



Centre de Référence de la Maladie de Fabry



[www.centre-geneo.com](http://www.centre-geneo.com)

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Maladie de Fabry

Novembre 2021

Le PNDS Maladie de Fabry est disponible sur le site de la filière G2M : <http://www.filiere-g2m.fr> et le site du Centre de Référence de la maladie de Fabry : <http://www.centre-geneo.com>

# Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
Liste des abréviations .....	6
1. Introduction.....	7
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
2.1 Objectifs.....	9
2.2 Méthode .....	9
3. Bilan initial .....	10
3.1 Objectifs principaux .....	10
3.2 Professionnels impliqués .....	10
3.3 Évaluation initiale.....	10
3.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal .....	17
4. Prise en charge thérapeutique .....	19
4.1 Objectifs.....	19
4.2 Professionnels impliqués .....	19
4.3 Information et éducation thérapeutique du patient .....	20
4.4 Les associations de patients .....	21
4.5 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry.....	21
4.6 Traitements non spécifiques .....	26
5. Suivi.....	309
5.1 Objectifs.....	309
5.2 Professionnels impliqués .....	309
5.3 Rythme et contenu des consultations / hospitalisations en centre de référence de la maladie de Fabry ou centre expert.....	309
Annexe 1. Groupe des experts du PNDS.....	365
Annexe 2. Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry .....	387
Annexe 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry. ....	421
Annexe 4. Programme ETP .....	432
Annexe 5. Références bibliographiques .....	443

## Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée par le Centre de Référence coordonnateur de la maladie de Fabry ([www.centre-geneo.com](http://www.centre-geneo.com)) avec l'aide de cliniciens et biologistes français à partir de la révision 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).

### Définition

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due à des variants **pathogènes** du gène *GLA* responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb<sub>3</sub>) et son dérivé déacylé le lyso-Gb<sub>3</sub> (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques.

### Suspicion de diagnostic

Un diagnostic précoce peut conduire à l'instauration d'un traitement spécifique (enzymothérapie ou molécule chaperon réservée à certains variants génétiques) à même d'éviter la survenue de complications et de lésions irréversibles. La maladie de Fabry est 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 rare** et en **orientant** les malades vers le centre de référence coordonnateur ou un centre de compétence.

La maladie de Fabry doit être envisagée dès l'enfance, **chez les garçons et les filles**, devant un ou plusieurs des signes cliniques évocateurs suivants :

- douleurs des doigts, des mains, des orteils et/ou des pieds
- syndrome douloureux inexplicable après bilan étiologique complet
- difficultés d'adaptation à l'exposition solaire, la chaleur et l'exercice physique
- angiokératomes (maculopapules kératosiques violacées de topographie variable volontiers situées dans la zone génitale et les muqueuses)
- fatigue inexplicable
- symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, diarrhée...)
- sudation diminuée
- cornée verticillée.

La maladie est susceptible après la 2<sup>e</sup> décennie de se compliquer par :

- une altération de la fonction rénale débutant par une albuminurie puis une protéinurie et une insuffisance rénale chronique
- un ou plusieurs AIT ou AVC sans facteur de risque particulier
- une cardiomyopathie, des troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, puis une insuffisance cardiaque à un stade avancé
- une atteinte cochléo-vestibulaire (surdité, vertiges, acouphènes) uni- ou bilatérale
- plus rarement, une atteinte respiratoire à type de syndrome obstructif.

L'interrogatoire oriente aussi vers ce diagnostic de maladie de Fabry s'il existe dans la famille des cas préalablement diagnostiqués ou de façon plus générale des antécédents familiaux de décès chez des personnes âgées de moins de 50 ans, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, des cas d'insuffisance rénale ou de traitements par dialyse ou transplantation rénale.

Les femmes hétérozygotes ont un phénotype clinique plus variable allant de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques à des formes sévères, vraisemblablement fonction de leur profil d'inactivation du chromosome X.

### **Diagnostic**

Ces signes doivent faire évoquer la maladie de Fabry et faire référer en centre de référence ou centre de compétence afin de confirmer ou infirmer le diagnostic par des examens biochimiques (dosage sanguin de l'activité alpha-galactosidase) et génétiques (génotypage *GLA*) réalisés dans des **laboratoires spécialisés**.

Chez les patients de sexe masculin, le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A dans les leucocytes (ou le papier buvard) et la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *GLA*.

Chez les femmes et les filles, seul le génotypage permet d'affirmer le diagnostic (à travers la détection d'un variant pathogène du gène *GLA*).

Dans tous les cas, il y a lieu de requérir un avis spécialisé en génétique pour l'interprétation de la pathogénicité du variant.

Une enquête familiale devra être réalisée après diagnostic d'un cas index.

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

### **Suivis et rôle du médecin traitant**

Le médecin traitant ou le pédiatre participent au dépistage de la maladie, au suivi de proximité, et notamment à la surveillance du traitement spécifique, en lien avec l'équipe spécialisée. Il peut orienter la famille vers des thérapeutes de proximité pour la prévention et la prise en charge du risque cardiovasculaire. Il peut également alerter l'équipe de référence en cas d'aggravation des symptômes, de complications ou d'effets indésirables des traitements.

### **Informations utiles / « contacts utiles »**

Centre de Référence de la Maladie de Fabry (Géno) et l'ensemble des centres de compétence répartis sur le territoire national. Coordination : Professeur Dominique Germain

Service de Génétique Médicale - Hôpital Raymond Poincaré - 92380 Garches

Secrétariat : [secretariat.genetique.rpc@aphp.fr](mailto:secretariat.genetique.rpc@aphp.fr)

Tél. 01.47.10.44.38 - Fax 01.47.10.44.36 - [www.centre-geneo.com](http://www.centre-geneo.com)

G2M - Filière de santé maladies rares héréditaires du métabolisme - <http://www.filiere-g2m.fr>

Associations de patients : Association des Patients de la Maladie de Fabry (APMF).  
[www.apmf-fabry.org](http://www.apmf-fabry.org) - Tel. : 06.32.26.25.69

### **Informations générales – Sources Internet**

Orphanet : <http://www.orpha.net>

Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>

Alliance Maladies Rares : <https://www.alliance-maladies-rares.org>

Eurordis : <https://www.eurordis.org/fr>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AIT	Accident ischémique transitoire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	B natriurétique peptide
CAF	Caisse d'allocations familiales
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DFG	Débit de filtration glomérulaire
ECG	Électrocardiogramme
ETP	Education thérapeutique du patient
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire
Gb <sub>3</sub>	Globotriaosylcéramide
<i>GLA</i>	Gène codant l'alpha-galactosidase
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HVD	Hypertrophie ventriculaire droite
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Lyso-Gb <sub>3</sub>	Globotriaosylsphingosine
MDPH	Maison départementale pour les personnes handicapées
MF	Maladie de Fabry
PAI	Projet d'accueil individualisé
PUI	Pharmacie à usage interne
PBR	Ponction biopsie rénale
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunions de concertations pluridisciplinaires
SA	Semaine d'aménorrhée
TES	Traitement enzymatique substitutif

# 1. Introduction

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission liée au chromosome X due à des variants **pathogènes** du gène *GLA* responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A lysosomale (Desnick et al. 2003 ; Germain 2010).

L'alpha-galactosidase A clive le globotriaosylcéramide (Gb<sub>3</sub>), son principal substrat. Ce composé peut être déacylé en globotriaosylsphingosine (lyso-Gb<sub>3</sub>). Dans la maladie de Fabry le Gb<sub>3</sub> et le lyso-Gb<sub>3</sub> sont accumulés dans pratiquement tous les types cellulaires et les fluides (plasma, urine) de l'organisme (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).

L'incidence de la MF est mal connue. Historiquement estimée entre 1/60 000 et 1/35 000 naissances, les protocoles de dépistages récents intégrant les formes à révélation tardive de l'affection retrouvent des chiffres proches de 1/10 000 (Graganaillo et al. 2021).

La prise en charge de la MF est complexe et nécessite une approche personnalisée pour chaque patient et une évaluation multidisciplinaire. Son expression clinique est variable (Germain 2010, Ortiz et al. 2018, Wanner et al., 2018).

On distingue deux principaux phénotypes :

- La forme classique, maladie systémique avec une atteinte multiviscérale, responsable de manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires dès l'enfance puis de lésions organiques rénales, cardio-vasculaires et neurologiques à l'âge adulte entraînant une diminution de la qualité de vie et une morbi-mortalité élevée (Germain 2010, Arends et al. 2017).
- La forme de révélation plus tardive avec un tableau clinique incomplet (essentiellement cardiaque). Certains patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (y compris avec hypertension artérielle) peuvent ainsi être atteints de maladie de Fabry (von Scheidt 1991, Germain et al. 2018 – Mol Genet Genom Med, Oliveira et al. 2020).

Un diagnostic précoce de la **forme classique** est possible sur des signes évocateurs, observés **dès l'enfance** :

- douleurs récurrentes des mains et/ou des pieds (acroparesthésies) exacerbées par la fièvre ou l'exercice physique
- diminution ou absence de sudation (hypohidrose, anhidrose)
- difficultés d'adaptation à l'exposition solaire, à la chaleur et à l'exercice physique
- angiokératomes (maculo-papules cutanées, kératosiques, rouge-violacées de topographie variable, volontiers situées sur les flancs, les lombes et la zone génitale)
- troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhée, sensation de satiété précoce, ballonnements et nausées pouvant à tort évoquer un syndrome d'irritabilité intestinale
- fatigue et intolérance à l'effort

Ces signes dont beaucoup sont peu spécifiques et avec un examen clinique normal doivent faire **évoquer** la maladie de Fabry (Hopkin et al. 2016, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

A l'âge adulte, le tableau clinique s'enrichit par l'apparition d'une insuffisance rénale chronique pouvant progresser jusqu'au stade terminal, de complications cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, troubles de la conduction, arythmies...) et d'accidents vasculaires cérébraux responsables d'une morbi-mortalité élevée en l'absence de traitement (Waldek et al. 2009).

