



Éditorial

La maladie de Fabry : de la découverte des lysosomes à l'avènement de la thérapeutique

Dominique P. Germain

► La maladie de Fabry (MF) est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due au déficit en α -galactosidase A, une enzyme lysosomale [1]. Le déficit enzymatique est responsable de l'accumulation de glycosphingolipides (principalement le globotriaosylcéramide ou Gb3) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec des manifestations algiques, dermatologiques, rénales, cardiaques, gastro-intestinales, cochléo-vestibulaires et neurologiques. La thérapie enzymatique substitutive par α -galactosidase A recombinante a été récemment validée par des essais cliniques contrôlés comme un traitement sûr et efficace chez les patients atteints de maladie de Fabry.

Le diagnostic en 2005

La maladie de Fabry est diagnostiquée avec retard, probablement en raison de sa rareté, mais aussi de la non-spécificité de ses symptômes. Il apparaît donc qu'un effort doit être fait afin de favoriser un diagnostic plus précoce pouvant conduire à la mise en place d'un traitement préventif à même d'éviter la survenue de lésions irréversibles. Le début clinique de la forme classique est pédiatrique avec une symptomatologie initialement marquée par des acroparesthésies chroniques et des crises douloureuses aiguës des extrémités, parfois associées à des signes inflammatoires faisant évoquer à tort un rhumatisme articulaire aigu ou une arthrite chronique juvénile. Bien que les douleurs neuropathiques soient fréquemment décrites par les enfants, elles sont insuffisamment prises en compte par les médecins scolaires et les pédiatres. En pratique, tout acrosyndrome de l'enfant devrait faire considérer le diagnostic de maladie de Fabry à confirmer par le dosage enzymatique de l'activité α -galactosidase A chez le jeune garçon, ou par le génotypage du gène *GLA* chez la petite fille [2].

Les angiokératomes, en particulier lorsqu'ils ont une distribution caractéristique, sont un signe d'appel assez précoce devant également faire envisager le diagnostic, qui devra toutefois être là aussi validé par méthode enzymatique ou moléculaire, en raison de leur non spécificité [3]. Les signes ophtalmologiques sont fréquents et polymorphes mais la MF ne diminue pas l'acuité visuelle. La dystrophie cornéenne est un marqueur spécifique de l'affection pouvant constituer un élément diagnostique chez l'homme hémizygote et un moyen

de dépistage chez la femme conductrice, lorsque l'examen à la lampe à fente est réalisé [4].

La prévention, les facteurs pronostiques et les nouveautés phénotypiques en 2005

Avec l'âge, les patients atteints de MF sont exposés à un déclin graduel de leur fonction rénale. Si l'atteinte rénale reste longtemps asymptomatique, les lésions histopathologiques sont précoces et il est essentiel de commencer la thérapie enzymatique avant que la perte néphronique n'aboutisse à l'insuffisance rénale chronique terminale et à un éventuel « point de non-retour » au-delà duquel les lésions de fibrose surajoutées précipiteront la détérioration de la fonction rénale et seront au-delà de tout espoir de thérapie substitutive spécifique.

La microalbuminurie est le signe le plus précoce, précédant une protéinurie qui est un facteur de mauvais pronostic rénal mais aussi cardio- et cérébrovasculaire [5]. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et/ou des antagonistes des récepteurs, nous semble recommandée sur le modèle d'autres néphropathies telles que celle du diabète de type 1 même si, idéalement, leur effet devrait faire l'objet d'études contrôlées au long cours dans la maladie de Fabry.

Les manifestations cardiaques sont fréquentes dans la MF [6]. Initialement dues aux dépôts de glycosphingolipides dans les cardiomyocytes, les voies de conduction, et l'endothélium des vaisseaux coronariens, elles comportent au premier plan un remodelage concentrique du ventricule gauche évoluant vers une cardiomyopathie hypertrophique. Il existe également un remodelage artériel avec une augmentation de l'épaisseur intima-media de l'artère radiale et, à un degré moindre, de l'artère carotide commune associée à une diminution de la rigidité artérielle [7].

