

# → MALADIE DE FABRY : actualités thérapeutiques

DR OLIVIER LIDOVE - HÔPITAL DE LA CROIX SAINT SIMON

## INTRODUCTION

### 1 • Bref rappel historique

**1898** : Description de la maladie par 2 médecins allemands (J. Fabry) et anglais (W. Anderson).

**1967** : La maladie de Fabry (OMIM\* 301 500) est rapportée à un déficit en une enzyme, l'alpha-galactosidase A.

**2000 et années suivantes** : On reconnaît avec retard que les femmes peuvent être atteintes à des degrés divers, mais parfois aussi sévèrement que les hommes.

**2001** : 2 médicaments – enzymothérapies par voie intra-veineuse - obtiennent une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne, l'agalsidase alpha (Replagal®) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme®).

**2016** : Le médicament migalastat (Galafold®) qui est une molécule chaperon et se prend par voie orale, obtient une AMM européenne.

\*OMIM = Online Mendelian Inheritance in Men. Chaque maladie génétique a un code spécifique (301 500 pour la maladie de Fabry)

### 2 • Généralités

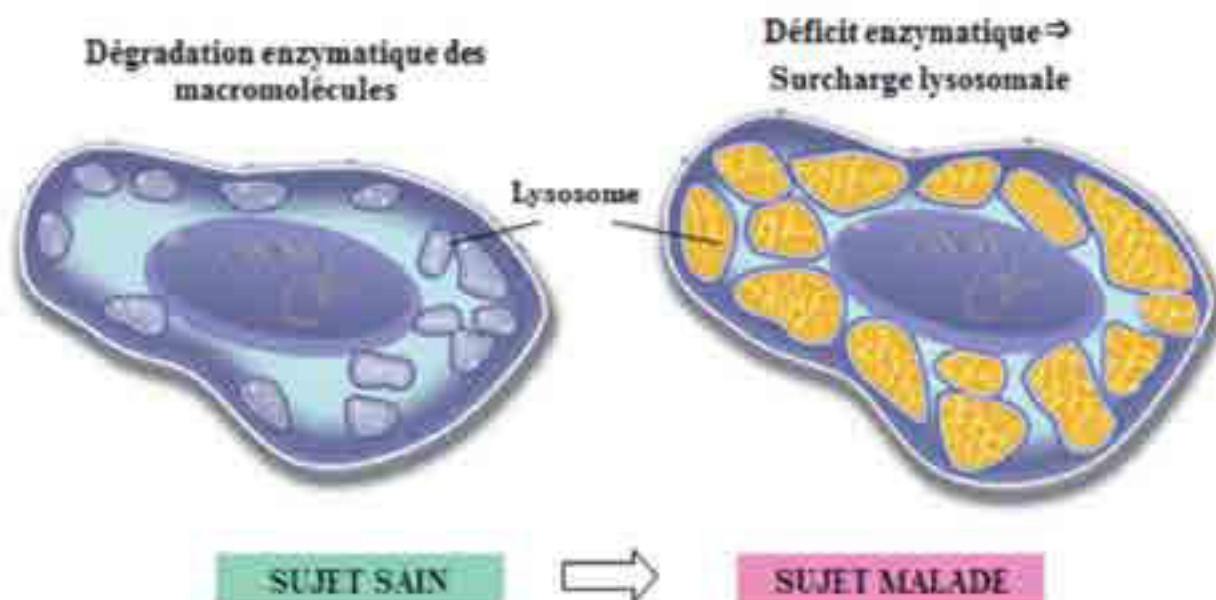
La maladie de Fabry est une maladie héréditaire liée à une anomalie d'un gène porté par le chromosome X entraînant un défaut d'activité d'une enzyme, l'alpha-galactosidase A.

Il en résulte une accumulation, par défaut de dégradation, de substances lipidiques (graisses) de type glycophospholipides, en particulier le Gb3 et le lyso-Gb3, au sein de structures intra-cellulaires appelées lysosomes.

Il s'agit donc d'une maladie de surcharge, mais, à l'inverse des autres maladies de surcharge, il n'est pas observé de gros foie ni de grosse rate.

