

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Maladie de Gaucher

Protocole national
de diagnostic et de soins

Janvier 2007

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en janvier 2007.
© Haute Autorité de santé – 2007

Sommaire

Liste des abréviations	5
Synthèse du PNDS Maladie de Gaucher	6
I. Introduction	10
1. Objectif	10
2. La maladie de Gaucher	10
3. Méthode	12
II. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)	13
1. Évaluation initiale	13
1.1 Objectifs principaux	13
1.2 Professionnels impliqués	13
1.3 Examen Clinique	13
1.4 Examens paracliniques	15
2. Prise en charge thérapeutique	21
2.1 Objectifs	21
2.2 Professionnels impliqués	21
2.3 Traitements pharmacologiques	23
2.4 Autres traitements non chirurgicaux	32
2.5 Traitements chirurgicaux	33
3. Suivi	34
3.1 Objectifs	34
3.2 Professionnels impliqués	34
3.3 Rythme et contenu des consultations	35
Annexe 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Gaucher	40
Annexe 2. Références	41
Annexe 3. Avis thérapeutique auprès d'un Centre de référence Maladies rares	47
Annexe 4 – Fiche de traçabilité des perfusions d'imiglucérase	48

Mise à jour des PNDS / ALD

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la maladie de Gaucher a été élaboré par le centre de référence labellisé, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
CETG	Comité d'Évaluation du Traitement de la MG
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
DMO	Densité Minérale Osseuse
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
ES	Enzymothérapie Substitutive
HAS	Haute Autorité de Santé
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IgG	Immunoglobuline G
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MGUS	<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>
PATR	Phosphatases Acides Tartrates Résistantes
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMN-MMH	Secrétariat Médical National des Maladies Métaboliques Héréditaires
TCA	Temps de Céphaline + Activateur
TES	Traitement Enzymatique de Substitution
TDM	Tomodensitométrie
TQ	Temps de Quick
TRS	Traitement par Réduction de Substrat

Synthèse du PNDS Maladie de Gaucher

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr.

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase. La prévalence de la MG est de l'ordre 1/60 000 dans la population générale, mais elle peut atteindre 1/1000 dans la population juive ashkénaze. Son expression clinique est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes létales in-utero.

1. Évaluation initiale

Cette maladie multisystémique est hétérogène : sa prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient et coordonnée par un médecin hospitalier. La prise en charge est réalisée par :

- les centres de référence des maladies lysosomales ou maladies métaboliques ;
- les spécialistes les plus souvent impliqués : pédiatre, interniste, hématologue, rhumatologue, neurologue, et gastro-entérologue ;
- le médecin traitant.

Trois principaux phénotypes sont classiquement distingués :

- le type I chronique non neurologique : il représente 95% des cas. Les manifestations principales sont une hépatosplénomégalie, une atteinte osseuse ((crises douloureuses liées à des infarctus osseux ou des ostéonécroses) et une thrombopénie ;
- le type II aigu neurologique : atteinte précoce (avant l'âge de 1 an) du tronc cérébral et rapidement évolutive (décès avant l'âge de 2 ans), associée à une organomégalie ;
- le type III subaigu neurologique : une encéphalopathie progressive (apraxie oculomotrice - épilepsie – ataxie) s'associe aux manifestations du type I chez l'enfant ou l'adolescent. Cette encéphalopathie peut être inaugurale ou survenir ultérieurement.

La forme fœtale se manifeste par une diminution des mouvements fœtaux, voire un immobilisme fœtal ou une anasarque.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence par un laboratoire spécialisé d'une activité enzymatique déficitaire de la glucocérébrosidase. Elle est habituellement réalisée sur le sang du patient ou dans le cadre d'un diagnostic prénatal.

2. Prise en charge thérapeutique

Toute MG relève de l'exonération du ticket modérateur. La prise en charge d'un patient atteint de MG est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence.

(liste des centres disponibles sur le site Internet www.cetl.net).

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension de la MG par le patient et ses proches. L'information doit porter :

- sur la MG, ses symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;
- sur la planification des examens de suivi.

– **Associations de 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.

Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

Il existe actuellement 2 traitements médicamenteux spécifiques de la MG :

- le traitement enzymatique de substitution (imiglucérase) est le traitement de référence ;
- le traitement par réduction de substrat (miglustat).

Toute mise en route d'un traitement de la MG doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé.

Le traitement spécifique est indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi une liste définie page 25 (forme sévère).

Le traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients atteints de MG. Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement administré durant toute la vie. Certaines complications de la MG peuvent entraîner des lésions irréversibles : splénomégalie fibreuse, arthrose secondaire, ostéonécrose, déformations après tassement vertébral, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire. Ces lésions une fois installées ne s'améliorent pas sous traitements spécifiques. Il est donc nécessaire que le traitement soit mis en place avant leur survenue.

Le traitement enzymatique de substitution (imiglucérase) est toujours administré par perfusion intraveineuse parfois voie veineuse centrale. Le traitement est généralement bien toléré. Peuvent survenir des signes

généraux sans gravité. Les effets indésirables plus graves sont exceptionnels (chocs anaphylactiques).

Un traitement à domicile est possible dans certaines situations et toujours en présence d'une tierce personne. Les patients doivent alors être informés qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'hypersensibilité (urticaire, angio-œdème, prurit, rash, gêne respiratoire...), il conviendra d'interrompre leur perfusion et de contacter un médecin. Ces signes surviennent essentiellement au début du traitement, justifiant une administration en milieu hospitalier lors des 2 premières années. En cas d'antécédent d'effet indésirable évocateur d'hypersensibilité, un kit d'adrénaline doit être disponible au domicile.

L'imiglucérase ne doit être administré à la femme enceinte que lorsqu'il existe une indication formelle et après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques tant pour la mère que pour le fœtus.

Le traitement par réduction de substrat (miglustat), administré par voie orale, est utilisé en deuxième intention dans la MG de type 1 en cas d'impossibilité d'utiliser le traitement enzymatique substitutif. Les effets indésirables de ce traitement comportent des troubles gastro-intestinaux, notamment des diarrhées dans plus de 80 % des cas, une perte de poids de 6 à 7 %, une neuropathie périphérique à prédominance sensitive, des tremblements et des troubles cognitifs

En raison de sa tératogénéicité chez l'animal, tout traitement par miglustat doit s'accompagner d'une contraception efficace chez l'homme et la femme. Le miglustat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes qui allaitent. En raison de la mise en évidence d'anomalie de la spermatogenèse chez l'animal, il est conseillé aux patients de sexe masculin désirant concevoir, d'arrêter le miglustat et de continuer à prendre des mesures contraceptives fiables pendant les 3 mois suivants.

Grossesse

La grossesse chez les femmes ayant une MG doit si possible être anticipée car la grossesse peut aggraver les signes de MG.

3. Suivi

Un examen clinique de suivi doit être réalisé:

- chez le patient non traité : tous les 6 mois en l'absence d'aggravation ;
- chez le patient traité :
 - ▶ tous les 3 mois au début du traitement ;
 - ▶ tous les 6 mois lorsque les objectifs du traitement sont atteints ;
 - ▶ à chaque changement de posologie.

Dans l'intervalle des visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec un médecin du Centre de référence si besoin.

Informations utiles

- PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)
- Comité d'Evaluation du Traitement des Maladies Lysosomales : <http://www.cetl.net> (rubrique CETG)
- Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Gaucher)
- Associations de patients : <http://www.vml-asso.org/>

I. Introduction

1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade d'un patient admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé. Ce PNDS est limité à la maladie de Gaucher (MG).

C'est un outil pragmatique auquel le médecin traitant¹ en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée notamment au moment d'établir le protocole de soins² conjointement avec le médecin conseil et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis à vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de MG .

2. La maladie de Gaucher

La MG est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou β -glucosidase acide) ou exceptionnellement en son activateur saposine C.

La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucosylcéramide (ou glucocérébroside) issu de la dégradation des membranes cellulaires des éléments figurés du sang (sphingolipides) en céramide (ou cérébroside) et glucose. Dans la MG, le glucosylcéramide non dégradé est essentiellement accumulé dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial, et en particulier dans les macrophages. Ces macrophages hyperactivés adoptent une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher).

La prévalence de la MG est de l'ordre 1/60 000 dans la population générale, mais elle peut atteindre 1/1000 dans la population juive ashkénaze. Quatre

¹ Médecin traitant : médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie.

² A titre dérogatoire, notamment lorsque le diagnostic est fait à l'hôpital ou dans un contexte d'urgence, un autre médecin peut établir ce protocole de soins. La prise en charge à 100 % pourra alors être ouverte pour une durée de 6 mois, éventuellement renouvelable.

cent cinquante six patients ont été enregistrés dans le registre national français du CETG en 2006. Son expression clinique est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes létales in-utero. Cette maladie multisystémique est hétérogène : sa prise en charge complexe nécessite une adaptation à chaque patient et une évaluation multidisciplinaire.

