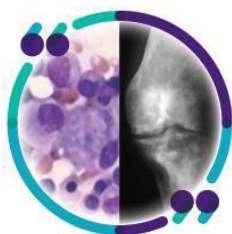


Journée Nationale de la Maladie de Gaucher



Actualités chez l'enfant et l'adulte

Jeudi 31 janvier 2019
ICM – Paris

Particularités du suivi pédiatrique

Dr A. Brassier, Necker Enfants Malades

La maladie de Gaucher est diagnostiquée en âge pédiatrique dans plus de 50 % des cas (en fonction des études publiées). Les signes cliniques typiques au diagnostic sont pour la plupart les mêmes que chez l'adulte (splénomégalie, hépatomégalie, anémie, thrombopénie, atteintes osseuses), auxquels s'ajoutent un retard de croissance pour environ 1/3 des patients (taille < 5^{ème} percentile). Les crises osseuses sont plus fréquentes chez l'enfant et parfois pris pour des ostéomyélites pouvant retarder le diagnostic. Les filles ont fréquemment un retard pubertaire avec un âge moyen des règles à 14.7 ans (versus 12.7 ans dans la population générale et chez leurs mères et sœurs).

L'annonce diagnostique fera l'objet d'une consultation dédiée et nécessitera une enquête familiale, et notamment le dépistage de la fratrie même en l'absence de symptômes. Un conseil génétique pourra être proposé aux couples ainsi qu'un DPN dans le cas de maladie de Gaucher de type 2 et 3.

Une fois le diagnostic annoncé, la planification du suivi et d'un éventuel traitement seront expliqués aux parents et à l'enfant en fonction de son âge et de sa compréhension. Le suivi se fera régulièrement tous les 3 mois la première année puis semestriellement. Le suivi comprendra un examen clinique, avec suivi de la croissance et des signes pubertaires, des examens biologiques et d'imagerie comme chez l'adulte, une échelle de douleur et de qualité de vie adaptée à l'âge de l'enfant. Les enfants non traités seront suivis annuellement par examen clinique, hémogramme et imagerie (cf recommandations du PNDS) avec une vigilance particulière sur la croissance mais aussi sur la fatigue chronique et l'éventuel absentéisme scolaire pouvant être des critères de mise au traitement. Le suivi des enfants avec maladie de Gaucher type 3 comportera en plus une évaluation neuropsychologique régulière (tous les 3 ans en moyenne) ; une consultation neurologique, un suivi ophtalmologique avec étude des saccades, EEG, audiogramme et PEA. La connaissance du génotype permettra d'être particulièrement attentif sur l'apparition de signes neurologiques qui sont variables (épilepsie myocloniques, ophtalmoplégie horizontale isolée, syndrome cérébelleux, démence...) et qui peuvent survenir plusieurs années après les signes viscéraux.

Comme toute maladie chronique rare en pédiatrie, la discussion sera toujours triangulaire avec les parents et l'enfant. Plus l'enfant grandit et s'autonomise, plus il faudra veiller à s'adresser directement à lui, éventuellement avec un temps consacré sans la présence de ses parents.

The Myths, Realities and Emerging Truths in Gaucher disease

Pr Timothy M Cox, University of Cambridge, UK

Treasuring the exceptions of rare diseases is an intensely human as well as a scientific aspect of medicine since nature is generous in her senseless experiments on humanity. With the advent of orphan drug legislation, the biopharmaceutical industry has recognized that rare diseases merit serious attention: 'there are few ways in which a person can be more innocently employed than in getting money'!

In rare diseases there is a 'big effect-size' attributed to strongly predisposing mutations at key loci in the genome; very pretty gems remain attractive even after the thrill of their discovery and we can learn quickly about the components of the jewellery once they are set. Beyond commercial success, there is more to be gained from understanding of rare diseases: therapeutic advances are often accompanied by insights into pathological processes - so that with small beginnings, huge scientific and political advances can be made for the general good.

In the ultra-orphan field of lysosomal diseases, biopharmaceutical inventions for Gaucher disease have been multi-faceted and the portfolio is rich. There is haematopoietic stem-cell transplantation but also there has been six drugs approved globally with three distinct modes of action. Not only have patients gained clear therapeutic benefit but general investment in the field of lysosomal disease has been secured with improved services and guidelines for clinical practice.