Bien que l'hérédité soit liée au chromosome X, la plupart des femmes hétérozygotes expriment des signes de la maladie, de façon cependant généralement plus tardive et plus variable que les hommes hémizygotés (Echevarria et al. 2016).

Dans tous les cas, il importe de rechercher une confirmation biologique au laboratoire par les méthodes de référence (Caudron et al. 2015).

Il existe actuellement deux approches thérapeutiques spécifiques de la maladie de Fabry basées pour l'une sur l'enzymothérapie de substitution et pour l'autre sur une molécule chaperon.

Concernant la thérapie enzymatique substitutive, deux médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au 15/11/2021 :

- l'agalsidase alfa à la posologie de 0,2 mg/kg une semaine sur deux (Schiffmann et al. 2001)
- l'agalsidase bêta à la posologie de 1 mg/kg une semaine sur deux (Eng et al. 2001)

Ces deux médicaments s'administrent par voie injectable.

Concernant la molécule chaperon, un seul médicament a l'AMM dans la MF au 15/11/2021 : le migalastat, qui s'administre par voie orale un jour sur deux à la dose de 123 mg de principe actif en dehors des repas. Son utilisation est réservée aux patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus porteurs de variants pathogènes sensibles (« amenable ») du gène *GLA* (Benjamin et al. 2016, Germain et al. 2016, Hughes et al. 2017, Lenders et al. 2018, Germain et al. 2019, Müntze et al. 2019).

Le traitement par enzymothérapie de substitution devrait être débuté avant la survenue d'atteintes irréversibles telles que des accidents vasculaires cérébraux ou les lésions de fibrose cardiaque ou rénale (Weidemann et al. 2009, Germain et al. 2015, Kampmann et al. 2015), d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce de la maladie.

La prévention des facteurs de risque et les traitements symptomatiques et adjuvants propres à chaque organe sont essentiels pour améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients (Germain 2010, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

## **2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins**

### **2.1 Objectifs**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'une personne atteinte de la maladie de Fabry (MF).

Il s'agit d'un outil pragmatique auquel tout médecin ou personnel de santé peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins. 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 (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

### **2.2 Méthode**

Après analyse critique de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la méthode publiée par la HAS et rédigé par un groupe d'experts multidisciplinaire. Les propositions de ce groupe de rédaction ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé de façon collégiale par le groupe d'experts multidisciplinaire (groupe de rédaction).

## 3. Bilan initial

### 3.1 Objectifs principaux

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

### 3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale d'une personne ayant une maladie de Fabry 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 :

- cardiologue,
- généticien,
- interniste,
- néphrologue,
- pédiatre.

Les autres spécialistes dont l'avis peut être nécessaire en fonction du tableau clinique sont :

- biologiste,
- dermatologue,
- gastro-entérologue,
- neurologue,
- ophtalmologue,
- oto-rhino-laryngologiste,
- pharmacien,
- pneumologue,
- psychiatre,
- radiologue.

Le médecin traitant assure la prise en charge générale du patient, en coordination avec le centre de référence coordonnateur ou un centre de compétence.

### 3.3 Évaluation initiale

#### 3.3.1 Examen clinique : avis du comité de rédaction du PNDS de la maladie de Fabry

L'anamnèse recherche :

- des antécédents familiaux de MF (établir un arbre généalogique),

- des manifestations douloureuses (acroparesthésies et crises douloureuses paroxystiques des membres ou douleurs abdominales) volontiers déclenchées par la fièvre, l'exercice physique et les variations de température potentiellement accompagnées d'un syndrome inflammatoire biologique
- d'autres signes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, ballonnements, nausées, crise pseudo-appendiculaire...)
- une hypohidrose ou anhidrose
- des signes généraux : asthénie, altération de l'état général.

Dans l'enfance, le diagnostic différentiel envisagera une arthrite juvénile, un rhumatisme articulaire aigu, des douleurs de croissance (Germain et al. 2019).

L'examen clinique recherchera une atteinte :

- cardiaque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020, Rubino et al. 2022)
  - palpitations, douleurs thoraciques, dyspnée, lipothymies, syncopes
  - souffle cardiaque (valvulopathie)
  - signes d'insuffisance cardiaque congestive
- neurologique (Sims et al. 2009, Kolodny et al. 2015)
  - centrale : AVC
  - périphérique : canal carpien
- une présomption d'atteinte rénale (Ortiz et al. 2010, Wanner et al. 2010)
  - la bandelette urinaire
  - la mesure de la tension artérielle
- dermatologique (Germain 2010)
  - angiokératomes (préciser leur nombre et leur localisation)
  - hypohidrose
  - lymphœdème des membres inférieurs
- ophtalmologique (Orssaud et al. 2003)
  - opacités cornéennes (cornée verticillée ou « haze » à l'examen à la lampe à fente)
  - cataracte
  - tortuosités rétiniennes (fond d'œil)
- ORL (Germain et al. 2002)
  - hypoacousie (audiogramme)
  - acouphènes
  - vertiges
- digestive (Ortiz et al. 2018)

- douleurs abdominales
- diarrhée
- nausées
- rhumatologique
  - ostéopénie/ostéoporose
- respiratoire (plus rares) (Magage et al. 2007)
  - dyspnée

Le bilan initial évalue l'impact de la maladie sur la qualité de vie :

- syndrome douloureux
- retentissement psychologique, scolaire ou socioprofessionnel
- impact sur la vie familiale

L'examen clinique initial s'attache à rechercher d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaires surajoutés : HTA, tabagisme, dyslipidémie, diabète, obésité, qu'il importe de corriger.

### 3.3.2 Confirmation biologique du diagnostic

La confirmation biologique du diagnostic doit être réalisée dans un **laboratoire spécialisé**.

#### ► Chez les hommes et les garçons

Le diagnostic 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 (papier buvard) (Reuser et al. 2011, Caudron et al. 2015).

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 (< 3 %) dans les formes classiques de la maladie ; une activité résiduelle de 1 à 20 % peut être retrouvée dans les formes à début plus tardif et en particulier dans la forme « cardiaque » monosymptomatique.

L'analyse du gène codant l'alpha-galactosidase A (*GLA*), est indispensable à la confirmation biologique du diagnostic et peut aider à la caractérisation de la forme clinique (classique *versus* à révélation plus tardive), à la réalisation de l'enquête familiale, à la détermination du caractère sensible ou non à la molécule chaperon et à l'interprétation de la pathogénicité ou bénignité des variants (Richards et al. 2015, Gal et al. 2017, Doheny et al. 2018, Germain et al. 2021). Plus de 1000 variants de *GLA* ont été décrits (*Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff*, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

Dans tous les cas la pathogénicité du variant devra être soigneusement interprétée dans un laboratoire de référence ou par le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

En cas de mise en évidence des variants p.Arg118Cys (p.R118C), p.Ala143Thr (p.A143T) et p.Asp313Thr (p.D313Y), le diagnostic de maladie de Fabry n'est pas confirmé, ces variants ayant fait l'objet d'une controverse dans la littérature sont aujourd'hui considérés comme bénins (Froissart et al. 2003, Yasuda et al., Terryn et al. 2013, Ferreira et al. 2015, Lenders 2016, Germain et al. 2019 – Clin Genet, Germain et al. 2021). **Ils ne doivent pas conduire à l'instauration d'un traitement spécifique (enzymothérapie ou molécule chaperon).**

La liste des variants non pathogènes ou de signification indéterminée peut évoluer en fonction de l'avancée des connaissances de la maladie et de la génétique (Richards et al. 2015 ; Doheny et al. 2018 ; Germain et al. 2020). L'identification d'un variant de signification indéterminée (*Variants of Unknown Significance, VUS*) devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

#### ► Chez les femmes, le diagnostic repose sur le séquençage du gène *GLA*.

S'il existe un cas masculin confirmé dans la famille, le diagnostic d'hétérozygotie repose sur la mise en évidence du variant précédemment identifié, dont la pathogénicité devra être soigneusement vérifiée.

Dans le cas où aucun cas familial n'est connu ou étudié, le diagnostic de certitude peut être 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 du chromosome X muté (Echevarria et al. 2016).
- Un dosage initial du lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique est recommandé pour une meilleure caractérisation de la maladie, une aide à l'interprétation de la pathogénicité du variant et le suivi thérapeutique. Il peut cependant être normal chez certaines femmes hétérozygotes (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).
- L'excrétion du Gb<sub>3</sub> urinaire est généralement modérément augmentée mais peut être normale chez les hétérozygotes. Ce dosage, aujourd'hui moins usité, peut aider au suivi thérapeutique car tendant à se normaliser sous traitement.

#### Dépistage et enquête familiale

Les enfants appartenant à des familles connues de maladie de Fabry devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage précoce compte tenu de la possibilité de traitement spécifique à partir de 7-8 ans si les familles le demandent (Germain et al. 2019 – Clin Genet).