Trois principaux phénotypes sont classiquement distingués :

- le type 1 chronique non neurologique : il représente 95% des cas. Le diagnostic peut être fait à tout âge. La présentation clinique est très hétérogène. Les principales manifestations sont une hépatosplénomégalie, une atteinte osseuse (douleurs, infarctus osseux, ostéonécrose) et une thrombopénie. Il existe des formes asymptomatiques. L'asthénie est fréquente retentissant parfois sur la vie scolaire et socioprofessionnelle. Il peut exister un retard de croissance ou un retard pubertaire. La splénomégalie peut se compliquer d'infarctus spléniques. La rupture de rate est exceptionnelle. L'évolution vers la fibrose hépatique puis la cirrhose est rare. L'hépatosplénomégalie entraîne parfois une distension abdominale douloureuse qui peut gêner la respiration.
- le type II aigu neurologique : c'est la forme la plus sévère et la plus rare. Il débute généralement chez le nourrisson de 3 à 6 mois (parfois, *in utero*) par une atteinte systémique avec hépatosplénomégalie et un syndrome neurologique précoce et sévère. Les premiers signes sont une paralysie oculomotrice ou un strabisme fixé bilatéral associés secondairement à des signes bulbaires, en particulier des troubles sévères de la déglutition, une spasticité progressive et des mouvements choréo-athétosiques. Les convulsions sont plus tardives, se manifestant par une épilepsie myoclonique résistante aux traitements antiépileptiques. Le décès survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans.
- le type III subaigu neurologique : comme pour le type 1, il regroupe des malades très hétérogènes. Certains patients ont une atteinte systémique modérée et une ophtalmoplégie associée, comme seul symptôme neurologique. Pour les formes plus sévères les signes neurologiques rencontrés sont variables : ophtalmoplégie horizontale supranucléaire, épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, spasticité et démence.
- La forme foetale est très rare et d'une sévérité particulière. Elle se révèle au stade fœtal et se caractérise par une anasarque foeto-placentaire, une hépatosplénomégalie, une ichtyose, une arthrogrypose et une dysmorphie faciale. La mort survient souvent in-utero sinon très vite après la naissance.

Il existe actuellement 2 traitements spécifiques de la MG :

- le traitement enzymatique de substitution (TES) est le traitement de référence ;
- le traitement par réduction de substrat (RS) est un traitement de deuxième intention.

Il est nécessaire de traiter la MG avant l'installation de lésions irréversibles.

3. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare» publiée par l'HAS (mars 2006).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

Une liste des actes et prescriptions a été définie à partir du PNDS, et en utilisant les formats des formulaires de prise en charge à 100% des soins proposés par les différents organismes d'assurance maladie.

II. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

1. Évaluation initiale

1.1 Objectifs principaux

- Confirmer le diagnostic de MG ;
- Préciser le degré d'atteinte initiale : nombre d'organes atteints et degré d'atteinte respectif ;
- Poser les indications thérapeutiques.

1.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une MG est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier. Elle est réalisée par :

- les centres de référence des maladies lysosomales ou maladies métaboliques et leur(s) réseau(x) de correspondants ;
- les spécialistes les plus souvent impliquées : pédiatre, interniste, hématologiste, rhumatologue, neurologue, et gastro-entérologue ;
- le médecin traitant ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

Les examens recommandés dans le cadre de l'évaluation initiale sont décrits ci-dessous.

1.3 Examen Clinique

1.3.1 Type 1, non neurologique (95 % des cas)

La présentation clinique est très hétérogène.

Le diagnostic peut être fait à tout âge (âge moyen au moment du diagnostic : 20 ans).

Il existe des formes asymptomatiques.

L'interrogatoire et l'examen physique recherchent les signes suivants :

- une asthénie fréquente pouvant retentir sur la vie scolaire et socioprofessionnelle ;
- un retard de croissance ou retard pubertaire ;

- Une splénomégalie, parfois très importante, présente chez 95% des patients, des infarctus spléniques parfois douloureux. La rupture de rate est exceptionnelle.
- des hémorragies le plus souvent modérées.
Une hépatomégalie (plus de 80% des cas). L'évolution vers la fibrose puis la cirrhose est rare.
L'hépatosplénomégalie entraîne parfois une distension abdominale douloureuse.
- une atteinte osseuse (80 % des cas)
Elle retentit sur le pronostic fonctionnel. Elle peut se traduire par :
 - des crises douloureuses hyperalgiques invalidantes, en relation avec des infarctus osseux, des ostéonécroses aseptiques ;
 - des fractures pathologiques ;
 - des tassements vertébraux ;
 - des douleurs chroniques ;
 - des déformations.
- une atteinte d'autres organes, rare :
 - atteinte pulmonaire (fibrose pulmonaire, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire) ;
 - atteinte cardiaque (infiltration interstitielle du myocarde ou péricardique) ;
- une pigmentation cutanée, atteinte oculaire, digestive ou rénale sont exceptionnelles.

1.3.2 Type 2 aigu neurologique (1 % des cas)

C'est la forme la plus sévère et la plus rare. Elle débute généralement chez le nourrisson de 3 à 6 mois (parfois, *in utero*).

Elle associe :

- une atteinte systémique avec hépatosplénomégalie ;
- un syndrome neurologique précoce et sévère ;
- les premiers signes sont une paralysie oculomotrice ou un strabisme fixé bilatéral associés secondairement à des signes bulbaires, en particulier des troubles sévères de la déglutition, une spasticité progressive et des mouvements dystoniques ;
- les convulsions sont plus tardives, se manifestant par une épilepsie myoclonique résistante aux traitements antiépileptiques.

Le bilan neurologique initial inclut un :

- examen clinique réalisé par un neurologue si possible ayant déjà une expérience de la MG ;
- enregistrement filmé par une équipe spécialisée d'une éventuelle apraxie oculomotrice.

1.3.3 Type 3 (5 % des cas)

Il est également appelé type juvénile ou type neurologique subaigu. Comme pour le type 1, il regroupe des malades très hétérogènes. L'atteinte neurologique est plus tardive et d'évolution plus progressive que dans le type 2.

Certains patients ont une atteinte systémique modérée et une ophtalmoplégie associée, comme seul symptôme neurologique.

Pour les formes plus sévères, les signes neurologiques rencontrés sont variables : ophtalmoplégie horizontale supranucléaire, épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, spasticité et démence.

Le bilan neurologique initial inclut un :

- Examen clinique réalisé par un neurologue si possible ayant déjà une expérience de la MG ;
- Enregistrement filmé par une équipe spécialisée d'une éventuelle apraxie oculo-motrice.

1.3.4 Forme fœtale

La forme fœtale de la MG est rare. Elle est évoquée devant des morts fœtales in utero, devant une anasarque fœtale inexplicée, une organomégalie et une thrombopénie fœtale, un immobilisme, des anomalies cutanées (bébé collodion). Lorsque l'enfant naît vivant, il existe une détresse neurologique et le décès survient rapidement.

Il est crucial, en vue d'un diagnostic prénatal ultérieur, d'établir le diagnostic de ces formes :

- sur les données autopsiques, en cas de fœtus mort ou de décès néonatal ;
- sur le dosage de glucocérébrosidase et/ou le génotypage à partir d'une culture de biopsie de peau ou d'un éventuel prélèvement de liquide amniotique ;
- sur le génotypage des parents.

1.4 Examens paracliniques

1.4.1 Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire de la glucocérébrosidase (ou bêta glucosidase acide ou glucosylcéramidase) (inférieure à 20-25 %). Cette mesure doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé, engagé dans une démarche de contrôle de qualité. Elle est habituellement réalisée dans le sang du patient ou dans le cadre d'un diagnostic prénatal, sur leucocytes totaux ou mieux

sur cellules mononuclées, à l'aide de substrats synthétiques. En cas de discordance clinico-biologique, il est nécessaire de réaliser une biopsie de peau pour culture de fibroblastes sur lesquels sera vérifiée l'activité de la glucocérébrosidase.

Un exceptionnel déficit en saposine C doit être recherché par les laboratoires sus-cités quand l'activité enzymatique est normale et que la présentation clinique est évocatrice.

1.4.2 Biologie

– *Hémogramme et numération plaquettaire*

À la recherche d'une :

- anémie/et ou thrombopénie et/ou leucopénie ;
- pancytopénie rarement sévère dont les causes sont la séquestration splénique et l'infiltration médullaire.

! En cas d'antécédent de splénectomie, l'hémogramme peut être modifié et doit être interprété en conséquence.

– *Bilan d'hémostase*

- Outre l'hémogramme et la numération plaquettaire, il comporte : Temps de céphaline + activateur (TCA), Temps de Quick (TQ), fibrinogène.
- En cas d'anomalie de l'hémostase clinique ou biologique, un avis spécialisé en hémostase est recommandé.

– *C reactive protein (CRP)*

La normalité de son dosage permet d'exclure un syndrome inflammatoire absent dans la MG.

Elle peut être élevée en cas d'infarctus osseux ou de complication infectieuse (rare cas d'ostéomyélite dans la MG).

