

## Qu'est-ce que la maladie de Gaucher<sup>1</sup> ?

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale, héréditaire, à transmission autosomique récessive. Cette maladie rare a une prévalence de 1/50 000 personnes en France. Elle est confirmée par un diagnostic biologique mettant en évidence un déficit de l'activité de la glucocérébrosidase, l'enzyme permettant l'hydrolyse du glucosylcéramide en glucose et en céramide.<sup>1</sup>

## Traiter tôt peut prévenir les complications sévères et irréversibles<sup>1,2</sup>

Non traitée, la maladie de Gaucher évolue et peut mener à des complications tardives, sévères et irréversibles telles que :

- Des complications osseuses invalidantes
- Des complications hémorragiques
- Une altération majeure de la qualité de vie
- Une hypertension pulmonaire
- Des atteintes hépatiques et spléniques graves
- Un retard de croissance et/ou pubertaire
- Un décès précoce

Une diminution de  
**9 ans**  
de l'espérance de vie  
à la naissance par rapport à la  
population générale<sup>2</sup>

**82 %**  
des patients présentent  
des atteintes osseuses à  
l'imagerie au moment du  
diagnostic<sup>3</sup>

**81 %**  
des patients qui  
présentent une atteinte osseuse  
au moment du diagnostic  
présentent des signes d'infiltration  
médullaire<sup>3</sup>

## Focus : le dosage du Lyso-GL1<sup>1,4,5</sup>

Le dosage plasmatique du biomarqueur sanguin Lyso-GL1 est recommandé : il reflète l'accumulation du glucosylcéramide.<sup>1</sup>

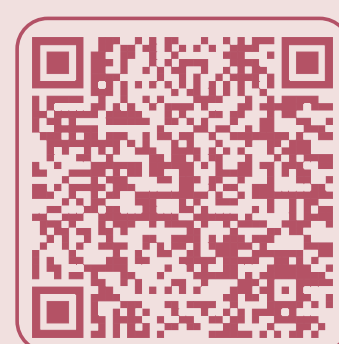
Ce biomarqueur est toujours élevé chez les patients atteints de la maladie de Gaucher. Il est plus sensible et plus spécifique que les autres biomarqueurs (la chitotriosidase et le CCL18).<sup>1</sup>

Le Lyso-GL1 est un biomarqueur sensible qui reflète la réponse au traitement, soulignant son utilité dans le suivi du traitement.<sup>4,5</sup>

**En raison d'une présentation clinique pouvant être très proche : pensez à diagnostiquer l'ASMD en parallèle en dosant la sphingomyélinase acide.<sup>1</sup>**

**D'autant qu'en moyenne, 1 patient sur 4 suspectés d'être atteint de la maladie de Gaucher est finalement diagnostiqué ASMD.<sup>6</sup>**

Le dosage se fait dans des laboratoires spécialisés. Scannez ce QR code pour accéder à la carte interactive de ces laboratoires.



## Quels sont les objectifs de suivi ?<sup>1</sup>

Un suivi régulier est indispensable. Il comprend un examen clinique, des examens biologiques et des explorations d'imagerie à réaliser régulièrement et systématiquement.

PATIENTS NON TRAITÉS	PATIENTS TRAITÉS
→ Évaluer la sévérité de la maladie, détecter d'éventuelles complications, rechercher l'apparition d'une comorbidité	
→ Réévaluer l'abstention thérapeutique, par exemple en cas de désir de grossesse, d'intervention chirurgicale, etc.	→ 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, etc.)
	→ Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie

## Comment faire le suivi ?<sup>1</sup>

### 1- Diagnostic et bilan initial de la MG\* (enfants & adultes)

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

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.

