

# Centre de Référence des Maladies Lysosomales Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, Hôpital Beaujon Filière G2M (Groupement des Maladies Métaboliques),



## Beaujon

Médecine Interne  
Radiologue  
Infirmière  
Assistante de Recherche Clinique

Secrétaire

## Trousseau Croix Saint –Simon Pitié-Salpêtrière

Neuropédiatrie  
Médecine Interne  
Neurologie

## Cochin Necker

Consultation de génétique  
Diagnostic moléculaire et génétique

## Inserm, INVs CHU, Montpellier

Epidémiologie, Registre  
Registre

Nadia Belmatoug (coordinateur)  
David Petrover  
Anne Charlotte de Amorim  
Monia Bengherbia, Karima Yousfi



Samira Zébiche

Thierry Billette de Villemeur, Bénédicte Héron  
Olivier Lidove  
Nicole Baumann  
Yann Nadjar

Géraldine Viot  
Catherine Caillaud

Jérôme Stirnemann  
Dalil Hamroun



## Liens d'intérêts

- **Participation aux congrès**

- **Transports, hôtels, repas**

**Genzyme, Shire**

- **Orateurs, groupes d'experts**

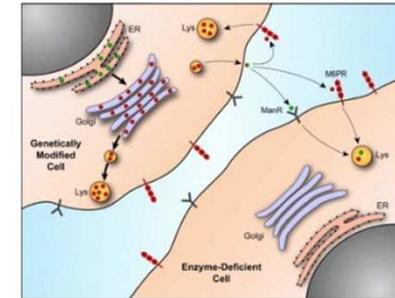
- **Essais cliniques, subventions recherche, registres versées à l'AP-HP (Genzyme, Shire)**

- **Expert :** ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
EMA. 2011, pour le « European Working Group on Gaucher Disease »  
CNAM. Secrétariat National des Maladies  
Métaboliques et Héréditaires

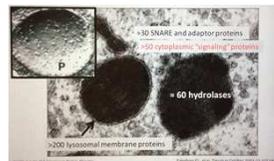
- **Membre du comité scientifique de VML (associations de patients)  
Vaincre les maladies lysosomales**

# Le Lysosome

1949 C. de Duve (Prix Nobel 1979)



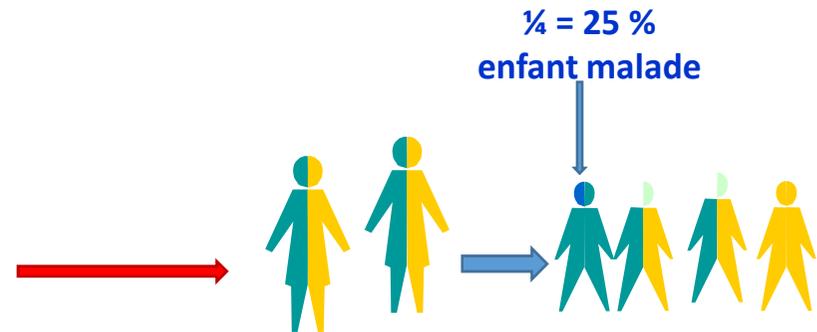
- Organites intracellulaires
- Saccules 0.5 microns
- Présents dans toutes les cellules de mammifères (sauf les GR)
- Équipement enzymatique riche (**hydrolases lysosomales**)
- Etape finale de dégradation des constituants intracellulaires ou **autophagie**



- Digestion de composés, macromolécules d'organites intracellulaires (mitochondries etc.)

# Les Maladies Lysosomales

- Environ **50** maladies, maladies **rare**s
- Transmission **autosomique récessive**  
Sauf : Fabry, Hunter, Danon : **liées à l'X**



- Accumulation de molécules non dégradées /non dégradables dans les **lysosomes**

# Les Maladies Lysosomales

- Maladies de **surcharge progressive : organomégalie, infiltration des organes**
  - Altération de la fonction des organes
  - Altération des fonctions cellulaires
- Maladies progressives avec des « **accidents aigus révélateurs** »
- Maladies avec **signes viscéraux et/ou dysmorphiques**
  - Hépatosplénomégalie, atteinte musculaire, osseuse etc.
  - Certaines comportent des atteintes neurologiques :  
perte des acquisitions psychomotrices « préalablement acquises »,

# Les Maladies Lysosomales

## LIPIDOSES

- Maladie d'Austin
- Maladie de Fabry
- Maladie de Farber
- **Maladie de Gaucher**
- Maladie de Landing (GM1)
- Maladie de Tay-Sachs et Sandhoff (GM2)
- Maladie de Krabbe
- Leucodystrophie métachromatique
- Maladies de Niemann-Pick type A/B
- Maladie de Niemann-Pick C
- Déficit en Lipase acide, Maladie de Wolman

## CEROIDE-LIPOFUSCHINOSES

## DEFICIT TRANSPORTEURS

- Cystinose
- Maladie de Danon
- Maladie de Salla

## GLYCOGENOSE

- Maladie de Pompe (Glycogénose type 2)

## MUCOPOLYSACCHARIDOSES

- Maladie de Hurler/Scheie (MPS IH/S)
- Maladie de Hunter (MPS II)
- Maladie de Sanfilippo (MPS III A, B, C, D)
- Maladie de Morquio A (MPS IVA)
- Maladie de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
- Maladie de Sly (MPS VII)
- Mucopolysaccharidose de type IX

## GLYCOPROTEINOSES

- Aspartylglucosaminurie
- Fucosidose
- a mannosidose
- b mannosidose
- Sialidose et galactosialidose
- Maladie de Schindler et Kanzaki
- Mucopolysaccharidose type II et III
- Mucopolysaccharidose de type IV

## AUTRES PATHOLOGIES

- Pycnodysostose
- Chediak-Higashi
- Papillon-Lefèvre

## La Maladie de Gaucher

- Première description : Ernest *Philippe Gaucher*, **1882**

Le registre national de la maladie de Gaucher

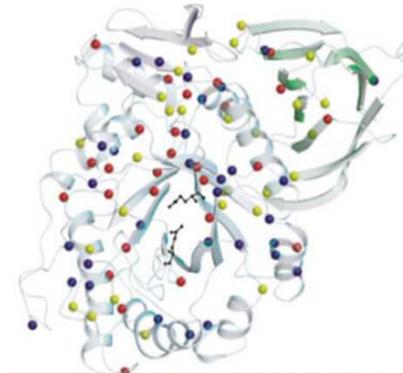
- de 1980 à 2015 : **612 patients** diagnostiqués,
- **508 vivants**
- **91 pts < 18 ans**
- **Age médian des premiers symptômes : 15 ans**

- **Déficit en betagluco-cérébrosidase**

**( $\beta$  glucosidase acide)**

*Brady RO, 1962, TES 1991, 6200 pts traités*

- **Autosomique récessive**
- **Type 1: 94%, type 2 et 3 neuronopathique < 5%**



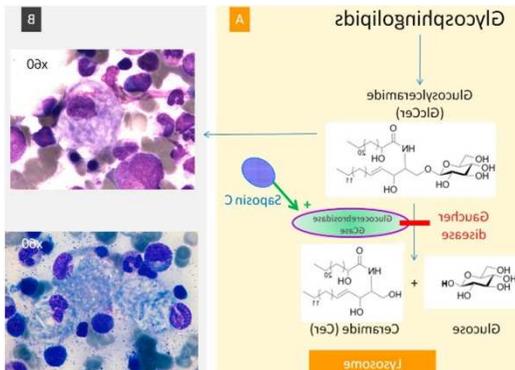
Roscoe O. Brady, October 11 1923 – June 13 2016



# Physiopathologie

- **betagluco-cérébroside**  
**Déficit, perte de fonction**
- **Accumulation de glucocerebroside dans les macrophages**

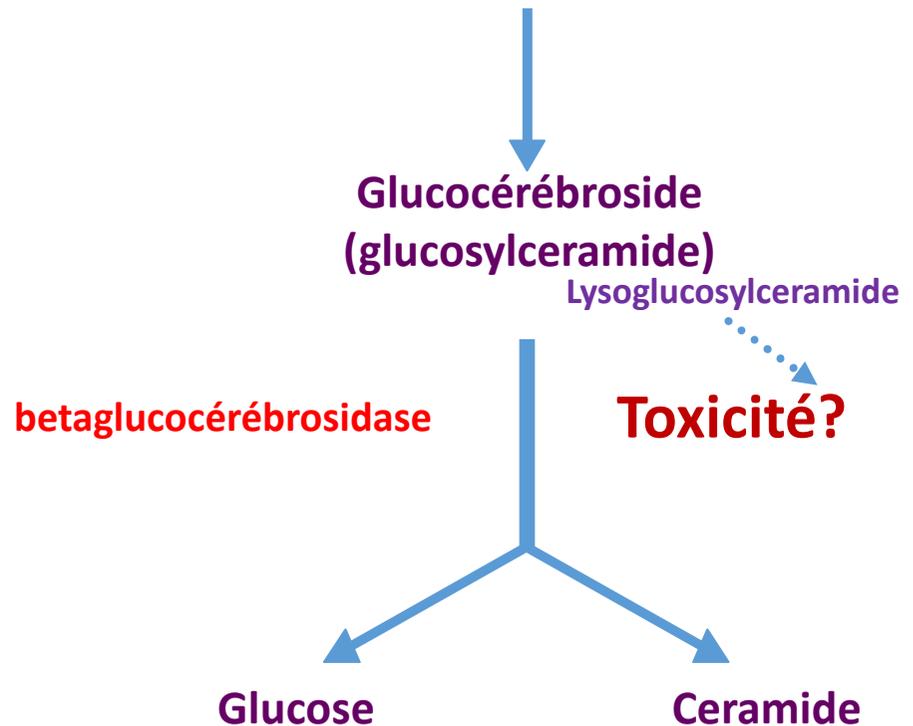
## Cellules de Gaucher



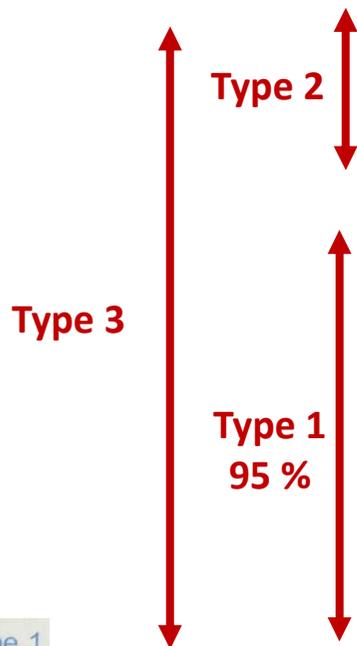
- **Infiltration :**  
**Rate, foie, os, poumon**

