

# Maladie de Fabry : Résultats de l'efficacité et de la sécurité d'une thérapie par chlorhydrate de Migalastat

lundi 18 février 2013, par [Denis LE BASTARD](#)

Fin décembre 2012, les résultats de l'efficacité et de la sécurité du chlorhydrate de migalastat (AT 1001), issus de deux essais cliniques de phase II dans la maladie de Fabry, étaient publiés dans la revue scientifique Orphanet Journal of Rare Diseases par des équipes française, brésilienne, australienne et américaine. Publiés dans la lettre d'information mensuelle Lysosome.Info, nous vous en proposons aujourd'hui une synthèse grâce à l'aimable collaboration du Professeur Dominique GERMAIN.

Deux essais cliniques en ouvert, non contrôlés (FAB-CL-202 et FAB-CL-203) ont donc été menés respectivement chez 4 et 5 patients masculins atteints de la maladie de Fabry, âgés de 18 à 65 ans. Le traitement consistait en une prise orale d'AT 1001 à la dose de 150 mg tous les 2 jours durant 12 semaines (FAB-CL-2002) ou 24 semaines (FAB-CL-203). Une phase d'extension de 48 semaines a permis de prolonger l'évaluation de ce traitement.

L'objectif primaire de ces essais était d'évaluer l'innocuité du produit et sa tolérance chez les malades.

L'objectif secondaire était d'analyser les effets et comportements de l'AT 1001 dans l'organisme des patients (pharmacodynamique).

Pour cela l'activité de l'enzyme impliquée dans la maladie de Fabry (alpha-galactosidase A) et les taux de Gb-3 (molécule qui s'accumule dans la maladie de Fabry) ont été mesurés dans le sang, les urines, la peau et les reins à différents temps au cours des essais cliniques.

Pour participer aux essais cliniques, les patients devaient tous avoir une mutation de type faux-sens produisant une enzyme instable qui, en présence d'AT 1001, recouvrait un gain d'activité in vitro (cellules en culture). Un test in vitro de 2ème génération, plus sensible, a été par la suite développé où seuls 6 des 9 patients inclus se révélaient potentiellement « répondeurs » à l'AT 1001 (augmentation d'activité de l'enzyme dans les cellules des patients en culture).

Du fait du faible nombre de patients inclus, il a été impossible de fournir les résultats sous une forme statistique. Les données ont donc été présentées en tant que résultats individuels.

L'ensemble des patients a bien toléré le traitement et aucun effet indésirable sérieux lié au médicament n'a eu lieu durant les essais cliniques.

La prise du traitement a permis d'obtenir une augmentation de l'activité enzymatique dans les cellules de la peau chez tous les patients. Pour les cellules des reins, l'augmentation de l'activité enzymatique ne fut retrouvée que chez les 6 patients qui se sont révélés être « répondeurs » pour le test in vitro de seconde génération. Concernant les cellules mononuclées du sang périphérique, l'activité de l'enzyme a également été augmentée sauf chez 2 des 3 patients « non répondeurs » au test in vitro.

Avant la prise du traitement, tous les patients présentaient des taux de Gb3 urinaires trop élevés. Sous traitement par AT1001, les patients dont l'activité enzymatique a augmenté, eurent en parallèle de cette augmentation une diminution de leur Gb3 urinaire, rénal et/ou cutané avec des résultats variables selon les organes considérés.

Dans la partie discussion de l'article, les auteurs reviennent sur le fait que le test in vitro de seconde

génération semble corrélérer avec la réponse clinique qui a été observée chez les patients. Mais toujours selon eux, il est nécessaire de confirmer ce sentiment avec un nombre plus important de patients ayant des mutations différentes d'une part et de conduire des essais cliniques de phase III en double aveugle d'autre part.

Les auteurs concluent en indiquant que l'AT 1001 semble être un bon candidat dans le traitement de la maladie de Fabry par molécule chaperon pour les patients ayant une mutation qui permet d'obtenir une enzyme conservant une activité résiduelle. Les résultats d'un essai de phase III sont attendus en 2013.

[Delphine GENEVAZ](#)

Publication en libre accès sur internet.

*Dominique P. Germain 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 Journal of Rare Diseases 2012, 7:91*