- Examen clinique
- Activité de la glucocérébrosidase : permet d'établir le diagnostic<sup>a</sup>
- Génotypage du gène *GBA*
- Génotypage de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 : inutile chez l'enfant et en cas de MG2 et MG3
- Hémogramme
- Bilan d'hémostase<sup>b</sup>
- Bilan biochimique<sup>c</sup>
- Electrophorèse des protéines + immunofixation + dosage des chaînes légères plasmatiques<sup>d</sup> : non systématique chez l'enfant
- Dosage des biomarqueurs<sup>e</sup>
- IRM<sup>f</sup> ou échographie abdominale
- IRM<sup>f</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

a. 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. b. Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA). c. Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine). d. Complétés d'un myélogramme en cas de pic monoclonal. e. Chitotriosidase, CCL18, Lyso-GL1. f. Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG : <http://cetl.net/maladies-lysosomales/cetg-maladie-de-gaucher/documents-d-aide-a-la-prise-en/documents-d-information-pour-les/article/procedure-pour-la-realisation-des>.

\* ASMD : Acid Sphingomyelinase Deficiency, également appelée maladie de Niemann-Pick A, B & A/B

\* Maladie de Gaucher

**2 – Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 chez l'adulte<sup>1</sup>**

Examens	1 <sup>ère</sup> année			2 <sup>ème</sup> année <sup>f</sup>	3 <sup>ème</sup> année <sup>f</sup>	Années suivantes <sup>h</sup>
	M3 <sup>f</sup>	M6 <sup>f</sup>	M12			
Examen clinique	X	X	X	Semestriel	X	X
Hémogramme	X <sup>b</sup>	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase <sup>a</sup>			X	X	X	X
Bilan biochimique <sup>b</sup>	X	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Électrophorèse des protides <sup>c</sup>			X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs <sup>d</sup>	X	X	X	Semestriel	Semestriel	X
IRM <sup>e</sup> ou échographie abdominale		X	X	Semestriel	X	Tri annuel
IRM <sup>e</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					

**3 – Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 chez l'enfant<sup>1</sup>**

Examens	1 <sup>ère</sup> année		2 <sup>ème</sup> année <sup>i</sup>	3 <sup>ème</sup> année <sup>i</sup>	Années suivantes <sup>i,h</sup>
	M6 <sup>i</sup>	M12			
Examen clinique	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Hémogramme	X <sup>b</sup>	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan d'hémostase <sup>a</sup>	X	X	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan biochimique <sup>b</sup>		X	X	X	X
Dosage des biomarqueurs <sup>d</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>j</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				

**a.** Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA). **b.** Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine). **c.** 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. **d.** Chitotriosidase, CCL18, Lyso-GL1. **e.** Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG : <http://cetl.net/maladies-lysosomales/cetg-maladie-de-gaucher/documents-d-aide-a-la-prise-en/documents-d-information-pour-les/article/procedure-pour-la-realisation-des>. **f.** 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. **g.** A répéter toutes les deux semaines (chez les adultes) et tous les mois (chez les enfants) durant le 1<sup>er</sup> trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L. **h.** Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution. **i.** 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. **j.** En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe clinique d'appel.

**4 – Suivi neurologique spécifique pour les patients adultes et pédiatriques de type 3<sup>1</sup>**

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 Examens d'imagerie" du PNDS Maladie de Gaucher 2022).

**Critères de mise au traitement<sup>1</sup>**

La mise en route d'un traitement spécifique de la maladie de Gaucher n'est pas systématique. La mise au traitement est soumise à validation par les experts d'un centre de référence, et 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
- 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) liée(s) à la maladie de Gaucher :
  - Pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique, atteinte cardiaque...
- Maladie de Gaucher de type 3

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 maladie de Gaucher et chez tout enfant symptomatique.

**Références :**

**1.** Protocole National de Diagnostic et de Soins pour la maladie de Gaucher, Avril 2022. **2.** Nguyen *et al.* La maladie de Gaucher : quand y penser ? *La Revue de médecine interne* 40 (2019) 313–322. **3.** Gaucher Registry Annual Report 2009. **4.** Revel *et al.* Value of glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A systematic Literature Review, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7159. **5.** Stiles *et al.* The role of glucosylsphingosine as an early indicator of disease progression in early symptomatic type 1 Gaucher disease, *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 27, 2021; 100729. **6.** Oliva *et al.* Importance to include differential diagnostics for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in patients suspected to have to Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2023;139(1):107563.