## Dégradation des membranes cellulaires

## Glycosphingolipides



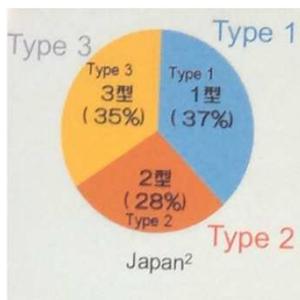
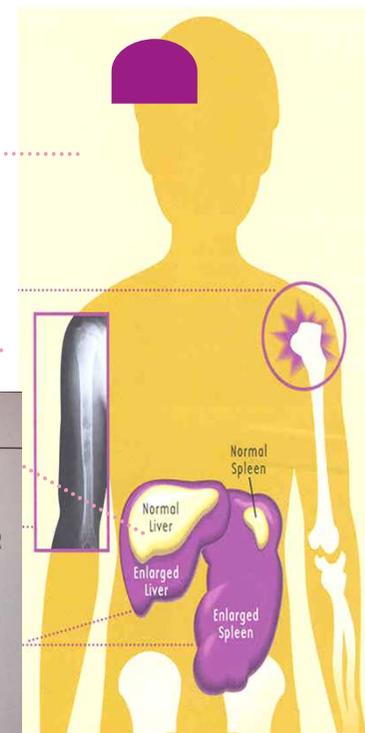
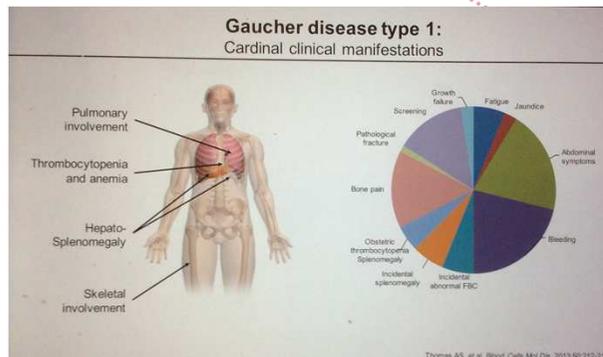
# Hépatosplénomégalie Atteinte osseuse



Troubles neurologiques

Atteinte osseuse

Hépatosplénomégalie



Maladie de Gaucher de type 1 : pas d'atteinte neurologique +++

Le phénotype varie en fonction des pays : Type 3 : 35% au Japon

## Physiopathologie

- **Accumulation de cellules de Gaucher: maladie de surcharge**

Infiltration des organes, organomégalie : hépatomégalie, splénomégalie

- **Activation macrophagique** : production de cytokines

(TNF alpha, IL6, MG-CSF, **CCL18\***)

- Elévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

- Elévation de la ferritinémie, diminution de la ferritine glycosylée

- Sécrétion d'enzymes lysosomales

**Chitotriosidase\***, Phosphatases Acide Tartrate Résistante (TRAP)

***CCL18 et Chitotriosidase : marqueurs les plus utilisés***

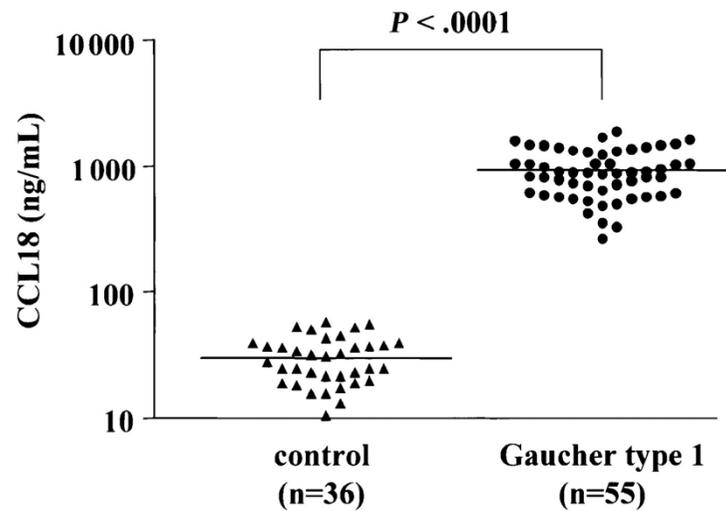
## BIOMARQUEURS

TRAP	5	X
CCL 18	50	X
<b>Glucosylsphingosine *</b> (Lysoglycosylcéramide)	200	X
Chitotriosidase	1000	X

*\* Marqueurs très intéressants : dosage fait en France à Lyon*

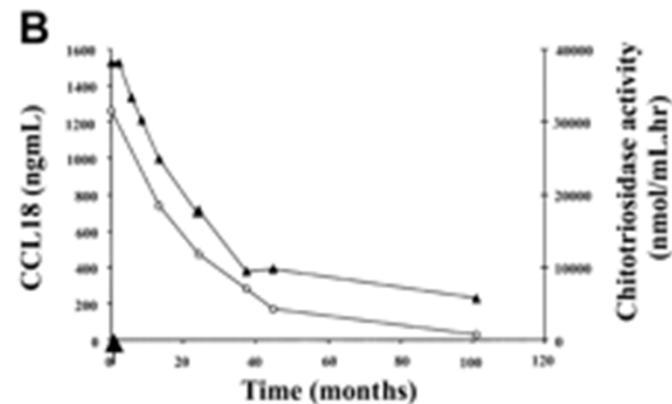
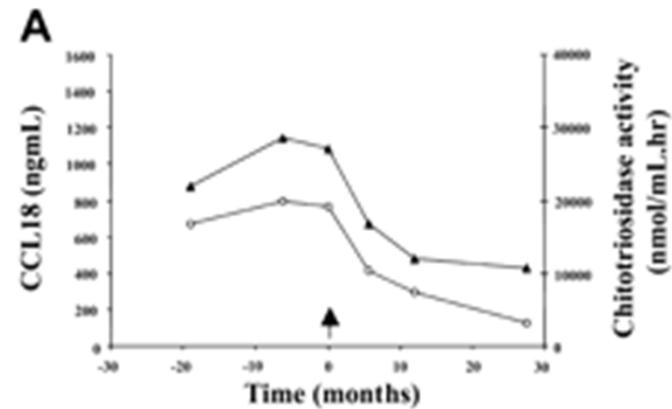
## CCL18 (PARC : pulmonary and activation-regulated chemokine)

Chimiokine (C-C motif), produite par les cellules dérivées des monocytes type M2, présent chez l'homme, pas la souris.  
Chimiotactique / lymphocytes T, B, CD8, potentialise Macrophages M2 mais pas de récepteur connu (CCR6 ? PITPNM3)



*Boot RG et al., Blood, 2004, 103 (1): 33-39*

Evolution du taux CCL18 et Chitotriosidase : superposables  
Considérés comme bon marqueurs de suivi thérapeutique  
CCL18 peut-être moins sensible que la chitotriosidase



▲ plasma CCL18 levels  
○ plasma chitotriosidase activity  
n = 47

## Maladie de Gaucher – Biomarqueurs

	Physiopathologie	Spécificité
Hb	Splénomégalie., Hématopoïèse	Autres causes anémie
Plaq	Splénomégalie., Hématopoïèse	Autres causes thrombopénie

	Cellules productrices	Polymorphisme Génétique	Spécificité
ECA	C de Gaucher ? Mo M2 C. endoth poumons reins, C. Fibres Musclisses	Oui	M. Gaucher, Sarcoïdose, cirrhose alcoolique, asbestose, diabète, hyperthyroïdisme, embolie pulmon, BK, sclérodemie, M. de Hodgkin
PATR (isoenz 5b)	Monos (2 à 97%) C. Gaucher, Ly T	Non	M. Gaucher, L. tricholeucocytes, ostéoclastome, certains granulomes, LyT, certaines leucémies T
Chitotriosidase	Mono., Macroph, C. épith → c. Gaucher	Oui Mut <sup>o</sup> gène 6% pop	M. Gaucher, Niemann Pick, sarcoïdose, leishmaniose, athérosclérose
CCL18	Macrophages M2 → C. de Gaucher	Non	M. Gaucher, Niemann Pick, sarcoïdose, leishmaniose, fibrose pulmonaire, athérosclérose, atopie, lymphome T, Cancer sein, ovaire, gastrique...

Ferritine, MGUS ...

