

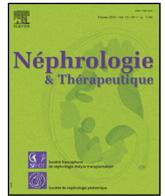


Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Nouvelles approches thérapeutiques

## Molécules chaperons : exemple de la maladie de Fabry

### Chaperone molecules: The example of Fabry disease

Frédéric Barbey<sup>a,\*</sup>, Pierre Monney<sup>b</sup>, Olivier Dormond<sup>c</sup><sup>a</sup> Service de médecine génétique, centre hospitalier universitaire vaudois, université de Lausanne, Lausanne, Suisse<sup>b</sup> Département cœur-vasseaux, centre hospitalier universitaire vaudois, université de Lausanne, Lausanne, Suisse<sup>c</sup> Service de chirurgie viscérale, centre hospitalier universitaire vaudois, université de Lausanne, Lausanne, Suisse

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 janvier 2020

Accepté le 6 février 2020

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Maladie de Fabry

Traitement enzymatique

Agalsidase

Molécule chaperon

Migalastat

Keywords:

Fabry disease

Enzyme therapy

Agalsidase

Chaperone

Migalastat

#### RÉSUMÉ

La maladie de Fabry est due à des mutations du gène *GLA* à l'origine d'un déficit de l'activité de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -gal A) et de l'accumulation intra-tissulaire de globotriaosylcéramide. Une nouvelle approche thérapeutique utilisant le chaperon pharmacologique migalastat a été récemment développée. Ce dernier se fixe, de manière spécifique et réversible, sur le site catalytique d' $\alpha$ -gal A mutées, mal conformées, afin d'éviter leur dégradation par le système contrôle-qualité du réticulum endoplasmique et leur permettre de cataboliser le globotriaosylcéramide dans les lysosomes. Ce traitement concerne environ 35 % des mutations du gène *GLA* reconnues comme sensible au migalastat selon un test pharmacogénétique in vitro. Deux études pivot de phase III, FACETS : migalastat vs. placebo et ATTRACT : migalastat vs. enzymothérapie ont analysé les effets in vivo du migalastat. Malgré certaines limitations méthodologiques, des résultats prometteurs ont été constatés. Le migalastat semble plus efficace que l'enzymothérapie à réduire l'indice de masse du ventricule gauche calculé par échocardiographie en cas d'hypertrophie cardiaque et présente des effets rénaux comparables. Ce traitement oral est le premier traitement personnalisé, axé sur le profil génétique du patient Fabry et ouvre une nouvelle ère dans la prise en charge des maladies conformationnelles.

© 2020 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### ABSTRACT

Fabry disease is due to mutations in the *GLA* gene that cause a deficiency of the activity of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -gal A) resulting in intra-tissue accumulation of globotriaosylceramide. Recently, a novel therapeutic approach based on the pharmacological chaperone migalastat has been developed. It binds, in a specific and reversible manner, to the catalytic site of  $\alpha$ -gal A mutants, to prevent their degradation by the quality control system of the endoplasmic reticulum and allow them to catabolize globotriaosylceramide in the lysosomes. This treatment concerns approximately 35% of the *GLA* gene mutations recognized as sensitive to migalastat according to an in vitro pharmacogenetic test. Two pivotal Phase III studies, FACETS: migalastat vs. placebo and ATTRACT: migalastat vs. enzyme replacement therapy analyzed the in vivo effects of migalastat. Despite some methodological limitations, promising results were found. Migalastat seems to be more effective than enzyme replacement therapy in reducing left ventricular mass index in case of cardiac hypertrophy and has comparable renal effects. This oral treatment is the first personalized treatment, based on the genetic profile of Fabry patients and opens a new era in the management of conformational diseases.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Auteur correspondant. Service de médecine génétique, BT 02-243, avenue de Beaumont, 29, 1011 Lausanne, Suisse

Adresses e-mail : frederic.barbey@chuv.ch (F. Barbey), pierre.monney@chuv.ch (P. Monney), olivier.dormond@chuv.ch (O. Dormond).

## 1. Introduction

La maladie de Fabry (MF) est une glycosphingolipidose rare dont la prévalence est évaluée à la naissance à 1:40,000 [1–3]. Cette affection, de transmission génétique liée au chromosome X, est provoquée par un déficit partiel ou complet de l'activité de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -gal A), qui a pour fonction la dégradation du substrat globotriaosylcéramide ( $Gb_3$ ) et de sa forme soluble déacylée le globotriaosylsphingosine (lyso- $Gb_3$ ). Ces derniers s'accumulent alors progressivement dans toutes les cellules de l'organisme.

On distingue 2 phénotypes de la maladie selon des critères clinico-biologiques et génétiques [4,5] (Tableau 1). Premièrement, la forme dite classique qui concerne principalement les hommes et dans laquelle les patients présentent une activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A typiquement effondrée (< 3 % de la norme), avec des taux plasmatiques de lyso- $Gb_3$  élevés. La maladie se caractérise par une atteinte multisystémique sévère qui débute dans l'enfance ou l'adolescence par des acroparesthésies, des angiokératomes, des troubles digestifs fonctionnels, de la fatigue chronique et/ou une microalbuminurie. Ces malades ont un risque élevé de développer avant 40 ans une insuffisance rénale chronique (IRC) évoluant vers le stade terminal, une cardiomyopathie hypertrophique fibrosante, une dilatation de l'aorte ascendante, une maladie vasculaire cérébrale ainsi qu'une atteinte respiratoire, pouvant réduire significativement la qualité et l'espérance de vie [6–8]. Deuxièmement, la forme dite variant cardiaque, dans laquelle les patients gardent une activité résiduelle de l' $\alpha$ -gal A intra-leucocytaire (> 3 % de la norme) et des taux de lyso- $Gb_3$  plasmatique moins élevés que dans la forme classique. Les sujets atteints de la forme variant cardiaque sont en général asymptomatiques jusqu'à la découverte entre 40–70 ans d'une cardiomyopathie hypertrophique isolée, d'évolution comparable à celle de la forme classique, ou associée à une IRC [4].

Les femmes hétérozygotes ont une évolution clinique bien plus variable que les hommes hémizyotes, qui s'explique en partie par l'inactivation au hasard dans chaque cellule de l'un des deux chromosomes X durant la vie fœtale. Leurs tissus sont ainsi constitués d'une mosaïque de cellules normales et mutées, présentes en proportion variable dans chaque organe [9]. Certaines femmes hétérozygotes restent asymptomatiques toute leur vie alors que d'autres développent une atteinte multisystémique de sévérité comparable à celle des hommes, mais habituellement à un âge plus avancé [10,11]. Toutes les formes intermédiaires sont possibles.

Le diagnostic des hommes atteints de la forme classique repose sur le dosage de l'activité de l' $\alpha$ -gal A intra-leucocytaire. Une analyse génétique est obligatoire chez les femmes hétérozygotes avec forme classique et chez tous les patient(e)s avec forme variant cardiaque. Le lyso- $Gb_3$  plasmatique est considéré comme un biomarqueur utile lors du diagnostic et de la réponse thérapeutique [12].

L'enzymothérapie constitue, depuis 2001, le traitement de référence de la MF. Deux enzymes recombinantes : l'agalsidase bêta et l'agalsidase alpha sont à disposition [13,14]. La comparaison de leurs effets est rendue difficile en raison de la rareté et de la considérable hétérogénéité génétique et clinique de la maladie. Globalement, l'efficacité de l'enzymothérapie dépend principalement du sexe et du stade de la maladie, lors de son introduction. Elle sera ainsi d'autant plus efficace que le patient est jeune et sa maladie à un stade débutant [15–18]. L'enzymothérapie nécessite cependant des perfusions à vie toutes les 2 semaines. Certains patients se plaignent d'effets secondaires importants et/ou d'une intolérance en lien avec l'apparition d'anticorps anti-agalsidase. Il persiste également après presque deux décennies d'utilisation un manque de consensus de prescription et d'arrêt de l'enzymothérapie. C'est dans ce contexte qu'a été développé le chaperon pharmacologique 1-deoxygalactonojirimycin (migalastat ; Amicus Therapeutics) [19,20]. Il s'agit d'un traitement oral apte à corriger les défauts de conformation de certaines  $\alpha$ -gal A mutées afin de maintenir leur activité catalytique. Le migalastat s'adresse au sous-groupe de patient(e)s Fabry porteurs de mutations classiques ou variant cardiaque sensibles à son effet. Cet article a pour but de présenter les mécanismes d'action des molécules chaperon et de faire la synthèse des principales données cliniques actuelles concernant le migalastat, premier chaperon pharmacologique commercialisé dans le monde.

## 2. Molécules chaperons

### 2.1. Chaperons endogènes

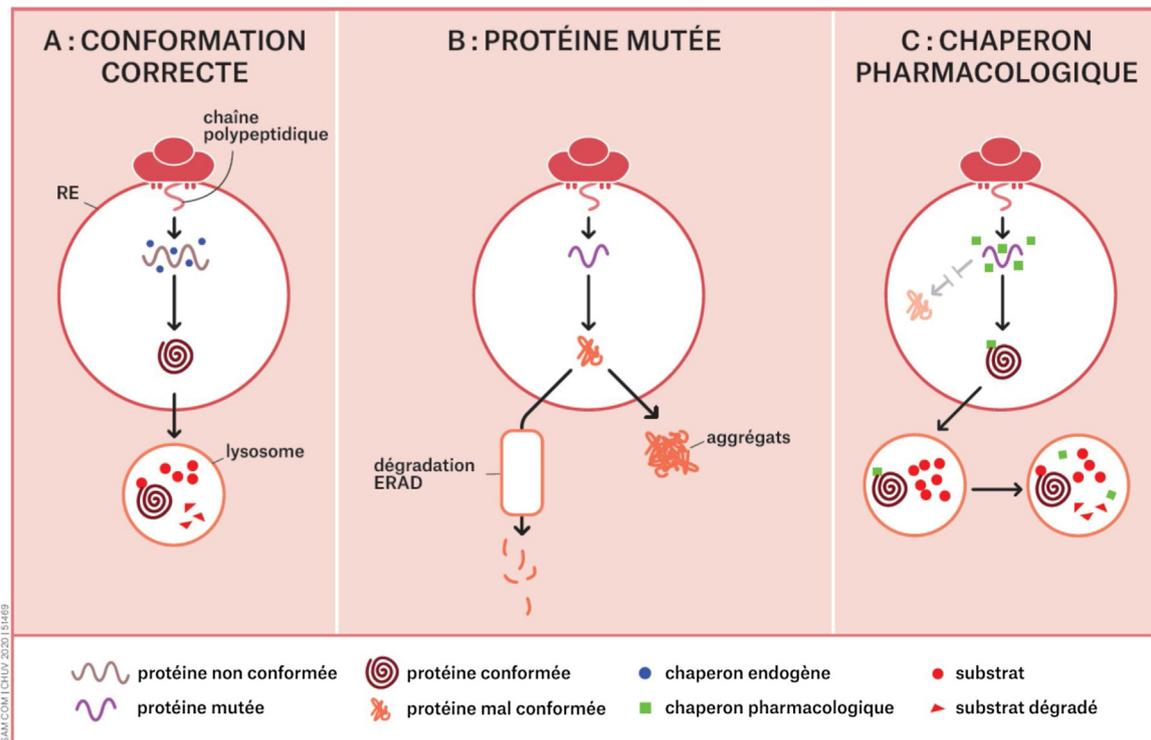
Toute protéine lors de sa synthèse dans le réticulum endoplasmique (RE) suit une étape de maturation qui lui permet d'acquérir sa structure tridimensionnelle, état énergétique le plus stable, indispensable à sa fonction [21]. La conformité du repliement repose principalement sur la séquence en acides aminés de la protéine. Ce processus est couplé à l'intervention d'un système contrôle-qualité ERAD : Endoplasmic-Reticulum-Associated Protein Degradation, consistant en diverses molécules chaperons endogènes,

**Tableau 1**

Maladie de Fabry : forme classique et variant cardiaque.