– *Protides totaux et électrophorèse des protéines sériques*

- Mise en évidence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (fréquente)
- Dépistage de gammopathie monoclonale

– *Immunoélectrophorèse des protéines sériques*

La fréquence accrue d'hypergammaglobulinémie monoclonale de type MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined signifiante) justifie une immunoélectrophorèse des protéines sériques.

– *Bilan hépatique*

Comportant le dosage de bilirubine libre et conjuguée, des transaminases (ASAT – ALAT), des phosphatases alcalines, des Gamma GT ou 5' nucléotidase chez l'enfant.

– **Biomarqueurs de la MG (liés à la surcharge des macrophages qui sont activés)**

- Mesure de l'activité de la chitotriosidase
Elle doit être faite une fois le diagnostic de MG posé après mise en évidence du déficit en glucocérébrosidase, à la recherche d'une augmentation de l'activité de la chitotriosidase (enzyme produite par les macrophages activés) qui reflète l'importance de la surcharge en glucocérébroside de l'organisme.
- Phosphatases Acides Tartrates Résistantes (PATR)
L'activité de cette enzyme est souvent élevée dans le sérum dans la MG.
- Enzyme de conversion de l'angiotensine :
L'activité de cette enzyme est souvent élevée dans le sérum dans la MG (origine macrophagique).
- Ferritinémie
A la recherche d'une fréquente hyperferritinémie (liée à la surcharge macrophagique). Son existence n'exclut pas la possibilité d'une carence martiale.

– **Selon l'orientation clinique ou biologique :**

- Bilan ferrique
comportant : fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, capacité totale de fixation de la transferrine
- Vitamine B12, folates sériques
En cas d'anomalie évocatrice de l'hémogramme.

1.4.3 Myélogramme

Un des modes de présentation habituels de la MG de type 1 est une splénomégalie avec une thrombopénie ou une pancytopénie plus ou moins prononcées. Le myélogramme, parmi d'autres explorations, est justifié pour l'exploration de ces cas, et il oriente le diagnostic en mettant en évidence les cellules de Gaucher. Toutefois, la présence de cellules de Gaucher est insuffisante et la confirmation enzymatique est obligatoire.

Le myélogramme n'est pas indiqué si le diagnostic de MG est d'emblée suspecté, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire de la glucocérébrosidase.

– **Cas particulier de la biopsie hépatique**

La biopsie hépatique est indiquée en cas de suspicion de cirrhose hépatique.

– **Analyse du gène codant pour la glucocérébrosidase (gène GBA).**

La présence chez un patient de la mutation N370S (ou 1226G) à l'état homozygote ou hétérozygote exclut le risque d'atteinte neurologique (types

2 ou 3), mais ne permet pas de préjuger de la sévérité des atteintes osseuse et viscérale. Certains patients homozygotes N370S/N370S peuvent rester très longtemps asymptomatiques.

Un patient homozygote pour la mutation L444P (ou 1448C) est à très haut risque de développer une atteinte neurologique. Les patients porteurs de la mutation D409H à l'état homozygote ont une atteinte valvulaire cardiaque caractéristique. Les patients porteurs de deux mutations « nulles », c'est-à-dire responsables d'une absence totale d'activité enzymatique (RecNcil, 84GG) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (formes fœtales incompatibles avec la vie).

L'analyse du gène GBA doit être réalisé chez tous les patients dans le but d'établir des corrélations phénotype-génotype et plus particulièrement chez les enfants pour déterminer s'ils sont à risque de développer une forme neurologique de la maladie.

1.4.4 Imagerie

– *Imagerie hépatosplénique*

Elle permet de préciser les données de l'examen clinique, et de détecter des lésions parenchymateuses (nodules, séquelles d'infarctus) ainsi que des lithiases biliaires fréquentes dans la MG.

- Choix de l'examen morphologique, par ordre de priorité décroissante :
 - Échographie ;
 - IRM : examen le plus précis ;
 - TDM : Elle est indiquée en cas de contre-indication de l'IRM.

– *Imagerie osseuse*

L'évaluation initiale osseuse doit comprendre la totalité de ces examens :

- Radiographies
 - Bassin ; Rachis ; Fémur ; Tibia ; Humérus.
 - Détermination de l'âge osseux (les référentiels sont établis sur : poignet et main gauche de face, ou coude gauche face et profil en fonction de l'âge).
- Les radiographies permettent de visualiser par fréquence décroissante :
 - des déformations (trouble du remodelage de l'extrémité inférieure du fémur : déformation en flacon d'Erlenmeyer dans 80 % des cas) ;
 - des séquelles d'infarctus osseux (ostéosclérose)
 - des ostéonécroses aseptiques qui peuvent siéger sur les têtes fémorales, humérales, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux et plus rarement aux pieds (astragales, calcaneum), à la mâchoire ;
 - des lésions lytiques ;
 - un amincissement de la corticale ;
 - des tassements vertébraux, des fractures ;
 - une ostéomyélite (exceptionnelle) ;

- ▶ une arthrose compliquant une ostéonécrose ;
- ▶ les prothèses ou leurs complications (descellement, usure, infection).
- Scintigraphie osseuse au Technetium 99m
Elle est non spécifique, mais peut dans certains cas localiser et évaluer l'extension de lésions atypiques qui nécessiteront une imagerie complémentaire.
- IRM du rachis, fémurs, bassin et tibias
Elle permet de :
 - ▶ quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher altérant le signal médullaire normal (hyposignal en T1 et T2) ;
 - ▶ apprécier l'extension des lésions, leur caractère récent (œdème d'un infarctus récent) ou ancien ;
 - ▶ différents scores sont utilisés dans la littérature : ils sont généralement utilisés en recherche clinique dans les centres de référence. Quelle que soit la méthode utilisée le radiologue doit pouvoir quantifier le degré d'infiltration osseuse. Chez l'enfant, son interprétation nécessite une expertise spécifique en raison de la transformation physiologique de la moelle rouge en moelle jaune pouvant simuler une infiltration.
- TDM osseuse
Elle n'a pas d'indication dans la MG car elle apprécie mal les modifications de la médullaire osseuse, sauf circonstances particulières (impossibilité de réaliser l'IRM – nécessité de visualiser la corticale osseuse qui peut être aminci dans la MG).
- Ostéodensitométrie
Son évaluation dans la MG et les relations entre ostéoporose, ostéopénie, fragilité osseuse et risque fracturaire sont en cours d'étude. Elle a pour but d'apprécier le degré d'ostéopénie et d'ostéoporose (l'ostéopénie se caractérise par une densité minérale osseuse (DMO) mesurée au rachis lombaire et/ou à l'extrémité supérieure de la hanche comprise entre 1 et 2,5 écarts-type au dessous de la moyenne des jeunes adultes : cet écart est appelé T score, l'ostéoporose se caractérise par un T score \leq 2.5).
 - ***Chez les patients ayant des signes neurologiques (types 2 et 3)***
- Examen des mouvements oculaires si possible par électro-oculographie afin de rechercher un ralentissement des saccades non visible par le seul examen clinique;
- Examen ophtalmologique (ophtalmoscopie) ;
- Audiogramme ;
- Potentiels évoqués auditifs (explorent le tronc cérébral) ;
- IRM cérébrale ;

- Électroencéphalogramme ;
- Tests neuropsychologiques.
 - ***Chez les patients ayant des signes cardiaques ou pulmonaires***
- ECG de repos
- Radiographie et/ou tomodensitométrie du thorax
- Échocardiographie avec doppler
- Explorations fonctionnelles respiratoires avec recherche d'un trouble de la diffusion
- Lavage alvéolaire en cas de syndrome pulmonaire interstitiel
 - ***Prise en charge des couples***
- Conseil génétique
Il doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Dans la famille d'un patient atteint de MG, le conseil génétique a pour objectifs :
 - de dépister la MG chez les ascendants, collatéraux, et descendants par l'établissement d'un arbre généalogique, la diminution de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase, et le génotypage si celui du cas index est informatif. Le seul dosage enzymatique ne permet généralement pas un diagnostic fiable des sujets hétérozygotes (porteurs).
 - d'informer les couples à risque de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme homozygote et des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission. Le dépistage de la MG chez les conjoints des sujets à risque n'a d'intérêt qu'en cas de consanguinité ou si le conjoint est d'origine ashkénaze.
- Diagnostic prénatal
Il est conseillé aux couples ayant eu un enfant atteint de MG de type 2 ou 3 (formes actuellement incurables), ou une forme à révélation foetale (cf.2.3.4). Il doit être organisé dans le cadre d'une consultation de conseil génétique. Il est indispensable d'avoir étudié le cas index familial et les 2 parents avant la réalisation d'un diagnostic prénatal. Il est réalisé par
 - La détermination du génotype des cellules fœtales par biopsie de trophoblaste (10-12 semaines d'aménorrhée), ou amniocentèse (à partir de 15 -16 semaines d'aménorrhée) si les mutations du cas index ont été préalablement identifiées.
 - La mesure de l'activité de la glucocérébrosidase dans des cellules trophoblastiques ou des cellules amniotiques si l'étude génétique du cas index n'est pas informative.

