

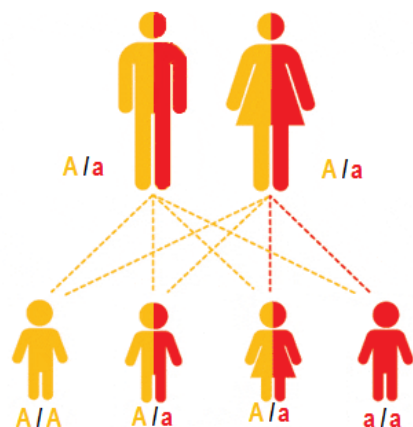


Maladie de Gaucher

Tout est dans le PNDS !

La Maladie de Gaucher = Maladie génétique exceptionnelle

Maladie exceptionnelle : concerne 1 personne sur 150 000 en France (1/60 000 dans le monde)¹

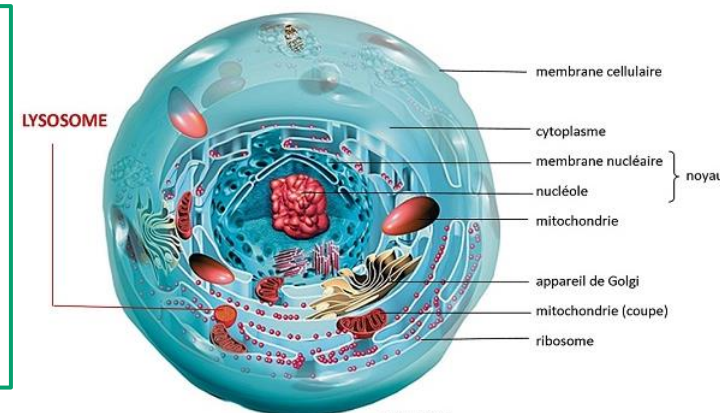


maladie génétique transmissible : seules les personnes présentant une mutation du gène sur les 2 chromosomes sont malades
(= maladie récessive autosomique)

Les ascendants et les descendants n'ont pas de signe
(une personne sur 180 est porteuse d'un variant -> probabilité d'avoir une descendance malade $\approx 0,1\%$)

maladie appartenant à la grande famille des
Maladies Héréditaires du Métabolisme

- point commun de ces maladies = dysfonction d'une protéine ou d'une enzyme impliquée dans la machinerie cellulaire perturbant son fonctionnement
- Maladie de Gaucher = anomalie de la machinerie de recyclage cellulaire: le **lysosome**



Maladies de surcharge du Lysosome : 6 familles

Sphingo Lipidoses

- Austin
- Fabry
- Farber
- **Gaucher** 
- Krabbe
- Landing (GM1)
- Leucodystrophie métachromatique
- Niemann-Pick (ASMD)
- Sandhoff 
- Tay-Sachs
- Wolman

Autres MSL

- Batten et céroïdes lipofuscinoses
- Chediak-Higashi
- Papillon-Lefèvre
- Pycnodysostose

Glycogénose

- Pompe (type 2)

Oligosaccharidoses et Glycoprotéinoses

- Aspartyl glucosaminurie
- Fucosidose
- Alpha mannosidose
- Beta mannosidose
- Mucopolysaccharose types II, III et IV
- Sialidose
- Galactosialidose
- Schindler-Kanzaki

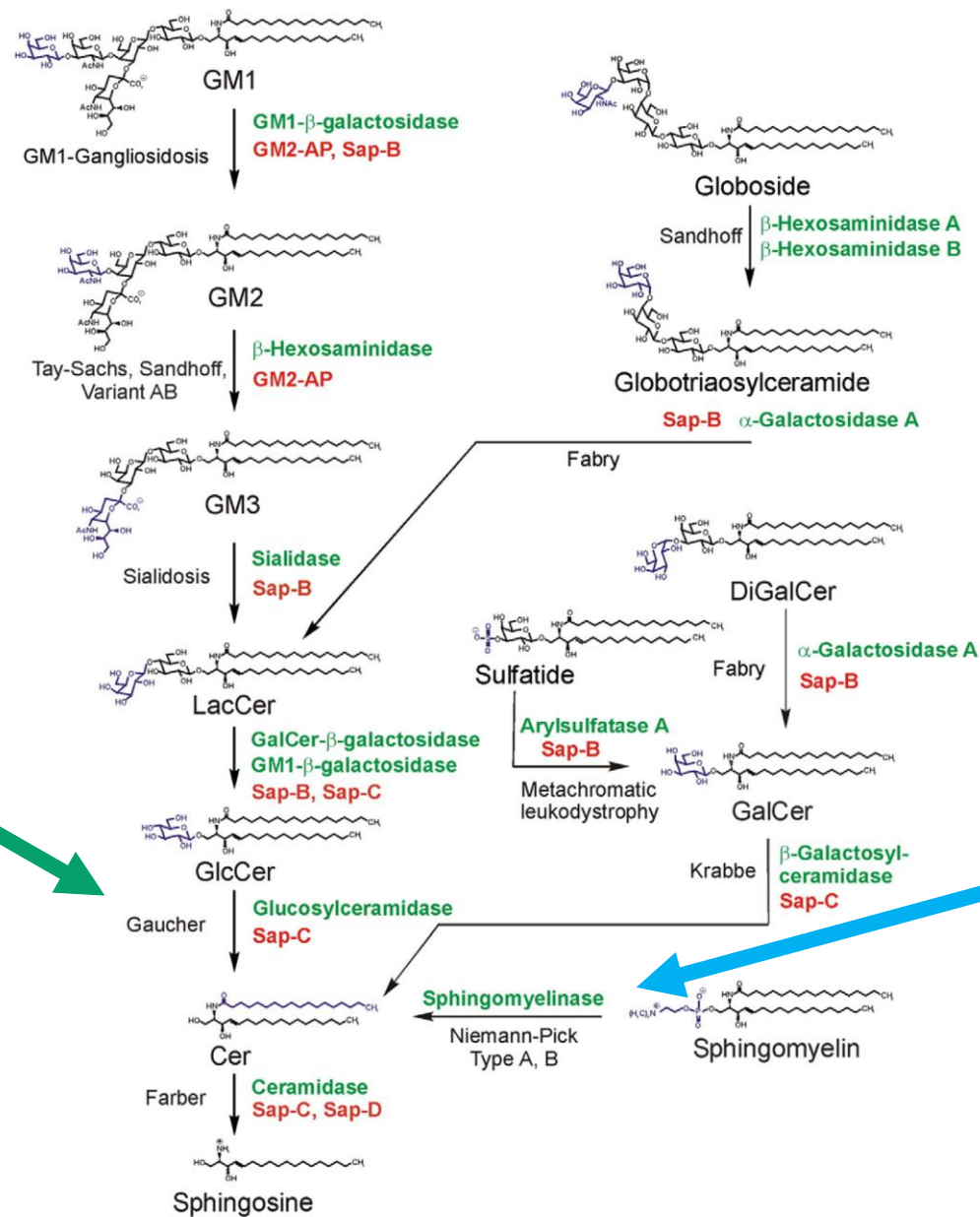
Mucopolysaccharidoses

- MPS I (Hürler, Scheie)
- MPS II (Hunter)
- MPS III (Sanfilippo)
- MPS IV (Morquio)
- MPS VI (Maroteaux-Lamy)
- MPS VII (Sly)
- MPS IX

Anomalies du transport lysosomal

- Cystinose
- Danon
- Salla

Mécanisme



Diagnostic

MG

activité GCase < 20%

âge médian au diagnostic = 23 ans

65% des diagnostics faits après 15 ans

Diagnostic

NP B et A/B (ASMD)

activité SMase < 10% + Génotype

âge médian au diagnostic = 12 ans

30% des diagnostics faits à l'âge adulte

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

Couvreur-zingueur adressé pour avis concernant une « *thrombopénie chronique* »

Cliniquement

- Bon état général (72 kg pour 182 cm), pas d’antécédents significatifs hormis une tachycardie de Bouveret connue depuis l’enfance (refus d’ablation)
- Troubles fonctionnels intestinaux
- Examen clinique normal hormis splénomégalie stade 2

Bilan biologique initial (1)

Numération

	Résultats	Unités
Leucocytes Impédancemétrie, DxH800	6.10	Giga/L
Hématies Impédancemétrie, DxH800	4.38	Tera/L
Hémoglobine Photométrie, DxH800	13.9	g/dL
Hématocrite Calcul	39.8	%
Volume Globulaire Moyen Impédancemétrie, DxH800	91.0	fL
T.C.M.H Calcul	31.7	pg
C.C.M.H Calcul	34.8	g/dL
Indice distribution des GR Impédancemétrie, DxH800	14.0	%
Plaquettes Impédancemétrie, DxH800	85	Giga/L
Absence de caillot absence d'agrégat plaquettaire		
Volume Plaquettaire Moyen Impédancemétrie, DxH800	9.4	fL

Réticulocytes

	Résultats	Unités
Numération des réticulocytes VCSn, DxH800	0.98	%
soit Calcul	43	Giga/L

Formule leucocytaire

	Résultats	Unités
vérifiée par microscopie, coloration MCDh		
Polynucléaires neutrophiles	70.0	%
soit Calcul	4.27	Giga/L
Lymphocytes	22.0	%
soit Calcul	1.34	Giga/L
Monocytes	7.0	%
soit Calcul	0.43	Giga/L
Polynucléaires éosinophiles	1.0	%
soit Calcul	0.06	Giga/L
Polynucléaires basophiles	0.0	%
soit Calcul	0.00	Giga/L

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

Couvreur-zingueur adressé pour avis concernant une « *thrombopénie chronique* »

Cliniquement

- Bon état général (72 kg pour 182 cm), pas d’antécédents significatifs hormis une tachycardie de Bouveret connue depuis l’enfance (refus d’ablation)
- Troubles fonctionnels intestinaux
- Examen clinique normal hormis splénomégalie stade 2

Bilan biologique initial (2)

Bilan standard

Urée	5.9	mmol/L
Enzymatique (uréase) UV, Architect c16000		
Créatinine	86	µmol/L
Enzymatique, Architect c16000		
Sodium	139	mmol/L
Potentiométrie indirecte, Architect c16000		
Potassium	3.68	mmol/L
Potentiométrie indirecte, Architect c16000		
Chlore	102	mmol/L
Potentiométrie indirecte, Architect c16000		
CO2 total	31	mmol/L
Enzymatique (PEP carboxylase), Architect c16000		
Trou anionique	10	mmol/L
Calcul		
Calcium	2.57	mmol/L
Arsenazo III SRM 956 colorimétrie, Architect c16000		
Protéines	77	g/L
Biuret, Architect c16000		

Haptoglobine	1.24	g/L	0.14-2.58
Immunoturbidimétrie, Architect c16000			
Fer	20.8	µmol/L	11.6-31.3
Férène, Architect c16000			
Transferrine	2.63	g/L	1.74-3.82
Immunoturbidimétrie, Architect c16000			
Capacité totale calculée	65.75	µmol/L	45.00-80.00
Calcul			
Saturation de la transferrine	0.32		0.20-0.40
Calcul			
Ferritine	1428.0	ng/mL	15.0-300.0
Immunochemiluminescence, Architect i2000SR			
Bilirubine totale	15	µmol/L	5-20
Colorimétrie (sel de diazonium), Architect c16000			
Phosphatases alcalines	75	UI/L	40-150
Substrat Para-nitrophenyl phosphate, Architect c16000			
Transaminases ASAT (TGO)	26	UI/L	5-34
UV avec Pyridoxal-5-Phosphate (IFCC), Architect c16000			
Transaminases ALAT (TGP)	15	UI/L	6-55
UV avec Pyridoxal-5-Phosphate (IFCC), Architect c16000			
Gamma GT	10	UI/L	12-64
Substrat L-Gamma-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide, Architect c16000			

Electrophorèse des protéines

Gamma	17.6	%	
Electrophorèse capillaire, Capillarys 3			
soit	12.5	g/L	6.0-15.0
Calcul			

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

Couvreur-zingueur adressé pour avis concernant une « *thrombopénie chronique* »

Cliniquement

- Bon état général (72 kg pour 182 cm), pas d'antécédents significatifs hormis une tachycardie de Bouveret connue depuis l'enfance (refus d'ablation)
- Troubles fonctionnels intestinaux
- Examen clinique normal hormis splénomégalie stade 2

Myélogramme

Motif de la demande. :

Thrombopénie

Os ponctionné.....: sternum

Cellularité.....:

Moelle de richesse normale avec plus de 50 mégacaryocytes non dystrophiques par lame examinée. Il n'a pas été vu de micromégacaryocytes ni de plaquettes géantes.

Cellules indifférenciées..... 0 % (0 à 15)

LIGNEE GRANULOCYTAIRE

Myéloblastes	1	%	(0 à 3)
Promyélocytes neutrophiles.....	2	%	(2 à 6)
Myélocytes neutrophiles.....	9	%	(5 à 20)
Métamyélocytes neutrophiles.....	14	%	(5 à 25)
Polynucléaires neutrophiles.....	24	%	(10 à 30)

Promyélocytes éosinophiles.....	0	%	(0 à 4)
Myélocytes éosinophiles.....	2	%	(0 à 4)
Métamyélocytes éosinophiles.....	2	%	(0 à 4)
Polynucléaires éosinophiles.....	1	%	(0 à 2)

Basophiles..... 0 % (0 à 2)

Total lignée granulocytaire..... 55 %

Lignée granuleuse bien représentée sans hiatus de maturation.
Il n'y a pas de signes de dysgranulopoïèse.

normal

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

Couvreur-zingueur adressé pour avis concernant une « **thrombopénie chronique** »

Cliniquement

- Bon état général (72 kg pour 182 cm), pas d'antécédents significatifs hormis une tachycardie de Bouveret connue depuis l'enfance (refus d'ablation)
- Troubles fonctionnels intestinaux
- Examen clinique normal hormis splénomégalie stade 2

Bilan biologique initial, en résumé, on retient :

- une thrombopénie modérée et isolée
- Une hyperferritinémie
- Un bilan hépatique normal
- Un myélogramme normal

Echographie abdominale : splénomégalie isolée mesurée à 14 cm

IRM corps entier interrompue pour claustrophobie

→ Et si c'était une maladie de surcharge ?

Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

Arrivée de Mauritanie en mai 2022 pour la prise en charge d'une **insuffisance aortique post rhumatismale sévère**, patiente non francophone

Echocardiographie

Conclusions: Une sténose mitrale serrée avec une surface de l'orifice mitral de l'ordre de 1,3 cm² et un gradient moyen à 15,5 mmHg.
 Une insuffisance mitrale probablement modérée à sévère atteignant le fond de l'oreillette gauche qui est déjà très dilatée. La Pisa ne dépasse les zéro 18 cm² (SOR) avec un VR à 34 ml.
 Importante dilatation du massif atrial.
 Pressions pulmonaires modérément augmentées de l'ordre de 40 mmHg. Veine cave inférieure normale.

Conclusion **cardiopathie valvulaire post-rhumatismale** avec essentiellement un rétrécissement aortique et un rétrécissement mitral associé à des fuites modérées à sévères. Bonne fonction systolique du ventricule gauche et du ventricule droit. Absence de dilatation importante du ventricule gauche. Importante dilatation de l'OG.

Scanner cardiaque

(seuil 1200 uA)

Conclusion :

Score calcique des coronaires à 5 selon Agatston.

Score valvulaire aortique à 1806.

Score valvulaire mitral à 368.

Score calcique de la paroi aortique (jusqu'à la crosse de l'aorte) à 10 866 avec **aspect d'aorte porcelaine**



Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

Arrivée de Mauritanie en mai 2022 pour la prise en charge d'une **insuffisance aortique post rhumatismale sévère**, patiente non francophone

Cliniquement

- Née à terme, poids = 35 kg pour une taille = 155 cm, discret retard pubertaire (réglée à 16 ans, S3-P2)
- Strabisme
- Cyphose, syndrome anémique, rate palpée
- Toux sèche, souffle systolique, pas de signe d'insuffisance cardiaque

Bilan biologique initial

Cytologie (sang total)

Numération

	Résultats	Unités
Leucocytes Fluoro-cytométrie en flux, XN-1000	6.69	Giga/L
Hématies Impédancemétrie, XN-1000	3.60	Tera/L
Hémoglobine Photométrie, XN-1000	9.0	g/dL
Hématocrite Impédancemétrie, XN-1000	29.0	%
Volume Globulaire Moyen Calcul	80.6	fL
T.C.M.H Calcul	25.0	pg
C.C.M.H Calcul	31.0	g/dL
Indice distribution des GR Impédancemétrie, XN-1000	16.2	%
Plaquettes Fluoro-cytométrie en flux, XN-1000	144	Giga/L