Les dépôts accumulés sont situés principalement dans les cellules des parois des vaisseaux de nombreux organes. On les retrouve également dans les cellules du muscle cardiaque et, au niveau du rein, dans les podocytes qui sont des cellules qui recouvrent le versant externe de la membrane basale des glomérules.

## Physiopathologie : le lysosome



# RECHERCHE

L'atteinte préférentielle des vaisseaux perturbe la circulation d'aval qui se trouve réduite ; ce processus -ischémie- conduit au remplacement du tissu normal par un tissu « cicatriciel », fibreux, compromettant la fonction de l'organe.

Chez le sujet de sexe masculin (XY), la maladie de Fabry est habituellement sévère, avec atteinte progressive de plusieurs organes, et une activité de l'enzyme l'alpha-galactosidase A inférieure à 1%. Chez le sujet de sexe féminin (XX), le chromosome X non atteint par l'anomalie génétique permet une certaine activité enzymatique, toutefois très variable d'une patiente à l'autre (entre 1% et 30%), d'où une moindre sévérité de la maladie. Le diagnostic de la maladie de Fabry repose sur le dosage de l'activité de l'enzyme alpha-galactosidase A chez l'homme, et, chez la femme, par l'étude génétique qui consiste à analyser en totalité le gène GLA porté par l'X (séquençage complet).

## 3 • Bref rappel clinique

### 3.1 Quelles sont les manifestations cliniques de la maladie de Fabry ?

**3.1.1 Dans l'enfance et jusqu'à 16 ans**, des douleurs des extrémités (acroparesthésies), à type de brûlures, classiquement favorisées par le chaud, l'effort physique, le stress, associées parfois à des douleurs articulaires. Il n'y a pas de troubles moteurs ou de la sensibilité. Il peut s'y associer un syndrome de Raynaud (doigts qui changent de couleur au froid, avec pâleur, puis recoloration douloureuse).

Des angiokératomes, petites taches rouges foncées siégeant au niveau des fesses, des organes génitaux, de la face interne des cuisses, de la cavité buccale. Des anomalies oculaires et  $\frac{3}{4}$  des patients ont une anomalie de la cornée appelée cornée verticillée (ce terme vient de la botanique) avec aspect tourbillonnant de la cornée visible avec un examen à la lampe à fente (examen réalisé par un ophtalmologiste). Une baisse de l'acuité auditive ou hypoacousie. Une sécheresse de la peau par diminution de la sudation. Une albuminurie, premier signe clinique de l'atteinte rénale. Une fatigue, une apathie.

### 3.1.2 Plus tard entre 17 et 30 ans

Outre l'aggravation des manifestations précédentes (angiokératomes plus nombreux, albuminurie au-delà de 1g/jour...).

Une sensibilité à la chaleur, de la fièvre. Des douleurs abdominales avec une satiété précoce (manger trois bouchées et ne plus avoir faim). Une atteinte cardiaque, avec augmentation du volume du cœur (ventricule gauche), troubles de la conduction cardiaque entraînant une bradycardie (ralentissement du pouls) excessive nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

### 3.1.3 Au delà de 30 ans

Une maladie cardiaque plus sévère aboutissant à l'insuffisance cardiaque. Une maladie rénale chronique avec hypertension évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, nécessitant la dialyse ou la transplantation. Des complications neurologiques, AVC (accident vasculaire cérébral) ou AIT (accident ischémique transitoire) parfois récidivants, par atteinte des petites artères du cerveau, notamment dans sa partie postérieure. Une surdité.

## 3.2 Quelle est son évolution ?

La maladie de Fabry évolue en l'absence de traitements chez le sujet adulte vers des complications d'organes, cardiaques, rénales et cérébrales. L'atteinte cérébrale concerne environ 10% des patients. L'épaississement du cœur concerne 90% des hommes à l'âge de 30 ans et 60% des femmes à l'âge de 40 ans. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est fréquente chez l'homme (environ 50%) et concerne 10% des femmes.

