

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Gaucher

**Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
(CETG)**



**Centre de Référence des Maladies Lysosomales
(CRML)**



Filière de santé maladies rares G2M



Synthèse à destination du médecin traitant

Avril 2022

SYNTHESE DU PNDS DE LA MALADIE DE GAUCHER A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

Ce document de synthèse a été élaboré à partir du PNDS, disponible sur les sites de la [Haute Autorité de Santé \(HAS\)](#) et du [Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales \(CETL\)](#).

1 INTRODUCTION

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 1/130 000 personnes. En 2022, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la Maladie de Gaucher (RFMG) (446 adultes et 75 enfants) parmi lesquels deux tiers sont traités. L'expression clinique est variable et le diagnostic peut être évoqué à tout âge. En France, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au moment du diagnostic est de 22 ans. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (traitement par enzymothérapie substitutive ou 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.

2 EVALUATION INITIALE

L'évaluation initiale de la MG doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste de la MG conjointement avec le médecin traitant.

Examen clinique

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- **le type 1** (MG1) représente 95% des cas. Son expression clinique est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des formes 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 aseptiques, fractures, diminution de la densité osseuse) à l'origine

de douleurs aiguës et/ou chroniques et une asthénie parfois invalidante.

- **le type 2** (MG2) est une forme exceptionnelle (moins de 1% des cas), d'expression très précoce (avant l'âge de 1 an), et de mauvais pronostic (décès avant l'âge de 3 ans).
- **le type 3** (MG3) est une forme rare (moins de 5% des cas) associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable (anomalie des saccades oculaires, épilepsie, ataxie) débutant avant l'âge de 20 ans et des manifestations communes au type 1.

Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude de la MG repose sur la mise en évidence, par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR, voir annexe 10 du PNDS), d'une activité déficitaire de la glucocérébrosidase dans le sang du patient. La confirmation du diagnostic sera réalisée par l'analyse du gène *GBA* afin de caractériser le génotype. Il est recommandé de demander aux patients leur consentement pour être inclus dans le RFMG et dans la Collection Biologique Nationale ELODIE-MG (voir annexes 7 et 8 du PNDS).

Examens complémentaires

Le bilan initial d'évaluation (voir annexe 4 du PNDS) comprend des examens biologiques, principalement : un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, la mesure des biomarqueurs de la MG (LysoGL1, chitotriosidase, CCL18) et des examens d'imagerie : radiographie thoracique, IRM ou échographie abdominale, ECG, échocardiographie, radiographies du squelette, IRM du rachis, du bassin, des fémurs et des tibias, ostéodensitométrie.

3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

En tant qu'ALD, 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 le CETG, le CRML ou un centre de référence/compétence des maladies héréditaires du métabolisme (CR/C MHM).

Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

Il existe actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de la MG (voir annexe 5 du PNDS) : le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) et le traitement par réduction de substrat (TRS).

Le traitement spécifique n'est pas systématique, et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts du CETG.

En 2022, deux tiers des patients adultes suivis en France reçoivent un traitement spécifique. L'indication thérapeutique repose sur la présence de critères cliniques, biologiques et d'imagerie (voir chapitre 6 du PNDS). Le traitement spécifique est susceptible de corriger significativement la plupart des manifestations cliniques et biologiques de la maladie en un à cinq ans, et diminue fortement le risque de complications osseuses ou viscérales. L'instauration précoce du traitement est susceptible de prévenir certaines complications tardives rares 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 TES est préconisé en cas de grossesse afin de prévenir une aggravation de la maladie. En l'absence de critères validés d'arrêt de traitement, une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est poursuivi à vie.

Deux TES ayant pour but de remplacer l'enzyme déficitaire sont actuellement commercialisées en France : l'**imiglucérase** (CEREZYME®) et la **vélaglucérase alpha** (VPRIV®). Le TES est administré par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, soit en hôpital de jour, soit à domicile selon le souhait du patient. Il existe par ailleurs deux médicaments qui exercent une action de réduction de substrat (TRS) en inhibant la glucosylcéramide synthase par des mécanismes différents : l'**éliglustat** (CERDELGA®), analogue de la céramide et le **miglustat** (ZAVESCA®), analogue du D-glucose dont l'inhibition est moins spécifique et moins puissante. Les TRS sont administrés par voie orale. Le TES est un traitement de première intention de la MG1. Seule l'imiglucérase possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MG3. L'éliglustat est une alternative au TES de la MG1 de l'adulte. Le miglustat est

un traitement de seconde intention réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat. Il n'existe aucun traitement spécifique de la MG2.

Autres mesures thérapeutiques

- La **splénectomie** expose à des complications, elle n'est plus recommandée (sauf cas particuliers).
- La **greffe de moelle osseuse** peut être discutée exceptionnellement en cas de MG chez l'enfant.
- Toutes les **mesures symptomatiques** (antalgiques...), orthopédiques, de réadaptation et de gestion du handicap nécessaires aux patients doivent être entreprises.
- Des programmes d'**éducation thérapeutique des patients** (ETP) peuvent être proposés.
- Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'**associations de patients** par les centres de référence ou de compétence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

4 SUIVI

Les modalités de suivi (voir annexe 4 du PNDS) 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 ou échographie abdominale, IRM 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 de la MG.

5 INFORMATIONS UTILES

- PNDS disponible sur le [site de la HAS](#) et sur le site du [CETG \(CETL\)](#)
- Informations générales : [Orphanet: Maladie de Gaucher](#)
- Association de patients : [Vaincre les Maladies Lysosomales](#)
- Site G2M : [filière G2M](#)