2. Prise en charge thérapeutique

Toute Maladie de Gaucher relève de l'exonération du ticket modérateur.

Le Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG) évalue de façon multidisciplinaire la prise en charge thérapeutique des cas difficiles (Annexe 4).

2.1 Objectifs

- Identifier les patients à traiter pour éviter les complications liées à la MG ;
- Choisir le traitement spécifique ;
- Évaluer la posologie nécessaire ;
- Envisager des traitements complémentaires non spécifiques.

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence.

Elle est réalisée par :

- le centre de référence de la MG et son réseau de correspondants ;
- les spécialistes les plus souvent impliquées : pédiatre, interniste, hématologiste, rhumatologue, neurologue, et gastro-entérologue ;
- le médecin traitant ;
- tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

– *Éducation thérapeutique et modification du mode de vie*

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

Elle doit prendre en compte en la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la MG, et les savoirs.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches.

L'information doit porter :

- sur la MG, ses symptômes, en précisant les signes qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation ;
- sur les traitements prescrits, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient ;

- sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.

L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance de la maladie : des explications claires sur la MG seront fournies aux patients et aux parents pour les enfants. Les modalités des perfusions à domicile seront expliquées: contact avec le personnel infirmier, matériel de perfusion, nécessité de la présence d'une tierce personne lors des perfusions, conduite à tenir en cas d'effets indésirables, manutention des boîtes de déchets (seringues, aiguilles), dossier soins du patient tenu à jour par le personnel médical et paramédical ;
- Lorsque le traitement est administré au domicile selon les modalités du privé associatif, le patient doit se procurer le traitement dans l'établissement hospitalier le plus proche de son domicile. Le respect de la chaîne du froid pour la conservation des flacons est impératif ;
- Anticiper de plusieurs semaines ou mois les départs en vacances, les voyages professionnels à l'étranger (stage, études) afin d'organiser le traitement enzymatique substitutif sur place ;
- Anticiper si possible les grossesses afin d'éviter les complications hémorragiques et osseuses ;
- Proposer systématiquement une consultation de génétique qui aura pour but d'expliquer le mode de transmission génétique de la maladie ;
- Carnet de vaccination si splénectomie (prévention des infections bactériennes) ;
- Observance : après plusieurs années de perfusions, certains patients annulent ou espacent les séances de perfusions voire le suivi en consultation. Ce relâchement de l'observance thérapeutique peut faire proposer une psychothérapie de soutien ;
- Éducation diététique pour le traitement par miglustat ;
- Formation des infirmières pour la réalisation des perfusions du TES, la préparation de l'imiglucérase (reconstitution) ne sera réalisée qu'une fois le patient présent et perfusé ;
- Favoriser la coordination avec les médecins de ville par la bonne tenue du dossier soins.

– **Rôle des associations de patients**

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients par les centres de référence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

2.3 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

2.3.1 Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

– Généralités

Le traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients atteints de MG. Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement institué à vie. Certaines complications de la MG peuvent entraîner des lésions irréversibles : splénomégalie fibreuse, arthrose secondaire, ostéonécrose, déformations après tassement vertébral, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire. Ces séquelles sont irréversibles ne s'améliorent pas sous traitements spécifiques. Il est nécessaire que le traitement soit mis en place avant leur survenue.

Il existe actuellement 2 traitements spécifiques pour la MG :

- le traitement enzymatique de substitution (TES) est le traitement de référence ;
- le traitement par réduction de substrat (RSR) est un traitement de deuxième intention. Il permet de limiter l'accumulation du glucosylcéramide. L'efficacité de ce traitement administré par voie orale apparaît plus tardivement et semble moins importante que celle du traitement enzymatique de substitution. Ses effets indésirables sont plus fréquents. L'efficacité à long terme et la fréquence des effets indésirables sont en cours d'évaluation.

– Indications du traitement spécifique de la maladie de Gaucher

La mise en route d'un traitement de la MG doit être validée de façon multidisciplinaire avec les experts d'un centre de référence labellisé.

Le traitement spécifique est indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants (forme sévère) :

- Plaquettes $\leq 60000/\text{mm}^3$ ou épisodes hémorragiques graves;
- Anémie symptomatique, hémoglobine $\leq 8\text{g/dl}$;
- Nécessité de transfusions ;
- Hépatomégalie et/ou splénomégalie douloureuse ou entraînant une distension abdominale avec une symptomatologie fonctionnelle ;

- Atteinte osseuse symptomatique : crises osseuses, ostéonécrose, fractures pathologiques, lyse osseuse, prothèse(s) articulaires(s); ostéoporose (critères ostéodensitométriques non validés chez l'enfant) ;
- MG de type 3 dont les signes neurologiques caractéristiques sont une apraxie oculomotrice, une ataxie, une épilepsie évoluant vers une encéphalopathie progressive ;
- Atteinte pulmonaire liée à la MG (pneumopathie interstitielle, fibrose, HTAP après exclusion de toute autre cause) ;
- Atteinte d'autres organes (coeur, reins) liée à la MG (après exclusion de toute autre étiologie) ;
- Enfants : toute MG avec un des signes ci-dessus, un retard de croissance, un retard pubertaire, ou une forme asymptomatique ayant un génotype prédisposant à une forme de type 3 (cf. § aide au pronostic).

Les MG de type 2 ne relèvent pas d'un traitement spécifique qui est inefficace.

Le traitement spécifique n'est pas indiqué si tous les critères ci-dessous sont réunis (forme paucisymptomatique) :

- Plaquettes > 80 000 / mm³ sur 3 déterminations (Hémoglobine > 10,5 g/dl (femme) et Hémoglobine > 11,5 g/dl (homme) ;
- Hépatosplénomégalie modérée sans signe fonctionnel ;
- Fonctions hépatiques, cardiaques, pulmonaires normales ;
- Atteintes osseuses limitées à une ostéopénie modérée et à des déformations en flacon d'Erlenmeyer ;
- Absence d'altération de la qualité de vie ;
- Pas de progression rapide de la maladie ;
- absence de génotype prédisposant à une forme de type 3 chez l'enfant asymptomatique (cf. § aide au pronostic).

En l'absence de traitement spécifique, le patient doit avoir une surveillance clinique et biologique régulière.

Pour tout patient n'entrant pas dans les 2 catégories ci-dessus, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire et avec les experts d'un centre de référence labellisé.

– ***Quel traitement spécifique proposer ?***

Le traitement de première intention de la MG de type 1 symptomatique et de la MG de type 3 est l'imiglucérase.

Le miglustat ne peut être utilisé qu'en seconde intention et reste limité aux patients pour lesquels l'enzymothérapie est impossible soit :

- Refus du traitement substitutif enzymatique par le patient (refus des perfusions);

- Intolérance sévère à l'imiglucérase, sans possibilité de le réintroduire avec sécurité.

Le miglustat n'a pas d'AMM mais fait l'objet d'essais thérapeutiques dans les situations suivantes :

- en relais d'un traitement par imiglucérase chez un patient stabilisé ;
- en cas d'atteinte neurologique (Gaucher type 3).

La conduite à tenir doit être discutée au cas par cas au sein du centre de référence dans les situations suivantes :

- en cas d'exceptionnel déficit en Saposine où l'enzymothérapie est sans objet ;
- en adjonction à l'imiglucérase, en cas de crises douloureuses osseuses persistantes ;
- en cas d'association syndrome parkinsonien et MG de type 1 (rares observations de syndrome extrapyramidal dans la MG de type 1).

– **Évolution**

Sous traitement substitutif (imiglucérase), une amélioration clinique apparaît après 3 à 6 mois : diminution ou disparition de l'asthénie, des douleurs abdominales, des crises douloureuses osseuses.

La diminution de la splénomégalie et de l'hépatomégalie est notée après 1 à 2 ans de traitement et se poursuit pour se stabiliser en 3 ou 4 ans. Il persiste souvent un certain degré d'hépatosplénomégalie en particulier chez les adultes.

Une réponse radiologique sur les anomalies osseuses semble survenir après 3 à 4 ans de traitement. L'infiltration de certains organes par les cellules de Gaucher semblent régresser en quelques mois à quelques années. L'hypertension portale et l'hypertension artérielle pulmonaire semblent être peu améliorées par le TES.

Une interruption du traitement se traduit en général par une recrudescence des signes cliniques, souvent précédée d'une aggravation des paramètres biologiques.

Le traitement par réduction de substrat (miglustat) diminue le volume du foie et de la rate. Cependant son efficacité sur les paramètres hématologiques est moins importante et apparaît plus tardivement.

