

LA MALADIE DE GAUCHER

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase. La prévalence en France, est de l'ordre de 1/136 000 dans la population générale. En 2015, 502 patients vivants sont enregistrés dans le registre français : 444 adultes et 58 enfants. L'expression clinique est variable et le diagnostic peut être évoqué à tout âge. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (enzymothérapie substitutive ou traitement par réduction de substrat) n'est pas systématique. L'indication thérapeutique doit être validée de façon pluridisciplinaire par un groupe d'experts à partir de critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Un suivi régulier (clinique, biologique et radiologique) est indispensable.

1.1. Evaluation initiale

L'évaluation initiale de la MG doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier spécialisé de la MG conjointement avec le médecin traitant. Etant donnée la diversité phénotypique de la maladie, les spécialistes de la MG les plus souvent impliqués sont les pédiatres, les internistes, les hématologues, les rhumatologues, les gastro-entérologues et les neurologues.

1.1.1. Examen clinique

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- ✓ le type 1 représente 95% des cas. Son expression clinique est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des tableaux sévères dès l'enfance. Il peut associer à des degrés variables une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie), des cytopénies (thrombopénie, anémie et plus rarement leucopénie), des atteintes osseuses (infarctus, ostéonécroses, fractures, diminution de la densité osseuse) à l'origine de douleurs aiguës et/ou chroniques et une asthénie parfois invalidantes.
- ✓ le type 2 est une forme exceptionnelle (moins de 1% des cas), d'expression très précoce (avant l'âge de 1 an), et de très mauvais pronostic (décès avant l'âge de 2 ans).
- ✓ le type 3 est une forme rare (moins de 5% des cas) associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable (apraxie oculomotrice, épilepsie, ataxie) débutant avant l'âge de 20 ans et des manifestations communes au type 1.

1.1.2. Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence, par un laboratoire spécialisé, d'une activité déficitaire de la glucocérébrosidase dans le sang du patient. Après confirmation du diagnostic, l'analyse du gène GBA est réalisée afin de caractériser le génotype. Il est recommandé d'inclure les patients dans le Registre National de la maladie de Gaucher et de leur proposer d'être inclus dans la Collection Biologique Nationale.

1.1.3. Examens complémentaires

Le bilan d'évaluation initiale (annexe 2) comprend des examens biologiques, principalement un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, la mesure des biomarqueurs de la MG (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine, ferritine) et des examens d'imagerie : cliché thoracique, IRM abdominale, échocardiographie, radiographies du squelette, IRM du rachis, du bassin, des fémurs et des tibias, ostéodensitométrie.

1.2. Prise en charge thérapeutique

En tant qu'affection de longue durée (ALD n°17), toute MG relève de l'exonération du ticket modérateur. Conformément à la loi du 13 août 2004, le protocole de soins est établi par le médecin

traitant et transmis au médecin conseil de l'assurance maladie pour accord de prise en charge à 100% des soins en lien avec la maladie. La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de MG est multidisciplinaire : elle est coordonnée par un médecin spécialiste en lien avec un centre de référence des maladies lysosomales ou métaboliques.

1.2.1. Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

Le traitement spécifique n'est pas systématique et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé tel que le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG). En 2015, 40% des patients adultes suivis en France ne sont pas traités. L'indication thérapeutique formelle repose sur la présence de critères cliniques, biologiques et d'imagerie (cf. chapitre 3). Le traitement spécifique est susceptible de corriger significativement la plupart des manifestations cliniques et biologiques de la maladie en 1 à 5 ans et diminue fortement le risque de complications osseuses ou viscérales. L'instauration précoce du traitement est susceptible de prévenir certaines complications tardives mais irréversibles de la MG : splénomégalie fibreuse, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire, HTAP, arthrose secondaire à une ostéonécrose, déformations osseuses après tassement vertébral ou fracture. Le traitement spécifique est également préconisé en cas de grossesse afin de prévenir une aggravation de la maladie. En l'absence de critères d'arrêt de traitement validés, une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est poursuivi à vie.