### 3.3.3 Annonce du diagnostic

Il s'agit d'une double annonce : celle d'une maladie chronique potentiellement grave et de son 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 soient 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 (en évitant toute notion de culpabilité maternelle) le mode de transmission par les mères lorsqu'elles sont confirmées hétérozygotes avec dans ce cas une probabilité de 50 % pour chacun des enfants (fille ou garçon) d'être atteint. Lorsqu'un homme est atteint, il faut alors souligner le fait que ses fils seront toujours sains et ses filles obligatoirement hétérozygotes (sauf fausse paternité). Il est à noter qu'environ 5 % des personnes atteintes de maladie de Fabry sont porteuses d'un variant *de novo* (Gal et al. 2017).

### 3.3.4 Examens paracliniques

- **Exploration néphrologique**

- Dosage de la créatinine sérique
- Mesure ou estimation par la formule CKD-EPI chez l'adulte (Levey et al. 2009) et la formule de Schwartz chez l'enfant du débit de filtration glomérulaire (DFG) (Schwartz et al. 2009).
- Mesure du ratio albuminurie / créatininurie et du ratio protéinurie / créatininurie.
- Déficit de concentration de l'urine chez l'enfant (isosthénurie)

En fonction des constatations néphrologiques, peuvent être discutées :

- une ponction - biopsie rénale (PBR) (Whybra et al. 2006, Najafian et al. 2013, Tondel et al 2013)
- une échographie rénale (pour appréciation de la taille des reins et la présence de kystes notamment parapyéliques)

- **Exploration cardiaque**

- ECG de repos (à la recherche de signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, de troubles de la repolarisation, d'un intervalle PR court) (Germain 2010, Namdar 2016)
- Echocardiographie Doppler trans-thoracique (à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, d'une valvulopathie, d'anomalies de cinétique segmentaire du ventricule gauche dans la région postéro-latérale, d'anomalie du *strain* global longitudinal et du *strain* régional)

en particulier dans la région inféro-latérale, d'une hypertrophie de la paroi libre du ventricule droit et d'une dilatation de la racine aortique) (Vijapurapu et al. 2019)

- Holter-ECG de 24 heures ou mieux de 48 heures (à la recherche de troubles du rythme ou de la conduction) (Germain 2010, Hagège et al. 2019)
- Mesure de la troponine ultra-sensible (Sedeylman et al. 2016) et du NT-proBNP ou BNP (Coats et al. 2013)
- IRM cardiaque recommandée chez l'adulte (recherche et caractérisation d'une HVG, d'une HVD, d'un abaissement précoce du temps de relaxation longitudinal du myocarde ou T1 mapping, recherche de zones de fibrose après injection de gadolinium si le DFG le permet (Sado et al. 2013, Weidemann et al. 2013, Krämer et al. 2014).

Peuvent parfois aussi être indiquées au cas par cas :

- Holter-ECG implantable sous cutané et plus rarement exploration électrophysiologique (Weideman et al. 2016, Hagège et al. 2019, Rubino et al. 2022)
- Scintigraphie myocardique d'effort et plus rarement coronarographie pour explorer une atteinte coronarienne (rare) (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020).

- **IRM cardiaque**

L'IRM cardiaque est un examen recommandé chez l'adulte quand une MF est suspectée.

Chez le sujet jeune, la première manifestation habituellement observée est une baisse des valeurs du temps de relaxation T1 myocardique en rapport avec une accumulation lipidique. Le seuil communément admis est de 940 millisecondes à 1,5 Teslas en dehors des facteurs confondants que sont la surcharge ferrique et le cœur d'athlète (Sado et al. 2013).

Plus tard, apparaît une HVG le plus souvent concentrique, parfois asymétrique, pouvant atteindre le ventricule droit.

Au stade évolué, l'HVG peut devenir majeure mais elle est rarement obstructive. Une fibrose interstitielle myocardique apparaît sous la forme d'un rehaussement tardif interstitiel intramural basal latéral (Krämer et al. 2014). Le septum interventriculaire est en général épargné par la fibrose dans la MF. Dans les segments fibrosés, le T1 apparaît faussement normalisé («pseudo normalisation»), le volume extra-cellulaire (déduit des valeurs de T1 du sang et du myocarde avant et après injection et de l'hématocrite) augmente.

Une élévation des valeurs de T2 a été décrite, témoignant d'une inflammation (Augusto et al. 2020).

Le diagnostic de MF peut ainsi être évoqué en IRM chez des patients adressés pour l'exploration d'une HVG dépistée en échocardiographie et/ou par l'ECG.

L'IRM est utile au diagnostic différentiel avec les autres causes d'HVG que sont les maladies augmentant la post-charge (HTA, rétrécissement aortique, coarctation), les amyloses (AL, ATTR), la cardiomyopathie hypertrophique due aux variants des gènes codant les protéines du sarcomère.

L'aorte thoracique est parfois dilatée et l'IRM permet une mesure de référence sans zone aveugle.

Les signes de dysfonction diastolique (dilatation atriale, anomalies du *strain* longitudinal, anomalies du flux trans-mitral) précèdent les signes de dysfonction systolique, la fraction d'éjection ventriculaire gauche étant longtemps préservée.

En cas de douleur thoracique ou de suspicion d'atteinte coronaire, l'IRM de stress sous vasodilatateur est une alternative à la scintigraphie.

Les patients atteints de MF et porteurs de pacemakers ou de défibrillateurs implantables (DAI) peuvent bénéficier de l'IRM dans des conditions de sécurité particulières rappelées dans les recommandations nationales (Dacher et al. 2020). Le port d'un moniteur implantable (Reveal®) ne contre indique pas l'IRM mais doit être indiqué dans la demande. Quand le patient est porteur d'un DAI, la réalisation d'une IRM est possible sous certaines conditions mais l'examen cardiaque est habituellement artéfacté et de ce fait peu interprétable (Dacher et al. 2020).

- **Exploration neurologique**

- Une IRM encéphalique (sans injection de gadolinium) peut être proposée (après information du patient sur l'éventualité d'incidentalomes) 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) (Sims et al. 2009, Kolodni et al. 2015, Rost et al. 2016).
- L'IRM cérébrale n'a pas d'indication chez l'enfant hors manifestations neurologiques centrales.
- Questionnaires d'évaluation de la douleur
- Si nécessaire, évaluation neuro-psychologique

- **Exploration ORL**

- Audiogramme (Germain et al. 2002).

- **Exploration ophtalmologique**

- Fond d'œil
- Examen à la lampe à fente

Peut parfois être indiqué :

- Champ visuel (Orssaud et al. 2003)

- **Exploration osseuse**

Chez l'adulte, une ostéodensitométrie peut être proposée à la recherche d'une ostéoporose ou une ostéopénie (Germain 2010)

- **Exploration pulmonaire**

Explorations fonctionnelles respiratoires (à la recherche d'un syndrome obstructif ...) en cas de symptômes (Magage et al. 2007)

ECG	X
Holter-ECG d'au moins 24 heures	X
Échographie cardiaque trans-thoracique	X
IRM cardiaque chez l'adulte et l'adolescent	X
Débit de filtration glomérulaire (estimé ou mesuré)	X
Audiogramme	X
Examen ophtalmologique et fond d'œil	X
IRM cérébrale	X
(Radiographie de thorax face)	(X)
(Échographie rénale)	(X)
(Ponction biopsie rénale, uniquement après avis spécialisé)	(X)
(Ostéodensitométrie)	(X)
(Explorations fonctionnelles respiratoires, plus rarement)	(X)

X examen recommandé ; (X) selon symptômes / à discuter

- **Examens hématologiques et biochimiques**

- Créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale chronique
- Ionogramme sanguin, dosage des protéines totales, à la recherche :
  - d'une hyperkaliémie (insuffisance rénale chronique)
  - d'une anomalie de l'équilibre acido-basique (insuffisance rénale)
- Exploration d'une anomalie lipidique
- Glycémie à jeun
- Bilan phosphocalcique
- Hémogramme, à la recherche d'une anémie
- Troponine, NT-ProBNP ou BNP (en l'absence d'insuffisance rénale modérée à sévère)
- Bilan urinaire (sur échantillon d'urines) : ratio protéinurie/créatininurie, ratio albuminurie/créatininurie

- **Examens biologiques spécifiques**

- Dosage du lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique (Aerts et al. 2008, van Breemen et al. 2013, Ferraz et al. 2016, Nowak et al. 2018, Sakuraba et al. 2018).
- Dosage du Gb<sub>3</sub> urinaire dans certaines indications

### 3.4 Conseil génétique et diagnostic prénatal

Le conseil génétique doit être effectué par un médecin généticien ou un conseiller en génétique supervisé par un généticien au cours d'une consultation de génétique clinique.

Il a pour objectifs :

- d'informer les couples à risque :
  - sur l'existence de deux formes phénotypiques de la maladie : la forme classique et la forme de révélation plus tardive
  - de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme hémizygote ou hétérozygote
  - des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission
  - de la possibilité éventuelle d'un diagnostic prénatal
- de réaliser un arbre généalogique (Germain et al. 2021) et d'informer les apparentés sur la maladie de Fabry et sur son mode de transmission lié à l'X, sur l'âge de début et son expressivité clinique variables.

