le processus d'adaptation personnelle et familiale à la maladie à long terme. Il convient donc de prendre le temps de l'annonce et de revoir le patient dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à ses questions. Il semble que dans ces situations d'annonce, seules 10 % des informations données sont retenues. Pour un enfant, il est souhaitable que les deux parents soient présents.

L'explication de l'origine génétique doit être fournie avec tact et prudence. Il faut faire comprendre le mode de transmission par les mères lorsqu'elles sont reconnues comme conductrices (hétérozygotes) : probabilité qu'un garçon soit atteint : 50 %, qu'une fille soit transmettrice : 50 %, en évitant toute notion de culpabilité maternelle, et souligner le fait que les garçons d'un père atteint seront toujours sains, ses filles toujours conductrices, mais non forcément malades.

### ► Examens paracliniques

- Exploration néphrologique
  - mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG)
  - en fonction des constatations néphrologiques, peuvent être indiquées :
    - ponction - biopsie rénale (PBR)
    - échographie rénale (kystes, taille des reins, etc.)
- Exploration cardiaque
  - ECG de repos (à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, de signes d'ischémie myocardique)
  - échocardiographie Doppler (à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'une valvulopathie, d'anomalies de cinétique segmentaire)
  - peuvent parfois aussi être indiqués :
    - holter ECG sur 24 heures (troubles du rythme ou de la conduction)
    - scintigraphie myocardique d'effort (insuffisance coronarienne)
    - IRM cardiaque (doute sur une HVG, recherche de zones de rehaussement tardif au gadolinium...)
    - coronarographie pour confirmer une atteinte coronarienne
- Exploration neurologique
  - IRM encéphalique à la recherche d'un AVC ischémique asymptomatique (séquelles d'accidents vasculaires ischémiques, anomalies de signal de la substance blanche des régions périventriculaires et des régions cortico-sous-corticales)  
Elle ne sera demandée avant l'âge de 12 ans que si un antécédent d'AVC est suspecté
  - tests d'évaluation de la douleur
  - si nécessaire, évaluation mnésique

- exploration ORL
  - exploration de l'audition : audiogramme, potentiels évoqués auditifs (PEA)
  - en fonction des constatations ORL, une exploration des fonctions vestibulaires peut être indiquée.
  
- Exploration ophtalmologique
  - fond d'œil
  - examen à la lampe à fente
  - peuvent parfois être indiqués :
    - champ visuel
    - mesure de la tension intraoculaire
  
- Exploration osseuse
  - chez l'adulte, une ostéodensitométrie (recherchant une ostéoporose ou une ostéopénie) peut être proposée.
  
- Exploration pulmonaire
  - explorations fonctionnelles respiratoires (recherchant syndrome obstructif, etc.) et radiographie ou tomodensitométrie thoracique si besoin.

<b>Examens d'imagerie et explorations fonctionnelles</b>	
Radiographie de thorax face	(X)
ECG	X
Holter des 24 h	(X)
Échographie cardiaque	X
Échographie rénale	(X)
IRM cardiaque	(X)
IRM cérébrale	X
Débit de filtration glomérulaire	X
Ponction-biopsie rénale	(X)
Ostéodensitométrie	X
Audiogramme	X
PEA	(X)
EFR	(X)
Examen ophtalmologique et fond d'œil	X

X examen recommandé ; (X) selon symptômes

### ► Examens hématologiques et biochimiques

- Urée sanguine, créatininémie :  
à la recherche d'une insuffisance rénale chronique.
- Cystatine C :  
La cystatine C est un marqueur de la filtration glomérulaire plus sensible que la créatininémie.
- Ionogramme sanguin, protides totaux, à la recherche :
  - d'une hyperkaliémie (insuffisance rénale chronique, traitement par IEC)
  - d'une anomalie du bilan acido-basique (insuffisance rénale)
- Exploration d'une anomalie du bilan lipidique :
  - cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides
- Glycémie
- Bilan phosphocalcique avec dosage des phosphatases alcalines, de la parathormone, de la vitamine D, de la calcémie, de la phosphorémie et du ratio calciurie/créatininurie en cas d'insuffisance rénale chronique ou d'ostéoporose
- Hémogramme, à la recherche :
  - d'une anémie carencielle (en fer, folates, vitamine B12) fréquente en cas d'insuffisance rénale chronique
- Bilan urinaire, (sur échantillon d'urines fraîches du matin), à la recherche d'une protéinurie et de troubles de la concentration des urines :
  - ionogramme urinaire, créatininurie, microalbuminurie, protéinurie

### ► Examens biologiques spécifiques en cas de traitement enzymatique substitutif

- Concentration initiale du Gb<sub>3</sub> urinaire :  
L'excrétion urinaire du globotriaosylcéramide (Gb<sub>3</sub>) est généralement très augmentée.  
Elle est normale ou peu élevée chez les malades porteurs de la mutation p.Asn215Ser ou de certains variants cardiaques et chez les malades ayant eu une greffe rénale.

