

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Maladie de Gaucher**

Texte du PNDS

Centre de référence des maladies lysosomales

Décembre 2015

SOMMAIRE

PREAMBULE	5
1. Objectif du PNDS	5
2. Méthode	5
3. Liens d'intérêt	7
1. Synthèse destinée au médecin généraliste	8
1.1. Evaluation initiale	8
1.1.1. Examen clinique	8
1.1.2. Diagnostic positif	8
1.1.3. Examens complémentaires	9
1.2. Prise en charge thérapeutique	9
1.2.1. Traitements médicamenteux spécifiques de la MG	9
1.2.2. Autres mesures thérapeutiques	10
1.3. Suivi	11
1.4. Informations utiles	11
2. INTRODUCTION	11
2.1. Définition de la maladie de Gaucher	11
2.2. Epidémiologie	11
2.3. Formes cliniques	12
2.3.1. Le type 1	12
2.3.2. Le type 3	12
2.3.3. Le type 2	12
2.3.4. La forme fœtale	12
2.4. Evolution	13
3. Évaluation initiale et DIAGNOSTIC	14
3.1. Objectifs principaux de l'évaluation initiale	14
3.2. Professionnels impliqués	14
3.3. Démarche diagnostique	14
3.4. Examens recommandés	15
3.4.1. Examen Clinique	15
3.4.1.1. Type 1	15
3.4.1.2. Type 3	16
3.4.1.3. Type 2	16
3.4.1.4. Forme fœtale	17
3.4.2. Examens paracliniques	17
3.4.2.1. Biologie	17
3.4.2.2. Imagerie	21
3.4.2.3. En cas de maladie de Gaucher de types 2 et 3	22
4. Annonce du diagnostic	22
5. Prise en charge thérapeutique	23
5.1. Critères d'indication du traitement spécifique chez l'adulte	23

5.2. Traitements pharmacologiques	24
5.2.1. Traitements médicamenteux spécifiques de la maladie de Gaucher	24
5.2.1.1. Enzymothérapie Substitutive (ES)	24
5.2.1.2. Réducteurs de substrat	26
5.3. Effets thérapeutiques attendus	29
5.4. Situations particulières	31
5.4.1. Grossesse	31
5.4.2. Allaitement	31
5.4.3. Cancers et hémopathies	32
5.4.4. Syndromes parkinsoniens	32
5.5. Autres traitements	32
5.5.1. Splénectomie	32
5.5.2. Greffe de Moelle Osseuse	33
5.5.3. Traitement orthopédique	33
5.5.4. Traitements médicamenteux non spécifiques	33
6. Suivi	34
6.1. Professionnels concernés par le suivi de la maladie de Gaucher	35
6.2. Périodicité des consultations et examens	35
7. Education Thérapeutique, rôle des associations de patients	35
8. Prise en charge des couples	37
9. Particularités Pédiatriques (Enfant et adolescent de moins de 18 ans)	37
9.1. Examen clinique	37
9.2. Examens paracliniques	38
9.2.1. Biologie	38
9.2.2. imagerie	38
9.3. Traitement	38
9.4. Suivi	38
9.5. Ajustements posologiques	39
9.6. Particularités des formes neurologiques	39
10. Le registre français de la maladie de gaucher	39
Annexe 1 : Références	40
Annexe 2 : Fiches de synthèse du suivi des patients atteints de maladie de Gaucher	48
Annexe 3 : Informations pratiques pour la prescription des analyses biologiques nécessaires au diagnostic et au suivi des patients	53
Annexe 4 : Liste des Laboratoires référents	55
Annexe 5 : Les traitements spécifiques disponibles	57
Annexe 6 : Liste des CRMR	58
Annexe 7 : Adresses, sites web utiles	60
Annexe 8 : Documents d'information et de consentement	61

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
CCL18	CC Chemokine Ligand 18
CETG	Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher
CETL	Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPAMTS	Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRP	C Reactive Protein
DMO	Densité Minérale Osseuse
ECG	Electrocardiogramme
ELODIE	Etude LOngitudinale de Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la MG
EMG	Electromyogramme
ES	Enzymothérapie Substitutive
HAS	Haute Autorité de Santé
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IgG	Immunoglobuline G
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MG	Maladie de Gaucher
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SF-36	Short Form (36) Health Survey
TCA	Temps de Céphaline + Activateur
TDM	Tomodensitométrie
ES	Enzyme de Substitution
TQ	Temps de Quick
TRS	Traitement par Réduction de Substrat
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales

PREAMBULE

1. Objectif du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de maladie de Gaucher (MG), admis en ALD au titre de l'ALD 17 : Maladies Métaboliques Héritaires (MMH) nécessitant un traitement prolongé spécialisé. C'est un outil pragmatique auquel le médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, peut se référer pour la prise en charge de la pathologie notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient.

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

2. Méthode

Le PNDS pour la MG a été actualisé en 2015 par le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG), rattaché au centre de référence maladies lysosomales de l'hôpital Beaujon labellisé en 2004, selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la Haute Autorité de Santé (HAS) (axe A3 du plan national maladies rares 2011-2014) et en tenant compte des données de la littérature et des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, définis les groupes de travail, identifiés les rédacteurs. Chaque chapitre du PNDS a été réactualisé en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun puis validation lors de séances plénières de relecture au cours de réunions du CETG.

Le CETG est un groupe multidisciplinaire d'experts de la MG. Les rôles ont été répartis comme suit :

- Coordonnateurs et rédacteurs :

Pr Marc Berger - Président du CETG, Hématologie Biologique et Hématologie Clinique Adulte - CHU Estaing - Clermont-Ferrand.

Dr Nadia Belmatoug - Médecine interne - Coordinatrice du Centre de Référence des Maladies Lysosomales - Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, Hôpital Beaujon, AP-HP- Clichy.

- **Rédacteurs** :

Dr Fabrice Camou - Médecine Interne (Hôpital Haut Lévêque) et Réanimation Médicale (Hôpital Saint-André) - CHU de Bordeaux.

Dr Christine Serratrice - Département de Médecine interne et Gériatrie - Hôpitaux Universitaire de Genève - Suisse.

Dr Anaïs Brassier - Centre de Référence des maladies Héréditaires du Métabolisme - Hôpital Necker – AP-HP Paris.

- **Groupe multidisciplinaire** :

Pr Thierry Bilette de Villemeur - Neuropédiatrie - Hôpital Trousseau - AP-HP - Paris.

Dr Christine Broissand - Pharmacie - Hôpital Necker - AP-HP - Paris.

Dr Catherine Caillaud - Laboratoire de Biochimie métabolomique et protéomique - Hôpital Necker - AP-HP - Paris.

Dr Dries Dobbelaere - Centre de Référence des maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'Adulte - Hôpital Jeanne de Flandre - Lille.

Dr Roseline Froissart - Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme - GH Est - HCL Bron.

Delphine Genevaz - Association Vaincre les Maladies Lysosomales - M assy.

Pr Bernard Grosbois - Médecine Interne - CHU - Rennes.

Dr Pierre Kaminsky† - Unité des Maladies Orphelines - Hôpitaux de Brabois – CHU - Nancy.

Dr Catherine Marcel - Rhumatologie - Hôpital Ambroise Paré – AP-HP - Boulogne Billancourt.

Dr Agathe Masseur - Médecine Interne - CHU Hôtel Dieu - Nantes.

Dr David Petrover - Radiologie - Hôpital Lariboisière – AP-HP - Paris.

Pr Christian Rose - Hématologie - Hôpital Saint Vincent de Paul – GHICL - Lille.

Dr Jérôme Stirnemann – Département de Médecine interne et Gériatrie - Hôpitaux Universitaire de Genève – Suisse.

Dr Vassili Valayannopoulos - Centre de Référence des maladies Héréditaires du Métabolisme - Hôpital Necker – AP-HP - Paris.

Remerciements :

- Dr Rose Marie Javier (CHU Hautepierre, Service de Rhumatologie, 1 avenue Molière, 67092 Strasbourg) pour la relecture du texte traitant de l'atteinte osseuse.
- Dr Nahéma Issa, Dr Bertrand Rominger et Dr Dorothée Camou (Bordeaux) pour la relecture de la synthèse destinée au médecin généraliste.
- Mme Dominique Chadeyron, agent administratif Hématologie, Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand (Aide à la mise en forme et vérification des références).

3. Liens d'intérêt

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 orateur, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Néanmoins, il a été décidé de protéger l'indépendance du projet par : 1) aucune participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique à la rédaction ou la relecture du PNDS, 2) aucune communication du document ou partie à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, 3) la validation des différentes parties puis du document global par le groupe multidisciplinaire au cours de réunions du CETG.

Seul le Docteur V. Valayannopoulos, en mobilité à l'étranger depuis janvier 2015, est salarié actuellement de Genzyme/Sanofi. Le Dr Valayannopoulos a participé à la rédaction du paragraphe « particularités pédiatriques », dont le contenu a été validé par le sous-groupe des pédiatres puis par le groupe multidisciplinaire.

1. SYNTHÈSE DESTINÉE AU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

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 1/136 000 dans la population générale. En 2015, 502 patients vivants sont enregistrés dans le registre français : 444 adultes et 58 enfants. L'expression clinique est variable et le diagnostic peut être évoqué à tout âge. La prescription d'un traitement spécifique de la MG (enzymothérapie substitutive ou traitement 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.

1.1. Évaluation initiale

L'évaluation initiale de la MG doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier spécialisé de la MG conjointement avec le médecin traitant. Étant donnée la diversité phénotypique de la maladie, les spécialistes de la MG les plus souvent impliqués sont les pédiatres, les internistes, les hématologues, les rhumatologues, les gastro-entérologues et les neurologues.

1.1.1. Examen clinique

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- le type 1 représente 95% des cas. Son expression clinique est très hétérogène allant de formes asymptomatiques tout au long de la vie à des tableaux 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, fractures, diminution de la densité osseuse) à l'origine de douleurs aiguës et/ou chroniques et une asthénie parfois invalidantes.
- le type 2 est une forme exceptionnelle (moins de 1% des cas), d'expression très précoce (avant l'âge de 1 an), et de très mauvais pronostic (décès avant l'âge de 2 ans).
- le type 3 est une forme rare (moins de 5% des cas) associant une encéphalopathie progressive de sévérité variable (apraxie oculomotrice, épilepsie, ataxie) débutant avant l'âge de 20 ans et des manifestations communes au type 1.

1.1.2. Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence, par un laboratoire spécialisé, d'une activité déficitaire de la glucocérébrosidase dans le sang du patient. Après confirmation du diagnostic, l'analyse du gène GBA est réalisée afin de caractériser le génotype. Il est recommandé

d'inclure les patients dans le Registre National de la maladie de Gaucher et de leur proposer d'être inclus dans la Collection Biologique Nationale.

1.1.3. Examens complémentaires

Le bilan d'évaluation initiale (annexe 2) comprend des examens biologiques, principalement un hémogramme, une électrophorèse des protéides sériques, la mesure des biomarqueurs de la MG (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine, ferritine) et des examens d'imagerie : cliché thoracique, IRM abdominale, échocardiographie, radiographies du squelette, IRM du rachis, du bassin, des fémurs et des tibias, ostéodensitométrie.

1.2. Prise en charge thérapeutique

En tant qu'affection de longue durée (ALD n°17), 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 un centre de référence des maladies lysosomales ou métaboliques.

1.2.1. Traitements médicamenteux spécifiques de la MG

Le traitement spécifique n'est pas systématique et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé tel que le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG). En 2015, 40% des patients adultes suivis en France ne sont pas traités. L'indication thérapeutique formelle repose sur la présence de critères cliniques, biologiques et d'imagerie (cf. chapitre 3). Le traitement spécifique est susceptible de corriger significativement la plupart des manifestations cliniques et biologiques de la maladie en 1 à 5 ans et diminue fortement le risque de complications osseuses ou viscérales. L'instauration précoce du traitement est susceptible de prévenir certaines complications tardives 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 traitement spécifique est également préconisé en cas de grossesse afin de prévenir une aggravation de la maladie. En l'absence de critères d'arrêt de traitement validés, une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est poursuivi à vie.

Il existe actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de la MG : l'enzymothérapie substitutive (ES), traitement historique de référence et le traitement par réduction de substrat (TRS).

Deux enzymes recombinantes compensent la diminution de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase : **imiglucérase** (CEREZYME®) et **vélaglucérase** (VPRIV®). Toutes deux sont

administrées par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines soit en hôpital de jour, soit à domicile (après au moins trois perfusions sous surveillance médicale) selon le souhait du patient. En dehors de réactions généralement bénignes (les réactions allergiques graves initiales sont exceptionnelles) liées à la perfusion qui apparaissent principalement durant la première année, le traitement est bien toléré. L'ES est le traitement de première intention de la MG de type 1 de l'adulte et le seul traitement spécifique de la MG de type 1 de l'enfant ou de la MG de type 3. L'ES est le seul traitement recommandé au cours de la grossesse et en cas d'allaitement. L'efficacité et la tolérance des deux molécules disponibles en France sont équivalentes.

Deux médicaments exercent une action de réduction de substrat en inhibant la glucosylcéramide synthase par des mécanismes différents : **éliglustat** (CERDELGA®, disponible au titre de l'article 48 en attente de sa commercialisation), analogue de la céramide et **miglustat** (ZAVESCA®), analogue du D-glucose dont l'inhibition est moins spécifique et moins puissante. Tous deux sont administrés par voie orale.

- éliglustat est indiqué pour le traitement au long cours des adultes atteints de MG de type 1 qui sont métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du cytochrome 2D6 (détermination préalable). Il n'est pas indiqué chez les métaboliseurs ultra-rapides. Les effets indésirables sont rares et généralement bénins : étourdissements, céphalées dans moins de 5% des cas. Du fait de sa métabolisation par le cytochrome P450, certaines interactions médicamenteuses doivent être prévenues. Eliglustat est une alternative à l'enzymothérapie et au miglustat pour les patients ne pouvant pas être traités par ES. Eliglustat est une alternative à l'enzymothérapie pour les patients naïfs (absence de traitement depuis plus de 1 an ou jamais traités) non splénectomisés et n'ayant pas présenté d'évènement osseux récent (absence de données). Eliglustat peut être proposé en relais à l'enzymothérapie aux patients stabilisés par ES (Etude de non infériorité favorable) afin de réduire les contraintes liées aux perfusions.
- miglustat est un traitement de deuxième intention de la MG de type 1, réservé aux formes légères à modérées qui ne peuvent pas être traitées par ES. Les effets indésirables sont fréquents : diarrhées dans plus de 80% des cas, perte de poids dans 60% des cas, tremblements dans 30% des cas et plus rarement neuropathie périphérique à prédominance sensitive et troubles cognitifs. Tératogène et susceptible de perturber la spermatogénèse chez l'animal, miglustat est contre-indiqué au cours de la grossesse et de l'allaitement et doit s'accompagner d'une contraception efficace chez l'homme et la femme.

1.2.2. Autres mesures thérapeutiques

- La **splénectomie** expose à certaines complications, elle n'est plus recommandée (sauf cas particuliers).
- La **greffe de moelle osseuse** peut être discutée en cas de MG de type 3 chez l'enfant.

- Toutes les **mesures symptomatiques** (antalgiques...), orthopédiques, de réadaptation et de gestion du handicap nécessaires aux patients doivent être entreprises.
- Un programme national d'**éducation thérapeutique des patients** (ETP) dédié à la MG peut être proposé aux patients.
- Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des **associations de patients** par les centres de référence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

1.3. Suivi

Les modalités de suivi (annexe 2) 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 viscérale et 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 ou un médecin du Centre de référence si besoin.

1.4. Informations utiles

- PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)
- CETL : <http://www.cetl.net> (rubrique CETG)
- Informations générales : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Gaucher)
- Associations de patients : <http://www.vml-asso.org/>

2. INTRODUCTION

2.1. Définition de la maladie de Gaucher

La MG est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou β -glucosidase acide) ou exceptionnellement en son activateur, la saposine C (Brady *et al*, 1965; Beutler & Grabowski, 2001; Motta *et al*, 2014; Tylki-Szymańska *et al*, 2007).

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

2.2. Epidémiologie

La prévalence moyenne de la MG est de l'ordre de 1/60 000 dans la population générale. Elle est très variable selon les populations : elle peut atteindre 1/1 000 dans la population juive ashkénaze et est estimée à 1/136 000 dans la population française (Stirnemann *et al*, 2012). En 2015, 502

patients vivants sont enregistrés dans le Registre Français de la maladie de Gaucher (RFMG) : 444 adultes et 58 enfants.

2.3. Formes cliniques

L'expression clinique de la MG est extrêmement variable ; quatre phénotypes peuvent être distingués par ordre de sévérité croissante.

2.3.1. Le type 1

La MG de type 1 est la forme la plus fréquente et représente 95% des cas. En pratique, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans (de 0 à 77 ans) et l'âge médian au diagnostic de 22 ans (de 0 à 84 ans) (Stirnemann *et al*, 2012). Sa présentation est très hétérogène (certains patients sont asymptomatiques) et peut associer :

- Une organomégalie : splénomégalie très fréquente (plus de 90%), parfois très importante et symptomatique souvent associée à une hépatomégalie (60 à 80%).
- Des cytopénies : thrombopénie fréquente (60-90%) parfois symptomatique pouvant être associée à une anémie et plus rarement à une leucopénie.
- Une atteinte osseuse parfois silencieuse (déformations des fémurs en flacon d'Erlenmeyer, déminéralisation osseuse) ou à l'origine de douleurs aiguës en cas d'infarctus, d'ostéonécrose, de fracture et/ou chroniques plus ou moins invalidantes.
- Une asthénie : fréquente, susceptible de retentir sur la vie scolaire et socio-professionnelle.

2.3.2. Le type 3

Il s'agit d'une forme rare de MG (moins de 5% des cas). La plupart des patients présentent les premiers signes cliniques avant l'âge de 2 ans. Néanmoins, le type 3 regroupe des phénotypes très hétérogènes et le diagnostic peut n'être fait qu'à l'âge adulte. Aux atteintes décrites dans le type 1, s'ajoutent des signes neurologiques débutant avant l'âge de vingt ans. Certains patients ont une atteinte modérée et une ophtalmoplégie comme seul symptôme neurologique. Pour les formes plus sévères, les signes neurologiques rencontrés sont variables : ophtalmoplégie horizontale supranucléaire, épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, spasticité et démence.

2.3.3. Le type 2

La MG de type 2 est très rare (moins de 1% des cas). Elle débute généralement chez le nourrisson de 3 à 6 mois par une hépatosplénomégalie et une atteinte neurologique sévère.

2.3.4. La forme fœtale

Elle est exceptionnelle. La mort survient *in utero* ou rapidement après la naissance.