– **Objectifs thérapeutiques**

- Anémie : augmenter l'hémoglobine au dessus de 11 g/dl chez la femme et l'enfant et au dessus de 12 g/dl chez l'homme (habituellement obtenu entre 12 et 24 mois de traitement) ;

- Thrombopénie : Obtenir un taux de plaquettes > 100 000 /mm³ (avis experts) ;
- Hépatosplénomégalie : Réduire et stabiliser le volume hépatique et splénique (le retour à un volume normal n'est pas toujours possible). Faire disparaître le retentissement de l'hépatomégalie (distension abdominale) et éviter l'évolution vers une fibrose hépatique et les complications de l'hypersplénisme ;
- Atteinte osseuse : Eliminer ou diminuer les douleurs osseuses. Prévenir les crises osseuses, l'ostéonécrose et les fractures pathologiques. Augmenter la densité minérale osseuse. Diminuer l'infiltration osseuse à l'IRM ;
- Atteinte pulmonaire : Prévenir ou diminuer l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'HTAP ;
- Faire disparaître l'asthénie et normaliser la vie scolaire et socioprofessionnelle ;
- Chez l'enfant, normaliser la croissance et la puberté ;
- Atteinte neurologique du type 3 : freiner l'apparition des signes neurologiques en cas de mutation faisant craindre une MG de type 3. Ralentir l'évolution neurologique dans la MG de type 3 ;
- Marqueurs biologiques : Diminuer d'au moins 30% la chitoriosidase en 1 an. Diminuer les autres marqueurs (les PATR se normalisent en général assez rapidement sous traitement, l'enzyme de conversion et la ferritine diminuent mais se normalisent plus lentement et inconstamment).
- Les paramètres hématologiques et les crises douloureuses osseuses s'améliorent en général entre 1 à 2 ans, les autres manifestations se corrigeant entre 3 et 5 ans.

– **Posologie**

- Imiglucérase :
 - ▶ La posologie initiale d'imiglucérase habituellement recommandée, pour les formes sévères de l'adulte et chez l'enfant, est de 60 U/kg /15 jours. En dehors des formes sévères, en particulier dans les formes hématologiques sans atteinte osseuse (c) la posologie initiale peut être de 30 à 45 U/kg/15 jours ;
 - ▶ Dans les formes hématologiques pures, une posologie de 15 U/kg/semaine a été proposée par certaines équipes étrangères. Elle ne correspond pas à celle spécifiée par l'AMM française ;
 - ▶ La posologie est de 60 U/kg/15j dans la MG de type 3. Elle peut être augmentée jusqu'à 120 U / kg/15 j en cas de MG de type 3 dont les signes neurologiques continuent à s'aggraver sous un traitement bien conduit à 60 U/kg/15j ;
- Miglustat :
 - ▶ la posologie est de 100 mg 3 fois par jour dans le traitement de la MG de type 1 ;
 - ▶ chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être réduite.

– **Modifications de posologie**

- Chez l'enfant et dans les formes sévères de l'adulte, lorsque les objectifs thérapeutiques ont été atteints et sont stables depuis plus d'un an, les doses de l'imiglucérase peuvent être réduites à 45 U/kg/15jours. Pour ceux chez qui les objectifs initiaux ont été atteints, une diminution de dose peut encore être envisagée, sans descendre en dessous de 30 U/kg/15 jours. Tout changement de dose nécessite une surveillance trimestrielle pendant 1 an : examen clinique et marqueurs biologiques.
- Dans les formes hématologiques pures (en l'absence d'atteinte osseuse ou de risque neurologique), après 1 an de stabilisation, la posologie peut être diminuée à 30 voire 15 U/kg/15 jours.
- Pour améliorer la qualité de vie des patients, lorsque la maladie est stabilisée, l'espacement des perfusions, tous les 21 jours (sans modification de doses), peut être envisagé sous surveillance clinique et biologique stricte appréciant la stabilité de la maladie. En cas de MG de type 3, une aggravation des symptômes neurologiques ou hématologiques peut justifier l'augmentation de la posologie jusqu'à 120 U/Kg/15 jours.

– **Imiglucérase : TES encore appelé Enzymothérapie Substitutive (ES)**

Le résumé des caractéristiques du produit de l'imiglucérase est accessible sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Imiglucérase/H-157-PI-fr.pdf> (consulté le 19 novembre 2006).

- Modes d'administration

Le traitement par imiglucérase est habituellement administré par perfusion intraveineuse périphérique. Le traitement peut être administré par voie veineuse centrale (chambre implantable) en cas de difficulté d'abord veineux périphérique.

- Effets indésirables

Le traitement est généralement bien toléré. Peuvent survenir :

- des signes généraux sans gravité (diarrhée, douleurs abdominales, sensation de malaise) ;
- des signes de gravité : manifestations cutanées (urticair, angioœdème, prurit, rash), gêne respiratoire, voire d'exceptionnels chocs anaphylactiques. Ces signes surviennent essentiellement au début du traitement, justifiant une administration en milieu hospitalier lors des 2 premières années.

La durée de la perfusion doit être adaptée à la posologie administrée, initialement 2 à 3 heures pour 60 U/kg. En absence d'effet indésirable, une augmentation de la vitesse de perfusion peut être envisagée (1h30).

En cas d'effet indésirable mineur en cours de perfusion :

- ▶ Réduction de la vitesse de perfusion, voire interruption temporaire de la perfusion jusqu'à disparition des symptômes ;
- ▶ Administration d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes.

En cas d'effet indésirable évocateur d'hypersensibilité, la perfusion doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. La recherche d'anticorps IgG anti-imiglucérase doit être effectuée au décours de l'épisode aigu.

En cas d'antécédent de réactions d'intolérance aiguës légères ou modérées, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes administré per os ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion peut éviter des réactions ultérieures.

L'imiglucérase sera administré avec prudence chez les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité à l'alglucérase, enzyme purifiée d'origine humaine et abandonnée en France depuis 1996.

- Contre indications :

Une hypersensibilité au médicament et/ou à l'un des excipients mettant en jeu le pronostic vital est une contre-indication définitive à l'administration d'imiglucérase.

- Grossesse :

L'imiglucérase n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal. On ignore si l'imiglucérase peut affecter le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction. L'imiglucérase ne doit être administré à la femme enceinte que lorsqu'il existe une indication formelle et après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques tant pour la mère que pour le fœtus.

- Traitement à domicile :

Il est possible :

- ▶ chez des patients volontaires, ayant une bonne compréhension de leur maladie et des modalités de la prise en charge ;
- ▶ après 2 ans de traitement hospitalier, et avec la poursuite d'un suivi hospitalier semestriel ;
- ▶ en présence d'une tierce personne pouvant intervenir en cas d'urgence (appel du Centre 15).

- avec la tenue d'un dossier de soins (date des perfusions, étiquettes de traçabilité, événement intercurrent) (Annexe 5 : fiche de traçabilité).

En cas d'antécédent d'effet indésirable évocateur d'hypersensibilité, un kit d'adrénaline doit être disponible au domicile lors des perfusions.

Les patients et la tierce personne présente pendant la perfusion doivent être informés qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'hypersensibilité (urticaire, angio-œdème, prurit, rash, gêne respiratoire, etc.), il conviendra d'interrompre leur perfusion et de contacter un médecin.

– ***miglustat : réduction de la synthèse du substrat (RSS)***

Le résumé des caractéristiques du produit du miglustat est accessible sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament :

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/miglustat/H-435-PI-fr.pdf>

(Consulté le 19 novembre 2006)

Ce traitement oral est utilisé en deuxième intention dans la MG de type 1 en cas d'impossibilité d'utiliser le traitement enzymatique substitutif (cf. infra).

- Effets indésirables
 - Troubles gastro-intestinaux, notamment des diarrhées dans plus de 80 % des cas (souvent peu sévères), cédant spontanément le plus souvent à la poursuite du traitement et habituellement bien contrôlées par les modificateurs de transit et les conseils nutritionnels (inhibition d'enzymes intestinales, notamment glucosidase et disaccharidase). En cas de diarrhée, des conseils nutritionnels visant à limiter les disaccharides (saccharose, lactose) et/ou les glucides complexes doivent être donnés par une diététicienne en respectant les apports en oligoéléments et vitamines conformes à l'âge du patient ;
 - Perte de poids (6 à 7 %), observée chez 60 %. Celle-ci est habituellement suivie par une reprise de poids indiquant une tendance vers un retour au poids initial. Le poids doit être surveillé.
 - Neuropathie périphérique à prédominance sensitive. La possibilité de neuropathie périphérique justifie un programme de surveillance post-AMM de ce traitement comprenant en particulier un examen neurologique minutieux et un EMG avant mise en route du traitement, un examen neurologique périodique au cours du traitement et un EMG en cas de survenue de symptômes évocateurs. La survenue de neuropathie périphérique doit conduire à réévaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque du traitement et peut éventuellement nécessiter l'arrêt de miglustat ;

- ▶ Tremblements rapportés dans 30% des cas, souvent transitoires au début du traitement, mais pouvant nécessiter la réduction temporaire des doses voire l'interruption du traitement ;
- ▶ Des troubles cognitifs ayant été décrits, un bilan neurologique initial et une surveillance, sont recommandés chez tous les patients ;
- ▶ Des étourdissements, céphalées, crampes dans les jambes, troubles visuels ont fréquemment été rapportés.

- Contre-indication :

Hypersensibilité à la substance active et/ou à l'un des excipients.

- Reproduction, grossesse et allaitement :

En raison de sa tératogénéicité chez l'animal, tout traitement par miglustat doit s'accompagner d'une contraception efficace chez l'homme et la femme. Le miglustat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes qui allaitent.