### ► 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 et de la molécule chaperon.

Chez les femmes confirmées hétérozygotes, un diagnostic prénatal n'est proposé qu'après diagnostic de sexe fœtal par recherche de *SRY* dans le sang maternel (aux alentours de la 8<sup>ème</sup> à 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) et n'est considéré que pour les fœtus masculins, car il est impossible de prédire si les filles développeront ou non une maladie et son degré de sévérité éventuelle.

Si le fœtus est de sexe masculin et l'indication retenue par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), la procédure est la suivante :

- biopsie de villosités chorales à 11/13 semaines d'aménorrhée (SA) (ou plus rarement sur cellules amniotiques obtenues par amniocentèse)
- séquençage du gène *GLA* à la recherche du variant pathogène

Un diagnostic préimplantatoire peut également être considéré avec les mêmes indications que le diagnostic prénatal.

La forme à début plus tardif de la maladie de Fabry (forme « cardiaque ») ne représente pas nécessairement une indication de diagnostic prénatal qui doit faire l'objet d'une RCP CPDPN et Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

Dans les couples où l'homme est hémizygote, le diagnostic prénatal ne sera habituellement pas considéré.

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

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

### 4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle est coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou un centre de compétence. Le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry évalue de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles.

- Personnel médical
  - Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : cardiologue, généticien, interniste, néphrologue, pédiatre.
  - Il est indispensable de favoriser la coordination avec le médecin traitant par l'envoi régulier de compte-rendus d'hospitalisation et/ou consultation.
  - D'autres spécialistes peuvent être appelés à intervenir en fonction du tableau clinique : biologiste, dermatologue, gastro-entérologue, médecin des centres de la douleur, neurologue, ophtalmologue, oto-rhino-laryngologiste, radiologue, pharmacien.
- Personnel paramédical
  - Infirmier
  - Aide-soignant
  - Psychologue
  - Diététicien
- Travailleurs sociaux
  - Assistante sociale
- Prestataires de santé à domicile

#### ► Importance de la prise en charge paramédicale

Une approche diététique peut être offerte aux patients, notamment lors des symptômes digestifs gênants, aussi bien pour les enfants que pour les adultes. Les complications chroniques d'organe (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque) nécessitent des conseils diététiques spécifiques.

Un soutien psychologique doit pouvoir être offert aux familles, compte tenu de la lourdeur du diagnostic génétique, de l'implication des descendants et des sentiments de culpabilité, angoisse

et tristesse qu'éprouvent souvent les patients à l'égard de leur maladie. Le psychologue peut aider le clinicien lors de l'annonce diagnostique qui peut être particulièrement difficile pour certains patients. Un soutien psychologique peut être aussi nécessaire pour les aidants familiaux, notamment les parents des enfants atteints.

L'assistante sociale peut aider avec les démarches spécifiques pour la prise en charge à 100 %, et un éventuel dossier MDPH.

### **4.3 Information et éducation thérapeutique du patient**

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

L'information porte sur :

- la maladie de Fabry, ses symptômes, en précisant que toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ou hospitalisation,
- la transmission génétique
- les traitements prescrits, leurs indications et les effets indésirables possibles,
- la planification et l'objectif 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 (Cf Annexe 4) :

- les modalités des perfusions d'enzymothérapie 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 le personnel paramédical
- comment se procurer le médicament dans la pharmacie de l'hôpital la plus proche de son domicile pour les enzymes et en pharmacie de ville pour la molécule chaperon. Informer que le respect de la chaîne du froid (au réfrigérateur entre 2°C et 8°C) pour la conservation des des flacons d'enzymothérapie 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 ; comment s'assurer qu'un patient sous molécule chaperon effectuant un long séjour à l'étranger puisse bénéficier de son traitement.
- éducation diététique ou « atelier cooking » 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).
- sensibilisation aux facteurs de risque cardio-vasculaires (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.

#### **4.4 Les associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les centres de compétence et les sites internet institutionnels.

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.

#### **4.5 Traitements spécifiques de la maladie de Fabry**

- Le traitement spécifique repose sur la thérapie enzymatique substitutive (TES) par agalsidase alfa ou agalsidase bêta ou sur une molécule chaperon (migalastat).
- Leur association n'est pas autorisée.
- Leur prescription hospitalière initiale est subordonnée à la validation par le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou un centre de compétences de la maladie de Fabry.

##### **4.5.1 Thérapies enzymatiques substitutives (TES)**

Deux médicaments spécifiques sont disponibles : l'agalsidase alfa et l'agalsidase bêta. Ce 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 et variant pathogène de *GLA*).

Au 15/11/2021, deux médicaments orphelins ont l'AMM dans la MF :

- l'agalsidase alpha. Il s'agit de la spécialité REPLAGAL 1 mg/mL (solution à diluer pour perfusion);
- l'agalsidase bêta. Il s'agit de la spécialité FABRAZYME 35 mg (poudre pour solution à diluer pour perfusion).

Les indications des TES sont :

- L'agalsidase alfa est indiqué chez les enfants âgés de 7 ans et plus, les adolescents et les adultes
- L'agalsidase bêta est indiqué chez les enfants âgés de 8 ans et plus, les adolescents et les adultes

Concernant la posologie et les modalités d'administration :

- l'agalsidase alpha s'administre à la posologie de 0,2 mg/kg une semaine sur deux, en perfusion intraveineuse de 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré. La solution est à diluer dans du chlorure de sodium à 0,9%. La solution est à usage unique. En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments lors de son administration.
- l'agalsidase bêta s'administre à la posologie de 1 mg/kg une semaine sur deux. La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables (eau PPI) puis diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h) afin de minimiser l'éventuelle survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions suivantes. Il est recommandé d'administrer la solution diluée avec un filtre en ligne de 0,2 micromètre à faible fixation protéique, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ces deux enzymes en cas d'insuffisance rénale chronique.

Concernant les conditions de conservation :

- avant ouverture et dilution, l'agalsidase doit être conservé au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C.
- après ouverture et dilution, l'agalsidase doit être administré immédiatement. Si elle n'est pas administrée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devront pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

Concernant les conditions de prescription et délivrance, l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta sont soumis à prescription hospitalière ; la première prescription est soumise à validation par un centre de référence ou de compétence. Ils ne peuvent être dispensés au patient qu'en pharmacie d'hôpital (PUI, Pharmacie à usage interne).

Indications :

- Chez l'homme hémizygote atteint de forme classique de maladie de Fabry, l'enzymothérapie de substitution est proposée à partir de 18 ans, même en l'absence de symptômes (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez l'homme hémizygote atteint de la forme à révélation plus tardive, les données sont moins nombreuses dans la littérature et l'instauration d'un traitement spécifique ne sera pas systématique avant l'âge de 35 ans mais devra être discuté en fonction du bilan et faire l'objet d'une RCP. L'indication de l'instauration d'un traitement spécifique devra impérativement être validée par le centre de référence de la maladie de Fabry ou l'un de ses centres de compétence (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

- Chez la femme hétérozygote atteinte de la forme classique, l'enzymothérapie de substitution peut être proposée au cas par cas, selon le contexte clinique et paraclinique, l'avis de la patiente et son profil d'inactivation du chromosome X (Biegstraaten et al. 2015, Echevarria et al. 2016, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez les femmes hétérozygotes atteintes de la forme à révélation plus tardive, l'instauration d'un traitement spécifique ne sera pas systématique avant l'âge de 40 ans mais devra être discutée en fonction du bilan et faire l'objet d'une RCP. L'indication de l'instauration d'un traitement spécifique devra impérativement être validée par le centre de référence ou l'un de ses centres de compétence (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).

Dans des situations cliniques qui doivent rester absolument exceptionnelles, une augmentation posologique peut être discutée après RCP avec le Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

#### ► Chez l'enfant

Il est recommandé de considérer la question d'un traitement spécifique chez le garçon porteur d'une forme classique de la maladie de Fabry à partir de l'âge de 7 ou 8 ans (Tondel et al 2013, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

Il est maintenant reconnu que les garçons asymptomatiques présentant une forme classique de la maladie peuvent tirer un bénéfice d'une mise précoce au traitement spécifique à partir de l'âge de 7 à 8 ans, sur les critères suivants : présence d'un variant pathogène du gène *GLA* responsable d'un phénotype classique, histoire familiale de formes sévères chez les garçons, activité de l'alpha-galactosidase A indétectable dans les leucocytes périphériques, lysoGb<sub>3</sub> plasmatique supérieur à 20 nmol/L (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Clin Genet).

Les recommandations américaines préconisent, elles, une mise au traitement entre 10 et 13 ans (Hopkin et al, 2016).

Chez la fille mineure asymptomatique hétérozygote pour la maladie de Fabry, il n'y a pas de recommandation spécifique actuellement. On peut cependant préconiser la recherche d'un biais d'inactivation à partir de l'âge de 8 ans et en présence d'un biais défavorable favorisant l'expression de l'allèle *GLA* muté, il convient de considérer la possibilité d'un traitement spécifique préventif (Echevarria et al. 2016). En l'absence de biais d'inactivation, le traitement enzymatique ne sera pas initié mais on appliquera une surveillance clinique tous les 3 à 5 ans.

Chez l'enfant atteint de la forme à révélation plus tardive de la maladie de Fabry (e.g., variant **p.Asn215Ser (p.N215)** (Germain et al. 2018 – Mol Genet Genom Med) ou **p.Phe113Leu (p.F113L)** du gène *GLA* (Oliveira et al. 2019), il n'y a pas d'indication à instaurer un traitement par thérapie enzymatique substitutive ou par molécule chaperon dans l'enfance ni l'adolescence (Ortiz et al. 2018 ; Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019a – Clin Genet).