## 4 • Mécanismes expliquant les différentes atteintes d'organes

La maladie de Fabry se caractérise par une accumulation dans de nombreux organes de Gb3. Cette accumulation de Gb3 est très nette au niveau des cellules qui recouvrent la paroi des vaisseaux sanguins, c'est à dire les cellules endothéliales. Avec le temps cette surcharge des cellules endothéliales de Gb3 peut atteindre jusqu'à 460 fois la normale. Elle est inversement corrélée avec l'activité résiduelle en alpha-galactosidase A.

### Atteinte vasculaire de la maladie de Fabry

Il est classiquement admis que les dépôts de Gb3 au sein des cellules endothéliales mais aussi au niveau d'autres cellules des vaisseaux comme les cellules musculaires lisses sont responsables d'anomalies conduisant à la réduction du flux sanguin (ischémie), à l'occlusion vasculaire et au remplacement du tissu d'aval par un tissu fibreux non fonctionnel. On observe en effet au cours de la maladie de Fabry

une prolifération des cellules musculaires lisses, un épaississement de la paroi vasculaire, une perte de l'élasticité vasculaire, la synthèse de facteurs favorisant l'occlusion vasculaire, ainsi que la diminution de synthèse par l'endothélium d'un facteur de dilatation du vaisseau, le NO ou nitrite d'oxyde.

A ce stade, il est important de souligner le poids des facteurs de risque cardiovasculaire dans l'évolution de la maladie de Fabry: tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, manque d'activité physique, hypertension. Leur correction fait partie intégrante du traitement de la maladie de Fabry.

### 5 • Résultats des enzymothérapies (ou ERT : enzyme replacement therapy)

Il s'agit d'apporter au patient l'enzyme déficient, soit l'alpha-galactosidase A. Deux formulations de l'alpha-Gal recombinante humaine ont été développées : l'agalsidase alpha ou Replagal® et l'algasidase bêta ou Fabrazyme®.

Résultats des enzymothérapies : expériences cumulées entre 2001 et 2015.

L'efficacité des deux enzymothérapies substitutives (agalsidase alpha = Replagal® et agalsidase bêta = Fabrazyme®) est essentiellement démontrée pour l'atteinte rénale à condition de débiter précocement le traitement, chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 60 ml/mn/1.73m<sup>2</sup> et la protéinurie inférieure à 1g/jour. Les deux enzymothérapies ont en outre démontré leur capacité à diminuer modérément l'épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du cœur, là aussi à condition de débiter tôt le traitement. A ce jour, il n'y a pas d'effet démontré cliniquement, concernant la prévention des accidents ischémiques cérébraux et l'amélioration de l'atteinte auditive.

#### 5.1 Résultats à 10 ans chez l'homme (et un peu chez la femme)

Nous avons rapporté un travail de synthèse de la littérature qui illustre le déclin important de la fonction rénale chez les patients ayant été uniquement traités par mesures symptomatiques (déclin de la fonction rénale entre - 7 et - 12 ml/mn/an).

Dans ce travail, nous avons revu les études de West avec l'agalsidase alpha, et celles de Breuning-Germain avec l'agalsidase bêta; ces études ont analysé l'évolution de la fonction rénale chez les patients en fonction de leur taux de protéinurie avant tout traitement enzymatique.

On constate dans ces trois études que le déclin annuel de la fonction rénale -réduction du débit de filtration glomérulaire- chez les patients ayant une protéinurie importante en relation avec des lésions de fibrose rénale (glomérulosclérose) est globalement identique aux résultats des patients non traités.

En revanche, lorsque l'enzymothérapie (alpha ou bêta), est initiée alors même qu'il y a moins d'1 g de protéinurie/jour, le déclin de la fonction rénale est alors compris entre - 1 et - 2 ml/mn/an, peu différent du déclin physiologique de la fonction rénale.