2.4. Evolution

L'évolution de la maladie de Gaucher peut être émaillée de :

- Syndrome hémorragique, lié à la sévérité de la thrombopénie, et/ou un certain degré de thrombopathie et/ou à des troubles de la coagulation
- Complications osseuses : Les atteintes osseuses peuvent survenir à n'importe quel moment du suivi, y compris mais plus rarement chez les patients traités (Stirnemann *et al*, 2010). Elles sont à l'origine de séquelles parfois invalidantes.
- Dysglobulinémies : La MG est associée fréquemment à une hyper gammaglobulinémie polyclonale, voire à une gammopathie monoclonale de type MGUS (Grosbois *et al*, 2009; de Fost *et al*, 2008; Rosenbloom *et al*, 2009).
- Manifestations neurologiques
 - Syndrome parkinsonien : risque accru en cas de MG de type 1 (Bultron *et al*, 2010; Almeida, 2012; Mazzulli *et al*, 2011; Goker-Alpan *et al*, 2008; Sidransky *et al*, 2009; Kraoua *et al*, 2009).
 - Neuropathies périphériques : risque supérieur à celui de la population générale en cas de MG type 1 (Biegstraaten *et al*, 2008, 2010).
- Affections malignes : des études de cas, puis de cohortes (Rosenbloom *et al*, 2005), ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de
 - Hémopathies principalement lymphoïdes : myélome et lymphome (Arends *et al*, 2013; Costello *et al*, 2006).
 - Cancers notamment de carcinome hépato-cellulaire et rénal (Shiran *et al*, 1993; Zimran *et al*, 2005b; de Fost *et al*, 2006; Taddei *et al*, 2009; Arends *et al*, 2013).
- Les patients splénectomisés sont exposés aux complications spécifiques de la splénectomie (risque infectieux, thrombotique, carcinologique) (Fleshner *et al*, 1991; Kristinsson *et al*, 2014) et sont exposés à une aggravation de leur maladie (Cox *et al*, 2008) par augmentation du risque d'événements osseux (Deegan *et al*, 2011), de fibrose hépatique (Lachmann *et al*, 2000), voire de cirrhose, de carcinome hépatique et d'HTAP (Elstein *et al*, 1998; Mistry *et al*, 2002).

L'évaluation de la sévérité n'est pas effectuée par les praticiens français et/ou n'est pas réalisée de façon homogène. Le CETG conseille l'utilisation du score DS3 (Weinreb *et al*, 2010, 2015) lorsque les mesures des volumes splénique et hépatique sont disponibles. Il n'existe pas de score consensuel pour la pédiatrie.

3. ÉVALUATION INITIALE ET DIAGNOSTIC

3.1. Objectifs principaux de l'évaluation initiale

- Confirmer le diagnostic de MG.
- Evaluer le retentissement et la sévérité de la maladie.
- Poser les indications thérapeutiques.

3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient est pluridisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste hospitalier. Elle est réalisée par :

* La filière de soins des maladies métaboliques et héréditaires regroupant le centre de référence des maladies lysosomales, les centres de référence et de compétence des maladies métaboliques et héréditaires, le CETG (Comité d'Evaluation des Traitements de la maladie de Gaucher) et leur(s) réseau(x) de correspondants.

* Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : interniste, hématologue, pédiatre, rhumatologue, neurologue, gastro-entérologue, radiologue, orthopédiste, généticien.

* Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre généraliste).

* L'équipe paramédicale.

* Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique.

3.3. Démarche diagnostique

Même s'ils constituent les symptômes cardinaux de la MG, la splénomégalie et la thrombopénie évoquent d'autres diagnostics différentiels plus fréquents : hypertension portale, infections virales, hémopathies lymphoïdes, maladies auto-immunes, etc. Ainsi, certains patients sont splénectomisés avant que le diagnostic de MG ne soit évoqué. Ce retard diagnostique fréquent, expose à l'apparition de complications (Mistry *et al*, 2007; Di Rocco *et al*, 2014).

En l'absence d'étiologie, après un examen clinique complet, le diagnostic de MG devrait être systématiquement écarté par le dosage de l'activité de la glucocérébrosidase dans les situations suivantes :

- avant toute splénectomie
- ostéonécrose de la tête fémorale ou toute crise douloureuse osseuse voire en cas de douleurs des extrémités ou de douleurs diffuses inexplicables
- hyper ferritinémie associée à une thrombopénie inexplicée
- hyper ferritinémie associée à une splénomégalie d'étiologie non évidente

- hyper gammaglobulinémie associée à une thrombopénie modérée

3.4. Examens recommandés

3.4.1. Examen Clinique

3.4.1.1. Type 1

L'interrogatoire et l'examen physique doivent rechercher les signes suivants :

- Asthénie qui doit être évaluée par échelle visuelle analogique ou échelle numérique et enquête de qualité de vie qui doit être évaluée par une échelle de type SF36 ou EQ5D.
- Hémorragies le plus souvent modérées : épistaxis rapportées parfois depuis l'enfance, gingivorragies, hématomes spontanés, pétéchies ou antécédents d'hémorragies plus graves notamment à l'occasion de gestes chirurgicaux ou de traumatisme.
- Splénomégalie (homogène ou nodulaire) et hépatomégalie, pouvant s'accompagner de douleurs de l'hypochondre gauche ou droit dont l'intensité, évaluée par échelle visuelle analogique, peut être élevée en cas d'un infarctus hépatique ou splénique.
- 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 à évaluer par échelle visuelle analogique ou échelle numérique.

Les atteintes osseuses rencontrées au cours de la MG sont diverses et certaines d'entre elles sont asymptomatiques, uniquement dépistées par examens d'imagerie :

- Infarctus osseux et ostéonécroses (événements occlusifs osseux aseptiques). On parle d'infarctus osseux quand l'évènement survient sur un os plat, un os long ou un os court et d'ostéonécrose quand il survient au niveau d'une épiphyse. Ils peuvent siéger au niveau des têtes fémorales, humérales, des condyles fémoraux, des plateaux tibiaux et plus rarement des pieds (astragales, calcanéum), des métacarpes, des vertèbres et de la mâchoire.
- Fractures traumatiques ou spontanées (os longs, rachis...)
- Déformations des extrémités inférieures des fémurs en forme de flacon d'Erlenmeyer.
- Diminution de densité osseuse.
- Ostéomyélite (exceptionnelle).
- Manifestations rares :
 - Cutanées : pigmentation brun-jaune prédominant sur le visage et les tibias.
 - Oculaires : opacités cornéennes, amincissement de la rétine.

- Salivaires : diminution de sécrétion salivaire, parfois correspondant à un syndrome de Gougerot Sjögren (Dayan *et al*, 2003).
- Cardiaques : péricardite, parfois hémorragique, voire constrictive, infiltrat myocardique (Mester & Weston, 1992), calcifications valvulaires (Chabás *et al*, 1995).
- Pulmonaires : toux, dyspnée liées à une pneumopathie interstitielle, à un syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, ou à une hypertension artérielle pulmonaire.
- Gastro-intestinales : varices œsophagiennes, entéropathie exsudative, adémopathies mésentérique, hyperplasie lymphoïde iléale, hémorragie digestive, infiltration colique (Jones *et al*, 1991; Henderson *et al*, 1991).
- Biliaires : l'incidence des lithiases biliaires est augmentée au cours de la MG (Ben Harosh-Katz *et al*, 2004; Rosenbaum & Sidransky, 2002; Taddei *et al*, 2010).
- Rénales : hyperfiltration glomérulaire, insuffisance rénale, syndrome néphrotique (Becker-Cohen *et al*, 2005; Santoro *et al*, 2002).

3.4.1.2. Type 3

- Les signes neurologiques suivants doivent être recherchés :
 - Apraxie oculomotrice horizontale pouvant constituer le seul symptôme neurologique.
 - Syndrome cérébelleux.
 - Encéphalopathie progressive conduisant au polyhandicap associant :
 - épilepsie myoclonique
 - myoclonies non épileptiques
 - spasticité
 - démence.

L'examen neurologique est complété par un enregistrement filmé incluant un examen de l'oculomotricité.

- Cyphose thoracique d'origine inconnue, non reliée à des tassements de vertèbre (Katz *et al*, 1993; Lee *et al*, 2014).

3.4.1.3. Type 2

L'atteinte neurologique comprend :

- Initialement : paralysie oculomotrice horizontale ou strabisme fixé bilatéral
- Secondairement : évolution vers une encéphalopathie rapidement progressive associant des signes d'atteinte du tronc cérébral (stridor, apnée centrale, troubles sévères de la déglutition, accès d'opisthotonos) ; l'éveil et le contact restent longtemps normaux.

- Plus rarement et tardivement : spasticité progressive et mouvements choréo-athétosiques, épilepsie myoclonique résistante aux traitements antiépileptiques.
- Décès le plus souvent avant l'âge de 2 ans.

L'examen neurologique est complété par un enregistrement filmé.

3.4.1.4. *Forme foétale*

Elle se manifeste par un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, une anasarque foëto-placentaire, une hépatosplénomégalie, une ichtyose, un immobilisme foetal conduisant à une arthrogrypose (Mignot *et al*, 2003).

3.4.2. *Examens paracliniques*

3.4.2.1. *Biologie*

Des informations pratiques concernant certaines analyses biologiques et un modèle d'ordonnance figurent en annexe 3. La liste des laboratoires référents pour le diagnostic et le suivi de la maladie de Gaucher figure en annexe 4.

1. Mesure de l'activité de la **glucocérébrosidase** (ou β -glucosidase acide ou glucosylcéramidase)

La mise en évidence du déficit enzymatique est le seul examen de certitude pour le diagnostic de la maladie de Gaucher. Très exceptionnellement, cette activité enzymatique peut être normale et il peut s'agir d'un déficit en son activateur, la saposine C.

2. Recherche des **mutations du gène de la glucocérébrosidase** (gène *GBA*)

L'analyse du gène *GBA* doit être réalisée chez tous les patients. Plus de 300 mutations sont décrites. Le génotype peut apporter des informations pronostiques. Les seules corrélations significatives entre le génotype et le phénotype concernent les mutations suivantes :

- N370S (ou c.1226A>G) : présente à l'état homozygote (25 à 30% des patients) ou hétérozygote, elle exclut le risque de maladie de Gaucher de type 2 ou de type 3.
- L444P (ou c.1448T>C) : présente à l'état homozygote (6% des patients), elle est associée à un très haut risque de développer une maladie de Gaucher de type 3.
- Dans le type 3, l'homozygotie de la mutation D409H (exceptionnelle) expose à la survenue de calcifications valvulaires mitrales et aortiques et d'opacités cornéennes (Abrahamov *et al*, 1995; Chabás *et al*, 1995).
- Les patients porteurs de deux mutations « nulles », c'est-à-dire responsables d'une absence totale d'activité enzymatique (ex : RecNcil, c.84dupG...) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (formes foétale et de type 2 incompatibles avec la vie).

Les variations phénotypiques intra familiales (avec un même génotype) sont fréquentes et mal expliquées pour l'instant.

3. **Hémogramme et numération plaquettaire.**

Il existe une thrombopénie dans 60 à 90% des cas ($< 60 \times 10^9/L$ dans 15% des cas ; 60 à $120 \times 10^9/L$ dans 45% des cas ; 120 à $150 \times 10^9/L$ dans 30% des cas) et/ou une anémie dans 36% des cas) (Zimran *et al*, 2005a) et/ou une leucopénie (rarement). Ces cytopénies sont attribuées à la séquestration splénique et à l'infiltration médullaire, mais un impact direct sur les cellules hématopoïétiques immatures a été décrit (Berger *et al*, 2010; Lecourt *et al*, 2013). En cas de splénectomie, l'hémogramme doit être interprété en conséquence.

4. **Bilan d'hémostase** : TQ, TCA.

Outre la numération plaquettaire, il comporte le Temps de céphaline + activateur (TCA) et le Temps de Quick (TQ). Un allongement du TQ et/ou du TCA peut être observé (Yates *et al*, 1992; Hollak *et al*, 1997) pouvant être lié à un déficit en facteur X, en facteur V, en thrombine, voire à un déficit plus global (Hollak *et al*, 1997). Un déficit en facteur XI est fréquemment retrouvé chez les juifs ashkénazes. Cependant, la relation avec d'éventuels signes hémorragiques n'est pas évidente, d'autant qu'une thrombopathie (dysfonction plaquettaire) est vraisemblablement assez fréquente (Gillis *et al*, 1999; Spectre *et al*, 2011). En cas d'anomalie de l'hémostase clinique ou biologique, un avis spécialisé en hémostase est recommandé.

5. **Protides totaux, électrophorèse des protéines sériques et immunofixation**

Ces examens permettent de mettre en évidence une hyper gammaglobulinémie polyclonale, fréquente dans la MG et ne nécessitant pas d'explorations supplémentaires en dehors de l'immunofixation, plus rarement une gammopathie monoclonale de type MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance).

6. **Ionogramme et Glycémie**

7. **Bilan hépatique** : transaminases, GGT, phosphatases alcalines et bilirubine totale.

8. **Bilan rénal** : urée, créatinine et estimation de la clairance de la créatinine.

9. **Bilan Phospho-calcique** : calcémie, phosphorémie, 25-OH vitamine D

Ces analyses permettent de détecter un trouble du métabolisme osseux. La carence en vitamine D semble plus fréquente dans la MG que dans la population générale et une

supplémentation est fortement recommandée, si le dosage de la 25(OH)D est inférieur à < 75 nmol/L (Mikosch *et al*, 2009).

10. Bilan lipidique

Une diminution du cholestérol HDL a été observée sans risque cardiovasculaire évident (de Fost *et al*, 2009). Cette anomalie métabolique se corrige sous traitement (Stein *et al*, 2011).

11. Biomarqueurs de la MG :

Par manque de spécificité, les dosages de phosphatases acides tartrate résistantes et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont devenus obsolètes (Aerts *et al*, 2011). Quatre biomarqueurs sont recommandés :

- La mesure de l'activité plasmatique de la **chitotriosidase**

La chitotriosidase, produite par les cellules de Gaucher est assez spécifique de la MG et est classiquement très augmentée. La chitotriosidase permet de suivre l'efficacité thérapeutique et aurait une certaine valeur pronostique (van Dussen *et al*, 2014). Cependant, l'activité chitotriosidase initiale de chaque patient est très variable du fait de la présence d'une éventuelle mutation (duplication de 24 pb) dans le gène CHIT1 qui conduit, à un déficit total (mutation présente à l'état homozygote chez 6% des individus de la population générale) ou partiel (en cas d'hétérozygotie pour la mutation) et ne permet pas de réelle comparaison entre les patients (Boot *et al*, 1998; Bussink *et al*, 2009). Des polymorphismes sont également susceptibles de modifier le niveau d'activité.

- Le dosage plasmatique du **CCL18**

Le CCL18 est une chimiokine produite par différents types cellulaires mais en particulier les macrophages. Les cellules de Gaucher produisent du CCL18 dont le taux plasmatique est augmenté (Boot *et al*, 2004; Boven *et al*, 2004). Son évolution est assez bien corrélée à celle de la chitotriosidase. La variabilité inter-individuelle est moins importante que celle de la chitotriosidase puisqu'il n'existe pas de polymorphisme génétique connu à ce jour.

- La **glucosylsphingosine** (ou lysoglucoylcéramide)

Il s'agit d'un nouveau biomarqueur spécifique de la MG qui serait plus performant que ceux à notre disposition (Dekker *et al*, 2011; Rolfs *et al*, 2013; Mirzaian *et al*, 2015). Il est désormais disponible en France (Nov 2015)

- La **ferritine**

Moins spécifique que la chitotriosidase et le CCL18, la ferritine est fréquemment augmentée en cas de MG du fait de l'activation macrophagique. L'hyper ferritinémie au cours de la MG n'exclut pas la possibilité d'une carence martiale dont le diagnostic ne peut

être assuré que par la baisse du coefficient de saturation de la transferrine et/ou le dosage des récepteurs solubles de la transferrine qui restent normaux dans la MG.

Le taux de ferritine pourrait être prédictif de la survenue de complications osseuses (Stirnemann *et al*, 2010) et son suivi est donc recommandé dans la MG. L'hyperferritinémie dans la MG n'est pas une indication à effectuer des saignées (en l'absence d'hémochromatose associée, qui doit être recherchée si le coefficient de saturation de la transferrine est élevé) (Stein *et al*, 2010; Mekinian *et al*, 2012).

12. **Génotypage du cytochrome CYP2D6 :**

Il est nécessaire avant toute prescription d'éliglustat (cf. paragraphe 5.2.1.2)

13. **Autres analyses :**

• Myélogramme :

En raison du mode de présentation habituel de la MG de type 1 (splénomégalie avec une thrombopénie), le myélogramme est fréquemment réalisé et oriente le diagnostic en mettant en évidence les cellules de Gaucher. Toutefois, la présence de cellules de Gaucher est insuffisante compte tenu des difficultés pour les distinguer de cellules pseudo-Gaucher observées dans certaines hémopathies. La confirmation enzymatique est obligatoire. Le myélogramme n'est pas utile quand le diagnostic de MG est posé, en l'absence d'autre indication (notamment pic monoclonal nécessitant une exploration).

• C Reactive Protein (CRP) :

Elle peut être élevée en cas de crises osseuses, d'infarctus osseux ou de complication infectieuse (ostéomyélite...).

14. **Collection biologique nationale de la MG : Etude LOngitudinale de Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la maladie de Gaucher » (ELODIE-MG).** (information, consentement en annexe 8).

Il est recommandé de proposer au patient sa participation à la collection biologique nationale (plan Maladies Rares, axes A-1-2, B-2-2 et C3). Pour améliorer les connaissances physiopathologiques de la maladie, identifier de nouveaux biomarqueurs utiles au diagnostic et au suivi des patients, et éventuellement prédire la réponse thérapeutique (personnalisation du traitement), il est indispensable de disposer d'une collection biologique à l'échelle nationale, conservant les échantillons d'un nombre maximum de patients, tant au diagnostic qu'au cours du suivi. Le CETG propose de constituer une collection biologique à partir, d'une part, des restes d'échantillons diagnostiques ou prélevés pour le suivi thérapeutique, et d'autre part d'échantillons complémentaires prélevés, avec l'accord du patient, au cours de prises de sang programmés dans le cadre de sa prise en charge. Ainsi, l'ensemble des échantillons

collectés par 4 laboratoires référents pour cette maladie (Centres : Paris, Toulouse, Lyon, Clermont-Ferrand) seront conservés pour une utilisation pour des projets de recherche sur la maladie de Gaucher. Le CRB-Auvergne coordonne la gestion de la collection ; le CETG joue le rôle de Conseil Scientifique. Cette collection est adossée au Registre Français de la MG.