- Dosage des anticorps antiagalsidase :

Le dosage des anticorps antiagalsidase devrait être systématique avant traitement et réalisé régulièrement sous traitement enzymatique substitutif.

## 1.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal

- ▶ **Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique.**

Il a pour objectifs :

- d'informer les couples à risque :
  - de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme hémizygote ou hétérozygote,
  - des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission,
  - de l'indication éventuelle d'un diagnostic prénatal ;
- de réaliser un arbre généalogique et d'informer les apparentés sur la MF et sur son mode de transmission liée à l'X, sur l'âge de début et son expressivité clinique variables. L'identification du génotype permet le dépistage fiable des hétérozygotes de la famille.

### ▶ Diagnostic prénatal

L'indication doit être soigneusement discutée. Lorsque les parents, à l'issue de la consultation de conseil génétique, en font la demande, celle-ci est examinée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de diagnostic prénatal. Le nombre de diagnostics prénatals réalisés a beaucoup diminué depuis la disponibilité de la thérapie enzymatique substitutive.

Chez les femmes reconnues hétérozygotes, un diagnostic prénatal n'est proposé que pour les fœtus masculins, car il est impossible de prédire si les femmes développeront une maladie et son degré de sévérité éventuelle.

Si l'indication est retenue par le comité de concertation pluridisciplinaire, la procédure est la suivante :

- détermination du sexe fœtal sur sang maternel à 8/10 SA ;
- biopsie de villosités chorales à 12/13 semaines d'aménorrhée (SA) (ou plus rarement ponction de liquide amniotique avec culture) si le fœtus est de sexe masculin ;
- étude directe de la mutation lorsqu'elle est connue ;
- si mutation non connue : dosage enzymatique sur prélèvement de villosités chorales ou sur cellules amniotiques cultivées.

## 2. Prise en charge thérapeutique

### 2.1 Objectifs

- Améliorer, stabiliser ou ralentir l'évolution multisystémique de la maladie.
- Améliorer la qualité de vie et l'insertion scolaire ou socioprofessionnelle du patient.
- Favoriser l'information du patient, et de sa famille, sur sa maladie, ses complications et sur sa prise en charge.

### 2.2 Professionnels impliqués

- La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier d'un centre de compétence, en lien avec le centre de référence de la maladie de Fabry. Le comité d'évaluation du traitement de la MF (CETF) et le centre de référence de la maladie de Fabry évaluent de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles.

#### ► Personnel médical

- les spécialistes le plus souvent impliqués : néphrologue, interniste, pédiatre ;
- le médecin traitant : il est indispensable de favoriser la coordination avec le médecin traitant par la bonne tenue du dossier de soins ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique :
  - biologiste
  - cardiologue
  - chirurgien cardiaque
  - dermatologue
  - gastro-entérologue
  - généticien
  - interniste
  - médecin des centres de la douleur
  - néphrologue
  - neurologue
  - ophtalmologue
  - oto-rhino-laryngologiste
  - pédiatre
  - pneumologue
  - psychiatre

- radiologue
- rhumatologue
  
- ▶ **Personnel paramédical**
  - diététicien(ne)
  - infirmier(e)
  - psychologue
  
- ▶ **Travailleurs sociaux**
  - assistante sociale

## 2.3 Information et éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit permettre une bonne compréhension de la maladie par le patient.

L'information porte sur :

- la MF, ses symptômes, en précisant que toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- les traitements prescrits et les effets indésirables possibles ;
- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et l'interprétation de leurs résultats.

