

PNDP de la Maladie de Fabry

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Biegstraaten et al, 2015, OJRD, International	Recommandations européennes de bonnes pratiques pour la prise en charge thérapeutique de la maladie de Fabry chez les adultes	Oui	Oui, groupe multidisciplinaire d'experts internationaux	Oui, représentants des patients (<i>Fabry International Network</i> = Réseau International Fabry et <i>Fabry Support and Information Group</i>)	Patients adultes atteints de la maladie de Fabry	Recommandations d'initiation de l'enzymothérapie chez les patients adultes de sexe masculin atteints d'une maladie de Fabry classique (critères de classe I à classe IIB fonction des symptômes), chez les hommes adultes atteints de la forme à début tardif de maladie de Fabry (critères de classe I à classe IIB fonction des symptômes), chez les femmes adultes atteintes du phénotype classique (critères de classe I à classe IIB fonction des symptômes) et chez les femmes adultes atteintes du phénotype à début tardif (critères de classe I à classe IIB fonction des symptômes). Recommandations de cessation de l'enzymothérapie (critères de classe I à classe IIB).

PNDS de la Maladie de Fabry

Catapano et al, 2016, Atherosclerosis, International (15 pays)	Recommandations européennes de bonne pratique pour la prise en charge des dyslipidémies	Oui	Oui, groupe d'experts internationaux, membres de la Société Européenne de Cardiologie	Non	Sujets atteints d'une dyslipidémie	Recommandations de prévention et de traitement des dyslipidémies (de classe I à III) selon les grilles de calcul des facteurs de risque cardio-vasculaires dans la population générale.
Dacher et al, 2020, France	Recommandations françaises pour l'imagerie cardiaque chez les patients porteurs de dispositifs cardiaques implantables	Oui	Oui, groupe d'experts Français, membres de la Société Française de Cardiologie	Non	Patients porteurs d'un dispositif cardiaque implantable	Recommandations de classe I à III. Les dispositifs cardiaques implantables « compatibles IRM » permettent la réalisation des IRM chez ces patients, sous conditions bien définies afin de minimiser les risques. La programmation du dispositif en « mode IRM » et la surveillance attentive du patient sont les conditions essentielles pour la réalisation des IRM chez ces patients.
Desnick et al, 2003, Etats-Unis et France	Recommandations d'un groupe d'experts américains sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Fabry	Oui	Oui, groupe d'experts américains et français	Non	Patients adultes atteints de la maladie de Fabry	Recommandations de classe I. Les patients atteints de la maladie de Fabry (hommes et femmes) doivent être suivis régulièrement. Le traitement enzymatique est sûr et efficace. Le traitement doit être initié le plus précocement possible.

PNDS de la Maladie de Fabry

Elliott, 2014, International	Recommandations européennes pour la prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques	Oui	Oui, groupe d'experts internationaux membres de la Société Européenne de Cardiologie	Non	Patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique	Recommandations de classe I à III. Les cardiomyopathies hypertrophiques bénéficient des critères de diagnostic clinique et biologique par des méthodes d'imagerie et génétique spécifiques. Les patients avec obstruction du tractus d'éjection du ventricule gauche bénéficient des bêtabloquants ou verapamil, certains peuvent bénéficier du traitement chirurgical ou par ablation septale par alcool, dans des centres spécialisés. L'implantation des défibrillateurs est obligatoire en prévention secondaire et soumise à certains critères en prévention primaire.
------------------------------	--	-----	--	-----	--	---

PNDS de la Maladie de Fabry

Gal et al 2016, Allemagne et France	Mise au point sur les méthodes diagnostiques de la maladie de Fabry	Non	Oui	Non	N/A	Le génotypage <i>GLA</i> permet le diagnostic de la maladie de Fabry. Pour les patients de sexe masculin avec un phénotype classique le diagnostic peut se baser sur la mesure de l'activité de l'enzyme alpha-galactosidase. L'activité alpha galactosidase peut être normale chez les femmes, ce qui implique que le diagnostic de Maladie de Fabry chez les femmes nécessite obligatoirement l'analyse moléculaire. Avant de décider le début de l'enzymothérapie, la pathogénicité du variant doit être vérifiée. Le variant c.937G>T/p.(Asp313Tyr) est non pathogène et seulement responsable d'un pseudo déficit de l'activité alpha-galactosidase. Plusieurs variants anciennement décrits comme pathogènes ont été récemment reconsidérés comme bénins ou de signification inconnue.
-------------------------------------	---	-----	-----	-----	-----	---

PNDS de la Maladie de Fabry

Germain et al, 2019, Clin Genet, France	Recommandations françaises de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie de Fabry chez les enfants	Non	Oui, groupe multidisciplinaire d'experts français	Non	Patients pédiatriques (garçons et filles)	Recommandations de classe I 1. Indication de dépistage des enfants (garçons ou filles) devant des signes cliniques évocateurs. 2. Indication de suivi paraclinique tous les ans pour les garçons et tous les 2-3 ans pour les filles 3. Indication d'initiation de l'enzymothérapie dès 7-8 ans pour les garçons atteints de la forme classique. Pour les filles, le test d'inactivation du chromosome X devra guider l'initiation de l'enzymothérapie.
Germain et al, 2021, Mol Genet Genom Med, International (15 pays)	Recommandations internationales en faveur de l'enquête familiale	Oui	Oui, large groupe d'experts généticiens	Non	Arbres généalogiques	Recommandations sur l'intérêt et les difficultés de l'enquête familiale

PNDS de la Maladie de Fabry

Hopkin et al 2016, Mol Genet Metab, Etats-Unis	Recommandations de spécialistes de la maladie de Fabry (Etats-Unis) pour la prise en charge des patients pédiatriques	Oui	Oui, panel de médecins spécialistes dans la maladie de Fabry (Etats Unis)	Non	Patients pédiatriques (garçons et filles)	Recommandations de classe C et D : La présence des symptômes chez les garçons ou les filles, quel que soit leur âge, est une indication pour débiter le traitement. Le traitement devra être débuté précocement, avant l'apparition des complications viscérales potentiellement irréversibles. Les enfants atteints de la maladie de Fabry asymptomatiques doivent être suivis régulièrement pour identifier des signes, les symptômes et les anomalies de laboratoire évocatrices d'une atteinte rénale, cardiaque, neurologique, gastro-intestinale ce qui constituerait une indication pour débiter le traitement. Une prise en charge multidisciplinaire doit être implémentée par le médecin qui suit l'enfant atteint d'une maladie de Fabry, afin de guider la prise en charge globale du patient.
Ortiz, 2018, Mol Genet Metab, International	Recommandations d'experts internationaux pour la prise en charge holistique de la maladie de Fabry	Oui	Oui	Non		Recommandations de prise en charge selon l'âge, le sexe et le phénotype (forme classique <i>versus</i> forme de révélation plus tardive).