En raison de la mise en évidence d'anomalie de la spermatogenèse chez l'animal, il est conseillé aux patients de sexe masculin désirant concevoir, d'arrêter le miglustat et de continuer à prendre des mesures contraceptives fiables pendant les trois mois suivants.

- Précaution d'emploi :

- ▶ Avant prescription de miglustat, rechercher des signes éventuels de neuropathie périphérique (examen clinique et EMG) ;
- ▶ Utilisation déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1.73 m²);
- ▶ Le miglustat doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min/1.73 m², ou une insuffisance hépatique. En effet, les données sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques spécifiques chez ces patients ;
- ▶ Utilisation déconseillée :
 - chez l'enfant et l'adolescent ;
 - en cas de refus de contraception personnelle chez le patient traité ;
 - Il n'existe pas de données chez le moins de 18 ans et le plus de 70 ans et en cas d'insuffisance hépatique.

- **Situations particulières**

- Nouveau-né ou nourrisson

Lors de la découverte d'une MG avant l'âge de 2 mois, le traitement spécifique n'est indiqué que pour les types 1 et 3 symptomatiques. Les patients n'ayant qu'une splénomégalie modérée isolée relèvent d'une simple surveillance. L'étude génétique est utile pour le pronostic.

- La MG de type 2

Le traitement spécifique n'est pas indiqué en cas de signe neurologique précoce (atteinte du tronc cérébral : apnées, accès dystonique, troubles de la déglutition, troubles oculomoteurs) correspondant au type 2. En effet le traitement substitutif y compris par voie intrathécale n'a pas montré d'efficacité sur l'évolution neurologique et n'améliore pas l'espérance de vie. La prise en charge est celle d'une maladie neurologique évolutive du nourrisson.

- Grossesse

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes ayant une MG doit être la plus précoce possible et si possible anticipée car la grossesse peut aggraver les signes de MG :

- aggravation de la thrombopénie et des troubles de l'hémostase pouvant provoquer une hémorragie du post-partum et contre-indiquer l'anesthésie péridurale ;
- apparition de crises douloureuses osseuses ;
- discussion d'une césarienne en cas d'ostéonécrose aseptique des hanches ou de prothèse de hanche ;
- les bisphosphonates sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Chez les femmes ayant une forme paucisymptomatique, le TES peut être discuté avant la grossesse lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³ pour éviter ces complications.

Dans la mesure du possible, les patientes traitées par TES doivent prévenir leur médecin en cas de désir de grossesse. En effet le TES n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf s'il est indispensable.

Les modalités de prise en charge et le rapport bénéfice-risque doivent être discutés avec la patiente et son conjoint.

En effet, la possibilité d'aggravation de la MG à l'arrêt du traitement, le fait que des grossesses aient été menées à terme sous TES sans complication ont fait dégager un consensus d'expert :

- le traitement est maintenu jusqu'à la conception ;
- un test de grossesse est pratiqué avant chaque perfusion ;
- en cas de test positif les perfusions sont stoppées pendant le premier trimestre et reprise le deuxième ou le troisième trimestre uniquement si les paramètres cliniques biologiques se dégradent et en accord avec la patiente et son conjoint.

Les grossesses et l'accouchement justifient une prise en charge multidisciplinaire : rhumatologue, interniste, hématologue, obstétricien, anesthésiste, spécialiste de l'hémostase.

2.3.2 Traitements médicamenteux non spécifiques

– **Antalgiques classe I, II et III**

Traitement des douleurs osseuses chroniques et les crises douloureuses osseuses qui peuvent nécessiter des antalgiques de classe III.

– **Bisphosphonates per os.**

Traitement Indiqué chez les adultes et en cas de tassement vertébraux et d'ostéoporose, en association au traitement spécifique. Augmentation de la densité minérale osseuse sous traitement. Pas de données sur la diminution du risque fracturaire.

– **Antiépileptique en cas d'épilepsie**

– **Antibiothérapie prophylactique**

- avant pose de prothèse ;
- en cas de splénectomie chez l'enfant.

– **Antibiothérapie curative**

- en cas d'ostéomyélite ;
- en cas d'infection intercurrente.

– **Vaccination anti-pneumococcique**

si possible avant la splénectomie puis tous les 5 ans chez le splénectomisé.

2.4 Autres traitements non chirurgicaux

– **Greffe de Moelle Osseuse**

Son intérêt dans le traitement de la MG de type 3 chez les enfants en bas âge doit être discuté. La greffe de moelle osseuse, bien qu'efficace, n'est pas indiquée dans le type 1 en raison de la supériorité du rapport bénéfice/risque de l'enzymothérapie substitutive.

– **Médecine physique et de rééducation**

– **Kinésithérapie**

– **Dans les circonstances le nécessitant :**

- Correction auditive et oculaire; orthoptie (rééducation des troubles de l'oculo-motricité) ;
- Biopsie de trophoblastes ;
- Amniocentèse quand elle est nécessaire ;
- Interruption médicale de grossesse lorsque le couple l'a décidé (MG type 2) ;
- En cas d'évolution vers un polyhandicap.

Il pourra être nécessaire de prévoir les aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule) et de prescrire des dispositifs médicaux (cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé, oxygène à domicile, matériel d'aspiration, chambre implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse périphérique ou centrale, au lit du malade ou portable, sonde nasogastrique ou de gastrostomie), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

2.5 Traitements chirurgicaux

2.5.1 Splénectomie

- Il n'y a théoriquement plus d'indication de la splénectomie dans la MG à l'ère de l'enzymothérapie substitutive sauf cas exceptionnel : la non-réponse à une enzymothérapie bien conduite avec cytopénie profonde persistante (généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse).
- Les patients splénectomisés doivent être informés du risque infectieux (germes encapsulés) (carte de patient splénectomisé) et recevoir une vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans (recommandation du calendrier vaccinal). Chez l'enfant primovaccination par Prévenar[®], rappel avec le PNEUMO 23[®]. Cette vaccination doit être idéalement pratiquée 15 jours avant la splénectomie. Si la splénectomie n'a pas été programmée, le vaccin doit être fait même si la réponse est inconstante et d'intensité moindre.
- Le traitement par oracilline est administré chez les enfants jusqu'à l'adolescence. Chez les adultes pendant 2 ans après la splénectomie.

2.5.2 Traitement orthopédique

- Mise en décharge avec port de béquilles en cas d'ostéonécrose aseptique des membres inférieurs ;
- Immobilisation et discussion d'une ostéosynthèse en cas d'ostéonécrose aseptique ;
- Plâtres ;
- Ostéosynthèse des fractures ;
- Prothèse – arthroplastie ;
- Corset.

Hors contexte d'urgence, il faut opérer le patient après correction des paramètres biologiques (NFS – hémostase).

3. Suivi

3.1 Objectifs

Établir un bilan comparatif des atteintes lésionnelles par rapport au bilan initial.

3.1.1 Pour le patient non traité :

- préciser l'évolution (progression d'une atteinte lésionnelle antérieurement connue, dépister une atteinte lésionnelle non encore connue) ;
- réévaluer l'abstention thérapeutique.

3.1.2 Pour le patient traité :

- préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte lésionnelle antérieurement connue, dépister une atteinte lésionnelle non encore connue) ;
- rechercher une intolérance au traitement ;
- réévaluer la posologie du traitement ;
- évaluation de l'observance :
 - Évaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie ;
 - Discussion d'un changement de traitement, d'un traitement à domicile, d'un séjour à l'étranger, d'une éventuelle grossesse, d'une contraception ;
 - Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité ;
 - Évaluation du retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la MG.

3.2 Professionnels impliqués

Le médecin du centre de référence et/ou le médecin spécialiste prenant en charge le patient assurent le suivi : pédiatre, interniste, hématologue, rhumatologue, neurologue, gastroentérologue.

Les autres spécialités (cf II.2) n'interviennent généralement qu'à la demande des médecins sus-cités.

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Médecin traitant ;
- Centre de référence maladie lysosomale ou maladie métabolique, consultation multidisciplinaire en particulier pour le passage enfant – adulte ;

- Consultations spécialisées :
 - ▶ Pédiatrie : jusqu'à 18 ans ;
 - ▶ Hématologie : en particulier en cas de symptomatologie hématologique évolutive ;
 - ▶ Médecine interne ;
 - ▶ Neurologie : systématique dans les MG de type 3 et dès qu'apparaît un signe neurologique ;
 - ▶ Rhumatologie : en cas de manifestation osseuse, pour la prise en charge de l'ostéoporose ;
 - ▶ Gastroentérologie-hépatologie : en cas de fibrose hépatique, d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypertension portale, d'hépatite C ou B associée ;
 - ▶ Gynécologie : en particulier en cas de saignement gynécologique, pour la contraception (pas de contre-indication aux oestroprogestatifs) et lors des grossesses ;
 - ▶ Obstétrique : en cas de grossesse ;
 - ▶ Chirurgie :
 - orthopédie : en cas de fracture, d'ostéonécrose aseptique, de mise en place d'une prothèse ;
 - viscérale (splénectomie, cholécystectomie car les lithiases sont fréquentes au cours de la MG) ;
 - maxillo-faciale (atteintes rares de la mâchoire, hémorragie dentaire) ;
 - ▶ cardiologie : rechercher une HTAP ;
 - ▶ dermatologie : purpura, pigmentation cutanée ;
 - ▶ pneumologie : en cas d'HTAP et de pneumopathie interstitielle ;
 - ▶ médecine physique et de rééducation ;
 - ▶ radiologie : pour l'évaluation initiale et le suivi.