Réticulocytes

	Résultats	Unités
Numération des réticulocytes Fluoro-cytométrie en flux, XN-1000	1.10	%
soit Calcul	40	Giga/L

Formule leucocytaire

	Résultats	Unités
vérifiée par microscopie automatisée DI-60, coloration MGG		
Polynucléaires neutrophiles	61.7	%
soit Calcul	4.13	Giga/L
Lymphocytes	28.3	%
soit Calcul	1.89	Giga/L
Monocytes	7.5	%
soit Calcul	0.50	Giga/L
Polynucléaires éosinophiles	0.0	%
soit Calcul	0.00	Giga/L
Polynucléaires basophiles	1.7	%
soit Calcul	0.11	Giga/L
Plasmocytes	0.8	%
soit Calcul	0.05	Giga/L

Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

Arrivée de Mauritanie en mai 2022 pour la prise en charge d'une **insuffisance aortique post rhumatismale sévère**, patiente non francophone

Cliniquement

- Née à terme, poids = 35 kg pour une taille = 155 cm, discret retard pubertaire (réglée à 16 ans, S3-P2)
- Strabisme
- Cyphose, syndrome anémique, rate palpée
- Toux sèche, souffle systolique, pas de signe d'insuffisance cardiaque

Bilan biologique initial, en résumé, on retient :

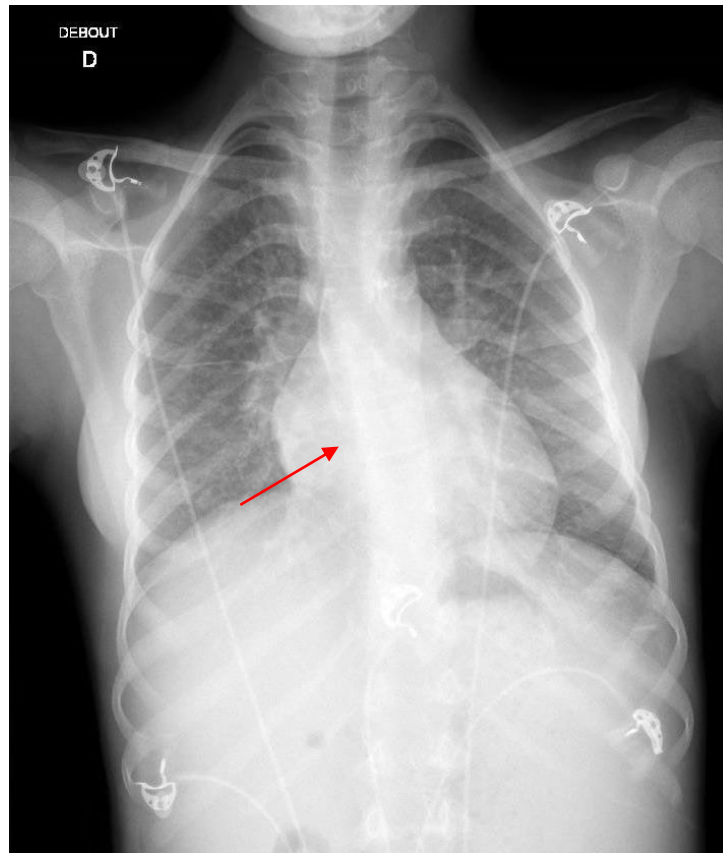
- une thrombopénie modérée (144 G/L)
- une anémie arégénérative à VGM limite inférieure et ferritine normale
- une hyper gamma globulinémie polyclonale (21,8 g/L)
- une cholestase anictérique
- une élévation modérée du BNP

et l'exploration hormonale complète est normale

Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

Cliché thoracique



Scanner abdominal

- Foie = 16 cm, homogène
- Rate = 15,5 cm, homogène
- Reins : RAS

ECG sinusal

Recherche de BK négative

Ostéodensitométrie

RACHIS LOMBAIRE

Densité minérale :

0616g/cm2

Zscore :-4.8

COL FEMORAL

Densité minérale :

0.590g/cm2

Zscore :-2.8



IRM osseuses : tassements T8 et T9

Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans



Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

- Au cours de son hospitalisation, les IDE nous alertent à propos d'épisodes « d'**absences** » qui sont transitoires
- Il semble exister un **retard mental** mais le bilan neuropsychologique n'est pas réalisable faute d'interprète (dialecte)
- L'examen neurologique est sans particularité à l'exception du **strabisme** et de l'**oculomotricité qui paraît perturbée** sans réelle paralysie

→ l'hypothèse d'une **MG de type 3** est évoquée

Situations cliniques devant faire évoquer une MG

moins de 10 diagnostics/an

MG type 1

âge des 1^{ers} signes = 16 ans

âge au moment du diagnostic = 23 ans

âge médian en 2024 = 55 ans

MG type 3

âge des 1^{ers} signes = 1 an

âge au moment du diagnostic = 2 ans

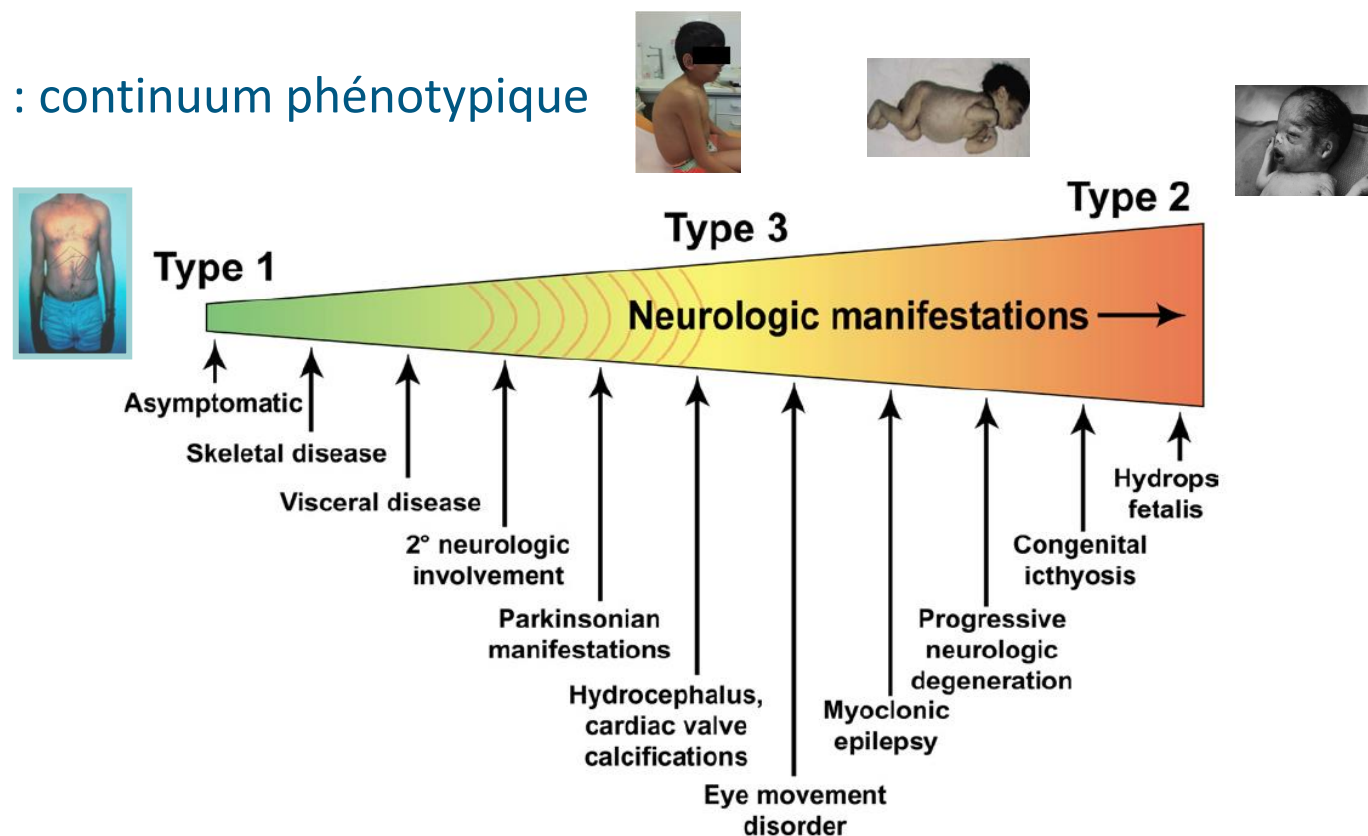
âge médian en 2024 = 16 ans

Le retard diagnostique de la MG est fréquent et expose à l'apparition de complications (106-109). En l'absence d'étiologie, après un examen clinique complet, le diagnostic de MG doit être systématiquement évoqué et conduire à réaliser une mesure de l'activité de la glucocérébrosidase dans les situations suivantes :

- Avant toute splénectomie (ou biopsie splénique) diagnostique.
- Splénomégalie inexpliquée. L'association d'une splénomégalie et d'une thrombopénie est un symptôme cardinal mais non spécifique de la MG (110).
- Anémie et thrombopénie inexpliquées, notamment au cours de la grossesse.
- Thrombopénie « immunologique » résistante au traitement ou associée à une splénomégalie.
- Hyperferritinémie associée à une thrombopénie et/ou à une splénomégalie inexpliquée(s).
- Hypergammaglobulinémie associée à une thrombopénie.
- Pic monoclonal associé à une splénomégalie et/ou à une thrombopénie inexpliquées.
- Ostéonécrose aseptique ou infarctus osseux ou crise douloureuse osseuse inexpliqués.
- Paralysie oculo-motrice supra nucléaire.
- Syndrome parkinsonien associé avec une thrombopénie et/ou à une splénomégalie, notamment chez un sujet jeune.

La Maladie de Gaucher en bref

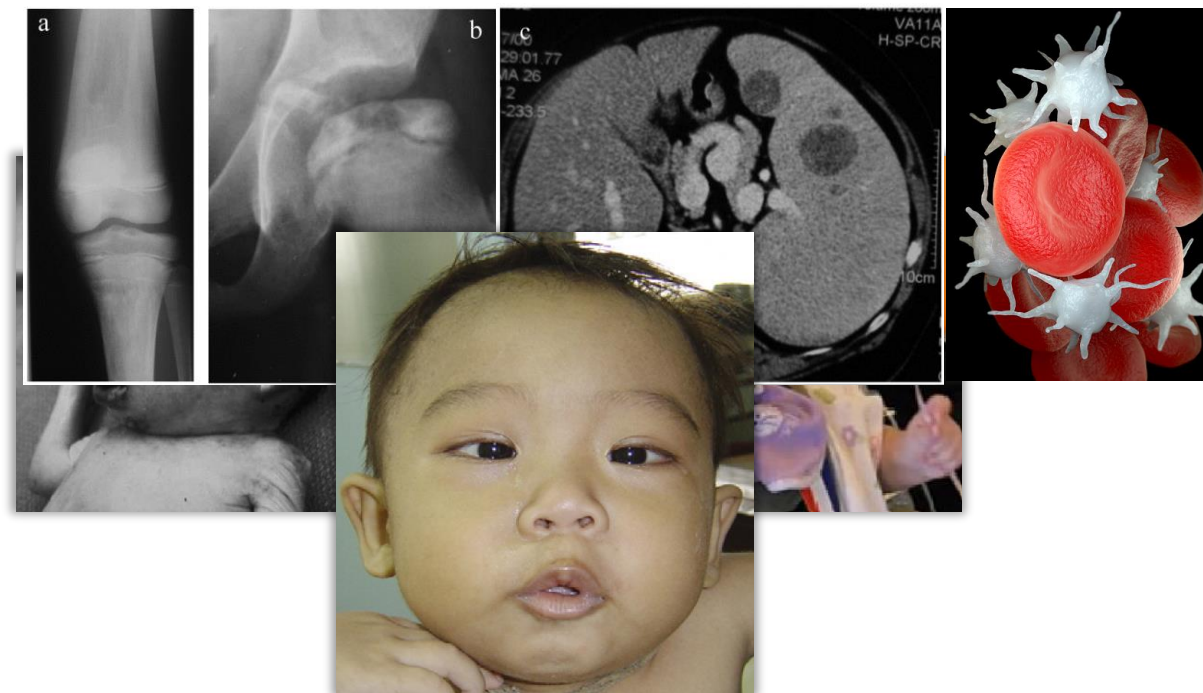
- Maladie de surcharge du lysosome **autosomique récessive**
- Enzyme déficitaire : **glucocérébrosidase** (activité < 20%) : permet le diagnostic
- En France : **447 patients** vivants (95% adultes), 706 patients recensés depuis 1980
- 3 formes cliniques : continuum phénotypique



La Maladie de Gaucher en bref

- Maladie de surcharge du lysosome **autosomique récessive**
- Enzyme déficitaire : **glucocérébrosidase** (activité < 20%) : permet le diagnostic
- En France : **447 patients** vivants (95% adultes), 706 patients recensés depuis 1980
- 3 formes cliniques
 - **Type 1** : 85%*, forme initialement non neurologique
 - **Type 2** : 8%*, forme neurologique sévère précoce
 - **Type 3** : 7%*, forme neurologique variable

Les anomalies neurologiques d'une MG3 peuvent se résumer à une anomalie des saccades horizontales (diagnostic tardif)



*au moment du diagnostic (n=662)

La Maladie de Gaucher en bref



	Type 1	Type 3	Type 2
Effectif en France (2024) n=447	413 âge moyen = 55 ans [41;66]	34 âge moyen = 16 ans [10;31]	0
Cohorte complète (1980-2024) n=706 dont 44 UK	533	51	78
Age au diagnostic	23 ans	2 ans	< 1 an
Age des premiers signes	13 ans	1 an	< 1 an
Signes cliniques et biologiques au diagnostic	Splénomégalie : 94% Hépatomégalie : 73% Hémorragie : 19% Atteinte osseuse : 21% Atteinte neurologique : 0 Plaquettes = 93 G/L (68-125) Hémoglobine = 11 g/dL	Splénomégalie : 88% Hépatomégalie : 75% Hémorragie : 6% Atteinte osseuse : 9% Atteinte neurologique : 9% Plaquettes = 100 G/L (73-134) Hémoglobine = 9,6 g/dL	Encéphalopathie myoclonique Sd bulbaire Opisthotonos Paralysie oculomotrice HSMG
Complications tardives	Maladie de Parkinson (10%)* Myélomes et Cancers (9%)	Cyphose thoracique Epilepsie myoclonique	/
Espérance de vie	normale	variable (10 - >50 ans)	3 ans

*RR = 4 à l'âge de 60 ans et 16 à l'âge de 80 ans

Diagnostic positif de la MG

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase*. En cas de déficit, l'analyse moléculaire du gène *GBA* sera réalisée pour confirmer le diagnostic et déterminer le génotype. L'arbre diagnostique biologique figure en annexe 3.

** En cas de suspicion de MG avec activité normale de la glucocérébrosidase et élévation des biomarqueurs plasmatiques, il conviendra d'évoquer un exceptionnel déficit de l'activateur de la glucocérébrosidase (saposine C) (35).*

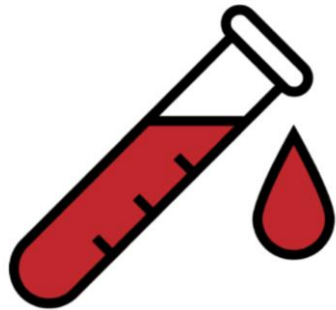
La mesure de l'activité enzymatique doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR, voir annexe 10). Elle est traditionnellement réalisée dans les leucocytes mais est de plus en plus fréquemment réalisée dans les taches de sang sur papier buvard en multiplex (36). Il est possible de diagnostiquer, entre autres, sur le même échantillon, la maladie de Niemann-Pick A/B (déficit en sphingomyélinase acide) dont la présentation clinique peut être très proche de la MG.

Diagnostic positif de la MG

Suspicion de Gaucher = dosage combiné **Glucocérébrosidase** ET **Sphingomyélinase**

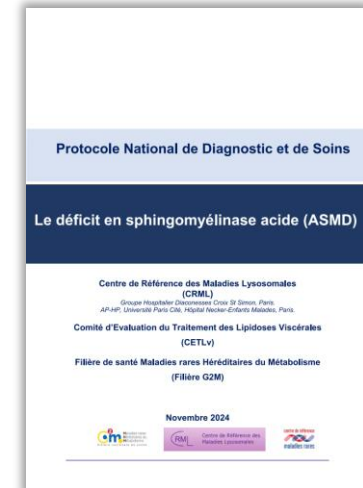
10 suspicions de MG = 7 MG et 3 ASMD

- sur tube EDTA ou papier buvard (DBS)
- envoi extérieur (Toulouse, Lyon, Paris, Rouen) mais plus pour longtemps...