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- les modalités des perfusions à domicile : contact avec le personnel infirmier, matériel de perfusion, nécessité de la présence d'une tierce personne lors des perfusions, conduite à tenir en cas d'effets indésirables, manutention des boîtes de déchets (seringues, aiguilles), dossier de soins du patient tenu à jour par tout le personnel médical et paramédical ;
- comment se procurer le médicament dans l'établissement hospitalier le plus proche de son domicile. Le respect de la chaîne du froid pour la conservation des flacons est impératif ;
- comment anticiper de plusieurs semaines ou mois les départs en vacances, les voyages professionnels à l'étranger (stage, études) afin d'organiser le traitement enzymatique substitutif sur place ;
- éducation diététique pour les symptômes gastro-intestinaux (régime pauvre en graisses, en fibres, fractionnement des repas, etc.) et en cas d'insuffisance rénale (régime limité en protéines, en potassium et en sel) ;
- sevrage tabagique, lutte contre la sédentarité.

Ces actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe.

### ► Les associations de patients

Les professionnels de la santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)).

Les associations de patients viennent en aide, essentiellement en apportant un soutien psychologique auprès des patients. Elles contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

## 2.4 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry

- <sup>1</sup> Le traitement spécifique repose sur le traitement enzymatique substitutif (TES). Sa prescription initiale est subordonnée à la validation par le centre de référence ou un centre de compétence de la maladie de Fabry.

### ► Deux produits spécifiques sont disponibles : l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta

L'agalsidase bêta et l'agalsidase alpha sont des produits de synthèse obtenus par génie génétique, permettant un traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients avec un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A).

Les indications du TES sont, selon le CETF :

- Chez l'homme atteint de forme classique (absence d'activité enzymatique), l'enzymothérapie de substitution est proposée à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes.

---

<sup>1</sup> Ces médicaments ne sont concernés que dans le cadre précis de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

- Chez la femme et l'enfant symptomatiques, l'enzymothérapie de substitution peut être proposée au cas par cas, selon le contexte clinique et paraclinique.
- Chez la femme et l'enfant, pauci- ou asymptomatiques, l'enzymothérapie ne doit pas être systématique, en l'absence d'étude démontrant l'intérêt d'une prévention.
- Le traitement par enzyme de substitution doit être supervisé par un médecin du centre de référence/compétence ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Fabry.

La posologie de l'agalsidase bêta est de 1 mg/kg de poids corporel, toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse. Celle de l'agalsidase alpha est de 0,2 mg/kg de poids corporel.

### ► Efficacité

L'enzymothérapie favorise la stabilisation :

- des douleurs ;
- de la fonction rénale ;
- de la masse cardiaque ;
- de l'excrétion urinaire de Gb<sub>3</sub> ;
- de la symptomatologie digestive.

### ► Surveillance des traitements

Les infirmières doivent être formées aux modalités de perfusions du TES. La reconstitution de la préparation ne doit être réalisée qu'une fois le patient présent et perfusé, sans syndrome fébrile.

En cas de réactions d'hypersensibilité légère ou modérée, le traitement peut être poursuivi, après réduction de la vitesse de perfusion et prémédication par antihistaminiques, paracétamol, ibuprofène et/ou corticostéroïdes.

En cas de réactions sévères ou anaphylactiques, l'interruption immédiate de la perfusion doit être envisagée et un traitement approprié démarré.

Le dosage des anticorps antiagalsidase permet un monitoring optimal du traitement et une éventuelle adaptation de posologie.

L'identification de marqueurs biologiques permettant de documenter l'efficacité et les bénéfices cliniques au long cours de la thérapie reste un challenge non résolu à ce jour. L'intérêt du dosage de Gb<sub>3</sub> plasmatique et/ou urinaire comme marqueur biologique fait ainsi l'objet d'études d'évaluation.

Après plusieurs années de perfusions, certains patients annulent ou reculent les séances de perfusion, voire le suivi en consultation. Ce relâchement de l'observance thérapeutique peut faire proposer une psychothérapie de soutien.

## 2.5 Traitements non spécifiques

*Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.*

### ► Acroparesthésies

Elles sont traitées au mieux par des médicaments anticonvulsivants de type carbamazépine, gabapentine ou phénytoïne car les antalgiques, même de classe III, ont des résultats décevants. La carbamazépine est indiquée en premier lieu chez l'enfant, car il existe peu d'effets secondaires.

### ► Atteintes cardio-vasculaires

- Prévention des AVC ischémiques
- Traitement de l'HTA  
Il ne comporte pas de particularité.
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire  
Ils peuvent nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque.
- Troubles du rythme cardiaque auriculaire (fibrillation auriculaire, tachysystolie ou flutter atriaux)  
Le traitement comprend deux types d'interventions (guide ALD FA) :
  - ▶ la prévention des accidents thrombo-emboliques ;
  - ▶ la prise en charge du trouble du rythme.
- Troubles du rythme ventriculaire graves  
Les bêtabloquants sont un traitement de choix.  
Le défibrillateur implantable peut s'avérer nécessaire (guide ALD troubles du rythme ventriculaire graves).

- Anomalie du bilan lipidique  
En cas d'hypercholestérolémie, une statine doit être prescrite.
- Insuffisance cardiaque  
En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (situation la plus fréquente), aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité et il importe de rechercher une cause curable (essentiellement HTA).

### ► Insuffisance rénale

Chez les **patients parvenus en insuffisance rénale terminale**, la dialyse et la greffe rénale répondent aux indications habituelles.

Lorsqu'une transplantation rénale familiale est envisagée, il est nécessaire d'exclure les donneurs hémi- ou hétérozygotes par un dépistage génétique spécialisé.

En l'absence de recommandations spécifiques à la maladie de Fabry, la prescription d'un régime hypoprotidique, d'érythropoïétine, de calcium, de vitamine D, d'allopurinol est fonction des données cliniques, biologiques et paracliniques inhérentes à l'insuffisance rénale (**avis du comité d'évaluation du traitement de la maladie de Fabry**).

Les adaptations posologiques des traitements tiennent compte des recommandations habituelles en cas d'insuffisance rénale.

### ► Atteintes ORL

**Sur le plan ORL**, les possibilités thérapeutiques ne sont pas spécifiques, vasodilatateurs et bolus de corticoïdes en cas de surdité brusque et appareillage auditif ou implants cochléaires en cas de surdité sévère ou cophose.

### ► Atteintes digestives

**En cas de symptômes gastro-intestinaux**, un régime pauvre en graisses et en fibres, fractionné avec plusieurs petits repas dans la journée, et des prokinétiques peuvent être prescrits.

### ► Ostéoporose

En cas d'ostéoporose, les bisphosphonates pourront être prescrits en fonction de l'atteinte rénale, du bilan phospho-calcique et du risque fracturaire.

## 3. Suivi

### 3.1 Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial.
- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte lésionnelle connue, dépister une nouvelle atteinte lésionnelle).
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements.
- Évaluer l'observance des traitements.
- Évaluer les connaissances du patient concernant la maladie, son traitement, et le conseil génétique.
- Discussion d'un séjour à l'étranger, d'un projet de grossesse.
- Dépister et traiter une éventuelle comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la MF et de son traitement.

### 3.2 Professionnels impliqués

- Le médecin responsable du centre de référence et/ou de compétence de la maladie de Fabry assure le suivi du patient, en lien avec le médecin traitant.
- Les autres spécialistes interviennent à la demande du médecin responsable.
- Médecins scolaires (projet personnalisé de scolarisation) et médecins du travail.
- Tout autre professionnel participant à la prise en charge médico-sociale du patient.

### 3.3 Rythme et contenu des consultations

#### ► Examen clinique

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial, de la thérapeutique mise en œuvre et de l'évolution.

Une hospitalisation ou une consultation multidisciplinaire, au moins une fois par an, est préconisée par le CETF pour tous les patients.

En cas de TES, de manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- chaque 15 jours pendant 3 mois ;
- tous les 6 mois pendant 1 an ;
- puis annuellement.

### ► Examens complémentaires

- Suivi biologique

Examen	Bilan initial	Bilan à 6 mois	Bilan annuel
Créatininémie	X	X	X
Cystatine C	(X)		(X)
Débit de filtration glomérulaire	X		(X)
Ionogramme urinaire, créatininurie	X	X	X
Microalbuminurie	X	X	X
Protéinurie	X	X	X
Kaliémie	X		X
Glycémie à jeun	X		(X)
Bilan lipidique	X		X
Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, ratio calciurie/créatininurie	(X)		(X)
Hémogramme	X		X
Albuminémie	X		(X)
Protides totaux	X		X

X examen recommandé ; (X) si besoin

- Surveillance de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire, ionogramme sanguin, créatinine, protéinurie, créatininurie). Elle sera plus rapprochée, en cas d'atteinte rénale.

Chez les malades non traités :

- l'intérêt du dosage du globotriaosylcéramide (Gb<sub>3</sub>) dans les urines n'est pas démontré ;
- en l'absence de détérioration de la fonction rénale, il est proposé tous les 3 ans ;

- en cas de détérioration de la fonction rénale, des dosages supplémentaires peuvent être nécessaires.

Chez les malades traités par enzymothérapie substitutive :

- excrétion urinaire de globotriaosylcéramide (Gb<sub>3</sub>), il est conseillé de suivre ce biomarqueur, s'il est élevé, même si une absence de normalisation du Gb<sub>3</sub>urinaire peut s'observer malgré une amélioration clinique ;
- 1 dosage proposé tous les ans, en l'absence de modification du schéma thérapeutique.
  - Le dosage des anticorps antiagalactosidase n'est actuellement pas toujours réalisé en pratique courante.
- Évaluation de la douleur et de la qualité de vie :
  - les échelles de qualité de vie (SF-36) et d'évaluation de la douleur (BPI) peuvent être proposées.
- Surveillance cardiaque

*Les fréquences suivantes sont uniquement indicatives et peuvent varier (en plus ou en moins) en fonction de l'atteinte clinique initiale et de l'évolutivité de la maladie.*

- En l'absence de signes d'appel, la surveillance cardiaque est débutée à l'adolescence.
  - ECG au minimum tous les ans, à recherche de signe d'hypertrophie ventriculaire, de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, d'insuffisance coronarienne.
  - Échographie cardiaque tous les ans.
  - Autres examens en fonction de l'orientation clinique : IRM cardiaque, coronarographie, holter ECG sur 24 heures, scintigraphie d'effort.
- Surveillance ORL

Au minimum 1 fois/an, avec dépistage systématique :

- audiogramme 1 fois/an, plus fréquemment en cas de perte auditive ou d'intervention ;
  - PEA en cas d'anomalies audiométriques.
- Surveillance pulmonaire
    - Explorations fonctionnelles respiratoires si besoin.

- Surveillance neurologique
  - Surveillance en fonction de l'évolution.  
Le suivi comporte un examen neurologique systématique.
  
  - IRM cérébrale si des signes neurologiques nouveaux sont apparus ou si le patient rapporte des éléments évoquant la survenue d'un AIT. Elle sera complétée d'une angio-IRM à la recherche de dolichoectasies artérielles.
  
- Surveillance rhumatologique
  - Ostéodensitométrie tous les 5 ans.

## Annexe 1. Groupe des experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Dominique Germain, centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire, service de génétique médicale, hôpital Raymond-Poincaré (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) 92380 Garches, et réalisé avec les participants suivants :

### Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Dr Karelle Benistan, génétique médicale, CHU Raymond-Poincaré (AP-HP), Garches
- Dr Gérard Besson, neurologie, CHU Grenoble
- Dr Alain Fouilhoux, pédiatrie, CHU Lyon
- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond-Poincaré, Garches
- Pr Jean-Pierre Grünfeld, CHU Necker, Paris
- Pr Albert Hagège, cardiologie, HEGP Paris
- Pr Didier Lacombe, génétique médicale, CHU Bordeaux
- Dr Olivier Lidove, médecine interne, CHU Bichat, Paris
- Dr Irène Maire, laboratoire de biochimie, CHU Lyon

### Groupe de travail

- Dr Karelle Benistan, génétique médicale, CHU Raymond-Poincaré, Garches
- Pr Brigitte Chabrol, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU La Timone, Marseille
- Dr Philippe Cornet, généraliste, Vincennes
- Pr François Feillet, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy
- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond-Poincaré, Garches
- Dr Delphine Genevaz, association Vaincre les maladies lysosomales (VML), Massy,
- Mme Murielle Jusselin-Pautrot, Afssaps, Saint-Denis
- Dr Aïda Jolivet, médecin-conseil national, Cnamts
- Dr Philippe Perez, médecin-conseil national, RSI
- Mme Béatrice Sartoris, Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques (AIRG)
- Mme Nathalie Triclin, Association des patients de la maladie de Fabry (APMF), Vendresse

## Groupe de lecture

- Dr Ségolène Aymé, Orphanet, Paris
- Pr Djillali Annane, réanimation médicale, Garches
- Pr Christiane Auray Blais, biochimie, Canada
- Dr Frédéric Barbey, néphrologie, médecine interne, CHU Vaudois, Lausanne, Suisse
- Pr Daniel Bichet, néphrologie, médecine interne, Canada,
- Pr Pierre Clavelou, neurologie, CHU Clermont-Ferrand
- Dr Dries Dobbelaere, maladies métaboliques, pédiatrie, CHU Lille
- Pr Olivier Dubourg, cardiologie, CHU Ambroise-Paré, Boulogne
- Pr François Feillet, pédiatre, CHU Nancy
- Dr Marc Froissart, physiologie, HEGP Paris
- Dr Delphine Genevaz, association Vaincre les maladies lysosomales (VML)
- Pr Laurent Gouya, génétique et biologie moléculaire, CHU Ambroise-Paré, Boulogne
- Mme Anne Graftiaux, association AIRG
- Pr Roland Jaussaud, médecine interne, CHU Reims
- Dr François Labarthe, pédiatrie, CHU Tours
- Pr Bernard Lorcerie, médecine interne, Dijon
- Dr Rémi Maghia, dermatologie, CHG Brive-la-Gaillarde
- Pr Serge Melançon, maladies métaboliques, université McGill, Montréal, Canada
- Dr Christophe Orssaud, ophtalmologie, HEGP Paris
- Pr Christian Perrone, médecine interne, CHU Raymond-Poincaré, Garches
- Pr Patrice Prognon, faculté de pharmacie, Châtenay-Malabry
- Dr Bernard Richalet, néphrologie, CHG Saint-Lô
- Mlle Thi-Chien Tran, biostatistiques, CHU Raymond-Poincaré, Garches
- Mme Nathalie Triclin, Association des patients de la maladie de Fabry (APMF)

Il a été relu par les services concernés de l'AFssaps.

## Annexe 2. Mise au point de l’Afssaps – Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry – Février 2007

### 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 paraclinique.
- 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’évaluation 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 (Gb<sub>3</sub>, 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 rétinien 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 Gb<sub>3</sub> 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<sup>®</sup> (agalsidase alpha) ou Fabrazyme<sup>®</sup> (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 hémizygone 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-rénales) 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 > 1 g/24 h, 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<sup>®</sup>** : 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/h) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion ;
- **pour Replagal<sup>®</sup>** : 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 3).

## **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, caractère 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 à la perfusion aiguës, 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 : antiagrégants 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 Pr 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 Jousselein-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 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry**

**Centre de référence national de la maladie de Fabry et des maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire, coordonnateur : Pr Dominique P GERMAIN, Unité Fonctionnelle de génétique médicale, hôpital Raymond Poincaré (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Garches.**

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, coordonnateur : Dr Nathalie Guffon, hôpital Femme Mère Enfant, Hospices civils de Lyon.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, coordonnateur : Pr Pascale de Lonlay, hôpital Necker-Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, coordonnateur : Dr Hélène Ogier de Baulny, service de neurologie, maladies métaboliques, hôpital Robert-Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de référence des maladies lysosomales, 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.

## Annexe 4. Références

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Saint-Denis : Afssaps; 2005.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry. Saint-Denis : Afssaps; 2007.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations. Saint-Denis : Anaes; 2004.

American Heart Association, American Heart, American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, *et al.* Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007;116 (15):1736-54.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, *et al.* Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77-86.

Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J,

MacDermot KD, *et al.* Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002;11(2):121-46.

Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276(21):1163-7.

Brady RO, Uhlenhof BW, Jacobson CB. Fabry's disease: antenatal detection. *Science* 1971;172(979):174-5.

Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 2):S139-S143.

Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1216-21.

Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, *et al.* A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006;10(20):iii-113.

- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, *et al.* Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138(4):338-46.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, *et al.* Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9-16.
- Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, *et al.* Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8(9):539-48.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, *et al.* Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28(18):2256-95.
- European Society of Cardiology, Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
- European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
- Feriozzi S, Germain DP, Di Vito R, Legrand A, Ricci R, Barbey F. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy. *J Nephrol* 2007;20(4):437-43.
- Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005;68(1):93-5.
- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, *et al.* Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1547-57.
- Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle

essentielle : actualisation 2005. Recommandations. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2005.

Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, *et al.* Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006;36(9):654-62.

Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007;93(4):528-35.

Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28(10):1228-35.

Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JMG. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66(4):1589-95.

Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, *et al.* Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007;37(7):436-47.

Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, *et al.* Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):790-9.

Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta* 1981;112(2):247-51.

Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236-42.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249-54.

Mills K, Morris P, Lee P, Vellodi A, Waldek S, Young E, *et al.* Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(1):35-48.

MacMahon B, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, *et al.* Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, *et al.* Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118(3):924-32.

- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, *et al.* Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105(12):1407-11.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743-9.
- Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):345-54.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):210-4.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, *et al.* High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):31-40.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, *et al.* Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61(1):249-55.
- Tsakiris D, Simpson HKL, Jones EHP, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, *et al.* Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 7):4-20.
- Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, *et al.* Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE* 2007;2(7):e598.
- Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(2):87-95.
- Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, *et al.* Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75(1):65-74.



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)