PNDS de la Maladie de Fabry

Politei, 2016, CNS Neurosci Ther, International	Recommandations de spécialistes internationaux de la maladie de Fabry et de médecins spécialistes de la douleur pour la prise en charge de la douleur des patients atteints de maladie de Fabry	Non	Oui, groupe multidisciplinaire d'experts internationaux	Non	Patients atteints de maladie de Fabry (enfants et adultes)	Recommandations détaillées pour la prise en charge de la douleur chez les patients atteints de maladie de Fabry.
---	---	-----	---	-----	--	--

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Baig et al, 2018, Europe, international	Identification des facteurs de risque des arythmies ventriculaires et de mort subite cardiaque dans la maladie de Fabry	Oui, selon les guides PRISMA	Oui	Patients > 16 ans avec maladie de Fabry confirmée	Mortalité	La cause de la mortalité dans la maladie de Fabry est principalement cardiovasculaire (75%). La mort subite cardiaque est la plus fréquente modalité de décès des patients Fabry. Les facteurs de risque identifiés sont le sexe masculin, l'âge > 40 ans, l'indice de masse du ventricule gauche à l'IRM cardiaque, le rehaussement tardif après l'injection de gadolinium à l'IRM cardiaque, et la présence d'épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenues.

PNDS de la Maladie de Fabry

Doheny et al 2018, J Med Genet, international	Mise au point / réévaluation des variants pathogènes ou bénins du gène <i>GLA</i> et de la prévalence de la maladie de Fabry dans des sous-populations à risque	Oui	Oui	Méta-analyse de toutes les études de screening faites entre 1995 et 2017 et qui avaient rapporté des mutations de <i>GLA</i>	Pathogénicité des variants	Parmi les variants rapportés, 47.9 % des mâles et 74.1% des femmes portaient des variants bénins : étaient confirmés porteurs de variants pathogènes et atteints de maladie de Fabry : 0.21% des hémodialysés males et 0.15% des hémodialysées de sexe féminin ; 0.25% des transplantés rénaux de sexe masculin et aucune femme transplantée rénale ; 0.94% des hommes avec HVG et 0.90% des femmes ; 0.13% des hommes avec AVC et 0.14% des femmes avec AVC Parmi les patients dépistés avec des variants pathogènes, le phénotype classique était prédominant (60% des cas), mais un pourcentage plus élevé des hommes avec atteinte cardiaque (75%) avait un phénotype de révélation plus tardive (« later-onset »). Cette analyse de 63 études a éliminé 20 variants bénins ou probablement bénins, a fourni des estimations plus exactes (0.13% pour les AVCs et 0.9% pour les atteintes cardiaques).
Friedman et al 2020, international	Mise au point sur le séquençage par exome en pratique clinique	Non	Non	NA	Pathogénicité des variants	Le séquençage par exome est réalisé en premier lieu pour confirmer un diagnostic clinique chez un patient ayant une suspicion de maladie génétique. Une deuxième indication est l'identification d'une éventuelle cause génétique dans une pathologie à étiologie hétérogène. Les variants doivent respecter la classification ACMG. L'interprétation des variants à signification indéterminée peut être particulièrement difficile et pose de problèmes diagnostiques. Le diagnostic génétique ne peut pas se baser uniquement sur un test biologique mais doit prendre en compte les caractéristiques cliniques du patient.

PNDS de la Maladie de Fabry

Germain et al, 2018, Mol Genet Metab, International	Analyse des résultats de la thérapie enzymatique chez les femmes hétérozygotes	Oui	Oui	Femmes hétérozygotes Enzymothérapie (agalasidase alfa ou agalsidase bêta)	Analyse exhaustive de la littérature (fonction rénale, géométrie cardiaque, AVC, bio-marqueurs ...)	Présentation des résultats des thérapies enzymatiques sur l'ensemble des critères d'évaluation (fonction rénale, géométrie cardiaque, AVC, bio-marqueurs ...) chez les femmes hétérozygotes adultes. Mise en évidence de données insuffisantes pour apprécier l'efficacité de l'enzymothérapie chez les femmes.
Germain et al, 2019, Mol Genet Metab Rep, International	Analyse des résultats de la thérapie enzymatique chez les hommes hémizygotés	Oui	Oui	Hommes hémizygotés Enzymothérapie (agalasidase alfa ou agalsidase bêta)	Analyse exhaustive de la littérature (fonction rénale, géométrie cardiaque, AVC, bio-marqueurs ...)	Présentation des résultats des thérapies enzymatiques sur l'ensemble des critères d'évaluation (fonction rénale, géométrie cardiaque, AVC, bio-marqueurs ...) chez les hommes hémizygotés adultes

PNDS de la Maladie de Fabry

Kolodny et al 2015, international (Europe, Amérique du Sud, Etats-Unis)	Mise au point sur les aspects cliniques, radiologiques et la neurophysiologie de l'atteinte cérébro-vasculaire dans la maladie de Fabry. Identification des nouveautés qui pourraient améliorer la prédiction et le suivi des événements cérébro-vasculaires dans la maladie de Fabry.	Oui	Non	Patients atteints de la maladie de Fabry, présentant des complications cérébro-vasculaires	NA	Les complications cérébrovasculaires sont une cause majeure de morbi-mortalité précoce dans la maladie de Fabry. Les AVC ischémiques et les AIT sont les événements cérébro-vasculaires les plus fréquents dans la MF et ils surviennent plus précocement que dans la population générale. Un AVC peut être la première manifestation grave de la maladie de Fabry et l'évènement qui mène au diagnostic. Pour les patients jeunes ayant eu un AVC, le <i>screening</i> de la MF ne se fait pas en routine, mais une sensibilisation par rapport à la maladie de Fabry comme cause d'AVC précoce est souhaitable. Un événement cérébro-vasculaire peut arriver à n'importe quel âge, parfois sans manifestations cliniques alarmantes, mais avec des conséquences potentiellement fatales. Il y a une nécessité d'identifier des biomarqueurs de la maladie de Fabry ou des paramètres fonctionnels neurologiques pour surveiller la progression de la maladie et les signes d'atteinte neurologique. Les techniques d'imagerie neurologique devraient être plus sensibles que les actuels méthodes IRM. Une direction pour de futures études serait une meilleure compréhension des facteurs de risque d'AVC dans la MF, ce que permettrait d'améliorer la prévention des complications cérébro-vasculaires dans la MF.
---	--	-----	-----	--	----	--