3.4.2.2. Imagerie

1- IRM hépato-splénique (cf. modèles d'ordonnance sur le site du CETL www.cetl.net)

2- IRM osseuses (rachis, bassin, fémurs, tibias et de toute autre localisation symptomatique : cf. annexe ordonnance type).

L'IRM osseuse permet de :

- quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher altérant le signal médullaire normal (hyposignal en T1 et T2).
- apprécier l'extension des lésions, leur caractère récent (œdème d'un infarctus récent) ou ancien.
- suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie et sous traitement.
- objectiver des lésions ostéocondensation ou 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 sont utilisés dans la littérature ; ils sont généralement utilisés en recherche clinique dans les centres de référence (Maas *et al*, 2003). Quelle que soit la méthode utilisée, le radiologue doit pouvoir quantifier le degré d'infiltration osseuse.

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

4- Radiographies osseuses (rachis, bassin, fémurs, tibias, humérus et de toute autre localisation symptomatique)

5- ECG

6- Radiographie thoracique

7- Echodoppler cardiaque

8- Autres examens

Echographie (ou tomодensitométrie) abdominale

En cas d'impossibilité de réaliser une exploration par IRM

IRM corps entier

Disponible dans certains centres, elle permet de réaliser en un seul temps une IRM viscérale et osseuse

Scintigraphie osseuse au Technétium 99m

Elle est utile en cas d'indisponibilité ou de contre-indication à l'IRM

D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction de la symptomatologie (scanner thoracique, exploration fonctionnelle respiratoire...).

3.4.2.3. En cas de maladie de Gaucher de types 2 et 3

- Examen des mouvements oculaires, si possible par électro-oculographie afin de rechercher un ralentissement des saccades non visible par le seul examen clinique.
- Examen ophtalmologique (ophtalmoscopie).
- Audiogramme.
- Potentiels évoqués auditifs (exploration du tronc cérébral).
- IRM cérébrale.
- Electroencéphalogramme.
- Tests neuropsychologiques.
- Echographie cardiaque pour recherche de calcifications valvulaires.

4. ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle comprend l'explication du diagnostic, la planification du suivi et éventuellement du traitement, des possibilités de prise en charge psychologique, du conseil génétique (dépistage des frères et sœurs), de demandes de consentement pour le génotypage, le registre national, la participation à la collection biologique nationale ELODIE-MG. Une information est donnée concernant l'association de patients Vaincre les Maladies Lysosomales (VML). La carte nationale de soins et d'urgence élaborée par le CETG

et l'association de patients est remise et expliquée au malade et/ou à sa famille. Elle contient des informations pour le patient et le professionnel de santé de première ligne ayant pour objectif de mieux coordonner les soins en situation d'urgence.

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

5.1. Critères d'indication du traitement spécifique chez l'adulte

Tous les patients ne sont pas traités. La mise en route d'un traitement de la MG doit être validée de façon pluridisciplinaire au minimum par les experts d'un centre de référence labellisé et de préférence au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire du CETG.

Le traitement spécifique de la MG de type 1 est indiqué s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants (chez l'adulte) :

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

En cas de thrombopénie comme seul critère pour une indication de traitement spécifique, l'indication reste délicate : en effet, la seule recommandation spécifique pour la MG ($< 60 \times 10^9/L$) n'est pas justifiée par un risque hémorragique, mais est issu du registre international (Stirnemann *et al*, 2012). Ce seuil ne correspond pas aux seuils de risques usuels : $50 \times 10^9/L$ pour la chirurgie générale, $80 \times 10^9/L$ pour la réalisation d'une péridurale et $100 \times 10^9/L$ pour une intervention de neurochirurgie. Cela explique vraisemblablement pourquoi les recommandations sont variables selon les pays. Dans le registre français, la numération médiane de plaquettes avant traitement était de $76 \times 10^9/L$. Les recommandations du CETG sont de traiter une thrombopénie symptomatique ou $< 50 \times 10^9/L$ et de ne pas traiter au-dessus de $100 \times 10^9/L$ en l'absence de signe hémorragique. Entre 50 et $100 \times 10^9/L$, l'indication est définie au cas par cas par une réunion multidisciplinaire.

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

- **Hépatomégalie et/ou splénomégalie symptomatique.**

- **Atteinte osseuse cliniquement symptomatique**, passée ou présente, en rapport avec : crises douloureuses osseuses, ostéonécrose, infarctus osseux, fractures pathologiques.

- **Atteinte osseuse radiologique :**

- * Infarctus, ostéonécrose, fracture pathologique, lésions lytiques, amincissement de la corticale

- * Ostéoporose (T ou Z score $\leq -2,5$)

- **Atteinte d'autres organes** (pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique, atteinte cardiaque ou toute autre atteinte viscérale) liées à la MG (après exclusion de toute autre étiologie).

Pour tout patient ne présentant pas les critères ci-dessus (notamment en cas d'altération de la qualité de vie en rapport avec la MG), la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon pluridisciplinaire (Rôle du CETG).

En l'absence de traitement spécifique, le patient doit avoir une surveillance clinique et biologique systématique (cf. paragraphe 7 et annexe 2).

5.2. Traitements pharmacologiques

5.2.1. Traitements médicamenteux spécifiques de la maladie de Gaucher

(cf. tableau annexe 2)

- Le traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients atteints de MG.
- Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement institué à vie, en l'absence de critères validés d'arrêt du traitement.
- Le traitement vise à éviter certaines complications de la MG qui peuvent entraîner des lésions irréversibles : splénomégalie fibreuse, ostéonécrose, arthrose secondaire, déformations, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire.
- Il existe actuellement 2 traitements spécifiques de la MG
 - Le traitement enzymatique de substitution, traitement de référence (Barton *et al*, 1991)
 - Le traitement par réduction de substrat.

5.2.1.1. Enzymothérapie Substitutive (ES)

Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) de l'imiglucérase (CEREZYME®) et de la vélaglucérase (VPRIV®), seules ES commercialisées en France, sont accessibles sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

[http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/62616337](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/62616337)

[http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65369582](http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65369582)

<http://www.ema.europa.eu/>

*** Indication**

Traitement à long terme, indiqué chez les patients adulte et enfant atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (imiglucérase et vélaglucérase) et de type 3 (imiglucérase). C'est un traitement de première intention.

*** Mode d'action, efficacité**

L'imiglucérase et la vélaglucérase alfa compensent la diminution de l'activité de la β -glucocérébrosidase, réduisant ainsi les conséquences cellulaires du déficit conduisant à une correction des signes de la MG.

D'après les données de la littérature, l'efficacité et la tolérance de l'imiglucérase et de la vélaglucérase sont similaires (Weinreb *et al*, 2013; Zimran *et al*, 2015).

* **Posologie et mode d'administration chez l'adulte**

La posologie initiale recommandée est de 60 U/kg de poids tous les 14 jours, par perfusion intraveineuse périphérique d'au moins une heure. Une chambre à cathéter implantable peut être nécessaire en cas de difficulté d'abord veineux périphérique.

Les premières perfusions sont administrées sous surveillance médicale en milieu hospitalier.

Une administration à domicile supervisée par un professionnel de santé peut être envisagée uniquement chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions à l'hôpital sans effet secondaire. Le traitement est administré au domicile selon les modalités du privé associatif : le patient doit se procurer le traitement dans l'établissement hospitalier le plus proche de son domicile ; le traitement peut être livré à domicile par un prestataire de service. Le respect de la chaîne du froid pour la conservation des flacons est impératif. La perfusion est alors préparée, posée et ôtée par une infirmière libérale, préalablement formée à la reconstitution de l'enzymothérapie. L'administration à domicile est parfois organisée dans le cadre de l'HAD (Hospitalisation à Domicile). Les modalités des perfusions à domicile seront expliquées : contact avec le personnel infirmier, matériel de perfusion, nécessité de la présence d'une tierce personne lors des perfusions, conduite à tenir en cas d'effets indésirables, manutention des boîtes de déchets (seringues, aiguilles), dossier de soins du patient tenu à jour par le personnel médical et paramédical.

L'auto perfusion par le patient lui-même ou par un membre de sa famille est possible. Dans ce cas, le patient est formé à l'auto perfusion à l'hôpital par une infirmière habituée à cette pratique ; dès son passage à domicile, l'infirmière libérale également habituée à cette pratique accompagnera le patient pendant un nombre de séances nécessaires à son autonomisation complète.

Déplacement prolongé : Il est nécessaire d'anticiper de plusieurs semaines ou mois les départs en vacances, les voyages professionnels à l'étranger (stage, études) afin d'organiser le traitement enzymatique substitutif sur place.

* **Ajustement posologique et espacement des doses**

- Des posologies de 30 à 45 U/kg toutes les 2 semaines ont été proposées en particulier dans les formes sans atteinte osseuse (Hollak *et al*, 2007).
- Lorsque les objectifs thérapeutiques ont été atteints et sont stables depuis plusieurs années, certaines équipes proposent une diminution de la posologie de l'ES (Kishnani *et al*, 2009). Tout changement de dose 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.

- Un espacement des perfusions toutes les 3 ou 4 semaines est possible sous surveillance clinique et biologique chez certains patients adultes ayant une maladie stabilisée (de Fost *et al*, 2007; Kishnani *et al*, 2009; Hollak *et al*, 2007).

* **Contre-indications**

Hypersensibilité au médicament à la substance active ou à l'un des excipients.

* **Effets indésirables (EI)**

Le traitement est généralement bien toléré.

Les EI les plus graves sont : réactions d'hypersensibilité, exceptionnels chocs anaphylactoïdes.

Les EI les plus fréquents (> 10%) sont : céphalée, vertige, arthralgie, dorsalgie, réaction liée à la perfusion (asthénie, fièvre, hypotension, hypertension, nausées, tachycardie, rash, urticaire).

Des anticorps anti-imiglucérase et anti-velaglucérase peuvent apparaître (5-15% des cas) mais ils ne sont pas neutralisants ; leur recherche n'est plus recommandée, elle reste conseillée à titre systématique en cas de manifestation(s) d'allure immuno-allergique(s) ou d'inefficacité du traitement.

En cas d'évènement indésirable, la déclaration peut être effectuée par le professionnel de santé ou le patient sur le site de l'ANSM

(https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_15031.do)

Remarque : Il existe une 3^{ème} enzymothérapie substitutive destinée uniquement au patient de la MG adulte : la taliglucérase alfa. Elle n'est pas commercialisée en France, mais est enregistrée aux USA sous la dénomination ELELYSO® (ex UPLYSO ; taliglucérase alfa). Ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance dans le cadre d'une ATU nominative (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations disponible sur le site internet ANSM).

5.2.1.2. Réducteurs de substrat

▪ **Eliglustat**

Le RCP d'éliglustat (CERDELGA®) est accessible sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

[http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/61414553](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/61414553)

<http://www.ema.europa.eu/>

* **Indication**

« Eliglustat (CERDELGA®) est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de MG1, qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6) (95% à 97% des patients adultes) ».

* **Mode d'action, efficacité**

L'éliglustat est un analogue de la céramide qui inhibe la glucocéramide synthase, de façon plus spécifique et plus puissante que le miglustat. Ce médicament a été évalué dans des études cliniques de phase 1, 2 et 3 regroupant globalement près de 400 malades et avec un suivi publié à 4 ans (Lukina *et al*, 2010, 2014; Cox *et al*, 2015; Mistry *et al*, 2015). Ces études ont montré une efficacité significative vs placebo, une non infériorité par rapport à l'imiglucérase (médicament de référence) sur une période de 1 an et une tolérance satisfaisante. La phase d'extension à 4 ans de l'étude de phase 2 montre également un effet sur le plan osseux (Kamath *et al*, 2014).

* **Posologie, pharmacologie**

Ce médicament est administré par voie orale. L'éliglustat est principalement métabolisé par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 hépatique (CYP2D6), et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Son activité est variable d'un individu à l'autre (polymorphisme génétique) ce qui conditionne le métabolisme et par conséquent la concentration plasmatique du produit. Un génotypage du CYP2D6 est donc nécessaire avant toute prescription (effectué sur simple prélèvement salivaire ou sanguin) afin de déterminer le statut métaboliseur du patient. La posologie doit être adaptée : une gélule de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour (une le matin, une le soir) pour les métaboliseurs rapides et intermédiaires, et une gélule par jour pour les métaboliseurs lents. Il n'est pas indiqué chez les métaboliseurs ultra-rapides ou de génotype indéterminé. D'éventuelles interactions médicamenteuses avec des médicaments par ces cytochromes ou modifiant leur activité sont à anticiper pour éviter les surdosages ou baisses d'efficacité ; des précautions diététiques habituelles seront recommandées (éviter le pamplemousse et l'infusion de millepertuis).

* **Contre-indications et précautions d'emploi**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Patients métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du CYP2D6 prenant de façon concomitante un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A.
- Patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'administration de Cerdelga® dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques d'éliglustat.

Enfin, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cerdelga® pendant la grossesse ou en cas de cardiopathie pré existante (risque d'allongement des intervalles de l'ECG).

* **Effets indésirables**

Des événements indésirables (EI) ont été observés au cours des essais cliniques, dont les plus

fréquents (>10% des patients) sont : Céphalées (17%), Arthralgies (14%), Pharyngite (13%), Infection respiratoire haute (11%), Diarrhée (10%), Vertiges (10%).

Les EI considérés comme des effets secondaires (imputables au médicament) sont : étourdissement (5%), céphalées (5%), troubles gastro-intestinaux (<5%), arthralgie (<5%), fatigue (<5%).

L'AMM a été obtenue auprès de l'EMA le 19 janvier 2015. Ce médicament avait préalablement bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte accordée par l'ANSM le 12 décembre 2014. Cette ATU a pris fin le 15 mars 2015 et le produit est désormais pris en charge au titre du système dérogatoire « article 48 », et le sera jusqu'à commercialisation effective.

La prescription de ce nouveau médicament fera l'objet d'un suivi spécifique longitudinal par le CETG et un relevé d'informations dans le Registre national de la maladie de Gaucher. Plusieurs indications peuvent être discutées compte tenu des résultats publiés :

- Patients non traités (i.e. patients naïfs de traitement ou en arrêt de traitement) :
 - * avec indication thérapeutique mais ne pouvant être traités par enzymothérapie (refus du patient, impossibilité de réalisation de perfusions).
 - * avec indication de traitement et pouvant être traités par enzymothérapie : Il s'agit d'une alternative thérapeutique. Néanmoins, on peut remarquer que les critères d'inclusion des études publiées (absence de splénectomie, de crise osseuse dans les 3 à 12 mois, d'infarctus osseux dans les 12 derniers mois) ne permettent pas d'avoir un recul pour toutes les formes cliniques.
- Patients déjà traités :
 - * traitement par enzymothérapie : un switch de l'enzymothérapie vers l'éliglustat peut être proposé aux patients. Ce traitement par voie orale est susceptible d'améliorer la qualité de vie du patient en réduisant certaines contraintes liées aux perfusions. Le CETG attire l'attention sur les interactions médicamenteuses et conseille une information éclairée objective pour favoriser l'adhésion et l'observance du patient.
Dans le cas où la maladie est mal contrôlée, la prudence incite à conserver l'enzymothérapie pour laquelle les changements de posologie sont aisés et le recul suffisant. En effet, aucun argument ne plaide en faveur d'une supériorité de ce nouveau médicament sur le traitement par enzymothérapie.
 - * traitement par miglustat : un switch vers l'éliglustat peut être proposé aux patients.

▪ **Miglustat**

Le RCP du miglustat (ZAVESCA®) est accessible sur les sites internet des autorités compétentes françaises et européennes :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

[http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/65793983](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/65793983)

* **Indication**

Le miglustat est un médicament de seconde intention, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée (Cox *et al*, 2003; Elstein *et al*, 2004). Miglustat ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels l'ES ne convient pas.

* **Mode d'action**

Le miglustat permet de diminuer la synthèse du substrat en inhibant la glucosyl-céramide synthase, enzyme responsable de la première étape de synthèse de la plupart des glycosphingolipides.

* **Posologie**

La posologie est de 100 mg 3 fois par jour, per os. Il est conseillé de l'introduire progressivement pour diminuer le risque de problèmes digestifs.

* **Contre-indication**

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

* **Effets indésirables**

Troubles digestifs, notamment des diarrhées dans plus de 80% des cas (souvent peu sévères) ; tremblements notamment des extrémités rapportés dans 30% des cas ; perte de poids (6 à 7% du poids corporel) observée chez 60% ; neuropathie périphérique à prédominance sensitive. Des étourdissements, céphalées, crampes dans les jambes, troubles visuels ont fréquemment été rapportés.

5.3. Effets thérapeutiques attendus

L'amélioration est progressive. Sous traitement par ES, après 1 à 5 ans, l'asthénie, les douleurs abdominales, les crises douloureuses osseuses diminuent ou disparaissent, le volume du foie et de la rate diminuent pour se normaliser ou se stabiliser. Il peut persister une hépatosplénomégalie irréversible en particulier chez les patients traités tardivement (Weinreb *et al*, 2002, 2013). Le traitement par réduction de substrat par le miglustat diminue le volume du foie et de la rate. Son efficacité sur les paramètres hématologiques est moins nette qu'avec l'ES ou l'éliglustat et apparaît plus tardivement (Pastores *et al*, 2005; Weinreb *et al*, 2005). La diminution des biomarqueurs est plus lente qu'avec l'ES. Les données osseuses restent parcellaires.

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

- * **Anémie** : augmenter l'hémoglobine au-dessus de 11 g/dL chez la femme et au-dessus de 12 g/dL chez l'homme (habituellement obtenu entre 12 et 24 mois de traitement). Le syndrome hémorragique disparaît, parfois avant la correction de la thrombopénie. Les cytopénies peuvent s'améliorer sans se corriger (Pastores *et al*, 2004; Hughes *et al*, 2007).
 - * **Thrombopénie** : normaliser la numération ou au minimum $> 100 \times 10^9/L$ (protection à l'égard des risques hémorragiques) et corriger le dysfonctionnement plaquettaire (thrombopathie (Giona *et al*, 2006). Certains patients conservent une thrombopénie modérée malgré une ES à dose standard (Pastores *et al*, 2004; Hughes *et al*, 2007; Zimran *et al*, 2005a).
 - * **Hépto-splénomégalie** : réduire et stabiliser le volume hépatique et splénique (le retour à un volume normal n'est pas toujours possible). Faire disparaître le retentissement de l'hépatomégalie (distension abdominale), éviter l'évolution vers une fibrose hépatique et l'hypersplénisme (Pastores *et al*, 2004).
 - * **Atteinte osseuse** (Pastores *et al*, 2004; Hughes *et al*, 2007) :
 Eliminer ou diminuer les douleurs osseuses. Des douleurs osseuses peuvent persister sous traitement spécifique.
 Prévenir tout évènement osseux qu'il soit cliniquement symptomatique ou radiologique.
 Stabiliser ou augmenter la densité minérale osseuse.
 Diminuer l'infiltration osseuse à l'IRM.
- La réponse osseuse, objectivée par imagerie, est possible, le plus souvent dès les 24 premiers mois de traitement. La densité minérale osseuse s'améliore après 24 mois de traitement et peut se normaliser après 8 ans de traitement (Lebel *et al*, 2004; Ciana *et al*, 2005; Wenstrup *et al*, 2007; Sims *et al*, 2008).
- * **Atteinte pulmonaire** : prévenir ou diminuer l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'HTAP qui est en général peu sensible au traitement spécifique.
 - * **Faire disparaître l'asthénie et normaliser la vie scolaire et socioprofessionnelle** : une amélioration nette voire une normalisation de la qualité de vie est observée le plus souvent.