## Physiopathologie

- Accumulation de glucosylcéramide et glucosylsphingosine
- Stimulation chronique du système immunitaire :
  - Stimulation de nombreux anticorps : polyclonale (Fig 1)
  - Gammopathies polyclonale et MG: 20 à 60%,
  - Autoanticorps
  - MGUS
  - Myélome
  - Cancer

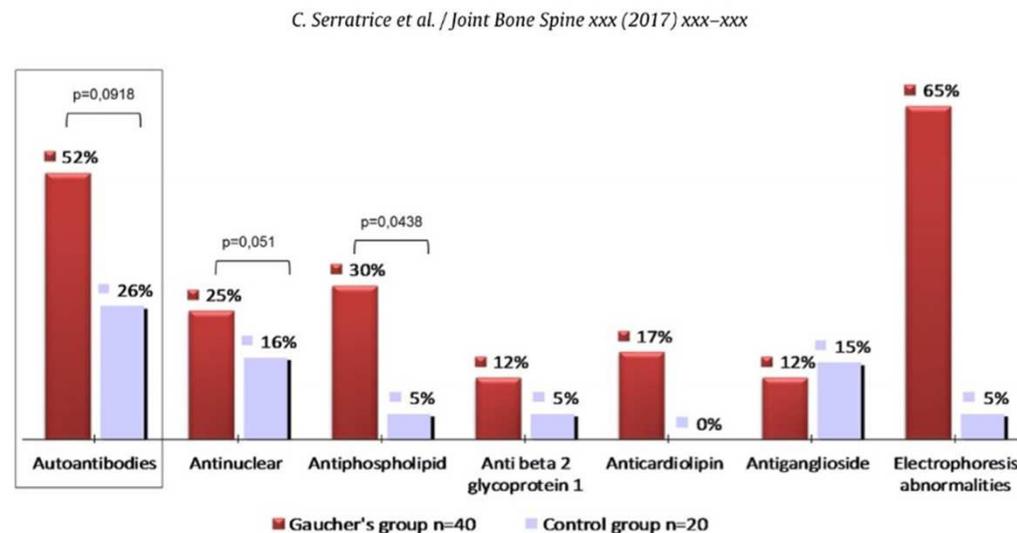
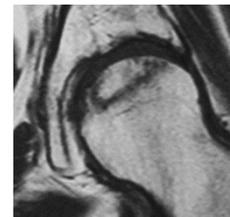
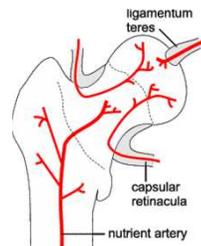
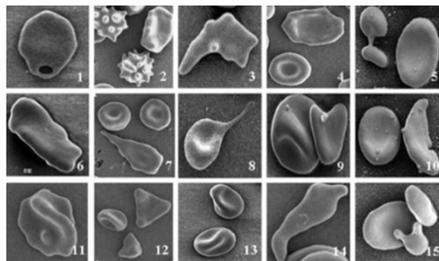


Fig. 1. % of positive results of autoantibodies in the two studied groups.

Shoenfeld Y 1982, Brautbar A, 2004, Dhodapkar M, et al. NEJM, 2016; Serratrice C et al, 2016.

# Physiopathologie

- Altération de la formation osseuse (ostéoblastes) stimulation des ostéoclastes (ostéoclastogénèse)
- Altération du microenvironnement médullaire : cytopénie, dysérythropoïèse
- Fibrose locale, cicatrices irréversibles
- Altération de la **déformabilité, agrégabilité, viscosité des globules rouges**, possible rôle dans les ostéonécroses



Franco M et al. Blood 2013, Haematologica 2016

## RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

### Abnormal properties of red blood cells suggest a role in the pathophysiology of Gaucher disease

Melanie Franco,<sup>1\*</sup> Emmanuel Collet,<sup>1\*</sup> Philippe Cormes,<sup>1,2</sup> Elma von den Akker,<sup>3</sup> Thierry Bilette de Villemeur,<sup>4</sup> Nadia Belmatoug,<sup>5</sup> Miriam von Lendorf,<sup>6</sup> Najma Ammorine,<sup>7</sup> Olivier Hermine,<sup>7</sup> Yves Colin,<sup>8</sup> Caroline Le Van Kim,<sup>1,4</sup> and Cyril Migonot<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSERM UMR, Paris, France; <sup>2</sup>Hôpital Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, ICM, Paris, France; <sup>3</sup>Unidad Nacional de la Thrombosis Bergandi, Paris, France; <sup>4</sup>Université Evry-Val d'Essonne ICM, Paris, France; <sup>5</sup>Université des Antilles, France; <sup>6</sup>INSERM Research and Leiden-Laboratory, Academic Medical Center and Amsterdam University, Amsterdam, The Netherlands; <sup>7</sup>Service de Hépatologie, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpital de Paris and Université Paris et Saint Germain, Paris, France; <sup>8</sup>Centre de Référence des Maladies Lipidiques, CHU de Fribourg, Suisse et Médecine Interne, Hôpital Beaujon, Cluj, France, and <sup>9</sup>ICM, INSERM U11 and Service d'Hématologie, Hôpital Beaujon, Paris, France

**Key Points**  
 • We provide evidence that red blood cells from patients suffering from Gaucher disease exhibit morphologic and functional abnormalities.  
 Gaucher disease (GD) is a lysosomal storage disorder caused by glucocerebrosidase deficiency. It is notably characterized by splenomegaly, complex skeletal involvement, ischemic events of the spleen and bones, and the accumulation of Gaucher cells in several organs. We hypothesized that red blood cells (RBCs) might be involved in some features of GD and studied the adhesive and hemorheologic properties of RBCs from GD patients. Hemorheologic analyses revealed enhanced blood viscosity, increased aggregation, and disaggregation threshold of GD RBCs compared with control (CTR) RBCs. GD RBCs also exhibited frequent morphologic abnormalities and lower deformability. Under physiologic flow conditions, GD RBCs adhered more strongly to human microvascular endothelial cells and to laminin than CTR. We showed that Lu2CAM, the unique erythroid laminin receptor, is overexpressed and highly phosphorylated in GD RBCs, and may play a major role in the adhesion process. The demonstration that GD RBCs have abnormal rheologic and adhesion properties suggests that they may trigger ischemic events in GD, and possibly phagocytosis by macrophages, leading to the appearance of pathogenic Gaucher cells. (Blood 2013;121(13):646-656)

Red Cell Biology & its Disorders

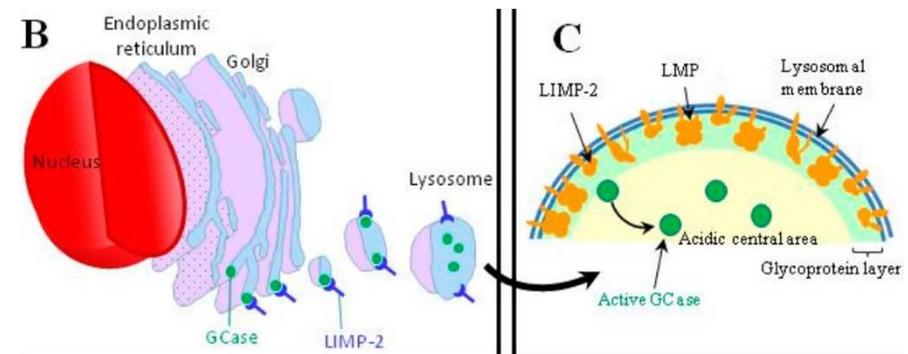
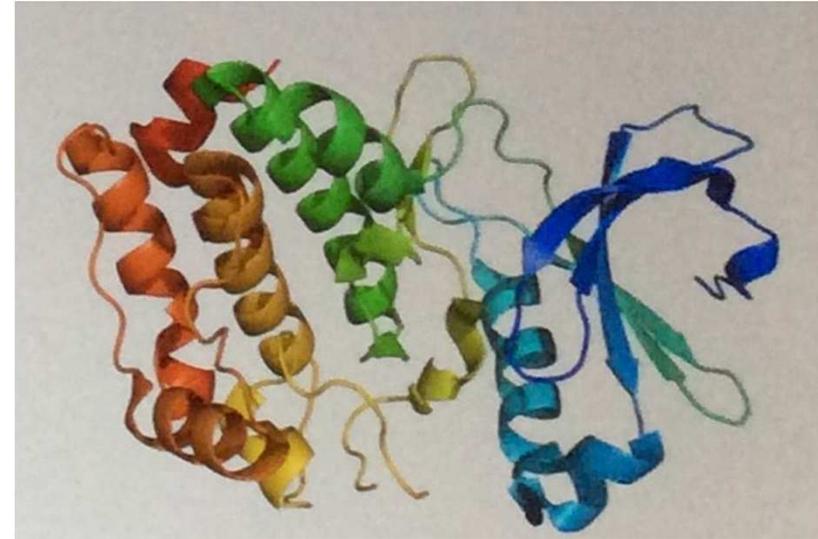
## Unexpected macrophage-independent dyserythropoiesis in Gaucher disease

Nelly Reihani,<sup>1</sup> Jean-Benoit Arlet,<sup>2</sup> Michael Dussiot,<sup>3</sup> Thierry Bilette de Villemeur,<sup>4</sup> Nadia Belmatoug,<sup>5</sup> Christian Rose,<sup>6</sup> Yves Colin-Aronovic,<sup>1</sup> Olivier Hermine,<sup>7</sup> Caroline Le Van Kim<sup>1\*</sup> and Melanie Franco<sup>1\*</sup>

## Physiopathologie

- Dans certains cas, la mutation provoque un défaut d'enroulement **“misfolding”**
- Conduisant à un mauvais adressage **“mistrafficking”**
- Anomalie de protéines de transport membranaire **“LIMP 1”** :