The complexity of Gaucher disease in the therapeutic has brought with it much scientific revelation and considerable clinical truth not previously understood. The molecular cell biology of macrophages, sphingolipids, and neurodegenerative disease share common roots in the heritage of the lysosome and still have much to inform medical science.

The clinical features of Gaucher disease are diverse and pathological expression is equally varied. Just as Gaucher was unaware of the complex osseous and neurological manifestations of the eponymous condition by which we remember him, only now, is an understanding of the dynamic significance of sphingolipids recognised. However, as a multisystem disorder involving complex biochemical and immunological changes, much of its pathogenesis remains elusive.

Long-term follow-up and therapeutic monitoring of patients in expert centres has provided unprecedented opportunities for investigators. We continue to confront diverse effects of this disease: on energy supply and metabolic rate; on gallstone disease; on the risk of cancer with B-cell proliferation, autoimmune phenomena, lymphoma and multiple myeloma – as well as pulmonary and neurological manifestations that occur at varying ages.

For the attention of the public health, is the ill-understood direct relationship of variation at the Gaucher disease locus to Lewy body dementia and extrapyramidal disease– this

phenomenon might extend to other lysosomal diseases but the linkage to Gaucher-related mutant *GBA1* alleles in heterozygotes in diverse populations, is striking. Thus a single ultra-rare condition, Gaucher disease, holds the key to numerous scientific enigmas at the core of other, more common disorders. As with rare diseases in general, those who invest in its study will be rewarded with treasures far beyond the benefits of use.

Génétique et maladie de Gaucher à l'ère des nouvelles technologies de séquençage

Dr C. CAILLAUD, Necker Enfants Malades

La maladie de Gaucher est une maladie récessive autosomique appartenant au groupe des maladies de surcharge lysosomale et tout particulièrement à celui des sphingolipidoses. Elle est généralement due à des mutations du gène *GBA* codant la glucocérébrosidase, une enzyme intervenant dans la voie de dégradation du glucosylcéramide. Très exceptionnellement, elle peut résulter d'anomalies survenant sur le gène *PSAP* codant l'activateur de cette enzyme, la saposine C. Le gène *GBA* est situé sur le chromosome 1. Depuis son clonage dans les années 90, près de 500 mutations différentes ont été rapportées dans la littérature (<http://hgmd.cf.ac.uk/>) dont 75% sont des mutations ponctuelles, le reste se distribuant entre mutations d'épissage, petites/grandes insertions/délétions, mais aussi quelques allèles complexes liés à des recombinaisons avec le pseudogène (gène *GBAP*, très homologue à *GBA*). Il est à noter que certaines mutations sont particulièrement communes sur le gène *GBA* dans la plupart des populations : c.1226A>G ou p.Asn409Ser (dite N370S) et c.1448T>C ou p.Leu483Pro (dite L444P). Pendant de nombreuses années, le séquençage du gène *GBA* a été réalisé dans les laboratoires par technique Sanger permettant une détermination assez correcte du génotype des patients, à la condition d'être très prudent du fait de la forte homologie avec le pseudogène rendant délicate l'analyse de certaines régions. Ces études ont été très utiles pour le conseil génétique des familles, notamment en cas de consanguinité et lorsqu'un diagnostic prénatal était demandé par le couple parental (maladie de Gaucher de type 2). A l'heure actuelle, la plupart des laboratoires ont mis en place des panels de gènes dédiés aux maladies lysosomales et contenant les gènes *GBA* et *PSAP*. Grâce à ces nouvelles approches utilisant le séquençage à haut débit (SHD), un génotypage plus précis peut être réalisé, notamment en technique capture qui permet de visualiser d'éventuelles anomalies de nombre de copies (CNV, *copy number variant*). Certaines grandes délétions peuvent être ainsi plus facilement repérées, aboutissant à un génotypage plus exact, même si un travail ultérieur pour la détermination des bornes de ces remaniements doit être ensuite effectué. Dans les années à venir, d'autres progrès seront probablement réalisés grâce à ces nouvelles technologies de séquençage, afin

de mieux comprendre l'hétérogénéité clinique de la maladie (gènes modificateurs, ...).