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Aerts JM et al, 2018, PNAS, Pays-Bas	Evaluation du rôle du Gb ₃ et ses métabolites comme biomarqueurs de la maladie de Fabry	Etude prospective multicentrique contrôlée	41 patients atteints de la maladie de Fabry et 10 contrôles Souris atteints de la maladie de Fabry	Détermination des dosages des Gb ₃ et lyso-Gb ₃ avant et après traitement par agalsidase alpha ou agalsidase beta	Caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie	Le globotriaosylsphingosine (lyso-Gb ₃) est significativement augmenté dans le plasma des hommes atteints de maladie de Fabry classique. Les niveaux diminuent de façon importante sous enzymothérapie. Ce métabolite du Gb ₃ représente un biomarqueur utile de la maladie de Fabry.
Arends et al, 2017, JASN, international (Academic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas ; Royal Free London NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni et Hôpital Universitaire de Würzburg, Allemagne)	Evaluer la survie sans événements, de la naissance jusqu'à la première visite hospitalière (avant le début de l'enzymothérapie substitutive)	Etude retrospective observationnelle Niveau de preuve classe II.2	499 patients adultes (âge moyen 43 ans; 41% hommes ; 57% phénotype classique) 42 patients pédiatriques	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques (arythmie, ischémie cardiaque, AIT, AVC DFG Masse VG sur échographie cardiaque ou IRM cardiaque Lyso-Gb ₃ plasmatique	Avant enzymothérapie substitutive, les hommes avec un phénotype classique de maladie de Fabry ont plus d'événements cliniques graves en comparaison avec les hommes avec un phénotype non classique ou les femmes hétérozygotes (de n'importe quel phénotype). Les femmes avec un phénotype classique ont plus de risque de développer des complications par rapport aux femmes avec un phénotype non classique.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Augusto et al 2020, Circ Cardiovasc Imaging, international	Evaluer les relations entre l'imagerie cardiaque et les paramètres biologiques dans la maladie de Fabry.	Etude prospective muticentrique, Niveau de preuve classe II.2	186 patients consécutifs avec maladie de Fabry (âge moyen 45.2±1.1, 58% femmes), 28 patients avec CMH 59 volontaires sains	observationnelle	Imagerie cardiaque par IRM (rehaussement tardif, cinétique, T1 et T2 <i>mapping</i>) Valeurs de troponine ECG	Le rehaussement tardif dans la maladie de Fabry est associé à une élévation chronique de la troponine Il y a une corrélation entre les modifications ECG, les valeurs de la troponine, des paramètres d'imagerie (T2 <i>mapping</i>) et la dégradation clinique du patient.
Banikazemi et al, 2007, Ann Intern Med, international (9 pays d'Amérique du Nord et Europe)	Evaluer si l'agalsidase beta retarde le début des atteintes organiques (événements rénaux, cardiovasculaires et cérébrovasculaires) et les décès chez des patients avec une maladie de Fabry avancée.	Étude prospective, muticentrique randomisée (2:1 traitement <i>versus</i> placebo), en double aveugle, contre placebo Niveau de preuve : I	82 patients traités, dont 51 patients dans le groupe agalsidase beta et 31 patients dans le groupe placebo	Perfusion intraveineuse d'agalsidase beta (1 mg/kg) versus placebo Administration chaque 2 semaines pendant 35 mois (médiane 18.5 mois)	Délai jusqu'au premier événement clinique : rénal, cardiaque, cérébral ou décès	42% des patients dans le bras placebo et 27% des patients dans le bras interventionnel ont eu des événements cliniques. L'agalsidase bêta a retardé la progression de la maladie vers un événement clinique rénal/ cardiaque/ cérébrovasculaire ou le décès, en comparaison avec placebo pour des patients avec une maladie de Fabry à un stade avancé. L'intervention thérapeutique avant une atteinte irréversible d'organe pourrait

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						amener un bénéfice clinique plus important.
Caudron et al, 2015, Eur J Med Genet, France	Etablir une méthode de diagnostic et dépistage de la maladie de Fabry à travers des dosages sur papier buvard	Etude prospective mono-centrique contrôlée. Niveau de preuve II2	128 patients atteints de MF et 81 contrôles	Dosages fluorimétriques de l'activité de l'alpha-galactosidase A sur papier buvard	Diagnostic de la maladie de Fabry	La méthode de dosage de l'activité de l'alpha-galactosidase A sur papier buvard est une méthode fiable et utile pour le dépistage de la maladie de Fabry
Coats et al 2013, Am J Cardiol, Royaume-Uni	Evaluer la relation entre le NT pro BNP sérique et les anomalies cardiaques dans la maladie de Fabry	Etude prospective, cross-sectionnelle, de cohorte Niveau de preuve II.2	117 patients avec la maladie de Fabry (âge moyen 48 ± 15 , 46.2% hommes).	Etude observationnelle	NT pro BNP Echographie cardiaque ECG	Les valeurs du NT-proBNP étaient élevées chez les patients avec MF avec une atteinte cardiaque précoce. L'âge, la valeur de la créatinine, l'index du volume de l'oreillette gauche, le rapport E/Ea, et la présence des anomalies sur l'ECG étaient indépendamment associés avec des valeurs élevées de NT pro-BNP. Le NT pro-BNP pourrait être utilisé pour aider à la décision d'initier l'enzymothérapie substitutive.
Echevarria et al, 2016, Clin Genet, France	Etablir la corrélation entre le profil d'inactivation du chromosome X et les manifestations cliniques chez les	Etude prospective mono-centrique Niveau de preuve II3	56 patientes atteintes de MF	Détermination du profil de l'inactivation du chromosome X dans le sang, les cellules buccales, les	Corrélation entre le type de profil de l'inactivation X et les	Les femmes atteintes de la MF ayant un profil d'inactivation de l'X biaisé laissant actif le chromosome X muté présentent un tableau clinique plus sévère, avec diminution de l'activité alpha-galactosidase, progression de la