Rôle des protéines membranaires : impliquées dans le transport des protéines et lipides, régulent l'autophagie, développement et fonctions tissulaires  
Régule la phagocytose et les réactions immunes



Horowitz M, 2012, 2016  
Stirnemann et al, IJMS, 2017

# Physiopathologie Multifactorielle

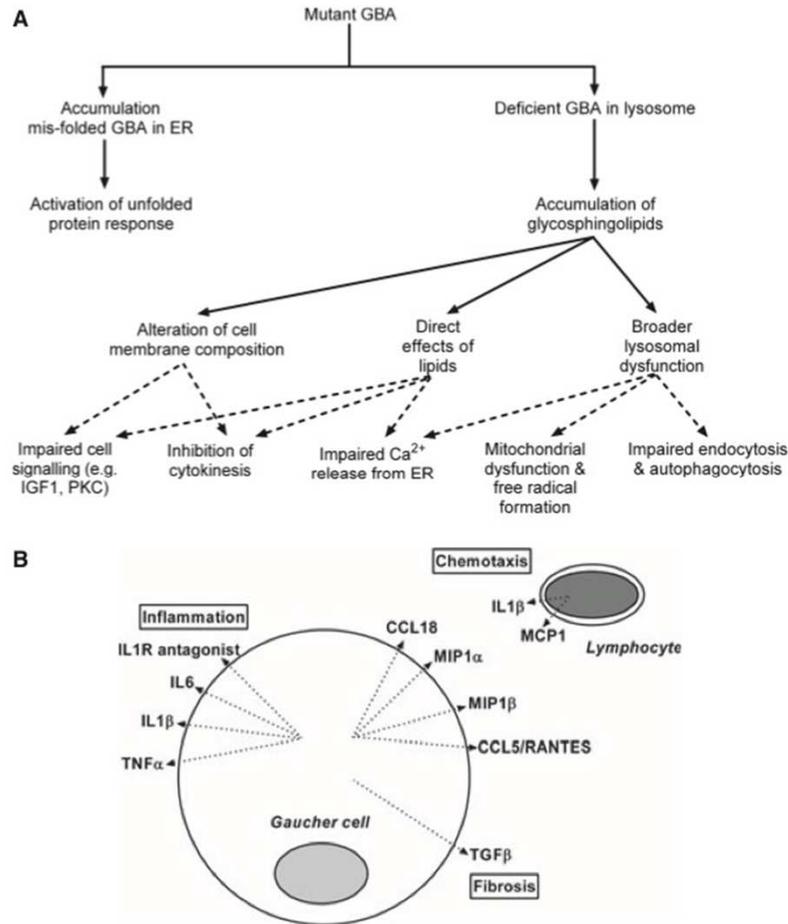


Fig 1. Potential pathological mechanisms in Gaucher disease. A: Mutant GBA results in accumulation of glycosphingolipids intracellularly. As well as the direct effects of these glycosphingolipids on cellular function, there are broader effects related to secondary lysosomal dysfunction. B: secretion of chemokines and cytokines by Gaucher cells results in a pro-inflammatory microenvironment. GBA, glucocerebrosidase; IGF1, Insulin-like growth factor 1; PKC, Protein kinase C; ER, endoplasmic reticulum; IL1R, interleukin 1 receptor; IL, interleukin; TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor  $\alpha$ ; MIP1 $\alpha$ / $\beta$ , Macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ / $\beta$ ; CCL, Chemokine (C-C motif) ligand; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; TGF $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ .

**Type 2**  
**Néonatal, létal, Ichtyose, Collodion, Arthrogrypose**



## Type 2, neuronopathique



- **Prédilection ethnique** Non
- **Prévalence** <1/500 000
- **Début** Premiers mois de vie
- **Hépatosplénomégalie** +++
- **Hypersplénisme** ++
- **Atteinte osseuse** absent ou sévère
- **Atteinte pulmonaire** absent ou sévère
- **Manifestations neurologiques**
  - Trismus, strabisme, opisthotonos
  - Manifestations extrapyramidales
  - Détérioration neurologique
- **Décès** 2 ans

## Type 3, neuropathique 5%

- Predilection ethnique

Norbottmien, Suède

- Prévalence

<1/100 000

- Début

Age médian au

diagnostic **2 ans**

- Hépatosplénomégalie



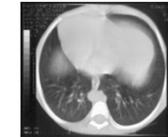
++, +++



++

- Hypersplénisme

+, +++



- Atteinte osseuse

+,+++

- Cyphoscoliose

- Atteinte pulmonaire

- Type 3c avec des calcifications valvulaires  
opacités cornéennes, hydrocéphalie (genotype D409H)



## Type 3, neuropathique

- **Manifestations neurologiques**

- **Dysfonction des saccades, hépato-splénomégalie**
- **Ophthalmoplegie dans le regard horizontal**
- **Apraxie oculomotrice**
- **Epilepsie myoclonique**
- **Epilepsie généralisée**
- **Manifestations extrapyramidales**
- **Ataxie cérébelleuse**
- **Retard cognitif**



- **Décès : 2nd – 3ème décennie avant l'ère du traitement enzymatique**

- **Survie augmentée depuis la disponibilité des traitements:  
le plus âgés des 23 patients français type 3 a 52 ans malgré un  
phénotype sévère**

# Type 1, le plus fréquent, non-neuronopathique, **hétérogène**

- **Predilection ethnique** Juifs Ashkénazes
- **Prévalence** 1/60 000
- **Incidence** 1/500-1/1000  
Juifs ashkénazes
- **Début** Enfant, adultes

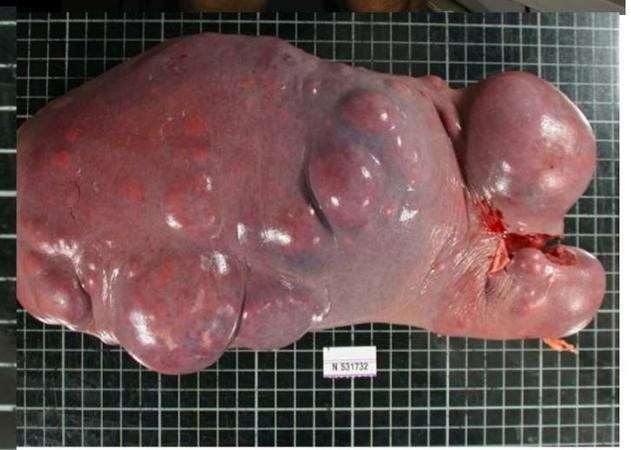
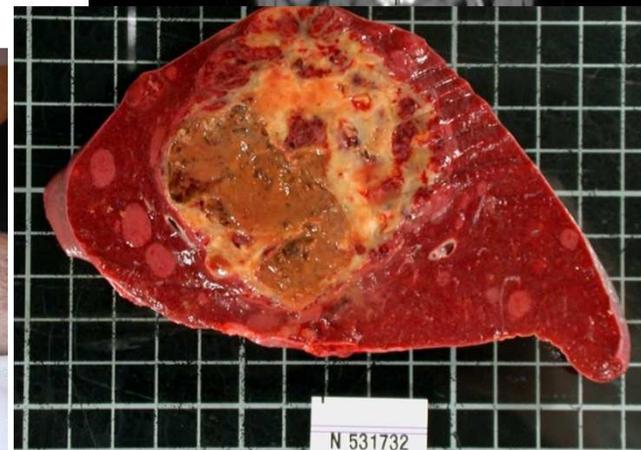
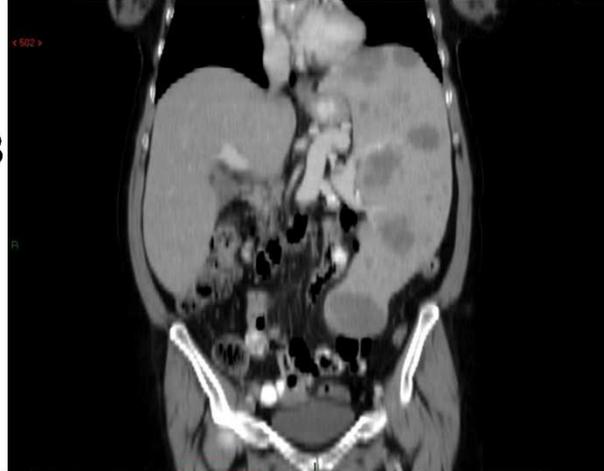
**Age médian des premiers symptômes : 14 ans**

**50% diagnostic avant 10 ans**

- **Hépatosplénomégalie** ++, ++++
- **Hypersplénisme** +, +++
- **Atteinte osseuse** absent , +, +++
- **Asthénie**, retard pubertaire et de croissance, poumon
- **Survie** variable,  
diminuée de 10 ans/population générale  
mais pas d'étude depuis l'enzymothérapie