Utilisation des Biomarqueurs

La diminution des biomarqueurs est en général le premier signe d'amélioration sous traitement spécifique. Leur diminution est assez franche la première année, en particulier les 6 premiers mois, puis plus progressive et traduit partiellement l'efficacité thérapeutique (Hollak *et al*, 1994; van Breemen *et al*, 2009). La chitotriosidase diminue de façon importante sous ES (90% en 2 ans). Le CCL18 est globalement corrélé à l'évolution de la chitotriosidase (Deegan *et al*, 2005). Définir des valeurs seuils reste difficile en raison de la présence éventuelle de polymorphismes génétique, et de la variabilité inter-laboratoire.

L'intérêt de la glucosylsphingosine dans le suivi des patients a récemment été démontré (Fuller *et al*, 2015; Mirzaian *et al*, 2015) et reste à évaluer dans la cohorte française. Un dosage est préconisé au même rythme que les autres biomarqueurs.

La ferritine diminue un peu plus lentement (60% en 2 ans) (Vigan *et al*, 2014). L'absence de diminution ou la ré-augmentation de ces paramètres biologiques doivent être considérées comme des signes d'alerte en faveur d'une insuffisance ou d'une baisse d'efficacité du traitement.

Cas des atteintes neurologiques du type 3

L'enzymothérapie est efficace sur l'atteinte viscérale ; en cas de mutation faisant craindre une MG de type 3, elle pourrait ralentir l'apparition des signes neurologiques mais n'améliore pas significativement l'atteinte neurologique (Takahashi *et al*, 1998; Charrow & Scott, 2015; Erikson *et al*, 2006).

5.4. Situations particulières

5.4.1. Grossesse

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

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.
- apparition de crises douloureuses osseuses (infarctus osseux, ostéonécrose aseptique, etc.), d'ostéopénie, de fracture pathologique.
- discussion d'une césarienne en cas d'ostéonécrose des têtes fémorales ou de prothèse de hanche.

Le rapport bénéfice/risque de l'ES étant très favorable, la poursuite du traitement pendant la grossesse est conseillée, les études menées chez l'animal n'ayant montré aucun effet délétère directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement post-natal (Granovsky-Grisaru *et al*, 2011; Elstein *et al*, 2014).

Chez une patiente présentant une MG peu symptomatique non traitée, l'ES est à discuter pour prévenir les conséquences de la grossesse. Faute de données suffisantes, eliglustat n'est pas indiqué au cours de la grossesse et miglustat, tératogène chez l'animal, est contre-indiqué au cours de la grossesse.

5.4.2. Allaitement

Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. On ignore si l'imiglucérase ou la vélaglucérase sont excrétées dans le lait maternel. Toutefois, il est probable que l'enzyme thérapeutique soit détruite par le tractus gastro-intestinal de l'enfant.

5.4.3. Cancers et hémopathies

La prise en charge d'un cancer ou d'une hémopathie reste habituelle. Aucune donnée disponible ne permet d'envisager des modifications de traitement.

Si le patient n'est pas traité pour sa maladie de Gaucher, le traitement par ES peut être discuté afin de limiter au maximum l'impact cumulé de la chimiothérapie et celui de la maladie de Gaucher sur les cytopénies, l'organomégalie ou la lyse osseuse, mais le délai d'efficacité peut limiter l'apport thérapeutique dans ces circonstances.

Si le rôle bénéfique du traitement par ES est crédible pour réduire l'incidence des cancers, notamment en cas de splénectomie, aucune étude ne l'a démontré formellement et l'indication thérapeutique est discutée au cas par cas (Arends *et al*, 2013; Thomas *et al*, 2014).

5.4.4. Syndromes parkinsoniens

La maladie de Parkinson (MP) peut apparaître durant l'évolution de la maladie de Gaucher, qu'elle soit peu ou pas symptomatique.

La maladie de Gaucher peut devenir symptomatique chez un patient suivi pour une MP.

Le traitement de la MG n'a pas d'action sur une maladie de Parkinson installée (Bultron *et al*, 2010; Alcalay *et al*, 2014).

5.5. Autres traitements

5.5.1. Splénectomie

Il n'y a théoriquement plus d'indication de la splénectomie dans la MG à l'ère de l'enzymothérapie substitutive sauf cas exceptionnel : non-réponse à une enzymothérapie bien conduite avec cytopénie profonde persistante (généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse) ou rupture splénique.

Les patients splénectomisés doivent être informés du risque infectieux (germes encapsulés) (carte de patient splénectomisé) et suivre les recommandations du nouveau calendrier vaccinal des patients splénectomisés ou aspléniques.

Le traitement par Oracilline® est administré chez les enfants jusqu'à l'adolescence et chez les adultes pendant 2 ans après la splénectomie.

Pour plus de détails consulter :

- Recommandations actualisées du Haut Conseil de la Santé Publique « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques », 2^{ème} édition, décembre 2014 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>

- Calendrier vaccinal 2015, du Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, mars 2015 : <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>

5.5.2. Greffe de Moelle Osseuse

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

5.5.3. Traitement orthopédique

- Mise en décharge avec port de béquilles en cas d'ostéonécrose des membres inférieurs.
- Ostéosynthèse des fractures.
- Prothèse, arthrodeèse.
- Corset, contentions.

Remarque : Pour toute intervention chirurgicale programmée, une collaboration est recommandée entre le chirurgien et le spécialiste de la MG.

5.5.4. Traitements médicamenteux non spécifiques

*** Antalgiques de niveaux I, II et III**

Traitement des douleurs osseuses chroniques et des crises douloureuses osseuses, qui peuvent nécessiter des antalgiques de niveau III (opioïdes forts).

*** Métabolisme osseux**

- Bisphosphonates per os.

Traitement indiqué chez les adultes et en cas de tassement vertébraux et d'ostéoporose, en association au traitement spécifique qui participe à l'augmentation de la densité minérale osseuse en 2 à 4 ans (Wenstrup *et al*, 2004). Aucune donnée n'est disponible quant à la diminution du risque fracturaire.

Non indiqué chez la femme en âge de procréer.

- Calcium

Sauf cas particulier, l'apport de calcium par l'alimentation est suffisant.

- Vitamine D

L'objectif est de maintenir un taux de 25 OH vitamine D normal (≥ 75 nmol/L ou 30 ng/mL) par apport de colécalciférol (vitamine D₃) ou d'ergocalciférol (vitamine D₂)

* **Antiépileptique en cas d'épilepsie**

* **Antibiothérapie**

- Prophylactique avant pose de prothèse articulaire.
- Prophylactique en cas de splénectomie chez l'enfant.
- Curative en cas d'exceptionnelle ostéomyélite pouvant survenir notamment après la biopsie d'un infarctus osseux (geste contre-indiqué)
- Curative, ciblant les bactéries encapsulées en cas d'infection intercurrente chez un patient splénectomisé.

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

Prise en charge adaptée aux handicaps fonctionnels persistants après traitement orthopédique.

* **Correction auditive, oculaire et orthoptique** (rééducation des troubles de l'oculo-motricité) **pour les MG de type 3.**

* **Gestion du polyhandicap (MG de type 2 ou 3).**

En cas d'évolution vers le polyhandicap, 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-escarre, lit médicalisé, oxygène à domicile, matériel d'aspiration, chambre à cathéter implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse périphérique ou centrale, au lit du malade ou portable, sonde nasogastrique ou de gastrostomie), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

6. SUIVI

(annexe 2)

Le suivi de la maladie de Gaucher est primordial pour :

- Evaluer la sévérité de la maladie, détecter d'éventuelles complications, rechercher l'apparition une comorbidité.
- Evaluer 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 (Maaswinkel-Mooij *et al*, 2000; Hughes *et al*, 2007; Weinreb *et al*, 2004; Charrow & Scott, 2015; Vom Dahl *et al*, 2006).

6.1. Professionnels concernés par le suivi de la maladie de Gaucher

Le suivi peut impliquer le médecin généraliste ou le pédiatre généraliste qui pourra identifier les situations demandant la coordination ou l'avis du médecin spécialiste référent.

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : Pédiatrie, Hématologie, Médecine interne, Neurologie, Rhumatologie, Cardiologie, Chirurgie orthopédique, viscérale, maxillo-faciale, Dermatologie, Gastroentérologie-hépatologie, Génétique médicale, Gynécologie-Obstétrique, Médecine physique et de réadaptation, Pneumologie, Radiologie.

6.2. Périodicité des consultations et examens

(annexe 2)

Le suivi sera plus important au cours de la première année afin d'évaluer l'agressivité de la maladie. Nous pouvons distinguer :

- 1) Le suivi des patients adultes chez lesquels aucun critère d'indication de traitement spécifique n'a été retenu (annexe 2, p. 48).
- 2) Le suivi des patients adultes avec indication de traitement (annexe 2, p. 49).
- 3) Le suivi des patients pédiatriques sans indication de traitement (annexe 2, p. 50).
- 4) Le suivi des patients pédiatriques avec indication de traitement (annexe 2, p. 51).

Ces tableaux correspondent à une maladie de Gaucher stable ou au suivi d'un patient mis sous traitement lorsque la réponse thérapeutique est satisfaisante. En cas de détérioration d'un critère ou de difficultés à atteindre les objectifs thérapeutiques, le rythme des contrôles peut être augmenté.

D'une manière générale, avant chaque changement de posologie ou de thérapeutique, la maladie doit faire l'objet d'une évaluation complète.

7. EDUCATION THÉRAPEUTIQUE, RÔLE DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Education thérapeutique

Au-delà de la prescription médicamenteuse spécifique ou aspécifique, comme dans toute maladie chronique, il est nécessaire d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Cette démarche nécessite 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 :
 - ✓ par voie orale : mesures diététiques, interactions médicamenteuses, observance.
 - ✓ par voie intraveineuse à l'hôpital, à domicile par une infirmière ou en auto-perfusion.
- La reconnaissance des effets indésirables des médicaments.
- L'importance de l'observance.
- La vie au quotidien (anticipation des voyages, 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).
- Leurs droits (ALD, portage à domicile de l'enzymothérapie et du matériel de perfusion, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).

Afin de remplir l'ensemble de ces objectifs, conformément à la loi *Hôpitaux, Patients, Santé et Territoires* (HPST), promulguée le 21 juillet 2009, un programme national d'éducation thérapeutique du patient (ETP), dédié à la maladie de Gaucher, a été mis en place à partir du guide méthodologique de la HAS et validé par l'ARS d'Aquitaine le 15 mars 2013. Le programme éducatif d'ETP pour la maladie de Gaucher comprend :

- 2 séances individuelles : une première séance de diagnostic éducatif en début de programme et une deuxième séance, en fin de programme, d'évaluation des acquis.
- 3 séances collectives, indépendantes les unes des autres : *Mieux comprendre la maladie de Gaucher et ses conséquences, Vivre avec la maladie au quotidien et Mieux vivre son traitement.*

Le programme se déroule en présence d'animateurs formés à l'ETP au moyen d'outils pédagogiques. Chaque patient se voit remettre un livret où sont consignées les notions traitées lors des séances collectives.

Parallèlement au programme d'ETP, les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients par les centres de référence, les sites internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Rôle des associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients par les centres de référence, les sites internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la

coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants (VML : Vaincre les Maladies Lysosomales).

8. PRISE EN CHARGE DES COUPLES

Conseil génétique

Il doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique. Dans la famille d'un patient atteint de MG, le conseil génétique a pour objectifs :

- de dépister la MG ou un possible statut hétérozygote (porteur) pour la maladie chez les ascendants, collatéraux, et descendants par l'établissement d'un arbre généalogique, la mesure de l'activité glucocérébrosidase et le génotypage (recherche des mutations du cas index, si elles ont été préalablement caractérisées). L'activité enzymatique seule ne permet généralement pas un diagnostic fiable des sujets hétérozygotes (porteurs).
- d'informer les couples à risque de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme homozygote et des conséquences cliniques potentielles d'une telle transmission. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie pour la maladie chez les conjoints des sujets à risque est surtout utile en cas de consanguinité ou si le conjoint est d'origine ashkénaze.

Diagnostic prénatal

Il est conseillé aux couples ayant eu un enfant atteint de MG de type 2 ou 3 (formes actuellement incurables), ou une forme à révélation fœtale (cf.2.3.4). Il est organisé dans le cadre d'une consultation de conseil génétique spécifique. Il est indispensable d'avoir étudié le cas index et ses 2 parents sur le plan moléculaire et/ou enzymatique avant la réalisation d'un diagnostic prénatal.

Il est réalisé par :

- la détermination du génotype des cellules fœtales obtenues par biopsie de trophoblaste (10-12 semaines d'aménorrhée) ou amniocentèse (à partir de 15-16 semaines d'aménorrhée) si les mutations du cas index ont été préalablement identifiées.
- la mesure de l'activité de la glucocérébrosidase dans les cellules trophoblastiques ou les cellules amniotiques cultivées si l'étude génétique du cas index n'est pas informative ou n'a pas pu être réalisée.

9. PARTICULARITÉS PÉDIATRIQUES (ENFANT ET ADOLESCENT DE MOINS DE 18 ANS)

9.1. Examen clinique

La présentation clinique de la MG de type 1 chez l'enfant s'apparente à celle de l'adulte. La précocité des symptômes est généralement corrélée avec la sévérité de la maladie. En l'absence

de traitement, il s'y associe dans plus de 70% des cas un décalage de la croissance et/ou pubertaire (Elstein *et al*, 2002; Charrow *et al*, 2004; Grabowski *et al*, 2004; Kaplan *et al*, 2013).

9.2. Examens paracliniques

9.2.1. Biologie

Les examens biologiques sont les mêmes que ceux de l'adulte (cf. paragraphe 3 et annexe 2-4).

9.2.2. imagerie

A condition de respecter les séquences spécifiques, notamment pour l'analyse de la moelle osseuse, il n'y a pas d'âge minimum requis pour réaliser une IRM chez l'enfant (annexe 2). L'interprétation de l'IRM osseuse des enfants impose une expertise spécifique en raison de la transformation physiologique de la moelle rouge en moelle jaune pouvant simuler une infiltration (Baldellou *et al*, 2004).

L'ostéodensitométrie est justifiée à partir de l'âge de 5 ans. Entre 5 et 18 ans, la densité osseuse est définie par le Z-score (Ellis *et al*, 2001).

L'évaluation de la douleur et de la qualité de vie est réalisée par les échelles adaptées à l'âge de l'enfant.

La sévérité est variable y compris dans une même fratrie. Le jeune âge d'apparition de signes cliniques symptomatiques est un facteur de gravité. Il n'existe pas d'échelle de sévérité publiée pour l'âge pédiatrique.

9.3. Traitement

L'âge du diagnostic n'est pas à lui seul un critère de mise en route du traitement.

Le seul traitement spécifique autorisé chez l'enfant est l'enzymothérapie substitutive.

Chez l'enfant, les critères de mise en route du traitement sont ceux de l'adulte. Lorsqu'ils ne sont pas remplis, l'indication d'un traitement doit être discutée au CETG. Dès l'apparition des signes neurologiques (ophtalmoplégie) qui confirme un type 3, le traitement de substitution est formellement indiqué.

Dans la mesure du possible, afin de limiter l'absentéisme scolaire, les perfusions peuvent être réalisées à domicile. Elles nécessitent la présence d'un parent ou adulte responsable pendant toute la durée de la perfusion et des consignes précises en cas de manifestations allergiques.

9.4. Suivi

Nous pouvons distinguer :

- 1) Le suivi des patients pédiatriques sans indication de traitement (annexe 2, p. 50).
- 2) Le suivi des patients pédiatriques avec indication de traitement (annexe 2, p. 51).

9.5. Ajustements posologiques

Comme chez l'adulte, la posologie initiale de l'ES recommandée est de 60 U/kg de poids idéal tous les 14 jours. Une fois les objectifs thérapeutiques atteints, une baisse prudente des doses peut être réalisée sous surveillance clinique et paraclinique, avec respect strict des objectifs thérapeutiques (Brunel-Guitton *et al*, 2009). En cas d'aggravation de la maladie malgré une ES à 60 U/kg/14 jours, il n'a pas été démontré qu'une augmentation de dose jusqu'à 120 U/Kg/14 jours était bénéfique y compris dans le type 3 (Vellodi *et al*, 2009; Davies *et al*, 2007). En cas d'obésité, les doses d'ES doivent être calculées à partir du poids idéal.

9.6. Particularités des formes neurologiques

En cas de MG de type 3, l'efficacité de l'ES sur les cytopénies, les organomégalies et l'atteinte osseuse est comparable au type 1 (Davies *et al*, 2007; Kraoua *et al*, 2011).

Concernant l'atteinte neurologique, il a été montré au mieux une stabilisation de l'ophtalmoplégie (Aoki *et al*, 2001; Altarescu *et al*, 2001; Kraoua *et al*, 2011). En cas de formes sévères avec épilepsie myoclonique, l'ES ne permet pas d'améliorer l'épilepsie et le pronostic global est réservé (Kraoua *et al*, 2011). En revanche, l'ES n'a pas montré son efficacité sur l'évolution de la cyphose thoracique et l'atteinte pulmonaire (Kraoua *et al*, 2011).

En cas de MG de type 2, l'ES n'est pas efficace (Prows *et al*, 1997; Kaplan *et al*, 2013). Dans ces formes, la prise en charge est symptomatique et palliative (Vellodi *et al*, 2009).

Le suivi de ces formes neurologiques est résumé en annexe 2, p. 52.

10. LE REGISTRE FRANÇAIS DE LA MALADIE DE GAUCHER

Répondant aux exigences du plan Maladies Rares (Axe A-1-4, C-3), le Registre Français de la maladie de Gaucher a été initié par le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) ; il a été labellisé par le Comité des registres (Invs/inserm) en 2009. Le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG, Pr M. Berger) en constitue le Comité scientifique.

Le registre est soutenu par l'association de patients VML.

La collecte des informations est réalisée par le CRML (Dr N. Belmatoug). Un rapport annuel est réalisé (Dr J. Stirnemann, Dr N. Belmatoug). Ce registre est un outil majeur de prise en charge de la maladie de Gaucher en France ; proposer au patient de participer à ce registre est une des actions qui participent au plan Maladies Rares et améliorent les connaissances sur la maladie de Gaucher.

L'enregistrement des données nécessite une information et l'accord du patient (cf. annexe 8).

Annexe 1 : Références

- Abrahamov, A., Elstein, D., Gross-Tsur, V., Farber, B., Glaser, Y., Hadas-Halpern, I., Ronen, S., Tafakjdi, M., Horowitz, M. & Zimran, A. (1995) Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet (London, England)*, **346**, 1000–1003.
- Aerts, J.M.F.G., Kallemeijn, W.W., Wegdam, W., Joao Ferraz, M., van Breemen, M.J., Dekker, N., Kramer, G., Poorthuis, B.J., Groener, J.E.M., Cox-Brinkman, J., Rombach, S.M., Hollak, C.E.M., Linthorst, G.E., Witte, M.D., Gold, H., van der Marel, G.A., Overkleeft, H.S. & Boot, R.G. (2011) Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **34**, 605–619.
- Alcalay, R.N., Dinur, T., Quinn, T., Sakanaka, K., Levy, O., Waters, C., Fahn, S., Dorovski, T., Chung, W.K., Pauciulo, M., Nichols, W., Rana, H.Q., Balwani, M., Bier, L., Elstein, D. & Zimran, A. (2014) Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA neurology*, **71**, 752–757.
- Almeida, M. do R. (2012) Glucocerebrosidase involvement in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, **3**, 65.
- Altarescu, G., Hill, S., Wiggs, E., Jeffries, N., Kreps, C., Parker, C.C., Brady, R.O., Barton, N.W. & Schiffmann, R. (2001) The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *The Journal of Pediatrics*, **138**, 539–547.
- Aoki, M., Takahashi, Y., Miwa, Y., Iida, S., Sukegawa, K., Horai, T., Orii, T. & Kondo, N. (2001) Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. *European Journal of Pediatrics*, **160**, 63–64.
- Arends, M., van Dussen, L., Biegstraaten, M. & Hollak, C.E.M. (2013) Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *British Journal of Haematology*, **161**, 832–842.
- Baldellou, A., Andria, G., Campbell, P.E., Charrow, J., Cohen, I.J., Grabowski, G.A., Harris, C.M., Kaplan, P., McHugh, K., Mengel, E. & Vellodi, A. (2004) Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *European Journal of Pediatrics*, **163**, 67–75.
- Barton, N.W., Brady, R.O., Dambrosia, J.M., Di Bisceglie, A.M., Doppelt, S.H., Hill, S.C., Mankin, H.J., Murray, G.J., Parker, R.I. & Argoff, C.E. (1991) Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *The New England Journal of Medicine*, **324**, 1464–1470.
- Becker-Cohen, R., Elstein, D., Abrahamov, A., Algur, N., Rudensky, B., Hadas-Halpern, I., Zimran, A. & Frishberg, Y. (2005) A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **46**, 837–844.
- Ben Harosh-Katz, M., Patlas, M., Hadas-Halpern, I., Zimran, A. & Elstein, D. (2004) Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with gilbert syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **38**, 586–589.
- Berger, J., Lecourt, S., Vanneaux, V., Rapatel, C., Boisgard, S., Caillaud, C., Boiret-Dupré, N., Chomienne, C., Marolleau, J.-P., Larghero, J. & Berger, M.G. (2010) Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. *British journal of haematology*, **150**, 93–101.
- Berger, J., Stirnemann, J., Bourgne, C., Pereira, B., Pigeon, P., Heraoui, D., Froissart, R., Rapatel, C., Rose, C., Belmatoug, N. & Berger, M.G. (2012) The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. *British journal of haematology*, **157**, 274–277.
- Beutler, E. & Grabowski, G. (2001) Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3635-68. In.
- Biegstraaten, M., Mengel, E., Maródi, L., Petakov, M., Niederau, C., Giraldo, P., Hughes, D., Mrcic, M., Mehta, A., Hollak, C.E.M. & van Schaik, I.N. (2010) Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain: A Journal of Neurology*, **133**, 2909–2919.

- Biegstraaten, M., van Schaik, I.N., Aerts, J.M.F.G. & Hollak, C.E.M. (2008) 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **31**, 337–349.
- Boot, R.G., Renkema, G.H., Verhoek, M., Strijland, A., Blik, J., de Meulemeester, T.M., Mannens, M.M. & Aerts, J.M. (1998) The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *The Journal of Biological Chemistry*, **273**, 25680–25685.
- Boot, R.G., Verhoek, M., de Fost, M., Hollak, C.E.M., Maas, M., Bleijlevens, B., van Breemen, M.J., van Meurs, M., Boven, L.A., Laman, J.D., Moran, M.T., Cox, T.M. & Aerts, J.M.F.G. (2004) Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*, **103**, 33–39.
- Boven, L.A., van Meurs, M., Boot, R.G., Mehta, A., Boon, L., Aerts, J.M. & Laman, J.D. (2004) Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *American Journal of Clinical Pathology*, **122**, 359–369.
- Brady, R.O., Kanfer, J.N. & Shapiro, D. (1965) METABOLISM OF GLUCOCEREBROSIDES. II. EVIDENCE OF AN ENZYMIC DEFICIENCY IN GAUCHER'S DISEASE. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **18**, 221–225.
- van Breemen, M.J., de Fost, M., Maas, M., Wiersma, M.G., Hollak, C.E.M., Poll, L.W., Vom Dahl, S., Boot, R.G. & Aerts, J.M.F.G. (2009) Different dose-dependent correction of MIP-1beta and chitotriosidase during initial enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **32**, 274–279.
- Brunel-Guitton, C., Rivard, G.-E., Galipeau, J., Alos, N., Miron, M.-C., Therrien, R., Mitchell, G., Lapierre, G. & Lambert, M. (2009) Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? *Molecular Genetics and Metabolism*, **96**, 73–76.
- Bultron, G., Kacena, K., Pearson, D., Boxer, M., Yang, R., Sathe, S., Pastores, G. & Mistry, P.K. (2010) The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **33**, 167–173.
- Bussink, A.P., Verhoek, M., Vreede, J., Ghauharali-van der Vlugt, K., Donker-Koopman, W.E., Sprenger, R.R., Hollak, C.E., Aerts, J.M.F.G. & Boot, R.G. (2009) Common G102S polymorphism in chitotriosidase differentially affects activity towards 4-methylumbelliferyl substrates. *The FEBS journal*, **276**, 5678–5688.
- Chabás, A., Cormand, B., Grinberg, D., Burguera, J.M., Balcells, S., Merino, J.L., Mate, I., Sobrino, J.A., González-Duarte, R. & Vilageliu, L. (1995) Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *Journal of Medical Genetics*, **32**, 740–742.
- Charrow, J., Andersson, H.C., Kaplan, P., Kolodny, E.H., Mistry, P., Pastores, G., Prakash-Cheng, A., Rosenbloom, B.E., Scott, C.R., Wappner, R.S. & Weinreb, N.J. (2004) Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *The Journal of Pediatrics*, **144**, 112–120.
- Charrow, J. & Scott, C.R. (2015) Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, **90 Suppl 1**, S19–24.
- Ciana, G., Addobbati, R., Tamaro, G., Leopaldi, A., Nevyjel, M., Ronfani, L., Vidoni, L., Pittis, M.G. & Bembi, B. (2005) Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **28**, 723–732.
- Costello, R., O'Callaghan, T. & Sébahoun, G. (2006) Gaucher disease and multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, **47**, 1365–1368.
- Cox, T.M., Aerts, J.M.F.G., Andria, G., Beck, M., Belmatoug, N., Bembi, B., Chertkoff, R., Vom Dahl, S., Elstein, D., Erikson, A., Giralt, M., Heitner, R., Hollak, C., Hrebicek, M., Lewis, S., Mehta, A., Pastores, G.M., Rolfs, A., Miranda, M.C.S., Zimran, A., et al (2003) The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **26**, 513–526.
- Cox, T.M., Aerts, J.M.F.G., Belmatoug, N., Cappellini, M.D., vom Dahl, S., Goldblatt, J., Grabowski, G.A., Hollak, C.E.M., Hwu, P., Maas, M., Martins, A.M., Mistry, P.K., Pastores, G.M., Tytki-Szymanska, A., Yee, J. & Weinreb, N. (2008) Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **31**, 319–336.

- Cox, T.M., Drelichman, G., Cravo, R., Balwani, M., Burrow, T.A., Martins, A.M., Lukina, E., Rosenbloom, B., Ross, L., Angell, J. & Puga, A.C. (2015) 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 (London, England)*, **385**, 2355–2362.
- Davies, E.H., Erikson, A., Collin-Histed, T., Mengel, E., Tytki-Szymanska, A. & Vellodi, A. (2007) Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **30**, 935–942.
- Dayan, B., Elstein, D., Zimran, A. & Nesher, G. (2003) Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, **96**, 53–56.
- Deegan, P.B., Moran, M.T., McFarlane, I., Schofield, J.P., Boot, R.G., Aerts, J.M.F.G. & Cox, T.M. (2005) Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **35**, 259–267.
- Deegan, P.B., Pavlova, E., Tindall, J., Stein, P.E., Bearcroft, P., Mehta, A., Hughes, D., Wraith, J.E. & Cox, T.M. (2011) Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine*, **90**, 52–60.
- Dekker, N., van Dussen, L., Hollak, C.E.M., Overkleeft, H., Scheij, S., Ghauharali, K., van Breemen, M.J., Ferraz, M.J., Groener, J.E.M., Maas, M., Wijburg, F.A., Speijer, D., Tytki-Szymanska, A., Mistry, P.K., Boot, R.G. & Aerts, J.M. (2011) Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood*, **118**, e118–127.
- Di Rocco, M., Andria, G., Deodato, F., Giona, F., Micalizzi, C. & Pession, A. (2014) Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatric Blood & Cancer*, **61**, 1905–1909.
- van Dussen, L., Hendriks, E.J., Groener, J.E.M., Boot, R.G., Hollak, C.E.M. & Aerts, J.M.F.G. (2014) Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **37**, 991–1001.
- Ellis, K.J., Shypailo, R.J., Hardin, D.S., Perez, M.D., Motil, K.J., Wong, W.W. & Abrams, S.A. (2001) Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **16**, 1658–1664.
- Elstein, D., Abrahamov, A., Dweck, A., Hadas-Halpern, I. & Zimran, A. (2002) Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatric Drugs*, **4**, 417–426.
- Elstein, D., Hollak, C., Aerts, J.M.F.G., van Weely, S., Maas, M., Cox, T.M., Lachmann, R.H., Hrebicek, M., Platt, F.M., Butters, T.D., Dwek, R.A. & Zimran, A. (2004) Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **27**, 757–766.
- Elstein, D., Hughes, D., Goker-Alpan, O., Stivel, M., Baris, H.N., Cohen, I.J., Granovsky-Grisaru, S., Samueloff, A., Mehta, A. & Zimran, A. (2014) Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **40**, 968–975.
- Elstein, D., Klutstein, M.W., Lahad, A., Abrahamov, A., Hadas-Halpern, I. & Zimran, A. (1998) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet*, **351**, 1544–1546.
- Erikson, A., Forsberg, H., Nilsson, M., Aström, M. & Månsson, J.-E. (2006) Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, **95**, 312–317.
- Fleshner, P.R., Aufses, A.H., Grabowski, G.A. & Elias, R. (1991) A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *American Journal of Surgery*, **161**, 69–75.
- de Fost, M., Aerts, J.M.F.G., Groener, J.E.M., Maas, M., Akkerman, E.M., Wiersma, M.G. & Hollak, C.E.M. (2007) Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*, **92**, 215–221.
- de Fost, M., Out, T.A., de Wilde, F.A., Tjin, E.P.M., Pals, S.T., van Oers, M.H.J., Boot, R.G., Aerts, J.F.M.G., Maas, M., Vom Dahl, S. & Hollak, C.E.M. (2008) Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Annals of Hematology*, **87**, 439–449.

- de Fost, M., Vom Dahl, S., Weverling, G.J., Brill, N., Brett, S., Häussinger, D. & Hollak, C.E.M. (2006) Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **36**, 53–58.
- Fuller, M., Szer, J., Stark, S. & Fletcher, J.M. (2015) Rapid, single-phase extraction of glucosylsphingosine from plasma: A universal screening and monitoring tool. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **450**, 6–10.
- Gillis, S., Hyam, E., Abrahamov, A., Elstein, D. & Zimran, A. (1999) Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *American Journal of Hematology*, **61**, 103–106.
- Giona, F., Palumbo, G., Amendola, A., Santoro, C. & Mazzuconi, M.G. (2006) Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, **4**, 1831–1833.
- Goker-Alpan, O., Wiggs, E.A., Eblan, M.J., Benko, W., Ziegler, S.G., Sidransky, E. & Schiffmann, R. (2008) Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *The Journal of Pediatrics*, **153**, 89–94.
- Grabowski, G.A., Andria, G., Baldellou, A., Campbell, P.E., Charrow, J., Cohen, I.J., Harris, C.M., Kaplan, P., Mengel, E., Pocovi, M. & Vellodi, A. (2004) Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *European Journal of Pediatrics*, **163**, 58–66.
- Granovsky-Grisaru, S., Belmatoug, N., vom Dahl, S., Mengel, E., Morris, E. & Zimran, A. (2011) The management of pregnancy in Gaucher disease. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **156**, 3–8.
- Grosbois, B., Rose, C., Noël, E., Serratrice, C. de R., Dobbelaere, D., Gressin, V., Chérin, P., Hartmann, A., Javier, R.M., Clerson, P., Hachulla, E., Jaussaud, R. & Investigators of the French Observatoire on Gaucher Disease (2009) Gaucher disease and monoclonal gammopathy: a report of 17 cases and impact of therapy. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **43**, 138–139.
- Henderson, J.M., Gilinsky, N.H., Lee, E.Y. & Greenwood, M.F. (1991) Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *The American Journal of Gastroenterology*, **86**, 346–348.
- Hollak, C.E., Levi, M., Berends, F., Aerts, J.M. & van Oers, M.H. (1997) Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *British Journal of Haematology*, **96**, 470–476.
- Hollak, C.E.M., de Fost, M., Aerts, J.M.F.G. & vom Dahl, S. (2007) Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood*, **109**, 387; author reply 387–388.
- Hollak, C.E., van Weely, S., van Oers, M.H. & Aerts, J.M. (1994) Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **93**, 1288–1292.
- Hughes, D., Cappellini, M.D., Berger, M., Van Droogenbroeck, J., de Fost, M., Janic, D., Marinakis, T., Rosenbaum, H., Villarubia, J., Zhukovskaya, E. & Hollak, C. (2007) Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *British Journal of Haematology*, **138**, 676–686.
- Jones, D.R., Hoffman, J., Downie, R. & Haqqani, M. (1991) Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgraduate Medical Journal*, **67**, 479–481.
- Kamath, R.S., Lukina, E., Watman, N., Dragosky, M., Pastores, G.M., Arreguin, E.A., Rosenbaum, H., Zimran, A., Aguzzi, R., Puga, A.C., Norfleet, A.M., Peterschmitt, M.J. & Rosenthal, D.I. (2014) Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiology*, **43**, 1353–1360.
- Kaplan, P., Baris, H., De Meirleir, L., Di Rocco, M., El-Beshlawy, A., Huemer, M., Martins, A.M., Nascu, I., Rohrbach, M., Steinbach, L. & Cohen, I.J. (2013) Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *European Journal of Pediatrics*, **172**, 447–458.
- Katz, K., Sabato, S., Horev, G., Cohen, I.J. & Yosipovitch, Z. (1993) Spinal involvement in children and adolescents with Gaucher disease. *Spine*, **18**, 332–335.

- Kishnani, P.S., DiRocco, M., Kaplan, P., Mehta, A., Pastores, G.M., Smith, S.E., Puga, A.C., Lemay, R.M. & Weinreb, N.J. (2009) 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. *Molecular Genetics and Metabolism*, **96**, 164–170.
- Kraoua, I., Sedel, F., Caillaud, C., Froissart, R., Stirnemann, J., Chaurand, G., Flodrops, H., Tari, S., Gourfinkel-An, I., Mathieu, S., Belmatoug, N., Billette de Villemeur, T. & Mignot, C. (2011) A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain & Development*, **33**, 131–139.
- Kraoua, I., Stirnemann, J., Ribeiro, M.J., Rouaud, T., Verin, M., Annic, A., Rose, C., Defebvre, L., Réménieras, L., Schüpbach, M., Belmatoug, N., Vidailhet, M. & Sedel, F. (2009) Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: ten new cases and a review of the literature. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **24**, 1524–1530.
- Kristinsson, S.Y., Gridley, G., Hoover, R.N., Check, D. & Landgren, O. (2014) Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*, **99**, 392–398.
- Lachmann, R.H., Wight, D.G., Lomas, D.J., Fisher, N.C., Schofield, J.P., Elias, E. & Cox, T.M. (2000) Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, **93**, 237–244.
- Lebel, E., Dweck, A., Foldes, A.J., Golowa, Y., Itzchaki, M., Zimran, A. & Elstein, D. (2004) Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **22**, 597–601.
- Lecourt, S., Mouly, E., Freida, D., Cras, A., Ceccaldi, R., Heraoui, D., Chomienne, C., Marolleau, J.-P., Arnulf, B., Porcher, R., Caillaud, C., Vanneaux, V., Belmatoug, N. & Larghero, J. (2013) A prospective study of bone marrow hematopoietic and mesenchymal stem cells in type 1 Gaucher disease patients. *PLoS One*, **8**, e69293.
- Lee, N.-C., Chien, Y.-H., Wong, S.-L., Sheen, J.-M., Tsai, F.-J., Peng, S.-F., Leung, J.H., Chao, M.-C., Shun, C.-T. & Hwu, W.-L. (2014) Outcome of early-treated type III Gaucher disease patients. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **53**, 105–109.
- Lukina, E., Watman, N., Arreguin, E.A., Banikazemi, M., Dragosky, M., Iastrebner, M., Rosenbaum, H., Phillips, M., Pastores, G.M., Rosenthal, D.I., Kaper, M., Singh, T., Puga, A.C., Bonate, P.L. & Peterschmitt, M.J. (2010) A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*, **116**, 893–899.
- Lukina, E., Watman, N., Dragosky, M., Pastores, G.M., Arreguin, E.A., Rosenbaum, H., Zimran, A., Angell, J., Ross, L., Puga, A.C. & Peterschmitt, J.M. (2014) Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **53**, 274–276.
- Maas, M., van Kuijk, C., Stoker, J., Hollak, C.E.M., Akkerman, E.M., Aerts, J.F.M.G. & den Heeten, G.J. (2003) 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*, **229**, 554–561.
- Maaswinkel-Mooij, P., Hollak, C., van Eysden-Plaisier, M., Prins, M., Aerts, H. & Pöll, R. (2000) The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **23**, 77–82.
- Mazzulli, J.R., Xu, Y.-H., Sun, Y., Knight, A.L., McLean, P.J., Caldwell, G.A., Sidransky, E., Grabowski, G.A. & Krainc, D. (2011) Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*, **146**, 37–52.
- Mekinian, A., Stirnemann, J., Belmatoug, N., Heraoui, D., Fantin, B., Fain, O., Charpentier, A. & Rose, C. (2012) Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **49**, 53–57.
- Mester, S.W. & Weston, M.W. (1992) Cardiac tamponade in a patient with Gaucher's disease. *Clinical Cardiology*, **15**, 766–767.
- Mignot, C., Gelot, A., Bessières, B., Daffos, F., Voyer, M., Menez, F., Fallet Bianco, C., Odent, S., Le Duff, D., Loget, P., Fargier, P., Costil, J., Josset, P., Roume, J., Vanier, M.T., Maire, I. & Billette de Villemeur, T. (2003) Perinatal-lethal Gaucher disease. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, **120A**, 338–344.

- Mikosch, P., Reed, M., Stettner, H., Baker, R., Mehta, A.B. & Hughes, D.A. (2009) Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Molecular Genetics and Metabolism*, **96**, 113–120.
- Mirzaian, M., Wisse, P., Ferraz, M.J., Gold, H., Donker-Koopman, W.E., Verhoek, M., Overkleeft, H.S., Boot, R.G., Kramer, G., Dekker, N. & Aerts, J.M.F.G. (2015) Mass spectrometric quantification of glucosylsphingosine in plasma and urine of type 1 Gaucher patients using an isotope standard. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **54**, 307–314.
- Mistry, P.K., Lukina, E., Ben Turkia, H., Amato, D., Baris, H., Dasouki, M., Ghosn, M., Mehta, A., Packman, S., Pastores, G., Petakov, M., Assouline, S., Balwani, M., Danda, S., Hadjiev, E., Ortega, A., Shankar, S., Solano, M.H., Ross, L., Angell, J., et al (2015) Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*, **313**, 695–706.
- Mistry, P.K., Sadan, S., Yang, R., Yee, J. & Yang, M. (2007) 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. *American Journal of Hematology*, **82**, 697–701.
- Mistry, P.K., Sirrs, S., Chan, A., Pritzker, M.R., Duffy, T.P., Grace, M.E., Meeker, D.P. & Goldman, M.E. (2002) Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*, **77**, 91–98.
- Motta, M., Camerini, S., Tatti, M., Casella, M., Torreri, P., Crescenzi, M., Tartaglia, M. & Salvioli, R. (2014) Gaucher disease due to saposin C deficiency is an inherited lysosomal disease caused by rapidly degraded mutant proteins. *Human Molecular Genetics*, **23**, 5814–5826.
- Pastores, G.M., Barnett, N.L. & Kolodny, E.H. (2005) An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clinical Therapeutics*, **27**, 1215–1227.
- Pastores, G.M., Weinreb, N.J., Aerts, H., Andria, G., Cox, T.M., Giral, M., Grabowski, G.A., Mistry, P.K. & Tytki-Szymańska, A. (2004) Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Seminars in Hematology*, **41**, 4–14.
- Prows, C.A., Sanchez, N., Daugherty, C. & Grabowski, G.A. (1997) Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *American Journal of Medical Genetics*, **71**, 16–21.
- Rolfs, A., Giese, A.-K., Grittner, U., Mascher, D., Elstein, D., Zimran, A., Böttcher, T., Lukas, J., Hübner, R., Gölnitz, U., Röhle, A., Dudsek, A., Meyer, W., Wittstock, M. & Mascher, H. (2013) 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*, **8**, e79732.
- Rosenbaum, H. & Sidransky, E. (2002) Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **28**, 21–27.
- Rosenbloom, B.E., Becker, P. & Weinreb, N. (2009) Multiple myeloma and Gaucher genes. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, **11**, 134.
- Rosenbloom, B.E., Weinreb, N.J., Zimran, A., Kacena, K.A., Charrow, J. & Ward, E. (2005) Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*, **105**, 4569–4572.
- Santoro, D., Rosenbloom, B.E. & Cohen, A.H. (2002) Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **40**, E4.
- Shiran, A., Brenner, B., Laor, A. & Tatarsky, I. (1993) Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer*, **72**, 219–224.
- Sidransky, E., Nalls, M.A., Aasly, J.O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E.R., Bar-Shira, A., Berg, D., Bras, J., Brice, A., Chen, C.-M., Clark, L.N., Condroyer, C., De Marco, E.V., Dürr, A., Eblan, M.J., Fahn, S., Farrer, M.J., Fung, H.-C., Gan-Or, Z., et al (2009) Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 1651–1661.

- Sims, K.B., Pastores, G.M., Weinreb, N.J., Barranger, J., Rosenbloom, B.E., Packman, S., Kaplan, P., Mankin, H., Xavier, R., Angell, J., Fitzpatrick, M.A. & Rosenthal, D. (2008) 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. *Clinical Genetics*, **73**, 430–440.
- Spectre, G., Roth, B., Ronen, G., Rosengarten, D., Elstein, D., Zimran, A., Varon, D. & Revel-Vilk, S. (2011) Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *British Journal of Haematology*, **153**, 372–378.
- Stein, P., Yang, R., Liu, J., Pastores, G.M. & Mistry, P.K. (2011) Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **34**, 429–437.
- Stein, P., Yu, H., Jain, D. & Mistry, P.K. (2010) Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, **85**, 472–476.
- Stirnemann, J., Belmatoug, N., Vincent, C., Fain, O., Fantin, B. & Mentré, F. (2010) Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, R156.
- Stirnemann, J., Vigan, M., Hamroun, D., Heraoui, D., Rossi-Semerano, L., Berger, M.G., Rose, C., Camou, F., de Roux-Serratrice, C., Grosbois, B., Kaminsky, P., Robert, A., Caillaud, C., Froissart, R., Levade, T., Masseur, A., Mignot, C., Sedel, F., Dobbelaere, D., Vanier, M.T., et al (2012) The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **7**, 77.
- Taddei, T.H., Dziura, J., Chen, S., Yang, R., Hyogo, H., Sullards, C., Cohen, D.E., Pastores, G. & Mistry, P.K. (2010) High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **33**, 291–300.
- Taddei, T.H., Kacena, K.A., Yang, M., Yang, R., Malhotra, A., Boxer, M., Aleck, K.A., Rennert, G., Pastores, G.M. & Mistry, P.K. (2009) The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American Journal of Hematology*, **84**, 208–214.
- Takahashi, T., Yoshida, Y., Sato, W., Yano, T., Shoji, Y., Sawaiishi, Y., Sakuma, I., Sashi, T., Enomoto, K., Ida, H. & Takada, G. (1998) Enzyme therapy in Gaucher disease type 2: an autopsy case. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **186**, 143–149.
- Thomas, A.S., Mehta, A. & Hughes, D.A. (2014) Gaucher disease: haematological presentations and complications. *British Journal of Haematology*, **165**, 427–440.
- Tylki-Szymańska, A., Czartoryska, B., Vanier, M.-T., Poorthuis, B.J.M.H., Groener, J. a. E., Ługowska, A., Millat, G., Vaccaro, A.M. & Jurkiewicz, E. (2007) Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clinical Genetics*, **72**, 538–542.
- Vellodi, A., Tylki-Szymanska, A., Davies, E.H., Kolodny, E., Bembi, B., Collin-Histed, T., Mengel, E., Erikson, A., Schiffmann, R. & European Working Group on Gaucher Disease (2009) Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **32**, 660–664.
- Vigan, M., Stirnemann, J., Caillaud, C., Froissart, R., Boutten, A., Fantin, B., Belmatoug, N. & Mentré, F. (2014) Modeling changes in biomarkers in Gaucher disease patients receiving enzyme replacement therapy using a pathophysiological model. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**, 95.
- Vom Dahl, S., Poll, L., Di Rocco, M., Ciana, G., Denes, C., Mariani, G. & Maas, M. (2006) Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Current Medical Research and Opinion*, **22**, 1045–1064.
- Weinreb, N.J., Aggio, M.C., Andersson, H.C., Andria, G., Charrow, J., Clarke, J.T.R., Erikson, A., Giraldo, P., Goldblatt, J., Hollak, C., Ida, H., Kaplan, P., Kolodny, E.H., Mistry, P., Pastores, G.M., Pires, R., Prakash-Cheng, A., Prakesh-Cheng, A., Rosenbloom, B.E., Scott, C.R., et al (2004) Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Seminars in Hematology*, **41**, 15–22.
- Weinreb, N.J., Barranger, J.A., Charrow, J., Grabowski, G.A., Mankin, H.J. & Mistry, P. (2005) Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, **80**, 223–229.

- Weinreb, N.J., Cappellini, M.D., Cox, T.M., Giannini, E.H., Grabowski, G.A., Hwu, W.-L., Mankin, H., Martins, A.M., Sawyer, C., vom Dahl, S., Yeh, M.S. & Zimran, A. (2010) A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, **12**, 44–51.
- Weinreb, N.J., Charrow, J., Andersson, H.C., Kaplan, P., Kolodny, E.H., Mistry, P., Pastores, G., Rosenbloom, B.E., Scott, C.R., Wappner, R.S. & Zimran, A. (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *The American journal of medicine*, **113**, 112–119.
- Weinreb, N.J., Finegold, D.N., Feingold, E., Zeng, Z., Rosenbloom, B.E., Shankar, S.P. & Amato, D. (2015) Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **10**, 64.
- Weinreb, N.J., Goldblatt, J., Villalobos, J., Charrow, J., Cole, J.A., Kerstenetzky, M., vom Dahl, S. & Hollak, C. (2013) Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **36**, 543–553.
- Wenstrup, R.J., Bailey, L., Grabowski, G.A., Moskovitz, J., Oestreich, A.E., Wu, W. & Sun, S. (2004) Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*, **104**, 1253–1257.
- Wenstrup, R.J., Kacena, K.A., Kaplan, P., Pastores, G.M., Prakash-Cheng, A., Zimran, A. & Hangartner, T.N. (2007) Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, **22**, 119–126.
- Yates, P., Morse, C. & Standen, G.R. (1992) Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clinical and Laboratory Haematology*, **14**, 331–334.
- Zimran, A., Altarescu, G., Rudensky, B., Abrahamov, A. & Elstein, D. (2005a) Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, **10**, 151–156.
- Zimran, A., Liphshitz, I., Barchana, M., Abrahamov, A. & Elstein, D. (2005b) Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, **34**, 197–200.
- Zimran, A., Wang, N., Ogg, C., Crombez, E., Cohn, G.M. & Elstein, D. (2015) Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *American Journal of Hematology*, **90**, 577–583.

Annexe 2 : Fiches de synthèse du suivi des patients atteints de maladie de Gaucher

Tableau 1 : Bilan initial et suivi des patients adultes MG type 1 non traités (sans indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1 ^{ère} Année				An 2	An 3	An X ¹
		J0-M3	M3	M6	M12			
Examen clinique	X		X	X	X	X	annuel	
Glucocérébrosidase²	X							
Génotype	X							
Myélogramme³	non	uniquement en cas d'indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Hémogramme	X			X	X	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan hémostase	X				X	X	X	annuel
Bilan biochimique*	X				X	X	X	annuel
Electrophorèse des protides⁴	X				X	X	X	annuel
Biomarqueurs⁵ (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine, ferritine)	X			X	X	XI	X	annuel
IRM ou échographie abdominale⁶	X						X	tri ou quadri annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)	X				X		X	tri ou quadri annuel
Radiographies osseuses	X	si point d'appel						
Radiographie thoracique	X	si point d'appel						
Ostéodensitométrie	X					X		tri ou quadri annuel
Scanner thoracique, EFR	non	Si point d'appel ⁷						
Echographie cardiaque, ECG	X	Si point d'appel ⁷						
SF-36 (qualité de vie), score DS3	X							annuel

* Le bilan biochimique comprend : ionogramme, glycémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D)

¹Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution

²Dosage permettant d'établir le diagnostic. Dans de très rares cas, en cas de forte suspicion de MG avec une activité de la glucocérébrosidase normale, penser à rechercher un déficit en saposine C

³Si un myélogramme est réalisé, il peut mettre en évidence des cellules de Gaucher mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic de MG

⁴En cas d'anomalie monoclonale, une immunofixation est réalisée ainsi qu'un dosage pondéral des immunoglobulines et une évaluation du ratio des chaînes légères kappa/lambda. En cas de MGUS, ces paramètres sont surveillés tous les 2 ans avant 50 ans et tous les ans après 50 ans

⁵Le dosage de CCL18 est obligatoire en cas de déficit en chitotriosidase (6% de la population)

⁶L'IRM est préférée à l'échographie pour évaluer la taille de la rate et du foie

⁷A réaliser en particulier en cas de splénectomie et de grossesse

Tableau 2 : Bilan initial et suivi des patients adultes MG type 1 traités (avec indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1 ^{ère} Année				An 2	An 3	An X ¹
		J0-M3	M3	M6	M12			
Examen clinique	X		X	X	X	semestriel	X	annuel
Glucocérébrosidase²	X							
Génotype	X							
Myélogramme³	non	uniquement en cas d'indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Hémogramme	X	toutes les 2 semaines ⁴	X	X	X	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan hémostase	X				X	X	X	annuel
Bilan biochimique*	X		X	X	X	semestriel	semestriel	semestriel
Electrophorèse des protides⁵	X				X	X	X	annuel
Biomarqueurs⁶ (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine, ferritine)	X		X	X	X	semestriel	X	annuel
Génotype cytochrome CYP2D6⁷	X							
IRM ou échographie abdominale⁸	X			X	X	semestriel	X	tri annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)	X				X		X	tri ou quadri annuel
Radiographies osseuses (squelette)	X	si point d'appel						
Radiographie thoracique	X	si point d'appel						
Ostéodensitométrie	X					X		tri ou quadri annuel
Scanner thoracique, EFR	non	si point d'appel						
Echographie cardiaque, ECG	X	si point d'appel ⁹						
SF-36 (qualité de vie), score DS3	X				X		X	annuel

* Le bilan biochimique comprend : ionogramme, glycémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D)

¹Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution

²Dosage permettant d'établir le diagnostic. Dans de très rares cas, en cas de forte suspicion de MG avec une activité de la glucocérébrosidase normale, penser à rechercher un déficit en saposine C

³Si un myélogramme est réalisé, il peut mettre en évidence des cellules de Gaucher mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic de MG

⁴Uniquement en cas de thrombopénie sévère (< 50 G/L) et/ou symptomatique lors du diagnostic

⁵En cas d'anomalie monoclonale, une immunofixation est réalisée ainsi qu'un dosage pondéral des immunoglobulines et une évaluation du ratio des chaînes légères kappa/lambda. En cas de MGUS, ces paramètres sont surveillés tous les 2 ans avant 50 ans et tous les ans après 50 ans

⁶Le dosage de CCL18 est obligatoire en cas de déficit en chitotriosidase (6% de la population)

⁷indiqué en cas de prescription d'éliglustat (cf. paragraphe 5.2.1.2)

⁸L'IRM est préférée à l'échographie pour évaluer la taille de la rate et du foie

⁹A réaliser en particulier en cas de splénectomie et de grossesse

Tableau 3 : Bilan initial et suivi des patients pédiatriques MG type 1 non traités (sans indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1 ^{ère} Année					An 2	An 3	An X ¹
		J0-M3	M3	M6	M9	M12			
Examen clinique	x					x	x	x	annuel
Glucocérébrosidase	x								
Génotype	x								
Myélogramme	non	uniquement en cas d'indication au cours de l'évolution							
Hémogramme	x					x	x	x	annuel
Bilan hémostase	x								
Bilan biochimique²	x							x	bi-annuel
Biomarqueurs (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine et ferritine)	x					x	x	x	annuel
IRM ou échographie³ abdominale	x							x	bi-annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)	x							x	bi-annuel
Ostéodensitométrie	x						x		bi-annuel
TDM thoracique/ EFR échographie cardiaque, ECG	x	si point d'appel ⁴							
Evaluation neuropsychiatrique	x	Evaluation à des âges clé ⁵ sauf si points d'appel (difficultés scolaires...)							
Qualité de vie	x					x	x	x	annuel

1 : Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution.

2 : Le bilan biochimique comprend : ionogramme, glycémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D)

3 : IRM de préférence et à défaut échographie abdominale.

4 : En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe d'appel.

5 : Evaluation neuropsychiatrique à 3 ans, 6 ans, 12 ans et 18 ans.

Tableau 4 : Bilan initial et suivi des patients pédiatriques MG type 1 traités (avec indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1 ^{ère} Année					An 2	An 3	An X ¹
		J0-M3	M3	M6	M9	M12			
Examen clinique	x			x		x	semestriel	semestriel	semestriel
Glucocérébrosidase	x								
Génotype	x								
Myélogramme	non	uniquement en cas d'indication au cours de l'évolution							
Hémogramme	x	mensuel		x		x	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan hémostase	x			x		x	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan biochimique²	x					x	x	x	annuel
Biomarqueurs (chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine et ferritine)	x			x		x	semestriel	semestriel	semestriel
Anticorps anti ER³	x		x	x	x	x	semestriel	semestriel	semestriel
IRM ou échographie⁴ abdominale	x					x		x	bi-annuel
IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias)	X					X		X	bi-annuel
Ostéodensitométrie	x						x		bi-annuel
TDM thoracique/ EFR échographie cardiaque, ECG	x	si point d'appel ⁵							
Evaluation neuropsychiatrique	x	Evaluation à des âges clé ⁶ sauf si points d'appel (difficultés scolaires...)							
Qualité de vie	x			x		x	semestriel	semestriel	annuel

1 : Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution.

2 : Le bilan biochimique comprend : ionogramme, glycémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine), créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D).

3 : A faire si réaction allergique, ou diminution d'efficacité.

4 : IRM de préférence et à défaut échographie abdominale.

5 : En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe d'appel.

6 : Evaluation neuropsychiatrique à 3 ans, 6 ans, 12 ans et 18 ans.