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	femmes atteintes de MF			urines et la biopsie cutanée	complications de la MF	cardiomyopathie, et détérioration de la fonction rénale.
Eng et al 2001, N Engl J Med, International	Etude de la sécurité et l'efficacité de l'enzyme recombinée agalsidase beta	Etude prospective, multicentrique, de phase 3, randomisée, contrôlée, en double aveugle contre placebo pendant 20 semaines Niveau de preuve classe I Deuxième partie de l'étude – phase d'extension en ouvert, avec tous les patients traités par alpha-galactosidase A	56 patients de sexe masculin et 2 femmes hétérozygotes avec maladie de Fabry, dont 29 dans le groupe interventionnel et 29 dans le groupe placebo pour la première phase de l'étude. Dans la phase d'extension, 58 patients traités	Durée du traitement dans la phase contrôlée en double aveugle : 20 semaines ; 2 bras : agalsidase beta (1 mg/kg) versus placebo chaque 2 semaines pendant 20 semaines Phase ouverte : tous les patients avec agalsidase beta (1 mg/kg), pendant 18 mois	Pourcentage de patients chez lesquels les dépôts rénaux de Gb₃ ont été nettoyés (réduits à des niveaux normaux ou quasi-normaux). La clearance histologique des dépôts de Gb₃ dans le myocarde et dans la peau. Amélioration de la douleur et de la qualité de vie	Phase en double aveugle: 69%, soit 20/29 patients du groupe interventionnel n'avaient plus de dépôts de Gb₃ dans la micro-vascularisation rénale versus 0% (0/29) dans groupe placebo (p<0.001) ; réduction des dépôts de Gb₃ dans la peau (p<0.001) et le myocarde (p<0.001) dans le groupe interventionnel Normalisation des niveaux plasmatiques du Gb₃ en corrélation avec la clearance des dépôts micro vasculaires Phase ouverte : après 6 mois de traitement, 100% des patients de l'ancien groupe placebo et 98% des patients avaient une clearance des dépôts de Gb₃ sur les biopsies. L'agalsidase beta réduit les dépôts de Gb₃ dans les microvaisseaux rénaux, cardiaques et cutanés chez les patients avec une maladie de Fabry.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ferraz et al 2016, FEBS Lett, Pays-Bas	Expliquer le mécanisme physiopathologique de l'accumulation des glycosphingolipides dans la maladie de Fabry et la maladie de Gaucher	Etude prospective mono-centrique contrôlée. Niveau de preuve II2	36 patients atteints de MF et 79 contrôles Souris atteints de la MF, Cultures de cellules (fibroblastes)	Détermination des niveaux plasmatiques des métabolites des sphingolipides	Comparaison des niveaux de Gb ₃ et lysoGb ₃ chez les patients atteints de la MF	Les niveaux de Gb ₃ et LysoGb ₃ étaient plus élevés chez les patients atteints de la forme classique de maladie de Fabry que chez les patients atteints de la forme à révélation plus tardive et étaient normaux chez les contrôles. Le Gb ₃ et le lysoGb ₃ ont un rôle dans le processus physiopathologique et sont des biomarqueurs utiles de la maladie de Fabry.
Froissart et al 2003, France	Evaluer la pathogénicité du variant p.D313Y	Etude monocentrique Niveau de preuve classe II.2	Patient de sexe masculin avec un phénotype classique de la maladie de Fabry, porteur simultané de 2 variants <i>GLA</i> : p.D313Y et p.G411D Femme avec un variant p.D313Y avec activités alpha gal sanguine et leucocytaire basses	Mesure de l'activité α -Gal A dans les leucocytes et dans le sang Analyse Gb ₃ urinaire Génotypage <i>GLA</i> Etudes d'expression pour évaluer la pathogénicité du variant D313Y		pD313Y est un variant non pathogène. Importance de réaliser un séquençage complet du gène <i>GLA</i> pour le patient index d'une nouvelle famille avec maladie de Fabry et importance des études d'expression quand un nouveau variant faux-sens est identifié, pour déterminer si ce variant est pathogène

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Germain et al, 2002, BMC Med Genet, France	Description et caractérisation de l'atteinte ORL de la maladie de Fabry	Etude observationnelle prospective monocentrique	22 hommes hémizygotés atteints de maladie de Fabry (âge : 19-64 ans)	Etude observationnelle avant thérapie enzymatique spécifique	Examen ORL, audiogrammes	12 patients sur 22 avaient une atteinte auditive cliniquement significative. Sept patients additionnels avaient des anomalies à l'audiogramme. Première description historique de l'atteinte auditive de la maladie de Fabry dans une série clinique.
Germain et al, 2013, Genet Med, International	Etude de l'évolution de la masse ventriculaire gauche chez des patients traités par enzymothérapie substitutive (agalsidase bêta 1 mg/kg/14 jours)		115 patients traités par agalsidase bêta versus 48 patients non traités	Echocardiographie	Masse ventriculaire gauche	Efficacité sur la MVG de la thérapie enzymatique substitutive initiée avant 30 ans. Stabilisation si la thérapie est initiée entre 30 et 40 ans. Progression de l'HVG en dépit de la thérapie enzymatique si celle-ci a été initiée après 40 ans.
Germain et al, 2015, J Med Genet, International	Evaluation à 10 ans de l'enzymothérapie substitutive (agalsidase bêta 1 mg/kg/14 jours) sur la mortalité, les événements cliniques, la fonction rénale et les épaisseurs cardiaques	Essai randomisé en double aveugle contre placebo pendant 6 mois, puis étude d'extension de 54 mois (dans le cadre d'un essai clinique)	52 patients atteints de la forme classique de la maladie de Fabry		Mortalité. Evénements cliniques graves. DFGe (équation MDRD), Epaisseurs cardiaques (paroi	49 patients adultes sur 52 étaient vivants après 10 ans de thérapie enzymatique substitutive (agalsidase bêta 1mg/kg/14 jours). 42 patients sur 52 n'avaient eu aucun événement indésirable grave. 16 événements cliniques graves au total chez 10 patients. Stabilité de la fonction rénale chez les patients ayant reçu la thérapie

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		puis 5 ans dans le cadre du Fabry Registry			postérieure, SIV)	enzymatique à un âge jeune et avec une protéinurie contrôlée. Epaisseurs cardiaques stables en cas d'initiation précoce (< 30 ans) de la thérapie enzymatique (agalsidase bêta)
Germain et al, 2016, N Engl J Med, International	Etude de l'efficacité et la sécurité du migalastat (molécule chaperon).	Essai clinique international multicentrique randomisé, contrôlé en double aveugle contre placebo	67 patients (analyse <i>post hoc</i> sur 50 patients)	Migalastat versus placebo pendant 6 mois. Etude d'extension en ouvert	PBR, lyso-Gb ₃ , GSRS-D, MVGi	Efficacité clinique du migalastat sur les dépôts microvasculaires rénaux de Gb ₃ , sur les taux plasmatiques de lyso-Gb ₃ , sur la MVGi, sur certains items du questionnaire GSRS-D
Germain et al, 2018, Mol Genet Genom Med, International	Description phénotypique du phénotype associé au variant p.N215S du gène <i>GLA</i> (variant le plus fréquemment associé à la forme de révélation tardive dans les populations caucasiennes)	Analyse rétrospective de données collectées d'une manière prospective	125 patients avec p.N215S (59 hommes) versus 401 patients avec forme classique de la maladie	Etude observationnelle (<i>Fabry Registry</i>) avant thérapie enzymatique spécifique	Evènements cliniques graves cardiaques, rénaux et cérébro-vasculaires	Le variant p.N215S est un variant pathogène associé à un phénotype quasi-exclusivement cardiaque de maladie de Fabry. La sévérité de l'atteinte cardiaque peut être comparable à celle de la forme classique. Evaluer l'efficacité d'une thérapie spécifique (TES ou molécule chaperon) avec comme critère de jugement la fonction rénale est inadapté chez les patients porteurs du variant p.N215S