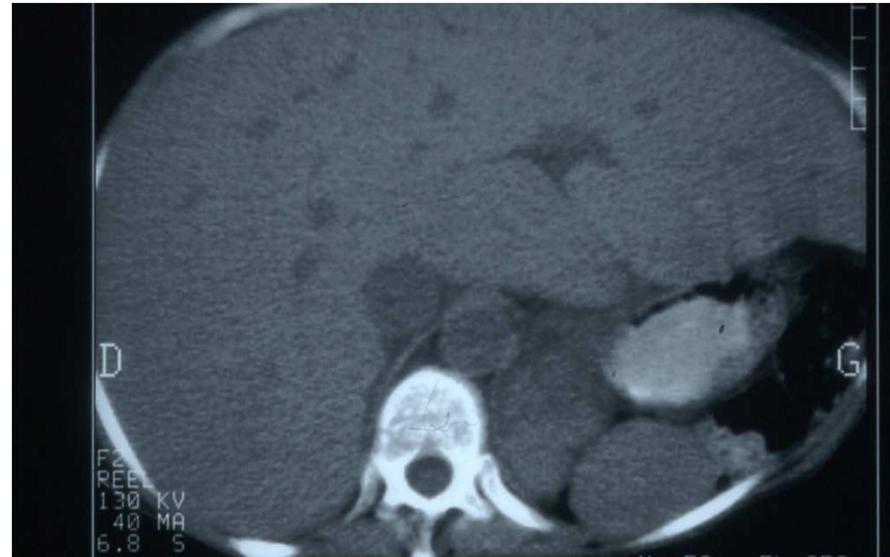
# Splénomégalie

- Splénomégalie: 90%, 10-20 X Normale
- Douleurs, infarctus
- Fibrose
- Nodules
  
- Hypersplénisme
  - thrombopénie : 30-90000/mm<sup>3</sup>
  - épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, hématomes
  - Anémie modérée



# Hépatomégalie

- Hépatomégalie
- 95 %, 2-4 X Normale
- Douleurs, infarctus
- Cholestase 30-50%
- Lithiases 25% (glucosylcéramide)
- Cytolyse 30 %
- Nodules
- Fibrose
- Cirrhose
- Hypertension portale
- Insuffisance hépatocellulaire rare, sévère

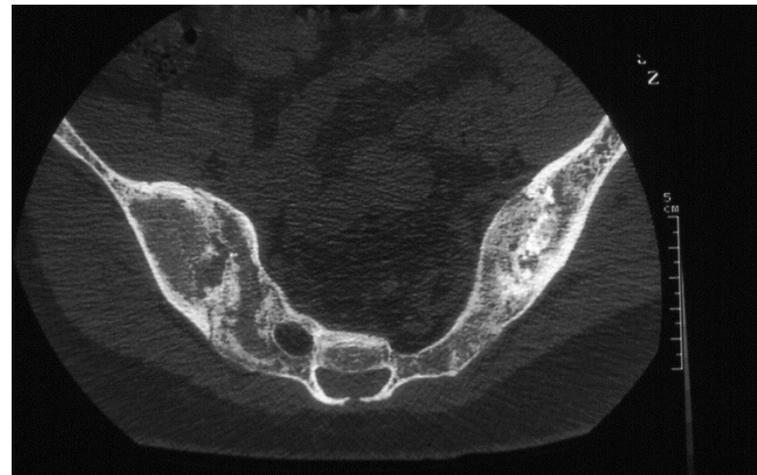
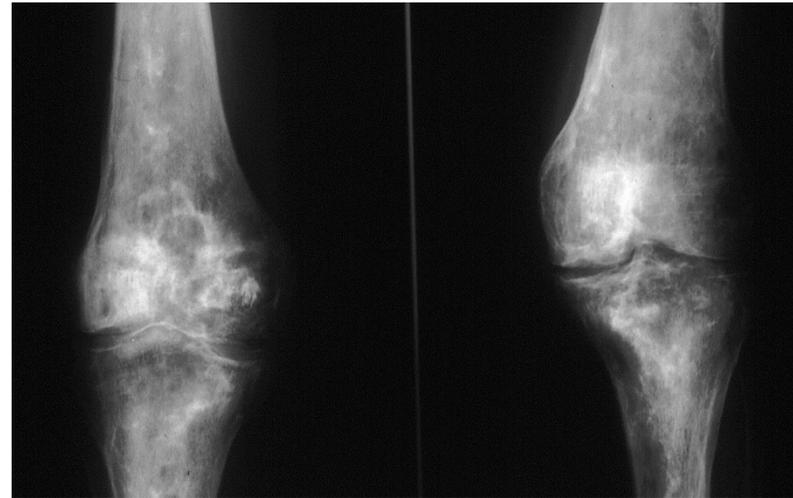
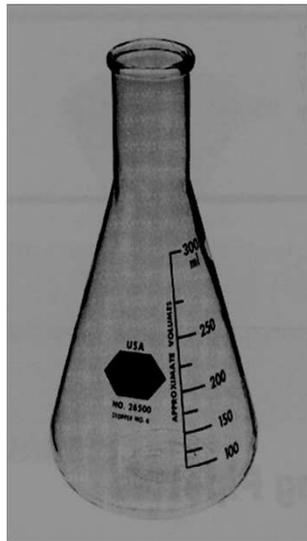


## Complications osseuses

- **Crises osseuses :**
  - **infarctus osseux, «pseudo-ostéomyélite»**
  - **Ostéonécroses aseptiques**
- **Lyses osseuses, amincissement de la corticale**
- **Fractures pathologiques**
- **Ostéopénie, ostéoporose, tassements de vertèbres, ostéonécrose vertébrale ?**
- **Ostéomyélites**
- **Descellement de prothèse**
- **Douleurs chroniques**
- **Complications, myélome, sarcome, «Gaucheromes »**

# Déformation en flacon d'Erlenmeyer

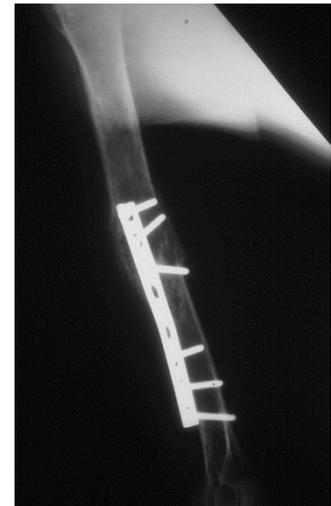
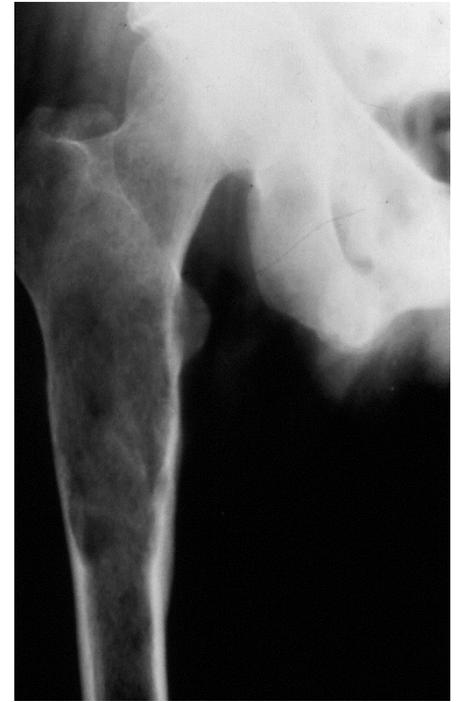
## Infarctus osseux, ostéocondensation



# Ostéonécroses

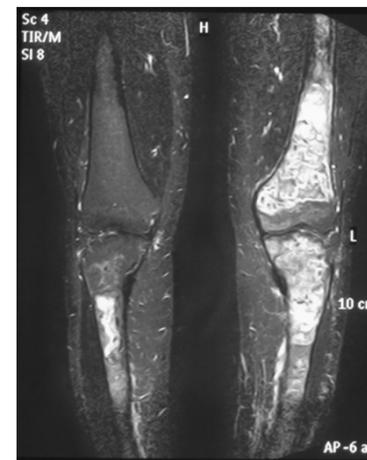
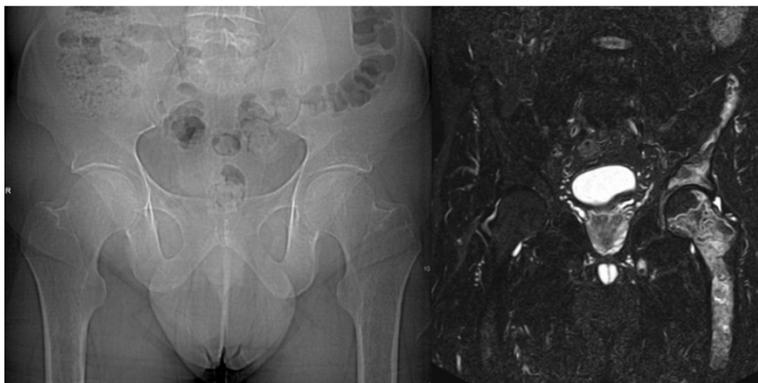
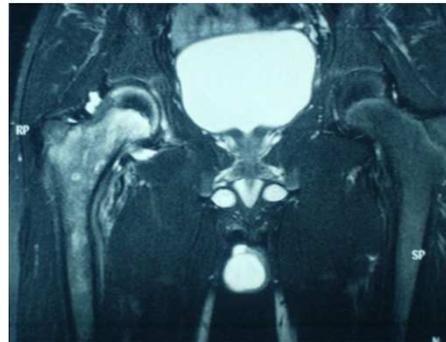


# Lésions lytiques, fractures



# L'IRM meilleur examen pour le diagnostic et l'évolution des lésions osseuses

- Graisse dans la moelle osseuse
  - hypersignal T1
  - iso ou hypersignal signal T2
- Infiltration par les cellules de Gaucher
  - Diminution de la graisse
  - hyposignal T1 et T2
- Infiltration
- Oedème, infarctus, ostéonécroses
- Futur : IRM corps entier



*Radiographie du bassin normale, IRM anormale au cours d'un infarctus osseux de l'aile iliaque et de l'extrémité supérieure du fémur*

- L.W. Poll, 2010, Fedida B, 2014

## Evaluation initiale et suivi

### Voir PNDS 2015

#### - Evaluation clinique

**Multidisciplinarité, centre de référence et de compétence maladies rares :** neurologue, hématologiste, pédiatres, généticiens, rhumatologues, orthopédistes, pharmaciens, etc.