3.3 Rythme et contenu des consultations

3.3.1 Examen clinique :

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence de l'examen clinique est :

- chez le patient non traité : tous les 6 mois si absence d'aggravation ;
- chez le patient traité
 - ▶ tous les 3 mois au début du traitement ;
 - ▶ tous les 6 mois lorsque les objectifs du traitement sont atteints ;
 - ▶ à chaque changement de posologie.

Suivi neurologique spécifique de la MG de type 3 :

- Examen neurologique : tous les 3 mois pendant un an, tous les 6 mois ensuite ;
- Examen des mouvements oculaires : tous les 6 mois ;
- Examen ophtalmologique : 1 fois/an ;
- Audiogramme : 1 fois/an.

Suivi des formes à haut risque de développer une atteinte neurologique (cf. Analyse du gène GBA) : consultation systématique neurologique une fois par an.

3.3.2 Examens para-cliniques

– **Biologie**

- Hémogramme et numération plaquettaire

L'hémogramme et la numération plaquettaire sont nécessaires :

- ▶ chez le patient non traité : tous les 6 à 12 mois ;
- ▶ chez le patient traité
 - tous les 3 mois au début du traitement ;
 - tous les 6 à 12 mois lorsque les objectifs du traitement sont atteints ;
 - à chaque changement de posologie.

- Bilan d'hémostase

Les tests d'hémostase sont nécessaires :

- ▶ chez le patient non traité : tous les 12 mois ;
- ▶ chez le patient traité, en cas d'anomalie au bilan initial :
 - tous les 3 mois au début du traitement jusqu'à normalisation ;
 - tous les 12 mois ensuite ;
 - à chaque changement de posologie.

- C reactive proteine (CRP)

Si suspicion d'infection, de myélome ou d'une affection intercurrente.

- Protides totaux

- Électrophorèse des protéines sériques

Le dosage des protides totaux et l'électrophorèse des protéines sériques est nécessaire :

- ▶ chez le patient non traité : tous les 12 à 24 mois (sauf cas particulier);
- ▶ chez le patient traité :
 - tous les 12-24 mois si absence d'anomalie au bilan pré-thérapeutique ;
 - tous les 12 mois si hypergammaglobulinémie ;
 - tous les 6 mois si gammopathie monoclonale de type MGUS.

- Bilan hépatique comportant :
 - ▶ Bilirubinémie libre et conjuguée ;
 - ▶ Transaminases (ASAT – ALAT) ;
 - ▶ Phosphatases alcalines ;
 - ▶ Gamma GT ou 5' nucléotidase chez l'enfant.

Le bilan est nécessaire

- ▶ chez le patient non traité : tous les 6 à 12 mois ;
 - ▶ chez le patient traité :
 - tous les 3 mois au début du traitement ;
 - tous les 6 à 12 mois lorsque les objectifs du traitement sont atteints ;
 - à chaque changement de posologie.
- Bilan phosphocalcique
Une fois par an
 - Biomarqueurs de la MG :
chitotriosidase - Phosphatases Acides Tartrates Résistantes (PATR) -
Enzyme de conversion de l'angiotensine - Ferritinémie
 - ▶ En l'absence de traitement spécifique : dosage 1 fois par an.
 - ▶ Lors de la première année de traitement : dosage tous les 3 mois

Puis : si amélioration clinique satisfaisante et normalisation des biomarqueurs :

- ▶ seule la surveillance annuelle de la chitotriosidase est justifiée;
- ▶ tous les 3 mois, si amélioration clinique insuffisante.

Des dosages supplémentaires seront réalisés en cas de modification de posologie ou d'événement clinique particulier (à signaler au laboratoire assurant le dosage).

- Myélogramme :
en cas de symptomatologie hématologique évolutive.
- Dosages d'anticorps anti-imiglucérase :
 - ▶ Tous les 6 mois pendant les 18 premiers mois de traitement, puis arrêt ;
 - ▶ En cas de manifestation(s) d'allure immuno-allergique(s) ;
 - ▶ En cas d'inefficacité du traitement (exceptionnels cas d'anticorps neutralisants).

– ***Imagerie***

- Imagerie de la rate et du foie

Indications : mesure et évolution des dimensions et de la morphologie hépatiques et spléniques (si possible détermination du volume hépatique) avec si possible le même examen que dans l'évaluation initiale.

Une imagerie de la rate et du foie est nécessaire :

- ▶ chez le patient non traité : tous les 12 à 24 mois;
- ▶ chez le patient traité :
 - tous les 6 mois jusqu'à stabilisation des dimensions hépatiques et spléniques ;
 - tous les 12-24/mois ensuite ;
 - 6 mois après chaque changement de posologie.
- Imagerie osseuse
 - ▶ IRM du rachis, fémurs, bassin et tibias :
 - Chez le patient non traité : tous les 12 à 24 mois
 - Chez le patient traité :
 - Tous les 6 mois pendant 2 ans afin d'apprécier la régression de l'infiltration ;
 - une fois la stabilisation obtenue, les IRM pourront être espacées tous les 2 à 3 ans.
 - Dans tous les cas : IRM supplémentaire si événement intercurrent osseux.
 - ▶ Radiographies
 - Chez le patient non traité : uniquement en cas d'événement intercurrent osseux
 - Chez le patient traité :
 - Radiographie annuelle sur une arthrose compliquant une ostéonécrose ou plus tôt en cas de douleur, de diminution du périmètre de marche ou de déformation pour poser l'indication d'une prothèse ;
 - Surveillance d'une prothèse ;
 - Radiographie du squelette si suspicion de myélome (crâne – rachis – humérus – fémur – bassin) ou de plasmocytome.

- ▶ TDM osseuse

Elle n'a pas d'indication dans la MG car elle n'apprécie pas la médullaire osseuse. Elle peut cependant apprécier l'épaisseur de la corticale des séquelles de fractures.

- ▶ Ostéodensitométrie

- Tous les ans ou tous les 2 ans.
- Chez l'enfant, nécessité d'une expertise spécifique en raison de la transformation physiologique de la moelle rouge en moelle jaune pouvant simuler une infiltration.

- Imagerie neurologique

IRM cérébrale : seulement si indication clinique.

- Autres examens à visée neurologique:

- ▶ Électroencéphalogramme : seulement si épilepsie ;
- ▶ Tests neuropsychologiques : 1 fois tous les 2 ans si évolutivité clinique
- ▶ Si traitement par miglustat :
 - Évaluation des fonctions cognitives ;
 - EMG si indication clinique.

- Examens pour la surveillance pulmonaire et/ou cardiaque

- ▶ Chez le patient splénectomisé le risque d'HTAP est plus important: échographie cardiaque avec doppler à la recherche d'une HTAP tous les ans ;
- ▶ En cas de fibrose pulmonaire :
 - ECG de repos : recherche d'hypertrophie ventriculaire, de troubles du rythme de la conduction, d'ischémie ;
 - Radiographie et/ou tomodensitométrie du thorax : recherche de pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, hypertrophie des artères pulmonaires, cardiomégalie ;
 - Explorations fonctionnelles respiratoires avec recherche d'un trouble de la diffusion : syndrome restrictif, trouble de la diffusion de l'oxygène.