« La mesure de l'activité enzymatique doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale de référence.

Il est possible de diagnostiquer, entre autres, sur le même échantillon, la maladie de Niemann-Pick A/B (déficit en sphingomyélinase acide) dont la présentation clinique peut être très proche de la MG. »



Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

Dosage de GBA

buvar d

s a n g

DEPISTAGE DE LA MALADIE DE GAUCHER

Activité de la beta-glucosidase acide dans du sang déposé sur papier buvard

Détermination par spectrométrie de masse en tandem.
Kit NeoLSD TM MSMS (Perkin-Elmer).
L'alpha-L-iduronidase (Idu) a été déterminée à titre d'activité témoin.



	Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
beta-Glucosidase acide	± 0.44	µmol/L/heure	3.36-13.40	
alpha-L-Iduronidase	3.57	µmol/L/heure	3.14-14.20	
Rapport betaGlu/Idu	± 0.12		>0.55	
Conclusion:	Activité beta-glucosidase acide déficitaire: ce résultat est évocateur d'une maladie de Gaucher par déficit enzymatique.			

13%

RECHERCHE DE MALADIES LYSOSOMALES

Activité des hydrolases lysosomales cellulaires (en nmol/h/mg de protéines)

Enzymes des lipidoses

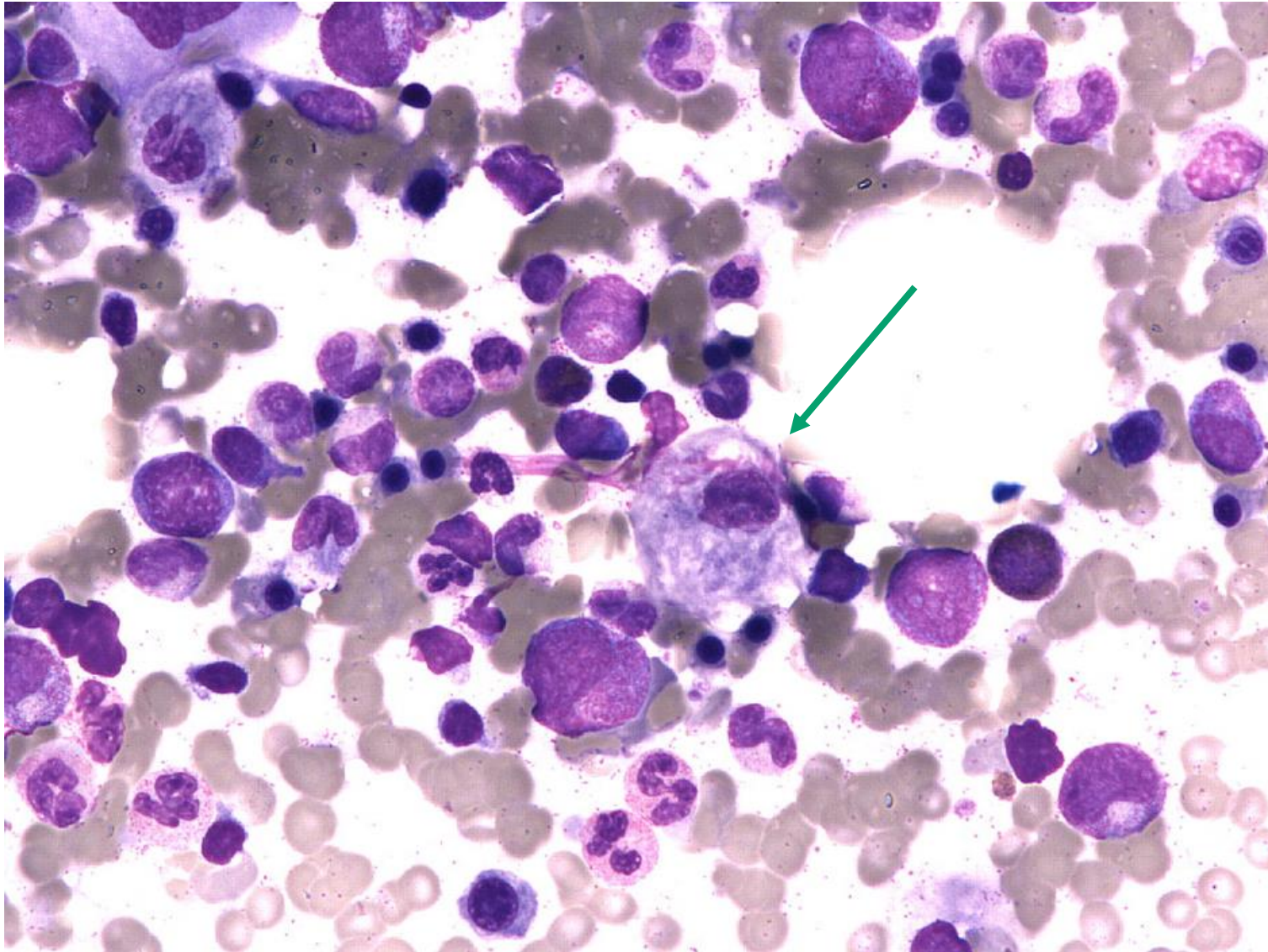


	Patient	Témoin
Béta-glucocérébrosidase	0.8	8.5
Commentaires	Activité leucocytaire de la beta-glucocérébrosidase très abaissée, compatible avec un état homozygote pour une maladie de Gaucher.	

9%

(selon Wenger & Williams, in Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics : A Laboratory Manual, New York : Wiley-Liss, 1991, pp. 587-617.)

La cellule de Gaucher au myélogramme – aspect typique mais ni sensible ni spécifique



Noyau arrondi, excentré
(de diamètre équivalent au noyau
d'un macrophage normal)

Cytoplasme en *papier froissé*
ou *pelure d'oignon*

Bilan initial de la MG (enfants et adultes)

Examen Clinique
Activité de la glucocérébrosidase : permet d'établir le diagnostic ¹
Génotypage du gene <i>GBA</i>
Génotypage de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (préalable à la prescription d'éliglustat) : inutile chez l'enfant et en cas de MG2 et MG3 (absence d'AMM)
Hémogramme
Bilan d'hémostase ²
Bilan biochimique ³
Electrophorèse des protides + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques ⁴ : non systématique chez l'enfant
Dosage des biomarqueurs ⁵
IRM ⁶ ou échographie abdominale
IRM ⁶ osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)
Radiographies osseuses (squelette entier)
Radiographie thoracique
Ostéodensitométrie
Electrocardiogramme (ECG)
Echographie cardiaque
Scanner thoracique + exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) : systématique chez l'enfant ou en cas de signes cliniques d'appel chez l'adulte
Evaluation neuropsychologique et de la qualité de vie : systématique chez l'enfant

¹Dans de très rares cas, en cas de forte suspicion de MG avec une activité de la glucocérébrosidase normale, rechercher un déficit en saposine C.

²Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).

³Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

⁴Complétés d'un myélogramme en cas de pic monoclonal.

Le bonus du PNDS : le focus MG2/MG3

En cas de MG2 et de MG3, d'autres examens sont à réaliser en fonction de la situation clinique : voir annexe 4 (tableau 4)

- **Examen des mouvements oculaires**, si possible par électro-oculographie, afin de rechercher une anomalie des saccades, non visible par le seul examen clinique.
- **Examen ophtalmologique** (ophtalmoscopie).
- **Potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral**.
- **IRM cérébrale** destinée à mettre en évidence des anomalies des noyaux gris centraux ou de la substance blanche ou une hydrocéphalie.
- **Electroencéphalogramme (EEG)**.
- **Tests neuropsychologiques**.
- **Échographie cardiaque** pour rechercher des calcifications valvulaires, une HTAP ou une cardiomyopathie.
- **Radiographie ou scanner thoracique** à la recherche d'un syndrome interstitiel.

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans

- Génotypage *GBA*

- ✓ Plus de **500 variants** décrits
- ✓ Peu de corrélations génotype-phénotype
 - homozygotie N370S = MG1
 - homozygotie L444P = MG2 ou MG3
 - homozygotie D409H = MG3c
 - variants nuls (activité enzymatique nulle) = forme létale MG2

Liste des Variants

Gène/Transcrit	Variation(s) recherchée(s) Position génomique	Impact protéique	Présence/Absence
GBA NM_000157.4	c.1226A>G g.155205634T>C (GRCh37)	p.(Asn409Ser)	Présence à l'état hétérozygote
GBA NM_000157.4	c.473T>C g.155208423A>G (GRCh37)	p.(Ile158Thr)	Présence à l'état hétérozygote

→ N370S (95% des patients)

→ I119T



Gène(s) (cf NM ci-dessus)	Exon- Intron	Nomenclature nucléotidique	Nomenclature protéique	Statut	Classe ACMG
GBA1	Exon 5	c.473T>C	p.Ile158Thr	Hétérozygote	5
	Exon 9	c.1226A>G	p.Asn409Ser	Hétérozygote	5



Cas clinique #2

Sirandou, 17 ans

- **Génotypage *GBA***

Gène(s) (cf NM ci-dessus)	Exon- Intron	Nomenclature nucléotidique	Nomenclature protéique	Statut	Classe ACMG
GBA	exon 9	c.1342G>C	p.Asp448His	Homozygote	5



Profondeur moyenne : 227X

Couverture à 30X : 100%

Commentaires & conclusion :

Présence, apparemment à l'état homozygote, de la variation c.1342G>C dans l'exon 9 du gène GBA.

Ce variant faux-sens p.Asp448His (anciennement nommé **D409H**) est classé comme pathogène et a déjà été décrit, à l'état homozygote, chez des patients atteints d'une forme particulière de la maladie de Gaucher présentant le phénotype dit type 3c caractérisé par des atteintes cardiovasculaire et neurologique (Chabas et al. 1995 J Med Genet 32:740-742).

Il est recommandé d'analyser les parents pour confirmer l'homozygotie.

Maladie rare et stratégie de constitution de cohorte : on n'oublie pas les consentements !

- Constitution d'une cohorte +++
 - Accès rapide à des données longitudinales
 - Facilitation +++ :
 - 1) des études observationnelles
 - 2) de la recherche clinico-biologique
- Deux outils essentiels :
 - **Registre Français de la maladie de Gaucher** : 447 patients fin 2024
(Dr N. Belmatoug, Dr Y. Nguyen, CRML, Hôpital Beaujon, AP-HP)
 - **Collection biologique nationale ELODIE-MG** : 4 labo français collaborent depuis 2018
(Etude **L**ongitudinale de **D**éterminants **I**ntrinsèques et **E**xtrinsèque de la MG, Pr M. Berger, CHU de Clermont-Ferrand)

Critères d'indication du traitement spécifique

Indication **systématiquement validée en RCP nationale** : environ 80% des patients français sont traités



Le traitement spécifique de la MG est formellement indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- **Thrombopénie symptomatique et/ou taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$**

Les recommandations du CETG sont de traiter une thrombopénie symptomatique ou inférieure à $50 \times 10^9/L$ et de ne pas traiter au-dessus de $100 \times 10^9/L$ en l'absence de signe hémorragique. Entre 50 et $100 \times 10^9/L$, l'indication est définie au cas par cas au cours d'une RCP.

- **Anémie symptomatique et/ou taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL**

- **Splénomégalie volumineuse et/ou douloureuse**

- **Atteinte osseuse passée ou présente**, en rapport avec :

- Crises douloureuses osseuses, ostéonécroses aseptiques, infarctus osseux, fractures pathologiques ou par fragilisation osseuse.
- Lésions lytiques, amincissement de la corticale.

- **Ostéoporose** (T-score $\leq -2,5$ après 50 ans ou Z-score ≤ -3 avant 50 ans).

- **Autre(s) atteinte(s) viscérale(s) liées à la MG** : pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique, atteinte cardiaque...

- **Maladie de Gaucher de type 3**

Cas clinique #1

Pierre-Yves, 36 ans



FICHE RCP G2M

RCP : Groupe du CETG - 06/10/2023 10:10

Médecin référent : Dr. Nadia Belmatoug, Dr. Fabrice Camou, Dr. Samia Pichard

Patient : Pierre-Yves

Médecin : Dr. Fabrice Camou

Sexe : Homme

Date de naissance : 18/12/1986

X Cas non traité.

Rpps: 10002829124

Identification du Médecin demandeur

Nom, Prénom

FABRICE CAMOU

Adresse

CHU BDX

Mail

fabrice.camou@chu-bordeaux.fr

Proposition de prise en charge de la RCP

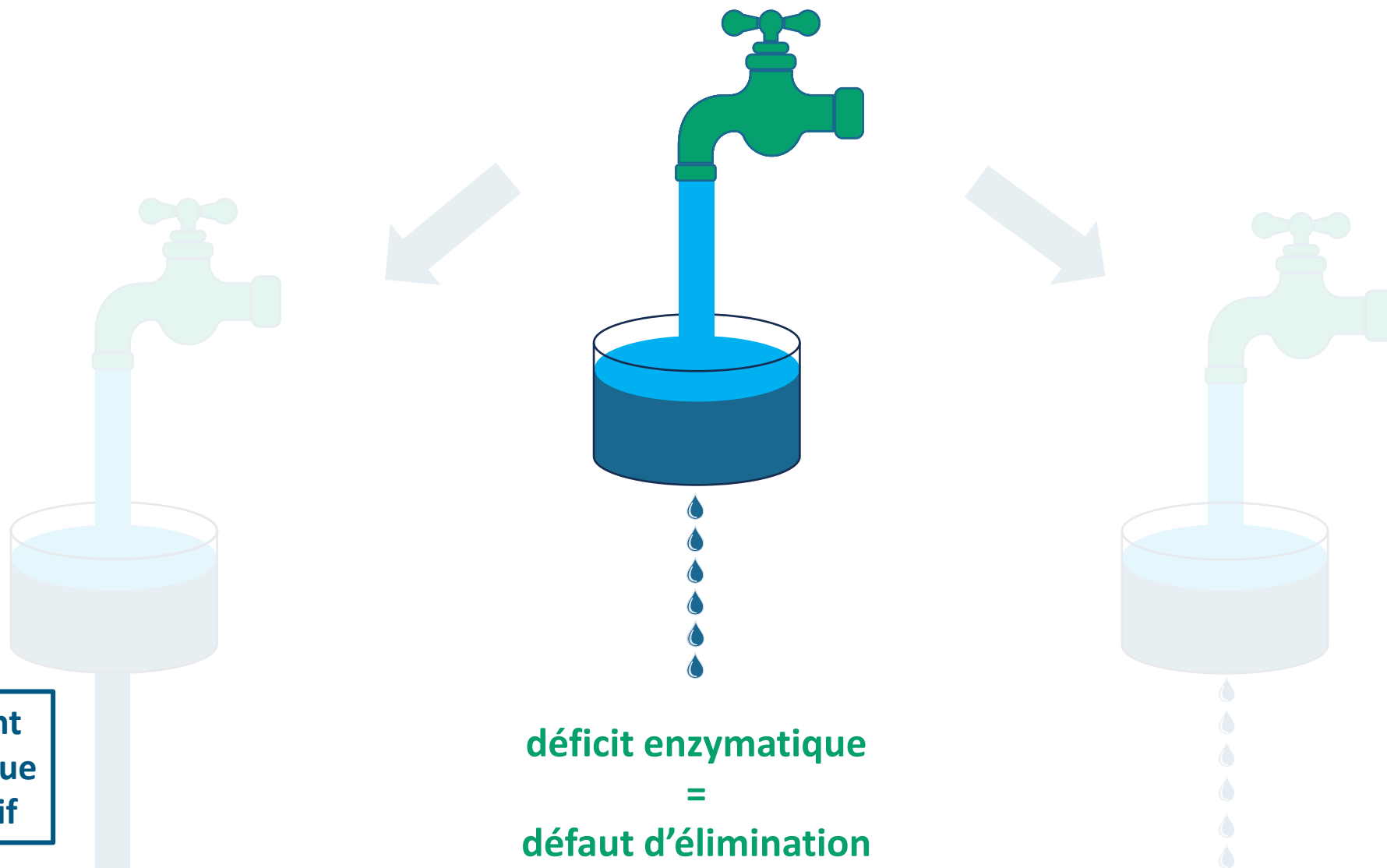
Aucune urgence à débiter un traitement : l'Eliglustat pourra être proposé au patient en première intention.

Traitement spécifique de la maladie : deux stratégies

Restaurer
l'élimination

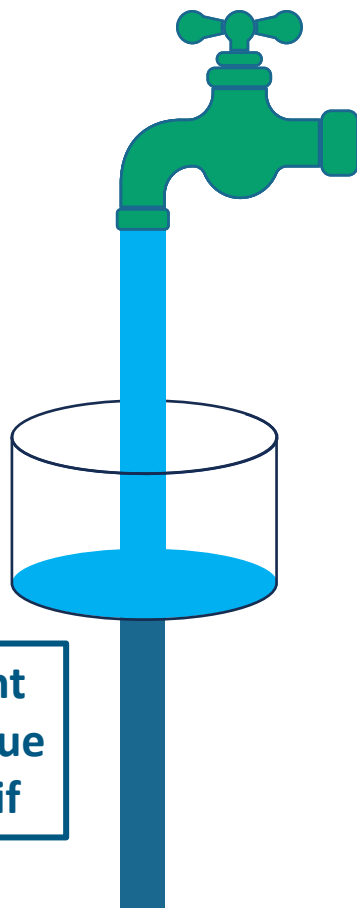
Traitement
Enzymatique
Substitutif

déficit enzymatique
=
défaut d'élimination

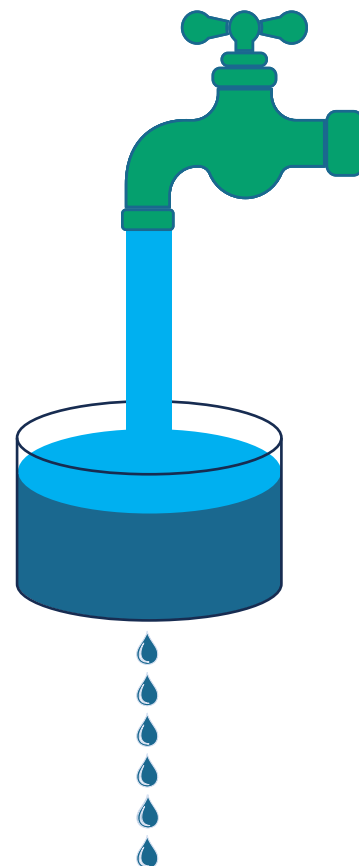


Traitement spécifique de la maladie : deux stratégies

Restaurer
l'élimination



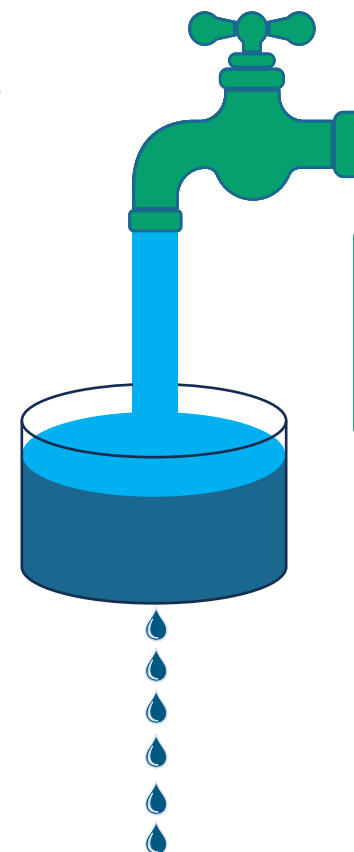
Traitement
Enzymatique
Substitutif



déficit enzymatique
=
défaut d'élimination



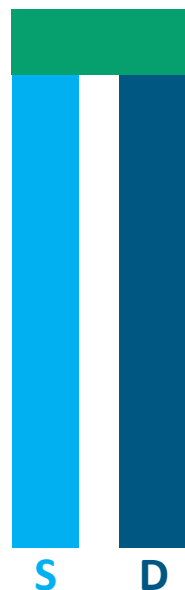
Eviter
l'accumulation



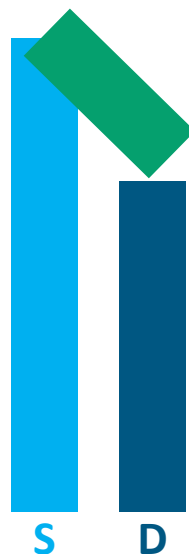
Traitement par
Réduction de
Substrat

Traitement spécifique de la maladie : deux stratégies

absence de maladie



maladie de Gaucher



S = synthèse
D = dégradation

Activité de l'enzyme
glucocérébrosidase très diminuée



Traitement Enzymatique Substitutif

1991 : alglucérase, 1994 : imiglucérase, 2010 : vélaglucérase

Cerezyme.
imiglucérase

VPRIV®

Traitement par Réduction de Substrat

2004 : miglustat, 2015 : eliglustat

zavesca®
miglustat

Cerdelga™
(eliglustat) capsules

Traitement spécifique : posologie et AMM

Molécule	Posologie usuelle	MG1 (adulte)	MG1 (enfant)	MG2	MG3
Imiglucérase	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	OUI
Vélaglucérase alpha	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	NI
Eliglustat* 1 gélule = 84 mg	ML : 1 gélule x1/jour MI : 1 gélule x2/jour MR : 1 gélule x2/jour MUR ou indéterminé : NI	OUI	NI	NI	NI
Miglustat 1 gélule = 100 mg	1 gélule x3/jour introduction progressive conseillée	OUI	NI	NI	NI



*La posologie d'eliglustat varie en fonction du profil métaboliseur CYP2D6 du patient : ML : métaboliseur lent, MI : métaboliseur intermédiaire, MR, métaboliseur rapide, MUR : métaboliseur ultra-rapide. NI : Non Indiqué.

Critères de choix du traitement spécifique

Le TES et l'éliglustat (qui est indiqué uniquement chez les adultes), sont des traitements de première intention (52-60). En cas de manifestations sévères, le CETG recommande de recourir préférentiellement au TES.

Le miglustat est réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat.

Chez des patients adultes MG1 traités et mal contrôlés, ou en cas d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses difficiles à gérer, de comorbidités, ou de souhait du patient, un changement de classe thérapeutique peut être envisagé (61-66).

- MG de type 2 = traitement symptomatique
- MG de type 3 = aucun effet du TES sur les manifestations neurologiques
- Thérapie génique en cours d'évaluation : très prometteur à moyen terme

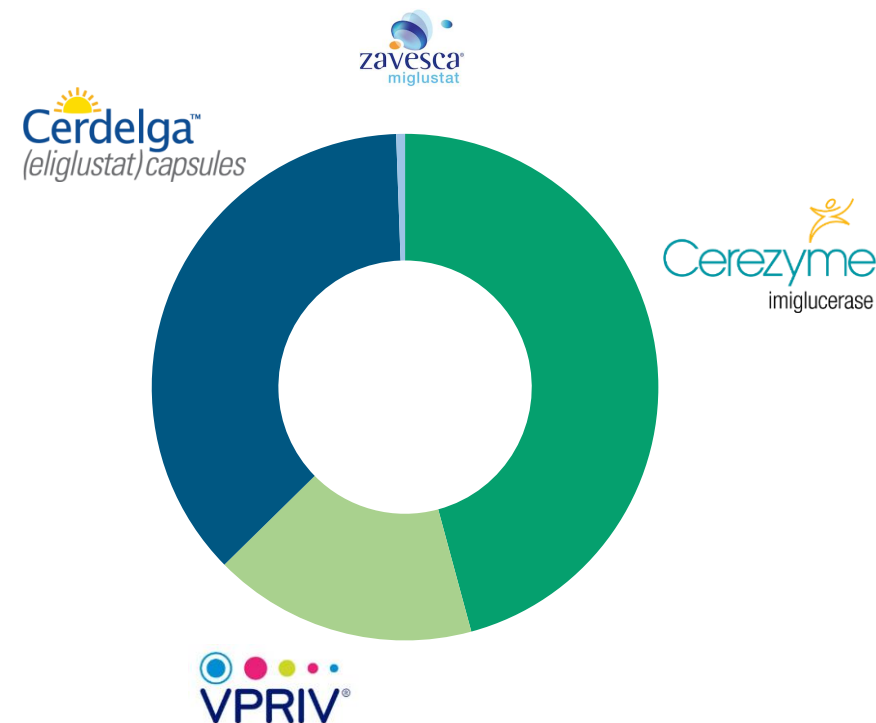
Etat des lieux du traitement en France fin 2024

Enzymothérapie substitutive

Réduction de substrat

imiglucérase & vélaglucérase	éliglustat
Voie intraveineuse : 2/mois AMM : toutes formes dont femme enceinte Aucune contre-indication Rares effets indésirables (< 2%) Administration domicile/HDJ ≈ 320 k€ par an	Voie orale : 2/jour AMM : adulte MG1 (études pédiatriques en cours) Génotypage 2D6 préalable : 5% de MuR Contre-indications : IHC, IRC sévère et grossesse (contraception obligatoire) EI bénins mais fréquents (30%) dans les 6 mois Nombreuses interactions médicamenteuses potentielles Délivrance mensuelle par rétrocession ≈ 215 k€ par an

356 patients traités (adultes = 90%)
62% Enzymothérapie - 38% Réduction de substrat



■ imiglucérase ■ vélaglucérase ■ éliglustat ■ miglustat

Traitement spécifique : quels résultats

Amélioration **rapide durant la 1^{ère} année** puis plus lente ensuite

- ✓ Correction de la numération des **globules** (hémoglobine et plaquettes) en 12 à 24 mois
- ✓ Diminution du volume du **foie** et de la **rate** (le retour à la normale n'est pas obligatoire)
- ✓ Amélioration de la **densité minérale osseuse** en 24 mois, normalisation possible en 8 ans
- ✓ Diminution du risque de **complication osseuse** (sans l'annuler)
- ✓ Correction de l'**asthénie**, amélioration de la **qualité de vie**
- ✓ Normalisation de la courbe de **croissance**
- ✓ Pas d'effet curatif (préventif ?) vis-à-vis de la **maladie de Parkinson**

Ne pas oublier les traitements non spécifiques

- Splénectomie (= extraction de la rate) : n'est plus indiquée depuis qu'il existe un traitement spécifique
→ risque infectieux, carcinologique et vasculaire (HTAP)
- Greffe de moelle osseuse : n'est pas indiquée au cours de la MG de type 1 : au cas par cas pour MG3
- Traitements des symptômes
 - médicamenteux : antalgiques, vitamine D, traitement de l'ostéoporose...
 - chirurgicaux : prothèses articulaires...
- Traitements préventifs : vaccinations habituelles (+ recommandations spécifiques en cas de splénectomie), soins dentaires
- Prise en charge des handicaps fonctionnels (notamment en cas de MG type 3)
- Education thérapeutique
- Volet social : ALD, médecine du travail, voyages...

Calendrier de suivi de la MG

Examens	1 ^{ère} Année		2 ^{ème} Année ⁴	3 ^{ème} Année ⁴	Années suivantes ^{4,7}
	M6 ⁴	M12			
Examen clinique	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Hémogramme	X ⁵	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase ¹	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan biochimique ²		X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs ³	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
IRM (de préférence) ou échographie abdominale	X	X		X	Bi annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)		X		X	Bi annuel
Ostéodensitométrie			X		Bi annuel
Echocardiographie, Scanner thoracique, EFR	en cas de signes cliniques d'appel ⁶				
Evaluation de la qualité de vie	X	X	Semestriel	Semestriel	X
Recherche d'anticorps anti-TES	en cas de réaction allergique, ou de diminution d'efficacité sous TES				

3 biomarqueurs de suivi : **LysoGL1** – Chitotriosidase – CCL18

forme dé acylée du
glucosylcéramide accumulé

Que sont-ils devenus

- **Pierre-Yves** a un génotype 2D6 ultra rapide : éliglustat contre-indiqué
 - ✓ il a finalement renoncé au traitement : il continue de travailler et a encore oublié sa consultation annuelle...
- **Sirandou** a été traitée par imiglucérase. La thrombopénie s'est rapidement corrigée et la splénomégalie avait disparu après 6 mois
 - ✓ son état cardiaque s'est brutalement dégradé : syndrome coronarien aigu et poussée d'HTAP : le projet d'assistance cardiaque a été refusé
 - ✓ elle est décédée après 8 mois de traitement

PNDS Gaucher 2022 : un travail d'équipe

Coordination : Dr Fabrice CAMOU

Pilotes de groupes et rédacteurs du PNDS

- Dr Nadia BELMATOUG, rhumatologue-interniste, coordinatrice du CRML et vice-présidente du CETG, Clichy.
- Pr Marc BERGER, hématologue biologiste, Clermont-Ferrand.
- Dr Bérengère CADOR-ROUSSEAU, interniste, Rennes.
- Dr Catherine CAILLAUD, généticien biologiste, Paris.
- Dr Fabrice CAMOU, interniste-inféctiologue et réanimateur, président du CETG, Bordeaux.
- Dr Yann NADJAR, neurologue, Paris.
- Dr Magali PETTAZZONI, biologiste, Lyon.
- Dr Samia PICHARD, pédiatre spécialisée en MHM, vice-présidente du CETG, Paris.
- Dr Christine SERRATRICE, interniste, Genève, Suisse.

Rédacteurs du PNDS

- Pr Soumeiya BEKRI, biologiste, Rouen.
- Dr Anaïs BRASSIER, pédiatre spécialisée en MHM, présidente du CETL, Paris.
- Dr Bérengère CADOR, interniste, Rennes.
- Dr Louis DAGNEAUX, orthopédiste, Montpellier.
- Dr Florence DALBIES, hématologue, Brest.
- Dr Roseline FROISSART, biologiste, Lyon.
- Mme Delphine GENEVAZ, responsable scientifique, association VML, Massy.
- Dr Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre spécialisée en MHM, Lille.
- Dr Bénédicte HIVERT, hématologue, Lille.
- Dr Vanessa LEGUY-SEGUIN, interniste, Dijon.
- Dr Catherine MARCEL, rhumatologue, Paris.
- Dr Agathe MASSEAU, interniste, Nantes.
- Dr Martin MICHAUD, interniste, Toulouse.
- Dr Yann NGUYEN, interniste, Clichy.
- Dr Yves-Marie PERS, rhumatologue, Montpellier.
- Dr Jérôme STIRNEMANN, interniste, Genève, Suisse.

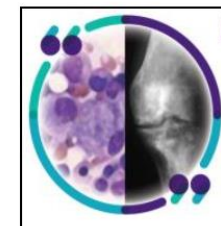
Relecteurs du PNDS

- Dr Jean-Meidi ALILI, pharmacien hospitalier, Paris.
- Dr Wassim ALLAHAM, radiologue, Clichy.
- Dr Leonardo ASTUDILLO, interniste, Toulouse.
- Dr Christine BROISSAND, pharmacienne hospitalière, Paris.
- Dr Dorothée CAMOU, médecin de PMI, Bordeaux.
- Dr Michaela DAN, pneumologue et patiente experte, Mulhouse.
- Dr Nahéma ISSA, interniste, Bordeaux.
- Dr Rose-Marie JAVIER, rhumatologue, Strasbourg.
- Pr Thierry LEVADE, biologiste, Toulouse.
- Dr Bertrand ROMINGER, médecin généraliste, Saucats.
- Dr Marie SZYMANOWSKI, pédiatre, Clermont-Ferrand.





Pré-Programme
Journée du CETG
Jeudi 15 janvier 2026



Inscription : samira.zebiche@aphp.fr



47, boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS

Merci de votre attention



ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS

Journal of Inherited Metabolic Disease, 2025; 48:e70037<https://doi.org/10.1002/jimd.70037>

Epidemiology of Gaucher Disease in France: Trends in Incidence, Mortality, Management, and Complications Over Three Decades

Yann Nguyen^{1,2}  | Maxime Beydon¹ | Karima Yousfi¹ | Samira Zebiche¹ | Dalil Hamroun³ | Anaïs Brassier⁴ | Samia Pichard⁴ | Laure Swiader⁵ | Thierry Billette de Villemeur⁶ | Bénédicte Héron⁶ | Florence Dalbies⁷ | Bérengère Cador⁸ | Anne-Sophie Guemann⁹ | Francis Gaches¹⁰ | Bénédicte Hivert¹¹ | Vanessa Leguy-Seguin¹² | Agathe Masseur¹³ | Robin Deshayes¹³ | Yves-Marie Pers¹⁴ | Magali Pettazzoni¹⁵ | Soumeia Bekri¹⁶ | Catherine Caillaud¹⁷ | Edouard Le Guillou¹⁷ | Marie Szymanowski¹⁸ | Leonardo Astudillo¹⁹ | Wladimir Mauhin²⁰ | Yann Nadjar²¹ | Christine Serratrice²² | Marc G. Berger^{23,24} | Fabrice Camou²⁵ | Nadia Belmatoug¹ | Jérôme Stirnemann²⁶ | French Evaluation of Gaucher Disease Treatment Committee

Gaucher disease, state of the art and perspectives

Fabrice Camou¹, Marc Berger²

JIM Journal of
Internal Medicine
Founded in 1863

in press