Les manifestations cérébro-vasculaires de la MF sont essentiellement représentées par des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux résultant principalement de l'atteinte multifocale des petits vaisseaux prédominant, de façon inexplicée sur la circulation vertébro-basilaire [8]. La participation d'une dysfonction endothéliale, d'un état prothrombotique ou d'embolies d'origine cardiaque ne peut être exclue mais l'intérêt très probable des anti-agrégants plaquet-taires n'a pas encore été formellement démontré par une étude contrôlée dans la maladie de Fabry. L'imagerie par résonance

magnétique (IRM) est un examen de choix pour l'investigation des lésions ischémiques cérébrales de la MF tandis que la tomographie par émission de positons est à l'origine d'avancées dans la compréhension des conséquences de la surcharge métabolique [9].

Plusieurs manifestations de la maladie de Fabry ont été jusqu'à présent insuffisamment reconnues parmi lesquelles les signes respiratoires avec un syndrome obstructif [10] et l'atteinte osseuse, avec un risque d'ostéopénie voire d'ostéoporose chez des hommes jeunes [11].

Les variants atténués de la maladie de Fabry et leur dépistage

Des variants de la maladie de Fabry avec des phénotypes cliniques atténués, probablement fonction du niveau résiduel de l'activité α -galactosidase A, ont été décrits, faisant considérer les formes cliniques de la maladie de Fabry comme l'expression d'un *continuum* entre la forme classique et ces variants dits « atténués » [12]. Chez les patients atteints des variants atypiques, l'expression de la maladie de Fabry se limite généralement à un organe avec en particulier, la possibilité d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une insuffisance rénale chronique en l'absence des signes classiques de l'affection (acroparesthésies, angiokératomes...). Il s'ensuit un retard diagnostique encore accru par rapport à la forme classique. Des méthodes de *screening*, utilisant une goutte de sang recueillie sur papier buvard couplé à une méthode de dosage enzymatique miniaturisée [13, 14] peuvent être employées pour un dépistage de masse sur des populations de patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique idiopathique, hémodialysés chroniques, ou victimes d'un accident vasculaire cérébral sans étiologie [8].

Les femmes hétérozygotes en 2005

Parmi les maladies génétiques de transmission liée au chromosome X, la maladie de Fabry se distingue par la fréquence notable des conductrices symptomatiques [15]. Leur dépistage par l'enzymologie est source d'erreur, soulignant l'intérêt du génotypage. La recherche de la mutation du gène *GLA* doit ainsi être privilégiée pour le dépistage des femmes hétérozygotes [16], éventuellement complétée par la détection du substrat glycosphingolipidique dans l'urine [17, 18].

Parmi les signes fréquemment retrouvés, de façon toutefois plus variable que chez les hémizygotés, sont notés les angiokératomes, les opacités cornéennes, les manifestations neurologiques en particulier acroparesthésies, céphalées, vertiges et accidents ischémiques transitoires mais aussi la protéinurie et la cardiomyopathie hypertrophique [6]. Une insuffisance rénale est rare mais peut occasionnellement s'observer. Il n'y a donc pas de raison d'exclure les femmes hétérozygotes de l'accès au traitement substitutif lorsqu'elles sont clini-

quement symptomatiques. En revanche, il n'y a pas lieu de traiter systématiquement les hétérozygotes asymptomatiques ou paucisymptomatiques compte tenu du coût des enzymes recombinantes. Seuls des essais contrôlés, randomisés, [19] tel que le Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) dont l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est promoteur pourront permettre d'apprécier le bénéfice réel de la thérapie enzymatique chez les femmes hétérozygotes pour lesquelles les données actuellement disponibles sont fragmentaires ou entachées d'erreurs méthodologiques [20].