Annexe 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS sur la maladie de Gaucher

- D^r Emmanuel Corbillon – Chef de projet – Service ALD - accords conventionnels
- D^r Nadia Belmatoug : médecine interne - Hôpital Beaujon – Clichy , coordinatrice du Centre de Référence des Maladies Lysosomales et du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
- P^r Thierry Billette : neurologie pédiatrique - Hôpital Trousseau - Paris
- D^r Christian Rose : maladies du sang – Hôpital Claude Huriet - Lille
- D^r Pierre Kaminsky: Unité des Maladies Orphelines - CHU Brabois – Nancy
- D^r Frédéric Sedel : Fédération des Maladies du Système Nerveux –Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière - Paris
- D^r Catherine Caillaud: Laboratoire de Génétique – Hôpital Cochin - Paris
- D^r Roselyne Froissard: Biochimie Pédiatrique - Hôpital Debrousse – Lyon
- D^r Nathalie Guffon: Maladies Métaboliques – Hôpital Edouard Herriot – Lyon
- D^r Christian Lavigne : médecine interne – CHU Angers
- D^r Adrien Kettaneh : médecine interne - CHU St Antoine - Paris
- D^r Christine Broissand : Pharmacie – Hôpital Necker - Paris
- D^r Jérôme Stirnemann : médecine interne - CHU Jean Verdier - Bondy
- D^r Irène Maire : Biochimie Pédiatrique - Hôpital Debrousse – Lyon
- P^r François Feillet : Service de Médecine Infantile - hôpital d'enfants, CHU Brabois Vandoeuvre les Nancy
- D^r Danièle Bouniol : Secrétariat Médical National des Maladies Métaboliques Héritaires
- D^r Francis Gaspari : Secrétariat Médical National des Maladies Métaboliques Héritaires
- D^r Murielle Jouselin : Afssaps – Saint Denis
- D^r Cornet : médecin généraliste – Paris
- D^r Aïda Jolivet : médecin conseil CNAMTS
- D^r Philippe Perez : médecin conseil RSI
- Delphine Genevaz : association Vaincre les Maladies Lysosomales

Annexe 2. Références

Références principales

- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324(21):1464-70.
- Belmatoug N, Guffon N, Stirnemann J, Caillaud C, Vanier MT, Sedel F, et al. Pregnancy in Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. 7th European Working Group on GAUCHER Disease 2006. <<http://www.ewggd.co.uk/EWGGD%20Abstracts.pdf>> [consulté le 23-10-2006].
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3635-68.
- Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998;273(40):25680-5.
- Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. ii. evidence of an enzymatic deficiency in gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-5.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144(1):112-20.
- Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(5):723-32.
- Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(6):513-26.
- Dechelotte P. Type 1 Gaucher's disease in the adult. Nutritional management during initiation of treatment with miglustat. *Presse Med* 2004;33(7):494-6.

Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, Samueloff A, Zimran A, et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):435-41.

Froissart R. Biomarqueurs actuels et futurs de la MG . *Rev Med Interne* 2006;27 Suppl 1:S22-S25.

Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzchaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher

disease. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):597-601.

Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F , et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120(3):338-44.

Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, Fain O, Belmatoug N. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease. *Presse Med* 2003;32(11):503-11.

Références secondaires

Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995;346(8981):1000-3.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de produits sanguins labiles. Paris: ANAES; 1997.

Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138(4):539-47.

Amsallem D, Rodriguez D, Vanier MT, Khayat N, Millat G,

Campanello M. Third case of Gaucher disease with sap-C deficiency and Évaluation of a 12 months' therapy by miglustat. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(suppl1):-152.

Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):67-75.

Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, et al. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet* 1995;32(9):740-2.

Costello R, O'callaghan T, Sebahoun G. Gaucher disease

- and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1365-8.
- de Fost M, vom DS, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36(1):53-8.
- Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical Évaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35(2):259-67.
- De Fost M, Aerts JM, Groener JE, Mass A, Akkerman EM, Wiersma MG, Hollak CE. 1Low frequent maintenance therapy with imiglucÉrase in adult type 1 Gaucher disease: a prospective randomized trial.) *Hematologica*; 2007 (92);215-221
- Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs* 2002;4(7):417-26.
- Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM , et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (miglustat, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):757-66.
- Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Astrom M, Mansson JE. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr* 2006;95(3):312-7.
- Erikson A, Johansson K, Mansson JE, Svennerholm L. Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1993;24(4):237-8.
- Finkelstein R, Nachum Z, Reissman P, Reiss ND, Besser M, Trajber I, et al. Anaerobic osteomyelitis in patients with Gaucher's disease. *Clin Infect Dis* 1992;15(5):771-3.
- Fleshner PR, Aufses AH, Jr., Grabowski GA, Elias R. A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *Am J Surg* 1991;161(1):69-75.
- Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol* 1999;61(2):103-6.
- Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1831-3.
- Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuronopathic

- Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58-66.
- Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the Evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(6):1005-12.
- Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol* 1997;96(3):470-6.
- Krasnewich D, Dietrich K, Bauer L, Ginns EI, Sidransky E, Hill S. Splenectomy in Gaucher disease: new management dilemmas [letter]. *Blood* 1998;91(8):3085-7.
- Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology* 2003;229(2):554-61.
- Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R. The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inher Metab Dis* 2000;23(1):77-82.
- Miller SP, Zirzow GC, Doppelt SH, Brady RO, Barton NW. Analysis of the lipids of normal and Gaucher bone marrow. *J Lab Clin Med* 1996;127(4):353-8.
- Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002;77(1-2):91-8.
- Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993;82(2):408-16.
- Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1801-7.
- Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005;27(8):1215-27.
- Patrick AD. A deficiency of glucocerebrosidase in Gaucher's

- disease. *Biochem J* 1965;97(2):17C.
- Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA. Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet* 1997;71(1):16-21.
- Ries M, Schaefer E, Luhrs T, Mani L, Kuhn J, Vanier MT, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):647-52.
- Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105(12):4569-72.
- Rosengarten D, Abrahamov A, Nir A, Farber B, Glaser J, Zimran A, et al. Outcome of ten years' echocardiographic follow-up in children with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2006.
- Sandhoff K, Kolter T, Harzer K. Sphingolipid activator proteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., ed. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p. 3371-88.
- Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):288-96.
- Sherer Y, Dulitzki M, Levy Y, Livneh A, Shoenfeld Y, Langevitz P. Successful pregnancy outcome in a patient with Gaucher's disease and antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol* 2002;81(3):161-3.
- Shoenfeld Y, Beresovski A, Zharhary D, Tomer Y, Swissa M, Sela E, et al. Natural autoantibodies in sera of patients with Gaucher's disease. *J Clin Immunol* 1995;15(6):363-72.
- Sidransky E, Sherer DM, Ginns EI. Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene. *Pediatr Res* 1992;32(4):494-8.
- Takahashi T, Yoshida Y, Sato W, Yano T, Shoji Y, Sawaisi Y, et al. Enzyme therapy in Gaucher disease type 2: an autopsy case. *Tohoku J Exp Med* 1998;186(2):143-9.
- Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(3):319-27.

- Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Évaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2005;28(4):585-92.
- vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1045-64.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on Evaluation s and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113(2):112-9.
- Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005;80(3):223-9.
- Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004;104(5):1253-7.
- Yates P, Morse C, Standen GR. Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clin Lab Haematol* 1992;14(4):331-4.
- Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(6):337-53.
- Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Abrahamov A, Elstein D. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis* 2005;34(3):197-200.

Annexe 3. Avis thérapeutique auprès d'un Centre de référence Maladies rares

- Le CETG (Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher - Site internet : <http://www.cetl.net> (rubrique CETG) – Présidente : Dr Nadia BELMATOUG, service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) regroupe des experts de la MG dont la plupart sont membres des centres de référence labellisés mentionnés ci-dessous.
- **Centre de référence pour les maladies lysosomales ;
Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG, service de médecine interne, hôpital Beaujon, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris**
- Centre de référence commun pour les maladies héréditaires du métabolisme regroupant le centre du Dr Guy TOUATI, service des maladies du métabolisme, hôpital Necker - Enfants malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et le centre du Dr Hélène OGIER DE BAULNY, service de neurologie, maladies métaboliques, hôpital Robert Debré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme ;
Coordonnateur : Dr Nathalie GUFFON, département de pédiatrie, hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon
- Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant
Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL, service de neurologie pédiatrique, hôpital La Timone, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille.
- Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme ;
Coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE, Clinique de Pédiatrie (Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition), Hôpital Jeanne-de-Flandre, centre hospitalier universitaire de Lille
- Centre de référence des leucodystrophies, regroupant le centre du Pr Odile BOESPFLUG - TANGUY, service de génétique médicale, Hôtel-Dieu, centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand et le centre du Pr Patrick AUBOURG, service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Assistance publique - hôpitaux de Paris
Coordonnateur : Pr Odile BOESPFLUG – TANGUY.
- Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme,
Coordonnateur : Pr François FEILLET, service de médecine infantile, centre hospitalier universitaire de Nancy.
- Centre de référence pour la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire,
Coordonnateur : Dr Dominique-Paul GERMAIN, unité fonctionnelle de génétique clinique, service de génétique, hôpital européen Georges Pompidou, Assistance publique-hôpitaux de Paris.

Annexe 4 – Fiche de traçabilité des perfusions d'imiglucérase

N° de Lot :

Vignette(s) du (des) flacon(s) A COLLER ICI
--

Fiche de Perfusion d'Imiglucérase

Nom de l'infirmière :
 Date : Poids :
 Nombre de flacons : Nombre d'unités :

Lieu de perfusion Hôpital Domicile
 Autre (préciser) :

Constantes
 Pouls : Tension artérielle :
 Température :

Durée de la perfusion :

Volume final reconstitué :

Débit de la perfusion :

Matériel utilisé Perfusion par gravité Diffuseur portable
 Pompe Autre (préciser)
 Voie d'abord Périphérique Centrale
 Aiguille Epicrânienne Cathéter Huber

Effets indésirables	absent	modéré	important	sévère
Asthénie, fatigue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tremblements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nausées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Malaise	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypothermie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypotension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pâleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Somnolence	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prurit, démangeaisons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eruptions cutanées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Observations (événements, incidents, désir de grossesse, de déplacement, vacances etc) :

Achévé d'imprimer en xxxxxx - Imprimerie Moderne de l'Est - Dépôt Légal Mois aaaa (Corps de
texte 3)



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr