

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Maladie de Gaucher

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



Centre de Référence des Maladies Lysosomales  
(CRML)



Filière de santé maladies rares G2M



texte du PNDS

Avril 2022

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>4</b>
<b>Méthodologie</b> .....	<b>6</b>
<b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT</b> .....	<b>7</b>
<b>TEXTE DU PNDS DE LA MALADIE DE GAUCHER</b> .....	<b>11</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
1.1 Définition de la maladie de Gaucher	11
1.2 Epidémiologie	11
1.3 Professionnels impliqués	11
<b>2 DESCRIPTION DE LA MALADIE</b> .....	<b>12</b>
2.1 La MG de type 1	12
2.2 La MG de type 2	13
2.3 La MG de type 3	13
<b>3 COMPLICATIONS</b> .....	<b>15</b>
<b>4 DIAGNOSTIC</b> .....	<b>16</b>
<b>5 EVALUATION INITIALE</b> .....	<b>17</b>
5.1 Examens biologiques	17
5.2 Biomarqueurs	17
5.2.1 La glucosylsphingosine ou LysoGL1	18
5.2.2 La chitotriosidase	18
5.2.3 Le chemokine ligand 18 ou CCL18	18
5.3 Séquençage du gène <i>GBA</i>	18
5.4 Examens d'imagerie	19
5.5 Annonce du diagnostic et information du patient	20
5.6 Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire	20
<b>6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>21</b>
6.1 Critères d'indication du traitement spécifique	21
6.2 Traitements médicamenteux spécifiques	22
6.3 Critères de choix du traitement spécifique	23
6.4 Effets thérapeutiques attendus	23
6.5 Traitements non spécifiques	24
6.5.1 Splénectomie	24
6.5.2 Greffe de moelle osseuse	24
6.5.3 Traitements médicamenteux non spécifiques	25
6.5.4 Autres traitements non spécifiques	26
6.6 Perspectives thérapeutiques	27
<b>7 SITUATIONS PARTICULIERES</b> .....	<b>27</b>
7.1 Grossesse	27
7.2 Allaitement	28
7.3 Cancers et hémopathies	28
7.4 Syndromes parkinsoniens	29
<b>8 SUIVI DE LA MALADIE DE GAUCHER</b> .....	<b>29</b>
8.1 Objectifs du suivi	29
8.2 Rythme et contenu du suivi	29

<b>9</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>30</b>
	<b>Annexe 1. Situations devant faire évoquer une MG .....</b>	<b>39</b>
	<b>Annexe 2. Manifestations cliniques rares de la MG .....</b>	<b>40</b>
	<b>Annexe 3. Diagnostic biologique de la MG.....</b>	<b>41</b>
	<b>Annexe 4. Examens à réaliser au cours de la MG (diagnostic et suivi).....</b>	<b>42</b>
	<b>Annexe 5. Traitements spécifiques de la MG .....</b>	<b>46</b>
	<b>Annexe 6. Education thérapeutique, droits, associations de patients .....</b>	<b>48</b>
	<b>Annexe 7. Le registre français de la MG (RFMG) .....</b>	<b>49</b>
	<b>Annexe 8. La collection biologique nationale de la MG (ELODIE-MG) .....</b>	<b>50</b>
	<b>Annexe 9. Carte d'urgence et fiches d'urgence .....</b>	<b>51</b>
	<b>Annexe 10. Les laboratoires français référents .....</b>	<b>52</b>
	<b>Annexe 11. Liste des rédacteurs et relecteurs - coordonnées des centres de référence et de compétence .....</b>	<b>56</b>

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BAMARA	BAnque nationale de données MALadies RAres
CCL18	Chemokine ligand 18
CETG	Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
CETL	Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CR/CMHM	Centre de Référence/Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRP	C Reactive Protein, protéine C réactive
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
CYP2D6	Cytochrome 2D6
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECG	ElectroCardioGramme
EI	Effet Indésirable
ELODIE-MG	Etude LOngitudinale des Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la MG
EPP	Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ETP	Education Thérapeutique du Patient
Gamma GT	GammaGlutamyl Transférase
GBA	<i>Glucosidase Beta Acid</i> , $\beta$ -glucosidase acide, glucosylcéramidase, glucocérébrosidase
G2M	Groupement Maladies rares héréditaires du Métabolisme
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBMR	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence
LysoGL1	Lysoglucosylcéramide, lysohexosylcéramide, glucosylsphingosine
MG	Maladie de Gaucher
MG1	Maladie de Gaucher de type 1
MG2	Maladie de Gaucher de type 2
MG3	Maladie de Gaucher de type 3
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MIIs	Métaboliseurs Intermédiaires

MLs	Métaboliseurs Lents
MP	Maladie de Parkinson
MRs	Métaboliseurs Rapides
MURs	Métaboliseurs Ultra Rapides
NFS	Numération Formule Sanguine
PAL	Phosphatases alcalines
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
PSAP	Pro SAPosine
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RFMG	Registre Français de la Maladie de Gaucher
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
TCA	Temps de Céphaline Activée
TES	Traitement par Enzymothérapie Substitutive
TRS	Traitement par Réduction de Substrat
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales

---

## METHODOLOGIE

---

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de maladie de Gaucher (MG), maladie reconnue par l'assurance maladie comme une affection de longue durée (ALD).

Le PNDS n'a pas pour vocation d'être exhaustif concernant certaines spécificités de la MG et ne peut se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis du patient.

L'actualisation du PNDS en 2022 a été réalisée par les membres du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG), à la demande du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML), suivant la procédure de rédaction proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et conformément aux préconisations de la filière de santé maladies rares G2M - Maladies Héritaires du Métabolisme, établies en 2020. Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs (voir annexe 11). Chaque chapitre du PNDS a été réactualisé en deux temps : rédaction par un groupe de travail sous la responsabilité d'un pilote constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation lors de séances plénières. Le texte a ensuite été relu et corrigé par un groupe de relecteurs distincts des rédacteurs. Le texte final et l'argumentaire ont été définitivement approuvés en séance plénière par l'ensemble des pilotes et du coordonnateur le 20 avril 2022.

La plupart des membres du CETG ont, en tant qu'experts de la MG, des relations avec l'industrie pharmaceutique (invitations à des congrès, interventions comme orateurs, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Aucun membre de l'industrie pharmaceutique n'a participé à la rédaction ou à la relecture du PNDS.

---

# SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

---

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

## 1 INTRODUCTION

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase. La prévalence en France, est de l'ordre de 1/130 000 personnes. En 2022, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la Maladie de Gaucher (RFMG) (446 adultes et 75 enfants) parmi lesquels deux tiers sont traités. L'expression clinique est variable et le diagnostic peut être évoqué à tout âge. En France, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au moment du diagnostic est de 22 ans. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (traitement par enzymothérapie substitutive ou par réduction de substrat) n'est pas systématique. L'indication thérapeutique doit être validée de façon pluridisciplinaire par un groupe d'experts à partir de critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Un suivi régulier (clinique, biologique et radiologique) est indispensable.

## 2 EVALUATION INITIALE

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

### **Examen clinique**

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- **le type 1** (MG1) représente 95% des cas. Son expression clinique est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des formes sévères dès l'enfance. Il peut associer, à des degrés variables, une organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie), des cytopénies (thrombopénie, anémie et plus rarement leucopénie), des atteintes osseuses (infarctus, ostéonécroses aseptiques, fractures, diminution de la densité osseuse) à l'origine de douleurs aiguës et/ou chroniques et une asthénie parfois invalidante.
- **le type 2** (MG2) est une forme exceptionnelle (moins de 1% des cas), d'expression

très précoce (avant l'âge de 1 an), et de mauvais pronostic (décès avant l'âge de 3 ans).

- **le type 3 (MG3)** est une forme rare (moins de 5% des cas) associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable (anomalie des saccades oculaires, épilepsie, ataxie) débutant avant l'âge de 20 ans et des manifestations communes au type 1.

### **Diagnostic positif**

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

### **Examens complémentaires**

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

## **3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

En tant qu'ALD, toute MG relève de l'exonération du ticket modérateur. Conformément à la loi du 13 août 2004, le protocole de soins est établi par le médecin traitant et transmis au médecin conseil de l'assurance maladie pour accord de prise en charge à 100% des soins en lien avec la maladie. La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de MG est multidisciplinaire : elle est coordonnée par un médecin spécialiste en lien avec le CETG, le CRML ou un centre de référence/compétence des maladies héréditaires du métabolisme (CR/C MHM).

## Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

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

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

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

Deux TES ayant pour but de remplacer l'enzyme déficitaire sont actuellement commercialisées en France : l'**imiglucérase** (CEREZYME<sup>®</sup>) et la **vélaglucérase alpha** (VPRIV<sup>®</sup>). Le TES est administré par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, soit en hôpital de jour, soit à domicile selon le souhait du patient. Il existe par ailleurs deux médicaments qui exercent une action de réduction de substrat (TRS) en inhibant la glucosylcéramide synthase par des mécanismes différents : l'**éliglustat** (CERDELGA<sup>®</sup>), analogue de la céramide et le **miglustat** (ZAVESCA<sup>®</sup>), analogue du D-glucose dont l'inhibition est moins spécifique et moins puissante. Les TRS sont administrés par voie orale. Le TES est un traitement de première intention de la MG1. Seule l'imiglucérase possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la MG3. L'éliglustat est une alternative au TES de la MG1 de l'adulte. Le miglustat est un traitement de seconde intention réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat. Il n'existe aucun traitement spécifique de la MG2.

## **Autres mesures thérapeutiques**

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

## **4 SUIVI**

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

## **5 INFORMATIONS UTILES**

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

## 1 INTRODUCTION

### 1.1 Définition de la maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale de transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou  $\beta$ -glucosidase acide, GBA) ou exceptionnellement en son activateur, la saposine C (1, 2). La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucosylcéramide (ou glucocérébroside), sphingolipide issu de la dégradation des membranes cellulaires, en céramide (ou cérébroside) et glucose. Dans la MG, le glucosylcéramide non dégradé s'accumule principalement dans les lysosomes des macrophages. Ces derniers adoptent alors une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher) (3).