Tableau 5 : Suivi neurologique spécifique de la maladie de Gaucher de type 3

	Diagnostic, Bilan initial	1 ^{ère} Année				An 2	An x
		M3	M6	M9	M12		
Examen clinique	X	X	X	X	X	semestriel	semestriel
Examen mouvements oculaires	X		X		X	semestriel	semestriel
Examen ophtalmologique					X	X	X

En cas de génotype à haut risque de développer une atteinte neurologique, programmer une consultation neurologique annuelle

Annexe 3 : Informations pratiques pour la prescription des analyses biologiques nécessaires au diagnostic et au suivi des patients

1. Mesure de l'activité de la glucocérébrosidase :

Modalités techniques :

- Habituellement réalisée dans le sang (prélèvement de 5 à 10 mL sur EDTA) sur leucocytes totaux ou mieux sur cellules mononucléées (voir Annexe 4 : laboratoires référents). Il existe également une technique évaluant l'activité enzymatique dans les monocytes circulants par cytométrie en flux (Berger *et al*, 2010, 2012).
- Le dépistage peut être réalisé à partir de taches de sang déposées sur papier buvard, imposant cependant de confirmer un éventuel déficit par la méthode précédente.

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

- Le consentement du patient ou des parents en cas de patient mineur est indispensable.
- Analyse réalisée dans le sang (prélèvement de 5 à 10 mL sur EDTA) ; transport à température ambiante

Un exceptionnel déficit en saposine C pourra être fait par séquençage du gène *PSAP*.

3. Activité de la chitotriosidase :

- Réalisée dans le sérum (un tube sec à bouchon rouge)

4. CCL18 :

Analyse réalisée dans le plasma (2 tubes EDTA)

5. Glucosylsphingosine :

Analyse réalisée dans le sérum (2 tubes secs)

6. Génotypage du cytochrome CYP2D6 :

La détermination peut être réalisée à partir d'un prélèvement sanguin ou salivaire. Ces analyses génétiques sont effectuées en pratique courante par les laboratoires de pharmacogénétique moléculaire. Est indiqué en annexe 4 le laboratoire qui effectue cette analyse à partir d'un prélèvement salivaire.

Pour de plus amples renseignements, s'adresser aux laboratoires concernés (cf. annexe 4).

Modèle d'ordonnance pour la biologie (bilan initial hors génotypage)



Nom :

Prénom :

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

le

Faire prélever par une IDE à domicile ou au laboratoire :

- Hémogramme
- TP, TCA,
- Iono urée, créat, prot,
- CRP
- TGO, TGP, GGT
- Glucocérébrosidase (2 tubes EDTA)*
- Chitotriosidase (1 tube sec (bouchon rouge))*
- CCL18 (2 tube EDTA)*
- Glucosylsphingosine (1tube sec (bouchon rouge))
- fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine, Ferritine
- Electrophorèse des protéines
- Immunofixation
- Calcémie, phosphorémie, vit D
- Bil T et C

* : A adresser aux laboratoires référents

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 4 : Liste des Laboratoires référents

Nom	Analyses
<p>Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique (Dr Catherine Caillaud) Hôpital Necker-Enfants Malades Tour Lavoisier (4^{ème} étage) 149, rue de Sèvres 75015 Paris Tél : (33 1) 44 49 58 58 Tél : (33 1) 71 39 69 74 (direct) Fax : (33 1) 44 49 51 30</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase Génotype</p>
<p>Laboratoire Maladies Héritaires du Métabolisme (Dr Roseline Froissart) Centre de Biologie Est Groupement Hospitalier Est 59 Boulevard Pinel 69677 Bron Cedex Tel : 04 72 12 96 86 Fax : 04 72 12 97 20 e-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase Génotype Glucosylsphingosine</p>
<p>Laboratoire de Biochimie Métabolique (Pr Thierry Levade) CHU de Toulouse Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse Cedex 9 Tel : 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61 Fax : 05 67 69 03 77 e-mail : levade.t@chu-toulouse.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase Chitotriosidase Génotype</p>
<p>Laboratoire d'Hématologie Centre de Ressources Biologiques (CRB)-Auvergne (Pr Marc Berger) Service d'Hématologie Biologique CHU Estaing 1 place Lucie et Raymond Aubrac 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1 Tel : 04 73 75 03 68 Fax : 04 73 75 02 15 e-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr</p>	<p>CCL18 Glucocérébrosidase (par cytométrie en flux)</p>
<p>Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme (Pr Gueant-Rodriguez Rosa-Maria) CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 e-mail : rm.rodriquez@chu-nancy.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase</p>
<p>Laboratoire de Biologie et Recherche</p>	<p>Glucocérébrosidase</p>

<p>Pédiatriques (Dr Garnotel Roselyne) 45 rue Cognacq Jay 51092 Reims Cedex Tel : 03 26 78 79 55 Fax : 03 26 78 84 56 e-mail : rgarnotel@chu-reims.fr</p>	
<p>Laboratoire de Biochimie métabolique (Dr Lamari Foudil) Hôpital Pitié Salpêtrière 47/83 Boulevard de l'Hôpital 75013 Paris Tel : 01 42 16 21 90 e-mail : foudil.lamari@psl.aphp.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase</p>
<p>Unité de Dépistage et de suivi des MH du Métabolisme (Pr Bekri Soumeya) CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 e-mail : Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr</p>	<p>Glucocérébrosidase</p>
<p>Laboratoire de génétique moléculaire et Pharmacogénétique (Dr Céline VERSTUYFT) Hôpital Bicêtre, 78 rue du général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France Tel 01.45.21.35.87/35.88 Fax : 01 45.21.35.91</p>	<p>Génotypage cytochrome CYP2D6</p>

Annexe 5 : Les traitements spécifiques disponibles

Les médicaments en fonction du type de la maladie de Gaucher sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Type 1 adulte	Type 1 enfant et adolescent <18 ans	Type 2	Type 3	Posologie usuelle
Imiglucérase	Imiglucérase	NI	Imiglucérase	60 U/kg/14 jours
Vélaglucérase	Vélaglucérase	NI	NI	60 U/kg/14 jours
Taliglucérase*	NI	NI	NI	60 U/kg/14 jours
Miglustat 1 gélule = 100 mg	NI	NI	NI	1 gélule x3/jour introduction progressive conseillée
Eliglustat (selon polymorphisme CYP2D6) 1 gélule = 84 mg	NI	NI	NI	Métaboliseurs lents : 1 gélule x1/jour Métaboliseurs intermédiaires et rapides : 1 gélule x2/jour

* Uniquement en ATU nominative, NI : Non Indiqué

Annexe 6 : Liste des CRMR

Région Ile de France

1 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr Pascale DE LONLAY
AP-HP Hôpital Necker - Enfants malades
Service de génétique médicale
149 rue de Sèvres
75743 Paris cedex 15

2 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Manuel SCHIFF
AP-HP Hôpital Robert Debré
Service de neurologie pédiatrique et maladies métaboliques
48 boulevard Sérurier
75935 Paris cedex 19

3 Centre de référence des maladies lysosomales

Coordonnateur : Dr Nadia BELMATOUG
AP-HP Hôpital Beaujon
Service de médecine interne
100 boulevard du Général Leclerc
92110 Clichy

4 Centre de référence de la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire

Coordonnateur : Dr Dominique-Paul GERMAIN
AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré
Service de génétique
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches

Région Lorraine

5 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr François FEILLET
CHU de Nancy Hôpital Brabois enfants
Service de médecine infantile 3 et de génétique clinique
5 allée du Morvan
54500 Vandoeuvre lès Nancy

Région Nord – Pas de Calais

6 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Dr Dries DOBBELAERE
CHRU de Lille Hôpital Jeanne-de-Flandre
Clinique de Pédiatrie – Unité des maladies héréditaires du métabolisme
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille Cedex

Région Provence – Alpes – Côte d'Azur

7 Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL
AP-HM hôpital des enfants de la Timone
Unité de Médecine infantile
264 Rue Saint-Pierre
13385 Marseille Cedex 5

Région Rhône-Alpes

8 Centre de référence des maladies rénales rares et des maladies métaboliques héréditaires

Coordonnateurs : Pr Pierre COCHAT et Dr Nathalie GUFFON

HCL Hôpital Femme Mère Enfant

Département de pédiatrie

59 Boulevard Pinel

69677 Bron cedex

Annexe 7 : Adresses, sites web utiles

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

Comité d'Evaluation du Traitement des Maladies Lysosomales (CETG)

Secrétariat du CETG :

Mme Samira ZEBICHE

CRML, service de Médecine Interne

AP-HP, Hôpitaux Universitaires du Val de Seine

Site Beaujon

100 boulevard du Général Leclerc

92110 CLICHY

tel : 01 40 87 52 86

fax : 01 40 87 44 34

site web : <http://www.cetl.net> (rubrique CETG)

Association de patients :

Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)

2 ter avenue de France

91300 MASSY

tel : 01 69 75 40 30

site web : <http://www.vml-asso.org/>

Informations générales

site web : <http://www.orphanet.net/> (rubrique Maladie de Gaucher)

Annexe 8 : Documents d'information et de consentement

➤ Registre Français de la maladie de Gaucher

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE GAUCHER

Sous groupe du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales

affilié à la Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme

Pr Marc BERGER

Président du CETG
Chef de service Hématologie Biologique/
Groupe Hématologie de EA7283 CREaT
Consultant Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing
1 place L. Aubrac
63003 Clermont-Ferrand Cedex
☎ : 04.73.75.03.68
Fax : 04.73.75.06.83
E-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr

Secrétariat : Mme Samira Zebiche

☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Dr Nadia BELMATOUG

Vice Présidente Adultes
Coordonnatrice du Centre de Référence
Maladies Lysosomales.
Hôpital Beaujon
Service de Médecine Interne
Pr. Bruno FANTIN
100 Bd du Général Leclerc
92118 Clichy
☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : nadia.belmatoug@bjn.aphp.fr
samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR

Vice Président Enfants
Service de Neuropédiatrie
Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris
☎ 01 44 73 64 41
E-mail : thierry.billette@trs.aph.fr

Membres du C.E.T.G.

Mme Monia BENGHERBIA
monia.benherbia@bjn.aphp.fr
Dr Anais BRASSIER
anais.brassier@nck.aphp.fr
Dr Christine BROISSAND
christine.broissand@nck.aphp.fr
Dr Catherine CAILLAUD
catherine.caillaud@inserm.fr
Dr Fabrice CAMOU
fabrice.camou@chu-bordeaux.fr
Dr Florence DALBIES
florence.dalbies@chu-brest.fr
Dr Dries DOBBELAERE
d-dobbelaere@chru-lille.fr
Dr Roseline FROISSART
roseline.froissart@chu-lyon.fr
Mme Delphine GENEVAZ (Association
VML)
scientifique@vml-asso.fr
Pr Bernard GROSBOIS
bernard.grosbois@chu-rennes.fr
Dr Vanessa LEGUY SEGUIN
vanesa.leguy-seguin@chu-dijon.fr
Pr Thierry LEVADE
thierry.levade@inserm.fr
Dr Catherine MARCEL
marcel.catherine@orange.fr
Dr Agathe MASSEAU
agathe.masseau@chu-nantes.fr
Dr David PETROVER
davidpetrover@lrh.aphp.fr
Pr Christian ROSE
Rose.Christian@ghicl.net
Dr Christine SERRATRICE
cserratrice@hopital-saint-joseph.fr
Dr Jérôme STERNEMANN
Jerome.Sternemann@hcuge.ch
Dr Vassili VALAYANNOPOULOS
vassili.valaya@nck.aphp.fr
Mme Karima YOUSFI
Karima.yousfi@bjn.aphp.fr

Information destinée aux patients majeurs

Vous avez une maladie de Gaucher. Cette maladie peut être responsable de symptômes atteignant différents organes, elle est en rapport avec le déficit d'une enzyme, la *Glucocérébrosidase*.

Le registre national de la maladie de Gaucher a été mis en place en 2005. Les informations cliniques, comme les résultats de laboratoire et les explorations des différents organes seront enregistrés. Ces informations seront demandées à votre médecin référent ainsi qu'aux spécialistes que vous avez pu voir en consultation. Aucun examen autre que ceux effectués dans la prise en charge habituelle de la maladie ne sont demandés. Les médecins associés à ce registre sont fédérés en un comité scientifique au sein du CETG et des Centres de Références prenant en charge les Maladies Lysosomales*.

Seront enregistrés les 3 premières lettres de votre nom et de votre prénom, ainsi que votre année de naissance. La saisie des données sera effectuée par un laboratoire spécialisé ; ces données cliniques seront analysées dans le laboratoire INSERM U738. Ces données resteront confidentielles, et ne seront accessibles qu'aux membres du comité scientifique du CETG. Lors de l'utilisation des informations médicales, un numéro d'identification remplacera vos initiales, permettant ainsi l'anonymisation des données.

En aucun cas, ce travail ne saurait modifier votre relation avec votre médecin.

Le registre a reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N° d'autorisation : 05-1099).

Consentement éclairé

Vous devez disposer d'un temps suffisant pour évaluer et discuter de votre participation dans le registre français de la maladie de Gaucher. Une copie de votre consentement signé par le médecin participant et par vous, vous sera remise, tandis que l'original sera classé avec votre dossier médical, confirmant ainsi votre participation dans le registre.

Votre participation au registre français de la maladie de Gaucher est volontaire, vous avez la possibilité de refuser, ou de retirer votre consentement à tout moment sans avoir à vous justifier. La décision de participer ou non à ce registre n'affectera en aucune manière les soins médicaux qui doivent vous être prodigués.

Comme le prévoit la loi informatique et liberté vous avez à tout moment la possibilité d'accéder aux données vous concernant et à demander une rectification ou une suppression de ces informations.

Si vous souhaitez des informations complémentaires concernant ce registre, vous pouvez contacter :

Docteur Nadia Belmatoug
Secrétariat du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)
Mme Samira Zebiche
Service de Médecine Interne Hôpital Beaujon
100 boulevard du Général Leclerc
92110 Clichy
Tel : 01-40-87-52-86
Fax : 01-40-87-44-34

samira.zebiche@bjn.aphp.fr

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE GAUCHER

Sous groupe du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales

affilié à la Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme

Pr Marc BERGER

Président du CETG

Chef de service Hématologie Biologique/
Groupe Hématologie de EA7283 CREaT
Consultant Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing
1 place L Aubrac
63003 Clermont-Ferrand Cedex
☎ : 04.73.75.03.68
Fax : 04.73.75.06.83
E-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr

Secrétariat : Mme Samira Zebiche

☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Dr Nadia BELMATOUG

Vice Présidente Adultes
Coordonnatrice du Centre de Référence
Maladies Lysosomales.
Hôpital Beaujon
Service de Médecine Interne
Pr. Bruno FANTIN
100 Bd du Général Leclerc
92118 Clichy
☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : nadia.belmatoug@bjn.aphp.fr
samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR

Vice Président Enfants
Service de Neuropédiatrie
Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris
☎ 01 44 73 64 41
E-mail : thierry.billette@trs.aphp.fr

Membres du C.E.T.G.

Mme Monia BENGHERBIA
monia.bengherbia@bjn.aphp.fr

Dr Anais BRASSIER
anais.brassier@nck.aphp.fr

Dr Christine BROISSAND
christine.broissand@nck.aphp.fr

Dr Catherine CAILLAUD
catherine.caillaud@inserm.fr

Dr Fabrice CAMOU
fabrice.camou@chu-bordeaux.fr

Dr Florence DALBIES
florence.dalbies@chu-brest.fr

Dr Dries DOBBELAERE
d-dobbelaere@chru-lille.fr

Dr Roseline FROISSART
roseline.froissart@chu-lyon.fr

Mme Delphine GENEVAZ (Association
VML)
sciennificouet@vml-asso.fr

Pr Bernard GROSBOIS
bernard.grosbois@chu-rennes.fr

Dr Vanessa LEGUY SEGUIN
vanessa.leguy-seguin@chu-dijon.fr

Pr Thierry LEVADE
thierry.levade@inserm.fr

Dr Catherine MARCEL
marcel.catherine@orange.fr

Dr Agathe MASSEAU
agathe.masseau@chu-nantes.fr

Dr David PETROVER
david.petrover@ch.aphp.fr

Pr Christian ROSE
Rose.Christian@ghicl.net

Dr Christine SERRATRICE
cserratrice@hopital-saint-joseph.fr

Dr Jérôme STIRNEMANN
Jerome.Stirnemann@hcuge.ch

Dr Vassili VALAYANNOPOULOS
vassili.valaya@nck.aphp.fr

Mme Karima YOUSFI
Karima.yousfi@bjn.aphp.fr

Consentement de participation d'un patient majeur

Je soussigné(e) certifie avoir été pleinement informé(e) par le Docteur de ma maladie et de ma participation au registre national de la maladie de Gaucher. Une notice d'information concernant ma maladie et ce projet m'a été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions concernant ma maladie, l'intérêt de ce registre et ses modalités pratiques. Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à ce registre et, le cas échéant, j'en informerai le Docteur

J'accepte que les données cliniques me concernant soient enregistrées dans une base de données informatique par les investigateurs participant à ce registre français. La saisie des données est effectuée par un laboratoire spécialisé ; ces données cliniques sont analysées dans le laboratoire INSERM U738, et enregistrées dans le respect de la loi "informatique et libertés" relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et libertés" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exerce ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978). Les données recueillies demeureront strictement confidentielles.

En conséquence, j'accepte de participer au registre national de la maladie de Gaucher et je signe ce consentement.

Signature du patient :

Fait à : le :

J'ai expliqué au patient la nature de cette étude. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse / téléphone :

Signature du médecin :

Fait à : le :

Les informations anonymisées peuvent être transmises à leur demande aux autorités de santé (ANSM etc). Si vous êtes traité(e) par un médicament spécifique de la Maladie de Gaucher, les données anonymisées et strictement médicales vous concernant pourront être transmises au laboratoire commercialisant ce traitement afin de contribuer à la surveillance de l'efficacité et des effets secondaires du médicament. Toutes transmissions d'informations seront sous le contrôle du coordonnateur du registre.

Si vous ne le souhaitez pas, veuillez cocher la case ci-contre :

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE GAUCHER

Sous groupe du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales

affilié à la Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme

Pr Marc BERGER

Président du CETG
Chef de service Hématologie Biologique/
Groupe Hématologie de EA7283 CREaT
Consultant Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing
1 place L. Aubrac
63003 Clermont-Ferrand Cedex
☎ : 04.73.75.03.68
Fax : 04.73.75.06.83
E-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr

Secrétariat : Mme Samira Zebiche

☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Dr Nadia BELMATOUG

Vice Présidente Adultes
Coordonnatrice du Centre de Référence
Maladies Lysosomales.
Hôpital Beaujon
Service de Médecine Interne
Pr. Bruno FANTIN
100 Bd du Général Leclerc
92118 Clichy
☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : nadia.belmatoug@bjn.aphp.fr
samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR

Vice Président Enfants
Service de Neuropédiatrie
Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris
☎ 01 44 73 64 41
E-mail : thierry.billette@trs.aphp.fr

Membres du C.E.T.G.