Eliglustat en France en 2019

Dr F. Camou, CHU de Bordeaux

Depuis 2015, eliglustat est disponible en Europe pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents du cytochrome 2D6. Au terme d'une large évaluation clinique (près de 400 patients inclus), l'efficacité d'eliglustat administré par voie orale a été démontrée autant chez les patients non traités que chez les patients stabilisés. En France, parmi les 507 patients vivants, 428 sont des adultes dont environ 65% reçoivent un traitement spécifique. Entre juin 2010, début des essais cliniques, et fin 2018, 93 patients (âge médian = 47 ans, 53% d'hommes) ont été traités par eliglustat dont 95% étaient métaboliseurs rapides. La plupart des patients étaient préalablement traités par miglustat (9%) ou enzymothérapie (79%) et 10% étaient naïfs de tout traitement. Tous les patients étaient stabilisés et avaient une forme légère à modérée. Durant les premières années de mise à disposition, la prescription était justifiée par une intolérance au traitement précédent ou un défaut d'accès vasculaire. Depuis 2017, les prescriptions sont principalement motivées par la demande des patients. A ce jour, 74 patients sont traités par eliglustat (soit 25% des adultes traités) et 19 patients ont stoppé le traitement. Les deux tiers des arrêts de traitement sont intervenus en moyenne dans les 3 premiers mois en raison d'effets indésirables (céphalées, sécheresse cutanée, nausées, dyspepsie). Pour le dernier tiers des patients, l'arrêt du traitement a été tardif (33 mois en moyenne) : 2 patients sont décédés (sans lien avec la maladie ou le traitement), un patient a déclaré un diabète de type 2, un autre un myélome, deux patients se sont lassés du traitement par voie orale et un patient a constaté une recrudescence d'asthénie et des troubles érectiles. Cette forte proportion rappelle au clinicien qu'aucune transition thérapeutique en apparence idéale n'est anodine et que la prescription d'eliglustat doit être discutée au cas par cas sans occulter contraintes et effets indésirables. Afin de mesurer l'amélioration de la qualité de vie et l'observance, Sanofi Genzyme mène une étude prospective de phase 4 (ELIPRO) dont les résultats sont attendus fin 2020. Fin 2018, 54 patients avaient été inclus.

Cohorte « GANT » Patients non traités

Dr C. Serratrice- Hôpitaux Universitaires de Genève

Depuis l'existence de l'enzymothérapie substitutive et plus récemment de traitement réducteur de substrat, la Maladie de Gaucher de type 1 n'est plus une maladie engageant le pronostic vital. Cependant quels patients sont à traiter et quel est le bon moment pour démarrer un traitement sont des sujets toujours discutés. Les experts prenant en charge les patients atteints de Maladie de Gaucher de type 1 sont cependant dans l'ensemble d'accord pour dire que certains patients non traités vont très bien et ne présentent pas de complication. A l'inverse sans traitement, d'autres patients vont présenter des complications notamment osseuses. Les facteurs prédictifs de ces complications ne sont pas encore connus. Dans la littérature, depuis le premier traitement disponible en 1991, peu données sont disponibles sur ces patients non traités. Il s'agit la plupart du temps de données rétrospectives, sur des petites cohortes de patients. En France, 506 patients sont enregistrés dans le Registre Français de la maladie de Gaucher. Parmi eux, 147 patients ont une Maladie de Gaucher de type 1, non traitées. De nombreux patients ont été perdus de vue, mais les données de 46 patients ont pu être complétées. Nous présentons ici les résultats concernant cette cohorte. Nous analysons l'évolution des principaux paramètres cliniques, biologiques et radiologiques de ces patients entre le moment de leur diagnostic et l'inclusion dans l'étude. Par la suite ces patients seront suivis prospectivement afin de pouvoir analyser les facteurs prédictifs cliniques, biologiques ou génétiques de complications.

Cinétique intra-monocytaire de l'imiglucérase et personnalisation du traitement

Pr M. Berger, CHU Clermont Ferrand

Contexte : Le schéma d'administration de l'enzymothérapie spécifique de la maladie de Gaucher de type 1 (une perfusion toutes les 2 semaines) est contradictoire avec la demi-vie plasmatique du médicament qui est de l'ordre de quelques minutes. Nous avons émis l'hypothèse que la pharmacocinétique de l'imiglucérase dans les monocytes sanguins pourrait être différente et peut-être plus cohérente avec les réponses thérapeutiques.