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- La MG de type 1 dont l'expression est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des formes sévères dès l'enfance. Il peut associer à des degrés variables une organomégalie, des cytopénies et des atteintes osseuses.
- La MG de type 2 est une forme exceptionnelle, d'expression très précoce et de mauvais pronostic.
- La MG de type 3 est une forme rare associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable et des manifestations communes au type 1.

### 1.2 Epidémiologie

L'incidence annuelle moyenne de la MG est de l'ordre de 1/50 000 naissances. Elle est toutefois très variable selon les populations et elle peut atteindre 1/1 000 naissances dans la population juive ashkénaze. La prévalence est estimée à 1/130 000 dans la population française (4). En 2021, 521 patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la MG (RFMG) : 446 adultes et 75 enfants.

### 1.3 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste de la MG ou des maladies héréditaires du métabolisme (MHM).

Les professionnels les plus souvent impliqués sont : médecin traitant, pédiatre, interniste, hématologue, neurologue, hépatologue, rhumatologue, biologiste, généticien, radiologue, pharmacien hospitalier, cardiologue, chirurgien orthopédiste, gynécologue-obstétricien, médecin rééducateur, pneumologue ou tout autre professionnel dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique. L'équipe paramédicale a un rôle essentiel dans la prise en charge.

## **2 DESCRIPTION DE LA MALADIE**

### **2.1 La MG de type 1**

La MG de type 1 (MG1) est la forme la plus fréquente et représente 95% des cas. En France, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au moment du diagnostic est de 22 ans (4). Les éléments qui conduisent le plus fréquemment au diagnostic de la MG1 sont la thrombopénie, la splénomégalie et l'atteinte osseuse à type d'ostéonécrose aseptique ou d'infarctus osseux. Diverses situations sont susceptibles d'évoquer le diagnostic de MG (voir annexe 1).

La MG1 peut se manifester par :

- Une **splénomégalie**, très fréquente (plus de 90% des cas), parfois volumineuse pouvant s'accompagner de douleurs importantes en cas d'infarctus splénique.
- Une **hépatomégalie** (60 à 80% des cas).
- Des **cytopénies** (thrombopénie, anémie, plus rarement leucopénie).
- Des **signes hémorragiques**, le plus souvent modérés : épistaxis parfois depuis l'enfance, gingivorragies, hématomes spontanés, pétéchies ou antécédents d'hémorragies lors de gestes chirurgicaux ou de traumatismes.
- Des **atteintes osseuses** à l'origine de douleurs aiguës sous forme de crises osseuses hyperalgiques prédominant au bassin et aux membres inférieurs, plus rarement aux membres supérieurs et/ou de douleurs chroniques osseuses et articulaires. Ces douleurs peuvent être en rapport avec des infarctus, des ostéonécroses aseptiques, des fractures pathologiques. Elles peuvent s'associer à des signes inflammatoires locaux et systémiques (fièvre, œdème), simulant un tableau clinique d'ostéomyélite. Une ostéopénie ou une ostéoporose peuvent survenir y compris chez des patients jeunes. Les atteintes osseuses peuvent être asymptomatiques, uniquement dépistées par des

examens d'imagerie (5).

- Une **asthénie**, fréquente, susceptible de retentir sur la vie scolaire et socio-professionnelle et d'altérer la qualité de vie (évaluation par échelle de type [EQ5D](#)) (6).
- D'autres **manifestations plus rares** (voir annexe 2).

### **Spécificités pédiatriques**

La présentation clinique de la MG1 chez l'enfant s'apparente à celle de l'adulte. La précocité des symptômes est généralement corrélée avec la sévérité de la maladie. La splénomégalie est présente dans environ 95% des cas. En l'absence de traitement, il s'associe, dans la majorité des cas, un retard de la croissance et/ou pubertaire (7, 8). L'atteinte osseuse est comparable à celle de l'adulte. Les crises osseuses douloureuses sont classiques chez les enfants (30%) (3). L'asthénie, la douleur et la qualité de vie sont évaluées par des échelles adaptées à l'enfant.

## **2.2 La MG de type 2**

La MG de type 2 (MG2) est très rare (moins de 1% des cas). Les patients n'ont en général aucun symptôme à la naissance puis développent pendant la première année de vie une atteinte neurologique progressive et sévère associant une irritabilité, une hypertonie ou une hypotonie, une épilepsie, une paralysie supra nucléaire avec un strabisme évoluant vers une ophtalmoplégie complète. L'hépto-splénomégalie est habituelle. Il peut y avoir une ichtyose dans les formes très précoces. Ces symptômes évoluent en général vers une dysphagie, un stridor, une cachexie puis le décès survient pendant les trois premières années de vie (9, 10). Il n'existe pas de traitement spécifique de la MG2 : la prise en charge est symptomatique et palliative (11-13).

Plus rarement la MG2 débute en anténatal (forme périnatale létale). La mort survient *in utero* ou rapidement après la naissance, souvent après un accouchement prématuré. Il est souvent décrit une anasarque non immune parfois associée à une thrombopénie anténatale, un immobilisme fœtal, une ichtyose, une hépto-splénomégalie et une arthrogyrose (14-16).

## **2.3 La MG de type 3**

La MG de type 3 (MG3) est une forme rare de MG (5% des cas en France) qui regroupe des phénotypes très hétérogènes dont le diagnostic peut n'être fait qu'à l'âge adulte. Aux

atteintes décrites dans la MG1, s'ajoutent des signes neurologiques, parfois discrets, qui apparaissent le plus souvent dans l'enfance :

- Un **trouble du regard** qui peut constituer la seule anomalie de l'examen neurologique. Il est fréquemment, mais inconstamment, associé à un **strabisme convergent**.

Trois tests spécifiques doivent être réalisés pour mettre en évidence un trouble du regard :

- L'examen de la poursuite oculaire : on demande au patient de suivre visuellement une cible qui se déplace.
- La recherche du réflexe oculo-céphalique (le patient doit arriver à fixer un point en face de lui tout en lui bougeant la tête en horizontalité et verticalité).
- L'examen des saccades oculaires (il s'agit d'observer le mouvement des yeux lorsqu'on demande au patient de regarder rapidement à droite, à gauche, en haut, en bas).

Typiquement, dans la MG3, seules les saccades horizontales sont anormales car l'origine est supra-nucléaire. Elles sont lentes voire absentes (paralysie du regard) provoquant un clignement compensatoire des paupières lors de l'examen. L'examen de la poursuite oculaire et le réflexe oculo-céphalique sont normaux. L'examen systématique des saccades oculaires est d'autant plus important que cette anomalie donne rarement lieu à une plainte du patient.

- Des **troubles moteurs** : syndrome cérébelleux, tremblements, myoclonies (pouvant prendre l'allure d'un tremblement irrégulier), dystonie, syndrome parkinsonien, syndrome pyramidal (avec spasticité en cas de sévérité).
- Une **épilepsie** : les types de crises sont variables et peuvent co-exister chez un même patient. Il peut s'agir de crises généralisées tonico-cloniques (avec perte de connaissance) ou généralisées myocloniques (sans perte de connaissance).
- Des **troubles cognitivo-comportementaux** : troubles du développement intellectuel, troubles des apprentissages, troubles du spectre autistique, troubles de l'attention/hyperactivité, déclin cognitif chez l'adulte (dépistage par les tests MMSE et BREF) (17, 18).

La forme la plus sévère de la MG3 est un tableau d'**encéphalopathie chronique** d'aggravation progressive, pouvant évoluer jusqu'à un handicap majeur, associant troubles moteurs (dont myoclonies), cognitifs, et épilepsie sévère pharmaco-résistante (on utilise aussi le terme épilepsie myoclonique progressive).

La MG3 peut également provoquer une **cyphose thoracique** même en absence de tassements vertébraux, des **opacités cornéennes** et des **calcifications valvulaires** en cas de génotype homozygote D409H (c.1342G>C) (19).

### **3 COMPLICATIONS**

L'évolution de la MG peut être émaillée :

- D'un **syndrome hémorragique**, lié à la sévérité de la thrombopénie (60 à 90% des cas) et/ou à une thrombopathie et/ou à des troubles de la coagulation (3).
- D'**atteintes osseuses** qui peuvent survenir à n'importe quel moment du suivi, plus rarement chez les patients traités (4). Les fractures pathologiques et certaines ostéonécroses, en particulier de la tête fémorale et du plateau tibial, peuvent se compliquer d'arthrose et sont sources de douleurs chroniques, impactant le pronostic fonctionnel et justifiant parfois, un remplacement prothétique de l'articulation concernée (3). Plus rarement, peuvent être observées une cyphose thoracique ou une gibbosité en cas de tassements vertébraux. Les complications osseuses peuvent avoir un retentissement significatif, tant sur le plan fonctionnel que sur la qualité de vie des patients (20).
- D'une augmentation du risque de survenue d'**hémopathies** principalement lymphoïdes: gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)/myélomes et lymphomes et de **cancers** notamment de carcinomes hépatocellulaires et rénaux (21-26).
- D'une augmentation du risque de **syndrome parkinsonien** (27, 28).
- D'une augmentation de risque de **neuropathie périphérique** en cas de MG1 (29).

Les patients splénectomisés sont exposés à une aggravation de leur maladie (30) par augmentation du risque de survenue d'événements osseux (31), de fibrose hépatique voire de cirrhose (32, 33) et d'HTAP (34).

## 4 DIAGNOSTIC

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.

L'expertise biologique est importante pour l'interprétation des résultats, tout particulièrement sur taches de sang, et tout résultat anormal ou douteux doit être confirmé par des analyses complémentaires dans un LBMR avant d'affirmer le diagnostic de MG.