PNDs de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Germain et al, 2019, Genet Med, International	Etude de l'efficacité et la sécurité du migalastat dans une population de patients adultes atteints de maladie de Fabry classique	Analyse rétrospective d'une sous-population de patients d'un essai clinique de phase III - NCT00925301	Hommes atteints de la forme classique (n = 14) versus « autres » patients (n = 36, hémizygotés avec forme à révélation tardive et hétérozygotés)	Suivi clinique et biologique	DFGe, MVGi, GSRS-D, PBR, lyso-Gb ₃	Bénéfice clinique du migalastat pour les patients adultes de sexe masculin atteints de maladie de Fabry classique en relation avec les variants pathogènes de <i>GLA</i> <u>décrits dans la publication</u>
Gragnaniello et al 2021, International (Italie, France)	Evaluer la faisabilité du dépistage néonatal de la maladie de Fabry sur papier buvard et le suivi à long terme des sujets dépistés positifs.	Etude multicentrique prospective Niveau de preuve II2	173,342 nouveau-nés consécutifs dépistés entre septembre 2015 et mars 2021, dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal régional en Italie du Nord-Est	Papiers buvards pour dosage de l'enzyme alpha galactosidase A et du lyso-Gb ₃	Caractéristiques cliniques et biologiques des nouveau-nés au moment du dépistage et après 5 ans de suivi.	Le dépistage néonatal pour la maladie de Fabry est faisable en mesurant l'activité de l'enzyme alpha-galactosidase A sur papier buvard (spectrométrie de masse) et devrait être évalué pour l'inclure dans le Programme National de dépistage en Italie. Le lyso Gb ₃ est utile dans le protocole de dépistage, ainsi que dans le suivi La maladie de Fabry est plus fréquente que l'on estimait cliniquement et le dépistage néonatal pourrait aider à améliorer le diagnostic des patients non identifiés.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kampmann et al 2015, OJRD, international (Allemagne)	Evaluer les effets à long terme du traitement par l'agalsidase alfa sur l'évolution de la cardiomyopathie Fabry chez les patients adultes	Analyse rétrospective des données collectées d'une manière prospective Etude mono centrique Niveau de preuve : III	45 patients adultes (21 hommes et 24 femmes)	agalsidase alfa pour une durée de 10 ans	Evaluation de la fonction cardiaque et du grade d'insuffisance cardiaque Echographie évaluant la morphologie et la fonction cardiaque Evaluation de la fonction rénale	Le traitement par agalsidase alfa pendant 10 ans a amélioré l'insuffisance cardiaque avec diminution d'au moins une classe NYHA pour 22 patients sur 42 Les scores d'angor se sont stabilisés ou se sont améliorés dans 41/ 42 patients. Aucun des patients sans HVG à l'initiation du traitement n'a développé d'HVG au cours du traitement Aucun des patients avec HVG à l'initiation du traitement n'a dégradé sa fonction cardiaque Le traitement par agalsidase alfa a eu des effets bénéfiques sur le contrôle de la progression de la cardiomyopathie Fabry.
Krämer 2014, Allemagne	Evaluer l'impact de la fibrose myocardique dans la MF	Etude prospective, longitudinale multicentrique contrôlée. Niveau de preuve : II2	73 patients avec maladie de Fabry confirmée Suivis pendant 4.8+/-2.4 ans	Après inclusion dans l'étude : 57 patients ont reçu l'enzymothérapie et 16 patients contrôles n'ont pas reçu de traitement	Evaluation de la fibrose myocardique par IRM cardiaque et biomarqueurs du métabolisme du collagène. Holter ECG et suivi clinique pour identifier	Dans la maladie de Fabry, la fibrose myocardique est progressive et apparemment n'est pas influencée par l'enzymothérapie. La fibrose myocardique est un déterminant principal de l'évolution du patient.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					les arythmies ventriculaires malignes.	
Lenders et al, 2016 JASN, Allemagne	Évaluer les conséquences cliniques de l'inhibition de l'agalsidase alfa ou beta par des anticorps chez les patients atteints de la MF	Étude rétrospective sur des échantillons prélevés en prospectif Niveau de preuve : III	168 patients (68 de sexe masculin) avec une MF	Étude observationnelle	Évènements cliniques pendant la période sur enzymothérapie Évaluation des fonctions rénale et cardiaque Évaluation des symptômes de la MF	La fréquence de l'inhibition de l'agalsidase a été de 40% chez les hommes traités. L'inhibition ne dépend pas du produit utilisé (agalsidase alfa ou bêta). L'inhibition est associée avec des niveaux plus élevés de lyso-Gb ₃ et des scores de sévérité plus élevés. En comparaison avec les hommes sans inhibition de l'agalsidase, les hommes avec inhibition de l'agalsidase ont une HVG plus importante (P=0.02) ont une dégradation plus importante de la fonction rénale (différence de DFG de -3 ml/min/ 1.73m ² ; P=0.04) ont des symptômes cliniques plus prononcés (diarrhée, fatigue, douleurs neuropathiques) Il y a un intérêt à tester l'inhibition de l'agalsidase chez les patients avec une évolution défavorable de leur maladie malgré l'enzymothérapie.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lenders et al, 2016, OJRD, Allemagne	Évaluer l'impact clinique du variant p.A143T/ c.427G > A du gène <i>GLA</i> de la maladie de Fabry	Étude retrospective, multicentrique, contrôlée Niveau de preuve: III	25 patients avec variant le p.A143T du gène <i>GLA</i> versus 58 patients atteints de MF avec autres variants missense	étude observationnelle	Séquençage du gène <i>GLA</i> Mesure de l'alpha galactosidase Dosage du lyso Gb ₃ Renseignements cliniques	La majorité des hommes porteurs du variant p.A143T présentaient une activité alpha galactosidase résiduelle significative (~50 % de la référence), associées avec des taux de lysoGb ₃ normaux, ce qui a exclu le diagnostic de maladie de Fabry. Les patients avec le variant p.A143T (versus les patients avec d'autres variants de <i>GLA</i>) avaient des symptômes (pouvant faire évoquer la maladie de Fabry) beaucoup plus mineurs sans atteinte significative rénale ou cardiaque. Le variant p.A143T du gène <i>GLA</i> est probablement un variant bénin et non un variant pathogène. Intérêt d'investiguer d'avantage les patients avec AVC/AIT d'étiologie inconnue porteur du variant p.A143T dans le gène <i>GLA</i> car dans ces cas le diagnostic de maladie de Fabry est très improbable. Le bénéfice de l'enzymothérapie ou de la thérapie par chaperon est alors hautement discutable.
Lenders et al, 2019, J Med Genet, Allemagne	Création d'un modèle cellulaire pour évaluer la sensibilité des variants du gène	Etude <i>in vitro</i> prospective	10 patients (7 hommes)	Incubation avec le chaperon des 2 modèles cellulaires pour les variants	Création d'un modèle cellulaire authentiquement déficient en	Dans le modèle cellulaire HEK293T (utilisé pour prédire en théorie le caractère sensible ou non d'un variant) les 2 variants ont montré une réponse au chaperon (p<0.05).