#### - Activité de la betagluco-cérébroside

#### - Génotype

#### - Conseil génétique, anticiper les grossesses

#### - Génotypage CYT 2D6 pour connaître le statut de métabolisation avant traitement par Eliglustat

#### **Biologie/3 à 6 mois puis une fois par an chez les non ou peu symptomatiques**

#### - GB, Hb, Plaquettes, CRP, hémostase, calcémie, vitamine D, ionogramme sanguin, glycémie (risque de diabète plus élevé dans la MG)

#### - Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, cholestérol (HDL diminué)

#### - Electrophorèse des protides, Immunoélectrophorèse si pic monoclonal

# Evaluation initiale et suivi

## Biomarqueurs/ 6 mois

- Ferritinémie,
- ECA
- PATR les deux premières années car normalisation rapide, mais dosage remplacé par
- Chitotriosidase, CCL 18, Glucosylsphingosine (Lysoglycosylcéramide)

## Imagerie osseuse Evaluation puis / 2 ans ou plus (Fedida B et all 2014)

- Radio Standard X : bassin, fémurs, tibias, humérus, rachis : à l'évaluation uniquement et suivi de prothèse ou évolution d'une articulation arthrosique sur ostéonécrose ou fracture.
- IRM : bassin, rachis, fémurs, tibias ou tout autre site atteint
- DEXA tous les 2 ans ou plus

## Imagerie abdominale

- Echographie, IRM, volumétrie, lésions

## Echographie cardiaque

- HTAP
- HTAP: plus fréquente chez les femmes splénectomisées



## Autres manifestations

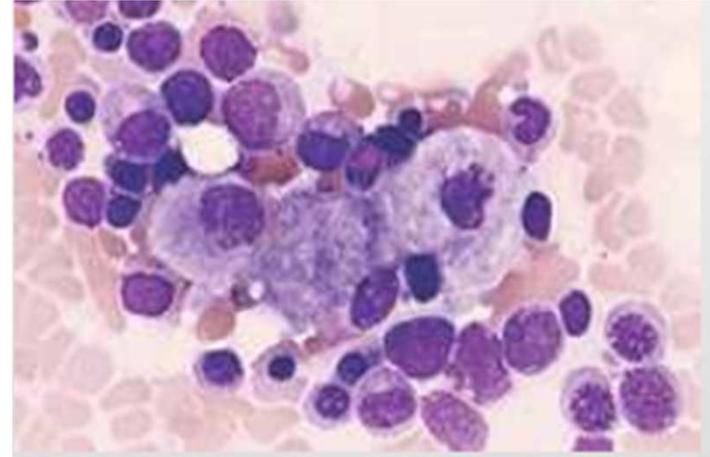
- **Asthénie**
- **Retard pubertaire, retard de croissance**
- **Atteinte pulmonaire interstitielle**
- **Hypertension artérielle pulmonaire**
- **Infiltration myocardique et péricardique (rare)**
- **Rein, peau (pigmentation), oculaire (rare)**
- **Colite hémorragique (rare)**
- **Tumeur des parties molles (rare)**

# Diagnostic

- **Détection des cellules de Gaucher**

- **Myélogramme**

- **Autres biopsies**



- **Confirmation : dosage de l'activité de la betagluco-cérébrosidase**

**dans les leucocytes ou fibroblastes de la peau**

# Génétique

- Bras long du chromosome 1q21
- 300 mutations : les plus fréquentes: N370S, L444P, 84GG, IVS2+1, R463C, etc.
- **N370S** : homozygote ou hétérozygote : exclue les types 2 ou 3
- Homozygote **L444P/L444P** : risque de développer un type 3
- D409H : calcifications cardiaques
- Difficile de prédire la sévérité de la maladie
- Conseil génétique :
  - population à risque : famille de maladie de Gaucher, consanguinité, juifs ashkénazes
  - Type 2 et 3

## Motifs du retard diagnostique dans la maladie de Gaucher

- **La maladie de Gaucher peut se révéler par un évènement rhumatologique**
  - infarctus osseux, ONA, douleurs sacroiliaques
  - facteurs prédisposants : enfant, splénectomie, grossesse, post-op
- **L'absence de détection de la splénomégalie retarde le diagnostic**
- **Parfois complication osseuse sans splénomégalie majeure**
- **Thrombopénie** parfois modérée entre 100 000 et 150 000/mm<sup>3</sup> en particulier lors d'une grossesse
- **Conséquence : délai diagnostique (5 à 10 ans)**

Gaucher's disease and B27-negative sacroiliitis. Dalphin JC et al. Presse Med. 1984 ;13(20):1278.

Avascular necrosis of the sacroiliac joint in a patient with Gaucher disease. Aharoni D et al. Isr Med Assoc J. 2001 ;(10):767-8.

Roentgenologic characteristics of Gaucher's disease. Trinidad C et al. Med Clin (Barc). 1979 ;72(7):299-302.

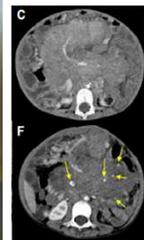
Chronic Gaucher's disease: radiological findings in 17 South African cases. Myers HS et al. Br J Radiol. 1975;48(570):465-9.

# Messages

- **Hétérogénéité** de la maladie et hétérogénéité familiale
- **Complication ou association**
  - **Parkinson, démence à corps de Lewy pouvant survenir** après traitement enzymatique
- **Risque accru d'infection** : facteurs prédisposants
  - Patients pris en charge avant la disponibilité du traitement enzymatique
  - Splénectomie, sévérité de la maladie, durée de la maladie, non traités
  - Chirurgie orthopédique
  - Les biopsies osseuses peuvent se compliquer d'infection et sont à proscrire (anaérobiose acidose, hématome)
  - Ostéomyélite : cas cliniques uniquement, 15 cas à anaérobies
  - Vaccination et antibiotiques chez les patients splénectomisés
  - Autres infections : angiocholite (lithiase)

Aker M et al, Abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher disease, Br J Haematol. 1993 ;83(2):187-91.. Liel Y et al, Monocyte dysfunction in patients with Gaucher disease: evidence for interference of glucocerebroside with superoxide generation Blood. 1994;83(9):2646-53.

Finkelstein R et al. Anaerobic osteomyelitis in patients with Gaucher disease Clin Infect Dis.1992 Nov;15(5):771-3



**Type 1**  
**> 90%**

**Type 3**  
**5%**

**Type 2**  
**2%**

Asymptomatique

Maladie osseuse

Maladie viscérale

Maladie de Parkinson  
Manifestations  
Démence à corps de Lewy

Hydrocéphalie  
Valvulopathie

Epilepsie Myoclonique

Détérioration neurologique progressive

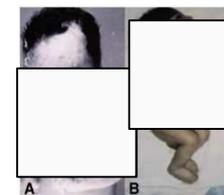
Ichthyose Congénitale

Hydrops fœtal



**D409H**

Anomalies des mouvements oculaires  
80% (< 20ans)  
Cyphose



*Sidransky E et al. 2004, 2012, 2015*  
*Mignot C et al. Brain development 2005*  
*Abramov A.Y et al. Lancet 1995*  
*Belmatoug N, Billette de Villemeur T Personal cases*  
*Stirnemann J, OJRD 2016 submitted.*

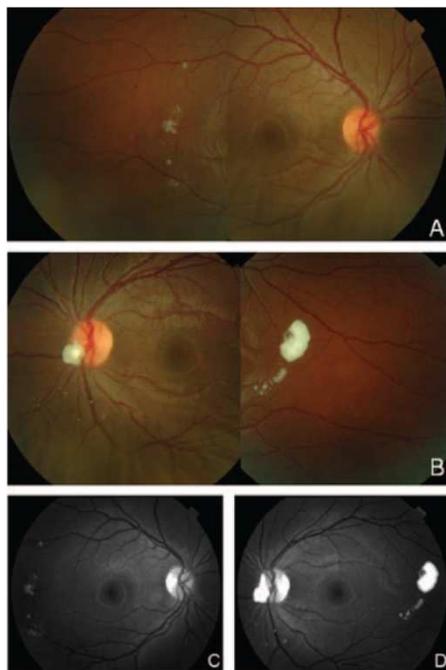
## Cas atypiques



Ankylose des  
sacroiliaques



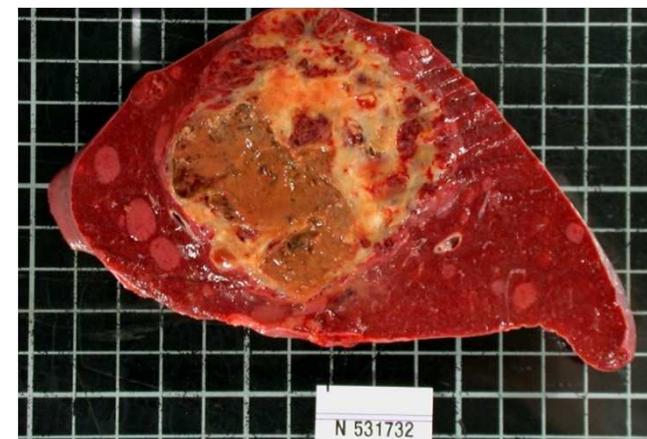
Pigmentation cutanée



Atteinte rétinienne



Ostéonécrose du  
calcanéum



Thrombopénie et splénomégalie  
persistantes malgré 4 ans de traitement  
enzymatique sur volumineuse rate  
nodulaire et cicatricielle