Le myélogramme n'est pas recommandé pour réaliser le diagnostic de la MG. S'il est réalisé (exploration d'une thrombopénie et/ou splénomégalie, pic monoclonal...), il peut montrer des macrophages d'aspect caractéristique (cellules de Gaucher) mais ces cellules sont parfois difficiles à détecter ou identifier.

## 5 EVALUATION INITIALE

(voir annexe 4 - tableau 1)

L'évaluation initiale repose sur un examen clinique complet (y compris dentaire et ophtalmologique), des examens biologiques et d'imagerie.

Selon la présentation clinique, d'autres investigations doivent être envisagées.

### 5.1 Examens biologiques

- **Numération Formule Sanguine (NFS)**

Elle évalue la sévérité des cytopénies. En cas de splénectomie, l'hémogramme peut être normal.

- **Ferritine**

Elle est fréquemment augmentée. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est quant à lui normal.

- **Electrophorèse des protéines sériques + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques (37).**

- **Taux de prothrombine (TP, ou temps de Quick, TQ) et temps de céphaline activée (TCA)**

En cas d'anomalie, rechercher un déficit en facteur de coagulation parfois rencontré dans la MG (38, 39).

- **Bilan hépatique** : transaminases, gammaglutamyl transférase (Gamma GT), phosphatases alcalines (PAL) et bilirubine totale

- **Créatinine** et évaluation du **débit de filtration glomérulaire**

- **Ionogramme sanguin, glycémie** et **albuminémie**

- **Calcium, phosphore, 25(OH) vitamine D**

La carence en vitamine D est plus fréquente que dans la population générale (40).

- **Acide folique** et **vitamine B12**

- **Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)**

Une diminution du cholestérol HDL est fréquente (41).

### 5.2 Biomarqueurs

Le dosage plasmatique de trois biomarqueurs sanguins est recommandé : le LysoGL1 qui reflète l'accumulation du sphingolipide (glucosylcéramide), la chitotriosidase et le CCL18 qui reflètent l'activation macrophagique.

### **5.2.1 La glucosylsphingosine ou LysoGL1**

Ce biomarqueur est toujours élevé chez les patients atteints de MG par déficit enzymatique ou déficit en saposine C (35). Il est plus sensible et plus spécifique que les autres biomarqueurs (42). Même s'il existe une grande variabilité des taux plasmatiques entre les patients au moment du diagnostic (43), son élévation est corrélée à la sévérité hématologique (hépato-splénomégalie, cytopénie) mais pas à l'atteinte osseuse (35, 44, 45). Le LysoGL1 plasmatique peut être dosé en multiplex avec d'autres lysosphingolipides, permettant le diagnostic différentiel des maladies de Niemann-Pick de type A/B et C (46). Le dosage du LysoGL1 sur tache de sang sur papier buvard n'est pas réalisé en France en 2022.

### **5.2.2 La chitotriosidase**

La chitotriosidase est classiquement très augmentée dans la MG et plus modérément dans d'autres pathologies (lysosomales ou non) (47). L'activité est effondrée chez 6% de la population générale du fait de la présence d'un variant sur le gène de la chitotriosidase *CHIT1* (48). Ce variant n'a pas d'impact clinique mais empêche l'utilisation de la chitotriosidase comme biomarqueur chez les patients homozygotes pour ce variant.

### **5.2.3 Le chemokine ligand 18 ou CCL18**

Le CCL18 est augmenté dans la MG. Il a une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la chitotriosidase dont il constitue une alternative en cas de déficit en chitotriosidase (49).

## **5.3 Séquençage du gène *GBA***

L'analyse du gène *GBA* doit être réalisée chez tous les patients et permet de confirmer le diagnostic biochimique. En cas de suspicion de déficit en saposine C (exceptionnel), un séquençage du gène prosaposine *PSAP* devra être réalisé. Plus de 500 variants (mutations) ont été décrits sur le gène *GBA*. Les principales corrélations génotype/phénotype sont :

- c.1226A>G (ou N370S aujourd'hui renommé p.N409S) : la présence de ce variant à l'état homo ou hétérozygote exclut le risque de MG de type 2 ou 3.
- c.1448T>C (ou L444P aujourd'hui renommé p.L483P) : présent à l'état homozygote, ce variant est généralement associé à une MG de type 2 ou 3.
- c.1342G>C (ou D409H aujourd'hui renommé p.D448H) : présent à l'état homozygote, ce variant est associé aux calcifications valvulaires de la MG3.

Les patients porteurs de deux variants « nuls » générant une absence totale d'activité enzymatique (RecNcil, c.84dup...) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (forme fœtale, MG2). Les variations phénotypiques intra-familiales sont fréquentes et encore mal expliquées (gènes modificateurs).

## 5.4 Examens d'imagerie

- **IRM ou échographie abdominale**

- **IRM osseuse**

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 magnétique d'une ostéonécrose aseptique ou d'un infarctus récent) ou ancien.
- suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie et sous traitement.
- objectiver des lésions d'ostéocondensation ou d'ostéosclérose des os plats (en faveur d'un infarctus osseux antérieur) ou des os longs, un amincissement de la corticale, des lésions lytiques, une déformation fémorale en flacon d'Erlenmeyer.

Plusieurs scores, non réalisés en routine, sont utilisés en recherche clinique dans les centres de référence (50). Disponible dans certains centres, l'**IRM corps entier** permet de réaliser en un seul temps une IRM abdominale et une IRM osseuse. Quelle que soit la méthode utilisée, le radiologue doit pouvoir quantifier le degré d'infiltration osseuse ([Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)). En cas d'indisponibilité ou de contre-indication à la réalisation d'une IRM osseuse, une scintigraphie osseuse au Technétium 99m peut être réalisée.

- **Radiographies du squelette entier**

- **Radiographie thoracique**

- **Ostéodensitométrie** (rachis lombaire et col fémoral)

La diminution de la minéralisation osseuse est définie de la façon suivante :

- ostéopénie : Z-score < -2 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T-score entre -1 et -2,5 après l'âge de 50 ans ou après la ménopause.
- ostéoporose : Z-score ≤ -3 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T-score ≤ -2,5 après l'âge de 50 ans ou après la ménopause.

**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.

### **5.5 Annonce du diagnostic et information du patient**

Au cours de la consultation d'annonce au patient ou à ses représentants, une information sur la MG et son type sera délivrée ainsi que sur son suivi et les différentes possibilités thérapeutiques. On proposera une consultation de génétique et une prise en charge psychologique et sociale. La demande de consentement pour le génotypage aura lieu lors de cette consultation. Le patient ou son représentant sera informé de l'existence d'associations de patients, nationales et internationales, et de la possibilité d'être inclus dans le RFMG, dans la BANque nationale de données MALadies RAres (BAMARA) et dans la Collection biologique ELODIE-MG (consentements et détails en annexe 8). La carte d'urgence élaborée par le ministère de la Santé, sera remise et expliquée au malade et/ou à sa famille (voir annexe 9). Le médecin traitant sera informé du diagnostic : il est un partenaire clé dans la prise en charge du patient.

### **5.6 Conseil génétique, diagnostic prénatal/préimplantatoire**

Une fois le diagnostic de MG établi, il est recommandé d'adresser le patient à un généticien qui pourra assurer au mieux le **conseil génétique intra-familial**.

Dans la famille d'un patient atteint de MG, le conseil génétique visera :

- à diagnostiquer une éventuelle MG chez les frères et sœurs du patient afin de leur permettre l'accès aux thérapies actuellement disponibles, le cas échéant.

- à discuter de l'intérêt de rechercher chez un individu majeur un éventuel statut hétérozygote (porteur) pour la maladie chez les ascendants, collatéraux, et descendants du patient. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie pour la maladie chez les conjoints est surtout utile en cas de consanguinité ou si le conjoint est d'origine ashkénaze.

Un **diagnostic prénatal** (ou préimplantatoire) peut être proposé aux couples ayant un risque d'avoir un enfant atteint de forme grave de MG (forme fœtale, type 2 ou type 3).

## **6 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

### **6.1 Critères d'indication du traitement spécifique**

La mise en route d'un traitement spécifique de la MG n'est pas systématique. En 2022, en France, deux tiers des patients suivis reçoivent un traitement spécifique. Idéalement, l'indication thérapeutique est validée par les experts d'un centre de référence labellisé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du CETG. La décision est partagée avec le patient.

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 < 50x10<sup>9</sup>/L**

Les recommandations du CETG sont de traiter une thrombopénie symptomatique ou inférieure à 50x10<sup>9</sup>/L et de ne pas traiter au-dessus de 100x10<sup>9</sup>/L en l'absence de signe hémorragique. Entre 50 et 100x10<sup>9</sup>/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 ≤ -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**

Il n'existe pas de traitement spécifique de la MG2.

S'il n'y a aucun critère formel, l'indication thérapeutique se discute en RCP, au cas par cas, notamment en cas d'altération de la qualité de vie en rapport avec la MG et chez tout enfant symptomatique.

## 6.2 Traitements médicamenteux spécifiques

(voir annexe 5)

Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement poursuivi à vie. Une interruption du traitement se traduit en général par une recrudescence des signes cliniques, précédée d'une réascension des biomarqueurs (51). Il existe actuellement deux types de traitements spécifiques de la MG : le traitement par enzymothérapie substitutive et le traitement par réduction de substrat.

### Traitement par enzymothérapie substitutive (TES)

La substitution enzymatique vise à compenser la diminution de l'activité de la glucocérébrosidase. Deux TES sont commercialisés en France :

- **Imiglucérase** (CEREZYME<sup>®</sup>, AMM en novembre 1997) : [RCP imiglucérase](#)
- **Vélaglucérase alpha** (VPRIV<sup>®</sup>, AMM en août 2010) : [RCP vélaglucérase alpha](#)

### Traitement par réduction de substrat (TRS)

Le principe du TRS est d'inhiber l'activité de la glucosylcéramide synthase qui permet la synthèse de glucosylcéramide à partir de glucose et de céramide. Deux TRS sont commercialisés en France :

- **Miglustat** (ZAVESCA<sup>®</sup>, AMM en novembre 2002, ou génériques) : [RCP miglustat](#)
- **Éliglustat** (CERDELGA<sup>®</sup>, AMM en janvier 2015) : [RCP éliglustat](#)

Le miglustat (imino-sucre) agit par analogie de structure avec le glucose.