La thérapie enzymatique substitutive en 2005

Un essai clinique de phase 3, monocentrique, a porté sur 26 patients, qui ont reçu 0,2 mg/kg de poids d' α -galactosidase A produite en lignée humaine continue (agalsidase α) chaque 15 jours pour un total de 12 perfusions intraveineuses. L'objectif primaire était l'effet de la thérapie sur les douleurs neuropathiques apprécié, en l'absence de médicaments antalgiques, par l'item n° 3 du questionnaire de douleur *Brief Pain Inventory* (BPI) [21]. Les résultats de l'essai n'ont pas été jugés susceptibles de prédire un bénéfice clinique par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine qui n'a pas approuvée l'agalsidase α (Replagal®) aux États-Unis.

Un autre essai clinique, international, multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo a étudié la sécurité et l'efficacité de l' α -galactosidase A recombinante produite en cellules CHO (agalsidase β , Fabrazyme®) sur 58 patients traités pendant 20 semaines par perfusion de l'enzyme chaque 2 semaines à la dose de 1 mg/kg de poids ou un placebo. L'objectif primaire, choisi conjointement avec la *Food and Drug Administration* était la clairance complète du Gb3 de l'endothélium capillaire rénal, appréciée par la lecture en aveugle des biopsies rénales par des anatomopathologistes spécialistes du rein. Vingt des 29 patients (69%) traités par agalsidase β eurent une clairance complète des dépôts de Gb3 de leur endothélium microvasculaire rénal après 11 perfusions. Les neuf autres patients conservaient de simples traces de Gb3 avec, dans tous les cas, une amélioration nette par rapport au score des biopsies initiales, tandis qu'aucun patient sous placebo n'eut d'amélioration ($p < 0,001$) [22]. Tous les patients furent ensuite enrôlés dans une étude d'extension de 5 ans, au cours de laquelle ils furent traités par agalsidase β . Après 3 ans de traitement en ouvert, tous les patients initialement sous placebo et 98% des patients initialement traités par α -galactosidase A recombinante avaient une clairance complète des dépôts glycolipidiques de l'endothélium des capillaires cutanés et une normalisation du globotriaosylcéramide plasmatique. La fonction rénale fut stabilisée chez 55 des 58 patients de l'essai [23, 24]. L'agalsidase β a été approuvée en Europe et aux États-Unis avec statut de médicament orphelin [25].

Perspectives

L'enzymothérapie substitutive représente un progrès thérapeutique pour des maladies jusqu'à présent dépourvues de traitement spécifique. Elle pose dans le même temps de nombreuses questions telles que l'âge idéal d'initiation du traitement, la dose et la fréquence optimale d'administration de l'enzyme et les meilleurs critères d'appréciation des bénéfices cliniques. Il est essentiel de suivre son efficacité au long cours car la question de la réversibilité de certaines lésions grâce à la thérapie enzymatique substitutive reste entière. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux chez quelques patients traités est ainsi préoccupante. Les lésions spécifiques de la maladie de Fabry devraient en toute logique régresser, mais la réversibilité des lésions de remodelage ou de fibrose constituées est très incertaine [26]. L'identification de marqueurs pertinents (cliniques et/ou biologiques), permettant de documenter les bénéfices cliniques au long cours de la thérapie, reste un défi non résolu à ce jour. L'intérêt du dosage de Gb3 plasmatique et/ou urinaire comme marqueur biologique fait ainsi l'objet d'études d'évaluation [17, 18]. La recherche des anticorps produits contre l'enzyme exogène, susceptibles d'être neutralisants [27] et de contribuer à une perte d'efficacité de l'enzyme recombinante, apparaît essentielle pour un *monitoring* optimal du traitement et une éventuelle adaptation de posologie.