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	GLA à la thérapie par migalastat	Niveau de preuve : III	4 patients avec le variant p.L294S 6 patients avec le variant p.N215S	pathogènes p.L294S et p.N215S ; Mesure d'analytes spécifiques de la MF (alpha-galactosidase / lyso-Gb3) pour évaluer la réponse au chaperon.	alpha galactosidase A, par la technique CRISPR/Cas9, à partir de cellules HEK293T. Construction d'un modèle <i>in vitro</i> spécifique au patient et à son variant pathogène, à partir de cellules urinaires prélevées chez des patients avec MF et immortalisées. Emploi de ce modèle pour les études de sensibilité (<i>amenability</i>) à la molécule chaperon (migalastat).	www.galafoldamenabilitytable.com Dans les cellules obtenues par la technique CRISPR/Cas9 et les cellules urinaires immortalisées, les 2 variants ont montré une réponse différente: - le variant p.N215S apparaît répondre à la molécule chaperon (augmentation du niveau de l'enzyme et baisse du Lyso Gb ₃) - absence de réponse dans les cellules p.L294S pourtant prédit « amenable » (www.galafoldamenabilitytable.com) Pour confirmer <i>in vivo</i> la sensibilité des variants au migalastat, intérêt de répéter les dosages d'alpha galactosidase sur les leucocytes des patients. Le lyso-Gb3 plasmatique est un biomarqueur utile afin d'évaluer la réponse <i>in vivo</i> au migalastat. Les patients avec une activité alpha galactosidase A restant basse et des valeurs de lyso-Gb3 s'élevant sous migalastat sont possiblement non répondeurs au migalastat malgré la sensibilité annoncée du variant au migalastat <i>in vitro</i> .

PNDs de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lenders et al 2020, Clin Pharmacol Ther, Allemagne	Evaluation de la sécurité et de la réponse thérapeutique cardiaque et rénale au traitement par migalastat chez les patients atteints de la MF	Etude prospective multicentrique (FAMOUS). Niveau de preuve : II2	59 patients atteints de la MF, dont 28 femmes	Traitement par migalastat pendant au moins 12 mois	Evaluation clinique et biologique (paramètres cardiaques et rénaux)	Le migalastat a été généralement bien toléré. Les hommes et les femmes traités ont présenté une diminution de la masse indexée du ventricule gauche. Les manifestations cliniques spécifiques de la MF sont restées stables. Cependant les patients insuffisants rénaux traités ont présenté une réduction du débit de la filtration glomérulaire, (notamment en cas de tension artérielle basse).
MacMahon et al 2001, Lancet, international (PROGRESS trial)	Évaluer les effets d'un régime hypotenseur chez les patients hypertendus et non hypertendus avec une histoire personnelle d'AVC ou d'AIT	Etude prospective multicentrique randomisée, contrôlée contre placebo Niveau de preuve I	6105 individus de 172 centres (Asie, Australie, Europe) Bras interventionnel (n=3051) <i>versus</i> placebo (n=3054)	Bras interventionnel : perindopril (4 mg /jour), +/- diurétique (indapamide) selon les indications du médecin	TA Evénements vasculaires majeurs	Le régime hypotenseur a réduit le risque d'AVC dans le groupe des patients hypertendus ainsi que dans le groupe des patients non hypertendus, avec histoire d'événements cérébrovasculaires. La thérapie combinée perindopril + indapamide a eu des effets plus marqués hypotenseurs et de réduction de risque en comparaison du périndopril en monothérapie. Le traitement avec périndopril et indapamide devrait être indiqué en routine pour les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT, quel que soit la valeur de la tension artérielle.

PNDs de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Müntze et al 2019, Clin Pharmacol Ther, Allemagne	Evaluer l'efficacité du migalastat et les changements des biomarqueurs après une année de traitement par migalastat.	Étude prospective, monocentrique, en ouvert Niveau de preuve II	14 patients avec MF (âge 55 ± 14 ans; 11 hommes).	Migalastat 123 mg, 1 cp chaque 2 jours	Activité alpha-galactosidase-A Index de masse ventriculaire gauche Créatinine sérique (DFG) Lyso-Gb ₃	Chez les hommes et les femmes avec variantes Fabry aménables, le Migalastat augmente d'une manière significative l'activité de l'enzyme alpha galactosidase, stabilise les marqueurs sériques spécifiques de la maladie de Fabry, améliore la fonction cardiaque
Niemann et al 2013, JIMD Rep, Allemagne	Démonstration clinico-biologique de la non pathogénicité du variant p.D313Y dans la maladie de Fabry	Casuistique	2 patients avec variant p.D313Y dans le gène <i>GLA</i>	Etude observationnelle	Activité alpha-galactosidase-A Mesure du lyso-Gb ₃ Renseignements cliniques	Pour ces 2 patients avec le variant p.D313Y - Absence de manifestations cliniques suggestives de maladie de Fabry - Activités alpha-galactosidase A modérément réduites par rapport à la population générale - Niveaux de lyso-Gb ₃ inférieurs à la population générale Conclusion : le variant p.D313Y du gène <i>GLA</i> n'est pas un variant associé à la forme classique de la maladie de Fabry
Nowak et al 2018, Mol Genet Metab, Suisse	Analyse génotype – phénotype dans la maladie de Fabry, à partir /des niveaux de lyso-Gb ₃	Etude de cohorte	69 patients adultes avec maladie de Fabry confirmée (hommes: n=28 = 41%)	Etude observationnelle	Mesure du lyso-Gb ₃ Renseignements cliniques	La valeur du Lyso-Gb ₃ est associée à - la sévérité de la maladie - la réponse à l'enzymothérapie - le génotype chez les hommes Le Lyso-Gb ₃ peut être utilisé pour identifier les patients à risque qui nécessitent un traitement et un suivi intensifs.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Le lyso-Gb ₃ apparaît être un marqueur du phénotype métabolique de la maladie de Fabry.
Reuser, 2011, Mol Genet Metab, International	Etudier la place du papier buvard dans le diagnostic des maladies lysosomales	Symposium international d'experts	Patients atteints de maladies lysosomales	Dosage enzymatique	Sensibilité, spécificité	Les dosages enzymatiques sur papier buvards sont validés
Rost, 2016, Neurology, International	Caractérisation des lésions cérébrovasculaires		233 patients dont 132 femmes atteints de maladie de Fabry	IRM cérébrales	Hyperintensités de la substance blanc	L'âge et les antécédents d'AVC sont associés aux hyper-intensités de la substance blanche
Sado, 2013, Circ Cardiovasc Imaging, Royaume-Uni		Etude prospective	227 sujets étudiés dont 44 avec maladie de Fabry	IRM cardiaque	T1 mapping	Le temps de relaxation T1 (T1 mapping) est abaissé chez les patients atteints de MF Le T1 mapping est un critère discriminant pour le diagnostic de maladie de Fabry
Sakuraba, 2018, Clin Exp Nephrol, Japon	Intérêt du lyso-Gb ₃ pour monitorer l'enzymothérapie		Sujets et patients atteints de maladie de Fabry Japonais	Spectrométrie de masse	Taux de lyso-Gb ₃	Le lyso-Gb ₃ plasmatique est utile pour monitorer la thérapie enzymatique de la maladie de Fabry
Schiffmann, 2001, JAMA, USA	Efficacité et sécurité de l'agalsidase alfa	Essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo Grade 1	26 patients	Enzymothérapie par agalsidase alfa versus placebo	Item n°3 du questionnaire BPI	L'agalsidase alfa a été approuvée par l'Union Européenne mais son enregistrement aux USA récusé.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Seydelmann, 2016, J Am Heart Assoc, Allemagne	Etude de l'intérêt de la troponine de haute sensibilité	Etude prospective pour la troponine et rétrospective pour des paramètres cardiaques	75 patients	Hs-TNT Echographie cardiaque IRM cardiaque		La troponine de haute sensibilité est un bon marqueur de la fibrose de remplacement et de la progression de la cardiomyopathie
Sims, 2009, Stroke, International	Caractérisation des AVC dans la maladie de Fabry	Etude dans un registre international de la maladie	2446 patients	Analyse du Fabry Registry	AVC ischémiques AVC hémorragiques	Description de la prévalence et des caractéristiques des AVC dans la maladie de Fabry
Tøndel, 2013, JASN, Norvège	Etude comparative des thérapies enzymatiques substitutives agalsidase alfa versus agalsidase bêta dans des populations pédiatriques et adolescentes atteints de maladie de Fabry	Etude prospective	12 patients (enfants, adolescents et jeunes adultes)	Enzymothérapie Ponctions biopsies rénales itératives	Gb ₃ dans les capillaires rénaux	Intérêt d'un traitement enzymatique précoce et supériorité d'une dose élevée (1 mg/kg/14 jours) versus plus faible (0,2 mg/kg/14 jours) sur la clairance du Gb ₃ des podocytes
Üçeyler, 2014, Clin J Pain, Allemagne	Caractérisation de la douleur dans la maladie de Fabry	Etude rétrospective	132 patients	Extraction de données standardisées		La douleur est fréquente chez les patients des deux sexes atteints de maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
van Breemen et al, 2011, <i>Biochim Biophys Acta</i> Allemagne	Evaluer les effets de l'enzymothérapie sur les niveaux plasmatiques de lysoGb ₃ et Gb ₃ chez les patients avec un phénotype classique de maladie de Fabry	Etude monocentrique	42 patients Fabry avec un phénotype classique, qui avaient reçu au moins 12 mois d'enzyme	Agalsidase alfa 0.2 mg/kg Agalsidase beta 0.2 mg/kg Agalsidase beta 1.0 mg/kg	Plasma Gb ₃ et lysoGb ₃ Anticorps anti-agalsidase	Chaque régime thérapeutique a entraîné des réductions significatives du lyso Gb₃ chez les patients males, dans les 3 premiers mois (P = 0,0313), suivis par un plateau des valeurs. Beaucoup de patients ont développé des anticorps anti α-galactosidase A, surtout ceux traités par agalsidase beta. Les patients qui avaient développés des anticorps ont eu des réponses plus modestes au niveau du lysoGb₃ Une dose augmentée d'agalsidase beta a permis une réduction plus importante du taux de lyso-Gb₃. Chez les femmes hétérozygotes : - Les niveaux sériques de lysoGb₃ avant traitement étaient relativement basses. - Pour toutes les femmes, tous les régimes thérapeutiques ont baissé ou stabilisé le niveau du lyso Gb₃ L'enzymothérapie diminue les niveaux plasmatiques de lyso Gb₃, quel que soit l'enzyme utilisée et donc peut corriger cette anomalie biochimique chez les patients atteints de maladie de Fabry.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Vijapurapu 2019, Heart, Royaume Uni	Evaluer la relation entre une dysfonction mécanique cardiaque précoce (strain longitudinal global – SLG) et les dépôts de sphingolipides dans le cœur des malades Fabry.	Etude prospective contrôlée	221 patients avec MF et 77 volontaires sains	Etude observationnelle	IRM cardiaque (volume VG, masse VG, strain (SLG), T1, rehaussement tardif) ECG Biomarqueurs sanguins	Dans la maladie de Fabry, l'altération du SLG est associée à l'augmentation de la masse VG indexée, aux dépôts de sphingolipides et à la présence d'anomalies ECG. Dans les stades précoces (sans HVG), l'altération du SLG est associée à une réduction du T1 natif
Von Scheidt, 1991, N Engl J Med, Allemagne et USA	Description du variant « cardiaque » (de révélation plus tardive) de la maladie de Fabry	Cas clinique	Homme de 54 ans atteint de variant cardiaque de maladie de Fabry	ECG Echographie Biopsie myocardique		Existence d'un variant mono-symptomatique « cardiaque »
Waldek 2009, <i>Genet Med</i> , international	Evaluer l'espérance de vie et les causes de mortalité chez les patients avec maladie de Fabry (Fabry Registry)	Etude rétrospective	2848 patients du Fabry Registry, dont 87 décédés (75 hommes et 12 femmes)	Etude observationnelle	Age de décès Cause de décès	Les 87 patients décédés avaient été diagnostiqués avec une MF à un âge plus avancé que la moyenne des patients du Fabry Registry (40 ans vs. 24 ans pour les hommes et 55 ans vs. 33 ans pour les femmes). Espérance de vie - pour les hommes Fabry 58,2 années vs 74,7 années dans la population générale des Etats-Unis

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						- pour les femmes Fabry 75,4 ans vs 80 ans dans population générale des Etats Unis La cause la plus fréquente de décès était la maladie cardiovasculaire. 57% des patients décédés de maladie cardiovasculaire avaient reçu une substitution de la fonction rénale.
Wanner 2010, <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> , international	Evaluer la progression de l'atteinte rénale chez les patients atteints de maladie de Fabry non traités.	Etude rétrospective	462 patients Fabry adultes non traités (121 hommes et 341 femmes)	Etude observationnelle	Créatinine sérique (DFG) Rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire (UP/Cr)	L'excrétion urinaire des protéines est fortement associée avec la progression de l'atteinte rénale de maladie de Fabry pour les hommes ainsi que pour les femmes. 71% des hommes ont eu une perte plus rapide de la fonction rénale en comparaison avec la population générale (> -1 ml/min per 1.73 m² per an) 39% des femmes ont eu une aggravation rapide de la dysfonction rénale. Les patients avec une progression rapide avaient des rapports UP/Cr significativement plus élevés en comparaison avec les patients avec une progression lente (1,5 versus 0,2 pour les hommes; 1,4 versus 0,5 pour les femmes; $P < 0.0001$).

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Pour les femmes, un DFG plus bas en baseline et l'âge étaient associés avec la progression rénale. Les femmes avec des événements cliniques ont eu une progression plus rapide de la dysfonction rénale.
Warnock, 2015, J Med Genet, International	Evaluation d'un traitement antiprotéinurique néphroprotecteur	Etude ouverte	24 patients (8 sites)	Enzymothérapie (agalsidase bêta 1 mg/kg/14 jours) et inhibiteur de l'ECA ou agoniste du récepteur de l'angiotensine	Ratio protéinurie / créatininurie (UPCR)	Persistance de la détérioration de la fonction rénale chez les patients initiés trop tardivement par enzymothérapie et chez les patients avec une protéinurie insuffisamment contrôlée. Ralentissement de la détérioration de la fonction rénale chez les patients ayant atteint l'objectif UPCR uniquement en cas d'initiation précoce de la TES.
Weidemann et al, 2009, Circulation, Allemagne	Evaluation au long cours de la progression de la cardiomyopathie Fabry sous enzymothérapie	Etude de cohorte contrôlée	32 patients avec maladie de Fabry, suivis pendant 3 années sous enzymothérapie versus 20 contrôles sains		IRM Echographie Test de stress	Chez les patients qui n'avaient pas de fibrose en baseline, l'enzymothérapie a significativement diminué la masse VG (238±42 g en baseline, 202±46 g à 3 ans; P <0.001), a amélioré la fonction myocardique et a augmenté la capacité d'exercice physique Pour les patients avec une fibrose légère ou sévère en baseline, l'enzymothérapie a eu un mineur effet

PNDs de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						de réduction de l'hypertrophie et aucun effet sur la fonction myocardique ou la capacité d'effort. Le traitement de la cardiomyopathie Fabry par enzymothérapie recombinante devrait être commencé avant le développement d'une fibrose myocardique, afin d'obtenir une amélioration à long terme de la morphologie et la fonction myocardique et la capacité d'effort.
Weidemann, 2013, J Intern Med, Allemagne	Evaluation de l'efficacité au long cours de l'agalsidase bêta	Etude monocentrique prospective	Cohorte de 40 patients traités (Wurzburg) 40 patients du Fabry Registry comme contrôle	Suivi pendant 6 ans	AVC, progression vers l'insuffisance rénale terminale, événements cliniques graves cardiaques	Absence de réduction du nombre d'événements cliniques graves chez les patients atteints de maladie de Fabry avancée traités par agalsidase bêta (1 mg/kg/14 jours) par rapport aux patients non traités
Weidemann, 2016, Am J Cardiol, Allemagne	Evaluation de l'intérêt d'un holter implantable chez les patients atteints de maladie de Fabry	Etude multicentrique prospective	16 patients (12 hommes)	Holter implantable	Evénements cardiaques	Le holter implantable est intéressant pour dépister les événements cardiaques non détectés au holter des 24 heures
Whybra, 2006, Pediatr Nephrol, Allemagne	Etude de l'intérêt de la PBR	Cas clinique	Cas cliniques	PBR	Présence d'une deuxième néphropathie.	Une néphropathie à IgA a été démontrée en parallèle chez plusieurs patients atteints de maladie de Fabry.

PNDS de la Maladie de Fabry

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Intérêt de la PBR en cas de dégradation inexpliquée de la fonction rénale.
Wilcox, 2012, Mol Genet Metab, International	Caractérisation de la fréquence et la signification des anticorps anti-agalsidase bêta	Registre international de la maladie de Fabry (Fabry Registry®)	571 hommes, 251 femmes	Analyses statistiques	Anticorps anti-agalsidase	
Wilcox, 2008, Mol Genet Metab, International	Caractérisation du phenotype clinique des femmes hétérozygotes pour la maladie de Fabry	Registre international de la maladie de Fabry (après « <i>call for action</i> » afin de minimiser les biais de recrutement / sélection)	1077 femmes atteintes de maladie de Fabry	Analyses statistiques	Critères cliniques variés	Les femmes hétérozygotes sont fréquemment symptomatiques , à des degrés plus variables que les hommes hémizygotés et souvent plus tardivement.
Yasuda, 2003, Hum Mutat, USA et France	Caractérisation du variant <i>GLA</i> p.D313Y (l'un des plus fréquemment identifié)		Cas cliniques	Analyse biochimique	Etude d'expression fonctionnelle	Le variant p.Asp313Tyr = p.D313Y est un variant non pathogène de <i>GLA</i> (pseudo-déficit, non responsable d'une maladie de Fabry). La présence <i>isolée</i> de ce variant ne doit <u>pas</u> conduire à un traitement spécifique (enzymothérapie substitutive ou molécule chaperon)