Méthodes : L'activité de la glucocérébrosidase intra-monocytaire a été étudiée par cytométrie en flux, qui permet d'identifier précisément l'activité de l'enzyme dans une sous-population donnée. En effet, nous avons prouvé que les monocytes sanguins pouvaient représenter un substitut de la cible monocytaire macrophagique. 31 patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 ont débuté ou étaient sous traitement à long terme par l'imiglucérase. Nous avons également évalué l'activité de l'enzyme chez 11 patients non traités.

Résultats : La pharmacocinétique de l'imiglucérase a montré un modèle à deux compartiments, avec un pic élevé suivi d'une décroissance exponentielle en deux phases (demi-vie en phase rapide : 0,36 jours ; demi-vie en phase lente : 9,7 jours) qui entraîne une augmentation médiane de l'activité résiduelle (juste avant la perfusion suivante) d'un facteur de l'ordre de x1,4. Certains paramètres (pic, clairance) étaient corrélés à la posologie utilisée dans cette cohorte.

En revanche, l'activité intramonocytaire de la glucocérébrosidase n'était pas corrélée à la dose recue alors que l'adaptation de posologie avait été réalisée, dans cette cohorte, sur des critères clinico-biologiques individuels. Ainsi, certains patients avec une posologie faible et/ou une rythme de perfusion >2 semaines présentaient une activité résiduelle d'enzyme intra-monocytaire aussi élevée que les patients traités avec une posologie optimale. Par ailleurs, l'activité enzymatique des patients sans indication de traitement s'est avérée significativement supérieure à ceux pour lesquels une indication de traitement selon les recommandations du CETG avait été établie.

Conclusion : Ces résultats suggèrent l'existence d'une valeur seuil d'activité de glucocérébrosidase protectrice à l'égard des manifestations les plus graves de la maladie. Ces résultats valident également *à posteriori* les adaptations de doses et donc la personnalisation du traitement selon les critères retenus par le CETG.

La mesure de l'activité enzymatique intramonocytaire pourrait représenter un nouveau paramètre pour adapter le traitement. Il s'agit d'un projet futur qui évaluera l'intérêt de l'évaluation du taux résiduel avant perfusion, pour les patients traités par enzymothérapie que ce soit imiglucérase ou vélaglucérase.

Dysgammaglobulinémie et maladie de Gaucher : analyse du Registre Français de la Maladie de Gaucher

Dr Y. Nguyen, CHU Cochin

Objectif. Déterminer les facteurs de risque (FDR), la signification clinique et l'évolution des gammopathies monoclonales (GM) et des hypergammaglobulinémie (HG) dans la maladie de Gaucher (MG).

Méthodes. Les patients issus du Registre Français de la MG ayant eu une recherche de GM ou un dosage de gammaglobulines ont été inclus. Leurs caractéristiques au diagnostic et leurs traitements ont été recueillis. Les FDR de développer une GM et/ou une HG et leur association avec les facteurs de sévérité de la MG ont été analysés par des tests du log-rank et des modèles de Cox multivariés, en étudiant respectivement la survenue d'une GM et/ou d'une HG et la survenue d'événements osseux (ostéonécrose aseptique, infarctus osseux et/ou fracture pathologique) ou d'une thrombopénie sévère comme événements. L'évolution du taux de gammaglobulines sous traitement a été analysée avec des modèles mixtes, et la survenue d'hémopathies malignes de manière descriptive.

Résultats. 59/187 patients (31,6%) ont eu une GM au diagnostic (20/187) ou au cours du suivi (39/187) à un âge moyen de $49,7 \pm 14,3$ ans. 112/235 patients (47,7%) ont eu une HG au diagnostic (15/235) ou au cours du suivi (96/235) à un âge moyen de $35,0 \pm 16,4$ ans. En analyse multivariée, l'âge au diagnostic était le seul facteur associé à la survenue d'une GM (HR 1,08 ; IC95% 1,05—1,10). Les GM et les HG n'étaient pas associés à un surrisque d'événements osseux ou de thrombopénie sévère. Le taux de gammaglobulines diminuait de manière significative sous traitement ($P = 0,009$). Durant le suivi, 5/187 patients ont développé des lymphomes non hodgkiniens (1 après GM et 3 après HG) et 1/187 un myélome multiple (après GM).

Conclusion. Les GM et les HG ne semblent pas être associés à des phénotypes plus sévères de MG, mais doivent faire l'objet d'une surveillance quant à la survenue d'hémopathie maligne.