Une étude d'extension de phase 3 évaluant l'agalsidase bêta a été publiée avec des résultats à 10 ans : 52 patients ont été analysés, séparés en deux groupes, un groupe (32 patients) avec atteinte rénale légère et un groupe (20 patients) avec atteinte rénale plus marquée, notamment une protéinurie supérieure à 1g/jour. Au terme de 10 ans, 49 des 52 patients étaient en vie, avec absence d'événements cliniques (en particulier AVC) chez 42 des 52 patients. Un âge jeune et une faible atteinte rénale à l'initiation du traitement étaient les deux critères associés à des bons résultats de l'enzymothérapie. En revanche, une maladie rénale avancée à l'initiation du traitement est associée à une progression de la maladie.

L'évaluation à 10 ans de l'agalsidase alpha a montré que les résultats sur le cœur étaient très dépendants de l'échographie cardiaque réalisée avant traitement. En effet, chez 45 patients étudiés (21 hommes et aussi 24 femmes), aucun des patients n'ayant pas d'hypertrophie ventriculaire gauche avant traitement n'a développé d'hypertrophie par la suite. En revanche, les patients ayant déjà une hypertrophie avant traitement n'ont pas eu de diminution de la masse de leur ventricule gauche à long terme.

## 5.2 Résultats chez la femme

A ce jour, une seule étude prospective s'est intéressée spécifiquement à cette population. Au terme de 4 ans de traitement par agalsidase alpha, 36 femmes ont eu une globale stabilité clinique, en notant cependant plusieurs accidents cérébraux sous traitement.

Deux études menées chez des femmes atteintes de MF ont montré un possible effet de réduction de la protéinurie aussi bien chez certaines patientes traitées par agalsidase alpha que chez des patientes traitées par agalsidase bêta. Ce résultat n'a pas été démontré par les 2 enzymothérapies chez l'homme.

## 5.3 Résultats chez des patients jeunes

Des résultats préliminaires ont été rapportés aussi bien avec l'agalsidase alpha qu'avec l'agalsidase bêta. En synthèse, le traitement semble préventif chez les patients les plus jeunes, avec une stabilité de la fonction rénale, une absence inconstante d'épaississement du myocarde, et une bonne tolérance.

Une étude importante a été publiée en 2013 par une équipe norvégienne. Dans cette étude, 12 patients jeunes âgés de 7 à 33 ans ont reçu une enzymothérapie substitutive par agalsidase alpha ou agalsidase bêta pendant 5 ans. Des biopsies rénales ont été effectuées avant le début du traitement puis au terme de 5 ans de traitement. Les auteurs ont retrouvé une forte corrélation entre la dose cumulée d'enzymothérapie reçue et la réduction des inclusions de Gb3 au niveau des podocytes, cellules qui recouvrent le versant externe de la paroi des glomérules et qui sont les cellules rénales les plus difficiles à « purger » du Gb3. Cette étude tend à illustrer la capacité des enzymothérapies à prévenir les dépôts histologiques de Gb3.

Il est à noter qu'à ce jour, les autorisations de mise sur le marché des deux enzymothérapies stipulent que ces deux traitements doivent être débutés au plus tôt à l'âge de 7 ans.

## 5.4 Rattrapage en cas de déclin de la fonction rénale ?

L'intensification thérapeutique à savoir perfusion hebdomadaire au lieu d'une perfusion toutes les deux semaines par agalsidase alpha a été étudiée chez douze patients ayant tous un déclin du débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à 5 ml/mn par an.

Un seul patient sur les 12 a eu un effet positif sur son débit de filtration glomérulaire. En revanche, aucune amélioration rénale n'a été constatée chez la majorité des patients et la moitié a évolué vers l'IRC terminale nécessitant la dialyse.

## 5.5 Eléments d'évaluation oubliés

Le phénotype de la maladie de Fabry, véritable maladie systémique, inclut différentes atteintes d'organes, peu ou pas analysées dans la plupart des essais thérapeutiques: qualité de vie, retentissement psychologique, capacité d'effort, atteinte pulmonaire, maladie microvasculaire: « pied Fabry = pied diabétique ».