Paramètre	Forme classique	Forme variant cardiaque
Atteinte multisystémique sévère, prédominant chez les hommes	Oui	Non
Premières manifestations dans l'enfance ou l'adolescence	Acroparesthésies ; angiokératomes cornée verticillée ; troubles digestifs ; fatigue chronique ; microalbuminurie	Asymptomatique
Atteintes d'organe à l'âge adulte < 40 ans	CMH ; IRC/IRT ; AVC/AIT surdité ; dilatation de l'aorte ascendante ; atteinte respiratoire	CMH isolée ou associée à une IRC
40 ans	Progression des atteintes d'organe	
Présentation clinique des femmes hétérozygotes	Asymptomatiques → atteinte multisystémique sévère	Asymptomatiques
Activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A	Ho : < 3 % Fe : N → diminuée	risque de CMH < 10 % Hommes : > 3 % < 30 % Femmes : N
Taux de lyso- $Gb_3$ plasmatique (ng/mL)	Ho : 30 – 200 Fe : N – 30	Ho : N – 30 Fe : N
Confirmation du diagnostic	Ho : dosage ALL de l' $\alpha$ -gal A Fe : analyse génétique	Ho : analyse génétique Fe : analyse génétique
Détermination mutations sensibles	Ho/Fe : test HEK-GLP	Ho-Fe : test HEK-GLP

CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRT : insuffisance rénale terminale ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; N : normal ; Ho : homme ; Fe : femme ; HEK : Human Embryonic Kidney cells ; GLP : Good-Laboratory-Practice.



**Fig. 1.** Mécanisme d'action des chaperons endogènes et pharmacologiques : A. Les chaperons endogènes interviennent pendant la synthèse des protéines afin d'assurer leur conformation correcte selon leur structure tertiaire. B. Les protéines lysosomales mutées, mal conformées et instables sont dégradées par le protéasome élément du système contrôle-qualité du réticulum endoplasmic (RE : endoplasmic reticulum-associated degradation : ERAD). C. Grâce à l'intervention des chaperons pharmacologiques, des protéines lysosomales mutées, mal conformées, sont stabilisées, ce qui leur évite ainsi d'être dégradée par ERAD. Ces protéines peuvent alors quitter le RE et entrer dans les lysosomes où sous l'action du pH acide, le chaperon pharmacologique libère le site actif de la protéine, ce qui permet la fixation et la dégradation du substrat.

et enzymes, qui interagissent avec les protéines lors de leur synthèse (Fig. 1) [22]. Les chaperons endogènes ont ainsi pour fonction l'identification et la correction des défauts survenant lors du repliement des protéines. Une fois leur conformation correcte acquise, les protéines peuvent quitter le RE et se diriger vers leur site d'action. Lors d'une défaillance du système contrôle-qualité, la protéine mal conformée est marquée par l'ubiquitine puis dégradée par le protéasome [23]. On parle alors de perte de fonction car la protéine dégradée ne peut plus exercer son rôle. À l'opposé, certaines protéines mal conformées s'accumulent sous forme d'agrégats comme la  $\beta$ -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer [24]. Dans ce cas, le terme de gain de fonction est employé (Fig. 1). Le terme de maladie conformationnelle s'applique à toute affection génétique qui résulte d'un défaut de repliement de la protéine idoine. Au vu du rôle clé des chaperons endogènes, un potentiel thérapeutique est possible pour corriger la conformation d'une protéine et ainsi préserver sa fonction.

## 2.2. Chaperons chimiques et pharmacologiques

Des essais cliniques, impliquant des chaperons chimiques et pharmacologiques, ont été réalisés au cours des 3 dernières décennies chez des patients atteints de divers maladies conformationnelles [21]. Certaines mutations n'aboutissent pas obligatoirement à l'absence de synthèse de la protéine, mais à un défaut mineur de son repliement sans effet significatif sur son activité [25]. Cette constatation a mis en lumière que certaines protéines mutées instables étaient « chaperonables ». Un chaperon chimique peut ainsi se lier au site actif d'une protéine mal repliée, la stabiliser afin de la faire approuver par le système contrôle-qualité

du RE et ainsi éviter sa dégradation. Les chaperons chimiques diméthylsulfoxyde et glycéril ont été utilisés par exemple dans un traitement expérimental de mucoviscidose [26]. Ils ont démontré in vitro leur efficacité en bloquant l'élimination du canal chlore muté par le système contrôle-qualité du RE, permettant ainsi sa maturation à la membrane. Cependant, l'application thérapeutique des chaperons chimiques se heurte en général à leur manque de spécificité d'action. Les chaperons pharmacologiques sont dotés d'une grande spécificité d'action leur permettant d'être employés à des concentrations nano-molaires, soit mille fois plus petites que celles requises pour l'effet des chaperons chimiques [27–29]. De plus, un chaperon pharmacologique peut agir sur différentes formes mutées d'une protéine donnée, ce qui est très utile d'un point de vue thérapeutique. Le premier essai clinique axé sur un chaperon pharmacologique a été effectué en 2006, chez des patients atteints d'un diabète insipide rénal [25].

## 2.3. Le migalatsat

Lors d'une première étape, l'effet chaperon chimique du galactose a été testé sur certaines formes mutées d' $\alpha$ -gal A. Des effets cardiaques bénéfiques ont été obtenus chez des patients Fabry, mais au prix d'une dose perfusée de galactose très élevée [30]. Des dérivés synthétiques de ce sucre ont alors été développés et testés in vitro sur des cultures cellulaires, permettant d'identifier le potentiel du chaperon pharmacologique migalatsat [25,31]. Il s'agit d'un analogue structural du résidu galactose terminal du Gb<sub>3</sub>, substrat naturel de l' $\alpha$ -gal A, exerçant une action antagoniste sur l'enzyme. Le migalatsat se fixe avec une grande affinité et de manière sélective et réversible au site actif de l' $\alpha$ -gal

A sauvage et de formes mutées de l'enzyme [32,33]. De la sorte, il rétablit la structure tridimensionnelle de l' $\alpha$ -gal A mutée et permet sa validation par le système contrôle-qualité du RE. L' $\alpha$ -gal A mutée stabilisée peut ainsi quitter le RE et être internalisée dans les lysosomes (Fig. 1). Sous l'action combinée du pH acide et de la concentration élevée en Gb<sub>3</sub> intralysosomal, le migalastat se dissocie de l' $\alpha$ -gal A, libérant ainsi son site actif pour fixer et dégrader le Gb<sub>3</sub> [25,34–36]. Le mécanisme d'action du migalastat diffère ainsi fondamentalement de celui des enzymes recombinantes.

### 3. Mutations GLA sensibles

Le traitement d'une maladie conformationnelle par chaperon pharmacologique requiert l'identification des mutations sensibles à ce chaperon. Dans le contexte de la MF, Amicus a développé un test pharmacogénétique in vitro, le Migalastat Amenability Assay, qui évalue la sensibilité des mutations du gène *GLA* au migalastat dans des cellules HEK-293 (Human Embryonic Kidney) [37]. Ce test qui répond aux « bonnes pratiques de laboratoire » (GLP : good laboratory practice-validated HEK assay) a remplacé les premiers développés [38]. Le test se déroule en plusieurs étapes [37]. Le gène *GLA* contenant la mutation à tester est cloné dans un plasmide d'expression de protéines qui est transfecté dans des cellules HEK-293. Ces cellules sont ensuite incubées pendant 5 jours dans un milieu contenant 10  $\mu$ mol/L de migalastat, soit l'équivalent de la concentration tissulaire obtenue chez les patients traités par gélules de 123 mg de migalastat, un jour sur deux. Un lysat protéique est alors préparé au sein duquel un essai enzymatique mesure l'activité de l' $\alpha$ -gal A. Une qPCR est également réalisée pour contrôler l'efficacité de la transfection du plasmide. L'activité de l' $\alpha$ -gal A mesurée est ensuite normalisée à la quantité de protéines présentes dans le lysat. Pour déterminer l'activité de l' $\alpha$ -gal A mutée, l'activité de l' $\alpha$ -gal A endogène mesurée sur des cellules HEK-293 transfectées avec un plasmide d'expression de protéines vide est soustraite de celle mesurée dans les cellules transfectées avec le plasmide contenant l'ADN du *GLA* muté à tester.

Par cette méthode, une mutation doit répondre à deux critères pour être considérée comme sensible au migalastat [37]. Elle doit premièrement démontrer une augmentation relative de l'activité de l' $\alpha$ -gal A en présence de 10  $\mu$ mol/L de migalastat  $\geq 1,2$  fois son activité de base sans traitement, et deuxièmement une augmentation absolue  $\geq 3$  % au-dessus l'activité de l' $\alpha$ -gal A sans migalastat [37]. Bien que la méthode détaillée utilisée pour établir ces critères n'ait pas été révélée, la robustesse de ce test a été démontrée en comparant les résultats obtenus in vitro aux réponses cliniques (activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A) observées chez les patients traités par migalastat.