## Survie et mortalité

- **Survie : moins 10 ans comparée à la population générale, pas d'étude récente depuis la disponibilité de l'ERT**

- **Causes de décès avant le TES**

- Cirrhose, hypertension portale

- Atteinte pulmonaire, HTAP

- Infections (splénectomie)

- **Causes de décès depuis ERT**

- Myélome (RR; 5.5), Amylose (exceptionnelle)

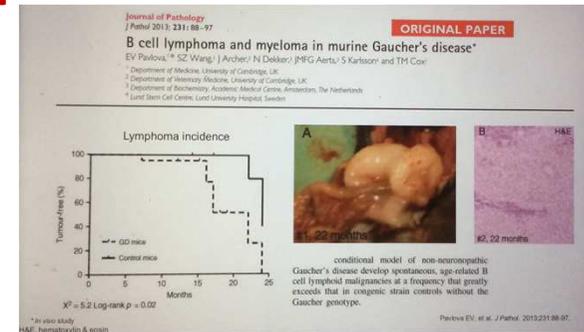
- Hémopathies lymphoïdes, autres hémopathies

- Hépatocarcinome (RR: 13.3) (plus fréquents chez les splénectomisés)

- Autres néoplasies ?, à discuter et à évaluer (mélanomes etc ?)

- Parkinson, démence à corps de Lewy

*Lachmann 2010, Zimran A, 2009, Grobois B, 2010, Stirnemann J, 2012*



# Parkinson et maladie de Gaucher

- Age au premier symptôme : 24 ans
- Intervalle dg de MG et MP : 26 ans
- Age MP : 50 ans
- Mois de sensibilité à la DOPA
- Démence à corps de Lewy

**MG < 70 ans; 5-7%**

**MG < 80 ans; 9-12%**

**Porteurs : 1,2 et 5,9 %**

**Non porteurs : 0,4 et 2.1%**

- **Autopsy and animal models**

- Abnormal  $\alpha$ -synuclein accumulation
- Immune cell activation (astroglia, microglia)
- Neuroinflammation
- Synaptic dysfunction
- Altered nigrostratal synaptic function
- Decreased dopamine release
- Role of Gcase

Gène L444P OR = 6,12

Gène 370S : OR = 3,16

*Joseph R et al, Cell, Volume 146, Issue 1, 8 July 2011, 37-52*

*Ginns EI, Molecular Genetics and Metabolism, 2014*

*Horowitz M, Mol Gen 2013*

## Traitement symptomatique

- **Antalgiques**
- **Ostéosynthèses, prothèses si ostéonécroses, fractures**
- **Splénectomie :**
  - rare depuis l'avènement du traitement enzymatique
  - indication : volumineuse rate, fibreuse, cicatricielle, thrombopénie persistante
  - vaccinations (pneumocoque, haemophilus)
- **Prise en charge hygiéno-diététique**
  - privilégier le calcium alimentaire, vitamines D, folates si carence
- **Ostéoporose : bisphosphonates à évaluer, peu d'études**
- **Activité physique, psychothérapie**
- **Education thérapeutique**

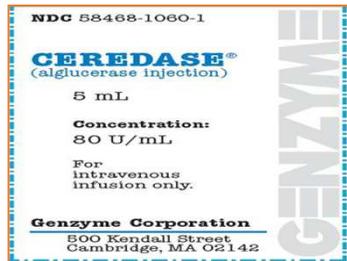
# Splénectomie

- **Risques**
  - **Ostéonécrose avasculaire**
  - **Cancer**
  - **HTAP, cirrhose**
  - **syndrome hépato pulmonaire, Risque d'infections à germes encapsulés**
  - **Lithiases de cholestérol**
- **Espérance de vie réduite de 4 ans/ non splénectomisés: phénotypes plus sévères ?**
- **Lié aux complications squelettiques, hépatiques et pulmonaires ?**