### ► Efficacité

Les données de la littérature suggèrent que l'enzymothérapie, en particulier si débutée précocement apporte une stabilisation ou un ralentissement de l'aggravation :

- de la fonction rénale (en cas d'instauration précoce) (Germain et al. 2015, Kampman et al. 2015, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de l'hypertrophie ventriculaire gauche (Germain et al. 2013, Germain et al. 2015, Kampmann et al 2015, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de la symptomatologie digestive (Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)
- de la qualité de vie des patients (Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019 – Mol Genet Metab Rep)

Les essais de comparaison des deux préparations enzymatiques disponibles en Europe (agalsidase alfa et agalsidase bêta) n'ont pas mis en évidence de différences dans la survenue des événements cliniques graves (Lidove et al. 2010, Arends et al. 2018). Des échecs thérapeutiques ont été rapportés chez les patients à un stade avancé (Weidemann et al. 2013)

### ► Surveillance des traitements

L'instauration du traitement enzymatique doit avoir lieu de façon impérative en milieu hospitalier pour au moins les 8 premières perfusions.

En cas de parfaite stabilité du patient et d'absence de survenue d'effets indésirables associés aux perfusions (aux débits recommandés) un transfert à domicile pourra être envisagé.

La survenue d'accidents allergiques pendant la phase hospitalière initiale contre-indique formellement ce transfert à domicile jusqu'à stabilisation. Ces patients devant bénéficier d'une prise en charge en centre de référence ou de compétence.

Une interruption de la thérapie enzymatique substitutive de plus de trois mois nécessite une reprise du traitement en milieu hospitalier pour au moins deux perfusions.

De la même façon, le remplacement d'une agalsidase par l'autre ou l'initiation ou la reprise d'une enzymothérapie après traitement par molécule chaperon nécessite de réaliser les perfusions en milieu hospitalier pour au moins deux séances.

Lorsque les perfusions sont en routine réalisées au domicile, une perfusion annuelle ou bi-annuelle en centre de référence est recommandée et peut permettre de s'assurer de la bonne réalisation du traitement (Ortiz et al. 2018).

Lorsque leurs perfusions sont en routine réalisées au domicile, les patients poly-pathologiques ou à un stade avancé de leur maladie doivent pouvoir bénéficier de visites plus fréquentes en

centre de référence, centre de compétence ou centre expert afin de corriger des co-morbidités, prévenir des complications et s'assurer de la bonne observance des traitements spécifiques et concomitants.

Lorsque les perfusions sont réalisées à domicile, la présence d'une tierce personne est indispensable.

Les infirmières à domicile doivent être formées aux modalités de perfusions de la TES, au respect de la chaîne du froid et une asepsie rigoureuse. La reconstitution de la préparation ne doit être réalisée qu'une fois le patient présent, apyrétique et perfusé.

En cas de survenue à domicile d'une réaction d'hypersensibilité **légère ou modérée** (sans signes respiratoires ni variation importante des signes vitaux), la vitesse de perfusion doit être **nettement** diminuée pendant au moins 30 à 60 minutes et pourra, **seulement en cas d'évolution favorable avec disparition complète des symptômes**, être progressivement ré-augmentée. Un médecin du centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou d'un centre de compétence devra être notifié afin de décider des modalités de prise en charge ultérieure.

La perfusion suivante devra de préférence être réalisée en milieu hospitalier ou en centre de référence.

En cas de survenue à domicile d'une réaction **sévère ou anaphylactique**, la perfusion doit être immédiatement interrompue, un avis médical immédiatement recherché (appel au SMUR / SAMU/ CRMR) et un transfert à l'hôpital réalisé. La poche de perfusion sera conservée au réfrigérateur en attente d'une analyse bactériologique. Les perfusions suivantes devront **nécessairement** être réalisées en milieu hospitalier. La reprise des perfusions à domicile devra faire l'objet d'une réévaluation du dossier en RCP.

Le dosage des anticorps anti-agalsidase aide à la surveillance du traitement (Wilcox et al. 2012, Lenders et al. 2016).

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'importance d'une bonne observance thérapeutique et la nécessité de bilans réguliers en centre de référence ou milieu hospitalier sera régulièrement rappelée au patient par l'équipe soignante.

#### **4.5.2 Molécule chaperon : migalastat**

Concernant la molécule chaperon, un seul médicament à l'AMM dans la MF au 21/10/2021 : le migalastat. Il s'agit de la spécialité GALAFOLD 123 mg (gélule).

Le migalastat est un sucre iminé, administrable par voie orale, pouvant améliorer l'adressage au lysosome de formes mal repliées de l'alpha-galactosidase ayant gardé leur activité catalytique. Il est réservé aux patients porteurs d'un variant pathogène sensible (« amenable »- [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com)) du gène *GLA*, âgés de plus de 16 ans et avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Germain et al. 2016 ; Hughes et al. 2017 ; Germain et al. 2019).

Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec un traitement enzymatique substitutif. Il est soumis à prescription hospitalière et est disponible en ville (pharmacie d'officine).

Le traitement par la molécule chaperon doit être supervisé par un médecin du centre de référence de la maladie de Fabry, d'un de ses centres de compétence ou d'un médecin hospitalier ayant une expérience prouvée de la prise en charge de la maladie de Fabry.

La posologie du migalastat est de 123 mg de substance active un jour sur 2 (à impérativement respecter) au moins 2 heures en dehors des repas, car l'exposition à ce médicament diminue d'environ 40% en cas de prise avec des aliments.

Une prise omise ne doit pas être rattrapée ; une prise quotidienne est contre-indiquée.

Il est recommandé de vérifier le caractère répondeur du variant pathogène de *GLA* par une surveillance clinique et paraclinique (Lenders et al. 2019).

Le migalastat est contre-indiqué en cas de débit de filtration glomérulaire <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou de dialyse.

#### **4.6 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 / Dysesthésies**

Elles sont traitées au mieux par des médicaments anticonvulsivants de type carbamazépine, gabapentine, ou prégabaline car les opioïdes ont des résultats souvent décevants (Üçeyler et al. 2014, Politei et al. 2016).

- **Atteintes cardio-vasculaires**

Les recommandations de prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques publiées par la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2014) sont aussi valides pour la maladie de Fabry (Elliott et al. 2014), avec une considération accrue pour l'implantation d'appareillage (pacemaker, défibrillateur cardiaque) dans les situations à risque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020).

De manière générale, les traitements bradycardisants (dont les beta-bloquants) seront utilisés avec prudence (risque d'aggravation d'une bradycardie sinusale et de troubles conductifs) et éventuellement sous couvert de contrôles Holter ECG (Linhart et al. 2020, Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022). En outre, l'utilisation de l'amiodarone au long cours sera envisagée avec prudence du fait des interférences possibles avec le métabolisme lysosomal (Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022).

- Traitement de l'HTA

En cas de protéinurie on privilégiera les bloqueurs du système rénine angiotensine (Warnock et al. 2015).

- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

Ils sont fréquents, augmentent avec l'âge et l'HVG et la prise en charge tardive (Weidemann et al. 2009) et peuvent souvent nécessiter l'implantation d'un stimulateur cardiaque (Germain 2010, Rubino et al. 2022).

- Troubles du rythme atrial (fibrillation auriculaire, tachysystolie ou flutter atriaux)

Le traitement repose sur les recommandations actuelles de prise en charge des arythmies atriales (Hindricks et al. 2021):

- la prévention des accidents thrombo-emboliques : en première intention par anticoagulants oraux directs (posologie adaptée à la fonction rénale) ou par anti-vitamines K (seuls recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère) ; les scores habituels de risque thrombo-embolique ne devront pas être utilisés dans ce contexte, ce risque étant toujours élevé (Pieroni et al. 2021)
- la prise en charge des troubles du rythme atrial (par contrôle du rythme ou de la fréquence) selon les recommandations de la prise en charge des troubles du rythme supraventriculaires. Il y a peu de données sur l'efficacité de l'ablation dans ce contexte.

- Troubles du rythme ventriculaire (tachycardies ventriculaires soutenues ou non soutenues, mort subite).

Ils sont fréquents, augmentent avec l'âge, l'HVG et l'étendue de fibrose myocardique en IRM avec gadolinium (notamment au-delà de 15 % de la masse myocardique ventriculaire gauche) (Weidemann et al. 2013, Kramer et al. 2014, Rubino et al. 2022).

Le recours au défibrillateur cardiaque doit faire l'objet d'un avis cardiologique spécialisé. Il devra être implanté selon les recommandations actuelles (Piori et al. 2015). En prévention secondaire de la mort subite ce recours est indiscutable. En prévention primaire il devra être envisagé en cas de risque de mort subite (notamment en cas d'HVG importante, de syncope inexplicite, de fibrose myocardique étendue et de tachycardies ventriculaires non soutenues,

particulièrement si répétitives et/ou rapides au Holter ECG (Pieroni et al. 2021). Le score de risque de mort subite proposé pour la CMH en prévention primaire par la Société Européenne de Cardiologie (HCM-RISK SCD) n'est pas validé dans la maladie de Fabry (Pieroni et al. 2021).

- Anomalie du bilan lipidique

En cas d'hypercholestérolémie persistante malgré un régime approprié, une statine sera envisagée en première intention, selon les recommandations actuelles (Catapano et al. 2016).