L'éliglustat est un analogue du céramide qui inhibe de façon plus spécifique et plus puissante la glucosylcéramide synthase. L'éliglustat est métabolisé par le cytochrome CYP2D6. Sa prescription dépend du statut métaboliseur du patient, établi par un test salivaire ou sanguin (voir annexe 5).

### 6.3 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).

### 6.4 Effets thérapeutiques attendus

En cas de MG1 sous TES ou éliglustat, l'amélioration clinique et biologique est rapide la 1<sup>ère</sup> année, en particulier durant les 6 premiers mois, puis plus progressive les années suivantes. Les objectifs thérapeutiques attendus sont les suivants :

- correction de l'**anémie** habituellement obtenue après 12 à 24 mois de traitement.
- correction de la **thrombopénie** (plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$ , seuil de risque hémorragique). Certains patients conservent une thrombopénie modérée malgré le traitement (67-73).
- réduction puis stabilisation des **volumes hépatique et splénique** (le retour à un volume normal n'est pas toujours possible).
- diminution des **douleurs osseuses** et prévention des **événements osseux** qu'ils soient cliniques ou radiologiques. L'amélioration de l'infiltration osseuse, objectivée par IRM, est possible, le plus souvent dès les 24 premiers mois de traitement (74).
- stabilisation ou augmentation de la **densité minérale osseuse**. La densité minérale osseuse s'améliore après 24 mois de traitement et peut se normaliser après 8 ans de traitement (68-73).
- prévention ou diminution de l'**atteinte pulmonaire** interstitielle et de l'HTAP bien qu'elles soient en général peu sensibles au traitement spécifique.
- disparition de l'asthénie, normalisation de la vie scolaire et socio-professionnelle. Une amélioration voire une normalisation de la **qualité de vie** est observée le plus souvent.
- prévention et correction du **retard de croissance et/ou pubertaire**.

En cas de MG2, le TES n'est pas efficace (11, 12). Dans cette forme, la prise en charge est symptomatique et palliative (13).

En cas de MG3, l'efficacité du TES sur les cytopénies, les organomégalies et l'atteinte osseuse est comparable à la MG1 (75-77). En revanche, le TES n'a pas d'efficacité concernant l'évolution de la cyphose thoracique, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte neurologique, hormis, au mieux, une stabilisation de l'ophtalmoplégie (75, 78, 79).

Concernant les biomarqueurs, la diminution est importante durant la première année (environ 50%) et se poursuit plus lentement ensuite (35, 80, 81). La diminution semble comparable entre les TES et l'éliglustat (82). L'absence de diminution ou la ré-augmentation de ces paramètres biologiques doivent être considérées comme un signe d'appel d'une possible insuffisance ou d'une baisse d'efficacité du traitement.

## **6.5 Traitements non spécifiques**

### **6.5.1 Splénectomie**

En théorie, il n'y a plus d'indication de la splénectomie dans la MG à l'ère du traitement spécifique sauf en cas de rupture splénique ou de non-réponse au traitement spécifique avec thrombopénie profonde persistante. Il s'agit d'une situation exceptionnelle généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse (83). En cas de décision de splénectomie, les vaccinations recommandées par le haut conseil de la santé publique ([Recommandations HCSP](#)) doivent être réalisées deux semaines au minimum avant le geste chirurgical. Les patients splénectomisés doivent être informés du risque infectieux (bactéries encapsulées). Ils doivent être munis d'une carte de patient splénectomisé.

### **6.5.2 Grefe de moelle osseuse**

La greffe de moelle osseuse n'est pas proposée en France dans la MG1 en raison de la supériorité du rapport bénéfice/risque du traitement spécifique. Elle peut être proposée, au cas par cas, au cours de la MG3.

### **6.5.3 Traitements médicamenteux non spécifiques**

- **Antalgiques**

Le traitement des douleurs osseuses chroniques et des crises douloureuses osseuses peut nécessiter des antalgiques de palier III (opioïdes forts).

- **Vitamine D**

L'objectif est de maintenir un taux de calcidiol (ou 25 (OH) D = forme mono-hydroxylée de la vitamine D3) normal ( $\geq 75$  nmol/L ou 30 ng/mL). La substitution vitaminique est réalisée par apport de cholécalférol (vitamine D<sub>3</sub>, humaine) ou d'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>, végétale) (40). Pour les enfants, il convient de suivre les recommandations habituelles de substitution (84).

- **Calcium**

Il faut assurer un apport suffisant entre 1 g et 1,5 g/j.

- **Bisphosphonates per os**

Ces traitements sont uniquement indiqués chez les adultes en cas de tassement vertébral en rapport avec une ostéoporose. Aucune donnée n'est disponible quant à la diminution du risque fracturaire. Ils ne sont pas indiqués chez les femmes en âge de procréer.

- **Anti épileptiques** : en cas d'épilepsie.

- **Vaccinations**

En dehors du cas particulier des patients splénectomisés (voir ci-dessus), il n'y a pas de spécificité concernant les recommandations vaccinales au cours de la MG : se référer au [calendrier vaccinal](#) du ministère des solidarités et de la santé, mis à jour chaque année. Concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2, elle suit les [recommandations du ministère des solidarités et de la santé](#).

- **Antibiothérapie**

- antibioprophylaxie avant l'implantation d'une prothèse articulaire, conformément aux [recommandations de la société française d'anesthésie-réanimation \(SFAR\)](#)
- antibiothérapie préventive en cas de splénectomie (voir ci-dessus).
- antibiothérapie curative en cas d'ostéomyélite (exceptionnel) pouvant survenir notamment après la biopsie d'un infarctus osseux (geste contre-indiqué).
- antibiothérapie curative, ciblant les bactéries encapsulées en cas d'infection intercurrente chez un patient splénectomisé.

#### **6.5.4 Autres traitements non spécifiques**

- **Traitement orthopédique**

- mise en décharge avec cannes anglaises en cas d'ostéonécrose aseptique des membres inférieurs.
- corset en cas de tassements vertébraux...
- ostéosynthèses des fractures, prothèses articulaires, arthrodèses sur avis chirurgical orthopédique.

- **Médecine physique et de réadaptation, kinésithérapie**

La prise en charge doit être adaptée aux handicaps fonctionnels persistants après traitement orthopédique.

- **Corrections auditive, oculaire et orthoptique** (rééducation des troubles de l'oculomotricité)

La correction des handicaps sensoriels concerne principalement les MG3.

- **Soins dentaires et stomatologiques**

Il convient d'assurer une hygiène dentaire rigoureuse en raison de la fréquence des caries et de la fragilité dentaire (85). La prise en charge spécialisée est indispensable en cas d'atteinte osseuse mandibulaire.

- **Gestion du polyhandicap**

En cas d'évolution vers un polyhandicap essentiellement dans les formes neurologiques, il pourra être nécessaire de prévoir des 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-escarres, lit médicalisé, oxygène à domicile, matériel d'aspiration, trachéotomie, chambre à cathéter implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse

périphérique ou centrale, sonde nasogastrique ou de gastrostomie, en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

- **Education thérapeutique, droits, associations de patients** : voir annexe 6

## 6.6 Perspectives thérapeutiques

- L'éliglustat est en cours d'évaluation clinique chez l'enfant.
- Le traitement par molécule chaperonne pharmacologique (ambroxol, arimoclomol), dont l'objectif est de restaurer partiellement l'activité enzymatique résiduelle, est en cours d'évaluation clinique (86).
- L'enjeu thérapeutique est d'identifier des traitements spécifiques visant une diffusion tissulaire large, notamment dans des « zones sanctuaires » non atteintes par les thérapeutiques actuelles telles que le système nerveux central pour les MG3. Ainsi, le venglustat, inhibiteur de la glucosylcéramide synthase avec passage de la barrière hémato-encéphalique, est en cours d'évaluation clinique chez des patients MG3 (87, 88).
- La thérapie génique est une stratégie destinée à remplacer le gène déficitaire (transduction) au moyen d'un vecteur (modification génique *in vivo*) ou par la réinjection de cellules souches génétiquement modifiées *ex vivo*. L'évaluation clinique est en cours (89-92).

## 7 SITUATIONS PARTICULIERES

### 7.1 Grossesse

La grossesse et l'accouchement justifient une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir le rhumatologue, le pédiatre, l'interniste, l'hématologue, l'obstétricien, l'anesthésiste et le spécialiste de l'hémostase. En effet chez les patientes ayant une maladie sévère ou non traitée, la grossesse peut aggraver les signes de la MG, et la MG peut retentir sur la grossesse et l'accouchement :

- aggravation de la thrombopénie et des troubles de l'hémostase pouvant contre-indiquer l'anesthésie péridurale et provoquer une hémorragie du post-partum. Un contrôle du bilan hématologique et notamment du bilan de coagulation avant l'accouchement est impératif.

- apparition de crises douloureuses osseuses (infarctus osseux, ostéonécrose aseptique), d'ostéopénie, de fracture pathologique.

Le rapport bénéfice/risque du TES au cours de la grossesse est très favorable. La poursuite du TES pendant la grossesse est conseillée et son instauration doit être évoquée chez toute femme enceinte ayant une MG. De plus, le TES limite les risques d'hémorragie du post partum (93).

Les études menées chez l'animal n'ont montré aucun effet délétère direct ou indirect du TES sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (93-96).

Faute de données suffisantes, l'éliglustat et le miglustat sont contre-indiqués au cours de la grossesse (97). Ces deux traitements nécessitent une contraception chez les femmes en âge de procréer. En cas de désir de grossesse, il convient de privilégier un TES plutôt qu'un TRS. Si la patiente est déjà sous TRS, il faut le remplacer par un TES.