## 5.6 Conséquences des anticorps anti enzymothérapie : données in vitro et perspectives

L'enzymothérapie de la maladie de Fabry est en général bien tolérée. Des réactions allergiques, allant d'une simple éruption à d'exceptionnels collapsus en cours de la perfusion ou au décours de celle-ci ont été décrits. Les RCP (caractéristiques des médicaments) indiquent actuellement des valeurs différentes de 24% pour l'agalsidase alpha et de 79% pour l'agalsidase bêta. La plus grande fréquence des anticorps avec l'agalsidase bêta serait expliquée par des différences de glycosylation de l'enzyme. La présence d'anticorps n'influait pas la réponse clinique dans les 2 études princeps.

Le taux des anticorps diminuait fréquemment au cours du temps, avec disparition complète possible après plusieurs mois (tolérance immunologique). Les femmes, en raison d'une activité enzymatique résiduelle spontanée, développent moins souvent ces anticorps. La capacité neutralisante des anticorps -perte de fonction de l'enzymothérapie-n'est pas confirmée à ce jour, même si la formation de complexes circulants enzyme-anticorps augmente la fixation de ces complexes aux globules blancs, entraînant théoriquement une diminution de l'enzyme disponible pour les cellules endothéliales où siège le Gb3.

Des travaux visant à mieux préciser le rôle de ces anticorps sont actuellement en cours à l'INSERM.

### En synthèse, après 15 ans d'expérience des enzymothérapies :

- Stabilisation de la fonction rénale obtenue à condition de débiter tôt le traitement et de l'associer à une néphro-protection (par bloqueur du système rénine-angiotensine)
- Diminution de l'épaisseur du cœur, mais incomplète lorsque l'enzymothérapie est débutée tard
- Absence de preuve en termes de diminution de risque d'accident cérébral
- Absence de preuve à ce jour concernant l'amélioration de l'espérance de vie

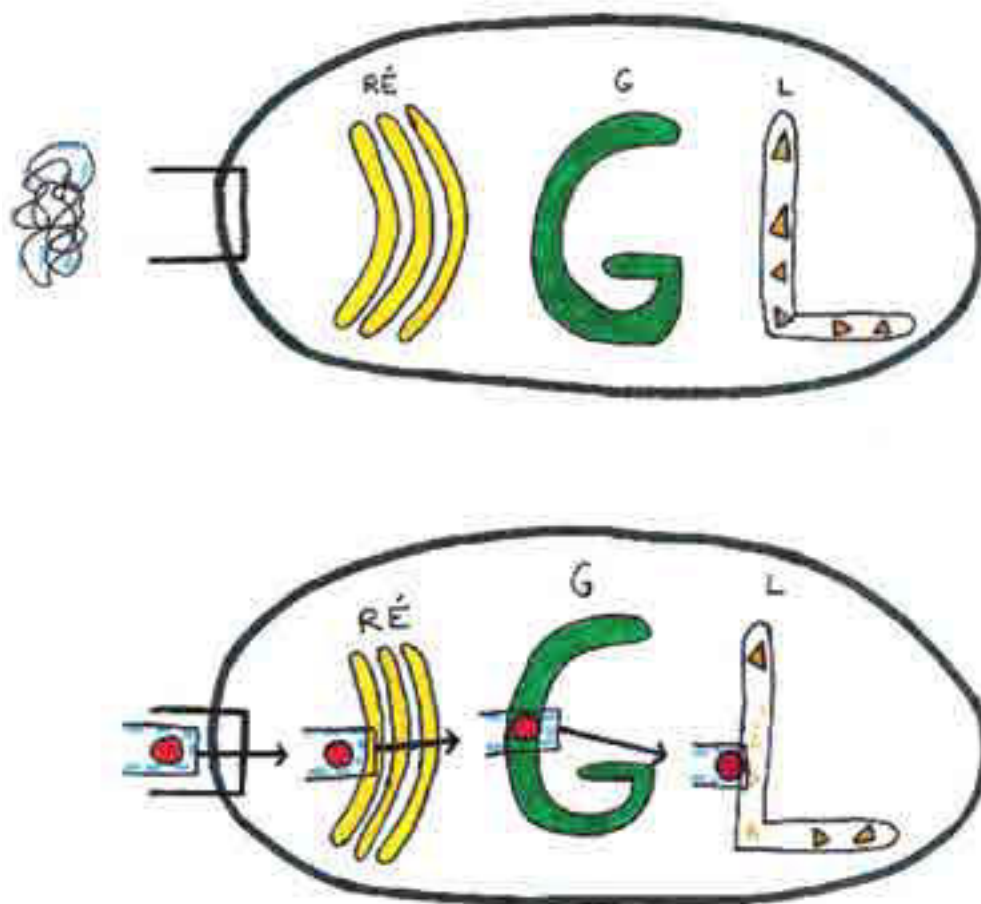
### 6 • Nouvelles perspectives de traitement Molécule chaperon: migalastat (Galafold®)

Le mécanisme d'action de ce nouveau médicament nécessite la présence d'enzyme résiduelle produite par le patient ou la patiente. Ceci concerne environ un tiers de la totalité des patients et patientes avec maladie de Fabry. Ce médicament est un chaperon pharmacologique administré par voie orale tous les

2 jours. Il permet de délivrer l'alpha galactosidase A résiduelle jusqu'au lysosome permettant son activité enzymatique de dégradation du Gb3. Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en Europe. Les conditions d'utilisation en France sont en train d'être précisées et reposaient jusqu'à il y a quelques mois sur les bases de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte : « le migalastat est indiqué chez les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry et porteurs de mutations sensibles au migalastat, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement enzymatique actuellement disponible ».

Le terme de mutation sensible rend compte du fait que la mutation en cause doit être déterminée préalablement à tout traitement par migalastat. Depuis début 2017, ce traitement est disponible dans le cadre de l'AMM, en première intention chez les patients éligibles et âgés de plus de 16 ans.

**Le schéma ci-dessous présente 2 situations différentes (sans et avec chaperon) :**



#### En haut :

L'enzyme résiduelle (tirets bleu ciel à gauche) est mal repliée et ne peut donc pas entrer dans la cellule pour atteindre le lysosome (L) et dégrader le Gb3 (triangles en orange)

#### En bas :

L'enzyme est mieux repliée, grâce au chaperon (rond rouge), entre dans le réticulum (Ré), puis dans le Golgi (G), puis atteint le lysosome (L) avec comme conséquence la possibilité de dégrader une partie du Gb3 (triangles en orange).

# RECHERCHE

Les résultats d'une étude de phase 3 randomisée contre placebo ont été rapportées en 2016. Ce travail a inclus initialement 67 patients mais seuls 50 d'entre eux étaient authentiquement porteurs de mutations « appropriées » à l'utilisation de migalastat.

Le traitement a été donné à raison de 150 mg par voie orale 1 jour sur 2. Des hommes et des femmes ont été inclus. La durée maximale de suivi a été de 48 mois chez certains patients.

Chez ces 50 patients, il a été constaté une stabilisation de la fonction rénale, une diminution de la masse du ventricule gauche, ainsi qu'une amélioration des symptômes gastro-intestinaux. Dans cette étude, le migalastat n'a pas démontré d'efficacité sur le système nerveux central ; cependant il faut garder à l'esprit que ce traitement passe la barrière hémato-encéphalique (entre vaisseaux et cerveau) à l'inverse de l'enzymothérapie substitutive.

On manque de recul par rapport à ce traitement qui représente une alternative à l'enzymothérapie. Il n'est pas non plus exclu d'envisager une association entre enzymothérapie et molécule chaperon chez des patients ayant une activité enzymatique résiduelle, éligibles pour le chaperon.



« Portrait robot » du chaperon dans la maladie de Fabry : le migalastat commercialisé sous le nom de Galafold®

## Traitement oral

### Mécanisme d'action :

- Nécessite la présence d'enzyme alpha-galactosidase A résiduelle
- Liaison du chaperon à l'alpha-galactosidase A mal repliée (misfolding pour les anglo-saxons)
- Facilite l'entrée de l'alpha-galactosidase A dans les cellules et le transport jusqu'aux lysosomes (voir schéma)

### Résultats sur les principaux organes (synthèse) :

- Deux études ont évalué ce traitement, l'une comparativement à un placebo, l'autre comparativement aux 2 enzymothérapies chez des patients traités préalablement par enzymothérapie (recul de 18 mois au plus dans ces études)
- Reins : stabilisation de la fonction rénale
  - Cœur : diminution de l'hypertrophie du cœur
  - Système nerveux central : pas de données