- Insuffisance cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (situation la plus fréquente), le traitement est basé sur les diurétiques et il importe particulièrement de contrôler une éventuelle HTA.

En cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée (FEVG < 50 %), le traitement suivra les recommandations actuelles de la Société Européenne de cardiologie (McDonagh et al. 2021). Les bêta-bloquants seront utilisés avec prudence. La resynchronisation cardiaque pourra être considérée. En cas d'insuffisance cardiaque avancée, une greffe cardiaque pourra être discutée au cas par cas (Hagège et al. 2019).

- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche

Le traitement des formes obstructives suit les recommandations de prise en charge de la CMH (Elliott et al. 2014). Les traitements bradycardisants seront utilisés avec prudence. Les techniques de réduction septales pourront être proposées en cas de symptômes sévères liés à l'obstacle en dépit d'un traitement médical optimal (Linhart et al. 2020).

- **Atteintes cérébro-vasculaires**

- L'aspirine à dose faible sera utilisée en prévention secondaire (Pieroni et al. 2021).
- Les facteurs de risque cardio-vasculaires seront corrigés.

- **Insuffisance rénale**

Dès l'apparition d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie, l'indication d'un traitement néphroprotecteur par bloqueur du SRA est justifiée afin de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. Il sera cependant souligné que ces médicaments sont tératogènes.

Chez les patients parvenus en insuffisance rénale terminale, la dialyse et la greffe rénale répondent aux indications habituelles (Germain 2010, Ortiz et al. 2010, Wanner et al. 2010).

Lorsqu'une transplantation rénale familiale est envisagée, il est nécessaire d'exclure les donneurs hémizygotés par un test génétique. L'hypothèse d'un don par une hétérozygote sera envisagé au cas par cas et nécessairement discuté en RCP avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry.

La transplantation rénale pré-emptive sera favorisée lorsqu'envisageable, la greffe ayant des résultats supérieurs à l'hémodialyse.

En cas de greffe rénale, d'éventuelles interactions médicamenteuses entre anti-rejets et médicaments de la douleur seront prises en compte. Le statut de la vaccination COVID-19 devra être vérifié, en soulignant le risque d'absence de réponse immunitaire en lien avec certains médicaments anti-rejets.

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.

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

- **Atteintes ORL**

En cas de surdité brusque, une consultation ORL doit être réalisée en urgence (Germain et al. 2002). Les possibilités thérapeutiques par vasodilatateurs et bolus de corticoïdes pourront être discutées.

En cas de surdité chronique profonde, un appareillage auditif ou des implants cochléaires sont indiqués et devront être pris en charge par l'assurance maladie.

- **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 proposés (Ortiz et al. 2018).

- **Ostéoporose**

La prise en charge habituelle sera observée ; le statut vitamine D sera vérifié.

## 5. Suivi

### 5.1 Objectifs

- Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial et/ou au bilan précédent.
- Préciser l'évolution (progression, stabilisation ou ralentissement/amélioration d'une atteinte lésionnelle connue).
- Dépister une nouvelle atteinte lésionnelle.
- Évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement spécifique (thérapie enzymatique ou molécule chaperon).
- Évaluer l'observance des traitements.
- Dépister et traiter une éventuelle comorbidité et considérer la possibilité d'une autre pathologie (indépendante de la maladie de Fabry).
- Évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socio-professionnel de la maladie de Fabry et de son traitement.
- Discuter un éventuel projet parental si contexte approprié.

### 5.2 Professionnels impliqués

- Le médecin responsable du centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry et/ou d'un centre 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.
- Les médecins scolaires (projet d'accueil individualisé ou PAI) et médecins du travail participent.
- Tout autre professionnel de santé participant à la prise en charge médico-sociale du patient peut contribuer.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations / hospitalisations en centre de référence de la maladie de Fabry ou centre expert

#### 5.3.1 Examen clinique

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

Une consultation multidisciplinaire ou de préférence une hospitalisation de jour en centre de référence une fois par an pour les hommes hémizygotés et chaque deux ans pour les femmes hétérozygotés est préconisée pour tous les patients (Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018, Germain et al. 2019b).

Un rythme annuel d'hospitalisation a également été proposé chez les garçons hémizygotés (Hopkin et al. 2016 / Germain et al. 2019 – Clin Genet)

Une évaluation à l'hôpital des filles hétérozygotés mineures (< 18 ans) pourra être proposée chaque 3 à 5 ans.

En cas de traitement spécifique par enzymothérapie, la fréquence souhaitable d'hospitalisation est :

- chaque 15 jours pendant les 3 à 4 mois premiers mois
- puis annuellement chez les hommes comme chez les femmes hétérozygotés.

En cas de traitement spécifique par molécule chaperon, la fréquence souhaitable de consultation ou d'hospitalisation est :

- chaque 3 à 6 mois pendant la première année
- puis annuellement chez les hommes comme chez les femmes hétérozygotés.

Ces recommandations pourront être renforcées en cas d'atteinte viscérale avancée.

### 5.3.2 Examens complémentaires

- Suivi biologique

Examen	Bilan initial	Bilan annuel (hommes) ou bisannuel (femmes) au minimum
Créatininémie	X	X
Débit de filtration glomérulaire (estimé ou mesuré)	X	X
Ratios albuminurie/créatininurie et protéinurie / créatininurie	X	X
Ionogramme sanguin	X	X
Glycémie à jeun	X	(X)
Bilan phospho-calcique	X	
NFS	X	
Bilan lipidique	X	(X)
Troponine, NT-ProBNP ou BNP	X	X
Lyso Gb <sub>3</sub> plasmatique (+/- Gb <sub>3</sub> urinaire)	X	X

X examen recommandé ; (X) si besoin

La surveillance des fonctions rénale (débit de filtration glomérulaire, ionogramme sanguin, créatinine, ratio protéinurie, /créatininurie) et cardiaque (troponine, NT proBNP) sera plus rapprochée, en cas d'atteinte viscérale avancée.

Chez les malades traités par enzymothérapie substitutive :

- Un dosage annuel des anticorps anti-agalsidase est souhaitable et devra être assuré par les laboratoires industriels commercialisant les enzymes sur prescription des cliniciens. La fréquence de ce dosage pourra être plus élevée en cas de réaction d'hypersensibilité et le type d'anticorps et leur caractère neutralisant ou non alors recherché (Wilcox et al. 2012).
- Les constantes et signes vitaux des patients seront recueillis selon le rythme spécifié

- Évaluation de la douleur et de la qualité de vie (Üçeyler et al. 2014, Politei et al. 2016)  
Les échelles de qualité de vie (SF-36) et d'évaluation de la douleur (BPI) peuvent être proposées.

- Surveillance cardiaque (Hagège et al. 2019, Linhart et al. 2020, Pieroni et al. 2021, Rubino et al. 2022)

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. La surveillance être renforcée dans le cas d'une maladie de Fabry avancée.

En l'absence de signes d'appel, la surveillance cardiaque est débutée à l'adolescence chez les garçons pour lesquels on propose une évaluation cardiaque tous les 2-3 ans (clinique, ECG, échocardiographie).

Chez l'homme adulte : évaluation cardiaque annuelle à partir de l'âge de 20-25 ans pour la forme classique et 30-35 ans pour la forme de révélation plus tardive (clinique, troponine, ECG, échocardiographie, Holter ECG).

Chez la femme adulte : évaluation cardiaque annuelle ou plus volontiers chaque 2 ans chez les femmes à partir de l'âge de 25 ans pour la forme classique et 35-40 ans en cas de variant de révélation tardive (clinique, troponine, ECG, échocardiographie, holter ECG).

- IRM cardiaque tous les 2 à 4 ans en l'absence d'HVG ; IRM cardiaque tous les 1 à 3 ans en cas d'atteinte cardiaque.
- Autres examens en fonction de l'orientation clinique : holter implantable, scintigraphie d'effort, plus rarement coronarographie.

- Surveillance ORL

- Audiogramme en cas de plainte fonctionnelle
- Surveillance neurologique (Kolodni et al. 2015, Rost et al. 2016, Manara et al. 2017)
- Surveillance en fonction de l'évolution et des plaintes fonctionnelles des patients et des signes cliniques
- IRM cérébrale indispensable si des signes neurologiques nouveaux sont apparus ou si le patient rapporte des éléments évoquant la survenue d'un AIT. L'IRM cérébrale pourra aussi être considérée dans les cas où elle contribue à préciser l'extension de la maladie. Elle sera possiblement complétée d'une angio-IRM à la recherche de dolichoectasies artérielles.
- Autres (Germain 2010)
- Une échographie rénale, une consultation ophtalmologique, des explorations fonctionnelles respiratoires et une ostéodensitométrie pourront être réalisées au cours du suivi.

### 5.3.3 Prise en charge médico-sociale

#### ► Aides sociales

- Par la sécurité sociale

Les patients atteints de la maladie de Fabry bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100 % des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17<sup>ème</sup> : maladie métabolique).

Le recours à un prestataire de santé pour la mise en place et l'accompagnement pour le traitement par enzymothérapie à domicile après avis favorable du médecin référent.

Les frais de transports pour se rendre dans le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry (pour les patients qui y ont été diagnostiqués et/ou suivis) ou dans un centre de compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence coordonnateur/de compétence de la maladie de Fabry.

- Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des allocations journalières de présence parentale (AJPP).