Il existe actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de la MG : l'enzymothérapie substitutive (ES), traitement historique de référence et le traitement par réduction de substrat (TRS). Deux enzymes recombinantes compensent la diminution de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase : **imiglucérase** (CEREZYME®) et **vélaglucérase** (VPRIV®). Toutes deux sont administrées par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines soit en hôpital de jour, soit à domicile (après au moins trois perfusions sous surveillance médicale) selon le souhait du patient.

En dehors de réactions généralement bénignes (les réactions allergiques graves initiales sont exceptionnelles) liées à la perfusion qui apparaissent principalement durant la première année, le traitement est bien toléré. L'ES est le traitement de première intention de la MG de type 1 de l'adulte et le seul traitement spécifique de la MG de type 1 de l'enfant ou de la MG de type 3. L'ES est le seul traitement recommandé au cours de la grossesse et en cas d'allaitement. L'efficacité et la tolérance des deux molécules disponibles en France sont équivalentes.

Deux médicaments exercent une action de réduction de substrat en inhibant la glucosylcéramide synthase par des mécanismes différents : **éliglustat** (CERDELGA®, disponible au titre de l'article 48 en attente de sa commercialisation), analogue de la céramide et **miglustat** (ZAVESCA®), analogue du D-glucose dont l'inhibition est moins spécifique et moins puissante. Tous deux sont administrés par voie orale.

- ❖ Eliglustat est indiqué pour le traitement au long cours des adultes atteints de MG de type 1 qui sont métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du cytochrome 2D6 (détermination préalable). Il n'est pas indiqué chez les métaboliseurs ultra-rapides. Les effets indésirables sont rares et généralement bénins : étourdissements, céphalées dans moins de 5% des cas. Du fait de sa métabolisation par le cytochrome P450, certaines interactions médicamenteuses doivent être prévenues. Eliglustat est une alternative à l'enzymothérapie et au miglustat pour les patients ne pouvant pas être traités par ES. Eliglustat est une alternative à l'enzymothérapie pour les patients naïfs (absence de traitement depuis plus de 1 an ou jamais traités) non splénectomisés et n'ayant pas présenté d'évènement osseux récent (absence de données). Eliglustat peut être proposé en relais à l'enzymothérapie aux patients stabilisés par ES (Etude de non infériorité favorable) afin de réduire les contraintes liées aux perfusions.

- ❖ Miglustat est un traitement de deuxième intention de la MG de type 1, réservé aux formes légères à modérées qui ne peuvent pas être traitées par ES. Les effets indésirables sont fréquents : diarrhées dans plus de 80% des cas, perte de poids dans 60% des cas, tremblements dans 30% des cas et plus rarement neuropathie périphérique à prédominance sensitive et troubles cognitifs. Tératogène et susceptible de perturber la spermatogénèse chez l'animal, miglustat est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement et doit s'accompagner d'une contraception efficace chez l'homme et la femme.

1.2.2. Autres mesures thérapeutiques

- ✓ La **splénectomie** expose à certaines complications, elle n'est plus recommandée (sauf cas particuliers).
- ✓ La **greffe de moelle osseuse** peut être discutée en cas de MG de type 3 chez l'enfant.
- ✓ Toutes les **mesures symptomatiques** (antalgiques...), orthopédiques, de réadaptation et de gestion du handicap nécessaires aux patients doivent être entreprises.
- ✓ Un programme national d'**éducation thérapeutique des patients** (ETP) dédié à la MG peut être proposé aux patients.
- ✓ Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des **associations de patients** par les centres de référence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

1.3. Suivi

Les modalités de suivi (annexe 2) associent examen clinique, bilan biologique avec évaluation des biomarqueurs de la maladie une à deux fois par an quand les objectifs sont atteints et des examens d'imagerie (IRM viscérale et osseuse, ostéodensitométrie) tous les 2 à 4 ans. Entre les visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le spécialiste ou un médecin du Centre de référence si besoin.

1.4. Informations utiles

- ✓ PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)
- ✓ CETL : <http://www.cetl.net> (rubrique CETG)
- ✓ Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Gaucher)
- ✓ Associations de patients : <http://www.vml-asso.org/>