La prescription de miglustat chez un homme impose une contraception masculine car cette molécule altère la spermatogénèse. La contraception doit être poursuivie jusqu'à trois mois après l'arrêt du miglustat.

## **7.2 Allaitement**

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. Toutefois, il est probable que l'enzyme thérapeutique soit détruite par le tractus gastro-intestinal de l'enfant. Le TES peut être poursuivi en cas d'allaitement. L'éliglustat et le miglustat sont contre-indiqués.

## **7.3 Cancers et hémopathies**

La prise en charge d'un cancer ou d'une hémopathie suit les recommandations habituelles. Aucune donnée publiée ne justifie de recommander une modification de traitement. Si le patient n'est pas traité pour sa MG, le TES peut être discuté afin de limiter au maximum l'impact cumulé de la chimiothérapie et celui de la MG sur les cytopénies, l'organomégalie ou l'ostéopénie, mais le délai d'efficacité peut en limiter le bénéfice thérapeutique attendu. La prescription d'éliglustat impose une vigilance compte tenu du risque d'interactions médicamenteuses (21, 98).

#### **7.4 Syndromes parkinsoniens**

Il existe un risque plus important de survenue de maladie de Parkinson (MP) chez les patients MG par rapport à la population générale. Certains patients ont été diagnostiqués de leur MG à l'occasion de la prise en charge d'une MP. Le traitement spécifique de la MG n'a pas d'impact sur l'évolution d'une MP installée (99-101).

### **8 SUIVI DE LA MALADIE DE GAUCHER**

(voir annexe 4)

#### **8.1 Objectifs du suivi**

Le suivi de la MG est primordial pour :

- évaluer la sévérité de la maladie, détecter d'éventuelles complications et rechercher une comorbidité.
- évaluer la réponse de la maladie aux traitements : réévaluer le traitement en termes de tolérance, d'observance, de posologie et de modalités d'administration (traitement à domicile, séjour à l'étranger, désir de grossesse...).
- réévaluer l'abstention thérapeutique des patients non traités, par exemple en cas de désir de grossesse, d'intervention chirurgicale...
- évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie.

Il comprend un examen clinique, des examens biologiques et des explorations d'imagerie à réaliser régulièrement et systématiquement (68, 102-105).

#### **8.2 Rythme et contenu du suivi**

L'examen clinique et les examens biologiques et radiologiques sont détaillés dans les tableaux 2 à 4 de l'annexe 4.

## 9 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Lugowska A, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538-42.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).
4. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
5. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996-1013.
6. Zion YC, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):53.
7. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(6):389-97.
8. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J.* 2000;2(2):158-63.
9. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):75-84.
10. Roshan Lal T, Seehra GK, Steward AM, Poffenberger CN, Ryan E, Tayebi N, et al. The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology.* 2020;95(15):e2119-e30.
11. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):447-58.
12. 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.
13. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
14. Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24(4-5):205-22.
15. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A.* 2003;120A(3):338-44.
16. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB, French Type 2 Gaucher Disease Study G. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;28(1):39-48.
17. Steward AM, Wiggs E, Lindstrom T, Ukwuani S, Ryan E, Tayebi N, et al. Variation in cognitive function over time in Gaucher disease type 3. *Neurology.* 2019;93(24):e2272-e83.

18. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):49-58.
19. Altunbas G, Ercan S, Inanc IH, Ozer O, Kervancioglu S, Davutoglu V. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(4):446-8.
20. Masi L, Brandi ML. Gaucher disease: the role of the specialist on metabolic bone diseases. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):165-9.
21. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013;161(6):832-42.
22. de Fost M, Vom Dahl S, 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.
23. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Critical reviews in oncogenesis.* 2013;18(3):235-46.
24. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, Cador B, Bengherbia M, Yousfi K, et al. Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
25. 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.
26. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84(4):208-14.
27. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1353-7.
28. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2009;361(17):1651-61.
29. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133(10):2909-19.
30. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):319-36.
31. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):52-60.
32. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Qjm.* 2000;93(4):237-44.
33. Regenboog M, van Dussen L, Verheij J, Weinreb NJ, Santosa D, Vom Dahl S, et al. Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):819-27.
34. 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.

35. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*. 2011;118(16):e118-27.
36. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):304-9.
37. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009;23(2):215-24.
38. 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.
39. 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.
40. Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA. Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):113-20.
41. de Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JE, de Groot E, et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):267-72.
42. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
43. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79732.
44. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1082-9.
45. Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12).
46. Pettazzoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181700.
47. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288-92.
48. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Bliëk J, de Meulemeester TM, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25680-5.
49. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33-9.
50. 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.

51. Cozma C, Cullufi P, Kramp G, Hovakimyan M, Velmishi V, Gjipopulli A, et al. Treatment Efficiency in Gaucher Patients Can Reliably Be Monitored by Quantification of Lyso-Gb1 Concentrations in Dried Blood Spots. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13).
52. Weinreb NJ, Camelo JS, Jr., Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):100-11.
53. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris Feldman H, Ghosn M, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol.* 2021;96(9):1156-65.
54. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD010324.
55. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(7):695-706.
56. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):253-60.
57. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88(3):166-71.
58. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2013;88(3):179-84.
59. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.
60. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007;110(7):2296-301.
61. Deegan P, Fernandez-Sasso D, Giraldo P, Lau H, Panahloo Z, Zimran A. Treatment patterns from 647 patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:218-25.
62. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):347-56.
63. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol.* 2015;90(7):584-91.
64. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood.* 2017;129(17):2375-83.
65. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2355-62.

66. Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;51(2):116-24.
67. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology.* 2005;10(2):151-6.
68. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
69. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
70. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet.* 2008;73(5):430-40.
71. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119-26.
72. 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.
73. 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.
74. Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D. Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2969-75.
75. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011;33(2):131-9.
76. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):935-42.
77. El-Beshlawy A, Tytki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH, et al. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):47-56.
78. 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.
79. Aoki M, Takahashi Y, Miwa Y, Iida S, Sukegawa K, Horai T, et al. Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):63-4.
80. Arkadir D, Dinur T, Revel-Vilk S, Becker Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2018;93(6):E140-E2.
81. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):259-67.
82. Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, Mirzaian M, Wisse P, Overkleeft HS, et al. Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:28.

83. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4-5 years. *Br J Haematol.* 2012;158(4):528-38.
84. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012;19(3):316-28.
85. Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, Elstein D. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. *Oral Dis.* 2012;18(5):421-9.
86. Ciana G, Dardis A, Pavan E, Da Rioli RM, Biasizzo J, Ferino D, et al. In vitro and in vivo effects of Ambroxol chaperone therapy in two Italian patients affected by neuronopathic Gaucher disease and epilepsy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100678.
87. Peterschmitt MJ, Saiki H, Hatano T, Gasser T, Isaacson SH, Gaemers SJM, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Oral Venglustat in Patients with Parkinson's Disease and a GBA Mutation: Results from Part 1 of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled MOVES-PD Trial. *Journal of Parkinson's disease.* 2021.
88. Marshall J, Sun Y, Bangari DS, Budman E, Park H, Nietupski JB, et al. CNS-accessible Inhibitor of Glucosylceramide Synthase for Substrate Reduction Therapy of Neuronopathic Gaucher Disease. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2016;24(6):1019-29.
89. Sun Y, Liou B, Chu Z, Fannin V, Blackwood R, Peng Y, et al. Systemic enzyme delivery by blood-brain barrier-penetrating SapC-DOPS nanovesicles for treatment of neuronopathic Gaucher disease. *EBioMedicine.* 2020;55:102735.
90. Zheng J, Jeon S, Jiang W, Burbulla LF, Ysselstein D, Oevel K, et al. Conversion of Quinazoline Modulators from Inhibitors to Activators of beta-Glucocerebrosidase. *Journal of medicinal chemistry.* 2019;62(3):1218-30.
91. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte JA, Esplin JA, et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Human gene therapy.* 1998;9(17):2629-40.
92. Dahl M, Doyle A, Olsson K, Mansson JE, Marques ARA, Mirzaian M, et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2015;23(5):835-44.
93. Cohen Y, Frydman D, Rotem R, Kofman R, Zimran A, Revel-Vilk S, et al. Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(5):1165-73.
94. Komninaka V, Flevari P, Marinakis T, Karkaletsis G, Malakou L, Repa K. Outcomes of pregnancies in patients with Gaucher Disease: The experience of a center of excellence on rare metabolic Disease-Gaucher Disease, in Greece. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;254:181-7.
95. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):968-75.
96. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3-8.
97. Lukina E, Balwani M, Belmatoug N, Watman N, Hughes D, Gaemers SJM, et al. Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials. *JIMD Rep.* 2021;57(1):76-84.

98. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol*. 2014;165(4):427-40.
99. Elstein D, Alcalay R, Zimran A. The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):249-59.
100. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):752-7.
101. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):167-73.
102. 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.
103. Charrow J, Scott CR. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015;90 Suppl 1:S19-24.
104. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
105. Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, van 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 Inherit Metab Dis*. 2000;23(1):77-82.
106. Deriaz S, Serratrice C, Lidove O, Noel E, Masseau A, Lorcerie B, et al. [Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists]. *Rev Med Interne*. 2019;40(12):778-84.
107. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*. 2007;82(8):697-701.
108. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110-5.
109. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Goker-Alpan O, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab*. 2017;122(3):122-9.
110. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2021;11(1):2594.
111. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 33(3):291-300.
112. Roghi A, Poggiali E, Cassinerio E, Pedrotti P, Giuditta M, Milazzo A, et al. The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: morphological and functional evaluations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(4):244-8.
113. Goldblatt J, Beighton P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. *The British journal of dermatology*. 1984;111(3):331-4.
114. Kocic M, Djuricic SM, Djordjevic M, Savic D, Kecman B, Sarajlija A. Appendiceal involvement in a patient with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:109-11.
115. Ito J, Saito T, Numakura C, Iwaba A, Sugahara S, Ishii R, et al. A case of adult type 1 Gaucher disease complicated by temporal intestinal hemorrhage. *Case reports in gastroenterology*. 2013;7(2):340-6.

116. Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M. Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgraduate medical journal*. 1991;67(787):479-81.
117. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *The American journal of gastroenterology*. 1991;86(3):346-8.
118. Starosta RT, Vairo FPE, Dornelles AD, Basgalupp SP, Siebert M, Pedroso MLA, et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;22:100564.
119. Kaluzna M, Trzeciak I, Ziemnicka K, Machaczka M, Ruchala M. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):275.
120. Eghbali A, Hassan S, Seehra G, FitzGibbon E, Sidransky E. Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):23-7.
121. Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, Algur N, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):837-44.
122. Dayan B, Elstein D, Zimran A, Neshet G. Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM*. 2003;96(1):53-6.
123. Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015;90(7):577-83.
124. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(3):543-53.
125. Berger J, Vigan M, Pereira B, Nguyen TT, Froissart R, Belmatoug N, et al. Intra-monocyte Pharmacokinetics of Imiglucerase Supports a Possible Personalized Management of Gaucher Disease Type 1. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(4):469-82.
126. Serratrice C, Swiader L, Serratrice J, Weiller PJ, Verrot D. Initiation treatment with imiglucerase every 3 weeks in type 1 Gaucher disease. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):e71-2.
127. de Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*. 2007;92(2):215-21.
128. Hollak CE, de Fost M, Aerts JM, vom Dahl S. Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood*. 2007;109(1):387; author reply -8.
129. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):164-70.
130. Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantawy AA, Qin Y, et al. Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:37-43.
131. Sellos-Moura M, Barzegar S, Pan L, Shi P, Oommen S, Durant J, et al. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *J Immunol Methods*. 2011;373(1-2):45-53.
132. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(1):90-6.
133. Genevaz D, Arnoux A, Marcel C, Brassier A, Pichard S, Feillet F, et al. Transition from child to adult health care for patients with lysosomal storage diseases in France:

current status and priorities-the TENALYS study, a patient perspective survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):68.

134. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentre F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R156.

135. Stirnemann J, Rose C, Serratrice C, Dalbies F, Lidove O, Masseau A, et al. Impact of imiglucerase supply constraint on the therapeutic management and course of disease in French patients with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:62.

---

## ANNEXE 1. SITUATIONS DEVANT FAIRE EVOQUER UNE MG

---

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.

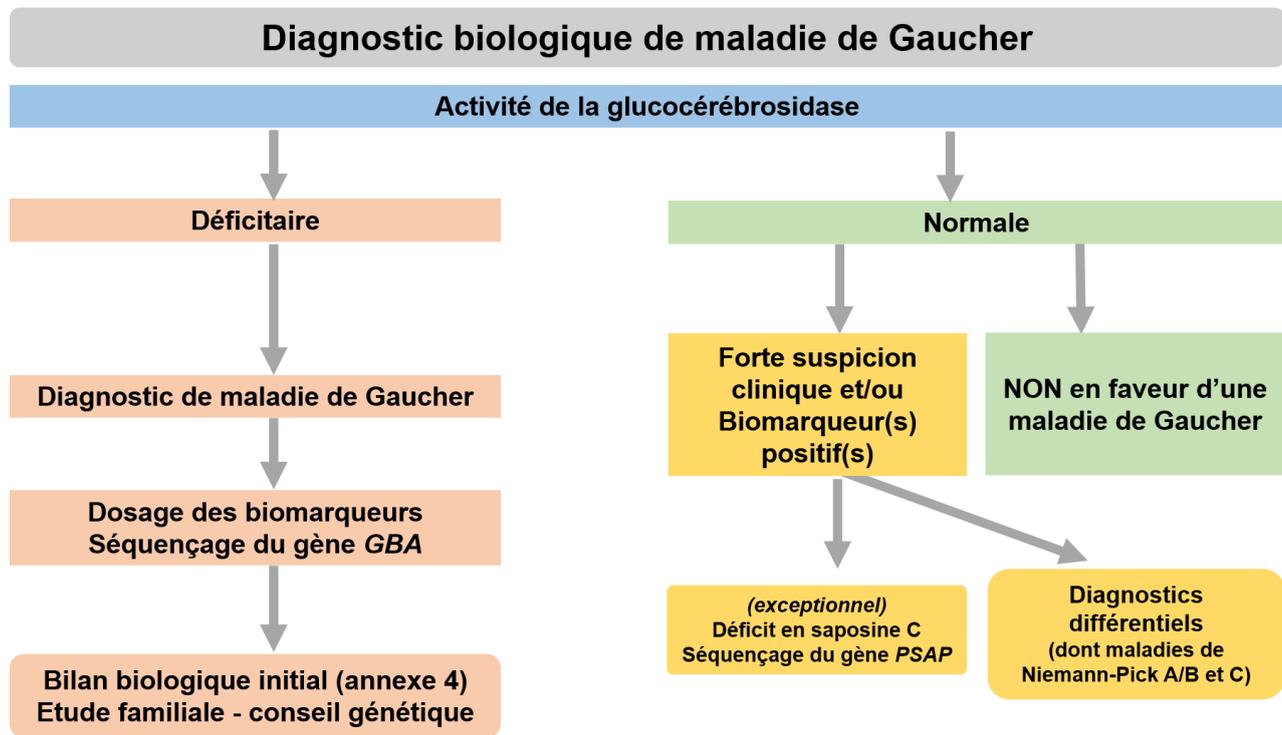
---

## ANNEXE 2. MANIFESTATIONS CLINIQUES RARES DE LA MG

---

- Biliaires : incidence des lithiases biliaires élevée au cours de la MG (111).
- Cardiaques : souffle cardiaque en lien avec une valvulopathie et beaucoup plus rarement douleurs thoraciques en lien avec une péricardite, parfois hémorragique, voire constrictive (112).
- Cutanées : pigmentation brun-jaune prédominant sur le visage et les tibias (113).
- Dentaires liées à l'infiltration mandibulaire : pseudo-kystes, parodontopathies : ref (85)
- Gastro-intestinales (très rares) : diarrhée et douleurs abdominales devant faire rechercher une entéropathie exsudative, adénopathies mésentériques, hyperplasie lymphoïde iléale, hémorragie digestive, infiltration colique (114-117).
- Hépatiques : cytolyse hépatique, stéatose, cirrhose (118).
- Métaboliques : développement d'une insulino-résistance (119).
- Ophthalmologiques : opacités cornéennes, amincissement de la rétine (120).
- Pulmonaires : toux et dyspnée liées à une pneumopathie interstitielle, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire notamment chez les splénectomisés (34).
- Rénales : insuffisance rénale ou syndrome néphrotique exceptionnellement rapportés, d'imputabilité à la MG incertaine (121).
- Salivaires (très rares) : diminution de sécrétion salivaire (122).

## ANNEXE 3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MG



## ANNEXE 4. EXAMENS A REALISER AU COURS DE LA MG (DIAGNOSTIC ET SUIVI)

**Tableau 1. Diagnostic et bilan initial de la maladie de Gaucher (enfants et adultes)**

Examen Clinique
Activité de la glucocérébrosidase : permet d'établir le diagnostic <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup>
Bilan biochimique <sup>3</sup>
Electrophorèse des protides + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques <sup>4</sup> : non systématique chez l'enfant
Dosage des biomarqueurs <sup>5</sup>
IRM <sup>6</sup> ou échographie abdominale
IRM <sup>6</sup> 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

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

<sup>2</sup>Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).

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

<sup>4</sup>Complétés d'un myélogramme en cas de pic monoclonal.

<sup>5</sup>Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.

<sup>6</sup>[Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)

**Tableau 2. Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes)**

Examens	1 <sup>ère</sup> Année			2 <sup>ème</sup> Année <sup>6</sup>	3 <sup>ème</sup> Année <sup>6</sup>	Années suivantes <sup>8</sup>
	M3 <sup>6</sup>	M6 <sup>6</sup>	M12			
Examen clinique	X	X	X	Semestriel	X	X
Hémogramme	X <sup>7</sup>	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase <sup>1</sup>			X	X	X	X
Bilan biochimique <sup>2</sup>	X	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Electrophorèse des protides <sup>3</sup>			X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs <sup>4</sup>	X	X	X	Semestriel	Semestriel	X
IRM <sup>5</sup> ou échographie abdominale		X	X	Semestriel	X	Tri annuel
IRM <sup>5</sup> osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)			X		X	Tri ou quadri annuel
Ostéodensitométrie				X		Tri ou quadri annuel
Echocardiographie, Scanner thoracique, EFR	en cas de signes cliniques d'appel					
Recherche d'anticorps anti-TES	en cas de réaction allergique, ou de diminution d'efficacité sous TES					

<sup>1</sup>Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).

<sup>2</sup>Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

<sup>3</sup>Complétée d'une immunofixation, d'un dosage des chaînes légères plasmatiques et d'un myélogramme en cas de pic monoclonal. En cas de MGUS, ces paramètres sont surveillés tous les 2 ans avant 50 ans et tous les ans après 50 ans.

<sup>4</sup>Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.

<sup>5</sup>[Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG](#)

<sup>6</sup>En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M3 est facultatif et le bilan de M6 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme. Dès la 2<sup>ème</sup> année, le suivi clinique et biologique est annuel hormis l'hémogramme qui doit être surveillé tous les six mois.

<sup>7</sup>A répéter toutes les deux semaines durant le 1<sup>er</sup> trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.

<sup>8</sup>Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution.

**Tableau 3. Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants)**

Examens	1 <sup>ère</sup> Année		2 <sup>ème</sup> Année <sup>4</sup>	3 <sup>ème</sup> Année <sup>4</sup>	Années suivantes <sup>4,7</sup>
	M6 <sup>4</sup>	M12			
Examen clinique	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Hémogramme	X <sup>5</sup>	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase <sup>1</sup>	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan biochimique <sup>2</sup>		X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs <sup>3</sup>	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 <sup>6</sup>				
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				

<sup>1</sup>Taux de prothrombine et Temps de Céphaline Activée.

<sup>2</sup>Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).