- Par la MDPH

Pour les adultes, l'atteinte de différents organes peut être telle que le statut de travailleur handicapé peut parfois être nécessaire (RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé). De plus, le patient peut avoir droit à une Allocation Adulte Handicapé (AAH) voire à un macaron pour accéder aux places de parking dédiées.

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être compensé par l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), par l'allocation adulte handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par la prestation de compensation du handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie.

### ► **Scolarisation**

En pédiatrie, le médecin référent de tout patient scolarisé peut établir un PAI pour l'adaptation des activités sportives qui doit être pris en compte si besoin pour autoriser ou aménager celles-ci, afin que l'élève ne soit pas défavorisé. Le PAI peut permettre à l'élève d'avoir recours à un traitement adapté en cas de douleurs, diarrhée...

### ► **Place des associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients. Les coordonnées doivent être proposées par les équipes prenant en charge les patients et leurs familles. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants. Les associations de patients apportent soutien et assistance au malade et à ses proches (groupes d'entraide, actions de formations, écoute, informations sur les droits...). Un répertoire des associations de maladies rares est disponible sur [www.orpha.net](http://www.orpha.net).

### ► **Voyages**

Les patients atteints de maladie de Fabry peuvent voyager à condition de l'avoir anticipé si le voyage doit durer plus de 30 jours pour les patients sous enzymothérapie. Dans ce cas, la programmation d'un voyage doit être discutée au préalable en consultation avec le médecin spécialiste qui suit le patient. La consultation est l'occasion de s'assurer des points spécifiques suivants :

- le patient dispose d'un certificat de prise en charge en urgence avec les coordonnées de l'équipe médicale le prenant habituellement en charge
- le patient dispose des recommandations nécessaires jugées utiles par le médecin référent.

Le patient doit se munir de sa carte vitale pour un séjour en France. Lorsque des séjours à l'étranger sont envisagés, la carte européenne d'assurance maladie (CEAM) permet la prise en charge financière des soins si le séjour a lieu dans un état de l'espace économique européen ou en Suisse. Les patients doivent en faire la demande avant le séjour. Si le départ a lieu dans moins de 15 jours, la Caisse d'Assurance Maladie délivre un certificat provisoire de remplacement, valable trois mois. Il atteste des droits à l'assurance maladie et peut être utilisé dans les mêmes conditions que la CEAM. Si le séjour a lieu hors de l'espace économique

européen, les familles doivent conserver les prescriptions, les factures acquittées, les justificatifs de paiement relatifs aux frais médicaux qui ont été réglés dans ce pays. De retour en France, ces documents doivent être adressés à la Caisse d'assurance maladie accompagnés du formulaire S3125 « Soins reçus à l'étranger ». Le médecin conseil de la Caisse décidera du remboursement des soins au vu des justificatifs et du caractère d'urgence. Une assurance rapatriement peut être conseillée.

## Annexe 1. Groupe des experts du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Dominique P. Germain, Centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry, Service de génétique médicale, CHU Raymond-Poincaré (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) 92380 Garches, et réalisé avec les participants suivants :

### Groupe multidisciplinaire de rédaction

- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond-Poincaré, APHP
- Dr Oana Ailioaie, néphro-génétique, CHU Raymond-Poincaré, APHP
- Madame Najya Bedreddine, présidente, Association des patients de la maladie de Fabry
- Pr Soumeya Bekri, biochimie, CHU Rouen
- Dr Gérard Besson, neurologie, CHU Grenoble
- Dr Catherine Caillaud, biochimie et génétique moléculaire, CHU Necker
- Pr Jean-Nicolas Dacher, radiologie, CHU Rouen
- Dr Alain Fouilhoux, pédiatrie, CHU Lyon
- Dr Roselyne Garnotel, biochimie, CHU de Reims
- Pr Albert Hagège, cardiologie, HEGP, APHP
- Dr Fabien Labombarda, cardiologie, CHU de Caen
- Pr Didier Lacombe, génétique médicale, CHU Bordeaux
- Dr Vanessa Leguy-Seguin, médecine interne, CHU Dijon
- Dr Hélène Maillard, médecine interne, CHU Lille
- Dr Esther Noël, médecine interne, CHU de Strasbourg
- Dr Régine Perrichot, néphrologie, CH de Vannes
- Dr Jean-Pierre Rabès, biochimie et génétique moléculaire, CHU Ambroise Paré, APHP
- Dr Fernando Vetromille, néphrologie, CHU de Montpellier

### Groupe de relecture

- Dr Jean-Meidi Alilli, pharmacien, Filière G2M
- Madame Najya Bedreddine, présidente, Association des patients de la maladie de Fabry
- Dr Lavinia Bernea, néphrologie, Bucarest, Roumanie
- Dr Christine Broissand, pharmacie, CHU Necker, APHP
- Pr Robert Carlier, radiologie, CHU Raymond Poincaré, APHP
- Pr Gabriel Choukroun, néphrologie, CHU Amiens
- Pr François Feillet, pédiatrie, CHU Brabois, Vandœuvre-les-Nancy
- Dr Serge Fitoussi, médecine générale, Lagny sur Marne

- Pr Dominique Germain, centre de référence de la maladie de Fabry, CHU Raymond Poincaré, Garches
- Dr Thomas Ghafari, néphrologie, Institut Arnaud Tzanck, St Laurent du Var
- Pr Gilbert Habib, cardiologie, APHM
- Dr Olivier Lidove, médecine interne, GH Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris
- Pr Ales Linhart, cardiologie, Université Charles, Prague, République Tchèque
- Dr Hélène Maillard, médecine interne, CHU Lille
- Dr Sabrina Vergnaud, biochimie, CHU Grenoble

## Annexe 2. Prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry

### Messages clés

- La maladie de Fabry est une maladie métabolique héréditaire rare, liée au chromosome X, multi-systémique et sous-diagnostiquée.
- Le diagnostic doit être confirmé par mesure enzymatique de l'alpha-galactosidase A (Caudron et al. 2015 ; Reuser et al. 2012) et le génotypage (Sanger ou NGS) chez les hommes et par le génotypage (Sanger ou NGS) chez les femmes (consentement éclairé écrit pour étude des caractéristiques génétiques nécessaire) (Gal et al. 2017, Friedman et al. 2020).
- 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 la 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 (Biegstraaten et al. 2015, Ortiz et al. 2018, Wanner et al. 2018).
- Chez la femme, l'enzymothérapie de substitution est proposée selon les recommandations du PNDS prenant en compte l'âge, le contexte clinique et paraclinique et le profil d'inactivation du chromosome X (Echevarria et al. 2016).
- Le traitement spécifique par enzyme de substitution [Replagal® (agalsidase alfa), Fabrazyme® (agalsidase bêta)] ou molécule chaperon Galafold® (migalastat) doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints par la maladie de Fabry. Son initiation suppose l'avis favorable du Centre de Référence de la maladie de Fabry, d'un de ses centres de compétence ou d'un Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme labellisés.

Il est rappelé que le diagnostic ainsi que la pathogénicité du variant *GLA* doivent être confirmés avant toute initiation d'un traitement spécifique de la maladie de Fabry, qu'il s'agisse de l'enzymothérapie substitutive ou de la molécule chaperon.

### 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 l'agalsidase alfa (Replagal®) : 0,2 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 40 (à 60) minutes (Schiffmann et al. 2001, Kampmann et al. 2015).
- pour l'agalsidase alfa (Fabrazyme®) : 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 2 à 3 heures (Eng et al. 2001, Germain et al. 2015).

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.

Une adaptation posologique peut exceptionnellement être discutée au cas par cas en concertation avec le Centre de Référence coordonnateur de la maladie de Fabry (voir Annexe 3).

Concernant la molécule chaperon, la posologie est de 123 mg de principe actif chaque 2 jours, au moins 2 heures en dehors des repas (Germain et al. 2016, Hughes et al. 2017, Germain et al. 2019).

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

#### **► 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.
- la molécule chaperon est contre-indiquée.

#### **► 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 enzymatique est justifiée (Germain 2010).
- la molécule est une alternative thérapeutique en cas de variant « amenable » du gène *GLA* (Benjamin et al. 2016).

Le traitement par enzyme de substitution doit être supervisé par un médecin du centre de référence coordonnateur ou d'un centre de 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 en perfusion intraveineuse, celle de l'agalsidase alfa est de 0,2 mg/kg de poids corporel.

## ► Sécurité d'emploi et recommandations sur l'administration de l'enzymothérapie substitutive ou du migalastat

### 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 ;
  - Les patients sont susceptibles de développer des anticorps IgG (ou très rarement IgE) anti agalsidase ;
  - Les patients possédant des anticorps présentent un risque supérieur de réactions liées à la perfusion et doivent bénéficier d'une surveillance accrue lorsque l'enzyme est administrée ;
  - Les données concernant l'immunosurveillance (fréquence des séroconversions, caractère neutralisant ou non des anticorps) sont actuellement insuffisantes (Wilcox et al. 2012) ;
  - Il existe des anticorps croisés entre l'agalsidase alfa et l'agalsidase bêta.
2. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles :
  - 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.

### Associations médicamenteuses en théorie déconseillées

En raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l'alpha-galactosidase, l'agalsidase alfa (Replagal®) et l'agalsidase bêta (Fabrazyme®) et le migalastat (Galafold®) ne doivent pas être associés au long cours sauf absolue nécessité et absence d'alternative thérapeutique :

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

### Contre-indications

La prescription d'une enzymothérapie substitutive ou du migalastat n'est pas indiquée dans le cas de variants non pathogènes du gène *GLA* : p.A143T, p.R118C, p.D313Y ((Froissart et al.