Il semble logique de considérer la thérapie enzymatique comme un traitement préventif à initier précocement afin de prévenir des dégâts irréversibles. Cela n'est cependant à ce jour qu'une hypothèse, rationnelle mais non démontrée, et il est essentiel de colliger des données complémentaires de sécurité et d'efficacité à long terme au cours d'essais cliniques contrôlés incluant également des enfants. Il faudra également tenir compte des problèmes d'observance vis-à-vis d'un traitement prescrit à vie dont la réalisation à domicile semble une alternative intéressante à développer pour l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Comme pour d'autres maladies de surcharge lysosomale [1], la thérapie enzymatique substitutive de la maladie de Fabry est porteuse d'espoirs [28]. L'appréciation des bénéfices cliniques réels au long cours, l'édiction de recommandations et de bonnes pratiques seront facilités par le Comité d'Étude et de Traitement de la maladie de Fabry (CETF), les registres étudiant l'histoire naturelle et l'évolution sous traitement de la maladie de Fabry (www.fabryregistry.com), les essais de phase IV et de nouveaux essais cliniques contrôlés devant désormais se conformer au cadre de la Nouvelle Directive Européenne [29]. ♦

Fabry disease : from the discovery of lysosomes to enzyme replacement therapy

D.P. Germain
Unité de Génétique Clinique,
Hôpital Européen Georges Pompidou,
20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
dominique.germain@egp.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. de Duve C. The lysosome turns fifty. *Nat Cell Biol* 2005 ; 7 : 847-9.
2. Caudron E, Zhou JY, Germain DP, Prognon P. Intérêt et limites de la détermination de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les populations à risque pour la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 53-4.
3. Cuny JF. L'angiokératome dans la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 40-2.
4. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease : a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003 ; 24 : 129-39.
5. Grunfeld JP, Noël LH. L'atteinte rénale de la maladie de Fabry : résultats de l'enzymothérapie. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 23-5.
6. Hagège AA. Place de la maladie de Fabry dans les cardiomyopathies hypertrophiques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 33-6.
7. Boutouyrie P, Mousseaux E, Cocheteu B, et al. Atteinte vasculaire et remodelage ventriculaire gauche dans la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 30-2.
8. Besson G, Clavelou P, Germain DP. Manifestations neurologiques de la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 26-9.
9. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images : a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 ; 24 : 1096-101.
10. Magage S, Lubanda JC, Germain DP, Bultas J, Karetová D, Linhart A. Atteinte respiratoire de la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 37-9.
11. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis : previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005 ; 68 : 93-5.
12. Germain DP. A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 2001 ; 136 : 234-40.
13. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease : enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001 ; 308 : 195-6.
14. Caudron E, Molière D, Zhou JY, et al. Avancées récentes dans le dépistage de la maladie de Fabry dans les populations à risque. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 48-50.
15. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease : clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001 ; 38 : 769-75.
16. Germain DP, Poenaru L. Fabry disease : identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 257 : 708-13.
17. Piraud M, de Goiffon F, Froissart R, et al. Dosage du globotriaosylcéramide dans l'urine. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 45-7.
18. Roy S, Germain DP, Baillet A, Prognon P, Chaminda P. Quantification et spéciation du globotriaosylcéramide. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 51-2.
19. Delcey V, Champion K, Bergmann JF. Maladies orphelines : évaluation et enregistrement de nouvelles thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 69-72.
20. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease : overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004 ; 34 : 838-44.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 2743-49.
22. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 9-16.
23. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. International Fabry disease study group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004 ; 75 : 65-74.
24. Germain DP. Développement clinique de l'agalsidase bêta pour le traitement de la maladie de Fabry. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 57-61.
25. Héron E. Les médicaments orphelins en Europe. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 66-8.
26. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Rein et maladie de Fabry : mécanismes de progression et de régression de la fibrose rénale. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 20-2.
27. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease : neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1589-95.
28. Germain DP. Thérapies enzymatiques substitutives des maladies lysosomales. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 77-83.
29. Frijia-Orvoën E. Nouvelle Directive Européenne et essais cliniques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 (n° spécial) : 73-6.

TIRÉS À PART

D.P. Germain