# Traitement spécifique

## Traitement Enzymatique Substitutif

1 Alglucérase  
 Enzyme  
 Pas disponible,  
 Trait de placenta  
 humain



1994 Imiglucérase  
**Genzyme**



2010 Velaglucérase alfa  
**Shire**



2012 Taliglucérase alfa  
**Protalix**

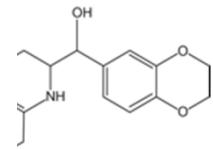


Traitement par réduction de substrat



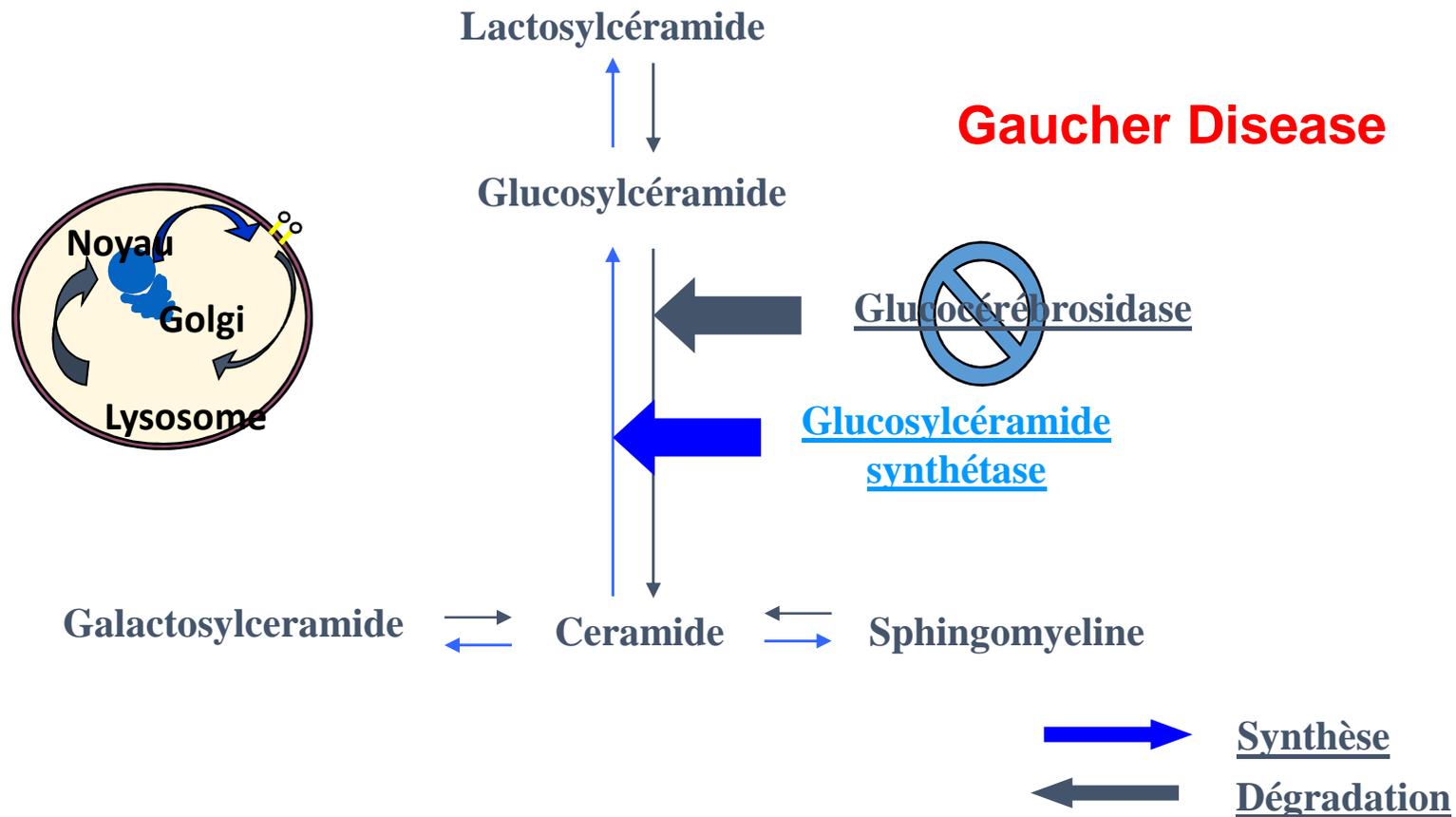
2004 Miglustat  
**Actelion**

Eliglustat  
**Genzyme**

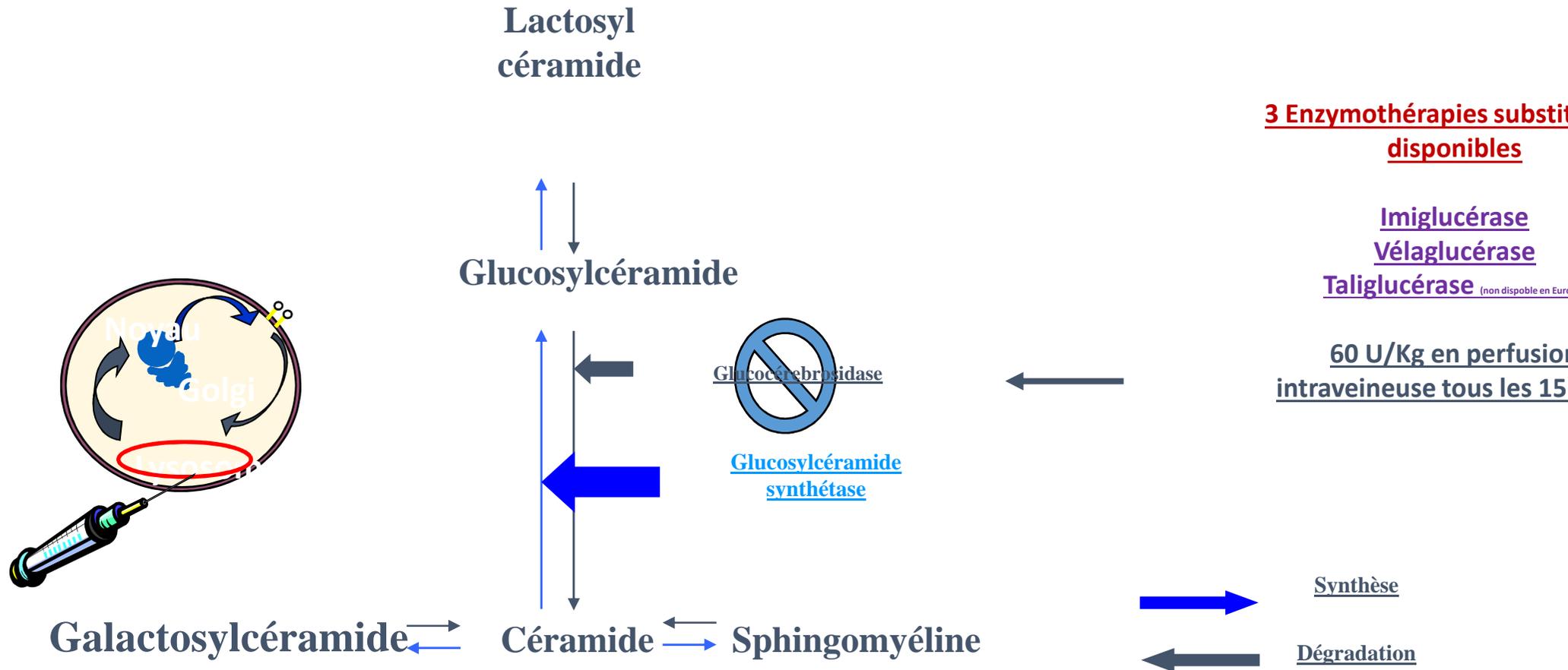


Traitement pharmacologique par les molécules  
 Chaperonnes  
 Recherche  
 Essais cliniques non concluants

# Traitement Spécifique



# Traitement Spécifique



# Inhibiteurs de Substrat Eliglustat et Miglustat

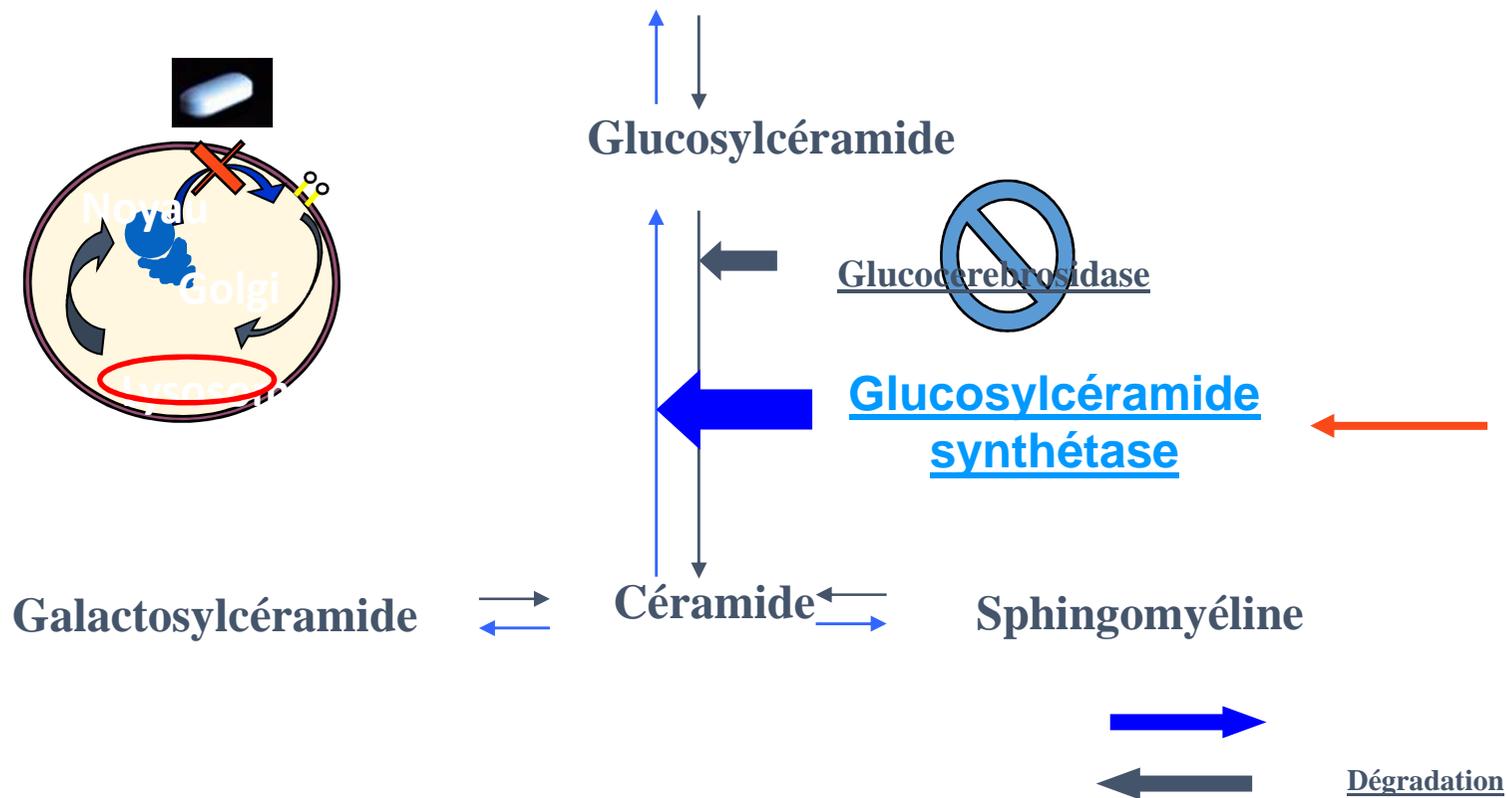
Inhibiteurs de Substrat  
Administration per os

**Miglustat**  
100 mg X 3  
Mauvaise tolérance  
digestive limitant son  
indication

**Eliglustat**  
cp à 100 mg  
La dose dépend du  
statut de  
métabolisation  
hépatique par le  
Cytochrome  
Nécessité de faire le  
génotypage du  
cytochrome 2D6

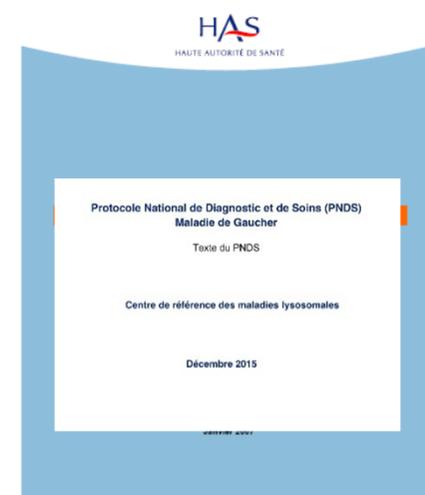
Limitations :  
interaction  
médicamenteuse  
Contre-indication si  
antécédent  
cardiaque, grossesse  
etc.

## Lactosylcéramide



# Quand traiter une maladie de Gaucher ?

- Type 1 et 3
- Atteintes symptomatiques **cliniquement**
- Anémie < **10g/dl**, plaquettes < **50 à 70 000/mm3**
- Atteintes osseuses asymptomatiques ?
- Concept de **maladie résiduelle, évolutive**
- Anomalies des biomarqueurs ?
- Investigations initiales et suivi évolutif
- Discussion multidisciplinaire **CETG**
- **PNDS 2015 (application Iphone)**



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

# Développement du Registre français de la maladie de Gaucher



ACCUEIL Patients Médecin Evaluation initiale Créer Visualiser Traitements Evénements/Antécédents BILAN Impression Mots de passe

PAGE D'ACCUEIL

Version Février 2009

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

## Registre Français Maladie de Gaucher

Centre de Référence des Maladies Lysosomales

Logiciel créé par  
D. Hamroun  
Laboratoire de Génétique  
Moléculaire. INSERM U827.  
Montpellier

**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale





## **Conclusions et perspectives**

- **Maladies très hétérogène, intérêt des registres**
- **Physiopathologie multifactorielle**
  - **Cancérogénèse**
  - **Neurodégénérescence**
- **Traitements :**
  - **Enzymatiques substitutifs ; bonne efficacité sur les paramètres hématologiques et l'organomégalie, moins bonne efficacité sur les lésions osseuses**
  - **Inhibiteur de substrat**
  - **Traitements coûteux non disponibles dans tous les pays**

- **Traiter avant les lésions irréversibles**
- **Traitement à vie**
  - **Généraliser le traitement à domicile; auto-perfusion**
  - **Programme d'Education Thérapeutique**
  - **Transition Enfant –Adulte**



Sabrina Mamine, infirmière , Programme ETP, Beaujon

- **Perspective**
  - **Inhibiteur de substrat qui passe la barrière méningée**
  - **Molécules chaperonnes**
  - **Enzyme entourée de substances résistantes à la digestion : amidon, etc.)**