2003, Yasuda et al. 2003, Niemann et al. 2013, Terry et al. 2013, Ferreira et al. 2015, Lenders 2016, Gal et al. 2017, Germain et al. 2020).

Cette liste n'est pas exhaustive (Germain et al. 2020) et tout variant *GLA* de signification indéterminée devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec le Centre de Référence Coordonnateur de la maladie de Fabry.

Le migalastat est contre-indiqué en cas de variant non « *amenable* » du gène *GLA*, chez les patients âgés de moins de 16 ans et en cas d'insuffisance rénale chronique avec DFG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

## **Annexe 3. Centre de référence et centres de compétence de la maladie de Fabry.**

Centre de Référence Coordonnateur National de la maladie de Fabry  
Coordonnateur : Pr Dominique P. Germain  
Service de Génétique Médicale  
Faculté de Médecine Paris Ile de France Ouest  
Centre Hospitalier Universitaire Raymond Poincaré  
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 92380 Garches.

Centre de Compétence de la maladie de Fabry  
Coordonnateur : Professeur Didier Lacombe  
Service de Génétique Médicale  
CHRU de Bordeaux, 33000 Bordeaux

Centre de Compétence de la maladie de Fabry  
Professeur Bertrand Dussol  
Service de Néphrologie  
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, 13000 Marseille

Centre de Compétence de la maladie de Fabry  
Coordonnatrice : Docteur Esther Noël  
Service de Médecine Interne  
CHRU de Strasbourg, 67000 Strasbourg

Centre de Compétence de la maladie de Fabry  
Coordonnateur : en cours de désignation  
Service de Néphrologie  
CHRU de Toulouse, 31000 Toulouse

Centre de Référence des Maladies Lysosomales  
Coordonnateur : Dr Olivier Lidove  
Service de Médecine Interne  
Groupe Hospitalier Diaconesses La Croix Saint Simon, 75012 Paris.

Centre de Référence des maladies héréditaires du métabolisme  
Coordonnateur : Dr Nathalie Guffon  
Service de Pédiatrie  
Hôpital Femme Mère Enfant  
Hospices civils, 69000 Lyon

## Annexe 4. Programme ETP

**Tableau des objectifs thérapeutiques du programme d'ETP Filigrane, spécifique à la MF**

Thèmes	Objectifs pédagogiques
<b>Je me familiarise avec la Maladie de Fabry (M.F)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citer les manifestations de la M.F et les relier à leur organe</li> <li>• Se familiariser avec le vocabulaire des symptômes</li> <li>• Expliquer les causes de la maladie, du gène aux symptômes (enzyme, surcharge...)</li> <li>• Identifier les atteintes à surveiller (complications) et énumérer les examens de routine nécessaires au suivi et les signes d'alerte</li> <li>• Présenter sa maladie à un généraliste</li> </ul>
<b>Je comprends la transmission génétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyser les modes de transmission génétique</li> <li>• Identifier les personnes à risque et parler de dépistage en famille</li> <li>• Décrire la démarche à suivre et les solutions en cas de projet parental</li> <li>• Donner les définitions du Diagnostic Prénatal (DPN), du Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) et de l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG)</li> </ul>
<b>Je gère mes traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Connaître l'intérêt des traitements : faire le lien entre les atteintes de la maladie et les traitements</li> <li>• Prendre conscience de l'importance des mesures hygiéno-diététiques</li> <li>• Prendre part à la décision du traitement enzymatique</li> <li>• Réaliser en confiance ses perfusions à domicile</li> </ul>
<b>Je me donne les moyens de gérer mes douleurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décrire précisément ses douleurs</li> <li>• Définir les douleurs neuropathiques (acroparesthésies et crises douloureuses)</li> <li>• Identifier les facteurs qui influencent ses douleurs</li> <li>• Élargir son vocabulaire pour différencier douleurs neuropathiques, digestives, articulaires et cardiaques</li> <li>• S'approprier son carnet de suivi</li> </ul>
<b>Mon parcours de vie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier et se repérer dans les rôles des personnes ressources, trouver des solutions aux situations particulières</li> <li>• Exprimer ses émotions en relation avec la maladie, son vécu, ses peurs</li> <li>• Se situer dans le parcours de vie de la maladie</li> </ul>

## Annexe 5. Références bibliographiques

Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2812-2817.

Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1631-1641.

Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018;55:351-358.

Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171.

Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018; 20: f153-f161.

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;146:77-86.

Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.

Caudron E, Prognon P, Germain DP. Enzymatic diagnosis of Fabry disease using a fluorometric assay on dried blood spots: An alternative methodology. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 681-684.

Coats CJ, Parisi V, Ramos M, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2013;111:111-117.

Dacher JN, Gandjbakhch E, Taieb J, Chauvin M, Anselme F, Bartoli A, et al. Joint Position Paper of the Working Group of Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology and the French Society of Diagnostic and Interventional Cardiac and Vascular Imaging on magnetic resonance imaging in patients with cardiac electronic implantable devices. *Diagnostic Interv Imaging* 2020; 101:507-517.

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;138:338-346.

Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic *GLA* mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet* 2018;55:261–268.

Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44–54.

Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35: 2733–2779.

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;345:9-16.

Ferraz MJ, Marques AR, Appelman MD, Verhoek M, Strijland A, Mirzaian M, et al. Lysosomal glycosphingolipid catabolism by acid ceramidase: formation of glycosphingoid bases during deficiency of glycosidases. *FEBS Lett* 2016;590:716-725.

Friedman JM, Lyons Jones K, Carey JC. Exome sequencing and clinical diagnosis. *JAMA* 2020;324:627-628.

Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003;80:307-314.

Gal A, Beck M, Höppner W, Germain DP. Clinical utility gene card for: Fabry disease - update 2016. *Eur J Hum Genet* 2017;25:e1-e3.

Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.

Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002;3:10.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-965.

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353-358.

Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-555.

Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab* 2018;126:224-235.

Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6:492-503.

Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.

Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019;96:107-117.

Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, et al. Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 2019;21:1987-1997.

Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, Yoo HW, Hopkin RJ, Lemay R et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a

consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup. *J Med Genet* 2020; 57: 542-551.

Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases – lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genome Med* 2021;9:e1666.

Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2021 Aug 29:eua232.

Gragnaniello V, Burlina AP, Polo G, Giuliani A, Salviati L, Duro G, et al. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. *Biomolecules* 2021;11:951.

Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:278-287.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, Lawson VH, Mauer M, Taylor MR, et al. Fabry Pediatric Expert Panel. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2016;117:104-113.

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.

Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:125.

Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015;46:302-313.

Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2104 ; 114 : 895-900.

Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:256-264.

Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, Canaan-Kühl S, Duning T, Stypmann J, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:54.

Lenders M, Stappers F, Niemietz C, Schmitz B, Boutin M, Ballmaier PJ, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet* 2019;56:548-556.

Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:326-337.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.

Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010;12:668-679.

Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-1096.

MacMahon S, Neal B, Tzourio C, Rodgers A, Woodward M, Cutler J, et al. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.

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;30:790-799.

Manara R, Carlier RY, Righetto S, Citton V, Locatelli G, Colas F, et al. Ermani M, Germain DP, Burlina A. Basilar Artery Changes in Fabry Disease. *Am J Neuroradiol* 2017;38:531-536.

Müntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1224-1233.

Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol* 2013;28:679-687.

Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:7.

Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD Rep* 2013;7:99-102.

Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;123:148-153.

Oliveira JP, Nowak A, Barbey F, Torres M, Nunes JP, Teixeira-E-Costa F, et al. Fabry disease caused by the GLA p.Phe113Leu (p.F113L) variant: Natural history in males. *Eur J Med Genet* 2020;63:103703.

Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003;24:129-139.

Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:769-775.

Ortiz AO, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427.

Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:922-936.

Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry Disease: Practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:568-576.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for

the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace*. 2015;17:1601-87.

Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders--current status and perspectives. *Mol Genet Metab* 2011;104:144-148.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.

Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzariti DR, Clarke V, et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology* 2016;86:1880-1886.

Rubino M, Monda E, Lioncino M, Caiazza M, Palmiero G, Dongiglio F, et al. Diagnosis and Management of cardiovascular involvement in Fabry disease. *Heart Fail Clin* 2022;18:39-49.

Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-398.

Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:843-849.

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;285:2743-2749.

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.

Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002839.

Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009;40:788-794.

Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, Leroy BP, Van Biesen W, De Schoenmakere G, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD Rep* 2013;8:101-108.

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:137-148.

Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in Fabry disease. *Clin J Pain* 2014;30:915-920.

van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:70-76.

Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, Liu B, Rosmini S, Augusto J, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease. *Heart* 2019;105:470-476.

von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991;324:395-399.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790-796.

Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-2228.

Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European Expert Consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;124:189-203.

Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015;52:860-866.

Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116.

Weidemann F, Maier SK, Stork S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an implantable loop recorder to detect clinically relevant arrhythmias in patients with advanced Fabry cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:264-274.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524– 529.

Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breuning F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease : evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013 ; 274 :331-341.

Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM, et al. Anti- $\alpha$ -galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2012;105:443-449.

Whybra C, Schwarting A, Kriegsmann J, Gal A, Mengel E, Kampmann C, et al. IgA nephropathy in two adolescent sisters heterozygous for Fabry disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1251-1256.

Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112-128.

[www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com)

Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat* 2003;22:486-492.