Une liste de mutations sensibles ( $n = 367$ ) et non-sensibles ( $n = 711$ ), selon le test HEK-GLP, est publiée à l'intention des professionnelles par Amicus : <http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp> [37]. L'entreprise s'engage également à tester toute mutation ne figurant pas sur ce répertoire. Ainsi, environ 35 % des mutations du gène *GLA* ont été démontrées sensibles in vitro. Ces dernières sont en majorité de type « faux-sens » et aboutissent à des enzymes mal repliées mais actives [39]. La proportion de mutations sensibles rapportées dans les études varie entre 37 % et 60 % selon les centres et les pays [38,40,41].

### 4. Migalastat : études précliniques

Le migalastat est un sucre iminé hydrophobe de faible PM. Sa structure moléculaire n'induit pas de réaction spécifique d'immunogénicité [42,43]. Dans des études précliniques effectuées chez

des souris transgéniques exprimant des formes mutées d' $\alpha$ -gal A, le migalastat a élevé l'activité de l' $\alpha$ -gal A et réduit les dépôts de Gb<sub>3</sub> et de lyso-Gb<sub>3</sub> dans la peau et les reins [25,32,33,44–48]. Des résultats similaires ont été obtenus au niveau cérébral, démontrant que cette petite molécule hydrophobe traverse librement la barrière hémato-encéphalique [44]. Ce chaperon augmentait également l'activité de l' $\alpha$ -gal A de lymphocytes et fibroblastes en culture provenant de patients Fabry [25,49]. La demi-vie tissulaire du migalastat évaluée dans des souris transgéniques était nettement plus courte que celle de l' $\alpha$ -gal A. En conséquence, il est recommandé de le prescrire un jour sur deux à la dose commerciale de 123 mg de chlorhydrate de migalastat (gélules) [44]. Ce mode de prescription assure également l'alternance optimale de périodes d'effet chaperon et de dégradation du Gb<sub>3</sub>.

#### 4.1. Études cliniques de phase I

La pharmacocinétique du migalastat a été déterminée chez 124 volontaires sains ayant participé à 4 études de phase I [50]. Son absorption intestinale est dose dépendante, mais ce transport devient saturable à partir d'une dose unique de 1250 mg. Une prise orale de 150 mg (dose utilisée dans les études) de migalastat, un jour sur deux, entraînait ( $n = 51$  volontaires sains) une élévation de l'activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A deux fois supérieure à celle d'une dose de 50 mg [50]. La  $C_{max}$  du migalastat, non lié aux protéines, était atteinte 3 heures environ après une dose de 150 mg, un jour sur deux [50]. Sa demi-vie plasmatique est d'approximativement 4 heures. Dans les conditions optimales d'absorption, la biodisponibilité absolue du migalastat approche 75 % [51]. Cependant, toute consommation d'aliments gras ou sucrés, moins d'une heure avant ou après une prise de 150 mg, réduisait de 40 % son absorption intestinale [51]. Ainsi, il est impératif de respecter une période de jeûne de 4 heures (intervalle de 2 heures après le dernier repas ou avant le prochain) lors de la prise d'une gélule. Le volume de distribution du migalastat (77–133 litres), bien supérieur à celui de l'eau total de l'organisme (45 litres), favorise une excellente distribution à l'ensemble des tissus de l'organisme [50].

Suite à la prise de 150 mg de <sup>14</sup>C-chlorhydrate de migalastat, la molécule est éliminée en majorité (environ 80 %) inchangée dans les urines [50]. Son élimination est indépendante du sexe, de l'origine raciale et/ou de l'âge des sujets [52]. L'élimination rénale du migalastat est corrélée avec le niveau de fonction rénale ( $n = 32$  insuffisants rénaux non Fabry). Dans les formes sévères d'IRC, sa demi-vie d'élimination a dépassé 30 heures [53]. Il est ainsi recommandé de ne pas le prescrire en cas de DFG  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le migalastat exerce un effet neutre sur les enzymes du cytochrome P450. Aucune interaction endogène spécifique n'a été identifiée à ce jour. La pharmacocinétique du migalastat n'a ainsi pas été testée chez des insuffisants hépatiques au vu de son élimination rénale prépondérante. La sécurité et l'efficacité du migalastat sont en cours d'évaluation chez des individus de moins de 16 ans. Bien qu'aucune d'anomalie de développement n'ait été constatée chez l'animal exposé au migalastat, la recommandation est de ne pas le prescrire aux femmes enceintes ou allaitantes en raison d'un manque de données [52].

#### 4.2. Études cliniques de phase 2

Les effets cliniques du migalastat (150 mg, un jour sur deux pendant 12 ou 24 semaines) ont été établis chez 9 patients Fabry inclus dans 2 études de phase II combinées [31]. La sensibilité des mutations au migalastat a été initialement établie par un test HEK non GLP, puis dans un 2<sup>e</sup> temps selon le test HEK-GLP. Chez 6/9 patients avec mutations sensibles, le migalastat élevait l'activité de l' $\alpha$ -gal A de  $\geq 50$  % dans les cellules du sang

**Tableau 2**

Critères d'inclusion des patients Fabry dans les études FACETS (F) et ATTRACT (A).

F/A	Patients $\geq 16$ ans et $\leq 74$ ans avec diagnostic confirmé de maladie de Fabry
F/A	Patients avec mutation du gène <i>GLA</i> ( $\alpha$ -galactosidase A) sensible au migalastat
F/A	Patients avec traitement d'IECA/ARA II stable depuis $\geq 4$ semaines, si traités
F	Patients naïfs ou non traités par enzymothérapie au cours des 6 mois précédents l'inclusion
F	Patients avec taux de Gb <sub>3</sub> urinaire $\geq 4$ fois la limite supérieure de la normale
A	Patients sous enzymothérapie $\geq 12$ mois, avec posologie stable depuis $\geq 3$ mois
A	Patients avec DFG $\geq 30$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

**Tableau 3**

Études FACETS et ATTRACT : méthodologie.

Étude	Population Fabry	Déroulement	Critère principal d'évaluation
FACETS	ITT : N=67, âge 16–74 ans, avec mutations sensibles au migalastat selon test HEK non GLP, non traités par enzymothérapie mITT : N=50 avec mutations sensibles au migalastat selon test HEK-GLP	Phase 1 randomisation 1:1 migalastat vs. placebo Phase 2 d'extension ouverte avec migalastat Phase 3 d'extension optionnelle avec migalastat	Pourcentage de patients avec réduction $\geq 50$ % du nombre d'inclusions de Gb <sub>3</sub> dans les CIPR
ATTRACT	N=60, âgés de 16–74 ans, avec mutations sensibles au migalastat selon test HEK non GLP, prétraités par enzymothérapie $\geq 12$ mois	Phase 1 : randomisation 1,5:1 migalastat vs. poursuite TES Phase 2 d'extension optionnelle de 12 mois	Variation annuelle du mDFG <sub>iohéxol</sub> et eDFG <sub>CKD-EPI</sub> entre les deux bras de l'étude

ITT : population intent-to-treat ; HEK : *Human Embryonic Kidney cells* ; GLP : *Good-Laboratory-Practice* ; mITT : *population modified-intent-to-treat* ; Gb<sub>3</sub> : globotriaosylcéramide. CIPR : capillaires interstitiels du parenchyme rénal. mDFG<sub>iohéxol</sub> : débit de filtration glomérulaire mesuré par la clairance du iohéxol ; eDFG<sub>CKD-EPI</sub> : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

**Tableau 4**

Principaux résultats de l'étude FACETS.

Paramètre d'évaluation après 6 mois de traitement	Migalastat n=34 150 mg, 1 jour sur 2	Placebo n=33	Valeur p
Critère principal d'évaluation <sup>a</sup> : pourcentage de répondeurs (%) dans la population ITT	n=13 40,6 %	n=9 28,1 %	p=0,30
Variation du nombre moyen d'inclusions de Gb <sub>3</sub> dans les CIPR de la population mITT <sup>b</sup>	n=25 −0,25 ± 0,10	n=20 0,07 ± 0,13	p=0,008
Variation du taux urinaire de Gb <sub>3</sub> (ng/mg créatinine)	−361	−147	p=0,44
Variation du taux plasmatique de lyso-Gb <sub>3</sub> (ng/mL)	n=18 −11,2	n=13 0,6	p=0,003

Gb<sub>3</sub> : globotriaosylcéramide ; Lyso-Gb<sub>3</sub> : globotriaosylsphingosine ; CIPR : capillaires interstitiels du parenchyme rénal.

<sup>a</sup> Pourcentage de patients présentant une réduction  $\geq 50$  % de la quantité moyenne de dépôts de Gb<sub>3</sub> par CIPR.

<sup>b</sup> Analyse de sous-groupe définie a posteriori portant uniquement sur les patients avec mutations sensibles au migalastat (population mITT).

périphérique, les cellules de la peau et les cellules rénales. Cette augmentation était corrélée à celle mesurée in vitro par le test HEK-GLP. Ces 6 patients présentaient également une réduction de la concentration de Gb<sub>3</sub> dans la peau, dans les cellules rénales et dans l'urine, contrairement aux 3 patients avec mutations non sensibles.

Dans une autre étude de phase II, 9 femmes Fabry hétérozygotes ont été traitées soit avec 50 mg (n=2), 150 mg (n=4) ou 250 mg (n=3) de migalastat, un jour sur deux, pendant 48 semaines [54]. Selon le test HEK-GLP, 5/9 femmes avaient une mutation sensible au migalastat. Leur taux de Gb<sub>3</sub> urinaire a diminué de 28–66 % à la fin de l'étude, alors qu'il augmentait dans le même temps chez les 4 femmes avec mutations non sensibles [54]. Une diminution des inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les capillaires péri-tubulaires rénaux a été constatée chez 4/5 femmes avec mutations

sensibles et 2/4 femmes avec mutations non sensibles. Une réduction de l'indice de masse du ventricule gauche (IMVG) de  $\geq 10$  % s'est produite chez 3/9 femmes, dont 2 avec mutation sensible. Le DFG est resté stable chez les 9 femmes après 48 semaines de migalastat.

Dans une étude ouverte, séquentielle, 23 patients hétérozygotes ont reçu une dose unique de migalastat (150 ou 450 mg) en combinaison avec une perfusion de 0,2, 0,5 ou 1,0 mg/kg d'agalsidase. La combinaison migalastat + agalsidase a augmenté de 1,5 à 5,1 fois plus l'activité de l' $\alpha$ -gal A dans le plasma, la peau et les cellules mononuclées périphériques que l'agalsidase seule [55]. Ces effets étaient comparables quelle que soit la dose de migalastat. L'administration conjointe d'agalsidase n'avait pas de retentissement particulier sur la pharmacocinétique du migalastat.