<sup>3</sup>Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1

<sup>4</sup>En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M6 est facultatif et le bilan de M12 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme avec dosage des biomarqueurs. Dès la 2<sup>ème</sup> année, le suivi clinique et biologique est annuel.

<sup>5</sup>A répéter tous les mois durant le 1<sup>er</sup> trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.

<sup>6</sup>En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe clinique d'appel.

<sup>7</sup>Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution.

**Tableau 4 : Suivi neurologique spécifique de la MG3**

Examens	Bilan initial	1 <sup>ère</sup> année				2 <sup>ème</sup> année	Années suivantes
		M3	M6	M9	M12		
Consultation neurologique	X	X	X	X	X	Semestriel	Semestriel
Examen des mouvements oculaires	X		X		X	Semestriel	Semestriel
Examen ophtalmologique	X				X	X	X
Evaluation neuropsychologique	X						Evaluation à 3 ans, 6 ans, 12 ans et 18 ans et en cas de signes cliniques d'appel (difficultés scolaires...)

En fonction de l'évolution et de la présentation clinique, d'autres examens doivent être indiqués (voir paragraphe 5.4).

## ANNEXE 5. TRAITEMENTS SPECIFIQUES DE LA MG

### Molécules, posologies, AMM

Molécule	Posologie usuelle	MG1 (adulte)	MG1 (enfant)	MG2	MG3
<b>Imiglucérase</b>	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	OUI
<b>Vélaglucérase alpha</b>	60 U/kg/14 jours	OUI	OUI	NI	NI
<b>Eliglustat*</b> 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
<b>Miglustat</b> 1 gélule = 100 mg	1 gélule x3/jour introduction progressive conseillée	OUI	NI	NI	NI

\*La posologie d'éliglustat 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.

Ces traitements sont exclusivement prescrits et disponibles à l'hôpital (rétrocession possible)

### Traitement par enzymothérapie substitutive (TES)

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP imiglucérase](#) et [RCP vélaglucérase alpha](#)

#### Remarques

- D'après les données de la littérature, l'efficacité et la tolérance de l'imiglucérase et de la vélaglucérase alpha sont similaires dans la MG1 chez l'adulte et l'enfant (123, 124).
- Seule l'imiglucérase dispose d'une AMM dans la MG3.
- Une chambre à cathéter implantable peut être nécessaire en cas de difficulté d'abord veineux périphérique.
- Une administration à domicile, supervisée par un professionnel de santé, est envisagée chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions à l'hôpital sans effet indésirable. Le respect

de la chaîne du froid pour la conservation des flacons est impératif. La reconstitution et l'administration de l'enzymothérapie imposent une formation préalable, dispensée aux infirmiers libéraux. L'auto-perfusion par le patient lui-même ou par un membre de sa famille est possible après une formation adéquate.

- Il est recommandé d'administrer la solution à travers un filtre en ligne de 0,2 µm.
- La posologie peut être diminuée à 45 U/kg puis à 30 U/kg toutes les 2 semaines lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.
- Il n'a pas été démontré qu'une augmentation de dose au-delà de 60 U/kg toutes les 2 semaines était bénéfique en cas d'aggravation de la maladie ou au cours de la MG3 (13, 76).
- L'intervalle habituel entre deux perfusions est de 2 semaines : il permet de conserver une activité intra cellulaire de l'enzyme thérapeutique détectable (125). Un espacement des perfusions, toutes les 3 semaines est envisageable dans certains cas (126-129).
- Tout changement de dose ou espacement des perfusions est précédé d'une évaluation de la maladie et est suivi d'une surveillance trimestrielle pendant 1 an : examen clinique et marqueurs biologiques, voire imagerie si nécessaire à 6 mois et/ou 1 an. Toute autre modification doit être discutée lors d'une RCP.
- Des anticorps anti-imiglucérase et anti-velaglucérase alpha peuvent apparaître (5-15% des cas) : ils sont exceptionnellement neutralisants (130-132). Leur recherche n'est pas recommandée en routine. Elle peut être réalisée en cas de manifestation(s) d'allure immuno-allergique(s) ou d'inefficacité du traitement.

### Traitement par réduction de substrat (TRS)

- **Eliglustat :**

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP eliglustat](#)

Remarques

La consommation de pamplemousse (sous toutes ses formes) expose à un risque de surdosage par inhibition de l'activité du CYP3A4 : elle doit être évitée. La consommation de millepertuis (inducteur de CYP3A4) expose à une baisse d'activité d'eliglustat. De nombreuses interactions médicamenteuses sont à redouter avec des médicaments métabolisés par les mêmes voies enzymatiques ou qui modifient leur activité. Le recours à un pharmacologue ou à un pharmacien est utile en cas de doute sur une interaction.

- **Miglustat**

Indication, posologie, effets indésirables : voir [RCP miglustat](#)

---

## ANNEXE 6. EDUCATION THERAPEUTIQUE, DROITS, ASSOCIATIONS DE PATIENTS

---

Il est indispensable d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Cette démarche impose de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie (conseil génétique).
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements.
- La reconnaissance des effets indésirables des médicaments.
- L'importance de l'observance.
- La vie au quotidien (projet parental, mise à jour des vaccinations en cas de splénectomie, organisation de la perfusion à domicile : stockage du matériel et de l'enzymothérapie, gestion des déchets). Les déplacements prolongés (vacances, voyages professionnels à l'étranger...) doivent être anticipés plusieurs semaines à l'avance afin d'organiser l'administration du TES sur place (contact de la pharmacie hospitalière, du prestataire de soins...).
- Leurs droits (ALD, portage à domicile de l'enzymothérapie et du matériel de perfusion, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'organisation et l'anticipation des démarches administratives (MPDH, tutelle etc.).
- La préparation de la transition de prise en charge entre la pédiatrie et la médecine adulte.

Il convient d'informer les professionnels de santé et les patients de l'existence de **centres de référence/compétence** en matière de maladies métaboliques, de **sites internet institutionnels** ([HAS](#), [CETL](#)...) et de la plateforme [Orphanet](#) auprès desquels il peuvent trouver des informations utiles à la connaissance de la maladie et à la prise en charge des patients.

L'association de patients **Vaincre les Maladies Lysosomales** ([VML](#)), 2 ter avenue de France, 91300 MASSY (Tel : 01 69 75 40 30), contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Il existe des programmes d'**Education Thérapeutique du Patient** (ETP) auquel peuvent participer les patients ayant une MG (contact : [samira.zebiche@aphp.fr](mailto:samira.zebiche@aphp.fr)).

---

## ANNEXE 7. LE REGISTRE FRANÇAIS DE LA MG (RFMG)

---

Le **RFMG** a été initié par le CRML en réponse aux exigences du 1<sup>er</sup> plan national maladies rares (PNMR 2005-2008) visant à centraliser les données sur les maladies rares.

Il a été labellisé par le comité des registres (InVS/Inserm) en 2009. Il est coordonné par le Dr N. Belmatoug. Le directeur scientifique est le Dr J. Stirnemann. Dalil Hamroun (PhD), coordinateur des bases de données, registres et cohortes, est le concepteur et développeur du registre. Le CETG, dont le président est le Dr F. Camou, est un partenaire officiel.

Le registre est soutenu par l'association de patients VML. La collecte des informations est réalisée par les attachées de recherche clinique (ARC) du CRML (Monia Bengherbia et Karima Yousfi). Un rapport annuel est réalisé (Dr J. Stirnemann, Dr N. Belmatoug). Ce registre est un outil majeur de prise en charge de la MG en France.

Proposer au patient de participer à ce registre est une des actions qui participe au plan Maladies Rares et améliore les connaissances sur la MG. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ([Consentements et Note d'information RFGM](#)).

Le RFGM a permis de nombreuses études collaboratives ayant fait l'objet de publications scientifiques et permet de connaître l'épidémiologie précise de cette maladie en France (4, 24, 74, 133-135).

---

## ANNEXE 8. LA COLLECTION BIOLOGIQUE NATIONALE DE LA MG (ELODIE-MG)

---

Les actions en faveur du développement de la recherche sur les maladies rares ont été soutenues dès le 2<sup>ème</sup> plan national maladies rares (PNMR 2011-2016). La constitution d'un registre permettant de collecter les données clinico-biologiques et la création d'une collection biologique (suivi longitudinal) sont essentielles. C'est dans ce contexte que le CETG a créé une collection nationale de la MG : Etude LOngitudinale des Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la Maladie de Gaucher (**ELODIE-MG**).

Dans le cadre de ce PNDS, le CETG sensibilise tous les praticiens à l'importance collective de proposer à chaque patient diagnostiqué (ou ses responsables légaux), la participation à cette collection biologique qui ne nécessitera pas de prise de sang supplémentaire. Des échantillons pourront être prélevés au cours de prises de sang programmées dans le cadre de la prise en charge et le volume restant après réalisation des analyses de suivi des patients pourra être conservé pour des activités de recherche au lieu d'être détruits. L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient ([Consentements et Note d'information ELODIE](#)).

En 2022, quatre laboratoires référents pour cette maladie (Paris, Toulouse, Lyon, Clermont-Ferrand) participent à cette collection coordonnée par le CRB-Auvergne. Le CETG, dont le président est le Dr F. Camou, en constitue le comité scientifique pour l'utilisation des échantillons.

---

## ANNEXE 9. CARTE D'URGENCE ET FICHES D'URGENCE

---

Les cartes d'urgence sont des cartes personnelles distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins en situation d'urgence. Ces cartes sont la propriété du malade. Elles ont été mises en place dans le cadre du 3<sup>ème</sup> plan national maladies rares (PNMR 2018-2022) par la DGOS (Direction Général de l'Offre de Soins). Ces cartes sont soumises au secret médical. Elles doivent être remplies avec le médecin en charge du suivi du patient.

Elles comportent les informations suivantes : les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade en situation d'urgence, les actes à éviter ou à privilégier dans ces situations, les coordonnées du médecin et du centre qui suit le patient, ainsi que les numéros des personnes à contacter. Il y figure également des liens d'informations utiles.