Projet MetaLys : étude GauchOmics
Exploration multiomique de la maladie de Gaucher
Pr S. Bekri, CHU Rouen

L'avènement des approches « omiques » offre une opportunité pour le développement d'outils efficaces pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des maladies lysosomales de surcharge. En effet, contrairement à la pratique de la biologie médicale conventionnelle, le grand défi de la biologie moderne est de comprendre la maladie comme un réseau complexe, intégré et dynamique. L'intégration des données obtenues grâce à différents outils omiques et les métadonnées cliniques permettront une analyse globale plus pertinente d'une pathologie donnée. Dans ce projet, nous proposons de comparer des profils omiques pour, d'une part, identifier des biomarqueurs et d'autre part, caractériser les voies métaboliques altérées dans la maladie de Gaucher. En effet, très peu d'articles rapportent une analyse omique d'échantillons de patients Gaucher et aucune étude expérimentale intégrative multiomique n'a été décrite. Ce projet est réalisé en collaboration avec le CETG coordonné par le Pr. Marc Berger. Des échantillons plasmatiques de 60 patients Gaucher et 60 contrôles seront analysés par métabolomique non ciblée et ciblée et par protéomique ciblée. Une intégration des données omiques avec les métadonnées clinico-biologiques figurant sur la base de données Gaucher sera réalisée.

Gaucher disease (type 1) and Cobalamin deficiency

Dr G. Urbanski, CHU d'Angers

L'expression de la maladie de Gaucher (GD) est hétérogène. Certains symptômes sont communs avec la carence en vitamine B12 (cobalamine ; B12) comme la fatigue et les cytopénies, en particulier l'anémie. Les experts recommandent donc d'évaluer le statut en B12 chez les patients atteints de GD (Weinreb et al., 2004; Zimran, 2011). Le lysosome ayant un rôle pivot dans le trafficking cellulaire de la B12, l'hypothèse d'une association en GD et carence en B12 semble séduisante sur le plan physiopathologique (Hannibal et al., 2016). Toutefois, à notre connaissance, une seule étude s'est spécifiquement intéressée à l'association entre GD de type 1 et carence en B12 (Gielchinsky et al., 2001). Les auteurs constataient au sein d'une population d'origine ashkénaze que 36/89 (40%) patients avec une GD de type 1 présentaient une carence en B12, ce qui est important, mais sans différence avec les 38/122 (31%) patients contrôles appariés sur le sexe et l'âge. Les auteurs poursuivaient en montrant à l'aide d'analyses de dons du sang que la prévalence de la carence en B12 variait notablement selon l'origine ethnique des sujets. Leurs conclusions sont limitées à la population ashkénaze. Aucune étude, à notre connaissance, n'a spécifiquement évalué le statut en B12 au sein d'une population de GD d'origines diverses même si une équipe européenne interrogeait indirectement sur le lien neuropathie périphérique et carence en B12 chez des patients avec une GD de type 1 (Biegstraaten et al., 2010). Nous proposons donc d'évaluer la fréquence de la carence en B12 au sein d'une population française de 46 patients avec une GD de type 1, non traités, en comparaison à des sujets contrôles appariés en 1/1 sur l'âge, le sexe et l'origine, à l'aide de marqueurs fonctionnels de la carence en B12 (homocystéinémie, acidémie méthylmalonique) et en prenant en compte les limites de ces marqueurs et les diagnostics différentiels de la carence en B12 (maladie de Biermer, gastrites, ...).

Analyse des coMORBIdités des patients atteints de maladie de Gaucher (MORBI-GD)

Dr Y-M Pers, CHU Montpellier

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (enzymothérapie substitutive ou traitement par réduction de substrat) n'est pas systématique et environ 60% des patients adultes suivis en France sont traités. L'évolution de la maladie de Gaucher peut être émaillée de complications (maladie de Parkinson, hémopathies, cancers solides, anxiété, dépression, suicides, syndrome métabolique...). Nous proposons de décrire pour la première fois les comorbidités des sujets ayant une MG et résidant en France à partir de la base de données de l'assurance maladie (SNIIRAM/PMSI). Nous allons cibler uniquement les patients traités par enzymothérapie substitutive ou par inhibiteur de substrat car il s'agit d'une population homogène.

Tous ces éléments seront utiles à la prise en charge ultérieure des patients ayant une MG et permettront une prévention des comorbidités. Nous envisageons également de développer un dépistage diagnostique ciblé géographiquement en fonction des données du parcours de soin des patients.