## 5. Études pivot de phase III

### 5.1. FACETS

#### 5.1.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée en double insu, comparant l'efficacité et l'innocuité du migalastat (gélule de 150 mg, 1 jour sur 2) au placebo après 6 mois de traitement (phase 1), chez 67 patients Fabry, âgés en moyenne de 43,1 ans, avec mutations sensibles au migalastat selon le test HEK non GLP. [56]. Ces patients composaient la population *intent-to-treat* (ITT) répartie entre le bras migalastat  $n = 34$  et le bras placebo  $n = 33$ . Elle était composée en majorité de femmes hétérozygotes (64 %). L'étude était stratifiée selon le sexe (Tableau 2). Cinquante patient(e)s ayant participé à la phase 1 ont pris part à une phase d'extension ouverte de 18 mois avec le migalastat (OLE : open label extension) regroupant une phase 2, d'une durée de 6 mois et une phase 3 optionnelle, de 12 mois (Tableau 3).

Le critère principal d'évaluation de l'étude était le pourcentage de patients (répondeurs) dans chaque groupe présentant une réduction  $\geq 50$  % du nombre moyen d'inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les capillaires périlitulaires de l'interstitium rénal (CPIR), à la fin de la période de traitement en double insu. Un échantillon de 30 patients par bras avait été estimé nécessaire pour garantir une puissance statistique suffisante.

Au cours de la phase 1, avant le gel de base et la levée du double insu de l'étude, le migalastat amenability assay HEK-GLP a été introduit en remplacement du test initial HEK non GLP, manquant de fiabilité [37]. Les mutations de 17/67 patient(e)s, représentant 25 % de la population ITT, se sont alors avérées non sensibles. Les 50/67 patients avec mutations sensibles selon le test HEK-GLP constituait la population mITT (modified intent-to-treat) dont la répartition était la suivante :  $n = 28$  patients (82 %) dans le bras migalastat et  $n = 22$  patients (67 %) dans le groupe placebo. Dans la population mITT, la mutation p.I253 T, de phénotype indéterminé, était présente chez 4 individus, alors que les mutations p.A156 T, p.Y216 C et p.P259R, associées à la forme classique, étaient retrouvées pour chacune d'entre-elles chez 3 patients. La mutation p.R301Q, associée à la fois au phénotype classique et variant cardiaque était présente chez un patient.

#### 5.1.2. Résultats

Inclusions intra-rénales de Gb<sub>3</sub> : à la fin de la phase 1, le critère principal d'évaluation ne différait pas significativement dans la population ITT entre le groupe migalastat et placebo (Tableau 4). De même, il n'y avait aucune différence significative de la médiane de réduction des dépôts de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR entre les 2 groupes : migalastat  $-40,8$  % vs. placebo  $-5,6$  %.

Dans un deuxième temps, une analyse définie a posteriori, d'un critère secondaire d'évaluation, a été effectuée chez 45/50 patients de la population mITT, avec biopsies rénales disponibles. Il s'agissait du pourcentage de réduction du nombre moyen d'inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR dans chaque groupe, entre l'inclusion et la fin de la phase 1. Trois pathologistes indépendants étaient chargés de la méthode d'analyse en aveugle de 300 sections de CPIR par biopsie. Une réduction significative des inclusions a été constatée dans le bras migalastat ( $n = 25$ ) :  $-0,25 \pm 0,10$  ( $-39$  %) vs.  $0,07 \pm 0,13$  (14 % ;  $p = 0,008$ ) dans le bras placebo ( $n = 20$ ). Une diminution  $\geq 50$  % du nombre moyen d'inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR était présente selon l'analyse chez 52 % des patients du bras migalastat et 45 % du bras placebo (données statistiques non disponibles).

À l'inclusion, 28/45 patients avaient des inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR en quantité modérée ( $< 0,3$ ) et 17/45 patients, en majorité des hommes, en quantité importante ( $> 0,3$ ). La moyenne des

inclusions présentes chez les hommes Fabry : 2,29 dans le groupe migalastat et 1,02 dans le groupe placebo, était nettement plus élevée que celle des femmes hétérozygotes : 0,19 dans le groupe migalastat et 0,28 dans le groupe placebo. Parmi les 17 patients du sous-groupe « dépôts importants », 7/9 patients du bras migalastat ont atteint après 6 mois de traitement le critère principal d'évaluation vs. 2/8 dans le bras placebo (données statistiques non disponibles). Les hommes Fabry ont eu une réduction du nombre moyen d'inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR plus marquée que les femmes :  $-0,805$  vs.  $-0,034$  (données statistiques non disponibles). Dans le bras placebo, une augmentation plus importante du nombre d'inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR était observée chez les hommes Fabry : 0,229 vs.  $-0,058$  chez les femmes (valeur comparable à celle des femmes du groupe migalastat).

Après 12 mois de traitement par migalastat (phase 1 + phase 2 ouverte), la diminution des dépôts de Gb<sub>3</sub> dans les CPIR perdurait chez les patients du bras initial migalastat, alors qu'une réduction significative des dépôts était constatée chez les patients ( $n = 17$ ) du bras initial placebo, puis traités par migalastat :  $-0,33 \pm 0,15$  ;  $-58$  % ( $p = 0,014$ ). Une diminution des dépôts de Gb<sub>3</sub> dans les podocytes ( $-22$  %), les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires ( $-26$  %) et les cellules mésangiales ( $-48$  %) était relevée chez  $n = 23$  patients du bras migalastat après 12 mois de traitement.

Fonction rénale : dans la population mITT, le DFG estimé selon l'équation CKD-EPI :  $eDFG_{CKD-EPI}$  et le débit de filtration glomérulaire mesuré par la clairance plasmatique de l'iohexol :  $mDFG_{iohexol}$ , ainsi que la protéinurie de 24 heures étaient stables dans les 2 groupes à la fin de la phase 1. Le taux urinaire de Gb<sub>3</sub> a diminué de manière comparable dans les 2 groupes. Après 24 mois de suivi en ouvert, la baisse du  $mDFG_{iohexol}$  était de  $0,3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le bras initial migalastat et  $1,51$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le bras initial placebo. Des résultats comparables ont été obtenus dans le sous-groupe  $n = 14$  patients atteints de la forme classique de la maladie [57]. Le migalastat n'a eu aucun effet sur les paramètres rénaux des 17/67 patients avec mutations non sensibles.

Indice de masse du ventricule gauche (IMVG) : il correspondait à un critère tertiaire d'évaluation. La lecture centralisée des échocardiographies était réalisée en aveugle. A la fin de la phase 1, l'IMVG de la population ITT est resté stable chez les patients du bras migalastat. A la fin de la phase d'extension (18–24 mois de migalastat), l'IMVG de  $n = 27$  patients a diminué significativement de  $-7,7$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) par rapport à la valeur moyenne d'inclusion de  $96,5 \pm 5,0$  g/m<sup>2</sup> ( $n = 44$ ), différence considérée par les auteurs comme significative. La réduction de l'IMVG semblait se poursuivre après 36 et 48 mois de migalastat :  $-13,4$  g/m<sup>2</sup> (NS). Une hypertrophie du ventricule gauche (HVG) était objectivée à l'inclusion chez 11/50 patients de la population mITT selon l'IMVG :  $138,9 \pm 11,0$  g/m<sup>2</sup> (définition HVG : IMVG  $> 95$  g/m<sup>2</sup> chez les femmes et  $> 115$  g/m<sup>2</sup> chez les hommes). À la fin de la phase 3 (18–24 mois de migalastat), la baisse de l'IMVG était plus marquée dans le sous-groupe HVG ( $n = 8$ ) :  $-18,6 \pm 8,3$  g/m<sup>2</sup> (valeur moyenne de l'IMVG non disponible). La baisse de l'IMVG était corrélée à la réduction de

**Tableau 5**

FACETS : disparités démographiques entre les groupes placebo et migalastat.

Paramètre	Groupe placebo	Groupe migalastat
Ancienneté de la maladie (année)	7,1	
Taux d'IECA/ARA II (%)	39	6
Taux de patients traités préalablement par enzymothérapie (%)	36	15

l'épaisseur du septum interventriculaire ( $p = 0,006$ ), et non à celle de la paroi postérieure du ventricule gauche.

Lyso-Gb3 plasmatique : son taux a diminué significativement à la fin de la phase 1 dans le groupe migalastat (Tableau 4). Il est resté bas et stable à la fin de la phase 2 dans ce même groupe, alors qu'une baisse significative apparaissait chez les patients ( $n = 13$ ) du bras initial placebo :  $-15,5$  ng/mL ( $p = 0,001$ ).

Activité intraleucocytaire de l' $\alpha$ -gal A : l'activité enzymatique a augmenté chez les patients sous migalastat.

Symptômes digestifs : selon une échelle de score (GSRS : gastrointestinal symptoms rating scale) 38 % des patients du bras migalastat rapportaient une amélioration des diarrhées et du reflux gastro-oesophagien (analyse en sous-groupe) après 6 mois de traitement vs. 9 % dans le groupe placebo : 0,3 vs. 0,2 ; ( $p < 0,05$ ). À la fin de la phase 2, une diminution significative ( $p < 0,05$ ) du score diarrhées et indigestion était mentionné par l'ensemble des patients (6–12 mois de migalastat) [58].

Qualité de vie : il n'y a pas eu de modification des scores de douleur BPI-SF (Brief Pain Inventory Short-Form-Pain Severity Component) et de qualité de vie SF-36 (Short Form Health Survey) dans les 2 groupes à la fin de la phase 1.