**Les cartes urgence** ont été élaborées sur un modèle commun validé par le ministère de la santé, en collaboration avec les médecins des réseaux labellisés et les associations de patients. La structure est commune à toutes les filières de santé maladies rares, le format type « carte de crédit », permet d'être rangé dans le portefeuille ou le porte-cartes du patient afin d'être facilement consultable lors d'une situation requérant les services des urgences.

Il existe aujourd'hui des cartes urgences pour :

- **Maladies Lysosomales**
- **Maladies Héréditaires du Métabolisme**

Les cartes d'urgence sont mises à la disposition des professionnels de santé et des patients sur le site [G2M](#).

En complément, les médecins urgentistes et les SAMU disposent de **fiches d'urgence** ORPHANET MG1 et MG3, élaborées en collaboration avec le CETG, VML et la société française de médecine d'urgence (SFMU). Elles présentent la MG et ses principales complications susceptibles de nécessiter une prise en charge médicale urgente. Ces fiches sont disponibles sur le site [ORPHANET](#) et sur le site [G2M](#).

## ANNEXE 10. LES LABORATOIRES FRANÇAIS REFERENTS

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p><b>Pr Soumeya BEKRI</b>  <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b>            CHU de Rouen            1, rue de Germont, 76000 Rouen, France            Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24            Fax : 02 32 88 83 41            E-mail : <a href="mailto:soumeya.bekri@chr-rouen.fr">soumeya.bekri@chr-rouen.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase            Chitotriosidase            LysoGL1            Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i>            Polymorphisme commun du gène <i>CHIT1</i></p>	<p><a href="#">catalogue CHU ROUEN</a></p>
<p><b>Pr Marc BERGER</b>  <b>Service d'Hématologie Biologique</b>            Centre de Ressources Biologiques (CRB) Auvergne            CHU Estaing            1, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France            Tel : 04 73 75 03 68            Fax : 04 73 75 02 15            E-mail : <a href="mailto:mberger@chu-clermontferrand.fr">mberger@chu-clermontferrand.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase (par cytométrie en flux)            CCL18            CRB Auvergne : gestion de la collection biologique nationale ELODIE-MG</p>	<p><a href="#">catalogue CHU CLERMONT-FERRAND</a></p>
<p><b>Dr Catherine CAILLAUD, Dr Edouard LE GUILLOU</b>  <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b>            Hôpital Necker - Enfants Malades, Tour Lavoisier (4<sup>ème</sup> étage)            149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France            Tel : 01 44 49 58 58            Fax : 01 44 49 51 30            E-mail : <a href="mailto:catherine.caillaud@aphp.fr">catherine.caillaud@aphp.fr</a>  <a href="mailto:edouard.leguillou@aphp.fr">edouard.leguillou@aphp.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase            Chitotriosidase            Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i>            Polymorphisme commun du gène <i>CHIT1</i></p>	<p><a href="#">catalogue APHP NECKER</a></p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p><b>Dr Roseline FROISSART, Dr Magali PETTAZZONI</b>  <b>Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire</b>  UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge  Hospices Civils de Lyon  Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est  59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France  Tel : 04 72 12 96 32  Fax : 04 72 12 97 20  E-mail : <a href="mailto:roseline.froissart@chu-lyon.fr">roseline.froissart@chu-lyon.fr</a>  <a href="mailto:magali.pettazzoni@chu-lyon.fr">magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase  Chitotriosidase  LysoGL1  Génotypage <i>GBA</i>, <i>PSAP</i></p>	<p><a href="#">catalogue CHU LYON</a></p>
<p><b>Dr Roselyne GARNOTEL</b>  <b>Laboratoire de Biologie et Recherche Pédiatrique</b>  45, rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex, France  Tel : 03 26 78 79 55  Fax : 03 26 78 84 56  E-mail : <a href="mailto:rgarnotel@chu-reims.fr">rgarnotel@chu-reims.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase</p>	<p><a href="#">catalogue CHU REIMS</a></p>
<p><b>Pr Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ</b>  <b>Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Nutrition et Métabolisme</b>  CHU de Nancy  Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy, France  Tel : 03 83 15 34 55  Fax : 03 83 15 37 85  E-mail : <a href="mailto:rm.rodriquez@chu-nancy.fr">rm.rodriquez@chu-nancy.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase  Chitotriosidase</p>	<p><a href="#">catalogue CHU NANCY</a></p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p><b>Dr Foudil LAMARI</b>  <b>Laboratoire de Biochimie métabolique</b>  Hôpital Pitié Salpêtrière  47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France  Tel : 01 42 16 21 90  E-mail : <a href="mailto:foudil.lamari@aphp.fr">foudil.lamari@aphp.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase  LysoGL1</p>	<p><a href="#">catalogue APHP LA PITIE</a></p>
<p><b>Pr Thierry LEVADE</b>  <b>Laboratoire de Biochimie Métabolique</b>  CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031  330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France  Tel : 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61  Fax : 05 67 69 03 77  E-mail : <a href="mailto:levade.t@chu-toulouse.fr">levade.t@chu-toulouse.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase  Chitotriosidase</p>	<p><a href="#">catalogue CHU TOULOUSE</a></p>
<p><b>Pr Marie-Anne LORIOT</b>  <b>Laboratoire de Biologie Médicale, Service de Biochimie</b>  Hôpital Européen Georges Pompidou  20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France  Tel : 01 56 09 38 82 ou 39 01  Fax : 01 56 33 93</p>	<p>Génotypage du cytochrome <i>CYP2D6</i></p>	<p><a href="#">Catalogue APHP</a>  (prélèvement sanguin)</p>

Noms des responsable - Coordonnées	Examens réalisés	Lien vers le catalogue des examens
<p><b>Dr Sabrina VERGNAUD</b>  <b>Maladies Héritaires Enzymatiques Rares – CGD</b>            SB2TE - IBP            CHU de Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France            Tel : 04 76 76 54 83 ou 59 05            Fax : 04 76 76 56 08            E-mail : <a href="mailto:svergnaud@chu-grenoble.fr">svergnaud@chu-grenoble.fr</a></p>	<p>Glucocérébrosidase            Chitotriosidase</p>	<p><a href="#">catalogue CHU GRENOBLE</a></p>
<p><b>Pr Céline VERSTUYFT</b>  <b>Laboratoire de génétique moléculaire et Pharmacogénétique</b>            Hôpital Bicêtre            78, rue du général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France            Tel : 01 45 21 35 87 ou 35 88            Fax : 01 45 21 35 91</p>	<p>Génotypage du cytochrome <i>CYP2D6</i></p>	<p><a href="#">Catalogue APHP</a>            (prélèvement salivaire ou sanguin)</p>

---

## ANNEXE 11. LISTE DES REDACTEURS ET RELECTEURS - COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

---

L'élaboration du PNDS a été coordonnée par le **Dr Fabrice CAMOU**, président du CETG, à la demande du CRML, coordonné par le **Dr Nadia BELMATOUG**.

### **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-infectiologue 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 Soumeya 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.

- Dr Sabrina VERGNAUD, biologiste, Grenoble.

### **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.

### **Composition du CETG :**

Président : Dr Fabrice CAMOU

Vice-présidentes : Dr Nadia BELMATOUG (adultes) et Dr Samia PICHARD (enfants)

Membres : Dr Leonardo ASTUDILLO, Pr Soumeya BEKRI, Mme Monia BENGHERBIA (ARC), Pr Marc BERGER, Mme Juliette BERGER, Dr Anaïs BRASSIER, Dr Christine BROISSAND, Dr Catherine CAILLAUD, Dr Bérengère CADOR, Dr Florence DALBIES, Dr Michaela DAN, Dr Roseline FROISSART, Dr Francis GACHES, Mme Delphine GENEVAZ (association VML), Dr Anne-Sophie GUEMANN, Dr Bénédicte HERON, Dr Bénédicte HIVERT, Dr Vanessa LEGUY SEGUIN, Pr Thierry LEVADE, Dr Catherine MARCEL, Dr Agathe MASSEAU, Dr Yann NADJAR, Dr Yann NGUYEN, Dr Yves-Marie PERS, Dr Magali PETTAZZONI, Dr Christine SERRATRICE, Dr Jérôme STIRNEMANN, Dr Marie SZYMANOWSKI, Dr Sabrina VERGNAUD, Mme Karima YOUSFI (ARC).

## Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

Labellisation 2017

- *Centre Coordonnateur*  
**Dr Bénédicte HERON**  
**Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR**  
Hôpital Trousseau  
Service de Neuropédiatrie  
26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12
- *Centres Constitutifs*  
**Dr Nadia BELMATOUG**  
Hôpital Beaujon  
Service de médecine interne  
100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy  
  
**Dr Yann NADJAR**  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Département de Neurologie  
UF Neuro-Métabolisme  
47-87, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris  
  
**Dr Olivier LIDOVE**  
Service de Médecine Interne  
Hôpital de la Croix Saint Simon  
125, rue d'Avron, 75020 Paris
- *Centres de Compétences*  
**Pr Marc BERGER**  
Service d'Hématologie Biologique  
CHU Estaing  
1, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex  
  
**Dr Bérengère CADOR**  
Service de Médecine Interne  
CHU Pontchaillou  
2, rue Henri le Guillou, 35033 Rennes Cedex 9  
  
**Dr Francis GACHES**  
**Dr Martin MICHAUD**  
Service de Médecine Interne  
Hôpital Joseph Ducuing  
15, rue de Varsovie BP 53160, 31027 Toulouse Cedex 3
- *Secrétariat du CRML et du CETG*  
**Madame Samira ZEBICHE**  
Tel : +33 (0)1 40 87 52 86 ou +33 (0)6 77 71 41 59  
Fax : +33 (0)1 40 87 44 34  
E-mail : [samira.zebiche@aphp.fr](mailto:samira.zebiche@aphp.fr)  
Site internet : [www.cetl.net](http://www.cetl.net)