### Perspectives :

- Traitement ayant une AMM européenne (Autorisation de Mise sur le Marché)
- Pourra être proposé à des patients ou patientes âgées de 16 ans et plus
- Ce traitement ne pourra être proposé qu'à 30% des patients ayant une maladie de Fabry (notion de mutation « sensible » c'est-à-dire que la connaissance de la mutation en cause chez un patient ou une patiente est nécessaire pour définir le côté « éligible » ou non à ce traitement)
- Le chaperon passant la barrière entre le sang et le cerveau, contrairement aux enzymothérapies, une efficacité sur la prévention des atteintes cérébrales est possible (non prouvée à ce jour)
- Evaluation à long terme nécessaire car moins de recul qu'avec les 2 enzymothérapies disponibles depuis 2001 en Europe

## 7 • Autres approches

Un autre traitement de la maladie de Fabry par réduction du substrat est en cours d'évaluation : il s'agit d'un inhibiteur de la glucosylcéramidésynthase (GENZ-682452) réduisant la formation de Gb3. Celui-ci a été testé chez la souris. Ce traitement est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. Une perspective sera éventuellement de combiner ce traitement à une enzymothérapie.

## 8 • Prise en charge globale

Celle-ci doit associer le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires, la néphroprotection par inhibiteur du système rénine angiotensine, le traitement antidouleurs des acroparesthésies par carbamazépine. Il est recommandé de fournir au patient une carte de soins et d'urgences. En France, plus de 300 patients sont actuellement traités par enzymothérapie. En septembre 2016, 7 patients étaient traités par migalastat dans le cadre de l'ATU. Il y a une quinzaine de patients actuellement traités en France (Juin 2017).



**Le soutien psychologique, le recours à l'assistante sociale, et l'exonération du ticket modérateur (« 100% ») au titre de la 17<sup>ème</sup> maladie sont également des éléments importants de la prise en charge.**

Un programme d'éducation thérapeutique destiné au patient avec maladie de Fabry va être progressivement développé dans différents centres en France. Ce programme a été construit avec les associations de patients et différents partenaires prenant en charge des patients (médecins, infirmiers, travailleurs sociaux, psychologues).

## 9 • Où en est la recherche ?

### 9.1 Définition fonctionnelle de la maladie de Fabry

Si l'on considère uniquement le dosage biochimique de l'alpha galactosidase A, 40% des femmes ont un taux normal et seront donc exclues à tort avec cet examen.

De la même façon, l'analyse génétique des 7 exons du gène GLA, sur le chromosome X chez l'homme et sur les deux chromosomes X chez la femme peuvent conduire à tort à un diagnostic de maladie de Fabry, en cas d'absence de collaboration entre le médecin clinicien et le généticien. En effet, un certain nombre d'anomalies génétiques sont uniquement des polymorphismes ou des anomalies génétiques non pathogènes.

Retenons dans ce sens que le mot mutation implique une pathogénicité alors que le mot « sequence variant » des anglo-saxons inclut la possibilité d'anomalies génétiques non pathogènes. En cas de difficultés, il faut confronter examen clinique, symptômes, généalogie, et éventuellement examen histologique d'une biopsie d'organe.

En cas de diagnostic difficile ou douteux de maladie de Fabry en néphrologie adulte, il est parfois difficile de relier le phénotype rénal à une maladie de Fabry certaine. Une étude hollandaise montre que la biopsie rénale couplée à un examen en microscopie électronique peut être une aide au diagnostic dans ces cas.

### 9.2 Le lysoGb3 : un nouveau biomarqueur ?

Valider un ou des marqueurs intermédiaires d'efficacité thérapeutique est un objectif important. Plusieurs candidats existent : Gb3 urinaire, LysoGb3 plasmatique, résidus 3NT\*.

Rappelons qu'un biomarqueur (sanguin ou urinaire) doit être utile au suivi des patients et évoluer parallèlement aux attentes de la maladie et surtout évoluer parallèlement à l'amélioration sous l'effet du ou des traitements. Le lysoGb3, en cours d'évaluation est des 3 marqueurs ci-dessus celui correspondant le plus à cette définition.

\*3NT = 3 nitrotyrosine

## 10 • Conclusions

L'efficacité des deux enzymothérapies substitutives est essentiellement démontrée pour l'atteinte rénale et l'atteinte cardiaque, à condition pour ces deux atteintes de débuter précocement le traitement. A ce jour, il n'y a pas d'effet démontré cliniquement, concernant la prévention des accidents ischémiques cérébraux et l'amélioration de l'atteinte auditive.

Le diagnostic précoce est fondamental et est centré sur la reconnaissance des douleurs des extrémités présentes ou passées.

La prise en charge moderne des patients avec maladie de Fabry doit impliquer de façon la plus précoce possible l'association de traitements symptomatiques et d'une enzymothérapie en privilégiant les traitements préventifs aux traitements « palliatifs » tardifs.

La molécule chaperon devra être évaluée à la fois chez des patients naïfs (jamais traités par enzymothérapie) ou s'aggravant sous enzymothérapie et/ou en échec de traitement sur certaines atteintes en particulier sur l'atteinte du système nerveux central.

Des preuves cliniques complémentaires de l'efficacité des traitements (enzymothérapies, migalastat) sont nécessaires en rappelant, qu'il n'existe pas de biomarqueur intermédiaire fiable et validé à ce jour.

## 11 • Pour en savoir plus

### Associations de malades

Il existe trois associations de patients impliquées dans l'accueil et la prise en charge des patients atteints de maladie de Fabry :

- **APMF**

Association Patient Maladie de Fabry

[www.apmf-fabry.org](http://www.apmf-fabry.org)

- **VML**

Vaincre les maladies lysosomales

[www.vml-asso.org](http://www.vml-asso.org)

- **AIRG-France**

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

[www.airg-france.fr](http://www.airg-france.fr)

## Un patient = une famille

Il est ainsi nécessaire d'établir un arbre généalogique et d'informer les membres de la famille susceptibles d'être atteints/porteurs de l'anomalie génétique.

## Références bibliographiques

Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature.

*Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, Parini R, Carvalho LR, Kampmann C, Pastores GM, Mehta A. Genet Med.*

2010 Nov;12(11):668-79. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f13b75. Review. PMID:20962662

Treatment of Fabry disease: Successes, failures, and expectations

*Lidove O, Barbey F, Joly D.*

*NephrolTher.* 2016 Apr;12Suppl 1:S105-13. doi: 10.1016/j.nephro.2016.02.003. Epub2016 Mar 8. French. PMID:26968478

Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat

*Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H, Bratkovic D, Feldt-Rasmussen U, Nedd K, Sharaf El Din U, Lourenco CM, Banikazemi M, Charrow J, Dasouki M, Finegold D, Giraldo P, Goker-Alpan O, Longo N, Scott CR, Torra R, Tuffaha A, Jovanovic A, Waldek S, Packman S, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Benjamin ER, Johnson F, Lockhart DJ, Skuban N, Castelli J, Barth J, Barlow C, Schiffmann R. N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):545-55. doi: 10.1056/NEJMoa1510198. PMID:27509102

## Maladie de Fabry : actualités thérapeutiques

**Olivier Lidove**

**Service de médecine interne-rhumatologie**

**Hôpital de la Croix Saint Simon**

**125 rue d'Avron - 75020 PARIS - FRANCE**

Centre de Référence Maladies Lysosomales (CRML, site Diaconesses-Croix Saint Simon)

UMRS 974, UPMC - INSERM - équipe muscle inflammatoire/thérapies innovantes ciblées

Tél. : 33 (1) 44 64 16 02

Fax : 33 (1) 44 64 33 38

Email : [olidove@hopital-dcss.org](mailto:olidove@hopital-dcss.org)

## Liens d'intérêt :

*Billets d'avion et collaborations scientifiques avec les laboratoires : Sanofi-Genzyme, Shire, Amicus*