## 5.2. Validité et limites de l'étude FACETS

Selon le test HEK-GLP, introduit en cours de phase 1, 17/67 patient(e)s de la population ITT n'avaient pas de mutations sensibles au migalastat. Cette erreur majeure d'inclusion a faussé l'analyse du critère principal d'évaluation de l'étude et remet en cause sa validité. De manière surprenante, il n'y avait pas d'échantillons à disposition chez 10/34 patients du bras migalastat pour l'analyse histologique rénale, alors que le critère principal d'évaluation reposait sur la variation des inclusions intra-rénales de Gb<sub>3</sub>. De même, une diminution spontanée des inclusions de Gb<sub>3</sub> a été rapportée chez 2/8 hommes du bras placebo, posant à nouveau la question de la validité interne de l'étude. L'inclusion d'une majorité de femmes hétérozygotes dans l'étude a vraisemblablement compliqué l'analyse histologique. Elles présentent en effet un mosaïsme tissulaire très hétérogène, expliquant l'absence d'uniformité des prélèvements tissulaires à l'origine de résultats faussement positifs (réduction  $\geq 50$  % des dépôts de Gb<sub>3</sub>) dans le bras placebo [10]. Les résultats significatifs obtenus sous migalastat l'ont été après analyse d'un critère secondaire défini à posteriori et appliqué à un sous-groupe de patients (population mITT). Dans ce contexte inhabituel, ces résultats favorables devraient être considérés davantage comme exploratoires.

Le eDFG du groupe mITT se situait à l'inclusion dans la norme, en phase avec une proportion majoritaire de femmes hétérozygotes et l'absence attendue d'atteinte rénale associée à la plupart

des mutations variant cardiaque. Ce contexte de normalité ne permettait pas une appréciation complète des effets du migalastat selon le niveau de fonction rénale. De même, la valeur moyenne de base de l'IMVG de la population mITT était quasi dans la norme ( $96,5$  g/m<sup>2</sup>). Ainsi, une majorité des patients traités par migalastat ne présentait pas d'atteinte cardiaque à l'inclusion, expliquant la stabilité de ce paramètre après 6 mois de traitement. L'échocardiographie est une méthode relativement peu reproductible pour calculer l'IMVG (coefficient de variation de 14,2 %). Pour une petite cohorte, une mesure de l'IMVG par IRM aurait ainsi nettement amélioré la robustesse des résultats [59,60].

L'analyse des effets du migalastat sur la qualité de vie comportait quelques limites qui en réduisait la portée : taille des échantillons analysés non disponible, absence d'ajustement des tests statistiques multiples et durée d'évaluation trop courte pour un paramètre de cette importance. Néanmoins, la prise orale de migalastat constitue en soi, pour les patients sensibles, une amélioration de la qualité de vie en comparaison de perfusions à vie [61]. Il existait également quelques disparités démographiques entre les groupes migalastat et placebo, susceptibles d'influer sur l'analyse (Tableau 5). Le migalastat réduit les dépôts intratissulaires de Gb<sub>3</sub> et le taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub>. Cependant, ces effets obtenus sur des marqueurs intermédiaires d'évaluation ne permettent pas de conclure de facto à la prévention des complications à long-terme de la maladie.

## 5.3. ATTRACT

### 5.3.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte, qui a comparé après 18 mois de traitement (phase 1) l'efficacité du migalastat (gélule de 150 mg, 1 jour sur 2) à l'enzymothérapie (agalsidase alfa 0,2 mg/kg ou agalsidase beta 1,0 mg/kg) sur l'évolution de la fonction rénale [39]. La cohorte était composée de 60 patients Fabry dont 56 % de femmes hétérozygotes, d'un âge moyen de 48,9 ans, sous traitement enzymatique, et porteurs de mutations sensibles au migalastat selon le test initial HEK non GLP (Tableau 2). Ces patients traités par enzymothérapie ont été répartis selon une randomisation 1,5 : 1 soit dans le bras migalastat  $n = 36$ , soit le bras poursuite enzymothérapie  $n = 24$ . L'étude était stratifiée selon le sexe et la protéinurie. Après réévaluation de la sensibilité des mutations au migalastat, selon le test HEK-GLP, 4 patients non sensibles ont été exclus en plus de 3 retraits spontanés : groupe migalastat  $n = 34$  et groupe TES  $n = 18$ . Après la phase 1, une période d'extension ouverte optionnelle d'une durée de 12 mois a été effectuée par  $n = 33$  patients du bras initial migalastat et  $n = 15$  patients du bras initial enzymothérapie. La mutation p.A143 T, étiquetée de polymorphisme, était présente chez

**Tableau 6**  
Principaux résultats de l'étude ATTRACT.

Paramètre d'évaluation à 18 mois	Migalastat $n = 34$	Enzymothérapie $n = 18$	Valeur $p$
mDFG <sub>CKD-EPI</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) à l'inclusion	89,6	95,8	1,11
Variation annuelle du mDFG <sub>CKD-EPI</sub> (IC95 %)	-4,35 (-7,65 à -1,05)	-3,23 (-7,80 à 1,33)	
eDFG <sub>iohexol</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) à l'inclusion	82,4	83,6	0,63
Variation annuelle du eDFG <sub>iohexol</sub> (IC95 %)	-0,39 (-2,27 à 1,47)	-1,03 (-3,63 à 1,57)	
Taux plasmatique lyso-Gb <sub>3</sub> (nmol/l) à l'inclusion	$N = 18$ 47,3	$N = 13$ 41,9	0,003
Variation du taux plasmatique de Lyso-Gb <sub>3</sub>	-11,2	0,6	
Indice de masse du VG (g/m <sup>2</sup> ) à l'inclusion	$N = 33$ 95,3	$N = 16$ 92,9	ND
Variation de l'indice de masse du (IC95 %)	-6,6 (-11,0 à -2,2)	-2,0 (-11,0 à +7,0)	
Score composite : pourcentage de patients ayant eu un événement rénal, cardiaque ou cérébral	29 %	44 %	0,36

DFGe<sub>CKD-EPI</sub> : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* ; DFGm<sub>iohexol</sub> : débit de filtration glomérulaire mesuré selon la clairance plasmatique de l'iohexol ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; VG : ventricule gauche ; Lyso-Gb<sub>3</sub> : globotriaosylsphingosine ; ND : non disponible.

3 patients. Dix étaient porteur de la seule mutation p.N215S, associée à une forme variant cardiaque sans atteinte rénale sévère. Six patients avaient la mutation p.A156 T, 4 la mutation p.D332E et 3 la mutation p.R301p, responsables de formes classiques.

Un échantillon de 50 patients, 30 dans le bras migalastat et 20 dans le bras enzymothérapie, devait garantir la puissance statistique de l'étude. Le critère principal d'évaluation à la fin de la phase ouverte randomisée était la variation annuelle de deux co-critères principaux : le débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD-EPI :  $eDFG_{CKD-EPI}$  et le débit de filtration glomérulaire mesuré par la clairance plasmatique de l'iohexol :  $mDFG_{iohexol}$ . Le nombre de patients inclus était insuffisant pour réaliser une étude de non-infériorité basée sur les IC95 % des différences entre les groupes migalastat et enzymothérapie. L'efficacité du migalastat était jugée comparable à l'enzymothérapie si plus de 50 % de l'intervalle de confiance à 95 % du groupe recevant le migalastat se situe au-dessus de la borne inférieure de celui du groupe ayant continué l'enzymothérapie. Le migalastat était aussi considéré comme comparable à l'enzymothérapie si la variation annuelle moyenne du DFG du groupe migalastat était comprise entre 2 et 4 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an. En effet, sur la base d'études préexistantes, la plus petite réduction attendue de DFG après 18 mois de traitement par agalsidase alpha était de 2,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an.

### 5.3.2. Résultats

$DFG_{CKD-EPI}$  et  $DFG_{iohexol}$  : à la fin de la phase 1, les variations annuelles du  $eDFG_{CKD-EPI}$  remplissaient les critères de comparabilité pré-définis :  $-0,397$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95 % :  $-2,27-1,48$ ) dans le groupe migalastat et  $-1,031$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95 % :  $-3,64-1,58$ ) dans le groupe enzymothérapie (Tableau 6), ainsi que les variations annuelles du  $mDFG_{iohexol}$  :  $-4,354$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95 % :  $-7,65-1,06$ ) dans le groupe migalastat et  $-3,238$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95 % :  $-7,81-1,33$ ) dans le groupe enzymothérapie. La variation annuelle du  $eDFG_{CKD-EPI}$  des patients de la phase 1 ( $n = 31$ ), qui ont participé à la phase 2 d'extension (durée totale de traitement par migalastat 30 mois) était de  $-1,72$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

IMVG : à l'inclusion, la valeur de l'IMVG calculée par échocardiographie, était de  $95,3 \pm 22,7$  g/m<sup>2</sup> dans le bras migalastat et de  $92,9 \pm 25,7$  g/m<sup>2</sup> dans le bras enzymothérapie. Entre l'inclusion et la fin de la phase 1, ce paramètre diminuait de manière significative dans le bras migalastat, composé de  $n = 31$  patients traités préalablement par TES pendant 3,1 ans en moyenne :  $-6,6$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) contrairement au bras enzymothérapie ( $n = 13$ ) :  $-2,2$  g/m<sup>2</sup> (analyse statistique non disponible). La baisse de l'IMVG était la plus marquée dans le sous-groupe de patient(e)s ( $n = 13$ ) atteints d'une HVG :  $-8,4$  g/m<sup>2</sup>. Après 30 mois de migalastat, la réduction de l'IMVG atteignait  $-10,0$  g/m<sup>2</sup> dans le sous-groupe ( $n = 10$ ) de patients avec HVG à l'inclusion. À la fin de la phase 1, l'IMVG des  $n = 5$  patients traités par enzymothérapie et porteurs d'une HVG à l'inclusion, augmentait de  $4,1$  g/m<sup>2</sup>.

Score composite : lors de la phase ouverte, randomisée, un évènement rénal, cardiaque ou cérébro-vasculaire s'est produit chez 10/34 patients (29 %) du bras migalastat et 8/18 patients (44 %) du bras enzymothérapie (non significatif).

Lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique : il est resté bas et stable chez les patients du groupe migalastat, traités préalablement par enzymothérapie.

Qualité de vie : les scores de douleur et de qualité de vie, évalués selon le BPI-SF (brief pain inventory short-form-pain severity component) et le SF-36 (short form health survey), étaient inchangés dans les deux groupes à la fin de l'étude.

### 5.4. Validité et limites de l'étude ATTRACT

La méthodologie utilisée, soit la comparaison de deux intervalles de confiance pour évaluer la variation annuelle de la fonction rénale, ne permet pas d'interpréter les résultats obtenus comme

**Tableau 7**

ATTRACT : disparités démographiques entre les groupes enzymothérapie et migalastat.