Mme Monia BENGHERBIA
monia.bengherbia@bjn.aphp.fr

Dr Anais BRASSIER
anais.brassier@nck.aphp.fr

Dr Christine BROISSAND
christine.broissand@nck.aphp.fr

Dr Catherine CAILLAUD
catherine.caillaud@inserm.fr

Dr Fabrice CAMOU
fabrice.camou@chu-bordeaux.fr

Dr Florence DALBIES
florence.dalbies@chu-brest.fr

Dr Dries DOBELAERE
d-dobelaere@chru-lille.fr

Dr Roseline FROISSART
roseline.froissart@chu-lyon.fr

Mme Delphine GENEVAZ (Association

VML)
scientificnet@vml-asso.fr

Pr Bernard GROSBOIS
bernard.grosbois@chu-rennes.fr

Dr Vanessa LEGUY SEGUIN
vanessa.leguy-seguin@chu-dijon.fr

Pr Thierry LEVADE
thierry.levade@inserm.fr

Dr Catherine MARCEL
marcel.catherine@orange.fr

Dr Agathe MASSEAU
agathe.masseau@chu-nantes.fr

Dr David PETROVER
davidpetrover@lhb.aphp.fr

Pr Christian ROSE
Rose.Christian@ghicl.net

Dr Christine SERRATRICE
cserratrice@hopital-saint-joseph.fr

Dr Jérôme STIRNEMANN
Jerome.Stirnemann@hcuge.ch

Dr Vassili VALAYANNOPOULOS
vassili.valaya@nck.aphp.fr

Mme Karima YOUSFI
Karima.yousfi@bjn.aphp.fr

Information destinée aux patients mineurs et aux parents d'un patient mineur

Votre enfant a une maladie de Gaucher, maladie qui peut être responsable de symptômes touchant différents organes. Cette maladie est en rapport avec le déficit d'une enzyme, la *Glucocérébrosidase*.

Le registre national de la maladie de Gaucher a été mis en place en 2005. Les informations cliniques, les résultats de laboratoire et les explorations des différents organes seront enregistrés. Ces informations seront demandées à votre médecin référent ainsi qu'aux spécialistes que votre enfant a pu voir en consultation. Aucun examen autre que ceux effectués dans la prise en charge habituelle de la maladie ne sont demandés.

Les médecins associés à ce registre sont fédérés en un comité scientifique au sein du CETG et des Centres de Références prenant en charge les Maladies métaboliques et Lysosomales*.

Seront enregistrés les 3 premières lettres du nom, du prénom, ainsi que l'année de naissance de votre enfant. La saisie des données sera effectuée par un laboratoire spécialisé ; ces données cliniques seront analysées dans le laboratoire INSERM U738. Lors de l'utilisation des informations médicales, un numéro d'identification remplacera les initiales, permettant ainsi l'anonymisation des données. Ces données resteront confidentielles, et ne seront accessibles qu'au comité scientifique du CETG.

Par ailleurs, le formulaire de consentement est valable jusqu'à la majorité de votre enfant. Un nouveau consentement libre et éclairé sera demandé à votre enfant devenu majeur.

En aucun cas, ce travail ne saurait modifier votre relation avec son médecin.

Le registre a reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (N° d'autorisation : 05-1099).

Consentement éclairé

Vous devez disposer d'un temps suffisant pour évaluer et discuter de la participation de votre enfant dans le registre français de la maladie de Gaucher. Une copie de votre consentement signé par le médecin participant et par vous, vous sera remise, tandis que l'original sera classé avec le dossier médical de votre enfant, confirmant ainsi sa participation dans le registre.

La participation de votre enfant au registre français de la maladie de Gaucher est volontaire, vous avez la possibilité d'y renoncer ou de retirer votre consentement à tout moment sans avoir à vous justifier. La décision de participer ou non à ce registre n'affectera en aucune manière les soins médicaux qui doivent être prodigués à votre enfant.

Comme le prévoit la loi informatique et libertés vous avez à tout moment la possibilité d'accéder aux données concernant votre enfant et de demander une rectification ou une suppression de ces informations.

Si vous souhaitez des informations complémentaires concernant ce registre, vous pouvez contacter :

Docteur Nadia Belmatoug
Présidente du Comité d'Evaluation du Traitement de la Maladie de Gaucher
Coordonnatrice du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

*Secrétariat du Centre de Référence des Maladies Lysosomales
Mme Samira Zebiche*

Service de Médecine Interne Hôpital Beaujon
100 boulevard du Général Leclerc
92110 Clichy
Tel : 01-40-87-52-86 / Fax : 01-40-87-44-34

COMITE D'EVALUATION DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE GAUCHER

Sous groupe du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales

affilié à la Société Française des Erreurs Innées du Métabolisme

Pr Marc BERGER
Président du CETG
Chef de service Hématologie Biologique/
Groupe Hématologie de EA7283 CREaT
Consultant Hématologie Clinique Adulte
CHU Estaing
1 place L. Aubrac
63003 Clermont-Ferrand Cedex
☎ : 04.73.75.03.68
Fax : 04.73.75.06.83
E-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr

Secrétariat : Mme Samira Zebiche
☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Dr Nadia BELMATOUG
Vice Présidente Adultes
Coordonatrice du Centre de Référence
Maladies Lysosomales.
Hôpital Beaujon
Service de Médecine Interne
Pr. Bruno FANTIN
100 Bd du Général Leclerc
92118 Cllichy
☎ 01.40.87.52.86
Fax 01.40.87.44.34
E-mail : nadia.belmatoug@bjn.aphp.fr
samira.zebiche@bjn.aphp.fr

Pr Thierry BILLETTE de VILLEMEUR
Vice Président Enfants
Service de Neuropédiatrie
Hôpital Armand Trousseau
26 avenue du Dr Arnold Netter
75012 Paris
☎ 01 44 73 64 41
E-mail : thierry.billette@trs.aphp.fr

Membres du C.E.T.G.
Mme Monia BENGHERBIA
monia.bengherbia@bjn.aphp.fr
Dr Anais BRASSIER
anais.brassier@nck.aphp.fr
Dr Christine BROISSAND
christine.broissand@nck.aphp.fr
Dr Catherine CAILLAUD
catherine.cailaud@inserm.fr
Dr Fabrice CAMOU
fabrice.camou@chu-bordeaux.fr
Dr Florence DALBIES
florence.dalbies@chu-brest.fr
Dr Dries DOBBELAERE
d-dobbelaere@chru-lille.fr
Dr Roseline FROISSART
roseline.froissart@chu-lyon.fr
Mme Delphine GENEVAZ (Association VML)
scientifique@vml-asso.fr
Pr Bernard GROSBOIS
bernard.grosbois@chu-rennes.fr
Dr Vanessa LEGUY SEGUIN
vanessa.leguy-seguin@chu-dijon.fr
Pr Thierry LEVADE
thierry.levade@inserm.fr
Dr Catherine MARCEL
marcel.catherine@orange.fr
Dr Agathe MASSEAU
agathe.masseau@chu-nantes.fr
Dr David PETROVER
david.petrover@bjn.aphp.fr
Pr Christian ROSE
Rose.Christian@ghicl.net
Dr Christine SERRATRICE
cserratrice@hopital-saint-joseph.fr
Dr Jérôme STIRNEMANN
Jerome.Stirnemann@hcuse.ch
Dr Vassili VALAYANNOPOULOS
vassili.valaya@nck.aphp.fr
Mme Karima YOUSFI
Karima.yousfi@bjn.aphp.fr

Consentement de participation des parents ou du responsable légal de l'enfant:

Nous, soussignés(mère et père, tuteur ou responsable légal de l'enfant..... certifions avoir été pleinement informés par le Docteurde la maladie de notre enfant et de sa participation au registre français de la maladie de Gaucher. Une notice d'information concernant sa maladie et ce projet nous ont été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions concernant ma maladie, l'intérêt de ce registre et ses modalités pratiques. Nous reconnaissons la possibilité qui nous est réservée de refuser notre participation à ce registre et le cas échéant nous en informerons le Docteur

Nous acceptons que les données cliniques et biologiques de notre enfant soient enregistrées dans une base de données informatique par les investigateurs participant à ce registre français. La saisie des données est effectuée par un laboratoire spécialisé ; ces données cliniques sont analysées dans un laboratoire INSERM U738, et sont enregistrées dans le respect de la loi "informatique et libertés" relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et libertés" s'exerce à tout moment auprès des responsables du registre.

En conséquence, nous acceptons que notre enfant participe au registre français de la maladie de Gaucher et nous signons ce consentement.

Signature des parents ou du titulaire de l'exercice de l'autorité parentale

Mère : Père : Tuteur légal :

Fait à : le :

Signature de l'enfant :

Fait à : le :

Signature du médecin :

Fait à : le :

Les informations anonymisées peuvent être transmises à leur demande aux autorités de santé(ANSM). Si votre enfant est traité par un médicament de la Maladie de Gaucher, les données strictement médicales et anonymes le concernant pourront être transmises au laboratoire commercialisant ce traitement afin de contribuer à la surveillance de l'efficacité et des effets secondaires de ces médicaments. Toutes transmissions d'informations seront sous le contrôle du coordonnateur du registre.

Si vous ne le souhaitez pas, veuillez cocher la case ci-contre:

➤ **Collection nationale de la maladie de Gaucher (Etude LOngitudinale de Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la Maladie de Gaucher (ELODIE-MG))**

**Note d'information pour la constitution d'une
Collection Biologique Nationale de la Maladie de Gaucher**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Cette note d'information vous concerne ou concerne votre enfant. Dans un but de simplification, le terme « vous » s'applique au patient concerné (vous ou votre enfant).

Les symptômes cliniques et/ou biologiques que vous présentez font suspecter ou ont permis le diagnostic (*le médecin recueillant le consentement barrera la mention inutile*) d'une maladie de Gaucher, liée au déficit d'une enzyme appelée glucocérébrosidase, dont la diminution empêche la dégradation de certaines substances qui s'accumulent alors progressivement dans les tissus de votre organisme. Des prélèvements de sang et/ou de moelle osseuse sont notamment réalisés pour établir le diagnostic ou pour le suivi biologique de cette maladie (numération de cellules sanguines ou dosage de molécules appelées biomarqueurs, dont le taux est élevé dans cette maladie et qui permettent d'aider à évaluer l'effet du traitement).

Les principaux laboratoires spécialisés (listés ci-dessous) sont des laboratoires qui reçoivent des échantillons pour réaliser des analyses spécialisées permettant le diagnostic ou le suivi de la maladie de Gaucher. Selon le type d'analyse et la localisation géographique du patient, les échantillons sont adressés à l'un de ces laboratoires :

- **Laboratoire d'Hématologie / Centre de Ressources Biologiques (CRB) – Auvergne** (Pr Marc Berger)

Service d'Hématologie Biologique, CHU Estaing
1 place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
Tel : 04 73 75 02 00, Fax : 04 73 75 02 15
e-mail : mberger@chu-clermontferrand.fr

- **Laboratoire de Biochimie, Métabolisme et Protéomique (Dr Catherine Caillaud)**

Hôpital Necker-Enfants Malades
Tour Lavoisier (4ème étage), 149, rue de Sévres, 75015 PARIS
Tél : 01 44 49 58 58, Fax : 01 44 49 51 30
e-mail : catherine.caillaud@inserm.fr

- **Laboratoire Maladies Hérititaires du Métabolisme** (Dr Roseline Froissart)

Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est,
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex
Tel: 04 72 12 96 86, Fax: 04 72 12 97 20
e-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr

- **Laboratoire de Biochimie Métabolique** (Pr Thierry Levade)

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 : levade.t@chu-toulouse.fr

Habituellement, le volume prélevé d'échantillon biologique prévoit un volume suffisant pour faire d'éventuelles vérifications sans avoir besoin de prélever à nouveau le malade. En général, une fois les analyses effectuées, après un délai variable, les laboratoires détruisent le volume restant de vos échantillons.

Or, les prélèvements biologiques (sang, moelle osseuse, biopsie, etc...) sont des **prélèvements particulièrement précieux dans le cas d'une maladie rare**, pour, par exemple, pouvoir rechercher de nouveaux paramètres physiopathologiques (qui permettent de comprendre les symptômes observés) et/ou des molécules permettant de mieux suivre l'évolution de la maladie et sa réponse aux traitements. C'est exactement **l'objectif de**

notre projet intitulé « Etude Longitudinale de Déterminants Intrinsèques et Extrinsèques de la maladie de Gaucher (ELODIE-MG) » : Constituer une collection biologique nationale pour disposer d'échantillons biologiques qui permettent des travaux de recherche pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie et étudier les réponses aux traitements.

Dans ce but, nous vous proposons, d'une part de conserver les échantillons collectés, et d'autre part, si vous êtes d'accord, de prélever des échantillons supplémentaires au cours d'actes de prélèvements prévus dans votre prise en charge habituelle. En effet, ces prélèvements supplémentaires permettraient d'obtenir des échantillons de qualité homogène, ce qui est important pour les analyses qui seront faites ultérieurement.

Les échantillons seront conservés dans un premier temps dans l'un des laboratoires indiqués ci-dessus ; pour une conservation à long terme, les échantillons pourront être transférés au CRB-Auvergne. Les échantillons seront conservés pendant une période de 10 ans, leur conservation pouvant être prolongée selon leur intérêt pour les projets de recherche qui seront d'actualité, après avis du Conseil Scientifique.

L'ensemble des prélèvements disponibles dans les 4 laboratoires seront enregistrés dans une base de données informatique dédiée sécurisée qui permettra d'avoir une vue d'ensemble des prélèvements des patients français. La coordination de cette organisation sera assurée par le CRB-Auvergne (Pr Marc Berger), en partenariat avec le biologiste responsable de chaque laboratoire, les 4 responsables constituant le Comité de Pilotage de la collection nationale.

Un lien sera établi avec le Registre National de la maladie de Gaucher (Responsable : Dr Jérôme Stirnemann, CHU Jean Verdier, Bondy), sous l'égide du CETG* (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher - Présidente : Dr Nadia Belmatoug). Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du code civil), les prélèvements ne pourront pas être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Ils pourront être utilisés en partenariat ou cédés pour des recherches effectuées avec un ou plusieurs organismes publics ou privés, nationaux ou internationaux.

Les données médicales associées au prélèvement seront réunies dans un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi (loi du 6 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit. Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors du transfert des échantillons à une autre équipe que celles des membres du Comité de Pilotage ou du Registre National ou lors de la publication des résultats des travaux de recherche ; elles seront codées sans mention du nom et du prénom.

Les décisions d'utilisation de la collection ELODIE-MG seront prises par le Centre d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG)*, qui jouera le rôle de Conseil Scientifique, et choisira les travaux de recherche qui apparaîtront les plus utiles.

Les principaux résultats obtenus par les travaux de recherche effectués avec les échantillons de la collection ELODIE-MG seront inscrits régulièrement sur le site web du CRB-Auvergne (création fin 2012-début 2013) ; si vous souhaitez des informations complémentaires, vous pouvez adresser votre demande au coordonnateur de la collection (Pr Marc Berger à l'adresse indiquée dans le présent document)

Cette collection biologique a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI en date du 27/03/2013 et a fait l'objet d'une déclaration auprès du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Ainsi, nous vous demandons :

Point 1 : de pouvoir utiliser pour des activités de recherche concernant votre maladie des restes d'échantillons biologiques **existants** (sang, moelle osseuse, tissus, liquides biologiques, etc...) vous concernant que les laboratoires pourraient déjà avoir dans leurs congélateurs.

Point 2 : **de pouvoir conserver le volume restant des échantillons biologiques qui seront recueillis dans le cadre de votre prise en charge habituelle (sang, moelle osseuse, tissus, liquides biologiques, etc...), une fois les analyses prescrites par votre médecin réalisées par le laboratoire.**

Point 3 : **au cours d'un prélèvement programmé pour votre prise en charge médicale (une fois par an, ou en cas d'évènements clinico-biologiques spécifiques), de prélever un volume supplémentaire de sang (1 tube héparinate de lithium, 2 tubes EDTA, 1 tube sec soit au total 18 mL).**

Point 4 : **de pouvoir étudier vos caractéristiques génétiques constitutionnelles (c'est-à-dire présentes à la naissance) en cas d'études nécessitant ce type d'analyse pour comprendre la symptomatologie que vous présentez ou la réponse de la maladie aux traitements. Vous serez alors informé en temps utile du projet précis nécessitant l'étude de vos caractéristiques génétiques.**

Votre accord est révoquant à tout moment et ne modifiera en rien votre prise en charge.

Information délivrée par le Dr.....le...../...../.....
Tel :

Le Comité de Pilotage,

Pr M. BERGER Dr C. CAILLAUD Dr R. FROISSART Pr T. LEVADE

* : Le CETG regroupe des experts de la maladie de Gaucher et a pour vocation d'aider à la prise de décision thérapeutique et de définir des axes de recherche clinique et appliquée.

CONSENTEMENT
relatif aux échantillons biologiques de patients pour la constitution d'une
Collection Biologique Nationale de la Maladie de Gaucher

Je soussigné(e),

Compléter avec votre identité si vous signez ce document pour vous-même

Compléter avec l'identité de votre enfant si vous signez ce document en tant que responsable légal

Nom (Majuscules) : Prénom :

Date de naissance :

Considérant disposer des informations qui me permettent de prendre ma décision,
donne mon accord pour :

- *que le volume restant des prélèvements biologiques effectués pour le diagnostic ou le suivi de ma maladie soient conservés et utilisés (point 1 et 2 de la note d'information) pour un projet de recherche concernant ma maladie :*
 : OUI – : NON.
- *qu'un volume supplémentaire d'échantillon biologique (18 mL de sang), soit prélevé au cours d'un prélèvement programmé pour ma prise en charge médicale (point 3 de la note d'information) :*
 : OUI – : NON.
- *que ces prélèvements biologiques puissent faire l'objet d'un examen de mes caractéristiques génétiques constitutionnelles (point 4 de la note d'information) :*
 : OUI – : NON.

J'ai bien compris que des données personnelles, cliniques et biologiques, seront associées aux échantillons conservés. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion des recherches puissent faire l'objet d'un traitement informatisé codé sans mention du nom et du prénom.

*Je dispose, comme prévu par la loi du 6 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, d'un droit d'accès à tout moment. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès du médecin qui me suit, qui contactera le CRB-Auvergne, coordonnateur de la collection ELODIE-MG.
Je peux demander la destruction de mes prélèvements.*

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette collection biologique, dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement et selon les consentements donnés ci-dessus.

Fait à, le : _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ /

Signature (ou nom, statut et signature du responsable légal)