Paramètre	Enzymothérapie	Groupe migalastat
Ancienneté de la maladie (année)	13,4	10,2
Taux d'IECA/ARA II (%)	52	44
Niveau de protéinurie mg/24 heures	360	267
$DFG_{CKD-EPI}$ (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	95,78	89,58
$DFG_{iohexol}$ (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	83,58	82,37

$DFG_{CKD-EPI}$  : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* ;  $DFG_{iohexol}$  : débit de filtration glomérulaire mesuré selon la clairance plasmatique de l'iohexol

une démonstration d'équivalence, de non-infériorité ou de supériorité du migalastat par rapport à l'enzymothérapie. Des disparités démographiques existaient entre les deux groupes. Elles étaient susceptibles d'influer sur la variabilité annuelle de la fonction rénale (Tableau 7). La protéinurie, facteur de progression de l'IRC dans la MF, était un peu plus élevée dans le groupe enzymothérapie. La rareté et la grande hétérogénéité clinique de la MF expliquent en grande partie ces disparités. Les hommes présentaient globalement une atteinte clinique plus sévère que les femmes hétérozygotes, ce qui était attendu. Dès lors, les effets du migalastat sont davantage ressortis chez eux. Il y avait également entre les groupes migalastat et enzymothérapie un déséquilibre du nombre de patients sortis de l'étude. L'atteinte rénale est caractéristique de la forme classique de la maladie. Le critère principal d'évaluation était analysé dans la population mITT, composée en proportion comparable de patients atteints des deux formes de la maladie. À l'inclusion, la valeur moyenne du  $mDFG_{iohexol}$  de la population mITT se situait juste en dessous de la norme, signifiant qu'une majorité de patient(e)s ne présentait pas d'atteinte rénale. Ce contexte limite les possibilités d'évaluation des effets du migalastat (et de l'enzymothérapie) sur les différents niveaux de fonction rénale. En effet, seul  $n = 3$  patients présentaient à l'inclusion une  $mGFR_{iohexol} < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [62] ; leur variation annuelle était de  $-3,3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Trois patients étaient porteurs du variant p.A143 T, considérée comme un polymorphisme et non un variant pathogène [63,64].

### 5.5. OLE : Open Label Extension

La première étude d'extension en ouvert a regroupé  $n = 85$  patients ayant participé aux études de phase II et III. Les résultats se présentent essentiellement sous formes d'abstracts (congrès). Le suivi moyen était de  $3,5 \pm 1,2$  ans (durée maximale : 5,6 ans) [65]. La variation annuelle ( $n = 34$ ) du  $eDFG_{CKD-EPI}$ , dont la valeur moyenne à l'inclusion était de  $85,6$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, était de  $-0,74$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an. Ce paramètre est resté stable dans le sous-groupe de patient(e)s avec protéinurie  $< 1000$  mg/24 heures à l'inclusion, contrairement au sous-groupe de patients avec protéinurie  $> 1000$  mg/24 heures. Ces résultats ont été confirmés après 9 ans de suivi [66]. Chez les patients naïfs d'enzymothérapie ( $n = 25$ ), l'IMVG diminuait après 36 mois de migalastat de  $-8,3$  g/m<sup>2</sup>, et après 48 mois ( $n = 18$ ) de  $-9,1$  g/m<sup>2</sup>. Dans le sous-groupe avec HVG à l'inclusion, l'IMVG baissait après 36 mois ( $n = 4$ ) de  $-30,0$  g/m<sup>2</sup> et après 48 mois ( $n = 4$ ) de  $-33,1$  g/m<sup>2</sup> [52]. La deuxième étude d'extension est toujours en cours.

### 5.6. Autres résultats cliniques

Dans une étude prospective, monocentrique et ouverte, 14 patients ( $n = 11$  hommes ;  $n = 6$  cas traités préalablement par enzymothérapie) âgés de  $55 \pm 14$  ans, avec mutations sensibles (N215S  $n = 8$  ; A143 T  $n = 1$ ) ont été évalués après 12 mois de traitement

par migalastat [67]. L'activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A augmentait de 0,06 à 0,2 nmol/minute/mg de protéine ( $p = 0,001$ ). L'IMVG calculé par échocardiographie diminuait de 137 à 130 g/m<sup>2</sup> ( $p = 0,037$ ), alors que les taux de NT-pro-BNP et de la troponine-T restaient stables. La créatininémie variait de 0,94 à 1,0 mg/dL ( $p = 0,021$ ), alors que le DFG diminuait de 87 à 78 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,012$ ). Plusieurs patients ont débuté le migalastat simultanément à un IECA/ARA II. Le niveau de protéinurie n'était pas mentionné. L'augmentation de l'activité enzymatique était corrélée à la réduction de l'IMVG ( $r = -0,546$  ;  $p = 0,044$ ), et non avec le DFG. Les patients naïfs ( $n = 8$ ) avaient une réduction significative du taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub>, de 10,9 à 6,0 ng/mL ( $p = 0,021$ ), alors qu'il restait stable chez les patients traités préalablement par enzymothérapie. Cependant, les taux initiaux de lyso-Gb<sub>3</sub> des patients naïfs, situés entre 3,4 et 16,7 ng/mL, se situaient bien en-dessous de ceux observés habituellement chez les hommes avec forme classique. Chez un patient traité préalablement par enzymothérapie, le lyso-Gb<sub>3</sub> plasmatique augmentait de 12 à 66 ng/mL après introduction du migalastat, avant de revenir à sa valeur de base après reprise de l'enzymothérapie. En conclusion, dans cette étude monocentrique basée sur une petite cohorte de patients traités pendant 12 mois, le migalastat a augmenté significativement l'activité de l' $\alpha$ -gal A, stabilisé le biomarqueur lyso-Gb<sub>3</sub> des patients traités préalablement par enzymothérapie et entraîné à l'échocardiographie une diminution certes significative, mais modeste de l'IMVG.

Dans un travail rétrospectif récent, les auteurs rapportent l'évolution après 12 mois de traitement par migalastat de 2 patients non apparentés, porteurs de la mutation sensible p.N215S, et traités initialement par enzymothérapie pendant plus de 2 ans [68]. L'activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -gal A s'est normalisée, passant de 6,1 à 34 nmol mg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> chez l'un et de 5,0 à 29 nmol mg<sup>-1</sup> hr<sup>-1</sup> chez l'autre. Parallèlement, le taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub> diminuait de 2,3 ng/L à 1,7 et de 3,0 à 2,7 ng/mL. L'IMVG, calculé par échocardiographie, diminuait de 158 à 132 g/m<sup>2</sup> chez le patient présentant une HVG lors de l'introduction du migalastat, alors qu'il restait stable chez le deuxième avec IMVG initialement normal. Ces résultats cliniques, favorablement corrélés à la sensibilité in vitro (test HEK-GLP) de la mutation p.N215S, suggéraient qu'une augmentation/normalisation de l'activité intra-leucocytaire de l' $\alpha$ -Gal A pourrait constituer l'indicateur le plus robuste d'efficacité clinique du migalastat.

## 6. Innocuité du migalastat

Dans les études FACETS et ATTRACT, la majorité des patients (>80 %) des groupes migalastat et placebo ont rapporté des effets secondaires sous traitement [39,56]. Les plus courants (>20 %) étaient des céphalées et des épisodes de rhinopharyngite : migalastat 18 % et placebo 6 %. Les autres effets secondaires les plus fréquents (> 10 %) incluaient les étourdissements, syndromes pseudo grippaux, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, infections urinaires et douleurs dorsales [61]. Aucun participant n'a interrompu le migalastat en raison d'un effet secondaire. Une progression de l'atteinte cardiaque a été constatée chez 4 patients sous enzymothérapie, alors qu'un épisode unique de douleurs thoraciques a été mentionné par trois patients sous migalastat. Aucun décès n'est survenu lors de ces études. Le profil d'effets secondaires du migalastat est ainsi globalement favorable.

## 7. Commentaires

Le chaperon pharmacologique migalastat est le premier d'une thérapie innovante des maladies conformationnelles. Il a obtenu en 2016 une AMM en Europe (2017 Canada ; 2018 États-Unis) pour le traitement chronique d'un sous-groupe de patients avec MF,

âgés  $\geq 16$  ans et avec DFG >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il peut être prescrit en France en première intention ou comme alternative à l'enzymothérapie à tout(e) patient(e) Fabry présentant une mutation de l' $\alpha$ -gal A sensible, selon le migalastat amenability assay HEK-GLP [37]. Il s'agit ainsi d'un traitement personnalisé, axé sur le profil génétique du patient Fabry. Parmi les mutations du gène GLA, 367 (35 %) sont répertoriées comme sensibles : <http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp>. La forme variant cardiaque est devenue au cours des dernières années la plus fréquemment diagnostiquée de la MF, en raison d'un dépistage plus systématique, en particulier de la part des cardiologues [1,41,69]. Ces patients, qui contrairement à ceux de la forme classique, gardent une activité résiduelle de l' $\alpha$ -gal A (>3 %). Il s'agit systématiquement de mutations faux sens, potentiellement toutes sensibles au migalastat. Néanmoins, certaines mutations (les moins sévères) associées à la forme classique de la maladie, sont également sensibles au migalastat.

Quels sont les effets du migalastat ? La rareté et la grande hétérogénéité génétique et clinique de la MF compliquent singulièrement la réalisation d'études prospectives de qualité. Ainsi, des erreurs/limites méthodologiques ont été identifiées dans les études FACETS et ATTRACT. Elles ont probablement influencé l'interprétation des résultats d'efficacité du migalastat et de comparaison avec l'enzymothérapie [39,56]. Néanmoins, le migalastat a augmenté l'activité intra-tissulaire de l' $\alpha$ -gal A et réduit parallèlement l'accumulation des substrats Gb<sub>3</sub> et lyso-Gb<sub>3</sub> au niveau de la microcirculation rénale, des cellules glomérulaires et dans le plasma. La portée de ces résultats est d'importance si l'on se réfère au lien physiopathologique existant entre l'accumulation intra-tissulaire de ces substrats et le développement des manifestations cliniques de la MF. Néanmoins, une réduction partielle des inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CIPR n'atteste pas de la préservation à long-terme du DFG.

La comparaison des effets cliniques du migalastat et de l'enzymothérapie figure au **Tableau 8**. La réduction des inclusions de Gb<sub>3</sub> dans les CIPR, obtenue après 6 mois de traitement par migalastat, persiste après 24 mois. Néanmoins, un « nettoyage » complet des cellules endothéliales rénales et mésangiales a été objectivé chez 58 patients Fabry, après 11 mois de traitement par agalsidase beta [70]. Quoi qu'il en soit, après 5 ans de migalastat ou d'enzymothérapie, les deux thérapies maintenaient stable la fonction rénale des patients dont le DFG initial était > à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et la protéinurie < 1000 mg/24 heures [57,65]. De même, sous ces deux thérapies, l'IMVG des patients avec valeur initiale dans la norme, demeure constant après plusieurs années de suivi. Toutefois, le migalastat a induit après 18 mois de traitement une baisse significative de l'IMVG de -6,6 g/m<sup>2</sup>(calculé par échocardiographie) dans un sous-groupe de patients traités préalablement pendant plusieurs années par enzymothérapie [39]. Ces résultats suggèrent que le migalastat pourrait être plus efficace que l'enzymothérapie sur l'atteinte cardiaque. Ce point est crucial puisque les complications cardiaques constituent la première cause de mortalité de la MF [6]. Il reste à démontrer sur le long-terme qu'une baisse certes significative, mais modeste de l'IMVG, limite le risque de survenue de fibrose et/ou d'arythmies ventriculaires. Par ailleurs, les résultats cardiaques favorables sous migalastat ont été objectivés par échocardiographie (variabilité de 14 % inter-étude). Ils devront impérativement être confirmés par IRM cardiaque [59,60]. À ce jour, aucune donnée concernant les effets du migalastat sur la prévention des accidents cérébro-vasculaires et des épisodes de surdité n'a été publiée. Pourtant, le migalastat, contrairement à l'enzymothérapie, traverse la barrière hémato-encéphalique. Selon les premiers résultats, le migalastat aurait plutôt des effets limités sur les acroparesthésies [56]. Ce point est d'importance connaissant l'impact de ces douleurs sur la qualité de vie des patients. À ce

**Tableau 8**

Comparaison des effets cliniques de l'agalsidase alpha et beta et du migalastat [16,17].

Paramètre	Agalsidase alpha et beta	Migalastat
Administration	Perfusion tous les 14 jours	1 gélule un jour sur deux
Inclusions de Gb <sub>3</sub> dans les CIPR	Clairance complète après 11 mois [70]	↓ significative après 24 mois
Réduction des dépôts de Gb <sub>3</sub> dans les podocytes	Limitée	Limitée
Fonction rénale	Stabilisée si DFG > 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> et protéinurie < 1000 mg/24 h	Stabilisée si DFG > 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> et protéinurie < 1000 mg/24 h
Protéinurie	↑	↑
IMVG	Stabilisé si valeur basale N	Stabilisé si valeur basale N
Prévention des AVC/AIT épisodes de surdité	Pas de diminution en cas de CMH	↓ En cas de CMH
Anomalies de la substance blanche	Non	?
Acroparesthésies	↑	?
Nerfs périphériques	↓	?
Troubles digestifs	Amélioration de la fonction	?
Progression de l'atteinte rénale, cardiaque et neurologique sous traitement	↓ des douleurs	↓ Diarrhées, reflux et indigestion
Activité α-galactosidase A	Oui, comparable au migalastat	Oui, comparable au TES
Lyso-Gb <sub>3</sub> plasmatique	Stable	↑
Qualité de vie	↓	↓
Espérance de vie	↑	↑
	Pas d'évidence de prolongation	?

Gb<sub>3</sub> : globotriaosylcéramide ; Lyso-Gb<sub>3</sub> : globotriaosylsphingosine ; CIPR : capillaires interstitiels du parenchyme rénal ; IMVG : indice de masse du ventricule gauche ; CMH : cardiomyopathie hypertrophie.

jour, le migalastat n'a pas démontré de supériorité comparé à l'enzymothérapie dans la prévention des événements cardiaques, rénaux et/ou cérébro-vasculaires [39]. Ainsi, le migalastat se démarquerait de l'enzymothérapie principalement par une meilleure efficacité cardiaque. Il s'agit nonobstant de deux thérapies essentiellement palliatives de la MF. Le profil d'innocuité du migalastat est jugé favorable. De même, il n'y a aucune interaction à craindre entre le migalastat, la cordarone (contre-indiquée en cas d'enzymothérapie) et les anticalcineurines [61].

Pour rappel, l'enzymothérapie peut être proposée à tout patient Fabry de plus de 7 ans, quelle que soit son DFG (< 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou dialyse), ainsi qu'aux femmes enceintes et allaitantes. Il est recommandé de la prescrire le plus tôt possible, soit dès l'enfance, avant toute lésion irréversible d'organe (point de non-retour) [16,17].

Variabilité de la réponse au migalastat : il existe une grande variabilité interindividuelle de réponse au migalastat, selon l'activité intra-leucocytaire de l'α-gal A. Les deux études pivot ont été menées chez un nombre modéré de patients Fabry, regroupant 43 des 367 (11 %) mutations sensibles identifiées à ce jour. Dès lors, se pose la question de la généralisation de ces résultats à l'ensemble des mutations sensibles in vitro [39,56]. Certaines observations font état d'une non réponse in vivo sur l'activité de l'α-gal A chez des patients avec mutations sensibles selon le test HEK-GLP [37,41]. De plus, certains patients lors du transfert de l'enzymothérapie au migalastat ont présenté une élévation significative de leur taux plasmatique de lyso-Gb<sub>3</sub>, faisant craindre une non-réponse thérapeutique [42]. L'explication pourrait être un relargage hépatique de lyso-Gb<sub>3</sub> sous migalastat, en principe transitoire. Il est ainsi recommandé de poursuivre le migalastat chez ces patients tout en vérifiant l'abaissement ultérieur du taux de lyso-Gb<sub>3</sub>, avant d'envisager un éventuel retour à l'enzymothérapie. Néanmoins, ce phénomène de relargage ne concerne de manière inexplicable qu'un petit nombre de patients. Inversement, l'activité basale de certaines mutations évaluées selon le test HEK-GLP, était de 68 % alors que les patients présentaient une atteinte clinique objectivable [37]. Or il est considéré qu'une activité enzymatique basale de plus de 30 % est suffisante pour empêcher le développement de la MF [71,72]. La

sévérité de la MF n'apparaît pas systématiquement corrélée à l'activité résiduelle de l'α-gal A et/ou aux taux plasmatiques ou urinaires des substrats Gb<sub>3</sub> et lyso-Gb<sub>3</sub> [73]. Le manque de fiabilité de ces biomarqueurs complique l'évaluation clinique du migalastat. Il est important de noter que le phénotype classique et le phénotype variant cardiaque représentent deux entités cliniques distinctes, nécessitant des stratégies diagnostiques et thérapeutiques différentes. Les cohortes Fabry des études FACETS et ATTRACT présentaient une atteinte clinique principalement débutante et limitée [39,56]. Il serait inapproprié de généraliser ces résultats à des patients avec atteinte clinique plus sévère, sans études cliniques complémentaires.

Combien de patients sensibles en France ? Un diagnostic confirmé de MF a été posé chez environ 500 patients en France. La plupart sont traités ou répondent aux critères de traitement fixés par la Haute Autorité de Santé ([https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983843/fr/galafold](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983843/fr/galafold)). On peut estimer à 30 à 50 % la proportion de patients avec mutations sensibles. Ainsi, 135 à 225 patients pourraient être potentiellement traités par migalastat. Ce médicament ne représente vraisemblablement pas une alternative valable à l'enzymothérapie pour les patients se plaignant d'une intolérance et/ou d'effets secondaires lors des perfusions. En effet, ces réactions se produisent plus fréquemment chez des patients dont l'activité enzymatique est effondrée et/ou qui ont des mutations sévères, non sensibles au migalastat [74,75]. De même, parmi les patients qui refusent les perfusions ou les retardent le plus possible en raison des contraintes inhérentes à l'enzymothérapie, tous n'ont pas une mutation sensible au migalastat.

Adhésion des patients au migalastat : l'organisation mondiale de la santé estime que la moitié seulement des patients présente une adhésion aux traitements chroniques (OMS <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>).

Sur 520,000 patients ayant débuté une statine aux USA, seul 21 % avaient une adhésion complète et 33 % partielle, à la fin de la première année [76]. Parmi 3000 patients HIV traités par antirétroviraux et suivis en moyenne pendant 4,7 ans, plus de 60 % d'entre-eux ont mentionné avoir manqué une ou plusieurs prises médicamenteuses, et ce malgré l'information reçue d'une corréla-

tion établie entre le nombre de doses oubliées et le risque de mortalité [77]. L'adhésion d'un patient dépend principalement de son vécu et celui de ses proches face à la maladie, de sa confiance dans le système de santé et de l'influence des médias et/ou d'internet [78]. La prise orale d'une gélule un jour sur deux, à un horaire fixe, est un facteur identifié de non-adhésion thérapeutique. De même, la nécessité d'un jeûne de 4 heures lors de toute prise de migalastat, afin de ne pas réduire l'absorption intestinale du médicament, est une contrainte difficile à appliquer par de nombreux patients. Un soutien thérapeutique initial des patients, lors de l'introduction du migalastat, paraît ainsi nécessaire. Il est facile de déterminer la proportion annuelle de perfusions d'agalsidase administrées à un patient. À l'opposé, le manque d'adhésion thérapeutique au migalastat sera plus difficile à préciser, en particulier le non-respect de la période de jeûne de 4 heures [51]. Une adhésion incomplète des patients compliquera indéniablement l'interprétation des effets cliniques du migalastat, particulièrement en cas d'échec thérapeutique. Ainsi, un suivi clinique régulier aux 6 mois est recommandé les premières années pour évaluer étroitement la réponse thérapeutique.

Place du diagnostic préimplantatoire (DPI) dans la MF : le DPI consiste à analyser le patrimoine génétique d'un embryon obtenu par fécondation in vitro, avant son transfert in utero [79]. Ce procédé est réservé par la loi aux couples en âge de procréer ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave, et pour laquelle il n'existe aucune thérapie efficace et appropriée au moment du diagnostic [80]. C'est encore le cas actuellement de la MF. Ainsi, le recours au DPI devrait être pris en compte dans la stratégie globale de prise en charge de la MF, afin de limiter efficacement la transmission de formes sévères de la maladie selon l'analyse génétique/familiale. Il existe aussi un enjeu financier indéniable à l'avantage du DPI comparé au rapport coûts/bénéfices de l'enzymothérapie et du migalastat.

Prochain développement : la prochaine étape envisagée, serait le développement d'une association combinée migalastat-enzymothérapie de nouvelle génération, qui pourrait rendre obsolète l'enzymothérapie en monothérapie [81].

## 8. Conclusions

En raison de certaines limites méthodologiques des études FACETS et ATTRACT, sur la démonstration d'efficacité du migalastat, certains résultats certes prometteurs mais partiels, obtenus chez des patients avec atteinte clinique modérée, devront être confirmés dans l'étude de phase IV, actuellement en cours. Il s'agit en particulier de la supériorité du migalastat sur l'atteinte cardiaque, comparé à l'enzymothérapie. De même, le migalastat devra obligatoirement être évalué chez des patients Fabry avec atteinte clinique sévère. Un suivi clinique semestriel des patients sous migalastat est toutefois jugé indispensable, en particulier après remplacement de l'enzymothérapie, afin d'évaluer la stabilité de la maladie ou la survenue d'événements cardiaques, rénaux et/ou cérébro-vasculaires.

## 9. Déclaration de liens d'intérêts

F.B. est membre du groupe réflexion néphrologie Amicus Therapeutics.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):31–40.
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesus VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012;379(9813):335–41.
- 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(4):261–8.
- Ortiz A, 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(4):416–27.
- 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(5):1631–41.
- Weidemann F, Sanchez-Nino 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.
- Barbey F, Qanadli SD, Juli C, Brackh N, Palacek T, Rizzo E, et al. Aortic remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J* 2010;31(3):347–53.
- Franzen DP, Nowak A, Haile SR, Mottet D, Bonani M, Dormond O, et al. Long-term follow-up of pulmonary function in Fabry disease: a bi-center observational study. *PLoS One* 2017;12(7):e0180437.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- 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(1):44–54.
- Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001;24(7):715–24.
- Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: a useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab* 2017;120(1–2):57–61.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9–16.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743–9.
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284–93.
- Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figueroa LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease – a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med* 2010;12(11):668–79.
- Lidove O, Barbey F, Joly D. Treatment of Fabry disease: successes, failures, and expectations. *Nephrol Ther* 2016;12(Suppl. 1):S105–13.
- 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(5):353–8.
- Fan JQ, Ishii S. Cell-based screening of active-site specific chaperone for the treatment of Fabry disease. *Methods Enzymol* 2003;363:412–20.
- Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66(4):1589–95.
- Mendre C, Mouillac B. Pharmacological chaperones: a potential therapeutic treatment for conformational diseases. *Med Sci (Paris)* 2010;26(6–7):627–35.
- Ellegaard L, Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(3):181–91.
- Tsai B, Ye Y, Rapoport TA. Retro-translocation of proteins from the endoplasmic reticulum into the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(4):246–55.
- Sacchetti JC, Kelly JW. Therapeutic strategies for human amyloid diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(4):267–75.
- Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med* 1999;5(1):112–5.
- Sato S, Ward CL, Krouse ME, Wine JJ, Kopito RR. Glycerol reverses the misfolding phenotype of the most common cystic fibrosis mutation. *J Biol Chem* 1996;271(2):635–8.
- Bernier V, Morello JP, Zarruk A, Debrand N, Salahpour A, Lonergan M, et al. Pharmacologic chaperones as a potential treatment for X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):232–43.
- Jean-Alphonse F, Perkowska S, Frantz MC, Durroux T, Mejean C, Morin D, et al. Biased agonist pharmacochaperones of the AVP V2 receptor may treat congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2190–203.
- Robben JH, Sze M, Knoers NV, Deen PM. Functional rescue of vasopressin V2 receptor mutants in MDCK cells by pharmacochaperones: relevance to therapy of nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(1):F253–60.
- Kolter T, Wendeler M. Chemical chaperones – a new concept in drug research. *Chembiochem* 2003;4(4):260–4.
- Germain DP, Benistan K, Echevarria L. Pharmacological chaperones: a novel therapeutic approach for genetic diseases. *Med Sci (Paris)* 2013;29(6–7):579–82.
- Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005;19(1):12–8.

- [33] Asano N, Ishii S, Kizu H, Ikeda K, Yasuda K, Kato A, et al. In vitro inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lymphoblasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives. *Eur J Biochem* 2000;267(13):4179–86.
- [34] Guce AI, Clark NE, Rogich JJ, Garman SC. The molecular basis of pharmacological chaperoning in human alpha-galactosidase. *Chem Biol* 2011;18(12):1521–6.
- [35] Leidenheimer NJ, Ryder KG. Pharmacological chaperoning: a primer on mechanism and pharmacology. *Pharmacol Res* 2014;83:10–9.
- [36] Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290(4):C1076–82.
- [37] Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017;19(4):430–8.
- [38] Wu X, Katz E, Della Valle MC, Mascioli K, Flanagan JJ, Castelli JP, et al. A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of alpha-galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat* 2011;32(8):965–77.
- [39] 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(4):288–96.
- [40] Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136(6):665–77.
- [41] Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl PA, Beuschlein F, Schiffmann R, Barbey F. Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: Insights from a national cohort. *J Inher Metab Dis* 2019.
- [42] 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(1):256–64.
- [43] Parenti G, Andria G, Valenzano KJ. Pharmacological chaperone therapy: pre-clinical development. Clinical translation, and prospects for the treatment of lysosomal storage disorders. *Mol Ther* 2015;23(7):1138–48.
- [44] Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther* 2010;18(1):23–33.
- [45] Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47(Suppl. 1):S111–7.
- [46] Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al. Mutant alpha-galactosidase. A enzymes identified in Fabry disease patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. *Biochem J* 2007;406(2):285–95.
- [47] Ishii S, Chang HH, Yoshioka H, Shimada T, Mannen K, Higuchi Y, et al. Preclinical efficacy and safety of 1-deoxygalactonojirimycin in mice for Fabry disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328(3):723–31.
- [48] Young-Gqamana B, Brignol N, Chang HH, Khanna R, Soska R, Fuller M, et al. Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients. *PLoS One* 2013;8(3):e57631.
- [49] Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inher Metab Dis* 2009;32(3):424–40.
- [50] Johnson FK, Mudd Jr PN, Bragat A, Adera M, Boudes P. Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2(2):120–32.
- [51] Johnson FK, Mudd Jr PN, Janmohamed SG. Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015;4(3):193–202.
- [52] McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs* 2019;79(5):543–54.
- [53] Johnson FK, Mudd Jr PN, DiMino T, Vosk J, Sitaraman S, Boudes P, et al. An open-label study to determine the pharmacokinetics and safety of migalastat HCl in subjects with impaired renal function and healthy subjects with normal renal function. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015;4(4):256–61.
- [54] Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, et al. A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects. *Mol Genet Metab* 2013;109(1):86–92.
- [55] Warnock DG, Bichet DG, Holida M, Goker-Alpan O, Nicholls K, Thomas M, et al. Oral Migalastat HCl Leads to greater systemic exposure and tissue levels of active alpha-galactosidase A in Fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS One* 2015;10(8):e0134341.
- [56] 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(6):545–55.
- [57] 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(9):1987–97.
- [58] Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):68.
- [59] Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90(1):29–34.
- [60] Hazari H, Belenkie I, Kryski A, White JA, Oudit GY, Thompson R, et al. Comparison of cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography in assessment of left ventricular hypertrophy in Fabry disease. *Can J Cardiol* 2018;34(8):1041–7.
- [61] Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on alpha-galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:91.
- [62] Torra R, Germain D, Bichet D, Schiffmann R, Yu J, Castelli J, et al. Clinical outcomes with migalastat in patients with Fabry disease based on degree of renal impairment: results from phase 3 trials. *Nephrol Dial Transpl* 2018;33.
- [63] Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, Canaan-Kuhl S, Duning T, Stypmann J, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143 T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):54.
- [64] Terry N, Vanholder R, Hemelsoet D, Leroy BP, Van Biesen W, De Schoenmaekere G, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry disease: Implications for Screening Studies and ERT. *Jim Rep* 2013;8:101–8.
- [65] Schiffmann R, Bichet D, Germain D, Giugliani R, Hughes D, Nicholls K, et al. Effects of long-term migalastat treatment on renal function by baseline proteinuria in patients (Pts) with Fabry disease. Abstract. *Nephrol Dial Transpl* 2018;33:347–8.
- [66] Nicholls K, Giugliani R, Schiffmann R, Hughes DA, Jain V, Holdbrook F, et al. Renal outcomes with up to 9 years of migalastat in patients with Fabry disease: results from an open-label extension study. Abstract. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018;123(2):S105–6.
- [67] Muntze 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(5):1224–33.
- [68] Lamari F, Mauhin W, Koraichi F, Khrouf W, Bordet C, London J, et al. Strong increase of leukocyte apha-galactosidase A activity in two male patients with Fabry disease following oral chaperone therapy. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(9):e894.
- [69] Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inher Metab Dis* 2018;41(2):209–19.
- [70] Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62(6):1933–46.
- [71] Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genet Med* 2016;18(12):1181–5.
- [72] Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Desnick RJ, Hwu WL. Fabry disease: incidence of the common later-onset alpha-galactosidase A IVS4 + 919G > A mutation in Taiwanese newborns—superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med* 2012;18:780–4.
- [73] Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: analysis of prognostic factors. *PLoS One* 2017;12(8):e0182379.
- [74] Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4(7):1167–76.
- [75] Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, Thetis M, Ackaert C, Nicaise P, et al. Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(5):765–9.
- [76] Franklin JM, Krumme AA, Tong AY, Shrank WH, Matlin OS, Brennan TA, et al. Association between trajectories of statin adherence and subsequent cardiovascular events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(10):1105–13.
- [77] Gunther M, Foisy M, Houston S, Guirguis L, Hughes C. Treatment beliefs, illness perceptions, and non-adherence to antiretroviral therapy in an ethnically diverse patient population. *Int J Clin Pharm* 2014;36(1):105–11.
- [78] Schneider MP, Herzog L, Hampai DH, Bugnon O. Medication adherence in chronic patients: from its concepts to its management in primary care. *Rev Med Suisse* 2013;9(386):1032–6.
- [79] Mauron A. Choosing among possible persons: the ethics of prenatal selection in the postgenomic age. *C R Biol* 2015;338(8–9):566–70.
- [80] Frydman R, Achour-Frydman N, Steffann J, Lamazou F, Fanchin R, Burlat P, et al. Ten years' experience of preimplantation genetic diagnosis in Paris: remaining obstacles and potential solutions. *Bull Acad Natl Med* 2011;195(4–5):1005–13 [discussion 13–4].
- [81] Moran N. FDA approves Galafold, a triumph for Amicus. *Nat Biotechnol* 2018;36(10):913.